

· 临床研究 ·

A 型肉毒毒素注射联合红外偏振光治疗慢性偏头痛的疗效观察

宋金辉 丁旭东 黄璠 洪艳 陈华先 张贵斌

【摘要】 目的 探讨彩超水囊引导下 A 型肉毒毒素注射联合红外偏振光治疗慢性偏头痛的临床价值。**方法** 选取 91 例慢性偏头痛患者,按随机数字表法分为 4 组:对照组(A 组,共 22 例)应用尼莫地平片治疗慢性偏头痛 2 个月;红外偏振光治疗组(B 组,共 22 例)应用红外偏振光治疗慢性偏头痛,共治疗 50~60 d;肉毒毒素治疗组(C 组,共 24 例)应用彩超水囊引导下额肌、颞肌及枕肌等肌肉 A 型肉毒毒素肌肉注射治疗慢性偏头痛;联合治疗组(D 组,共 23 例)同时应用彩超水囊引导下额肌、颞肌及枕肌等肌肉 A 型肉毒毒素肌肉注射联合红外偏振光治疗慢性偏头痛,红外偏振光治疗 50~60 d。研究时间持续 6 个月,调查每例慢性偏头痛患者治疗前 3 个月、治疗后 1、3 和 6 个月头痛发作情况,行偏头痛残疾程度评估问卷(MIDAS)评分及生活质量评价量表评分,比较慢性偏头痛发作频率、发作持续时间、发作严重程度、使用止痛药物情况及其慢性偏头痛恢复状况,并观察其不良反应。**结果** 治疗中脱失 11 例,A 组 3 例,B 组 2 例,C 组 4 例,D 组 2 例。A 组、B 组与 C 组及 D 组治疗后 1、3 和 6 个月后偏头痛残疾程度评估问卷评分显著低于治疗前评分,差异有统计学意义($P < 0.01$);生活质量评价量表评分显著高于治疗前评分,差异有统计学意义($P < 0.01$)。D 组在治疗后 1、3 和 6 个月,MIDAS 评分及生活质量评价量表评分与 A 组、B 组与 C 组治疗后 1、3 和 6 个月比较,差异有统计意义($P < 0.05$)。2 例出现头昏,未予任何处理均在 2 周后消失,21 例患者注射后额纹、鱼尾纹不同程度变浅或消失。**结论** 彩超水囊引导下 A 型肉毒毒素肌肉注射联合红外偏振光治疗慢性偏头痛发作临床疗效显著,不良反应轻微,值得临床推广。

【关键词】 超声检查,多普勒,彩色; 超声检查,介入性; 偏头痛,慢性; 肉毒毒素类,A 型; 红外偏振光

The effect of botulinum toxin type A combined with infrared polarized light for the treatment of chronic migraine SONG Jin-hui, DING Xu-dong, HUANG Li, HONG Yan, CHEN Hua-xian, ZHANG Gui-bing. Department of Neurology, Xiangyang Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, China
Corresponding author: DING Xu-dong, Email: dingxd1018@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of local injection of botulinum toxin A (BTX-A) combined with infrared polarized light for patients with chronic migraine (CM). **Methods** Ninety-one patients with CM were randomly divided into 4 groups. Group A served as the control group in which Nimodipine was used to treat CM ($n = 22$); in group B infrared polarized light was used to irradiate the area of the CM for 50 to 60 d ($n = 22$); in group C subcutaneous injections of BTX-A were used ($n = 24$); and in group D infrared polarized light irradiation of the affected area was combined with subcutaneous injections of BTX-A ($n = 23$). The onset of headaches, their severity, quality of life, as well as side effects were recorded using the migraine disability assessment scale (MIDAS) and the short form of the medical outcomes study form (MOS-SF). The results obtained before and after 6 months of treatment were compared. **Results** Both of MIDAS and MOS-SF assessment showed significant differences before treatment and after 1, 3 and 6 months of treatment in all groups. After 1, 3 and 6 months of treatment, the MIDAS and MOS-SF results revealed statistically significant differences between groups A and D, as well as between groups B and C. **Conclusion** BTX-A injection combined with infrared polarized light exerts significant therapeutic effects on CM with few side effects.

【Key words】 Ultrasonography, Doppler, color; Ultrasonography, interventional; Migraine, chronic; Botulinum toxin, type A; Infrared polarized light

偏头痛是一种常见的神经血管性疾病,表现为发作性、偏侧、中重度、搏动样头痛,可伴恶心呕吐,声光刺激或日常生活可加重偏头痛。慢性偏头痛(chronic migraine, CM)为患者偏头痛每月头痛发作超过 15 d,连续 3 个月或 3 个月以上,并排除药物过量引起的头痛。目前慢性偏头痛普通药物治疗效果欠佳。国外研究^[1-2]对 A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)治疗慢性偏头痛疗效报道结论不一,红外偏振光治疗慢性偏头痛的国外研究也鲜有报道。本研究采用彩超水囊引导下 BTX-A 肌肉注射联合红外偏振光治疗 91 例慢性偏头痛病例,取得一定疗效,有一定的创新性,报道如下。

对象与方法

一、一般资料

纳入标准:①符合国际头痛协会 1988 年拟订的头痛诊断标准^[3];②头痛发作病史在半年以上;③平均每个月发作 2 次以上;④头痛症状(发作频率及严重程度)相对稳定;⑤患者服药在半年内相对固定不变;⑥头颅 CT 及 MRI 检查未发现异常;⑦经医院伦理委员会审核通过,且所有患者均签署知情同意书。

排除标准:①其他疾病引起的头痛;②重症肌无力、Eaton-Lambert 肌无力综合征、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;③严重认知功能障碍、精神障碍、哮喘史;④发热、感染性疾病;⑤近 1 周内有用某些加重神经肌肉接头传递障碍的药物病史。

选取 2009 年 1 月至 2010 年 12 月本院神经内科门诊及住院部就诊且符合上述标准的慢性偏头痛患者 91 例,其中男 26 例,女 65 例,年龄 19~45 岁,平均 36.9 岁;病程 1~9 年,平均 6.5 年;有 15 例患者头痛发作时伴恶心、呕吐或畏光、畏声等症状,20 例头痛发作时需要服用止痛药。所有患者在接受治疗前均行血常规、尿常规、肝肾功能、心电图和脑电图等检查。采用随机数字表法将入选者分为对照组(口服尼莫地平片,22 例)、光疗组(采用红外偏振光治疗,22 例)、肉毒毒素组(采用 BTX-A 治疗,24 例)和混合组(采用 BTX-A 联合红外偏振光治疗,23 例),2 组的性别、年

龄、疼痛程度组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

二、治疗方法和随访

对照组:口服尼莫地平片 30 mg,每日 3 次,治疗疗程均达 2 个月。光疗组:采用 BPM-Ⅲ-1 型红外偏振光治疗仪(北京产),对偏头痛局部进行照射,功率控制在 70%~80%,照射与间歇的时间比为 2:3,每点照射 5~6 min,每日治疗 1 次,每次取 5~6 点,总计 30 min,10 次为 1 个疗程,共治疗 5~6 个疗程。肉毒毒素组:选用的注射用 BTX-A 为冻干结晶品(兰州生物制品研究所生产),每支含 100 U,置于 2~8℃ 冰箱保存;使用时用生理盐水稀释至 25 U/ml 注射治疗,用 1 ml 注射器注射;根据疼痛部位,一般选择额肌、颞肌及枕肌等肌肉多点注射,注射点间隔 1~2 cm;每点注射剂量为 5 U,总剂量一般为 (75±20) U。混合组:采用 BTX-A 疼痛点肌肉注射和红外偏振光联合治疗,方法同光疗组和肉毒毒素组,共治疗 5~6 个疗程。

彩色超声引导的操作步骤^[4]:①体位摆放,患者取仰卧或俯卧位暴露头部;②常规碘伏消毒待注射部位皮肤,待皮肤干燥后,彩超仪探头涂适量耦合剂;③用注射器抽取生理盐水约 50 ml,注入水囊,放在探头和皮肤之间,改善超声图像清晰度;④在彩超定位图的引导下,明确拟注射的肌肉及其横截面积,确定注射点及剂量;⑤于探头旁进针,将 BTX-A 准确注入选定的肌肉。在超声直视下,根据肌肉的厚度可进行分层注射(2 层或 3 层),注意避开血管和神经。

注射前对患者行偏头痛残疾程度评估问卷(migraine disability assessment questionnaire, MIDAS)^[5]及健康调查简表(the MOS item short form health survey, SF-36)^[6]评分,记录慢性偏头痛发作严重程度、发作持续时间、发作频率、伴随症状以及使用止痛药物情况;注射后 1 个月对患者上述指标进行随访,此后每月门诊或电话随访。

三、疗效评定标准

以治疗前 3 个月发作情况作为基础水平,将治疗后头痛发作的情况与其作比较。根据慢性偏头痛发作严重程度、发作持续时间、发作频率、伴随症状改善以及使用止痛药物情况,在治疗前及治疗后 1、3 和 6 个

表 1 4 组慢性偏头痛患者的一般情况

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(年)	发作部位(例)			发作先兆(例)		部位(例)		发作频率(d)	持续时间(h)	疼痛视觉模拟评分(分)
		男	女			额部	眶部	枕部	有	无	单侧	双侧			
对照组	22	6	16	37.7±8.2	6.4±0.9	12	8	2	4	18	7	15	17.2±3.6	7.2±2.6	4.3±1.6
光疗组	22	7	15	36.9±7.9	6.3±0.7	13	6	3	3	19	8	14	18.5±4.1	6.9±2.4	4.0±1.5
肉毒毒素组	24	6	18	38.2±8.1	5.9±0.6	12	9	3	4	20	7	17	19.2±3.9	7.0±2.5	4.1±1.3
混合组	23	7	16	36.5±8.0	6.1±0.8	11	9	3	4	19	8	15	18.7±3.8	7.1±2.2	4.2±1.5

月使用 MIDAS 和 SF-36 评分对患者进行疼痛及生存质量测定,观察慢性偏头痛的临床疗效,并通过对患者心电图、肝肾功能等指标的检测以评价治疗的安全性。MIDAS 包括 5 项问题,询问患者在过去 3 个月中所有头痛发作干扰和妨碍患者日常或/和工作的天数,以天数计分;SF-36 评估生活质量包括躯体功能、躯体角色、肌体疼痛、总的健康状况、活力、社会功能、情绪角色和心理卫生等 8 个领域。

四、统计方法

本研究所得数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

本研究观察 6 个月期间因搬迁、工作调动等原因失访 11 例,其中对照组 3 例,光疗组 2 例,肉毒毒素组 4 例,混合组 2 例。最终完成随访研究患者 80 例(表 2)。

一、治疗前、后 MIDAS 及 SF-36 评分比较

4 组患者治疗后 1、3 和 6 个月的中 DAS 评分显著低于治疗前水平,差异有统计学意义($P < 0.01$),SF-36 评分显著高于治疗前水平,差异有统计学意义($P < 0.01$)。混合组患者在治疗后 1、3 和 6 个月的中 DAS 及 SF-36 评分分别与其余 3 组治疗后同时段比较,差异有统计意义($P < 0.05$)。详见表 2。

二、治疗前、后临床疗效分析

80 例慢性偏头痛患者中,4 组治疗后 1、3 和 6 个月,其疼痛发作频率较治疗前 3 个月基础水平明显减少,差异有统计学意义($P < 0.01$),每次发作持续时间较治疗前 3 个月基础水平显著缩短,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后疼痛发作时需使用原止痛药的片数与治疗前比较明显减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

三、治疗不良反应

80 例慢性偏头痛患者中光疗组均未见明显不良反应;肉毒毒素组中 2 例出现头昏,未予任何处理均在 1 周后消失,10 例患者注射后额纹、鱼尾纹不同程度变浅

或消失;混合组中 11 例患者注射后额纹、鱼尾纹不同程度变浅或消失。

讨 论

慢性偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病,发病率为 5% ~ 10%,特征是发作性中重度搏动样头痛,一般持续 4 ~ 72 h,可伴有恶心呕吐,声光刺激可加重,安静休息可有缓解。迄今尚未完全清楚其发病机制。

BTX-A 是肉毒杆菌在繁殖过程中分泌的一种 A 型毒素,它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。目前,国外已有临床研究^[7-8]对 BTX-A 治疗慢性偏头痛的效果进行验证,但结论不一致。目前 BTX-A 联合红外偏振光治疗慢性偏头痛的相关报道鲜见报道。

本研究红外偏振光治疗组及 BTX-A 治疗组分别与自身治疗前比较,MIDAS 评分显著低于治疗前评分,差异有统计学意义($P < 0.01$),SF-36 评分较治疗前基础水平显著提高,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明红外偏振光治疗和 BTX-A 治疗均能减轻慢性偏头痛患者疼痛症状,生活质量有所提高。21 例慢性偏头痛患者接受 BTX-A 注射联合红外偏振光治疗后,经 6 个月的随访发现,联合治疗后 1、3 和 6 个月,分别与其余 3 组同时段比较,MIDAS 评分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),SF-36 评分显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明联合治疗比单独红外偏振光治疗及单独 BTX-A 治疗的疗效更优,且优于对照组传统的药物尼莫地平治疗。联合治疗更能明显改善慢性偏头痛的疼痛症状,明显减少其发作频率和减轻其发作的严重程度,使发作持续时间显著缩短,更能明显改善患者身心状态提高生活质量,说明治疗效果更好。BTX-A 注射联合红外偏振光治疗能集合多模式治疗的优点,产生叠加的治疗作用。而单纯的红外偏振光治疗和单独 BTX-A 治疗起效较慢,单独红外偏振光治疗一般需照射 5 ~ 7 次才开始显效。单独 BTX-A 治疗一般于 7 ~ 10 d 起效,作用高峰在 1 个月左右。BTX-A 注射联合红外偏振光治疗起效大约在 5 ~ 7 d 左右,镇痛效果优于单独红外偏振光治疗。

表 2 4 组患者治疗前、后 MIDAS 和 SF-36 评分情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后 1 个月		治疗后 3 个月		治疗后 6 个月	
		MIDAS	SF-36	MIDAS	SF-36	MIDAS	SF-36	MIDAS	SF-36
对照组	19	68.4 ± 12.5	33.6 ± 13.1	53.2 ± 9.3 ^{ab}	80.6 ± 10.6 ^{ab}	37.9 ± 7.1 ^{ab}	78.3 ± 9.1 ^{ab}	41.6 ± 9.0 ^a	74.5 ± 8.4 ^a
光疗组	20	67.5 ± 11.3	32.8 ± 11.1	51.7 ± 8.1 ^{ab}	82.6 ± 9.4 ^{ab}	35.9 ± 6.4 ^{ab}	79.5 ± 8.3 ^{ab}	39.5 ± 8.0 ^a	75.5 ± 8.2 ^a
肉毒毒素组	20	68.1 ± 12.7	32.6 ± 12.4	47.2 ± 7.9 ^{ab}	83.1 ± 10.1 ^{ab}	33.9 ± 5.0 ^{ab}	82.1 ± 8.6 ^{ab}	37.6 ± 6.3 ^a	77.5 ± 7.1 ^a
混合组	21	67.6 ± 13.1	31.3 ± 12.7	40.5 ± 7.4 ^a	89.6 ± 9.4 ^a	27.2 ± 3.4 ^a	87.3 ± 7.2 ^a	30.3 ± 4.5 ^a	82.5 ± 5.6 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.01$;与混合组治疗后同时段比较,^b $P < 0.05$

BTX-A 治疗慢性偏头痛机制尚未完全明确,可能通过:①BTX-A 通过阻断 SNARE 蛋白水平来松弛肌肉及对肌梭的作用产生的镇痛效果^[9];②BTX-A 通过抑制神经肽(CGRP、P 物质)的释放,抑制神经源性炎症,减少冲动的传入^[10-11];③逆向传入中枢神经系统,直接调节 P 物质、脑磷脂的表达,直接抑制神经-血管系统的活性,影响中枢疼痛调节系统,从而缓解头痛^[12]。BTX-A 可能通过多种机制缓解慢性偏头痛,有待进一步研究。红外偏振光治疗头作用于星状神经节,可扩张血管,改善血液循环,抑制交感神经的兴奋性,阻断疼痛的恶性循环;红外偏振光照射痛点时,可改变血管通透性,减低炎症物质的渗出速度和程度,减轻充血和水肿;同时舒张局部血管,加速血流,促进炎症渗出物的吸收及炎性的细胞的浸润消散,从而缓解疼痛^[13]。

作为一项肌肉注射定位的新技术,彩超无创伤、无痛苦、分辨力高,靶肌肉及其周围的神经血管能清晰显像。超声下肌肉为低回声,肌腱呈管状高回声线条(纤维状),肌肉筋膜表现为高回声;高频超声波分辨力高,靶肌肉及其周围的神经血管清晰可见,而水囊可减少探头对针尖的影响,水囊可固定皮肤与针的位置,同时可改善超声图像清晰度。水囊制作简单可在临床广泛应用。本研究采用的彩色多普勒超声仪可完全满足定位要求,在此设备引导下,操作者不仅可以准确地定位方法的进针途径;既能到达靶肌肉,又能避开周围的血管和神经。本技术可操作性强,安全有效,值得推广。

目前大量临床研究均未发现 BTX-A 联合红外偏振光治疗引起全身性或严重的不良反应,本研究中 2 例出现头昏,未予任何处理均在 2 周后消失,21 例患者注射后额纹、鱼尾纹不同程度变浅或消失。

慢性头痛大部分是由偏头痛转化而来,没有一种药物能控制所有的偏头痛。因 BTX-A 注射成本高,一般不推荐用肉毒毒素治疗急性期偏头痛,但当慢性偏头痛常规药物控制效果不佳、或伴有药物应用禁忌证、或偏头痛合并肌张力障碍、面肌痉挛、肌紧张性头痛等

合并症时可考虑使用肉毒毒素及其联合治疗。BTX-A 联合红外偏振光治疗慢性偏头痛,能明显快速缓解疼痛症状,改善患者生活质量,且不良反应较小,方法安全有效,简单易行,可作为部分药物治疗效果不佳的慢性偏头痛一种治疗新途径。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] Petri S, Tolle T, Straube A, et al. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol*, 2009, 62:204-211.
- [2] Freitag FG. Importance of botulinum toxin for prevention of migraine. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10:339-340.
- [3] 刘春梅,周俊山. 偏头痛的国际分类、诊断标准、发病机制与防治研究进展. *疑难病杂志*, 2010, 9:953-955.
- [4] 刘臻,苏清伦,刘多,等. 在 B 超引导下注射 A 型肉毒毒素的疗效观察. *中国康复理论与实践*, 2008, 14:67-68.
- [5] 吕华燕,周冀英. 关于偏头痛对患者影响的评价工具. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38:91-94.
- [6] 王冰. SF-36 量表测量偏头痛患者生活质量的信度及效度分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14:35-37.
- [7] Solomon S. Botulinum toxin for the treatment of chronic migraine: the placebo effect. *Headache*, 2011, 51:980-984.
- [8] Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112:463-466.
- [9] 华驾略,李焰生. 肉毒毒素镇痛机制与偏头痛发病机制的相关性. *神经病学与神经康复学杂志*, 2010, 7:171-174.
- [10] Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*, 2003, 43:S9-S15.
- [11] 张晓英,侯一平,宋焱峰,等. A 型肉毒毒素降低偏头痛大鼠颈静脉血、脑干和三叉神经节的 P 物质含量. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11:921-924.
- [12] Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*, 2004, 251:11-17.
- [13] 朱良艳,程小洪,王惠芳. 红外偏振光治疗仪临床应用. *中国医疗器械信息*, 2001, 7:7-8.

(修回日期:2012-02-25)

(本文编辑:汪 玲)

本刊办刊方向:

立足现实 关注前沿 贴近读者 追求卓越