

· 临床研究 ·

A 型肉毒毒素治疗紧张性头痛的临床研究

胡兴越 胡悦育

【摘要】 目的 观察 A 型肉毒毒素治疗紧张性头痛的临床疗效和不良反应。**方法** 选取 31 例紧张性头痛患者,应用 A 型肉毒毒素进行颅周肌肉注射治疗。问卷调查并记录每例紧张性头痛患者治疗前、后 3 个月紧张性头痛发作情况,比较紧张性头痛发作频率、持续时间、严重程度及使用止痛药物情况,观察不良反应。**结果** A 型肉毒毒素治疗后第 1 个月,紧张性头痛发作频率、发作持续时间、发作严重程度均较治疗前明显下降($P < 0.01$),使用止痛药物较治疗前显著减少($P < 0.01$),疗效至少可维持 3 个月,且不良反应轻微、短暂。**结论** A 型肉毒毒素颅周肌肉注射治疗紧张性头痛有一定疗效,不良反应轻微、短暂,值得进一步验证。

【关键词】 A 型肉毒毒素; 紧张性头痛; 药物治疗

A clinical study of Botulinum toxin type A on tension-type headache HU Xing-yue, HU Yue-yu. Department of Neurology, Sir Run Run Shaw Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of pericranial intramuscular administration (PIA) of botulinum toxin A (BTXA) in patients with tension type headache (TTH). **Methods** Thirty-one patients with TTH were treated with PIA of BTXA. The frequency, duration and severity of TTH, medication usage of painkiller as well as side effects in patients with TTH were recorded by the use of questionnaire, and were compared before and 3 months after treatment. **Results** Compared with those before treatment, the frequency, duration and severity of TTH in patients at 1 month after treatment of PIA of BTXA were reduced significantly ($P < 0.01$), and so were the frequency of medication usage of painkiller and the side effects ($P < 0.01$). The therapeutic effects could last for at least 3 months. **Conclusion** PIA of BTXA, which should be studied further, has therapeutic effects on TTH with few side effects.

【Key words】 Botulinum toxin A; Tension type headache; Drug therapy

紧张性头痛(tension-type headache, TTH)是一种常见的原发性头痛,一般人群发病率为 31% ~ 78%^[1],表现为两侧枕颈部、额颞部或全头部胀痛、压痛或紧缩性疼痛,常合并失眠、头昏、乏力、焦虑或抑郁等症状,严重影响个人工作和生活,给社会造成巨大损失^[2],常规药物治疗不良反应较大且疗效不确定^[3]。国外对用 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)经颅周肌肉注射治疗 TTH 的效果有争议^[4],国内有关报道甚少。我科于 2003 年 9 月至 2004 年 5 月对 31 例 TTH 患者进行颅周肌肉 BTX-A 注射治疗并随访研究,现报道如下。

资料和方法

一、一般资料

患者来自 2003 年 9 月至 2004 年 5 月本院神经内科门诊和住院病例中的 TTH 患者,共 33 例,其中 2 例失访。完成观察 31 例中,男性 11 例,女性 20 例;年龄

25 ~ 71 岁,平均(41.4 ± 10.6)岁;病程 0.3 ~ 11 年,平均(3.9 ± 3.1)年;11 例(35.5%)患者服用止痛药(主要为散利痛、芬必得),平均 8 片/月。

入选标准:①符合国际头痛协会(IHS)1988 年拟定的诊断标准;②TTH 发作至少 10 次以上;③TTH 发作时间小于 180 d/年及 15 d/月;④TTH 发作情况(发作频率、持续时间及严重程度等)较稳定;⑤若在治疗前服用其他 TTH 治疗药物,原药物在试验期保持不变,如治疗时间小于 1 个月则停用;⑥头颅 MRI 或 CT 无异常发现。

排除标准:①止痛药物依赖;②近 1 周内使用某些加重神经肌肉接头传递障碍的药物,如奎宁、氨基甙类抗生素、吗啡等;③患有重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征、运动神经元病等全身神经肌肉疾病;④注射部位感染、凝血功能障碍或严重心、肝、肾等疾病者,以及孕妇、哺乳期妇女、以前使用过肉毒毒素者。

二、治疗方法

注射药物为治疗用 A 型肉毒毒素(BTX-A S-01 号,兰州产),该 BTX-A 为冻干结晶品,每支含 100 U,

置于 $-5 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存。使用时用生理盐水稀释至 25 U/ml 注射治疗,用 1 ml 皮试注射器、4 号针头注射,在 0.5 h 以内使用。联合应用固定点注射和疼痛点注射两种方法,一般包括额肌、颞肌、眉间肌及枕肌,每点注射剂量为 5 U ,根据每个病例注射位点及头痛严重程度确定注射总剂量,总剂量一般为 $35 \sim 100 \text{ U}$ 。收集治疗前 TTH 发作情况资料,嘱患者治疗后如实作好头痛日记。治疗后每月由专职医师随访 1 次(采取电话或复诊的形式),共 3 次,并评定 TTH 发作情况的变化及治疗引起的不良反应。

三、疗效评定

1. 头痛程度分级

按发作时头痛程度及对日常生活、工作的影响分级^[5]:0 级——无头痛;Ⅰ级(轻度头痛)——发作时头痛较轻微,不影响日常生活和工作;Ⅱ级(中度头痛)——发作时头痛较重,影响日常生活和工作;Ⅲ级(重度头痛)——发作时头痛严重,不能坚持日常生活和工作,甚至被迫卧床。为精确划分头痛程度,进一步采用数字分级法,即 $0 \sim 10$ 代表不同程度疼痛; 0 为无痛, $1 \sim 3$ 为轻度头痛, $4 \sim 6$ 为中度头痛, $7 \sim 9$ 为重度头痛, 10 为最剧烈疼痛。

2. 疗效评定

以治疗前 3 个月发作情况作为基础值,将治疗后头痛发作情况与其作比较。指标有 TTH 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治疗引起的不良反应。根据发作频率、持续时间、严重程度的改善情况分为:①显效——上述指标好转大于 50% ;②有效——上述指标好转大于 25% ;③无效——上述指标好转小于 25% 。

四、统计学方法

本研究数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验显示为非正态分布,数值以中位数或百分率表示,使用 SPSS 11.0 进行 Kruskal-Wallis H 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、疗效评价

本研究共选取了 33 例 TTH 患者,2 例失访,均在治疗后第 1 个月随访时,头痛症状已有改善。

注射 BTX-A 后,一般于 $5 \sim 10 \text{ d}$ 起效。与治疗前 3 个月比较,治疗后 3 个月头痛发作严重程度减轻,频率减少,持续时间缩短,差异有统计学意义($P < 0.01$)。具体见表 1。

注射 BTX-A 后,3 个月内比较,头痛发作频率、严重程度、持续时间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。由此提示 BTX-A 治疗效果至少可持续 3 个月以上

(表 1)。

表 1 31 例 TTH 患者 BTX-A 治疗前、治疗后及治疗后 1,2,3 个月头痛发作情况比较(中位数)

时 间	例数	发作频率 (次/月)	发作强度 (分)	持续时间 (h)
治疗前	31	10.0	6.0	12.0
治疗后(1~3 个月)	31	6.0*	3.0*	5.0*
第 1 个月		7.0	4.0	8.0
第 2 个月		5.0	4.0	4.0
第 3 个月		4.0	3.0	5.0

注:经 Kruskal-Wallis H 检验,与治疗前比较,* $P < 0.01$;经 Kruskal-Wallis H 检验,治疗后 3 个月内比较, $P > 0.05$

注射 BTX-A 后,与治疗前比较,治疗后第 1,2,3 个月轻度头痛患者例数明显增加($P < 0.01$),重度头痛病例数显著减少($P < 0.01$),治疗后 3 个月内各等级头痛病例数构成比没有显著差异($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 31 例 TTH 患者 BTX-A 治疗前、后各等级头痛情况(例,%)

时 间	例数	轻度头痛	中度头痛	重度头痛
治疗前	31	6(19.4)	19(61.2)	6(19.4)
治疗后	31			
第 1 个月		14(45.2)	17(54.8)	0(0)
第 2 个月		15(48.4)	15(48.4)	1(3.2)
第 3 个月		16(51.6)	14(45.2)	1(3.2)

注:经 Kruskal-Wallis H 检验,治疗后各时段各等级头痛病例数构成比与治疗前比较, $P < 0.01$;治疗后各时段内比较, $P > 0.05$

注射 BTX-A 后,31 例 TTH 患者中,显效 13 例(41.9%),有效 8 例(25.8%),无效 10 例(32.3%)。

二、止痛药使用

31 例 TTH 患者注射 BTX-A 后,第 1,2,3 个月头痛发作时需使用止痛药的病例数与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但需使用的止痛药数量明显减少,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。详见表 3。

表 3 31 例 TTH 患者 BTX-A 治疗前、后止痛药使用情况比较

时 间	例数	使用止痛药病例数 (例,%)	使用止痛药数量 (片/月)
治疗前	31	11(35.5)	8
治疗后	31		
第 1 个月		7(22.6)*	5 [#]
第 2 个月		7(22.6)*	4 [#]
第 3 个月		7(22.6)*	4 [#]

注:经 Kruskal-Wallis H 检验,与治疗前比较,* $P > 0.05$,[#] $P < 0.01$

三、不良反应或副反应

31 例 TTH 患者注射 BTX-A 后,2 例抬头无力,1 例抬眉无力,均于 2 周后症状消失。22 例患者前额注射后,额头纹、川字纹均变浅或消失。23 例患者颞部

注射后,鱼尾纹均变浅或消失。

讨 论

A 型肉毒毒素是由肉毒梭菌产生的一种嗜神经性细菌外毒素,已广泛应用于治疗临床眼睑痉挛、面肌痉挛、痉挛性斜颈等疾病^[6,7]。目前,一些研究发现 BTX-A 可用于治疗疼痛,特别是偏头痛、TTH 等原发性头痛^[8]。TTH 发病机制尚不清楚,现有药物疗效不理想。用 BTX-A 治疗 TTH,为 TTH 的治疗提供了新方法,具有较大临床研究价值。

目前,国外已有临床研究对 BTX-A 治疗 TTH 的效果进行反复验证,但结论不一致,疗效不能肯定^[9]。回顾以往文献资料,非双盲对照研究肯定 BTX-A 治疗 TTH 的效果^[8],而多数双盲对照研究发现 BTX-A 对 TTH 的疗效并不明显优于对照组^[10-12]。Göbel 等^[8]分析指出,双盲对照研究往往对病例进行相同固定点注射,而非双盲对照研究则根据病例疼痛点不同选择注射位点,由此推测注射位点差异可能是影响 BTX-A 对 TTH 疗效的最重要因素。本研究联合应用固定点注射和疼痛点注射两种方法确定注射位点,发现 BTX-A 注射后第 5~10 天起效,可减少 TTH 发作频率,减轻 TTH 发作严重程度,缩短 TTH 发作持续时间,疗效至少可维持 3 个月。以往 BTX-A 治疗 TTH 有效的临床研究中,BTX-A 的剂量范围是 15~100 U Botox[®],或 160~200 U Dysport[®],因此推测,BTX-A 剂量对其疗效影响次于注射位点^[8]。本研究根据患者头痛部位及严重程度确定注射剂量(剂量范围为 35~100 U),取得了一定疗效。至于 BTX-A 治疗 TTH 的最佳注射剂量及注射位点的确定,尚待进一步研究探讨。此外,紧张性头痛病因复杂,影响因素较多,如焦虑、抑郁、心理紧张、疲劳等均可诱发肌肉紧张、血管收缩,引起紧张性头痛,治疗后这些因素持续存在,必将影响疗效。以往研究及本研究在 BTX-A 注射治疗前后,均未对病例的心理状态进行评估、比较,以致难以确切揭示病例精神因素对研究结果的影响。

目前,对 BTX-A 治疗 TTH 的机制还尚未明了。大量临床及基础研究提示 BTX-A 可能作用于 TTH 发病过程的多个环节。BTX-A 能抑制神经肌肉接头突触前膜释放神经递质乙酰胆碱,缓解肌肉紧张,松弛肌肉;BTX-A 亦能改善肌梭过度活动,反射性减轻运动神经元兴奋性,松弛肌肉;随着颅周肌肉的松弛,解除了对分布于颅周肌肉的感觉神经纤维的压迫,减少了感觉冲动的传入,此外,也解除了对分布于颅周肌肉的血管的压迫,改善了肌肉的血供,减少了局部代谢产物的生成,减轻其对感觉神经的刺激,由此缓解了头痛^[1]。但一些研究发现,在肌肉松弛发生前,疼痛已

得到了缓解,而且发现有些患者颅周肌肉的紧张性明显降低,而 TTH 症状并未得到缓解,可见,BTX-A 对颅周肌肉紧张的缓解作用,不能圆满解释其缓解头痛的作用^[13]。尚有研究发现,BTX-A 能抑制炎症反应介质(如 P 物质、血管活性肽等)的释放^[8,14]。由此推测,BTX-A 可能通过抑制三叉神经-血管系统神经源性炎症介质释放,抑制神经源性炎症,缓解头痛^[15]。以上机制并不相互排斥,BTX-A 可能通过多种机制缓解 TTH,尚待深入研究。

目前大量临床研究均未发现 BTX-A 治疗引起全身性或严重的不良反应,只有少部分患者出现了较轻微、短暂的不良反应,表现为眼睑下垂、复视、注射部位无力、眉毛下垂、注射部位疼痛及注射部位瘀斑^[6,16,17]。本研究中 2 例治疗后出现抬头无力,1 例出现抬眉无力,未作处理均在 2 周后症状消失。此外,研究中发现治疗后 2~5 d,22 例患者前额注射后抬头纹、川字纹明显变浅或消失,23 例患者颞部注射后鱼尾纹显著变浅或消失,该副反应深受女性 TTH 患者青睐。

由此可见,BTX-A 治疗 TTH 具有一定疗效,且一次局部注射药效可持续 3 个月以上,不良反应小且短暂,有望作为治疗 TTH 的一种新药。但由于伦理和经费限制,本研究未能采用双盲、随机、安慰剂对照设计,且随访时间不足,难以完全显示 BTX-A 的确切平均作用及持续时间,另外关于 BTX-A 治疗 TTH 的最佳注射位点和注射剂量的确定仍值得进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 Jost WH, Heinen F, Marziniak M, et al. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol*, 2004, 251(Suppl 1): I33-35.
- 2 Coloprisco G, Filippis SD, Santi PG, et al. Reduction in expenditures on analgesics during one year of treatment of chronic tension headache with BoNT-A. *J Headache Pain*, 2003, 4: 88-91.
- 3 Troost BT. Botulinum toxin type a in the management of headache: a review of the literature and personal experience. *J Headache Pain*, 2004, 5: 15-22.
- 4 Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol*, 2004, 251(Suppl 1): I12-14.
- 5 Gelmers HJ. Nimodipine a new calcium antagonist in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*, 1983, 23: 106-112.
- 6 Dodick DW. Botulinum neurotoxin for treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. *Headache*, 2003, 43(Suppl 1): S25-S33.
- 7 蒋红, 吕文, 邵宇权, 等. 不同稀释浓度 A 型肉毒毒素治疗痉挛性斜颈的对照研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 721-722.
- 8 Göbel H, Heinze A, Heinze-kuhn K, et al. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain*, 2001, 91: 195-199.
- 9 Göbel H, Heinze A, Heinze-kuhn K, et al. Evidence-based medicine: botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. *J Neurol*, 2001, 248(Suppl 1): I34-38.
- 10 Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, et al. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-

- blind, placebo-controlled trial. Headache, 2001, 41: 658-664.
- 11 Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, et al. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. Headache, 2000, 40: 310-315.
 - 12 Schulte-Mattler WJ, Krack P, BoNTTH Study group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. Pain, 2004, 109: 110-114.
 - 13 Rollnik JD, Karst M, Fink M, et al. Botulinum toxin type A and EMG: a key to the understanding of chronic tension-type headaches? Headache, 2001, 41: 985-989.
 - 14 Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. J Neurol, 2004, 251(Suppl 1): II-7.
 - 15 Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. Headache, 2003, 43(Suppl 1): S9-S15.
 - 16 Loder E, Biondi D. Use of botulinum toxins for chronic headaches: A focused review. Clin J Pain, 2002, 18:S169-S176.
 - 17 Blumenfeld A. Botulinum toxin type a as an effective prophylactic treatment in primary headache disorders. Headache, 2003, 43: 853-860.
- (修回日期:2004-12-25)
(本文编辑:熊芝兰)

· 短篇论著 ·

神经根型颈椎病牵引治疗的最佳角度

关丽荣 马健 杨滨

根据患者颈部 X 线片(部分患者参考 CT 或 MRI)的变化情况,对 116 例神经根型颈椎病患者选择最佳牵引角度进行牵引,并对比观察其治疗效果。

一、资料与方法

神经根型颈椎病患者 116 例,符合《康复医学诊疗规范》的诊断标准^[1],男 60 例,女 56 例;年龄 22~68 岁,平均年龄 45 岁;病程 3 个月~30 年。随机将患者分成观察组 67 例和对照组 49 例(两组病例年龄、性别、病程及 X 线表现间的差异均无统计学意义)。其中观察组根据颈椎 X 线片不同表现分为三组:A 组 21 例,X 线正位片椎体钩椎关节增生,椎间隙变窄,侧位片顺列变直;B 组 29 例,X 线正位片间隙轻度变窄,侧位片椎体后缘增生明显,椎间孔变小;C 组 17 例,侧位 X 线片显示椎体前缘明显增生。

采用日本“SAKAI”牵引装置 RC-100 型颈椎牵引床,在牵引床电脑上设定时间、重量及牵引模式,二组牵引时间均为每次 30 min,每日 1 次,15 次为 1 个疗程。观察组均采用坐位牵引,重量 12 kg,治疗时可根据患者的体重、耐受程度稍微增加或减少,特别是女性患者体重较轻者,可减少 2 kg。观察组中 A 组牵引角度为 0°中立位;B 组为前屈 30°位;C 组为后仰 30°位牵引。对照组采用传统式仰卧位 45°持续牵引,重量 12 kg,女性体重偏轻患者也可减少 2 kg,以患者耐受为准。

二、结果

观察组 67 例患者经 15~26 d 治疗(平均 18 d),对照组 49 例患者经 18~30 d 治疗(平均 24 d),按疗效评估标准^[2]进行评定(表 1)。

表 1 2 组患者疗效比较(例,%)

组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
观察组	12(17.91)*	35(52.24)*	18(26.87)	2(2.98)	97.01
对照组	5(10.20)	18(36.73)	15(30.61)	9(18.37)	81.63

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

观察组显效率为 52.24%,总有效率 97.01%,平均治疗 18 d,疗程短,见效快;对照组显效率为 36.73%,总有效率为 81.63%,平均治疗时间 24 d,经 χ^2 检验,观察组疗效明显优于对照组。

三、讨论

颈椎部共有大小肌肉 26 块附着于 7 节颈椎周围,此外,尚有关节囊韧带等连接组织布于其中,构建了颈部的解剖并完成其生理功能,颈椎病的发生除其椎间盘的生理退变等原因外,主要是上述动力结构的组织变性与生物力学的失衡造成。如背侧(颈部)的动力结构变性和挛缩明显,则逐渐造成以颈部功能障碍为主的临床症状和体征。明显的证据即椎体后缘的骨质增生及椎间孔变小等(即本文之 B 组);颈前侧(即椎体前缘及软组织)的动力结构变性和挛缩,则椎体前缘骨质增生退变明显(本文 C 组);如前后及侧方动力结构同时改变,则钩椎关节及椎间隙改变明显(即本文 A 组)。我们根据上述认识确定三种牵引角度。A 组需 0°位平衡牵引,将椎体周缘动力结构同步同力牵引;B 组前屈 30°,主要松弛椎体后侧方动力结构;C 组后仰 30°,主要牵引椎体前侧的动力结构系统,解除动力结构痉挛,改变其血运,恢复其弹性和韧带,进而张大相应的椎间隙,扩大椎间孔,还纳髓核,解除小关节紊乱及滑脱嵌顿等,则减轻和去除神经根受到的卡压(无论软组织性或骨性的),改善或消除临床症状,恢复颈部的生理功能。当颈部前屈或后仰 30°时,约有 20% 牵引力增加于病变严重侧(椎体后侧或前侧的动力结构和骨性结构)。实践证明,根据神经根型颈椎病患者影像资料情况采用不同的牵引角度进行牵引治疗,见效快,疗程短,且无不良反应。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国医政司,主编. 康复医学诊疗规范(上). 北京:华夏出版社,1999. 309.
- 2 宋一同,主编. 骨伤科最新诊疗精要. 北京:中国医药科技出版社,1994. 11.

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院康复医学科(关丽荣、杨滨);哈尔滨市第五医院(马健)

(修回日期:2005-02-05)
(本文编辑:熊芝兰)