

· 临床研究 ·

局部注射 A 型肉毒毒素后远隔部位 F 波的改变

肖哲曼 董红娟 初红 卢祖能 余绍祖

【摘要】 目的 探讨局部注射 A 型肉毒毒素(BTX-A)后其远隔部位 F 波的改变及其可能机制。方法 对 19 例偏侧面肌痉挛(HFS)患者、5 例 Meige 综合征患者及 2 例痉挛性斜颈(TS)患者行 BTX-A 注射,并在注射前、注射后 1 周及注射后 12~24 周时分别检测其尺神经及胫神经 F 波的各项参数变化。结果 ①注射后 1 周,有 3 例患者共 5 条尺神经未引出肯定波形。②与注射前比较,尺、胫神经 F 波平均潜伏期以及尺神经 F 波时限在注射 1 周后显著延长,且这种改变与注射剂量无明显相关性;注射 12~24 周时,上述两参数与注射前比较,差异均无显著性意义。结论 F 波平均潜伏期和时限是评价 BTX-A 远隔效应的敏感指标;BTX-A 的远隔效应似与检查部位和注射部位间的距离有关,而与注射剂量无明显相关性。

【关键词】 远隔效应; F 波; 肉毒毒素

The remote effect of local injection of botulinum toxin type-A: an evaluation with F-wave XIAO Zhe-man, DONG Hong-juan, CHU Hong, LU Zu-neng, YU Shao-zu. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective To evaluate the remote effect of local injection of botulinum toxin by use of the F-wave measures. Methods The F-wave responses as well as M-waves were recorded before injection, and at 1 week, 12 to 24 weeks after local injection of botulinum toxin type-A (BTX-A) in 26 patients, including 19 with hemifacial spasm (HFS), 5 Meige syndrome and 2 torticollis spasmodicus (TS). The following parameters were analyzed: M-wave latency (ML) and amplitude (Mamp), F-wave minimal latency(Fmin) and average latency(Fave), amplitude (Famp), duration (Fdur), persistence (Fper) and chronodispersion (Fchr). The above parameters were obtained through the electric stimulation of ulnar and tibial nerves, and recorded from the abductor digiti minimi and extensor digitorum brevis, respectively. Results No definite F-wave was obtained by electric stimulation of ulnar nerve at 1 week after injection in 3 HFS patients (5 nerves). The Fave recorded from electric stimulation of ulnar and tibial nerves prolonged significantly and Fdur from ulnar nerve increased significantly at 1 week after injection, but were not significantly different from those of pre-injection when recorded at 12 to 24 weeks after injection. No significant correlation of the altered F-wave parameters was found with the dosage of BTX-A. Conclusion Fdur and Fave could sensitively assess the remote effect of the local injection of BTX-A, the remote effect might be correlated with the distance between injected muscle and tested muscle, rather than the dosage of BTX-A.

【Key words】 Remote effects; F-wave; Botulinum toxin

A 型肉毒毒素(Botulinum toxin-type A, BTX-A)是由格兰氏阳性厌氧芽孢肉毒梭菌产生的一种目前已知毒力最强的神经毒素^[1,2]。局部注射 BTX-A 现已被广泛应用于多种局灶性肌张力障碍、偏侧面肌痉挛(hemifacial spasm, HFS)、痉挛性斜颈(torticollis spasmodicus, TS)及其它一些疾病的治疗^[3,4]。众所周知, BTX 可作用于神经肌肉接头突触前膜从而阻滞乙酰胆碱的释放, 目前已有研究进一步发现, BTX 还可作用于运动神经元而引起远隔部位发生效应^[3,5-10], 即经肉毒毒素局部注射后, 非注射部位出现的一系列变化, 以及不

能用肉毒毒素局部扩散加以解释的效应^[6-10]。本研究通过对局部注射 BTX-A 的患者进行 M 波及 F 波检查, 以探讨 BTX 对运动神经元功能状态的影响。

资料与方法

一、资料

共选取 26 例罹患运动障碍性疾病的患者, 其中男 7 例, 女 19 例。病种包括偏侧面肌痉挛(HFS) 19 例, Meige 综合征 5 例及痉挛性斜颈(TS) 2 例。患者年龄分布为 37~82 岁, 平均(57.2±2.1)岁; 病程 6 个月~20 年, 平均(47.6±4.8)个月。所有患者在试验前均未接受过 BTX-A 局部注射。本研究排除有糖尿病、周围神经病、脊髓疾病或有酒精成瘾史者。

基金项目:湖北省科技厅基金项目(No. 2001AA307B18)

作者单位:430060 武汉, 武汉大学人民医院神经内科

通讯作者:卢祖能

二、试验方法

1. BTX-A 局部注射:采用 BTX-A 干粉制剂(由兰州生物制品研究所制造),规格为 110 U/amp, 25 U/ng,于 -20℃ 环境下保存。注射前先将 BTX-A 干粉制剂用无菌生理盐水稀释,调节浓度为每毫升含 BTX-A 型肉毒素 25 U。每位患者的注射剂量因其受累肌肉及病情程度不一而异,HFS 患者注射患侧眼轮匝肌、颧肌、颊肌及额肌等,总注射剂量约为 33 ~ 35 U;Meige 综合征患者为双侧注射,注射部位同上,总注射剂量约为 75 ~ 90 U;TS 患者注射患侧和/或对侧胸锁乳突肌、斜方肌、头夹肌、肩胛提肌及斜角肌,总注射剂量约为 110 ~ 140 U。

2. 电生理检测方法:应用 Viking-IV 型肌电图仪(Nicolet 公司,USA)进行检查。选择被检者尺神经及胫神经,分别检测其 M 波及 F 波变化,采用皮肤表面电极进行刺激及记录。检查尺神经时,于腕部给予超强刺激,于小指展肌处记录;检查胫神经时,刺激电极置于内踝前下方,于 展肌处记录。试验中的参考电极均置于相应被检肌肉的肌腱处,即“肌腹-肌腱式记录”。被检者皮肤温度控制在 35℃ 左右。进行 F 波电生理检测时,调整刺激频率为 0.7 Hz,增益为 200 μV/cm,扫描速度为 5 ~ 10 ms/cm。共记录 16 条反应波形。

检测并分析以下 F 波参数:①最短潜伏期(F_{min})、②平均潜伏期(F_{ave})、③负峰波幅(F_{amp})、④时限(F_{dur})、⑤出现率(F_{per} ,可引出的 F 波总数与总刺激数的百分比)、⑥弥散时值(F_{chr} ,最长潜伏期与最短潜伏

期之差)、⑦M 波的潜伏期(M_L)及波幅(M_{amp})。分别对患者左、右两侧进行检测,试验前、后共检测 3 次,具体检测时间分别为:注射前、注射后 1 周及注射后 12 ~ 24 周。

三、统计学分析

试验数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析,统计方法包括根据配伍组设计的双因素方差分析(paired block designed two-way)及 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

结 果

一、试验完成情况

共有 17 例患者完成了全部 3 次检测,其中有 2 例患者(共有 4 条胫神经)缺少试验前的数据;其余 9 例患者未完成第 3 次随访检测。

二、电生理参数值分析及其与注射剂量的关系

注射 BTX-A 型肉毒素 1 周后有 3 例 HFS 患者共 5 条尺神经未引出肯定波形的 F 波,而在注射后第 12 ~ 24 周时,以上患者 F 波均可引出,此时所有患者 M_L , M_{amp} , F_{min} , F_{amp} , F_{per} 及 F_{chr} 在注射前、后差异均无显著性意义(经方差分析,均 $P > 0.05$)。与注射前比较,注射后 1 周时患者尺神经 F_{dur} 增宽,尺神经及胫神经 F_{ave} 延长;注射后第 12 ~ 24 周时,上述两参数与注射前比较,差异均无显著性意义,具体数据见表 1。经过统计学分析,我们发现 F 波参数的改变量($\Delta F = F_{1w} - F_{0w}$)与 BTX-A 注射剂量无明显相关性,具体数据见表 2。

表 1 试验前、后患者尺、胫神经电生理检查结果比较

检测项目	尺神经($n=29$)			胫神经($n=30$)		
	试验前	试验后 1 周	试验后 12 ~ 24 周	试验前	试验后 1 周	试验后 12 ~ 24 周
M_L (ms)	2.76 ± 0.55	2.90 ± 0.75	2.91 ± 0.65	4.27 ± 0.93	4.24 ± 0.58	4.24 ± 0.91
M_{amp} (mV)	10.26 ± 2.11	14.96 ± 2.49	9.93 ± 2.44	9.81 ± 3.32	9.76 ± 3.55	9.50 ± 2.56
F_{min} (ms)	24.01 ± 2.21	25.25 ± 3.21	24.81 ± 2.42	43.87 ± 3.40	45.20 ± 3.84	44.36 ± 3.41
F_{ave} (ms)	24.57 ± 2.45	26.95 ± 3.10 ^a	25.41 ± 2.34	46.36 ± 3.43	48.59 ± 2.87 ^b	46.69 ± 3.32
F_{amp} (mV)	0.08 ± 0.02	0.26 ± 0.08	0.08 ± 0.02	0.17 ± 0.08	0.18 ± 0.09	0.15 ± 0.06
F_{dur} (ms)	9.34 ± 1.58	10.82 ± 1.73 ^c	9.99 ± 1.76	17.74 ± 4.18	18.27 ± 4.04	18.51 ± 4.62
F_{per} (%)	96.0 ± 8.9	95.0 ± 5.6	96.0 ± 4.0	99.0 ± 2.0	96.0 ± 11.0	99.0 ± 3.0
F_{chr} (ms)	2.81 ± 0.79	3.97 ± 3.01	3.23 ± 1.15	5.30 ± 2.17	5.88 ± 2.49	5.49 ± 2.02

注:与试验前比较,^a $P=0.009$,^b $P=0.040$,^c $P=0.045$

表 2 注射剂量与 F 波各参数变化值间的相关性分析

注射剂量因变量	尺神经 ΔF_{ave}	胫神经 ΔF_{ave}	尺神经 ΔF_{dur}
R	0.120	0.363	0.188
t	0.596	0.097	0.471
P	>0.05	>0.05	>0.05

注:经 Pearson 相关分析,发现注射剂量与 F 波各参数间无明显相关性

讨 论

研究发现,BTX 作用于机体神经肌肉接头突触前

膜处,可阻滞乙酰胆碱的释放,并导致部分 I、II 型梭外肌纤维失神经支配,以及梭内肌纤维的肌梭运动纤维失神经支配,还可引起局部终板的永久性改变^[3,11,12]。神经肌肉接头功能的恢复,部分取决于神经纤维的侧支芽生,侧支芽生的神经纤维将越过被阻滞的运动终板^[11,13]而发挥效应。我们在临床中发现,应用 BTX-A 进行局部注射也可引发很多远隔部位的临床症状^[3,5],包括①急性远隔效应:有感冒样综合征(如头昏、疲劳、不适等),自主神经系统反应(如低血压、肠

痉挛、瞳孔扩大、膀胱括约肌功能障碍等);②慢性远隔效应:全身乏力、抗体形成等。

有研究表明,BTX-A 不仅影响神经肌肉接头处的功能^[3,8,14],还可通过运动神经逆向轴突运输,到达同侧相应脊髓节段的 α -运动神经元胞体及其它运动前角细胞,阻止其神经冲动传入^[6,15,16]。另外,BTX-A 还可通过血源播散途径到达远隔部位肌梭,引起相应肌肉的远隔效应^[12]。通过单纤维肌电图检查可发现所有被检肌肉颤抖电位增加,同时还发现肌纤维密度亦有轻度增加^[7,8,14,17]。

F 波由运动神经元逆向兴奋引起,其波幅较低且不稳定;波幅、潜伏期及形态各异^[18,19]。如运动神经发生节段性脱髓鞘,可导致 F 波传导速度减慢及潜伏期延长^[19]。Wohlfarth 等^[10]研究发现,被检者注射 BTX 后其 F_{min} 及 F_{ave} 均显著延长。但在本试验中,我们发现 F_{min} 在注射 BTX 后没有显著改变,仅见 F_{ave} 显著延长,这可能是由于计算 F 波潜伏期的平均值可减小单次测量时带来的误差,从而使结果具有可重复性^[20,21]。

F 波潜伏期,尤其是最短潜伏期在临床应用中较为广泛,F 波的其它参数也有其临床应用价值。F 波时限及波幅与运动单位的大小及数目有关。我们在本试验中发现尺神经 F_{dur} 增加,可能是由于运动神经轴突的侧支芽生及新的神经肌肉接头形成所致^[19],而且 M 波在注射前、后无显著改变,进一步说明 BTX-A 的远隔效应主要表现在肢体近端而非远端。

F_{per} 与特定运动神经元的逆向兴奋有关。 F_{chr} 可反映轴突传导速度的变化范围,可为电生理检查中唯一异常的指标^[18]。 F_{chr} 增大可更多地出现于脱髓鞘而非轴突损害的患者中,而 F_{chr} 减小则可出现于神经传导阻滞患者中^[22,23]。本试验中, F_{per} 和 F_{chr} 在注射前、后均无显著性差异的原因尚不清楚,但至少说明两者不能敏感地反映 BTX-A 的远隔效应。有研究认为 BTX-A 可影响中枢神经系统功能^[14],本试验并不支持这一观点。相关研究表明,中枢神经系统遭受慢性损伤时,其 F 波出现率及波幅可增加;由于 Renshaw 抑制损伤后,静息期缩短甚至消失;当发生慢性破伤风感染时,可见大 F 波(其波幅为 M 波波幅的 75%)^[19]。本试验目前尚未观察到类似的 F 波变化,故有待更进一步的随访。

局部组织注射 BTX-A 后,发现尺神经的电生理改变程度较桡神经明显,提示 BTX-A 的远隔效应可能与其播散距离有关。另外有 3 例 HFS 患者出现了严重的电生理改变,即注射 BTX-A 型肉毒素 1 周后其尺神经($n=5$)未引出肯定的 F 波,而桡神经则无类似变化,亦说明受检肌肉与注射肌肉间的距离可能是影响 BTX-A 远隔效应的关键因素之一。同时 HFS 患者所接受的 BTX-A 剂量约为 Meige 综合征患者的 1/2,TS 患者的

1/3,而 3 例出现最严重电生理改变的患者却均为 HFS 患者,似乎提示 BTX-A 的剂量在其远隔效应中并不起决定作用,Pearson 相关分析也证实了该观点。

临床上有部分患者会因症状改善不显著,而于 1 周后追加小剂量(不超过 5 U)的 BTX-A;另还有部分患者会因局部副反应(如干眼症、眼睑下垂等)较重,亦会于注射 1 周后返院求诊,这在客观上导致了以上两类患者易于随访。因此,尚需更多的随机对照试验来证实本试验结论。

综上所述,F 波平均潜伏期和时限为评价 BTX-A 远隔效应的敏感性指标;BTX-A 的远隔效应似与检查部位和注射部位间的距离有关,而与注射剂量无明显相关性。

参 考 文 献

- Hambleton P, Moore P. Botulinum neurotoxins: origin, structure, molecular actions and antibodies. In: Moore P, eds. Handbook of Botulinum toxin treatment. London: Blackwell Sci Ltd, 1995. 16-26.
- Schantz EJ, Johnson EA. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with Botulinum toxin. New York: Marcel Dekke, 1994. 41-49.
- Moore P. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In: Moore P, eds. Handbook of Botulinum toxin treatment. London: Blackwell Sci Ltd, 1995. 28-52.
- Scott AB. Foreword. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with Botulinum toxin. New York: Marcel Dekke, 1994. VII-IX.
- Dutton J. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. Surv Ophthalmol, 1996, 41: 51-56.
- Giladi N. The mechanism of action of Botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathway at the injected site. J Neurol Sci, 1997, 152: 132-135.
- Langle DG. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double blind study of single fiber EMG changes. Muscle Nerve, 1991, 14: 672.
- Olney R, Aminoff M, Gelb D, et al. Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. Neurology, 1988, 38: 1780-1783.
- Wohlfarth K, Dengler R, Schubert M, et al. Effects of Botulinum toxin A on alpha motoneurons. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997, 103: 234.
- Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, et al. Remote F-wave changes after local Botulinum toxin application. Clin Neurophysiol, 2001, 112: 636-640.
- Angaut-Petit D, Molgo J, Comella J, et al. Terminal sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with Botulinum type A toxin: morphological and electrophysiological features. Neuroscience, 1990, 37: 799-808.
- Rosales R, Arimura K, Takenaga S, et al. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental Botulinum toxin type-A injection. Muscle Nerve, 1996, 19: 488-496.
- Holds J, Alderson K, Fogg S, et al. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle following Botulinum toxin A injection. Invest Ophthalmol

- mol Vis Res, 1990, 1: 964-967.
- 14 Rodnitzky RL. Evaluation and prevention of local and remote neuromuscular complications of Botulinum toxin injections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 4: 45.
- 15 Garner C, Straube A, Witt T, et al. Time course of distant effects of local injections of Botulinum toxin. *Mov Disord*, 1993, 8: 33-37.
- 16 Pauri F, Boffa L, Cassetta E, et al. Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. *J Neurol Sci*, 2000, 181: 89-97.
- 17 Fuglsang-Frederiksen A. Age-related neurophysiological changes in muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 10: 9.
- 18 Fisher MA. H reflexes and F waves fundamentals, normal and abnormal patterns. *Neurol Clin North Am*, 2002, 20: 339-360.
- 19 Nobrega JAM, Manzano G, Monteagudo P. A comparison between different parameters in F-wave studies. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 866-868.
- 20 Fisher MA, Hoffen B, Hultman C. Normative F-waves and the number of recorded F waves. *Muscle Nerve*, 1994, 17: 1185-1189.
- 21 Raudino F. F waves: sample size and normative values. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, 101: 364-374.
- 22 Fraser J, Olney R. The relative diagnostic sensitivity of different F wave parameters in various neuropathies. *Muscle Nerve*, 1991, 14: 912-913.
- 23 Shivde A, Fisher MA. F chronodispersion in polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 1988, 11: 960.

(收稿日期: 2003-05-29)

(本文编辑: 易 浩)

· 短篇论著 ·

物理因子治疗下肢静脉曲张性皮肤溃疡 15 例疗效分析

蔡雪霞 陈峻 李秀央

下肢静脉曲张继发的小腿营养不良性皮肤溃疡是临床常见病。我科于 2002 年 5 月~2003 年 5 月收治此类患者 15 例, 经综合性物理治疗, 疗效满意, 报道如下。

一、资料与方法

所有病例均来自外科或皮肤科确诊的下肢静脉曲张性皮肤溃疡患者, 经药物治疗迁延不愈而来本科门诊。其中男 6 例, 女 9 例, 年龄 (56.0 ± 4.7) 岁, 病程 (4.0 ± 0.3) 个月。病灶大部分位于患侧小腿下端 1/3 处, 溃疡面积为 $1 \sim 4 \text{ cm}^2$, 灰暗或苍白, 表面有少量分泌物, 周围皮肤组织有不同程度的红、肿等炎症反应和色素沉着, 个别患者有丘疹样皮疹。

所有患者均采用红光与音频进行综合治疗。应用 KDH 型红光治疗仪, 功率 150 W, 波长 $0.6 \sim 0.7 \mu\text{m}$, 对溃疡面每天照射 1 次, 每次 15 min, 10 d 为 1 个疗程。应用 CD-1 型音频治疗仪, 频率 3 000 Hz, 功率 60 W, 用条状电极并置于溃疡病灶两侧, 治疗剂量为耐受限, 每天 1 次, 每次 20 min, 10 d 为 1 个疗程。每次治疗前适当清洗有渗出的创面, 治疗后消毒、包扎。

评定标准: 治愈——丘疹样皮疹消退, 溃疡面完全愈合, 形成瘢痕; 显效——溃疡愈合面 $\geq 50\%$, 肉芽组织新鲜; 好转——溃疡愈合面 $< 50\%$, 分泌物减少; 无效——溃疡面无明显变化。

二、结果

经 2 个疗程治疗后, 11 例愈合, 3 例好转, 好转患者以后未行药物或其它治疗, 渐愈; 1 例患者经 1 个疗程治疗后好转, 但因故停治并未联系。14 例患者随访 6 个月~1 年, 远期疗效: 治愈 11 例, 显效 3 例, 治愈率 78.6%, 疗效明显。

三、讨论

本研究中, 下肢溃疡均继发于曲张静脉淤血, 引起皮肤营养性改变, 出现色素沉着, 皮肤脱屑、瘙痒, 而后破损形成经久不愈的溃疡。祖国医学认为其由湿热下注、淤血凝滞络脉所致, 又称为“老烂腿”。我们采用物理因子进行综合治疗, 在改善患肢血管功能的基础上改善局部血供, 增强组织的抵抗力, 改善皮肤营养不良, 促进溃疡愈合。

音频治疗能调节植物神经功能, 提高血管的收缩力, 从而改善患肢扩张迂曲的静脉的功能, 增加静脉管壁和周围组织血供, 减少或预防由于淤血所致的无菌性炎症, 防止血栓的形成。此外, 音频电流对局部组织的刺激作用能有效地松解由于炎症、水肿、纤维组织增生导致的静脉与周围组织的粘连, 提高静脉管壁的弹性, 在一定程度上改善和恢复患肢的血管和神经功能。同时应用红光对溃疡面进行照射, 由于其穿透力较强, 能使溃疡深部的血管进一步扩张, 血流加快, 组织代谢旺盛, 促进溃疡面炎症水肿的吸收和消散, 使肉芽组织的增生, 溃疡愈合^[1]。红光与音频是两种不同的物理因子, 同时应用可起到相辅相成的治疗作用。好转渐愈的 3 例患者提示了物理因子治疗具有后作用^[2], 有助于溃疡的愈合及疗效的巩固。

综上所述, 对于经久不愈的下肢静脉曲张性皮肤溃疡, 应用物理因子进行综合治疗是临床上有效的方法之一。

参 考 文 献

- 1 刘晓霞, 韩利民. 红光治疗因注射引起的非感染性炎症. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 312.
- 2 郭万学. 理疗学. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 20.

(收稿日期: 2003-09-29)

(本文编辑: 吴 倩)

作者单位: 310003 杭州, 浙江大学医学院附属第一医院康复医学科(蔡雪霞), 浙江大学医学院(陈峻、李秀央)