

A 型肉毒毒素治疗病理性流涎患儿的疗效观察

王景刚 负国俊 李庆云 陈艺 黄美欢 曹建国

深圳市儿童医院康复医学科,深圳 513803

通信作者:负国俊,Email:103872187@163.com

【摘要】目的 观察 A 型肉毒毒素治疗儿童病理性流涎的疗效。**方法** 采用随机数字表法将 46 例病理性流涎患儿分为注射组及对照组,每组 23 例。2 组患儿均给予常规康复干预(包括口腔感觉刺激训练、口腔运动训练、吞咽神经及肌肉低频电刺激等),注射组患儿在此基础上辅以双侧腮腺及颌下腺 A 型肉毒毒素注射。于治疗前及注射后 1 周、2 周、4 周及 13 周时采用流涎频率及严重程度量表(DFSS)对 2 组患儿流涎情况进行评定。**结果** 治疗后各时间点注射组 DFSS 评分均较对照组明显改善($P < 0.05$);治疗后各时间点注射组 DFSS 评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),并且治疗后 4 周时 DFSS 评分亦显著优于治疗后 1 周、2 周及 13 周时评分($P < 0.05$)。**结论** 采用 A 型肉毒毒素注射双侧腮腺及颌下腺能明显缓解病理性流涎患儿症状,起效时间为注射后 1 周,以注射后 4 周时症状缓解情况最显著,多数患儿疗效持续时间可超过 13 周。

【关键词】 病理性流涎;A 型肉毒毒素;超声定位;吞咽障碍;神经功能障碍

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.011

流涎症(salivation)是由于唾液分泌过多或未能及时吞咽,导致唾液在口腔内过度积聚引起外流的症候群,4 岁以后的流涎视为病理性流涎^[1]。病理性流涎在儿童康复科较常见,多继发于神经系统疾病、肌肉疾病和遗传代谢性疾病等,患儿常伴有吐字不清、口周皮肤溃烂、进食困难、口腔异味、便秘、营养不良、呛咳、反复下呼吸道感染等表现,严重影响患儿身心健康,同时也给照顾者带来额外的负担^[2]。目前临床治疗流涎的方法较多,但均存在起效缓慢、副作用大等问题。我科自 2020 年 2 月采用注射用 A 型肉毒毒素注射唾液腺治疗病理性流涎患儿,获得满意康复疗效。

对象与方法

一、研究对象

患儿纳入标准包括:①年龄 4~12 岁,流涎病史超过 6 个月,因流涎影响身心健康,家属对本研究知晓并签署知情同意书;②能持续康复治疗 3 个月以上;③近半年身体任何部位均未给予肉毒毒素注射治疗。患儿排除标准包括:①近 2 周内内有感染性疾病史;②经综合康复治疗流涎症状明显好转;③近期曾通过手术或使用替扎尼定、巴氯芬及抗胆碱能等药物影响唾液分泌;④伴有不可控制的癫痫、严重心肺功能障碍或凝血功能障碍等;⑤肉毒毒素注射部位有皮肤疾病或有严重过敏体质等。另外本研究已通过深圳市儿童医院伦理委员会审批(深儿医伦审 202004202)。选取 2020 年 3 月至 2021 年 10 月期间在深圳市儿童医院康复医学科门诊及住院治疗的病理性流涎

患儿 46 例,其流涎病因包括脑性瘫痪(cerebral palsy,CP)、智力障碍(mental retardation,MR)及由外伤、窒息等原因引起的意识障碍(disturbance of consciousness,DOC)等。采用随机数字表法将上述患儿分为注射组及对照组,每组 23 例,2 组患儿一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

2 组患儿入组前均进行三大常规、肝肾功能、凝血功能等常规检查;针对流涎症状给予吞咽功能治疗,具体包括以下方面:①口腔感觉刺激训练——患儿取坐位或半卧位,利用冰棉签、蘸柠檬水棉签对患儿腭弓、舌根、软腭及咽后壁等部位给予冷热刺激、振动刺激、味觉刺激,每次训练约 10 min;②口腔运动训练——治疗师利用吸舌器诱导患儿舌肌各方向运动及抗阻力运动;对能配合的患儿进行口唇开合抗阻训练、双唇夹压舌板训练、唇颊肌训练、软腭运动及发声训练、下颌运动训练、吞咽体位训练等,每次训练约 30 min;③功能性电刺激——选用广州产 SST-W 型吞咽神经肌肉电刺激仪对患儿颌下肌群、舌骨下肌群等表浅肌肉进行低频电刺激(促进唇闭合、咽上抬进而诱发吞咽动作),设置交替脉冲治疗模式,电流强度 3~7 mA,刺激频率 20~30 Hz,每次治疗约 20 min,每天治疗 2 次。上述项目每周治疗 5 d,连续治疗 13 周。

注射组患儿在此基础上辅以 A 型肉毒毒素(商品名:保妥适)注射治疗,具体治疗方法如下:①注射前 1 h 采用复方利多卡因乳膏厚涂患儿双侧腮腺及颌下腺部位,术前采用苯巴比妥

表 1 入选时 2 组患儿一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	流涎病因(例)			DFSS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		CP	MR	DOC	
对照组	23	12	11	5.76±1.00	10	10	3	8.04±0.77
注射组	23	13	10	5.70±0.95	11	10	2	8.22±0.74

注:DFSS 指流涎频率及严重程度评估量表(drooling frequency and severity scale)

钠注射液(3~5 mg/kg 体重)或咪达唑仑注射液(0.15 mg/kg 体重)肌注镇静;②治疗时患儿取仰卧位,保持颈部伸展,应用迈瑞 Resona 70B 型彩色多普勒超声系统高频线阵探头定位双侧腮腺及颌下腺,颌下腺注射位点选择头侧及尾侧 2 个象限中点,腮腺注射位点选择 2 个头侧和 2 个尾侧共 4 个象限中点,注意避开大神经血管组织,同时记录定位点皮肤至腮腺中部纵向深度;③由经过培训的护士采用灭菌注射用水按 50 U/ml 浓度配制肉毒毒素注射液备用;④注射位点及附近皮肤经常规消毒后,采用 1 ml 注射器缓慢注射 A 型肉毒毒素,注射前回抽注射器以免刺入血管,注射时密切观察患儿呼吸、面色、末梢循环等情况。肉毒毒素注射剂量标准如下:体重<15 kg 患儿注射剂量为 15 U/腺体,体重 15~25 kg 患儿为 20 U/腺体,体重>25 kg 患儿为 25 U/腺体^[4]。注射后 6 h 内密切观察患儿生命体征以及是否出现发热、呕吐、皮疹等异常反应。

三、疗效评定方法及标准

于治疗前(即注射组注射前 1 天)及治疗后 1 周、2 周、4 周、13 周时分别采用流涎频率及严重程度量表(drooling frequency and severity scale, DFSS)对 2 组患儿流涎情况进行评定。DFSS 量表包括流涎频率及严重程度两个副表,流涎频率副表分值标准如下:从不流口水计 1 分;偶尔(不是每天)流口水计 2 分;频繁(一天中某些时间)流口水计 3 分;持续流口水计 4 分。严重程度副表分值标准如下:从未流口水计 1 分(正常);只是嘴唇湿润计 2 分(轻度);嘴唇及下巴湿润计 3 分(中度);衣服变湿计 4 分(严重);衣服、手、托盘等湿润(很严重)计 5 分。DFSS 量表总分为两副表得分之和,总分越高表示患儿流涎程度越严重^[5]。

四、统计学方法

采用 SPSS 26.0 版统计学软件包进行统计分析,所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,本研究以 DFSS 评分为因变量,组别、时间、组别与时间交互效应为自变量,判断不同干预措施随时间变化对患儿 DFSS 评分的影响;若交互作用显著,则进一步进行简单效应分析;组内多重比较采用 Bonferroni 校正的两两比较方法, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、不同时间点 2 组患儿 DFSS 评分重复测量方差分析

结果显示组别的主效应显著($F = 70.82, P < 0.001$),时间主效应显著($F = 100.04, P < 0.001$),交互效应显著($F = 56.52, P = 0.01$),表明肉毒毒素注射治疗及时间均对患儿 DFSS 评分有显著影响,并且注射组、对照组患儿 DFSS 评分随时间变化趋势不同,在不同时间点均存在组间差异,从趋势图(图 1)可见注射组 DFSS 评分于治疗后 1 周时显著下降,且治疗后各时间点下降幅度均显著超过对照组水平。

二、不同时间点 2 组患儿 DFSS 评分组间比较

治疗前对照组 DFSS 评分与注射组 DFSS 评分组间差异无统计学意义($F = 0.615, P = 0.437$);治疗后 1 周、2 周、4 周及 13 周时 2 组患儿 DFSS 评分组间差异均具有统计学意义($P < 0.01$),并且注射组治疗后各时间点 DFSS 评分均显著低于对照组,提示注射后各时间点注射组疗效均明显优于对照组水平,具体数据见表 2。

三、不同时间点 2 组患儿 DFSS 评分组内比较

通过对 2 组患儿各时间点 DFSS 评分两两比较发现,对照组患儿治疗前 DFSS 评分与治疗后 13 周时评分存在统计学差异($P = 0.002$),治疗前 DFSS 评分与治疗后 1 周、2 周及 4 周时评分均无统计学差异($P > 0.05$),提示传统干预需 13 周才能起效、显效缓慢。注射组治疗前 DFSS 评分与治疗后 1 周、2 周、4 周及 13 周时评分均存在统计学差异($P < 0.001$),在治疗后 4 周时 DFSS 评分达到最低值,且治疗后 4 周时 DFSS 评分与治疗后 1 周、2 周及 13 周时评分亦存在统计学差异($P < 0.05$),提示肉毒毒素治疗起效时间较快,疗效可至少维持 13 周,并以注射后第 4 周时效果最理想。

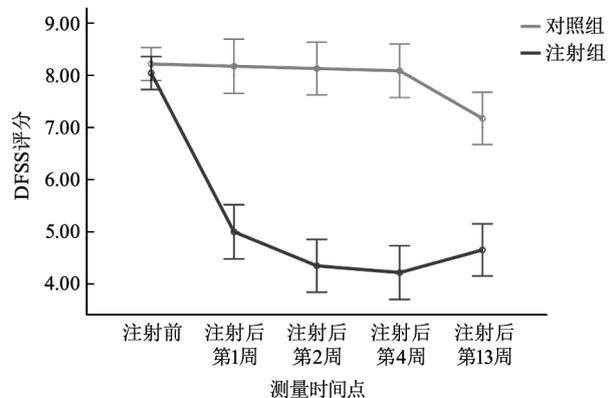


图 1 治疗前及治疗后 2 组患儿 DFSS 评分变化趋势比较

讨 论

儿童病理性流涎多继发于吞咽功能障碍,康复科常采用口腔感觉训练、口腔运动训练、神经肌肉电刺激等方法进行治疗^[6-7],但存在治疗周期长、起效缓慢、患儿配合度差、效果不明显等弊端。临床上某些药物(如抗胆碱能药物、肾上腺素能受体激动剂等)也能抑制唾液分泌,但因副作用较大在儿童中应用受限;另外唾液腺导管结扎、移位术、唾液腺部分切除术等因其有创且效果不可控在儿童中应用较少^[8-9]。有研究发现,肉毒毒素除了缓解肌张力外,同时还能阻滞唾液腺副交感节后纤维神经突触胆碱能释放,从而抑制唾液分泌、改善患者流涎症状,具有起效快、作用时间长、副作用小等优点^[10-11]。对于注射

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

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 13 周
对照组	23	8.04±0.77	8.17±0.72	8.13±0.69	8.09±0.67	7.17±0.78
注射组	23	8.22±0.74	5.00±1.60	4.30±1.58	4.22±1.59	4.43±1.50
F 值		0.615	75.74	113.43	101.10	63.90
P 值		0.437	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

腺体的选择,多数研究同时注射腮腺及颌下腺^[12],也有文献报道只注射颌下腺仍可取得类似效果且不会出现进食时口腔干燥反应^[13]。本研究选取双侧颌下腺及腮腺同时注射,为精准注射及避免出现损伤采用 B 超进行定位,关于注射剂量目前尚未达成共识^[14],多数学者建议体重<15 kg 患儿单腺体注射 15 U,体重 15~25 kg 患儿单腺体注射 20 U,体重>25 kg 患儿单腺体注射 25 U,本研究亦按照该剂量标准进行肉毒毒素注射。

当前临床评估流涎症状的方法较多,主要包括主观评估及客观评估两种方式,其中主观评估常用 DFSS 量表和教师流涎量表(teacher drooling scale, TDS),具有安全、快捷、简便等优势;客观评估常用咀嚼纱布法和棉拭子法,这两种方法相对主观评定准确性更高,但需患儿配合且有误吸或咽下风险。考虑到入选患儿特点以及存在不同程度认知功能障碍,本研究选择安全、便捷且重测信度较好的 DFSS 量表进行流涎评估。

对 2 组患儿 DFSS 评分比较后发现,对照组治疗前 DFSS 评分与治疗后 13 周评分差异才具有统计学意义($P<0.05$),与其余时间点 DFSS 评分差异均无统计学意义($P>0.05$),提示常规吞咽功能干预治疗流涎症起效缓慢,而注射组无论起效时间或是治疗效果均显著优于对照组,表明肉毒毒素注射治疗病理性流涎效果显著;进一步分析发现,注射组治疗后第 1~13 周 DFSS 评分与治疗前评分差异均具有统计学意义($P<0.01$),表明肉毒毒素注射 1 周后即可获得显著效果。有文献报道,肉毒毒素治疗病理性流涎疗效与注射剂量、注射点数量、个人体质等因素密切相关,多数患者疗效可维持 3~6 个月,与治疗肌痉挛疗效持续时间类似^[15]。本研究注射组患儿治疗后 4 周时 DFSS 评分达到最低值,与治疗后 1 周、2 周、13 周时评分差异均具有统计学意义($P<0.05$),提示肉毒毒素注射后第 4 周达到最佳治疗效果。在治疗后 13 周时注射组有 5 例患儿 DFSS 评分为 2 分(即无流涎状态),但大部分患儿流涎量呈缓慢增加趋势,提示药效逐渐减弱。另外本研究还发现注射组有 2 例患儿 DFSS 评分无变化,3 例患儿 DFSS 评分只提高 1 分,其对应疾病分别为不随意运动型脑性瘫痪(3 例)及智力发育障碍(2 例)。关于患儿效果不理想的原因可能包括以下方面:①个体差异,部分患儿对 A 型肉毒毒素不敏感,这种情况在脑瘫患儿中较常见;②疾病因素,本研究 5 例效果不佳患儿中有 3 例是不随意运动型脑性瘫痪,考虑吞咽功能与体位相关,虽然肌注肉毒毒素能减少唾液分泌,但无法解决头部控制问题,因此效果不理想;③注射位置偏移,因镇静及表皮麻醉作用较弱,注射时部分患儿躁动明显,可能导致注射部位偏移,从而影响疗效。关于肉毒毒素注射唾液腺的常见副反应包括皮疹、休克、发热等全身症状以及注射位置出血、疼痛、口腔干燥、蜂窝织炎、吞咽困难、面神经麻痹、咬肌无力、甚至下颌脱臼等局部症状。本研究 23 例患儿中仅有 1 例于注射后 3 h 出现发热,最高体温 38.2℃,2 h 后自行退热(未使用退热药物),有 3 例患儿注射后自述注射部位疼痛,但表面无红肿,次日痛感消失,未出现过敏现象,无口腔干燥、吞咽困难、面神经麻痹、蜂窝织炎等不良反应。

综上所述,采用 A 型肉毒毒素注射唾液腺治疗病理性流涎患儿具有起效快、痛苦少、副作用小、安全性好等优点,值得临床推广、应用;但关于肉毒毒素的最佳治疗剂量、疗效持续时间、多次注射后效益情况及对唾液腺的影响目前仍未明确,需

后续研究深入探索。

参 考 文 献

- [1] Mao CJ, Xiong YT, Wang F, et al. Motor subtypes and other risk factors associated with drooling in Parkinson's disease patients[J]. Acta Neurol Scand, 2018, 137(5): 509-514. DOI: 10.1111/ane.12893.
- [2] 王景刚, 夙国俊, 李庆云, 等. 儿童病理性流涎诊疗进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.022.
- [3] 肉毒毒素治疗应用专家组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(10): 779-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.10.002.
- [4] 万新华. 肉毒毒素注射手册[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2013: 249-252.
- [5] van Hulst K, van den Engel-Hoek L, Geurts ACH, et al. Development of the drooling infants and preschoolers scale (DRIPS) and reference charts for monitoring saliva control in children aged 0-4 years[J]. Infant Behav Dev, 2018, 50: 247-256. DOI: 10.1016/j.infbeh.2018.01.004.
- [6] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)第二部分-治疗与康复管理篇[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.01.001.
- [7] 王松灵, 窦慧昕, 秦力争, 等. 流涎症的病因、诊断与治疗[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(8): 477-484. DOI: 10.12016/j.issn.2096.1456.2019.08.00.
- [8] Riva A, Federici C, Piccolo G, et al. Exploring treatments for drooling in children with neurological disorders[J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(2): 179-187. DOI: 10.1080/14737175.2021.1855146.
- [9] Delsing CPA, Bekkers S, van Hulst K, et al. Unsuccessful submandibular duct surgery for anterior drooling; Surgical failure or parotid gland salivation? [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 123: 132-137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.04.036.
- [10] Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy[J]. Laryngoscope, 2010, 112(1): 73-81. DOI: 10.1097/00005537-200201000-00014.
- [11] Lal D, Hotaling AJ. Drooling[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 14(6): 381-386. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328011014a.
- [12] Calim OF, Hassouna HNH, 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.
- [13] Steffen A, Orfeld S, Schönweiler R. Drooling in neuropaediatric patients[J]. Klin Padiatr, 2011, 223(1): 5-9. DOI: 10.1055/s-0030-1269934.
- [14] 李超, 陈素玲, 汤清秋, 等. 超声引导下 A 型肉毒毒素注射治疗神经源性吞咽障碍患者流涎症的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(11): 999-1002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.009.
- [15] 彭桂兰, 蔡淑英, 胡恕香, 等. 腮腺内注射 A 型肉毒毒素联合电刺激对脑瘫患儿流涎的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(5): 387-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.05.021.

(修回日期: 2022-05-23)

(本文编辑: 易 浩)