

A 型肉毒毒素注射治疗慢性紧张型头痛的临床对照研究

翟跃芬, 张茹, 吴海琴, 卜宁, 王虎清, 张桂莲

(西安交通大学第二附属医院神经内科, 陕西 西安 710004)

摘要:目的 对 A 型肉毒毒素注射治疗慢性紧张型头痛的疗效及安全性进行临床观察和研究。方法 纳入慢性紧张型头痛病人共 50 例, 分为 A 型肉毒毒素注射治疗组和传统药物治疗对照组, 每组各 25 例, 对两组疗效进行比较研究, 并对 A 型肉毒毒素注射治疗的安全性进行观察。结果 肉毒毒素注射治疗组较传统药物治疗对照组在治疗后 1、2 及 3 个月各项指标(头痛发作天数、发作时头痛严重程度、头痛发作持续时间、需临时口服止痛药的天数)的改善均更加显著($P < 0.05$)。肉毒毒素注射治疗组 72% 的病例感颈部乏力, 约在 1 周~1 月内消失, 无其他明显不良反应。结论 A 型肉毒毒素注射治疗慢性紧张型头痛方法简便、起效快、效果显著、副反应小、药效维持时间长。

关键词: A 型肉毒毒素; 慢性紧张型头痛; 疗效; 安全性

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.038

Clinical control study of the treatment of BTX-A injection on chronic tension headache

ZHAI Yuefen, ZHANG Ru, WU Haiqin, BU Ning, WANG Huqing, ZHANG Guilian

(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China)

Abstract: Objective To observe and study the effect and safety of BTX-A (Botulinum Toxin in Type A) injection on chronic tension headache (CTH). Methods 50 patients with CTH were randomly divided into 2 groups: Botulinum toxin A treatment group and traditional medicine treatment group, 25 cases in each group. The efficacy of the two groups were compared. The safety of BTX-A injection was observed. Results After 1 month, 2 months and 3 months treatment, the indicators (headache days per month, severity of headache, headache duration per day, days of temporary oral analgesics) of BTX-A injection group were improved more significantly than traditional medicine group. The cervical fatigue occurred in 72% of the patients treated with the injection of BTX-A, which disappeared in about 1 week to 1 month, and this group had no other obvious adverse reactions. Conclusion BTX-A injection for treatment of CTH is simple, fast acting, effective, less side effects and long efficacy duration.

Key words: Botulinum Toxin in Type A; Chronic tension headache; Effect; Security

紧张型头痛是慢性头痛中最常见的一种, 随着生活节奏的加快, 社会压力的增加, 其患病率逐渐增加, 不同研究显示为 37%~78%^[1]。该病目前尚无特效治疗方法, 药物治疗疗效欠佳, 尤其是慢性紧张型头痛 (CTH) 严重困扰病人, 常影响病人的生活及工作质量。A 型肉毒毒素在治疗头痛方面的研究应用是近几年研究的热点。国外一些临床研究发现 A 型肉毒毒素 (BTX-A) 是治疗 CTH 的一种有效方法^[2-3]。而国内关于 BTX-A 治疗 CTH 的相关报道较少, 目前仅见付耀高^[4]和胡兴越等^[5]分别报道的 BTX-A 治疗紧张型头痛的临床疗效观察。但两者均未设立对照组, 且研究病例数较少。因此, 本研究对 BTX-A 注射治疗 CTH 的疗效和安全

性进行较为深入的临床观察和对比研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获西安交通大学第二附属医院伦理委员会批准, 病人或其近亲属对研究方案签署知情同意书。入组标准: 2012 年 6 月—2014 年 11 月在西安交通大学第二附属医院门诊就诊的符合 2004 年第 2 版《国际头痛疾病分类》(ICHD-II) 诊断标准的 CTH 病人。排除标准: 偏头痛或其他类型的原发性或继发性头痛; 计划怀孕或已怀孕女性, 哺乳期妇女; 滥用药物导致的头痛, 在纳入研究前 2 年内有药物滥用史 (如麻醉镇痛药、苯二氮卓类); 既往注射过 BTX-A, 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; 正在使用某些加重神经肌肉接头传递障碍的药物, 如奎宁、氨基苷类抗生素、吗啡等; 在纳入研究前 1 个月内肌注过麻醉药或类固醇类药物; 患有严重的

生理或精神疾病。

共纳入病人 50 例,按数字表法随机分为 BTX-A 注射治疗组和传统药物治疗对照组各 25 例。治疗组平均年龄(36.2 ± 13.3)岁,男性 10 例,女性 15 例。其中合并高血压 2 例,糖尿病 1 例。疼痛分级:轻度 4 例,中度 12 例,重度 9 例。对照组平均年龄(38.4 ± 14.1)岁,男性 12 例,女性 13 例。其中合并高血压 2 例,糖尿病 2 例,既往脑梗死 1 例。疼痛分级:轻度 5 例,中度 13 例,重度 7 例。研究对象需要记录从治疗前 1 个月至治疗后 3 个月内每天的头痛情况。主要记录及统计以下内容:头痛持续时间($\text{h} \cdot \text{d}^{-1}$),每月的头痛天数,头痛的伴随症状,头痛发作时需要服用止痛药的天数,应用视觉模糊评分法(VAS)对头痛严重程度进行评定(0 分为无任何症状,10 分为最疼痛)。随访至治疗后 6 月。

1.2 研究方法

1.2.1 不同组治疗方法 BTX-A 注射治疗组只给予一次 BTX-A 的注射,注射后进行为期 6 个月的随访。使用卫生部兰州生物制品研究所的注射用 BTX-A(每安瓿 100 U),使用时用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 $25 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,用 1 mL 皮试注射器,4 号针头注射。采用固定点注射法,共 31 个注射点(包括皱眉肌两侧各 1 个、降眉间肌 1 个、额肌两侧各 2 个、颞肌两侧各 4 个、枕肌两侧各 3 个、颈椎旁肌两侧各 2 个、斜方肌两侧各 3 个),每个注射点 5 U,共计 $155 \text{ U}^{[6-7]}$ 。每位病人的总注射剂量相同。

传统药物治疗对照组予以口服乙哌立松及舍曲林治疗。具体方法如下:盐酸乙哌立松片(商品名:妙纳,卫材中国药业有限公司),每次 50 mg,每日 3 次。盐酸舍曲林片(商品名:左洛复,辉瑞制药有限公司),从小剂量开始(25 mg,每日 1 次),第 2 周增加至靶剂量(50 mg,每日 1 次)。两药同时应用,口服疗程共 8 周。

1.2.2 疗效评价 首要评价标准:头痛发作情况(天/月),发作时头痛严重程度(VAS 评分)。次要评价标准:头痛发作持续时间($\text{h} \cdot \text{d}^{-1}$),需临时口服止痛药的天数(天/月)。治疗组:在注射后的 1、2、3 个月各评估一次,并与治疗前比较。对照组:在治疗后的 1、2、3 个月各评估一次,并与治疗前比较。

1.2.3 安全性评估 两组病例在研究期间报告的任何不良反应都要记录,并评估不良反应与研究措施之间的关系(无关,或许相关,很可能相关,确定相关)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前两组间年龄、性别比较采用 t 检验和 χ^2 检验,两组治疗前后

不同时间点各项指标系重复测量数据,检验方法采用重复测量方差分析,并行球检验及校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人一般情况比较 两组病例在年龄上差异无统计学意义($t = 1.318, P = 0.20$),在性别上差异无统计学意义($\chi^2 = 0.685, P = 0.50$),具有可比性。

2.2 治疗前后两组病人每月头痛天数的比较 数据见表 1。整体比较(两因素重复测量方差分析)知:组间、时间及交互作用,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较并结合主要数据分析:组间比较,在治疗后 1、2 及 3 个月治疗组较对照组病人的每月头痛天数均显著减少($P < 0.05$);组内比较,治疗组病人每月头痛天数在治疗后 1、2 及 3 个月均较治疗前显著减少($P < 0.05$),治疗后 3 个月同治疗后 1、2 个月比较每月头痛天数增多;而对照组病人在治疗后 1、2 个月较治疗前明显减少,且治疗后 2 个月较治疗后 1 个月每月头痛天数增加($P < 0.05$)。

2.3 治疗前后两组病人发作时头痛严重程度的比较 整体比较:组间、时间及交互作用,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较并结合主要数据分析:组间比较,在治疗后 1、2 及 3 个月治疗组较对照组病人发作时头痛严重程度均显著降低($P < 0.05$);组内比较,治疗组病人发作时头痛严重程度在治疗后 1、2 及 3 个月均较治疗前显著降低($P < 0.05$),治疗后 3 个月同治疗后 1、2 个月比较发作时头痛严重程度增加;而对照组病人在治疗后 1、2 个月较治疗前明显降低,且治疗后 2 个月较治疗后 1 个月发作时头痛严重程度增加($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 治疗前后两组病人头痛发作持续时间的比较 整体比较结果和前述类似。两两比较并结合主要数据分析:组间比较,在治疗后 1、2 及 3 个月治疗组较对照组病人头痛发作持续时间均显著减少($P < 0.05$);治疗组病人头痛发作持续时间在治疗后 1、2 及 3 个月均较治疗前显著减少($P < 0.05$),治疗后 3 个月同治疗后 1、2 个月比较头痛发作持续时间增加;而对照组病人在治疗后 1、2 个月较治疗前明显降低,且治疗后 2 个月较治疗后 1 个月头痛发作持续时间增加($P < 0.05$)。见表 1。

2.5 治疗前后两组病人需临时服止痛药天数的比较 整体比较结果仍和前述类似。两两比较并结合主要数据分析:组间比较,在治疗后 1、2 及 3 个月治疗组较对照组病人需临时服止痛药天数均显著减少($P < 0.05$);治疗组病人需临时服止痛药天数在治疗后 1、2 及 3 个月均较治疗前显著减少($P < 0.05$),

表 1 各指标结果汇总/($\bar{x} \pm s, n = 25$)

时间	头痛发作情况/(天/月)		发作时头痛严重程度/分		每天头痛发作时间/h · d ⁻¹		需临时服止痛药天数/(天/月)	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组
T1:治疗前	16.3 ± 0.9	15.9 ± 0.8	5.4 ± 0.4	5.1 ± 0.4	4.5 ± 0.3	4.8 ± 0.3	8.9 ± 0.3	8.6 ± 0.2
T2:治疗后 1 个月	6.8 ± 0.5 ^b	1.8 ± 0.1 ^{ab}	2.8 ± 0.5 ^b	0.9 ± 0.1 ^{ab}	1.9 ± 0.2 ^b	0.6 ± 0.1 ^{ab}	1.8 ± 0.1 ^b	0.3 ± 0.0 ^{ab}
T3:治疗后 2 个月	9.7 ± 0.6 ^b	2.3 ± 0.2 ^{ab}	3.7 ± 0.5 ^b	1.2 ± 0.5 ^{ab}	2.6 ± 0.5 ^b	0.8 ± 0.2 ^{ab}	2.8 ± 0.2 ^b	0.6 ± 0.1 ^{ab}
T4:治疗后 3 个月	14.9 ± 0.9 ^b	8.8 ± 0.8 ^{ab}	4.8 ± 0.8 ^b	3.2 ± 0.4 ^{ab}	4.4 ± 0.3 ^b	3.3 ± 0.5 ^{ab}	7.5 ± 0.6 ^b	5.3 ± 0.3 ^{ab}
整体分析	(HF 系数:0.377 3)		(HF 系数:0.419 8)		(HF 系数:0.493 0)		(HF 系数:0.429 8)	
组间比较 F 值, P 值	383.531, 0.000		66.194, 0.000		86.505, 0.000		182.268, 0.000	
时间比较 F 值, P 值	973.574, 0.000		308.682, 0.000		714.551, 0.000		1 323.504, 0.000	
交互作用 F 值, P 值	105.321, 0.000		21.881, 0.000		40.823, 0.000		26.065, 0.000	

注:整体分析方法为两因素重复测量方差分析;组间两两比较为 LSD-*t* 检验,和对照组比较,^a*P* < 0.05;时间两两比较为差值 *t* 检验,和 T1 时间点比较,^b*P* < 0.05。

同时治疗后 1、2、3 个月需临时服止痛药天数逐月增加;而对照组病人在治疗后 1、2 个月较治疗前明显降低,且治疗后 2 个月较治疗后 1 个月需临时服止痛药天数增加(*P* < 0.05)。见表 1。

2.6 结果资料的综合评价 综上,BTX-A 注射治疗组较传统药物治疗对照组在治疗后 1、2 及 3 个月各项指标的改善均更加显著。其中肉毒毒素注射治疗组在治疗后的 1、2、3 个月各项指标均较治疗前明显改善;治疗后 2 个月各项指标除需临时服止痛药的天数外同治疗后 1 个月比较多无明显差别;但治疗后 3 个月较治疗后 1、2 个月比较各项指标的改善有所反复。传统药物治疗对照组在治疗后 1、2 个月各项指标较治疗前均有明显改善,且治疗后 1 个月较治疗后 2 个月各项指标改善更加显著,但治疗后 3 个月同治疗前比较头痛各项指标多无显著性差异。

2.7 3 个月后随访结果 上述研究结束后继续电话随访至治疗后半年,发现 BTX-A 注射治疗组疗效最长者可持续至治疗后 5 个月。

2.8 不良反应 BTX-A 注射治疗组有 18 例病人(72%)治疗后感颈部乏力,但不影响抬头活动,约在 1 周~1 月内消失,无其他明显不良反应。传统药物治疗对照组未监测到明显不良反应。

3 讨论

目前,紧张型头痛的诊断主要依据国际头痛协会(IHS)2004 年制定的第 2 版《国际头痛疾病分类》(ICHD-II)^[1],该诊断标准根据头痛发作的频次将紧张型头痛划分为偶发性、频发性及慢性三种亚型。紧张型头痛虽然是临床最常见的头痛病之一,然而其发病机制并未明确。颅周肌肉持续收缩机制是关于紧张型头痛发生机制的一个较经典的学说,该学说认为头痛的诱发因素使颅周肌肉处于

痉挛状态,压迫小动脉,肌肉缺血,产生触痛和压痛。目前还有研究证明伴颅周压痛的紧张型头痛病人一侧椎动脉、基底动脉的血流速度显著较无颅周压痛的紧张型头痛病人高,提示脑血管因素可能也参与其中^[8]。

目前紧张型头痛的治疗方法主要为药物治疗,包括对症治疗和预防性治疗^[9]。对症治疗主要应用非甾体类抗炎药,如阿司匹林、对乙酰氨基酚等。对于频发性和 CTH,应采用预防性治疗,常用药物有:(1)抗抑郁药物:如舍曲林、阿米替林等^[10];(2)肌肉松弛剂:盐酸乙哌立松、巴氯芬等;(3)部分抗癫痫药物:丙戊酸钠等。此外,中药目前广泛应用于治疗紧张型头痛,但需要进一步的循证医学证据的支持。尽管有以上治疗方法,但部分病人在接受各种方法治疗后,仍未能获得满意疗效。本研究中传统药物治疗对照组采用目前临床上治疗 CTH 最常用的抗抑郁药物配合肌肉松弛剂,舍曲林加乙哌立松作为对照,这样得出的 BTX-A 注射治疗的疗效对比才更有临床参考意义。结果显示在治疗后 1、2 及 3 个月 BTX-A 注射治疗组头痛各项评价标准均较传统药物治疗对照组显著改善,且传统药物治疗对照组在治疗后 2、3 个月疗效逐步下降,在治疗后 3 个月时已同治疗前无明显差异。而 BTX-A 注射治疗最佳疗效可持续 2 月余,在治疗后 3 个月疗效逐步降低,但仍较治疗前显著好转。

近年来,国内外学者在 BTX-A 注射治疗原发性头痛,尤其是偏头痛^[11-12]和三叉神经痛^[13-14]方面进行了较为深入的研究,取得了较好的疗效。同时国外一些临床研究发现 A 型肉毒毒素局部注射是治疗 CTH 的一种有效方法^[15]。

BTX-A 是梭状芽孢杆菌在无氧条件下繁殖产生的一种外毒素,由一重链和一轻链组成,并由一

个二硫键连接,重链具有与周围胆碱能神经元内高度选择性结合位点,可使整个毒素渗入到突触中,轻链则具有神经元内作用,囊泡被溶解,毒素进入胞浆,能阻断神经末梢 Ca^{2+} 介导的乙酰胆碱释放^[16-18],产生化学性失神经支配,从而缓解肌肉痉挛,对肌肉痉挛的附带效应即痉挛相关性疼痛解除。此外,BTX-A 能通过对肌梭的作用,减少 Ia 纤维的传入,间接影响中枢神经系统,调节感觉反馈;BTX-A 还能影响传递痛觉的伤害神经元,通过周围和中枢的抗伤害感受作用而发挥止痛效果^[19-20]。肉毒毒素的阻断作用不影响乙酰胆碱的产生,数月后,又重新恢复了神经功能^[15],所以容易复发,平均3个多月又需重新注射。BTX-A 只选择性作用于外周胆碱能神经末梢,抑制乙酰胆碱释放,一般不通过血脑屏障,故重复注射也无明显毒副作用。本研究中通过于头面部及颈部肌肉注射 BTX-A 从而达到治疗 CTH 的目的,结果显示注射 BTX-A 后,一般于1~5 d 头痛症状开始减轻,发作频率减少,发作时严重程度降低,每次头痛持续时间缩短,最大疗效出现于治疗后个0.5~1月,治疗后3个月时头痛各项评价标准的改善明显回落,随访观察治疗作用可持续至第3~5个月。且注射 BTX-A 后不良反应较轻,主要是短暂颈部乏力不影响日常生活。与前述 BTX-A 作用机制及其他关于 BTX-A 注射治疗头痛的研究结果^[21-22]基本吻合。

目前国内对 BTX-A 注射治疗慢性紧张型头痛的相关研究尚少。本研究通过随机对照研究证实了 BTX-A 局部注射治疗慢性紧张型头痛的疗效确切,且较传统药物治疗疗效更好,维持时间更长,故临床上对于药物疗效欠佳的慢性紧张型头痛病人可给予 BTX-A 局部注射治疗。今后拟进一步对 BTX-A 在药物治疗效果欠佳的重度慢性紧张型头痛病人中的疗效进行详细研究。

参考文献

- [1] 郝连玉. 慢性紧张型头痛与睡眠障碍相关性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [2] KARADAŞ O, IPEKDAL IH, ULAŞ UH, et al. Botulinum neurotoxin type-A in the treatment of chronic tension type headache associated with pericranial tenderness[J]. The Journal of the Turkish Society of Algology, 2012, 24(1): 9-14.
- [3] FREITAG F. Managing and treating tension-type headache[J]. Med Clin North Am, 2013, 97(2): 281-292.
- [4] 付耀高. A 型肉毒毒素治疗紧张性头痛的临床观察[J]. 临床荟萃, 2001, 16(13): 584-585.
- [5] 胡兴越, 胡悦育. A 型肉毒毒素治疗紧张性头痛的临床研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(6): 342-345.

- [6] BLUMENFELD A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in primary headache disorders[J]. Headache, 2003, 43(8): 853-860.
- [7] EVERS S, VOLLMER-HAASE J, SCHWAAG S, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine—a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Cephalalgia, 2004, 24(10): 838-843.
- [8] 王军民, 驰欣杰, 王金成. 紧张型头痛临床发病机制及治疗手段研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2013, 34(4): 266-269.
- [9] 赵钢, 程焱, 邓本强, 等. 紧张型头痛诊疗专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(7): 496-497.
- [10] 王文平, 张永明, 邹永红, 等. 黛力新治疗痛性糖尿病周围神经病变伴抑郁的疗效观察[J]. 安徽医药, 2015, 19(2): 377-379.
- [11] SHAO YF, ZHANG Y, ZHAO P, et al. Botulinum toxin type A therapy in migraine: preclinical and clinical trials[J]. Iran Red Crescent Med J, 2013, 15(10): e7704.
- [12] WHITCUP SM, TURKEL CC, DEGRYSE RE, et al. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1329: 67-80.
- [13] NGEOW WC, NAIR R. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 109(3): e47-e50.
- [14] ZHANG H, LIAN Y, MA Y, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Headache Pain, 2014, 15: 65.
- [15] ASHKENAZI A, BLUMENFELD A. OnabotulinumtoxinA for the treatment of headache[J]. Headache, 2013, 53(Suppl 2): 54-61.
- [16] BINDER WJ, BRIN MF, BLITZER A, et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 123(6): 669-676.
- [17] ALLAM N, BRASIL-NETO JP, BROWN G, et al. Injections of botulinum toxin type a produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia[J]. Clin J Pain, 2005, 21(2): 182-184.
- [18] TÜRK U, ILHAN S, ALP R, et al. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia[J]. Clin Neuropharmacol, 2005, 28(4): 161-162.
- [19] CHO ES, HWANG JY, KIM ST. A proposal to prevent the "Mephisto sign" side effect of botulinum toxin type A injection in chronic migraine[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(6): 1542-1544.
- [20] LIN KH, CHEN SP, FUH JL, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study[J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77(1): 10-15.
- [21] 魏英杰. A 型肉毒毒素治疗慢性每日头痛的临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [22] 崔超伟, 唐修明, 刘强, 等. A 型肉毒毒素治疗慢性紧张性头痛的血流动力学研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(5): 73-75.

(收稿日期: 2016-08-05, 修回日期: 2016-12-21)