

A型肉毒毒素治疗肝豆状核变性所致严重扭转痉挛的近期疗效观察

胡纪源 王训 李凯 胡文彬 韩咏竹 程楠 杨任民

【摘要】 目的 观察国产A型肉毒毒素治疗肝豆状核变性所致的严重扭转痉挛的近期疗效。方法 选取严重扭转痉挛的该病患者32例,在驱铜治疗的同时,对扭转痉挛肢体的肌腹多点分层深部注射A型肉毒毒素,并用Ashworth量表评定扭转痉挛严重程度。结果 32例患者治疗前后Ashworth量表评分:治疗前 3.56 ± 0.50 ,治疗后 2.06 ± 0.76 ,疗后明显减轻($P < 0.01$)。治疗后显效18例(56.25%),好转14例(43.75%),有效率100%。6例患者被注射的肢体出现短期轻度肌无力,仅1例患者注射后出现晕厥反应。结论 该疗法操作简单、疗效确切、不良反应少,可以明显减轻患者痛苦。

【关键词】 肝豆状核变性;A型肉毒毒素;扭转痉挛;痛性强直性痉挛

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2010.05.019

Observation of the recent clinical therapeutic effect of botulinum toxin A type for injection on hepatolenticular degeneration patients with serious torsion spasm

Hu Jiyuan, Wang Xun, Li Kai, et al

The Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230061, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical therapeutic effect of Botulinum Toxin A Type for Injection on hepatolenticular degeneration patients with serious torsion spasm. **Methods** For HLD patients with serious torsion spasm and unsatisfactory effects of oral therapy, we gave multi-point and multi-layer deep injection to muscle bellies of torsion spasm limbs with Botulinum Toxin A Type for Injection based on decopper therapy. Degrees of torsion spasm were evaluated by Ashworth scale before and after treatment. **Results** The score by Ashworth scale was 3.56 ± 0.50 before treatment and 2.06 ± 0.76 after treatment. These patients with serious torsion spasm were magnificently improved after treatment($P < 0.01$). After therapy, 18 cases acquired significant effect(56.25%), 14 patients' conditions were improved(43.75%). For these patients, 6 cases occurred temporary mild amyasthenia with limbs by injection and only 1 cases occurred apopsychia after injection. **Conclusion** The results showed that Botulinum Toxin A Type for Injection has advantages of simple operation, significant regulatory effect and few adverse reactions, and it can greatly reduced the pain for HLD patients with serious torsion spasm.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Botulinum toxin A Type; Torsion spasm; Painful tonic seizure

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称Wilson病,系由于铜在体内异常大量沉积,临床可出现急慢性肝、脑等脏器损害的症状,扭转痉挛是该病的常见症状之一。我院从2001年1月至2009年5月采用A型肉毒毒素局部注射治疗了32例HLD所致严重扭转痉挛的患者,获得了满意的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入组标准:①所有患者均为住院的HLD患者,有肝和(或)脑损害症状、角膜K-F环(+)、血清铜蓝蛋白明显降低($< 200 \text{ mg/L}$)、血清铜氧化酶明显降低($< 0.02 \text{ OD}$)及尿铜增高($> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$),均符合HLD诊断依据^[1];②病情严重程度按改

良goldstein分级 $\geq$ Ⅲ级;③伴有剧烈而频繁的痛性强直性痉挛发作;④用安坦、卡马西平、氯硝西泮或其他肌松剂后扭转痉挛改善均不明显。本组32例,男性18例,女性14例,年龄(15.1 ± 6.3)岁,病程(2.3 ± 0.9)年;按HLD临床分型:扭转痉挛型22例,脑内脏型10例;按改良Goldstein严重程度分级:Ⅳ级18例,Ⅲ级14例^[1]。具体临床表现:全身扭转痉挛者22例,一侧肢体扭转痉挛者10例,32例患者均伴有剧烈而频繁的痛性强直性痉挛发作,表现阵发性局部肌肉痉挛明显加重、疼痛难忍,因而呻吟哭泣、大汗淋漓。

1.2 治疗方法 所有患者在使用二巯基丙磺酸钠、中药肝豆片等综合驱铜治疗的同时,采用A型肉毒毒素治疗。具体用法:取0.9%氯化钠按 20 U/ml A型肉毒毒素冻干粉制剂(商品名:衡力,100 U/瓶,兰州生

物制品研究所生产),让助手反复屈伸痉挛肢体的关节数次,使痉挛肌肉的肌腹更饱满,注射部位皮肤常规消毒后,在痉挛肌肉的肌腹中央部位,根据肌组织大小,选择多点分层深部肌肉注射,每点注射 10~50 U,每周注射 1 次,在扭转痉挛明显缓解时终止疗程。

每次注射前均需回抽注射器没有回血方可注入药液,注射后每个注射点必须用消毒棉签压迫数十秒以免皮下出血,注射完毕后观察 30 min,注意患者有无特殊不适。常规准备肾上腺素等抢救用药以便在出现过敏反应时使用。

1.3 疗效评估 由专门选定的主治医师应用 Ashworth 量表^[2]对患者注射治疗前及治疗后每天观察患者肢体痉挛程度和疼痛的变化,判定疗效出现的时间。扭转痉挛疗效评价分为 3 个水平:显效,肌张力明显降低,相应关节活动幅度明显增大,痛性强直性痉挛发作消失,扭转痉挛改善超过 II 级;好转,肌张力有所降低,相应关节活动幅度较前增大,痛性强直性痉挛发作减少减轻,扭转痉挛改善超过 I 级;无效,扭转痉挛无改善。

1.4 统计方法 治疗前后严重程度分级评定采取自身对照 t 检验,分类变量资料统计采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 32 例患者共注射 A 型肉毒毒素 82 次,平均注射 2.56 次(每例患者 2~4 次),每例注射 A 型肉毒毒素平均剂量 550 U(每次剂量 200~400 U)。注射后扭转痉挛好转开始的时间为 (3.65 ± 1.27) d。32 例中,显效 18 例(56.25%),好转 14 例(43.75%),有效率达 100% ($P < 0.01$)。注射治疗 1 个月前后行 Ashworth 量表严重程度分级评定对比:治疗前 IV 级 18 例、III 级 14 例,治疗后 III 级 10 例、II 级 14 例、I 级 8 例;治疗前平均分级 3.56 ± 0.50 ,治疗后平均分级 2.06 ± 0.76 ,治疗后分级降低 ($P < 0.01$)。疗效持续时间均大于 2 个月。

2.2 不良反应 近期为注射时局部刺痛和注射点皮下瘀斑(15/82),少数患者(6/32)数天后出现被注射的肢体短期轻度肌无力,仅 1 例患者注射后出现晕厥反应,经平卧和静脉注射 50% 葡萄糖后即恢复正常。

3 讨论

HLD 较常见的临床类型有扭转痉挛型,我们以往

常规采用大剂量安坦治疗肌张力障碍取得一定疗效,但是对严重的扭转痉挛效果欠佳。这类患者常常伴有痛性强直性痉挛发作,采用卡马西平等治疗起效缓慢,且半数以上患者疗效较差,且卡马西平对严重肝脏损害及血白细胞降低者均不适用,而 HLD 患者常常有肝脏损害及血细胞降低,故用药受到一定的限制。

A 型肉毒毒素能抑制周围运动神经末梢突触前膜乙酰胆碱释放,引起肌肉的可逆性松弛性麻痹,主要用于治疗局限性肌张力障碍和肌肉痉挛^[3],该疗法在国内已经开展十余年,但用于 HLD 所致的严重扭转痉挛尚未见报道。

此次我们选取对口服卡马西平等药物治疗效果欠佳的严重扭转痉挛的肝豆状核变性患者,在综合驱铜治疗的基础上,对扭转痉挛肢体的肌腹多点分层深部注射国产 A 型肉毒毒素,大部分患者注射后数天扭转痉挛症状就开始好转,如患者注射 1 次后效果不满意且无明显副作用,可于 1 周后再重复注射。深部躯干肌定位困难时,可采用肌电引导下对有高频、高幅异常电活动的肌肉进行注射。一般注射 2~3 次扭转痉挛和痛性抽搐即可长时间缓解,每例注射 A 型肉毒毒素平均剂量 550 U(每次剂量 200~400 U)。注射治疗 1 个月前后行严重程度分级评定对比,治疗前平均分级 3.56 ± 0.50 ,治疗后平均分级 2.06 ± 0.76 ,治疗后扭转痉挛明显好转 ($P < 0.01$),有效率达 100%。该疗法不良反应少,仅 6 例患者出现被注射的肢体短期轻度肌无力,仅 1 例患者注射后出现晕厥反应。

我们体会到,A 型肉毒毒素深部肌肉注射治疗肝豆状核变性所致的严重扭转痉挛,操作简单,疗效确切,不良反应少,起效后疗效持续时间长(在整个住院期间均可缓解),可以明显减轻患者痛苦和促进肢体功能康复,值得在临床推广。

参考文献

- [1] 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:167.
- [2] Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve*, 1997, 6:129.
- [3] 汤晓芙, 万新华, 黄光, 等. A 型肉毒毒素治疗局限性肌张力障碍和肌肉痉挛. *中华神经科杂志*, 1999, 32(3):135.

(2009-12-20 收稿 2010-02-24 修回)