

超声引导下不同剂量 A 型肉毒毒素注射治疗 儿童流涎症的临床研究

李三松 刘瑞敏 王军 袁俊英 张广宇 杨磊 王明梅 牛国辉 刘汉友 朱登纳

郑州大学第三附属医院, 郑州 450052

通信作者: 朱登纳, Email: zhudengna@126.com

【摘要】 目的 观察超声引导下不同剂量 A 型肉毒毒素 (BoNT-A) 治疗儿童流涎症的临床疗效及不良反应。**方法** 纳入 40 例流涎症患者, 按照随机数字表法分为 A、B 两组, 每组 20 例。BoNT-A 注射在彩色多普勒超声仪引导下进行, 在超声引导下将 BoNT-A 注射至每个患儿的双侧腮腺及下颌下腺, 每侧腮腺各取 2 个点, 共 4 个点, 每个点均注射 10 U; 每侧下颌下腺取 1 个点, A 组每点注射 10 U, B 组每点注射 20 U。治疗前及治疗后 2 周、8 周、12 周, 采用教师分级法 (TDS)、流涎商数和 Saxon 测试分别对 2 组患儿的流涎情况进行评估, 并观察注射后患儿的不良反应。**结果** 2 组患儿治疗前 TDS 分级评分、1 min 流涎量、流涎商数评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与组内治疗前比较, 2 组患儿治疗后各时间点的 TDS 分级评分、1 min 流涎量、流涎商数评分均降低 ($P<0.05$)。2 组患儿治疗后同时间点 TDS 分级评分、1 min 流涎量、流涎商数评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 10 U、20 U BoNT-A 注射均可改善儿童流涎症的临床症状, 超声引导下注射精确、安全, 未观察到注射后严重不良反应。

【关键词】 剂量; 肉毒毒素; 流涎症

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201702101); 河南省医学科技攻关计划项目 (SBGJ2018047)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.008

A clinical study of ultrasound-guided botulinum toxin A injection for treating sialorrhoea in children

Li Sansong, Liu Ruimin, Wang Jun, Yuan Junying, Zhang Guangyu, Yang Lei, Wang Mingmei, Niu Guohui, Liu Hanyou, Zhu Dengna

Department of Children's Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Zhu Dengna, Email: zhudengna@126.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and any side effects of using ultrasound-guided injection of botulinum toxin A in treating juvenile sialorrhoea. **Methods** Forty children with sialorrhoea were randomly divided into group A and group B, each of 20. Under the guidance of color Doppler ultrasound, botulinum toxin type A (BoNT-A) was injected into the children's 2 parotid glands and their submandibular glands. Each parotid gland was injected with 20u of BoNT-A, while 10u was injected into the submandibular gland in group A and 20u was injected in group B. Before and 2, 8 and 12 weeks after the injections, the children's sialorrhoea was evaluated using teacher drooling sizing (TDS), the drooling quotient and the Saxon test (ST). Any side-effects were also observed. **Results** There was no significant difference in the average TDS score, drooling quotient or ST score between the two groups before the intervention. After the intervention all of those measurements had decreased significantly, but there were still no significant differences between the two groups in any measurement at any time point. **Conclusions** Botulinum toxin type A injection under the guidance of ultrasound is accurate and safe. The injection of 10u is sufficient to relieve children's sialorrhoea without serious side effects.

【Key words】 Dosage; Botulinum toxin; Sialorrhoea

Funding: The Henan Province Medical Science and Technique Foundation (201702101 and SBGJ2018047)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.008

流涎症是指涎腺分泌增多或吞咽障碍造成的唾液溢出口角、吞咽频繁不适的一组综合征,可由多因素引发^[1]。流涎症是中枢神经系统疾病的常见症状之一,多见于脑性瘫痪、帕金森病、脑卒中、脑外伤等,可导致口腔和皮肤真菌感染、吞咽性肺炎、皮肤湿疹、口臭和脱水,严重影响患儿形象,引起患儿自卑、社会隔离及家人护理负担重等^[2]。人体每天分泌的唾液主要由腮腺、下颌下腺及舌下腺 3 对主要唾液腺产生,安静状态下,约 75% 的唾液是由下颌下腺产生的,腮腺多在进食时产生^[3]。1997 年,肉毒毒素被推荐注射入腮腺及下颌下腺治疗流涎^[4],其原理是通过抑制突触前乙酰胆碱的释放,从而减少唾液的分泌^[5]。近年来,国内外开展了诸多 A 型肉毒毒素 (Botulinum neurotoxin type A, BoNT-A) 注射治疗流涎症的研究,其疗效及安全性得到了验证^[6]。相关研究指出,腮腺或下颌下腺的注射剂量为 10~50 U^[7]。一些研究指出下颌下腺和腮腺均给予 BoNT-A 注射的治疗效果最好,高剂量的 BoNT-A 注射效果更显著^[8-9]。目前,国内有关 BoNT-A 治疗儿童流涎症的报道不多,且各项研究的技术和治疗腺体不同,BoNT-A 的使用剂量尚无统一标准,缺乏 BoNT-A 治疗后的有效性、安全性和副作用的系统信息。本研究在超声引导下将不同剂量 BoNT-A 注射入 2 组患儿腮腺及下颌下腺,旨在观察不同剂量 BoNT-A 对儿童流涎症的疗效及安全性。

对象与方法

一、研究对象

纳入标准:①患者 4~10 岁;②教师流涎分级法 (teacher drooling sizing, TDS) III~V 级,流涎持续至少 6 个月;③患儿经一般康复治疗及抗胆碱类药物治疗无效;④患儿监护人签署治疗知情同意书。排除标准:①对 BTX-A 过敏;②有急性传染病,发热患者;③合并有严重的肝、肾、血液病及内分泌系统原发病;④近 1 个月内有使用抗胆碱类药物治疗者。

收集 2018 年 6 月至 2019 年 12 月在郑州大学第三附属医院就诊的流涎症患儿 43 例。其中有 3 例患儿失访,最终 40 例患儿纳入研究,按照随机数字表法将其分为 2 组,A 组 20 例,B 组 20 例。本研究通过郑州大学第三附属医院伦理委员会批准,批准文号:2019 医伦审第(34)号。2 组患儿性别、年龄、体重及治疗前

TDS 分级比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、BTX-A 注射

注射用 BoNT-A (商品名:衡力,每瓶 100 IU,兰州生物制品研究所产,批准文号为国药准字 S10970037),采用生理盐水稀释为 50 U/ml 浓度的溶液。注射前给予患儿复方利多卡因乳膏皮肤局部麻醉。注射时患儿取仰卧位,头部转向注射侧的对侧,注射部位采用安尔碘消毒,超声引导下定位腮腺及下颌下腺。每侧腮腺取 2 个点,2 组患儿每个点均注射 10 U;每侧下颌下腺取 1 个点,A 组患儿每点注射 10 U,B 组患儿每点注射 20 U。常规消毒后使用 1 ml 注射器,回抽无血后将药物注入靶腺体,注射后观察 24 h,注射局部保持清洁,避免感染。

三、疗效评定

治疗前及治疗后 2 周、8 周、12 周,采用 TDS、流涎商数和 Saxon 测试分别对 2 组患儿的流涎情况进行评估,并观察注射后患儿的不良反应。

1. 采用 TDS 评定患儿的流涎程度。I 级不流涎;II 级小量或偶尔流;III 级不时流;IV 级经常流,但不成线;V 级成线流,胸前衣服常弄湿^[10]。将 TDS 分级转化为评分:I 级计为 1 分,II 级计为 2 分,III 级计为 3 分,IV 级计为 4 分,V 级计为 5 分。

2. 采用 Saxon 测试评估患儿的 1 min 流涎量。Saxon 测试是一个简单的纱布咀嚼测试,无菌纱布折叠两次,放入患儿口中^[11]。测试前嘱患儿吞咽以清除口腔唾液,并用无菌纱布吸取口腔内唾液,1 min 后取出,称纱布的湿重,再与纱布的干重比较。测量时根据患儿嘴巴的大小,选择合适纱布块,为避免误吞,纱布上系牙线,可佩戴一次性牙垫接住流出口外的唾液。本测试持续时间为 1 min,每次测试时间及纱布放入的位置应恒定。评估前 2 h 内禁饮食或嚼口香糖,若有上呼吸道感染、口腔溃疡,重新安排时间测量。

3. 采用流涎商数评分评估患儿的流涎情况。饭后 1 h,取坐位,清醒的状态下进行评估,每隔 15 s 要(用“有”或“无”)记录 1 次流涎情况,规定 10 min 内要进行 40 次观察记录^[12]。

四、统计学分析

采用 SPSS 21.0 版统计学软件对数据进行分析,计数资料以例数表示,两组间比较采用卡方检验;符合

表 1 2 组患儿一般资料

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体重 (kg, $\bar{x}\pm s$)	TDS 分级(例)		
		男	女			III	IV	V
A 组	20	12	8	5.86±1.95	19.43±3.57	1	7	12
B 组	20	13	7	5.83±2.61	18.25±5.05	2	6	12

正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示, 组间比较采用方差分析, 多个不同时间点比较采用重复测量的方差分析, 不满足球形检验采用矫正检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患儿治疗前、后不同时间点的 TDS 分级评分比较

2 组患儿治疗前 TDS 分级评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与组内治疗前比较, 2 组患儿治疗后各时间点的 TDS 分级评分均降低 ($P < 0.05$)。2 组患儿治疗后同时间点 TDS 分级评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组患儿治疗前、后不同时间点的 TDS 分级评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
A 组	20	4.50±0.60	2.90±0.71 ^a	3.17±0.71 ^a	3.52±0.78 ^a
B 组	20	4.50±0.68	2.80±0.76 ^a	3.00±0.64 ^a	3.50±0.68 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$

二、2 组患儿治疗前、后不同时间点的 1 min 流涎量比较

2 组患儿治疗前 1 min 流涎量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与组内治疗前比较, 2 组患儿治疗后各时间点的 1 min 流涎量均降低 ($P < 0.05$)。2 组患儿治疗后同时间点 1 min 流涎量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 3。

表 3 2 组患儿治疗前、后不同时间点的 1min 流涎量比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
A 组	20	3.98±0.77	1.87±0.62 ^a	2.24±0.59 ^a	2.87±0.53 ^a
B 组	20	3.76±0.70	1.80±0.66 ^a	2.12±0.54 ^a	2.67±0.58 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$

三、2 组患儿治疗前、后不同时间点的流涎商数评分比较

2 组患儿治疗前流涎商数评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与组内治疗前比较, 2 组患儿治疗后各时间点的流涎商数评分均降低 ($P < 0.05$)。2 组患儿治疗后同时间点流涎商数评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 4。

四、注射后不良反应

最常见的不良反应为注射时注射部位疼痛, 所有患儿注射后无口干、吞咽困难、面瘫、皮疹、言语障碍等不良反应, 1 例患儿注射后第 3 天因受凉出现上呼吸道感染症状, 给予对症处理后好转。

表 4 2 组患儿治疗前、后不同时间点的流涎商数评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
A 组	20	37.85±14.14	17.67±7.68 ^a	19.37±7.25 ^a	24.22±8.25 ^a
B 组	20	37.10±14.09	16.65±8.73 ^a	18.17±6.93 ^a	23.25±7.80 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

流涎分为原发性流涎和继发性流涎, 由唾液分泌增多引起的流涎称为原发性流涎, 由口腔、面部肌肉功能失调导致吞咽障碍引起的流涎被称为继发性流涎^[13-14]。在儿童中, 流涎最常见的病因是脑性瘫痪, 10%~57% 的脑性瘫痪患儿可能因口腔运动控制障碍而出现某种程度的流涎^[15]。治疗流涎的药物主要是阻滞唾液腺副交感神经支配的抗胆碱能药物, 如格隆溴铵、东莨菪碱、阿托品等。有研究指出, 格隆溴铵的抗唾液分泌作用较阿托品更强, 不良反应相对小^[16-17], 但此种药品在国内较少。有研究表明, 肉毒毒素和东莨菪碱有类似的功效^[12]。有研究采用肉毒杆菌毒素治疗脑性瘫痪患儿的严重流涎, 证实了 BoNT-A 治疗流涎症是有效且安全的^[18-20]。

关于 BoNT-A 注射治疗儿童流涎症的剂量问题, 目前尚无统一共识。有研究指出, 每侧下颌腺给予 30U 时效果较显著, 但不良反应增多^[9]。本研究结果显示, 2 组患儿在超声引导下注射 BoNT-A, 治疗后 2 周、8 周及 12 周, 患儿的 TDS 分级、1 min 流涎量和流涎商数评分均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 但 2 组患儿治疗后不同时间点的 TDS 分级、1 min 流涎量和流涎商数评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有患儿在治疗过程中及治疗后均未发生明显不良反应。

目前常用的定位技术有超声引导及徒手盲法解剖标志定位, 徒手盲法解剖标志定位较方便、经济、但准确性低。虽然腮腺体积大, 位置表浅, 但儿童配合程度差, 容易注射至周围肌肉及组织; 下颌腺位置相对较深, 周围的邻近结构复杂, 较难准确地触摸到腺体。有研究证明, 超声引导下注射的准确率明显高于徒手盲法注射^[21]。近年来, 许多研究均指出超声引导下的定位较为准确, 可以动态监测针头注射过程, 速度快, 侵入性小, 极大降低了误注到皮下脂肪、腺体周围肌肉、血管及神经的可能性^[22]。故本研究采用超声引导下进行 BoNT-A 注射, 精确注入靶腺体, 无明显出血。

综上, 本研究中的患儿在接受不同剂量 BoNT-A 注射后, 流涎症状均较组内治疗前改善, 但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究为流涎症患者 BoNT-A 注射的剂量选择提供了参考, 但尚存在病例数

不足、BoNT-A 剂量选择局限、随访时间短等不足之处,在今后的研究中,将会加大样本量、增加剂量选择、延长随访时间,进一步探索 BoNT-A 注射治疗儿童流涎症的最佳剂量及不良反应。

参 考 文 献

- [1] 周瑜,曾昕,陈谦明. 流涎症的病因及治疗研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2007, 42(2): 126-128. DOI: 10.3760/j. issn: 1002-0098.2007.02.019.
- [2] Gutierrez GM, Siqueira VL, Loyola-Rodriguez JP, et al. Effects of treatments for drooling on caries risk in children and adolescents with cerebral palsy[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2019, 24(2): 204-210. DOI: 10.4317/medoral.22729.
- [3] Monnier G, Tatu L, Parratte B, et al. Sialorrhea, hyperhidrosis and botulinum toxin[J]. Ann Readapt Med Phys, 2003, 46(6): 338-345. DOI: 10.1016/s0168-6054(03)00103-x.
- [4] Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment--botulinum toxin A injections of the parotid glands [J]. Med Hypotheses, 1997, 48(4): 337-339. DOI: 10.1016/s0306-9877(97)90103-1.
- [5] Petracca M, Guidubaldi A, Ricciardi L, et al. Botulinum toxin A and B in sialorrhea: long-term data and literature overview [J]. Toxicon, 2015, 107(1): 129-140. DOI: 10.1016/j.toxicon.2015.08.014.
- [6] Sürmelioglu Ö, Dagkiran M, Tuncer Ü, et al. The effectiveness of botulinum toxin type A injections in the management of sialorrhea [J]. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2018, 56(2): 111-113. DOI: 10.5152/tao.2018.2411.
- [7] Porte M, Chaléat-Valayer E, Patte K, et al. Relevance of intraglandular injections of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a review [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(6): 649-657. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.05.007.
- [8] Restivo DA, Panebianco M, Casabona A, et al. Botulinum toxin A for sialorrhoea associated with neurological disorders: evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated [J]. Toxins, 2018, 10(2): 55-63. DOI: 10.3390/toxins10020055.
- [9] Møller E, Pedersen SA, Vinicoff PG, et al. Onabotulinumtoxin A treatment of drooling in children with cerebral palsy: a prospective, longitudinal open-label study [J]. Toxins, 2015, 7(7): 2481-2493. DOI: 10.3390/toxins7072481.
- [10] Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling [J]. Dysphagia, 1988, 3(2): 73-78. DOI: 10.1007/bf02412423.
- [11] Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test [J]. Arthritis Rheum, 1985, 28(10): 1128-1132. DOI: 10.1002/art. 1780281008.
- [12] Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, et al. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial [J]. Pediatrics, 2004, 114(3): 620-627. DOI: 10.1542/peds.2003-1104-L.
- [13] Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, et al. Sialorrhea: a management challenge [J]. Am Fam Physician, 2004, 69(11): 2628-2634.
- [14] Potuliska A, Friedman A. Controlling sialorrhoea: a review of available treatment options [J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(9): 1551-1554. DOI: 10.1517/14656566.6.9.1551.
- [15] van der Burg JJ, Jongerius PH, van Hulst K, et al. Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care [J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(2): 103-107. DOI: 10.1017/S0012162206000235.
- [16] Zeller RS, Davidson J, Lee HM, et al. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions [J]. Ther Clin Risk Manag, 2012, 8(1): 25-32. DOI: 10.2147/TCRM.S27362.
- [17] Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, et al. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000, 154(12): 1214-1218. DOI: 10.1001/archpedi.154.12.1214.
- [18] Jongerius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen F, et al. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series [J]. Eur J Pediatr, 2001, 160(8): 509-512. DOI: 10.1007/s004310100784.
- [19] 游国清, 梁慧英, 廖琳, 等. 超声引导下注射 A 型肉毒毒素治疗脑损伤患者流涎症的临床应用 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(12): 936-938. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2014. 012. 011.
- [20] Calim OF, Hassouna HN, Yildirim YS, et al. Pediatric sialorrhea: submandibular duct rerouting and intraparotid botulinum toxin A injection with literature review [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2019, 128(2): 104-112. DOI: 10.1177/0003489418808305.
- [21] So JI, Song DH, Park JH, et al. Accuracy of ultrasound-guided and non-ultrasound-guided botulinum toxin injection into cadaver salivary glands [J]. Ann Rehabil Med, 2017, 41(1): 51-57. DOI: 10.5535/arm. 2017. 41. 1. 51.
- [22] Shariat-Madar B, Chun RH, Sulman CG, et al. Safety of ultrasound-guided botulinum toxin injections for sialorrhea as performed by pediatric otolaryngologists [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 154(5): 924-927. DOI: 10.1177/0194599816629612.

(修回日期: 2020-10-16)

(本文编辑: 凌 琛)