文章编号: 1000-5404(1999) 12-0908-03

A型肉毒毒素对面肌痉挛疗效的初步研究

史树贵[1],罗明奎[2],邵淑琴[1],范文辉[1],雷光荣[1],陈康宁[1],蔡昌启[2] (第三军医大学: [1]附属西南医院神经内科; [2]基础医学部数学教研室;重庆 400038)

【提要】 目的:探讨 A型肉毒毒素对面肌痉挛的远期疗效及副作用。方法:对 122例面肌痉挛病人进行面部多点注射 A型肉毒毒素,对其疗效进行书信、电话或门诊随访。结果: A型肉毒毒素治疗的总有效率为 96.09% (172/179),副作用主要为短期上睑下垂、患侧眼流泪,复视;重复注射不能延长面肌痉挛的复发时间;其疗效与病程长短和病情严重程度有关,病程越长,病情越重,有效时间越短。结论: A型肉毒毒素对面肌痉挛是一种有效的治疗手段,但作用有限,反复注射不能控制其复发;病情越轻、治疗时间越早,疗效持续时间越长。

关键词 面肌痉挛;肉毒毒素

中图法分类号 R746.905.3; R971.92 文献标识码 A

面肌痉挛 (Hemifacial spasm, HFS)又称面肌抽搐,过去认为其病因不明或为功能性疾病,其治疗长期困扰医学界。自 1995年来我科采用 A型肉毒毒素 (Botulinum toxin A, BTX)对该类病人进行治疗,取得较满意疗效,但对该药的远期疗效、副作用、重复注射能否使疾病根治等缺乏经验,文献报道极少,因此我们进行了前瞻性的系统观察及随访。现报道如下。

1 对象及方法

1.1 临床资料

HFS病人 122例,男 42例,女 80例,年龄 17~71岁,平均 (48.35±12.44)岁,病程 2个月至 30年,平均 4.23年,平均发病年龄 46岁,其中 5例为面神经炎后发病,余病因不明。进行 BTX治疗前 11例行茎乳孔处面神经阻滞术,有效 10例,疗效持续 2~10月, 106例曾进行针灸及中药、维生素等治疗无效。

1.2 治疗方法

采用卫生部兰州生物制品研究所生产的 A型肉毒毒素针剂,行面部肌肉多点注射,平均每点注射 3~4 U,其中 33例注射 2次以上,最多注射 4次,共注射 179人次。

1.3 疗效标准及评价

疗效评价采用病人自评和医生评分 2种方法进行,所有病人均按 Albert等[1]痉挛强度分级。疗效评定:病人注射后评分下降 1级以上为有效。

1.4 统计学处理

采用 Spur医学统计程序包进行处理。

2 结果

2.1 统计学处理结果

122例 HFS病人年龄符合正态分布,平均发病年龄为 (46.01±11.35)岁,均数和方差的 95%可信限区间分别为 (43.98, 48.05)和 (101.66, 168.62)。

2.2 病程与疗效的关系

经单因素方差分析, $P(F, 6, 6) = 0.001137 < 0.01$,说明各均值间有非常显著差异;提示病程长短与疗效之间有明显关系,病程越长,疗效持续时间越短,见表 1。

表 1 122例面肌痉挛病人第 1次注射后病程与疗效之间的关系

Tab 1 The relations between the course and duration of improvement after first injection in HFS patients (n= 120)

	Course(year)						
	≤1	1~2	2~3	3~4	4~6	6~10	>10
n	28	25	20	15	14	9	11
Duration of improvement(week)	25.80±8.18	23.26±6.80	21.43±8.80	19.92±9.60	17.34±8.20	14.96±5.10	16.83±5.90

2.3 重复注射与疗效的关系

分析 33例注射 2次以上的病人每次注射后的有效时间,经单因素方差分析, $P > 0.05$,说明重复注射不能延长 BTX的有效时间,见表 2。

作者简介: 史树贵,男, 1968.11.30生,云南省陆良县人,硕士,主治医师,主要从事脑血管病方面的研究,发表论文 9篇。电话: (023)68753786

收稿日期: 1998-12-29;修回日期: 1999-04-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2　33例重复注射 2次以上的患者各次注射的平均疗效

Tab 2　Durarion of improvement following every injection of 33 HFS patients

No. of injection	1st (n= 33)				2nd (n= 33)				3rd (n= 19)				4th (n= 5)			
Severity	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
No. of severity	0	0	17	16	0	4	20	9	0	0	12	7	0	1	3	1
Duration of improvement(week)	21.2± 7.67				25.79± 6.86				23.53± 9.68				26.79± 5.01			

2.4　病情严重程度与疗效的关系

179人次经 BTX治疗后病情严重程度与疗效之间的关系,见表 3,经单因素方差分析,$P(F, 2, 2)$= 0.00413< 0.01,说明疗效之间相差非常显著,即病情越轻,注射后疗效持续时间越长。

表 3　179人次病情严重程度与疗效之间的关系

Tab 3　The relations bwteen the severity and the durarion of improvement of 179 injections

Severity	0~ 1	2	3	4
n	0	21	74	84
Duration of improvement(week)	——	29.62± 10.66	25.04± 8.89	19.67± 7.32

2.5　病人治疗后的转归

经相依配对 $r\times r$ χ^2检验,$\chi^2(3)$= 861.306> $\chi^2_{0.01}$= 11.345, P < 0.01说明经 BTX治疗后,病情显著减轻,与治疗前差异非常显著,179人次治疗中,除 7人次无效外,其余均有效,有效率为 96.09%,见表 4

表 4　BTX治疗 179人次 HFS病人的转归

Tab 4　The prognosis of 179 injections of BTX

Pre-injection(n)	Post-injection(n)			
	0~ 1	2	3	4
0~ 1(0)	0	0	0	0
2(21)	21	0	0	0
3(74)	40	29	5	0
4(84)	37	37	8	2
Total 179	98	66	13	2

2.6　主要副作用

治疗后出现患侧上睑下垂 148例次,占 82.68%;流泪 67例次,占 37.43%;口角向对侧歪斜 152例次,占 84.92%,注射后数小时即可出现,最长持续至注射后 10周;18例次治疗后出现复视,占 10.06%,注射后数小时即可发生,最长持续至注射 3周。

3　讨论

HFS为原因不明的局部肌张力障碍之一,其发病机制不明,临床治疗非常困难,BTX局部注射是目前最为有效的治疗方法,80年代初国外首先应用于临床,国内 1993年开始使用[2]。

BTX通过阻滞神经元乙酰胆碱的释放而使肌肉松驰,由于局部用药,迅速起效,持续时间较长,故目前已用于治疗面肌痉挛、痉挛性斜颈、Parkinson病晚期的局部肌张力障碍[3]等。

我们观察的 122例患者,平均年龄 48.35岁,平均发病年龄 46岁,与国内报道[4]相似,但国外报道其发病年龄为 50~ 80岁,是否为种族差异尚不明确。病因学方面,有无面神经炎史与 HFS发病无关,既往经多种方法治疗效差,说明其发病机制复杂。最近研究认为[4,5],Willis环及其邻近动脉变异为主要病因。目前认为该病不具遗传性,但我们观察到母女同患此病的病例,母亲 59岁,就诊时病情为 4级,女儿 28岁,患病 2月,就诊时为 2级。

文献报道 BTX对 HFS的疗效一般为 20周,最长 26周。我们观察 179例次该病患者,疗效最短半月,最长 40周,平均 23.06周,说明该药短期疗效甚佳。通过 33例重复注射的总体疗效研究发现,各次注射的平均疗效之间无显著差异(P > 0.05),说明重复注射不能延长复发时间,与最近国外报道[6]一致。BTX对部分患者无效,其原因可能为:① 重复注射产生免疫抗体导致抗药性[7];② 重复注射后影响药物吸收[8]。由于上述局限,目前国外已研制出选择性封闭 N型 Ach受体的免疫毒素,该毒素疗效更佳、持续时间更长,可望成为治疗局限性肌张力障碍的主要药物。

我们发现,就诊时病情严重程度与药物疗效有明显关系,与 Chen等[9]研究结果一致。此外,我们还发现,病程长短与疗效亦有明显关系,可能与 HFS的发病规律有关,因为 HFS早期仅表现为眼睑下局部轻微抽动,后逐渐波及眼、口轮匝肌。提示病程越长,病情越重,从而要求病人必须早期治疗。

文献[10]报道 BTX治疗 HFS的副作用为暴露性角膜炎、复视、睑下垂、流泪增多等。本组病例的副作用主要为睑下垂、流泪增多、病侧面肌瘫痪,发生率与国外报道大致相同,但复视的发生率较高,可能与我们局部用药量较大、或注射深度较深致药物局部扩散累及眼外肌所致,但有作者认为复视的发生是由于部分病

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

人对药物更为敏感,及 BTX在这些病人中更易扩散到眼外肌所致。对此我们将进一步研究。

参考文献

[1] Albert W, Kim B S J. Management of hemifacial spasm with botulinum A toxin [A]. Jankovic J, Hallett M. Therapy of botulinum toxin [M]. New York: Marcel Dekker, 1994. 353- 359.

[2] 汤晓芙,万新华. A型肉毒毒素治疗局限性肌张力障碍与面肌痉挛 [J].中华神经科杂志, 1996, 29(2): 111- 114.

[3] Albanese A, Maria G, Bentivoglio A R, *et al*. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin[J]. Mov Disord, 1997, 12(5): 764- 766.

[4] 刘好文,李 娜,田成林,等. A型肉毒毒素治疗 118例面肌痉挛的疗效观察 [J].中华神经科杂志, 1998, 31(4): 207 - 209.

[5] Jespersen J H, Dupont E, Gelineck J, *et al*. Hemifacial spasm: Magnetic resonance angiography [J]. Acta Neurol Scand, 1996, 93(1): 35- 38.

[6] Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin A(Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: A report of 175 cases [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64(6): 751- 757.

[7] Hott J S. Dalakas M C, Sung C, *et al*. Skeletal muscle-specific immunotoxin for the treatment of focal muscle spasm[J]. Neurology, 1998, 50(2): 485- 491.

[8] Eleopra R, Tugnoli V, De Grandis D. The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: The role of muscle activity in humen[J]. Mov Disord, 1997, 12 (1): 89- 94.

[9] Chen R S, Lu C S, Tsai C H. Botulinum toxin A injection in the treatment of hemifacial spasm [J]. Acta Neurol Scand, 1996, 94(3): 207- 211.

[10] Wutthiphan S, Kowal L, O'Day J, *et al*. Diplopia following subcutaneous injections of botulinum A toxin for focial spasms[J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1997, 34(4): 229- 234.

(编辑 陈聪连)

Study of the treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin type A

SHI Shu-gui, LUO Ming-kui, SHAO Shu-qing, FAN Wen-hui, LEI Guang-rong, CHENG Kang-ling, CAI Chang-qi (Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract Objective: To study the long term therapeutic effects of botulinum toxin type A on hemifacial spasm. Methods: 122 cases of hemifacial spasm were treated with botulinum toxin type A and followed up through letters, telephone calls or personal visits. Results: The efficient rate was 96.09% (172/179 injections) in the 122 cases. The main side effects were ptosis, lacrimation and diplopia. The duration of improvement was not prolonged with consecutive injections after the first 4 injections. Patients with more severe spasm and longer course were apt to have a shorter period of remission. Conclusion: Botulinum toxin type A is an effective therapy for hemifacial spasm, which is limited with its short duration of action. Patients with less severe spasm and shorter course may have a longer period of remission.

Key words hemifacial spasm; butolinum toxin type A

(上接 907页)

胃癌的主要手段,确诊率可达 90%以上,但也可能漏诊,临床怀疑残胃癌的患者,胃镜检查阴性要反复复查。脱落细胞检查对诊断亦有一定帮助。

残胃癌的治疗:一般主张残胃癌不管肿瘤大小和部位均应行全胃切除术,因为整个残胃均可能发生残胃癌,而胃镜检查难以发现所有病灶,故难以确定切除范围[2]。如有可能应行根治性切除术,重点应清扫贲门两侧、胃左动脉区、胰腺区等淋巴结,必要时联合切除胰体尾、脾、肝左叶等。

关键词 残胃癌;外科手术

中图法分类号 R735.2 文献标识码 B

参考文献

[1] Pointner R, Wetscher G J, Gadenstatter M. Gastric remnant cancer has a better prognosis than primary gastric cancer[J]. Arch Surg, 1994, 129(6): 615- 617.

[2] 陈洪来,赵存新,武春荣,等.胃溃疡内外科治疗的远期癌率分析 [J].中华医学杂志, 1993, 73(3): 172- 173.

(编辑 冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net