

· 临床研究 ·

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

游国清 梁慧英 廖琳 朱惠欢 蔡颖璋

【摘要】目的 观察超声引导下 A 型肉毒毒素治疗脑损伤患者流涎症的疗效。**方法** 选择脑损伤患者 9 例(脑外伤 5 例,脑梗死 3 例,缺血缺氧性脑病 1 例),在超声引导下将 A 型肉毒毒素注射入腮腺及下颌下腺,两边腮腺的上下极各取 1 个点,共 4 点,每个点注射 A 型肉毒毒素 15 U;两边下颌下腺各取 1 个点,每点注射 20 U。于治疗前和治疗 1、4、12 周后采用唾液流率、多涎评分系统的多涎严重程度和频率评定量表分别对患者进行评估。**结果** 治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,9 例患者 5 min 平均唾液流率分别为(0.24 ± 0.08)g、(0.28 ± 0.12)g、(0.34 ± 0.11)g,与治疗前的(0.49 ± 0.12)g 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,9 例患者多涎评分系统的多涎严重程度(DSS-severity)评分分别为(1.92 ± 0.37)分、(1.92 ± 0.37)分、(2.32 ± 0.64)分,与治疗前的(4.35 ± 0.48)分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,9 例患者多涎评分系统的多涎频率评分分别为(2.01 ± 0.42)分、(2.01 ± 0.42)分、(2.28 ± 0.63)分,与治疗前的(3.56 ± 0.49)分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** A 型肉毒毒素可显著改善脑损伤患者的唾液分泌和流涎症状。

【关键词】 A 型肉毒毒素; 脑损伤; 流涎症

Botulinum toxin in the treatment of sialorrhea attributable to brain damage: A preliminary study You Guoqing*, Liang Huiying, Liao Lin, Zhu Huihuan, Cai Yingzhang. * Department of Rehabilitation Medicine, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528400, China

Corresponding author: You Guoqing, Email: youguoqing95@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of ultrasound-guided botulinum toxin A injection into the salivary glands in treating patients with sialorrhea attributable to brain damage. **Methods** Nine subjects with sialorrhea attributable to traumatic brain injury ($n=5$), cerebral infarction ($n=3$) and hypoxic ischemic encephalopathy ($n=1$) were recruited into the study. With the guidance of ultrasound, 15 units (U) of botulinum toxin type A was injected into the highest and lowest points of the two parotid glands, and 20 U was injected into two points of both submandibular glands. The saliva flow rate and the severity and frequency of sialorrhea were recorded before the treatment and 1 week, 4 weeks and 12 weeks later using the Drooling Scoring System (DSS). **Results** The saliva flow rate before treatment (0.49 ± 0.12 g/min) decreased significantly to 0.24 ± 0.08 g/min after 1 week, but then increased again to 0.28 ± 0.12 g/min after 4 weeks and 0.34 ± 0.11 g/min after 12 weeks. The average DSS severity score showed the same pattern: 4.35 ± 0.48 initially 1.92 ± 0.37 after 1 week, 1.92 ± 0.37 after 2 weeks and 2.32 ± 0.64 after 12 weeks. The DSS frequency score, however, remained significantly lower: 3.56 ± 0.49 initially, 2.01 ± 0.42 after 1 and 4 weeks and 2.28 ± 0.63 after 12 weeks. **Conclusion** Botulinum toxin type A can effectively improve the salivary secretion and sialorrhea attributable to brain damage.

【Key words】 Botulinum toxin type A; Brain damage; Sialorrhea

流涎症(sialorrhea)又称流唾症,是指涎腺分泌增多或吞咽障碍造成的唾液溢出口角或吞咽频繁不适的一组综合征,可由多因素引发,不是独立的疾病^[1]。流涎症是脑损伤(包括脑卒中、脑外伤、缺血

缺氧性脑病等)后吞咽障碍患者常见症状之一^[2],可导致脑损伤患者咳嗽、恶心、呕吐甚至吸入性肺炎,严重影响患者的身体健康^[3]。传统治疗流涎症的方法有口服药物(如阿托品)治疗、手术治疗及放射治疗等,但均效果欠佳,不良反应大^[1]。近年来,国外开展了许多肉毒毒素注射治疗流涎症的研究^[3-4],但国内鲜见报道。本研究采用超声引导下将 A 型肉毒毒素注射入腮腺及下颌下腺的方法治疗流涎症,旨在观察 A 型肉毒毒素对流涎症的疗效及安全性。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.012.011

基金项目:中山市科技计划项目(2014A1FC175)

作者单位:528400 中山,中山市人民医院康复科(游国清、梁慧英、廖琳、蔡颖璋),超声科(朱惠欢)

通信作者:游国清,Email:youguoqing95@163.com

资料与方法

一、一般资料

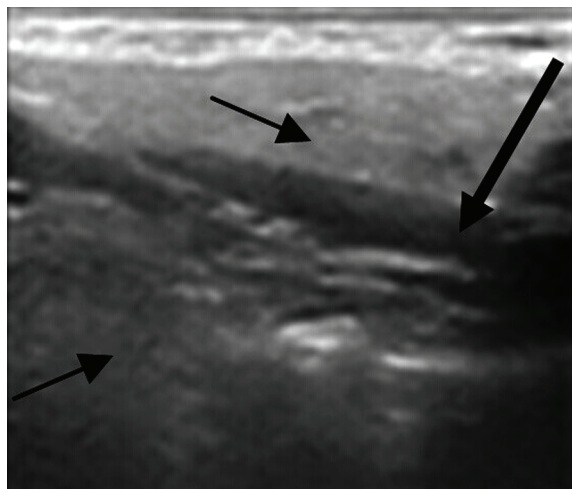
1. 入选标准:①符合第四届全国脑血管会议制定的脑卒中诊断标准^[5],或有明确脑外伤、缺血缺氧性脑病病史;②经 CT 或 MR 证实;③伴有流涎症;④多涎严重程度 ≥ 3 级^[6]。

2. 排除标准:①对 A 型肉毒毒素过敏;②多涎严重程度 < 3 级;③合并有严重的肝、肾、血液病以及内分泌系统原发病;④合并肿瘤;⑤近 1 个月内有使用药物治疗流涎症的患者。

选取 2013 年 6 月至 2014 年 5 月在中山市人民医院康复科住院且符合上述标准的脑损伤后流涎症患者 11 例,其中完成全部治疗和随访的患者 9 例。9 例入选患者中,男 5 例,女 4 例;年龄 31 ~ 75 岁,平均 (51.22 ± 15.84) 岁;脑外伤 5 例,脑梗死 3 例,缺血缺氧性脑病 1 例。

二、治疗方法

采用生产的注射用 A 型肉毒毒素(商品名:衡力,100 单位/瓶,兰州生物制品研究所,批准文号为国药准字 S10970037),先将 1 瓶 A 型肉毒毒素使用生理盐水稀释成 2 ml (50 U/ml),在超声引导下将 A 型肉毒毒素注射入腮腺及下颌下腺,两边腮腺各取 2 个点,每个点注射 A 型肉毒毒素 0.3 ml,两边下颌下腺各取 1 个点,每点注射 0.4 ml (图 1)。



注:细箭头所指为腮腺组织,粗箭头所指为肉毒素注射的部位

图 1 超声引导下注射 A 型肉毒毒素的超声影像

三、评价方法

于治疗前和治疗 1 周、4 周、12 周后分别对 9 例患者的唾液流率(saliva flow rate)、多涎严重程度和频率进行评估。

评估唾液流率时,先取 4 个棉球称重(广东产 EHA501 型电子秤),然后分别置于下颌下腺、腮腺的

开口处 5 min,收集唾液后再次称重。多涎严重程度和频率采用多涎严重程度和频率调查问卷进行评定^[6],详见表 1。

表 1 多涎评分系统评定量表

项目	分值(分)	0 周	1 周	4 周	12 周
严重程度					
干燥(无流涎)	1	-	-	-	-
轻微(仅嘴边湿润)	2	-	-	-	-
中度(嘴角和下巴都变湿)	3	-	-	-	-
严重(流涎使衣服变湿)	4	-	-	-	-
极度(衣服、双手、脖垫等都变湿)	5	-	-	-	-
流涎频率					
无流涎	1	-	-	-	-
偶尔流涎	2	-	-	-	-
经常流涎	3	-	-	-	-
流涎不断	4	-	-	-	-

注:-为根据当前严重程度或流涎频率选填

四、统计方法

所有数据均采用 SPSS 18.0 版统计学软件进行分析,先进行数据的正态分布及方差齐性检验,治疗前、后数据采用方差分析进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、唾液流率

治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,9 例患者每 5 min 平均唾液流率分别为 (0.24 ± 0.08) g、 (0.28 ± 0.12) g、 (0.34 ± 0.11) g,与治疗前的 (0.49 ± 0.12) g 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 9 例患者治疗各时间唾液流率、多涎严重程度和频率评定($\bar{x} \pm s$)

时间点	例数	5 min 唾液流率(g)	多涎严重程度评分(分)	多涎频率评分
治疗前	9	0.49 ± 0.12	4.35 ± 0.48	3.56 ± 0.49
治疗 1 周	9	0.24 ± 0.08^a	1.92 ± 0.37^a	2.01 ± 0.42^a
治疗 4 周	9	0.28 ± 0.12^a	1.92 ± 0.37^a	2.01 ± 0.42^a
治疗 12 周	9	0.34 ± 0.11^a	2.32 ± 0.64^a	2.28 ± 0.63^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$

二、多涎评分系统的多涎严重程度和频率评分

治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,9 例患者多涎严重程度评分分别为 (1.92 ± 0.37) 分、 (1.92 ± 0.37) 分、 (2.32 ± 0.64) 分,与治疗前的 (4.35 ± 0.48) 分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,9 例患者多涎频率评分分别为 (2.01 ± 0.42) 分、 (2.01 ± 0.42) 分、 (2.28 ± 0.63) 分,与治疗前的 (3.56 ± 0.49) 分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

本研究结果显示,9 例脑损伤患者经超声引导下注射 A 型肉毒毒素治疗 1 周、治疗 4 周、治疗 12 周后,其唾液流率、多涎严重程度和频率均显著改善,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),即患者唾液分泌明显减少,进而改善了多涎严重程度和频率。课题组观察到,治疗 1 周后,9 例患者治疗效果最佳,至治疗 4、12 周后患者的唾液流率、多涎的严重程度和频率均略有回升,但与治疗前比较,差异仍有统计学意义($P < 0.05$);9 例患者在治疗过程中均未发生明显不良反应。

流涎症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则被称为继发性流涎^[8]。流涎症是中枢神经系统疾病(包括脑卒中、脑外伤、帕金森病等)患者的常见症状之一^[2]。1997 年,肉毒毒素被推荐注射入腮腺及下颌下腺治疗流涎症^[9],其原理是通过阻断神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放来减少唾液的分泌^[10]。Breheret 等^[11]在回顾性研究中指出,超过半数的研究只注射了双侧腮腺,有 9.5% 只注射双侧下颌下腺,另有 38% 研究注射双侧腮腺及双侧下颌下腺。安静状态下,下颌下腺是分泌唾液的主要腺体,但咀嚼过程中,腮腺是分泌唾液的主要腺体,因此 Breheret 等建议,应采用双侧腮腺及下颌下腺同时注射。A 型肉毒毒素的注射剂量依据疾病的种类及临床医生的经验设定,既往的文献报道,A 型肉毒毒素的用量多在 55 U ~ 250 U 之间^[12],根据 Breheret 等的建议,本研究中采用双侧腮腺及下颌下腺同时注射,A 型肉毒毒素总量 100 U^[11],且取得了较好的治疗效果。

目前,国内有一些改善吞咽功能进而减少流涎症的报道^[13-14],本研究中尚未考虑,是因为本研究中入选患者病情相对较重,有 3 例呈持续植物状态,其余患者均为长期留置胃管的患者,其吞咽功能恢复相对有限。

综上所述,A 型肉毒毒素能减少唾液分泌,有效改

善流涎症,而本研究观察病例偏少,观察时间较短,后续研究正在进行中。

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.
- [2] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识(2013 年版)[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(12): 916-928.
- [3] Gisel EG, Applegate-Ferrante T, Benson J, et al. Oral-motor skills following sensorimotor therapy in two groups of moderately dysphagic children with cerebral palsy: aspiration vs nonaspiration[J]. Dysphagia,1996, 11(1): 59-71.
- [4] Lee ZI, Cho DH, Choi WD, et al. Effect of botulinum toxin type A on morphology of salivary glands in patients with cerebral palsy[J]. Ann Rehabil Med,2011,35(5): 636-640.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6): 379-380.
- [6] Heine RG, Catto-Smith AG, Reddihough DS. Effect of antireflux medication on salivary drooling in child with cerebral palsy[J]. Dev med child Neurol,1996, 38:1030-1036.
- [7] 赵竹陶,王松灵,朱宣. 唾液量的检测[J]. 中华口腔医学杂志,1998,33(5): 317-318.
- [8] Potulska A, Friedman A. Controlling sialorrhea: a review of available treatment options[J]. Expert opin pharmacother,2005,6(9): 1551-1554.
- [9] 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.
- [10] Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2002,72(4): 459-462.
- [11] Breheret R, Bizon A, Jeufroy C, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling[J]. Mov Disord,2011, 26(2): 313-319.
- [12] Intiso D. Therapeutic use of botulinum toxin in neurorehabilitation[J]. J Toxicol,2012,2012(9): 802893.
- [13] 郑钦,沈敏,何龙文,等. 低频电刺激治疗脑瘫儿童流涎症的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2012,34(11): 848-849.
- [14] 周秋敏,叶芊,丛芳,等. 口腔定位法治疗脑卒中后流涎的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013, 35(12): 976-978.

(修回日期:2014-10-19)

(本文编辑:阮仕衡)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对医学名词使用的要求

为规范医学名词,本刊以 1989 年及其以后由全国科学技术名词审定委员会(原全国自然科学名词审定委员会)审定、公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,暂未公布的名词仍以人民卫生出版社出版的《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用最新版药典(法定药物)或卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》(非法定药物)中的名称,英文药物名称采用国际非专利药名,不用商品名。