

肉毒毒素治疗痉挛性构音障碍的研究进展

张卓玉 综述 靳令经 审校

同济大学附属同济医院神经内科,上海市 200065

摘要: 局部注射肉毒毒素逐渐成为痉挛性构音障碍的首选治疗方式,随着应用研究的不断积累,其注射导引方式日益多样化,所需剂量及长期疗效等问题逐步清晰。本文归纳总结了近年来肉毒毒素治疗痉挛性构音障碍的技术进展,包括注射导引方式的选择、注射剂量的确定及长期重复治疗的效果。

关键词: 痉挛性构音障碍; 肉毒毒素 A; 治疗; 进展

痉挛性构音障碍(spasmodic dysphonia, SD)是一种发音时喉部肌肉异常痉挛导致声带运动异常的局灶性肌张力障碍,其发病原因及病理机制尚未被阐明^[1]。根据发声时声带的位置将其分为内收型(adductor spasmodic dysphonia, ADSD)、外展型(abductor spasmodic dysphonia, ABSD)及混合型(mixed spasmodic dysphonia, MSD)。表现为发音时音调异常,可伴有噪音中断及震颤等,通常仅影响会话,而不影响哭、笑等情感表达及咳嗽等其他喉部功能。其治疗主要包括保守治疗(言语训练、心理治疗及口服药物等)、肉毒毒素(botulinum toxin, Btx)注射治疗及手术治疗^[2]。其中,Btx治疗SD由Blitzer于1984年首次应用^[3],1998年后我国也逐渐开展了相关治疗。近年来,在Btx注射治疗SD的导引方式、注射剂量、反复治疗后的长期疗效等方面的研究越来越深入。

1 Btx 已经成为 SD 的首选治疗方式

Btx通过抑制乙酰胆碱的量子式释放,可以使靶肌肉因暂时性失去神经支配而降低收缩能力,因此被广泛应用于局限性肌张力障碍等疾病的治疗^[4]。Btx可分为A~G七型,其中A型Btx(Btx-A)毒力强、稳定、不良反应小,因而被广泛被用于实验研究和临床,也是目前治疗SD的首选方式;对Btx-A产生抗体者可尝试Btx-B治疗,但后者作用时间短,气息声等不良反应较Btx-A持续时间长^[5]。

经各种定位技术将Btx-A注射至异常痉挛的喉肌,能有效改善患者的发音。不同SD类型患者需注射不同肌肉。①ADSD约占80%以上,主要由

于发声时以甲杓肌为主的内收肌异常收缩引起声门过度内收,致使音质紧张呈痉挛样发声、噪音中断(以元音为主)^[6],因此,常注射甲杓肌以减少声带的过度内收。②ABSD较为少见,由于发声时环杓后肌痉挛使声门闭合不全,引起患者声音低哑、间断性气息声(以辅音为主)及发声无力,因此,常注射环杓后肌减弱声门的开放。③MSD极少见,兼有上述二型的特征。通常,Btx在注射后30h起效,一次注射疗效维持3~4个月,可反复注射,1~2周内可能有气息声、饮水呛咳等不良反应^[7,8]。

2012年Mendelsohn等^[9]对比了Btx治疗和手术治疗(喉返神经内收肌支切断+颈袢分支吻合术)的疗效,发现采用主观评价标准二者无差异。Silverman等^[10]对比了单纯Btx治疗和Btx联合嗓音治疗二种方式的治疗效果,发现二者疗效无显著差异,嗓音治疗没有使患者疗效增加。由于药物治疗的疗效有限,且存在不良反应大等问题,目前应用较少,缺少相关对照研究^[11]。以上均表明Btx注射仍然是目前治疗SD的标准方案。近年来的研究热点集中在如何提高Btx治疗的疗效,即如何在最小副作用下达到最佳治疗效果。

2 注射 Btx 的导引方法

随着定位技术的不断发展及相关临床资料的不断增多,注射Btx治疗SD可以通过肌电图引导、点触法(根据体表解剖位置注射)、间接喉镜下经口或鼻注射、纤维喉镜引导注射等多种方式实现。

2.1 经皮肌电图导引注射

经皮肌电图导引注射为治疗SD的标准方法,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000481)

收稿日期:2015-03-25;修回日期:2015-06-23

作者简介:张卓玉(1993-),女,本科在读,主要从事运动障碍性疾病的研究。

通讯作者:靳令经(1975-),男,副主任医师,医学博士,主要从事运动障碍性疾病的临床及基础研究。

临床应用较广泛。①ADSD: 颈前正中环甲膜处插入电极针,向上向外各45度进针2 cm刺入甲杓肌,在肌电图监视下嘱患者发音/i/或屏气,观察到肌电图示运动单位电位(motor unit potential, MUP)振幅明显增加、募集活动异常活跃、干扰相呈密集束状放电后,注入一侧甲杓肌。②ABSD: 颈前正中环甲膜处向后刺入电极针,当电极针抵环状软骨板后,稍退针2~3 mm,将针前端稍向外侧偏斜5~10度再抵环状软骨板,稍用力即可刺透环状软骨板,有落空感表明针已透过该板刺入一侧环杓后肌,在肌电图监视下嘱患者深吸气,EMG示环杓后肌MUP振幅明显增加,募集活动异常活跃,注入一侧环杓后肌^[12]。

经皮肌电图引导注射的最大优点是能够精确定位最佳注射部位,准确的剂量注入减少了邻近肌肉受影响带来的不良反应。但缺点是反复穿刺寻找最佳位置可能需要较长时间,给患者带来痛苦,且需要肌电图设备及技术人员辅助。

2.2 根据体表解剖位置定位经皮注射

根据解剖标志注射穿刺方法同EMG引导下注射,但无肌电图引导。这一方法操作迅速、目标部位的确定仅依靠操作者的进针感觉。Fulmer等^[13]统计分析了64位患者共417次的Btx注射,对比了此方法和肌电图引导下注射的疗效及不良反应,发现二者的疗效及不良反应无差异。

此盲法注射的优点是迅速、直接,患者不适感较轻。缺点是要求操作者有丰富的经验和高超的技术水平,且肥胖患者寻找体表解剖标志较为困难。

2.3 经皮纤维喉镜引导注射

随着纤维喉镜的广泛应用,经其引导注射治疗SD逐渐增多。电子喉镜下暴露患者双侧声带,颈前正中环甲膜处插入注射电极,纤维电子喉镜监控下,自声带下缘向甲杓肌注射BTX^[14](ABSD则注入环杓后肌)。2014年Kim等^[15]将30个从未接受过任何治疗的ADSD患者随机分为2组,对比了纤维喉镜引导和肌电图引导下经皮注射的疗效及不良反应,发现二组间无明显差异。另一研究团队Bielamowicz等^[16]对比了ABSD患者经纤维喉镜引导和肌电图引导的疗效及不良反应,同样发现二组间无显著性差异。因此,纤维喉镜引导逐渐成为可行的导引注射方式之一。

经皮纤维喉镜引导注射的优点是操作直观、便捷,是耳鼻咽喉科医生能够熟练运用的操作。缺点

是咽喉部的麻醉及纤维喉镜经口或鼻粘膜会给患者带来不适。

以上方式均可用于治疗SD,对于有丰富经验的医生而言,现有研究尚未发现不同亚型中哪一种方式的治疗效果明显优于其他方式,该项治疗可能涉及神经科、五官科医生,不同的操作者应选择自己最熟悉的或实际可行的导引方式注射。

3 Btx 注射范围、剂量及浓度选择

Btx治疗SD时,注射剂量因不同治疗者的经验、患者病情及治疗的不同阶段而具有较大差异,如何调整注射剂量,使治疗效果最大化及不良反应最小化始终是探索的重点。Btx-A治疗SD的剂量多小于10 U,远低于其致死量(3000 U)^[17],但由于SD注射部位的肌肉负责声带开闭,相关肌肉瘫痪后可能会导致窒息或声门闭合障碍,所以不能把其他部位剂量的安全性直接用到SD治疗上。

3.1 首次注射 Btx 推荐剂量

对于从未接受过Btx-A的患者,其首次注射的剂量需慎重考虑。

3.1.1 ADSD患者 Blitzer等^[18]统计的1300名SD患者中,ADSD患者双侧甲杓肌注射的平均剂量为0.9 U/侧;单侧注射的患者平均剂量为1.5 U/侧;单侧交替注射者需间隔2周注射。根据患者的治疗效果,Blitzer从最初建议采用单侧甲杓肌注射3 U改为建议双侧甲杓肌各注射1 U/侧^[19]。2011年Novakovic等^[6]对133例ADSD患者的治疗效果进行评估,平均注射剂量为BTX-A:1.17 U(0.02~10 U),BTX-B:218.6 U(25~500 U)。2014年Nerurkar等^[20]报道了印度ADSD患者的Btx-A注射剂量,平均4.2 U/侧。2013年Rosow等^[21]比较了双侧甲杓肌注射1.25 U/侧与2.5 U/侧两组患者的疗效及不良反应,发现较小剂量注射组患者气息声等不良反应的持续时间明显缩短且二组疗效基本相同,因此,Rosow亦推荐对于ADSD患者采用双侧小剂量注射。

3.1.2 ABSD患者 Blitzer等^[18]推荐首次注射剂量为单侧注射3.75 U,2周后据疗效可进行对侧注射0.6~2.5 U。Nerurkar等^[20]报道的印度ABSD患者平均注射剂量为4.6 U,其推荐注射剂量为4 U。ABSD类型的治疗效果欠佳,Cyrus等^[22]发现环甲肌和甲杓肌参与ABSD的异常活动,并报道了注射环甲肌后明显改善ABSD症状的病例。另外,其他喉内肌的代偿反应也可能是疗效欠佳的原因

之一。因低发病率和欠佳的治疗效果,其推荐的注射剂量调整不大;MSD 患者根据发音异常模式参考上述剂量选择注射肌肉,目前对 ABSD、MSD 患者的更佳治疗方式以及 ABSD 和 ASD 是否为同一局灶性肌张力障碍的不同表现方式仍在探索中。上述研究表明,推荐 ASD 患者采用双侧小剂量注射,约 1 U/侧;ABSD 患者采用单侧注射,约 3.75 U/侧。

3.2 影响注射剂量的因素

患者对肉毒毒素的反应存在个体化差异,其症状严重程度与所需注射剂量并不直接成正比^[23],医师在治疗过程中需不断寻找适合该患者的剂量使达到最大疗效。这个过程可能持续数月至数年(约 1~5 次)。

2014 年 Young 等^[24]研究发现,患者 BMI 指数、总体身体健康情况与注射剂量成正相关,年龄、社会因素对注射剂量无影响。BMI > 25 的患者注射剂量几乎是 BMI < 25 的 2 倍;用简明生活质量量表(SF-36)评价不合并嗓音震颤 ASD 患者整体健康状况,其值越高则患者需要 Btx 的剂量越大;这一现象可能与肥胖者锌(Zn)水平低下有关;同时体育活动者可通过增加血浆中 Zn 含量而降低了细胞内 Zn 水平,因而需要更大剂量 Btx。

需要注意的是,必须考虑到患者职业的因素。Blitzer 等^[18]报道,对于歌手型喉肌张力障碍者需采取较小剂量注射,平均注射剂量 0.25 U/侧(治疗中所用最小剂量为 0.05 U/侧);患者在注射 Btx 后痉挛发作的频率和强度均减少。此类患者注射的 Btx 用量远低于普通患者,可能因为即使很小量的 Btx 注射引发的化学去神经效应也会影响歌手歌唱质量,使音量降低,音域减小,泛音减少。

因此,医生可根据患者的 BMI 指数、身体健康情况、职业需求等因素来调整 Btx 用量,争取在 1~3 次注射后即达到最佳效果。

3.3 Btx 稀释浓度

同等 Btx 剂量下浓度越低,需要注射的溶液总量就越多,向周围临近肌肉或组织扩散的越多,引起不良反应的可能性就越大。目前注射通常将单点总溶液量控制在 0.1 ml。有研究提出^[25],在影响 BTX 的安全性方面,Btx 的稀释比例比 Btx 的剂量更为关键;据此推测,用 10 ml 生理盐水稀释 100 Ubtx(1 U/0.1 ml)比用 5 ml 生理盐水稀释 100 Ubtx(1 U/0.05 ml)注射治疗 ASD 的不良反

应会更多。但目前尚缺乏相应的对照研究。

4 长期注射 Btx 的疗效

由于一次 Btx 注射作用持续 3~4 月,故而患者需定期接受注射治疗,从颈部肌张力障碍等的治疗经验来看,规则重复治疗时 Btx 长期疗效普遍保持稳定^[26]。

2014 年 Rosow 等^[27]对 211 个 SD 患者所有治疗周期进行分析,发现最佳注射剂量呈稳定趋势;性别、年龄、吸烟状况不会影响剂量调整的次数;唯一影响注射剂量的是已经接受注射的次数:随着注射次数的增加,注射剂量改变的可能性越小,也就是说,随着最佳剂量的确定其注射剂量也趋于稳定。

部分研究提示年龄较大的患者(尤其超过 70 岁)治疗效果欠佳^[28]。亦有研究提示长期治疗后,可能有平均注射剂量略增且间隔时间缩短的现象发生^[29]。

5 结论及展望

随着对 SD 患者诊治的增加及研究的深入,近年来研究表明,Btx 注射是 SD 治疗的首选方法;ASD 患者宜采用双侧小剂量注射,ABSD 宜采用单侧注射;最佳注射剂量与患者 BMI 指数、总体健康状况呈正相关,并应考虑患者的职业需求;注射前稀释宜采用较小量稀释液。对于经验丰富的医生,各种引导 BTX 注射的方法间疗效无显著性差异,医生应结合自身及实际情况进行选择,其长期疗效稳定。现阶段我国尚缺乏痉挛性构音障碍大宗病例的报道,其最佳注射方案尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Murry T. Spasmodic Dysphonia: Let's Look at That Again. *J Voice*, 2014, 28(6): 694-699.
- [2] 陈兆和,高下.耳鼻咽喉头颈科临床经验与技术创新.南京:东南大学出版社,2012,379-382.
- [3] Blitzer A, Brin M, Fahn S, et al. The use of Botulinum toxin in the treatment of focal laryngeal dystonia (spastic Dysphonia). *Laryngoscope*, 1988, 98: 193.
- [4] Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)*, 2012, 4(10): 913-939.
- [5] Novakovic D, Waters HH, D'Elia JB, et al. Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: Longitudinal functional outcomes. *Laryngoscope*, 2011, 121(3): 606-612.
- [6] Christy L. Spasmodic Dysphonia: a Laryngeal Control Disorder.

- der Specific to Speech. *J Neurosci*, 2011, 31(3): 793-797.
- [7] 徐文. 痉挛性发声障碍的治疗. 听力学及言语疾病杂志, 2012, 20(6): 518-520.
- [8] 徐洁洁. 痉挛性发声障碍病因及治疗概述. 听力学及言语疾病杂志, 2012, 20(6): 521-522.
- [9] Mendelsohn AH, Berke GS. Surgery or Botulinum Toxin for Adductor Spasmodic Dysphonia: A Comparative Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2012, 121(4): 231-238.
- [10] Silverman EP, Garvan C, Shrivastav R, et al. Combined Modality Treatment of Adductor Spasmodic Dysphonia. *J Voice*, 2012, 26(1): 77-86.
- [11] 于萍. 痉挛性发声障碍的研究现状. 听力学及言语疾病杂志, 2012, 20(6): 512-517.
- [12] 杨式麟, 何平, 吕素清. 喉麻痹与喉肌痉挛. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1995, 30: 143-145.
- [13] Fulmer SL, Merati AL, Blumin JH. Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: Comparison of two techniques. *Laryngoscope*, 2011, 121(9): 1924-1928.
- [14] 王家佳. 纤维电子喉镜辅助下肉毒毒素 A 治疗内收型痉挛性发音障碍. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(7): 601-602.
- [15] Kim JW, Park JH, Park KN, et al. Treatment Efficacy of Electromyography versus Fiberscopy-Guided Botulinum Toxin Injection in Adductor Spasmodic Dysphonia Patients: A Prospective Comparative Study. *Sci World J*, 2014, 2014: 327928.
- [16] Bielamowicz S, Squire S, Bidus K, et al. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(5 Pt 1): 406-412.
- [17] 王荫春. 注射用 A 型肉毒毒素(衡力)临床应用研究进展 2011-2010 十年国内论文精选. 兰州生物制品研究所, 2011, 403-405.
- [18] Blitzer A. Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 28-30.
- [19] Hallett M, Benecke R, Blitzer A, et al. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon*, 2009, 54(5): 628-633.
- [20] Nerurkar NK, Banu TP. Spasmodic dysphonia: a seven-year audit of dose titration and demographics in the Indian population. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(7): 649-653.
- [21] Rosow DE, Parikh P, Vivero RJ, et al. Considerations for Initial Dosing of Botulinum Toxin in Treatment of Adductor Spasmodic Dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(6): 1003-1006.
- [22] Cyrus C, Bielamowicz S, Evans FJ, et al. Adductor muscle activity abnormalities in abductor spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 124(1): 23-30.
- [23] Tanner K, Roy N, Merrill RM, et al. Spasmodic dysphonia: onset, course, socioemotional effects, and treatment response. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(7): 465-473.
- [24] Young DL, Halstead LA. Relationship of laryngeal botulinum toxin dosage to patient age, vitality, and socioeconomic issues. *J Voice*, 2014, 28(5): 614-617.
- [25] Restivo DA, Marchese-Ragona R. Safety of botulinum toxin for dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 2014, 50(5): 869-870.
- [26] Ruiz PJ, Castrillo JC, Burguera JA, et al. Evolution of dose and response to botulinum toxin A in cervical dystonia: a multicenter study. *J Neurol*, 2011, 258(6): 1055-1057.
- [27] Rosow DE, Pechman A, Saint-Victor S, et al. Factors Influencing Botulinum Toxin Dose Instability in Spasmodic Dysphonia Patients. *J Voice*, 2015, 29(3): 352-355.
- [28] Cannito MP, Kahane JC, Chorna L. Vocal aging and adductor spasmodic dysphonia: response to botulinum toxin injection. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(1): 131-151.
- [29] Chinosornvatana N, Tan M, Woo P. Adductor Spasmodic Dysphonia-Changes in dosing after prolonged injections. *Laryngoscope*, 2011, 121(S4): S168.