

A 型肉毒毒素治疗三叉神经痛

宋金辉, 丁旭东, 黄璨, 洪艳, 陈华先, 王凤敏, 张贵斌

【摘要】 目的:观察 A 型肉毒毒素治疗三叉神经痛(TN)的临床疗效。方法:选取 57 例 TN 患者,随机分为 A、B 2 组。A 组 28 例患者口服卡马西平片治疗;B 组 29 例在疼痛部位及扳机点周围皮下注射肉毒毒素治疗。治疗后 1、3 及 6 个月时随访,行简式 McGill 疼痛问卷表(SF-MPQ)及生活质量评价量表(SF-36)评分,并观察不良反应。结果:治疗中脱落 7 例,A 组 3 例,B 组 4 例。与治疗前 3 个月 SF-MPQ 及 SF-36 平均分作为基础水平比较,治疗 1、3 及 6 个月后 2 组 SF-MPQ 评分明显下降,SF-36 明显上升($P<0.01$),B 组表明更明显($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗过程中,A 组出现不适患者多于 B 组。结论:A 型肉毒毒素疼痛点皮下注射治疗 TN 发作作用高峰 1~3 个月,维持时间 6 个月,且临床疗效显著,不良反应轻微。

【关键词】 三叉神经痛; A 型肉毒毒素

【中图分类号】 R49;R745.1+1 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2012.01.007

Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Trigeminal Neuralgia SONG Jin-hui, DING Xu-dong, HUANG Li, et al. Department of Neurology, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, China

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of botulinum toxin type A (BTX-A) for trigeminal neuralgia. Methods: Forty-seven cases of trigeminal neuralgia were randomly divided into two groups, receiving Carbamazepine tabs (control group, A), and subcutaneous injection of BTX-A (therapy group, B), respectively. The onset of trigeminal neuralgia, severity of trigeminal neuralgia, as well as side effects in patients with trigeminal neuralgia were recorded by the use of questionnaire, and compared before and 6 months after treatment. Results: The short form McGill Pain Questionnaire and Quality of Life Scale scores were significantly different before and 1, 3 and 6 months after treatment in both two groups. There was significant difference in the short form McGill Pain Questionnaire and Quality of Life Scale scores between groups A and B 1, 3 and 6 months after treatment ($P<0.05$). Conclusion: BTX-A has therapeutic effects on trigeminal neuralgia with few side effects.

【Key words】 trigeminal neuralgia; botulinum toxin type A

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是一种严格限制于三叉神经一支或多支的反复发作的疼痛,以短暂的单侧电击样疼痛为特征,疼痛突然发生和突然停止,给患者机体和心理带来严重伤害。TN 对普通药物治疗效果欠佳。国外研究报道 A 型肉毒毒素(Botulinum toxin type A, BTX-A)治疗 TN 有良好效果^[1]。本研究采用 BTX-A 疼痛点皮下注射治疗 TN,并随访观察其临床疗效和不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月~2010 年 12 月本院神经内科门诊及住院部就诊的 TN 患者 57 例,均有典型

的 TN 症状及体征^[2],顽固性 TN 发作时需要服用止痛药,排除头颅 MRI 有占位性病变、重症肌无力、Eaton-Lambert 综合征、运动神经元病、过敏体质、孕妇、严重的心肝肾等重要脏器功能异常、严重认知功能及精神障碍、哮喘史、发热、感染性疾病及近 1 周内使用过某些加重神经肌肉接头传递障碍药物的患者,均经医院伦理委员会审核通过,患者签署知情同意书。按随机数字表法将 57 例患者分为 2 组。①A 组 28 例,男 13 例,女 15 例;年龄 18~59 岁,平均 40.2 岁;病程 1~5 年,平均 3.3 年;疼痛均为单侧,左 13 例,右 15 例;第 1 支受累 5 例,第 II 支 7 例,第 III 支 6 例,第 1、II 支同时受累 6 例,第 II、III 支同时受累 4 例。②B 组 29 例,男 14 例,女 15 例;年龄 19~62 岁,平均 41.2 岁;病程 1~5 年,平均 3.1 年;疼痛均为单侧,左 13 例,右 16 例;第 1 支受累 4 例,第 II 支受累 8 例,第 III 支受累 6 例,第 1、II 支同时受累 6 例,第 II、III 支同时受累 5 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义。

收稿日期:2011-10-13

作者单位:湖北医药学院附属襄阳医院神经内科,湖北 襄阳 441000

作者简介:宋金辉(1979-),男,主治医师,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:丁旭东。

1.2 方法 A 组患者口服卡马西平片,首次剂量 100 mg,每日 2 次,逐日增加剂量 100 mg,至能控制疼痛发作止,最大剂量每日 1000 mg。疼痛控制后逐渐减量。B 组选用兰州生物制品研究所生产的注射用 BTX-A(冻干结晶品),每支含 100 U,置于 2~8℃ 冰箱保存。使用时用 0.9% 氯化钠溶液稀释至 25 U/mL,用 1 mL 注射器在疼痛最明显的位置及扳机点周围皮下注射,进针深度约 0.1 cm,各注射点间隔 1.5 cm,每点注射剂量为 5 U,总剂量一般为 (70±25)U。疼痛剧烈发作给予双氯芬酸钠对症治疗。

1.3 评定标准 ①问卷调查:治疗前后对 2 组患者进行简式 McGill 疼痛问卷量表(Short-form of McGill pain questionnaire, SF-MPQ)及生活质量评价量表(The MOS item short from health survey, SF-36)评分^[3-4]。SF-MPQ 由疼痛分级指数、目测类比评分及现有疼痛强度分级 3 部分组成,根据患者主观标记相应分值,总分越高说明疼痛越严重;SF-36 评定生活质量,包括 36 个问题,8 个维度,总分越高说明生存质量越好。②临床症状:记录 2 组患者 TN 发作严重程度、发作持续时间、发作频率以及使用止痛药物情况。治疗后 1 个月对上述指标进行随访。此后每月门诊或电话随访。以治疗前 3 个月 TN 发作情况作为基础水平,将治疗后 TN 发作的情况与其作比较,并通过心电图、肝肾功能等指标的检测作为评价治疗的安全性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后及组间比较 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗中脱落 7 例, A 组 3 例, B 组 4 例。

治疗后 1, 3 及 6 个月时简式 SF-MPQ 评分 2 组均显著低于治疗前, SF-36 评分显著高于治疗前; 与 A 组比较, B 组表现更明显。见表 1。

在治疗 1~6 个月后, 2 组疼痛发作频率较治疗前 3 个月的基础水平明显减少, 发作持续时间缩短, 疼痛发作时需使用的原止痛药片数明显减少, B 组更少于 A 组。见表 2。

治疗后 A 组于 2~3 d 起效, 随访 3 个月时 22 例有效; 6 个月时 18 例有效; 9 个月时仍有 10 例未复发, 维持平均作用时间为 3 个月。B 组于 7~10 d 起效, 随访 3 个月时 25 例有效; 6 个月时 23 例有效; 9 个月时仍有 11 例未复发, 维持平均作用时间为 5 个月。

治疗过程中, A 组有 13 例患者出现不同程度头晕、嗜睡等不适, 停药后缓解; B 组有 3 例出现注射部位疼痛, 未予任何处理, 均在 1 周后消失。治疗 6 个月

后复查血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等, 2 组均未见明显异常。

表 1 2 组治疗前后 SF-MPQ 及 SF-36 评分比较分, $\bar{x} \pm s$

组别	量表	治疗前	治疗后(月)		
			1	3	6
A 组 (n=25)	SF-MPQ	79.4±12.5	54.9±9.6 ^a	58.8±7.1 ^a	62.6±9.0 ^a
	SF-36	32.7±13.4	83.9±12.6 ^a	69.3±10.1 ^a	66.5±9.4 ^a
B 组 (n=25)	SF-MPQ	78.6±13.1	46.3±7.9 ^{ac}	28.6±3.4 ^{ac}	35.3±4.9 ^{ac}
	SF-36	31.5±12.7	89.6±9.4 ^{ab}	85.3±8.2 ^{ac}	81.5±5.4 ^{ac}

与治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与 A 组同时段比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

表 2 2 组患者治疗前后服用止痛药片数比较 片, $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后(月)		
			1	3	6
A 组	25	33.2±1.5	9.1±1.4 ^a	8.2±1.2 ^a	13.6±1.3 ^a
B 组	25	30.3±1.6	8.5±1.0 ^{ab}	5.6±1.4 ^{ac}	11.2±1.5 ^{ac}

与治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与 A 组同时段比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

3 讨论

TN 表现三叉神经分布区内短暂的反复发作的剧痛。其病因尚未完全明了, 周围学说认为病变位于半月神经节到脑桥部分, 是由于多种原因引起的压迫所致。中枢学说认为 TN 为一种感觉性癫痫样发作, 异常放电部位可能在三叉神经脊束核或脑干, 发病机制仍在探讨中。较多学者认为是各种原因引起三叉神经局部脱髓鞘产生异位冲动, 相邻轴索纤维伪突触形成或产生短路, 轻微痛觉刺激及中枢传出冲动均经过短路传入, 如此叠加造成三叉神经痛发作^[2]。

BTX-A 是肉毒杆菌在繁殖过程中分泌的一种 A 型毒素, 对兴奋型神经介质有干扰作用, 临床上主要用于治疗肌肉痉挛、角弓反张、脑瘫、斜视等。Bohluli 等^[5]报道 15 例 TN 患者经 BTX-A 治疗后疼痛发作频率和发作严重程度均获得不同程度缓解, 其中 7 例疼痛完全消失, 不需要任何止痛药物。

本研究中 B 组 25 例患者接受 BTX-A 注射治疗后, 随访 6 个月, 发现 BTX-A 能明显改善 TN 的症状, 患者发作严重程度较治疗前明显减轻, 发作持续时间显著缩短, 生活质量评分显著提高, SF-MPQ 评分显著降低, 进一步证实 BTX-A 对 TN 的治疗作用, 并且与治疗 TN 的经典药物(卡马西平)的 A 组比较差异有明显的统计学意义。与 Turk 及 Zuniga 等^[6-7]学者报道一致。

BTX-A 治疗 TN 机制尚未完全明确, 可能通过: ①作用于神经肌肉接头突触前膜, 抑制神经递质乙酰胆碱释放, 产生化学性去神经支配和松弛肌肉的作用^[8]。②作用于肌梭 Ia 传入纤维降低肌梭活性从而

调节感觉反环^[9]。③抑制神经肽类释放,抑制神经源性炎症,减少传入三叉神经脊束核的冲动^[10]。④逆向传入中枢神经系统,直接调节P物质、脑磷脂的表达,直接抑制三叉神经-血管系统的活性,影响中枢疼痛调节系统,从而缓解疼痛^[11]。

目前大量临床研究均未发现BTX-A治疗引起全身性或严重的不良反应。本研究中3例出现注射部位疼痛,未予任何处理均在1周后消失。6个月后患者复查血、尿常规,肝肾功能,心电图均未见明显异常。

BTX-A治疗TN近期疗效确切,不良反应少,药效持续时间长,可作为药物控制效果不佳的TN的一种治疗新途径,相关大样本多中心临床应用研究有待进一步深入。

【参考文献】

- [1] Brenner SR. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia [J]. Neurology, 2006, 66: 1458—1459.
- [2] 贾建平. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009, 334—335.
- [3] 罗跃嘉. 简化 McGill 疼痛评分表的临床应用评价[J]. 中国康复, 1992, 7(4): 160—164.
- [4] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109—113.
- [5] Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 111: 47—50.
- [6] Turk U, Ilhan S, Alp R, et al. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia[J]. Clin Neuropharmacol, 2005, 28: 161—162.
- [7] Zuniga C, Diaz S, Piedimonte F, et al. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2008, 66: 500—503.
- [8] Dodick DW. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside [J]. Headache, 2003, 43: 25—33.
- [9] Gobel H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis [J]. J Neurol, 2004, 251: 18—111.
- [10] Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management [J]. Headache, 2003, 43: 9—15.
- [11] Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy [J]. J Neurol, 2004, 251: 11—17.

作者·读者·编者

《中国康复》杂志重要启事

随着联合国“残疾人权利国际公约”在各国落实,世界卫生组织已公布“CBR 指南”,世界卫生大会将通过“残疾与康复报告”,我国在逐步实现“人人享有康复”。自然灾害增强了人们康复意识,国家卫生部将康复纳入基本医疗,一个康复事业的新阶段,正在到来,康复治疗队伍必将更加壮大。因应这种变化,《中国康复》增加康复治疗方面的报道力度,内容可涉及临床各学科,包括内科(心脑血管疾病、肺功能障碍、糖尿病等的康复治疗)、外科(颅脑外伤恢复期、骨和关节术后的康复治疗等)、妇科(产后的康复)、儿科(婴幼儿生长发育运动、脑瘫等的康复)、残疾人支具支架的制作应用等。为此恳请各大医院康复医学科及相关学科的医务人员,将你们临床医疗、科研、教学的经验撰写为文章投给《中国康复》编辑部,我们将为您搭建一个互相交流、学习的平台,并对您的文章择优、提前刊登。

希望《中国康复》成为广大康复工作者、康复医生、治疗师的重要阵地,成为大家的朋友。我们将竭力为大家服务,为康复治疗学科的发展贡献力量。