

hemiplegia; a pilot randomized controlled trial [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2017, 96(2): 61-67. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000541.

- [9] Perreault JR, Geigle PR, Gorman PH, et al. Improvement in weight loss and ambulation outcomes after gastric sleeve surgery for a person with chronic motor-incomplete tetraplegia; clinical case report [J]. Spinal Cord, 2016, 54(9): 750-753. DOI: 10.1038/sc.2016.22.
- [10] Dettmers C, Braun N, Busching I, et al. Neurofeedback-based motor imagery training for rehabilitation after stroke [J]. Der Nervenarzt, 2016, 87(10): 1074-1081. DOI: 10.1007/s00115-016-0185-y.
- [11] Garcia CD, Aboitiz CJ. Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke; a systematic review [J]. Neurologia, 2016, 31(1): 43-52. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.02.0.
- [12] Oostra KM, Oomen A, Vanderstraeten G, et al. Influence of motor imagery training on gait rehabilitation in sub-acute stroke; a random-

mized controlled trial [J]. J Rehabil Med, 2015, 47(3): 204-209. DOI: 10.2340/16501977-1908.

- [13] Jackson PL, Lafleur MF, Malouin F, et al. Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(8): 1133-1141. DOI: 10.1053/apmr.2001.24286.
- [14] 张晓强. 脑梗死后患者不同康复训练方案优选及疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6): 1386-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.035.
- [15] 孙伟, 单林娜. 减重训练联合电针干预对脑卒中偏瘫患者下肢功能恢复的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(5): 347-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.05.007.

(修回日期: 2022-09-25)

(本文编辑: 易浩)

· 个案报道 ·

肉毒毒素治疗迟发综合征一例及文献复习

曹旭 刘佳蕊 丁雪莹 王霜晴 黄若兰 陈小武

深圳大学总医院神经内科, 广东深圳 518000

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.12.016

迟发综合征是一组由多巴胺受体阻滞剂 (dopamine receptor blocking agents, DRBA) 导致的异常运动及感觉障碍, 好发于抗精神病药治疗中, 常表现为迟发性不自主运动 (tardive dyskinesia, TD) 及迟发性肌张力障碍 (tardive dystonia, TDt)。多种治疗方式被尝试应用于迟发综合征, 但多存在争议且疗效不确切^[1]。肉毒毒素可通过抑制神经末梢释放乙酰胆碱引起肌肉松弛或麻痹, 被认为是目前治疗局灶性或节段性肌张力障碍的一线治疗, 但其治疗迟发综合征的安全性及有效性仍缺乏可靠证据^[2]。现报道我院收治的肉毒毒素治疗抗精神病药物所致迟发综合征 1 例, 并对相关文献进行分析, 以期对该类疾病的诊断及治疗提供思路。

临床资料

患者, 男, 42 岁, 因面颈部异常动作 6 月余, 于 2020 年 4 月 1 日至我院神经内科肉毒毒素治疗门诊就诊。患者约 6 月前出现不自主转颈, 伴颈部疼痛, 后逐渐出现睁眼困难、皱眉, 偶有不自主伸舌、噤嘴, 肢体力量无异常, 入睡后上述症状消失; 无精神异常和四肢抽搐等。外院检查铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CER) 12.3 mg/dl, 但未予进一步处理。既往史: 患有精神分裂症 30 余年, 长期服用氯氮平, 每晚 75~125 mg, 控制良好。2019 年初患者于某医院精神科就诊, 加用利培酮后, 患者未遵嘱减停氯氮平, 继续每晚服用氯氮平 125 mg, 利培酮最高剂量为每晚 6 mg; 2019 年 8 月患者逐渐出现不自主运动, 自行停用利培酮, 但未见缓解。个人史、家族史无特殊。

体格检查: 生命体征平稳, 神志清晰, 对答切题, 言语流利, 可见双眼睑痉挛、噤嘴伸舌、头后仰、颈部向左后方扭转、右侧

耸肩、双手臂内收内旋等动作, 余颅神经未见异常, 四肢肌张力正常, 肌力 V 级, 腱反射正常引出, 步态正常, 深浅感觉系统未见异常, 病理征、脑膜刺激征 (-), 共济运动正常。颈部疼痛以疼痛数字分级法 (0~10 分) 评分为 3 分。

辅助检查: 血清铜 627.3 μg/L, 尿铜 26.9 μg/24 h, 裂隙灯下未见 K-F 环, 全外显子基因测序未见相关基因异常。血常规、尿常规、粪便常规、肝肾功、电解质、心肌酶、甲状腺功能、免疫五项均未见明显异常。心电图正常。颅脑 MRI+SWI+增强均未见异常。结合患者症状、体征及辅助检查结果, 诊断为迟发综合征。

鉴于患者精神症状长期未发作, 嘱氯氮平缓慢减量, 加用氯硝西泮 1 mg, 每日 1 次; 苯海索 2 mg, 每日 2 次。2 周后复诊时患者手臂内收内旋及噤嘴伸舌减轻, 但感白天困倦贪睡, 故未再增加氯硝西泮剂量。经患者知情同意后, 于 2020 年 4 月给予 A 型肉毒毒素 (商品名: 保妥适) 进行首次肌肉注射治疗。分别于双侧眼轮匝肌、双侧皱眉肌和降眉肌、口轮匝肌、双侧颞肌、双侧颧大肌、右侧胸锁乳突肌、右侧斜方肌、左侧头夹肌、左侧斜方肌、左侧肩胛提肌、双侧头半棘肌中注射 A 型肉毒毒素 25、15、4、8、8、70、80、60、50、30、50 U, 总剂量 400 U。2020 年 5 月 14 日复诊可见患者不自主运动显著缓解, 仅有头部间歇性向左侧偏转约 10° (见图 1), 且疼痛消失。

分别于注射前和注射后, 应用 Cohen Albert 痉挛强度分级^[3]对患者面部痉挛进行评估, 应用 Tsui 量表 (Tsui rating scale)^[3]、西多伦多痉挛性斜颈分级量表 (Toronto Western spasmodic torticollis rating scale, TWSTRS)^[3]对患者的斜颈情况进行评估, 应用统一肌张力障碍评定量表 (unified dystonia rating scale, UDRS)^[3]对患者的肌张力障碍进行总体评估, 详见表 1。

表 1 本例患者 A 型肉毒毒素注射前后的各量表评分情况

| 注射时间 | Cohen Albert 痉挛强度分级(级) | Tsui 评分(分) | TWSTRS 评分(分) | | | UDRS 评分(分) |
|------|------------------------|------------|--------------|-------|------|------------|
| | | | 斜颈严重程度 | 致残疾程度 | 疼痛评分 | |
| 注射前 | IV | 21 | 27 | 24 | 3.5 | 25 |
| 注射后 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 |



图 1 治疗前后对比图(经患者知情同意后使用此影像资料)

此后,将氯氮平减量至 50 mg,每晚长期维持。之后患者每 4~5 个月重复注射肉毒毒素,根据症状严重程度,每次剂量约为 300~350 U,病情控制良好。

讨 论

迟发综合征是一组由 DRBA 导致的迟发性持续性异常运动及感觉障碍,1957 年 Schonecker 首次发表文章描述了该现象^[4]。目前认为,迟发综合征的发生机制可能是由于多巴胺受体被 DRBA 阻滞,引起纹状体神经元的抑制性 D₂ 受体上调,突触后多巴胺受体去神经增敏化,导致生理剂量的多巴胺即可引起异常动作^[5]。此外纹状体中的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体尤其是 5-HT₂ 受体,可与多巴胺能神经交互信息,其阻断会降低 D₂ 受体的上调。第二代抗精神病药 D₂ 受体亲和力较低,而 5-HT₂ 受体亲和力较高,诱发迟发综合征的风险低于第一代药物,但并不能完全避免^[6-7]。钙拮抗剂、抗帕金森药、抗癫痫药、止吐药等药物也可引起迟发综合征^[8]。

TD 是最早被发现的 DRBA 相关迟发性运动障碍,指口-颊-舌和面部的异常动作,也可包括躯干及肢体的重复、刻板性不自主运动^[9]。TD 可在使用 DRBA 治疗期间或停用后 6 个月内出现,停药后可持续存在。尚无研究指出 DRBA 使用的最小安全剂量,但停药前减量可能降低 TD 及迟发综合征的发生风险^[4]。TDt 表现为持续的不自愿扭转运动,常表现为颈后斜,躯干屈曲及手臂内收内旋^[10],首发于颈部,可累及全身^[9]。TDt 易发生于大龄男性,对抗胆碱能药物反应较好。有研究显示 TD 可能增加 TDt 的发生风险^[11]。迟发综合征是指包括 TD、TDt 在内的一组症候群,还可能有迟发性静坐不能、迟

发性抽搐、肌阵挛、震颤以及迟发性帕金森综合征等,少数表现为迟发性疼痛等感觉异常^[12]。

本例患者为中年男性,联合使用氯氮平及利培酮约半年后出现颈部左后向扭转的 TDt 表现,以及眨眼、皱眉、伸舌、抿嘴、手臂内收内旋等 TD 症状,停用利培酮后并无改善;辅助检查排除其它神经疾病后诊断为迟发综合征。既往发表的迟发综合征病例报道中,尚无氯氮平与利培酮联用导致迟发综合征的治疗经验。本例患者治疗初期经减量氯氮平,加用氯硝西洋及苯海索后,手臂内收内旋及噁嘴伸舌减轻,但仍有明显眼睑痉挛、耸肩和转颈,使用肉毒毒素注射后明显改善。

迟发综合征的治疗目前暂无确切标准,除丁苯那唑、缙苯那唑被认为有效(A 级证据)外,停用或更换 DRBA、加用氯硝西洋、手术治疗等均缺乏可靠证据^[1]。肉毒毒素被认为是治疗局灶性和节段性肌张力障碍的一线方法,但数据均来源于回顾性研究,尚不足以充分支持肉毒毒素用于治疗迟发综合征症状的有效性(U 级证据)^[1-2]。

使用 PubMed 检索肉毒毒素治疗迟发综合征的文献^[13-24]报道,总结如表 2 所示:17 例患者中,男 5 例,女 12 例,年龄 23~81 岁;其中含抑郁症 5 例、双相情感障碍 2 例,躁狂症、偏执型精神分裂症、妄想症、广泛性焦虑障碍各 1 例。使用的抗精神病药种类各异,包括单药及多药联合治疗,发病时间 1 个月~2 年。对迟发综合征的治疗,11 例先尝试了其他药物,但因症状改善不明显,后续加用肉毒毒素。不管是后续加用,还是直接使用肉毒毒素的病例,经肉毒毒素注射后均有改善,仅 1 例在开始使用肉毒毒素时疗效不佳,但与氯氮平、丁苯那唑联用后明显好转^[23]。所有接受肉毒毒素治疗的病例均未见明显不良反应,且无重复注射后疗效减弱的报道^[13,15-16,19,21-23]。

作为一种高分子蛋白,肉毒毒素通过抑制突触前膜释放乙酰胆碱引起靶肌肉松弛^[25]。美国食品和药物管理局于 1989 年正式批准局部注射肉毒毒素治疗眼睑及面部痉挛,此后其应用范围逐渐增大^[26]。肉毒毒素治疗迟发综合征尚无有效的对照研究,但回顾性分析发现,局部注射肉毒毒素作为迟发综合征的首选治疗、其它药物效果不佳时的联合或替代治疗,均可获得良好改善。相比口服药物,肉毒毒素注射作用点精准,重复给药效果稳定,且不存在锥体外系不良反应^[7]。目前用于临床的有 A 型和 B 型肉毒毒素制剂。据报道,A 型肉毒毒素的免疫原性低至 0%,而 B 型肉毒毒素的免疫原性为 42.4%,二者不良反应均为轻微且具有自限性^[27-28]。近 30 年应用局部注射肉毒毒素的安全性及有效性均得到认可^[29]。

综上所述,临床上使用抗精神病药后出现的运动及感觉障碍,尤其是表现有不自愿运动及肌张力障碍时,需考虑迟发综合征的诊断。治疗方面,当其它药物治疗效果不佳时,局部注射肉毒毒素能够显著改善迟发综合征症状,且安全性高,重复注射有效性可靠,可以作为迟发综合征治疗的优选方案。

表 2 肉毒毒素治疗迟发综合征文献总结

| 作者 | 性别 | 年龄(岁) | 精神疾病诊断 | 精神疾病治疗药物 | 出现迟发综合征时间 | 迟发综合征表现 | 治疗 | 转归 |
|---|----|-------|----------|---|-----------|-------------------------|-----------------------------------|----|
| Kaufman 等 ^[13] 1994 年 | 女 | 41 | - | 氟哌啶醇、奋乃静、 锂剂、苯妥英钠 | - | 头颈部不自主运动、斜颈 | A 型肉毒毒素 | 缓解 |
| | 男 | 42 | - | 氟奋乃静及其他抗 精神病药 | - | 斜颈、颈部疼痛 | A 型肉毒毒素 | 改善 |
| | 女 | 43 | 躁狂症 | 氟哌啶醇 | - | 颈部不自主运动、斜颈、疼痛 | A 型肉毒毒素 | 缓解 |
| Bassitt 等 ^[14] 2000 年 | 男 | 25 | 偏执型精神分裂症 | 利培酮 | 2 个月 | 眼睑痉挛, 口腔、左手、颈部运动障碍 | 比哌立登、氯硝西洋、肉毒毒素 | 改善 |
| Havaki-Kontaxaki 等 ^[15] 2003 年 | 男 | 30 | 妄想症 | 氟哌啶醇、三氟拉 嗪、羟哌氯丙嗪、酰胺 哌啶酮、硫丙拉嗪、 珠氯噻醇 | - | 头颈部不自主运动、斜颈、耸 肩及颈部疼痛 | 氯氮平、氯硝西洋、 A 型肉毒毒素 | 缓解 |
| Van Harten 等 ^[16] 2006 年 | 女 | 73 | 抑郁症 | 氟哌啶醇、帕罗西汀 | 1 年 | 口面部不自主运动 | 维生素 E、硫必利、 肉毒毒素 | 缓解 |
| | 女 | 67 | 抑郁症 | 利培酮、帕罗西汀 | 2 年 | 口面部不自主运动 | 肉毒毒素 | 改善 |
| Kutlu 等 ^[17] 2009 年 | 女 | 50 | 抑郁症 | 齐拉西酮 | 4 月 | 颈部不自主运动 | A 型肉毒毒素 | 缓解 |
| Tschopp 等 ^[18] 2009 年 | 女 | 81 | 抑郁症 | - | - | 口部不自主运动、疼痛 | 丁苯那嗪、A 型肉毒 毒素 | 改善 |
| Beckmann 等 ^[19] 2011 年 | 女 | 61 | 抑郁症 | 舒必利、噻奈普汀和 拉莫三嗪 | 1 个月 | 口面部不自主运动 | 丁苯那嗪、氯氮平、 氯硝西洋、巴氯芬、 A 型肉毒毒素 | 改善 |
| Bakke 等 ^[20] 2018 年 | 女 | 71 | - | 氟西汀、地西洋 | - | 口面部不自主运动 | 地西洋、氯硝西洋、 A 型肉毒毒素 | 改善 |
| | 女 | 66 | - | - | - | 口面部不自主运动 | 左乙拉西坦、丁苯那 嗪、邻甲苯海拉明、 A 型肉毒毒素 | 改善 |
| Tripathi 等 ^[21] 2019 年 | 女 | 36 | 双相情感障碍 | 鲁拉西酮 | 6 月 | 右臂不自主运动 | 苯扎托品、氯硝西洋、 丁苯那嗪、A 型 肉毒毒素 | 缓解 |
| | 男 | 70 | 双相情感障碍 | 鲁拉西酮 | 1 个月 | 口面部不自主运动 | A 型肉毒毒素 | 缓解 |
| Shalash 等 ^[22] 2019 年 | 男 | 34 | - | 利培酮、米氮平 | 1 年 | 口面部不自主运动、颈部肌张力障碍 | 苯海索、A 型肉毒毒 素 | 改善 |
| Aguilar 等 ^[23] 2019 年 | 女 | 23 | - | 阿立哌唑 | - | 运动障碍 | 氯氮平、比哌立登、 肉毒毒素、丁苯那嗪 | 改善 |
| Caffrey 等 ^[24] 2020 年 | 女 | 33 | 广泛性焦虑障碍 | 艾司西酞普兰 | 1 个月 | 斜颈、颈部不自主运动 | 苯扎托品、苯海拉 明、丁苯那嗪、劳拉 西洋、肉毒毒素 | 缓解 |

注: - 为没有提供。

参 考 文 献

[1] Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes; report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2013, 81(5):463-469. DOI:10.1212/WNL.0b013e31829d86b6.

[2] Bhidayasiri R, Jitkrisadukul O, Friedman JH, et al. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes; a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm [J]. J Neurol Sci, 2018, 389:67-75. DOI:10.1016/j.jns.2018.02.010.

[3] Jost WH, Hefter H, Stenner A, et al. Rating scales for cervical dystonia; a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum

- toxin therapy[J]. *J Neural Transm*,2013,120(3):487-496. DOI:10.1007/s00702-012-0887-7.
- [4] Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management [J]. *Postgrad Med J*, 2011, 87 (1024):132-141. DOI:10.1136/pgmj.2010.103234.
- [5] Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis [J]. *Mov Disord*, 2012, 27 (10):1205-1215. DOI:10.1002/mds.25107.
- [6] Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2013, 3; DOI: 10.7916/d88p5z71.
- [7] Chen CY, Chiang HL, Fuh JL. Tardive syndrome: an update and mini-review from the perspective of phenomenology [J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83 (12): 1059-1065. DOI: 10.1097/jema.000000000000435.
- [8] Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, prevention, and assessment of tardive dyskinesia and advances in treatment [J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78 (8): 1136-1147. DOI: 10.4088/JCP.tv17016ah4c.
- [9] Frei K, Truong DD, Fahn S, et al. The nosology of tardive syndromes [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 389: 10-16. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.008.
- [10] Gardos G, Cole JO, Haskell D, et al. The natural history of tardive dyskinesia [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1988, 8(4 Suppl):31S-37S.
- [11] Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, et al. The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study II [J]. *Schizophr Res*, 1997, 26(2-3):235-242. DOI:10.1016/s0920-9964(97)00058-3.
- [12] Savitt D, Jankovic J. Tardive syndromes [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 389: 35-42. DOI:10.1016/j.jns.2018.02.005.
- [13] Kaufman DM. Use of botulinum toxin injections for spasmodic torticollis of tardive dystonia [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1994, 6 (1):50-53. DOI:10.1176/jnp.6.1.50.
- [14] Bassitt DP, de Souza Lobo Garcia L. Risperidone-induced tardive dyskinesia [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33 (4): 155-156. DOI: 10.1055/s-2000-11222.
- [15] Havaki-Kontaxaki BJ, Kontaxakis VP, Margariti MM, et al. Treatment of severe neuroleptic-induced tardive torticollis [J]. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 2003, 2(1):9. DOI:10.1186/1475-2832-2-9.
- [16] Van Harten PN, Hovestadt A. Botulinum toxin as a treatment for tardive dyskinesia [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(8):1276-1277. DOI:10.1002/mds.20904.
- [17] Kutlu A, Dündar S, Altun NS, et al. Ziprasidone induced tardive cervical dystonia [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2009, 42(4):64-68.
- [18] Tschopp L, Salazar Z, Micheli F. Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32(3):165-166. DOI:10.1097/WNF.0b013e3181818d4c.
- [19] Beckmann YY, Seçil Y, Saka S, et al. Treatment of intractable tardive lingual dyskinesia with botulinum toxin [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(2):250-251. DOI:10.1097/JCP.0b013e31820f4f70.
- [20] Bakke M, Henriksen T, Biernat HB, et al. Interdisciplinary recognizing and managing of drug-induced tardive oromandibular dystonia: two case reports [J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(11):2150-2155. DOI:10.1002/ccr3.1548.
- [21] Tripathi R, Reich SG, Scorr L, et al. Lurasidone-induced tardive syndrome [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6(7):601-604. DOI:10.1002/mdc3.12812.
- [22] Shalash AS, Abushouk AI, Elsherbeny MY, et al. Refractory open jaw oromandibular tardive dystonia with a sensory trick, treated with botulinum toxin: a case report [J]. *Neurol India*, 2019, 67(4):1110-1111. DOI:10.4103/0028-3886.266235.
- [23] Aguilar L, Lorenzo C, Fernández-Ovejero R, et al. Tardive dyskinesia after aripiprazole treatment that improved with tetrabenazine, clozapine, and botulinum toxin [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:281. DOI:10.3389/fphar.2019.00281.
- [24] Caffrey D, Sowden G, Arsan C. A possible case of escitalopram-induced tardive dystonia [J]. *Psychosomatics*, 2020, 61(2):188-192. DOI:10.1016/j.psych.2019.06.004.
- [25] Lonati D, Schicchi A, Crevani M, et al. Foodborne botulism: clinical diagnosis and medical treatment [J]. *Toxins*, 2020, 12(8):509. DOI:10.3390/toxins12080509.
- [26] Anandan C, Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update [J]. *Toxins*, 2021, 13(1):42. DOI:10.3390/toxins13010042.
- [27] Duarte GS, Rodrigues FB, Castelhão M, et al. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11:CD004899. DOI:10.1002/14651858.CD004899.pub3.
- [28] Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment [J]. *Toxins*, 2019, 11(9):491. DOI:10.3390/toxins11090491.
- [29] Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review [J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(4):265-273. DOI:10.1007/s12640-012-9314-y.

(修回日期:2022-10-12)

(本文编辑:汪玲)