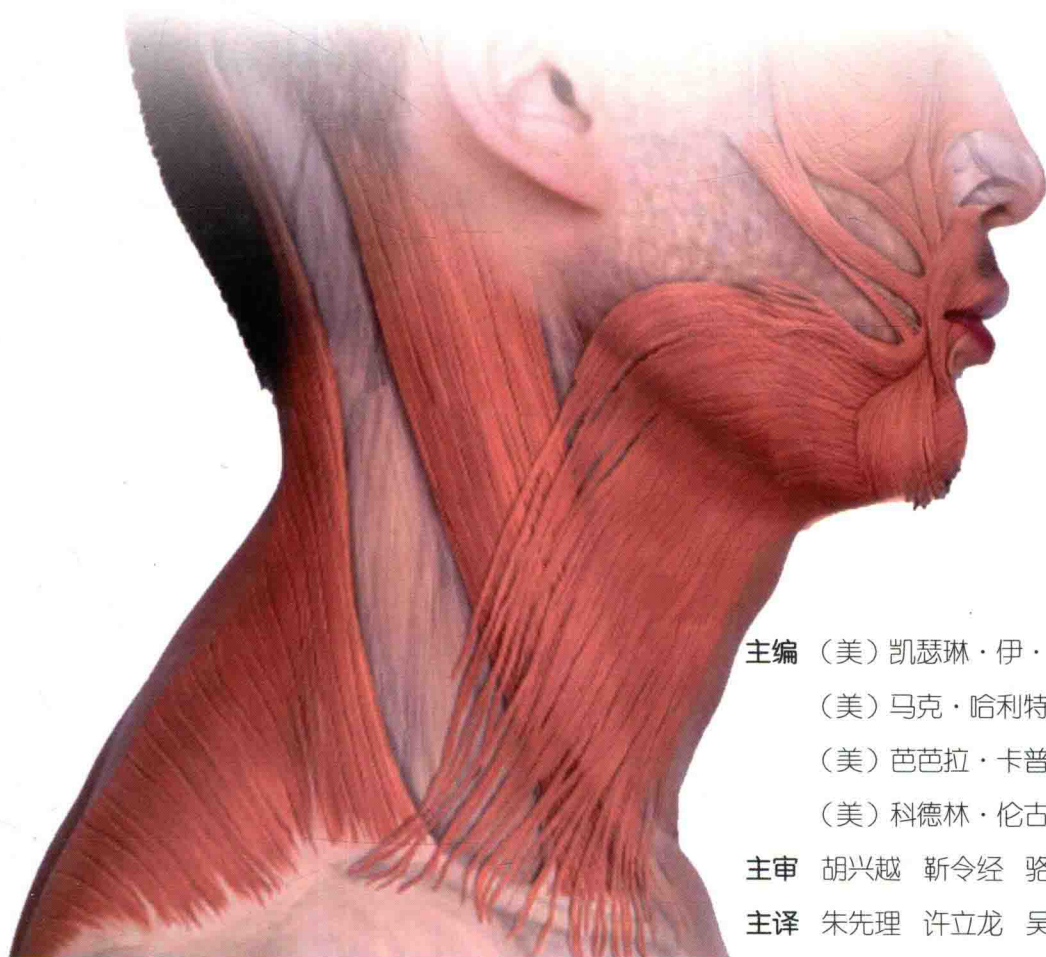


超导密码

超声引导下的化学去神经疗法



主编 (美) 凯瑟琳·伊·阿尔塔 (Katharine E. Alter)

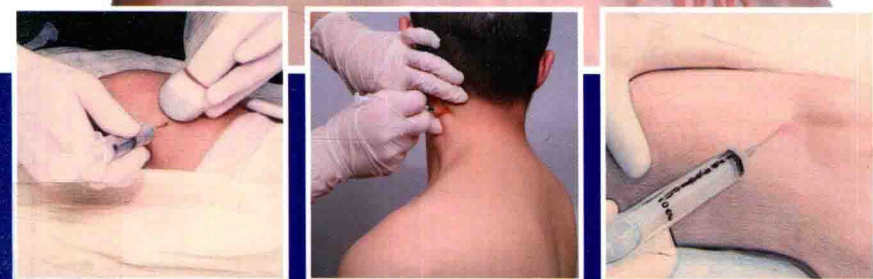
(美) 马克·哈利特 (Mark Hallett)

(美) 芭芭拉·卡普 (Barbara Karp)

(美) 科德林·伦古 (Codrin Lungu)

主审 胡兴越 靳令经 骆叶

主译 朱先理 许立龙 吴涛



超导密码： 超声引导下的化学去神经疗法

主编 (美) 凯瑟琳·伊·阿尔塔 (Katharine E.Alter)
(美) 马克·哈利特 (Mark Hallett)
(美) 芭芭拉·卡普 (Barbara Karp)
(美) 科德林·伦古 (Codrin Lungu)

主审 胡兴越 靳令经 骆 叶
主译 朱先理 许立龙 吴 涛

辽宁科学技术出版社
· 沈阳 ·

The original English language work:

Ultrasound-Guided Chemodenervation Procedures 1e isbn: 9781936287604

by Katharine E. Alter MD, Mark Hallett MD, Barbara Karp MD, Codrin Lungu MD

has been published by:

Springer Publishing Company

New York, NY, USA

Copyright © 2013. All rights reserved.

© 2017, 简体中文版权归辽宁科学技术出版社所有。

本书由 Springer Publishing Company, USA 授权辽宁科学技术出版社在中国出版中文简体字版本。

著作权合同登记号: 第 06-2017-123 号。

版权所有·翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

超导密码: 超声引导下的化学去神经疗法 / (美)
凯瑟琳·伊·阿尔塔 (Katharine E. Alter) 等主编; 朱先
理, 许立龙, 吴涛主译. —沈阳: 辽宁科学技术出版社,
2017.11

ISBN 978-7-5591-0405-2

I. ①超… II. ①凯… ②朱… ③许… ④
吴… III. ①肉毒素—注射 IV. ①R996.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第213271号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路25号 邮编: 110003)

印刷者: 辽宁新华印务有限公司

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 210 mm × 285 mm

印 张: 26

插 页: 4

字 数: 400千字

出版时间: 2017年11月第1版

印刷时间: 2017年11月第1次印刷

责任编辑: 凌 敏

封面设计: 魔杰设计

版式设计: 袁 舒

责任校对: 李 霞

书 号: ISBN 978-7-5591-0405-2

定 价: 298.00元

投稿热线: 024-23284363

邮购热线: 024-23284502

邮 箱: lingmin19@163.com

http: //www.lnkj.com.cn

参编人员

Katharine E. Alter, MD

Medical Director, Rehabilitation Programs

Mt. Washington Pediatric Hospital

Baltimore, Maryland

Senior Clinician National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

Zachary Bohart, MD, MS

Associate Director, Spasticity Program

Director, Neurorehabilitation Clinic

Braintree Rehabilitation Hospital

Braintree, Massachusetts

Clinical Instructor

Physical Medicine & Rehabilitation

Tufts University School of Medicine

Boston, Massachusetts

Mark Hallett, MD

Chief, Medical Neurology Branch

National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Bethesda, Maryland

Barbara Karp, MD

National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Bethesda, Maryland

John L. Lin, MD

Assistant Professor Emory University, School of Medicine

Internal Medicine, Psychiatry, Spinal Cord Medicine Shepherd Center

Atlanta, Georgia

Codrin Lungu, MD

Clinical Fellow, Human Motor Control Section

Division of Intramural Research

National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Bethesda, Maryland

Michael C. Munin, MD

Professor

Department of Physical Medicine and Rehabilitation

University of Pittsburgh School of Medicine

Pittsburgh, Pennsylvania

Fatta B. Nahab, MD

Departments of Neurology & Neuroscience

University of Miami Miller School of Medicine

Miami, Florida

Stephen Nichols, MD

Attending Staff Physician

Mt. Washington Pediatric Hospital

Baltimore, Maryland

Siddhartha Sikdar, PhD

Assistant Professor

Departments of Bioengineering and Electrical and Computer Engineering

George Mason University

Fairfax, Virginia

Steven M. Skurow, DC, FACO, RVT, RDMS

Medical Director, Terason Ultrasound

Burlington, Massachusetts

图片提供者

Nicole A. Wilson, PhD

Part IV—Anatomic and Procedural Atlas

Principal, Roth Affinity

Chicago, Illinois

Abrahm Behnam, MD Candidate

Part V—Muscle Layers and Injection Points Atlas

Virginia Commonwealth University School of Medicine

MS Biomedical Engineering, Virginia Tech and Wake Forest University

BS Engineering Science and Mechanics, Virginia Tech

Richmond, Virginia

推荐序

肉毒毒素局部注射是治疗局灶性肌肉过度性活动性疾患和自主神经功能亢进性疾患最有效的疗法之一。前者的治疗比较成熟，如偏侧面肌痉挛，局灶性或节段性肌张力障碍（眼睑痉挛及痉挛性斜颈，还有口颌部、喉部和肢体或躯干肌张力障碍），脑部和脊髓损伤继发的痉挛状态；后者有局部多汗、流涎、鼻溢等。由于其立竿见影的临床疗效和可逆可控的毒副作用，被临床医师喜爱和广泛应用。

由于解剖结构的复杂性、各种疾患病理生理的差异性、不同患者存在个体差异，如何提高疗效，避免或减少毒副作用是一个挑战。局部肉毒毒素注射技术是一门艺术，其中注射在正确的靶部位（如肌肉、腺体等），即精准注射是最重要的一个环节。

对于肉毒毒素注射技术，临床医师可采用多种技术，根据体表解剖标志定位或触诊的徒手方法确定注射位置仅适用于浅表部位注射，深部靶组织注射需要不同的引导方法。临床医师应选择最准确的穿刺引导技术。虽然单独使用 EMG 或 E-Stim 均比仅依靠徒手触诊更准确，但是这些技术仍存在一定的局限性，只有电生理指标而没有影像学图像。应用影像学引导比单独使用 EMG 或 E-Stim 可提供更多的解剖学信息。与 CT 和 MRI 技术相比，超声引导有着准确性、便携性、实时性、无电离辐射、价格低廉等优点，在神经和肌肉骨骼中的应用已经获得医师们的广泛认可，并把超声作为一种独立的技术或与 EMG 和 E-Stim 联合应用的技术，以提高化学去神经疗法的精确度和准确性。

尽管目前有许多神经肌肉超声方面的教材和图谱，但对于神经毒素的治疗而言，供医师进行超声引导下化学去神经疗法的参考资料非常有限。

为满足临床医师对常用肉毒毒素注射治疗相关知识和注射定位技术的学习需要，特邀神经科、康复科、超声影像科的专家翻译了这本《超导密码：超声引导下的化学去神经疗法》。旨在为医师们提供一个肉毒毒素治疗和超声原理与技术概述的指导，重点强调超声技术及其在化学去神经疗法中的应用。希望对临床医师掌握超声引导下化学去神经疗法有所帮助。由于知识、经验及时间的局限性，本书的翻译难免有疏忽不当之处，恳切希望广大读者批评指正。

胡兴越

2017年5月于杭州

序言

自从肉毒毒素（BoNT）应用于眼科开始，它获得官方批准的治疗应用范围已经扩大到了全身多个系统，且不断发现新的治疗疾患。同时，包括高频线阵换能器技术在内的超声设备和技术的发展，已使超声在影像诊断和手术操作指导方面的应用有了迅猛发展。超声在临床和研究方面的发展，不仅归功于技术的进步，设备便携性的提升和应用成本的降低也功不可没。此外，临床医师也越来越深入地认识到超声引导操作的各种优点，如减少对患者的创伤、无电离辐射，与其他影像引导方法相比，超声引导的成本较低。超声无可争议的优势在于其能动态显示影像、可实时跟踪手术过程，在操作遇到困难时可对患者的状况进行评估，其便携性使之可方便地在诊室、病房或其他多种场合下引导手术操作。

应用过化学去神经治疗的医师早已认识到，既往用于肌肉或神经定位的标准技术方法有其局限性。所以，越来越多的医师开始探索并提倡使用超声成像引导操作，以其实用性和精确性取代了既往的方法。目前，有关肌骨超声和专门讨论肉毒毒素治疗、化学去神经术方面的图书和图谱汗牛充栋，但对于专注于超声引导化学去神经术的医师来说，此方面的参考资料仍寥寥无几。直到最近，有关此专题的参考资料或实地培训的材料仍然难觅。

本书不仅概览了肉毒毒素的治疗，更着重于超声技术及其在化学去神经治疗中的应用。我们希望本书所提供的材料会扫清临床医师在进入此领域时所遇到的障碍。本书的文本部分介绍了肉毒毒素应用于化学去神经术时所采用的超声技术、临床扫描方法、图像优化，后面的图谱可作为临床医师在超声引导化学去神经术时使用的参考手册。

笔者希望通过本书教导临床医师，增加他们对超声的认识和对肉毒毒素应用于化学去神经治疗中的了解，减少这些手术固有的风险，提高疗效。

Katharine E. Alter, MD

Mark Hallett, MD

译者序

在超声引导下进行肉毒毒素治疗的优点是众所周知的。本书的翻译也是基于目前方兴未艾的热潮，满足诸多求知者的渴望。

本书的第一部分从肉毒毒素的基本应用开始，系统地介绍了各商品的临床制备；第二部分详细地介绍了对头颈、四肢及躯干的各种运动障碍疾病的注射方案；第三部分详细地讲述了临床超声设备的原理和基本应用，特别是在引导肉毒毒素注射时的特殊技巧；第四部分和第五部分以图像的方式阐述了肉毒毒素注射的相关解剖和治疗应用。

无论是初涉肉毒毒素治疗的医师，还是已经具有一定临床经验的神病学、康复医学等相关专业医务人员，都可从本书的学习中获益，并最终使患者受益，这也是本书译者的初衷。

本书的翻译由神经病学、超声影像学 and 康复医学等多方面专家共同完成，并由资深神经病学专家反复修订校对。但仍难免有疏漏错误之处，请读者在学习中不吝指正。本书在翻译出版过程中还得到了多方面的支持，在此一并致谢！

目录

推荐序
序言
译者序

第一部分 神经毒素综述

- 1. 药理学及生理学.....2
- 2. 药物的保管、配制及稀释.....10

第二部分 临床应用

- 3. 上肢局灶性肌张力障碍.....14
- 4. 躯干肌张力障碍和其他的躯干异常运动.....18
- 5. 颈部肌张力障碍.....22
- 6. 偏侧面肌痉挛.....26
- 7. 下肢肌张力障碍.....28
- 8. 上运动神经元综合征.....34
- 9. 多汗症.....44
- 10. 肉毒毒素治疗流涎症.....46

第三部分 超声学基础

- 11. 超声影像的物理基础.....52
- 12. 超声设备和操作.....78
- 13. 超声操作指南：扫查技术和要点/诀窍.....102
- 14. 化学去神经术：相关组织的超声特性.....118
- 15. 化学去神经术的各种导向方法比较.....132
- 16. 超声引导神经毒素注射：临床应用.....148
- 17. 超声引导神经和运动点阻滞.....162

第四部分 解剖和穿刺操作图谱

- 头部和颈部.....176
- 躯干.....210
- 上肢.....212

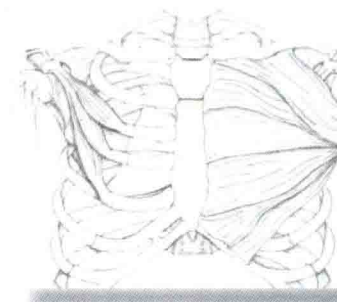
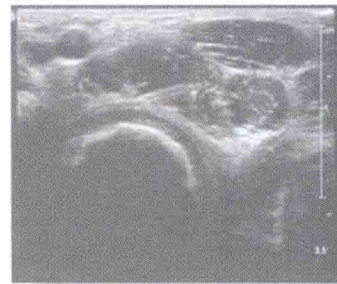
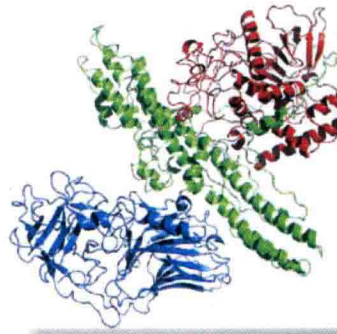
手.....	274
下肢.....	288

第五部分 肌肉层次和注射点图谱

面部正面.....	332
面部侧面.....	334
颈部前面.....	337
颈部侧面.....	348
前臂.....	359
臀部.....	369
大腿.....	370
腓绳肌.....	385
小腿.....	390
颈 / 背部.....	397

神经毒素综述

1. 药理学及生理学
2. 药物的保管、配制及稀释



Mark Hallett and Barbara Karp

肉毒毒素是最致命的毒物之一，也是在医学领域用途最多的药物之一^[1-4]。最初的研究证实，肉毒毒素能减少神经肌肉接头处神经递质等物质的生理性释放，之后的研究又发现肉毒毒素能作用于其他神经末梢。当神经递质的释放病理性增多时，肉毒毒素可减少递质释放、改善患者的症状。当然，对于部分神经肌肉接头，例如膈肌，因为肉毒毒素阻断了对生命支持有关键作用的神经传递，所以，过量的肉毒毒素是可能致命的。

肉毒毒素是由肉毒梭状芽孢杆菌产生的多肽，分子量 150kDa。150kDa 的多肽经过剪切，形成一个含有 50kDa 轻链和 100kDa 重链，并通过分子内二硫键连接的肽链结构（图 1.1）^[5]。依据菌株产生毒素的肽链的序列不同，肉毒毒素可分为数种血清型，分别是：A、B、C1、D、E、F 和 G^[6]。不同血清型的肉毒毒素的作用方式略有不同，也能诱导出不同的免疫反应。相同血清型的肉毒毒素因为肽链序列的微小差别，可再分为不同亚型。比如，A 型肉毒毒素就有 A1 型及 A2 型两种已被人们熟知的亚型。有趣的是，肉毒毒素和破伤风毒素的关系密切，后者也有阻断突触释放的作用。

突触释放是一个复杂的过程，详见图 1.2。神经递质乙酰胆碱储存于胞浆内突触前膜末端的胞膜结合囊泡中。当神经冲动到达时，囊泡与突触前膜融合，释放神经递质进入突触间隙。突触前膜胞内面及突触囊泡表面有像发丝一样延伸出来的多肽链。突触囊泡锚定到突触前膜的过程需要特定蛋白的结合。这些锚定过程需要的蛋白总称为 SNARE (Soluble N-ethylmaleimide Sensitive Fusion Protein Attachment REceptor) 蛋白。囊泡表面的蛋白称为小突触囊泡蛋白 (Synaptobrevin) 或称囊泡相关膜蛋白 (Vesicle-associated Membrane Protein)，在突触前膜上的两个蛋白叫作突触融合蛋白 (Syntaxin) 和突触体相关性蛋白 -25 (Synaptosomal-associated Protein 25)。肉毒毒素通过酶促反应切割 SNARE 蛋白，阻断突触释放^[7]。例如：A 型肉毒毒素切割靶点为 SNAP-25，B 型肉毒毒素切割靶点为小突触囊泡蛋白（表 1.1）。

在临床上，应用精细的注射技术，使肉毒毒素到达突触间隙并发挥药理作用。肉毒毒素的重链介导肉毒毒素和突触前膜的外侧面结合（图 1.2）^[8]。肉毒毒素结合到神经节苷脂及特定蛋白受体形成的复合体上。对于 A 型肉毒毒素，蛋白受体为突触囊泡蛋白 2 简称 SV2 (Synaptic Vesicle Protein 2)^[5]。在重链成分的帮助下，突触前膜内凹形成胞吞小泡，介导肉毒毒素转运至细胞内。

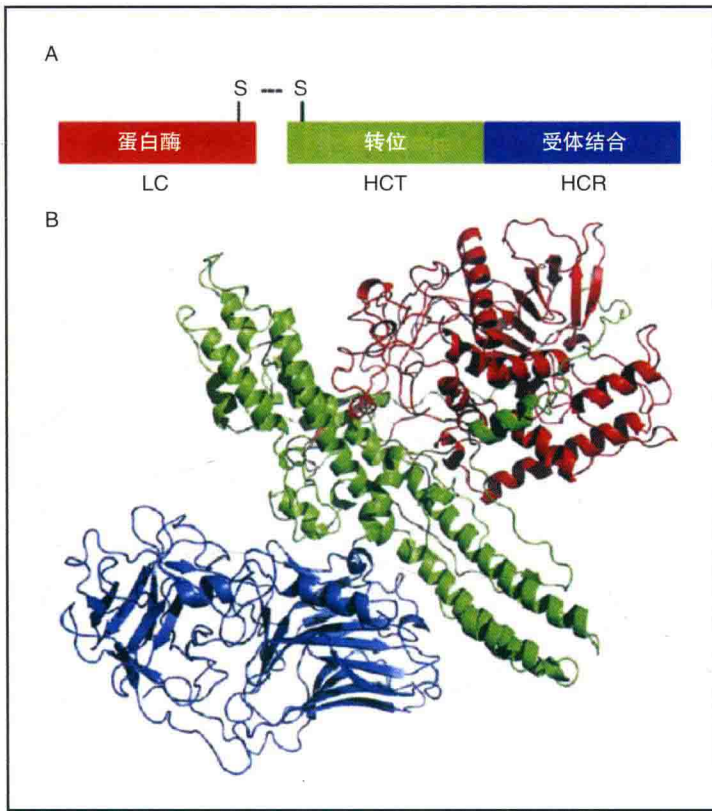


图 1.1 肉毒毒素的蛋白结构

(A) 活化双链肉毒毒素分子的线形图，包含通过二硫键连接的一个重链 (Heavy Chain) 和一个轻链 (Light Chain)。重链又被分为 N 端转位结构域 (HCT N-terminal Translocation Domain) 和 C 端受体结合域 (HCR C-terminal Receptor-binding Domain)。

(B) A 型肉毒毒素的带状图解

图表来源：摘自参考文献 [5]

肉毒毒素进入细胞后，轻链与重链分开，轻链进入胞浆，裂解 SNARE 蛋白。当肉毒毒素完全代谢清除及 SNARE 蛋白再生后，肉毒毒素的神经末梢毒性才完全消失。对于神经肌肉接头的 A 型肉毒毒素而言，这个过程需要数月。

极少量的肉毒毒素会被逆行转运至神经元胞体，部分又被释放到细胞外^[9-10]。部分肉毒毒素被灭活，但溢出含量甚少，不至于产生临床效应。另外，即使应用局部肌肉注射技术，仍有部分肉毒毒素会进入血液循环。肉毒毒素入血剂量较大时，则会出现系统性反应。比如，肉毒毒素的少见不良反应包括：轻微的全身无力或胆囊收缩功能障碍等^[11]。更重要的是，肉毒毒素注射后会发生局部扩散。比如，在颈部注射肉毒毒素治疗肌张力障碍后，可能会发生吞咽困难等常见的并发症。

在功能活跃的神经肌肉接头处，肉毒毒素的摄取也会增多^[12]。病理性过度活动的神经末梢摄取更多的肉毒毒素，这有利于肉毒毒素发挥治疗功效。

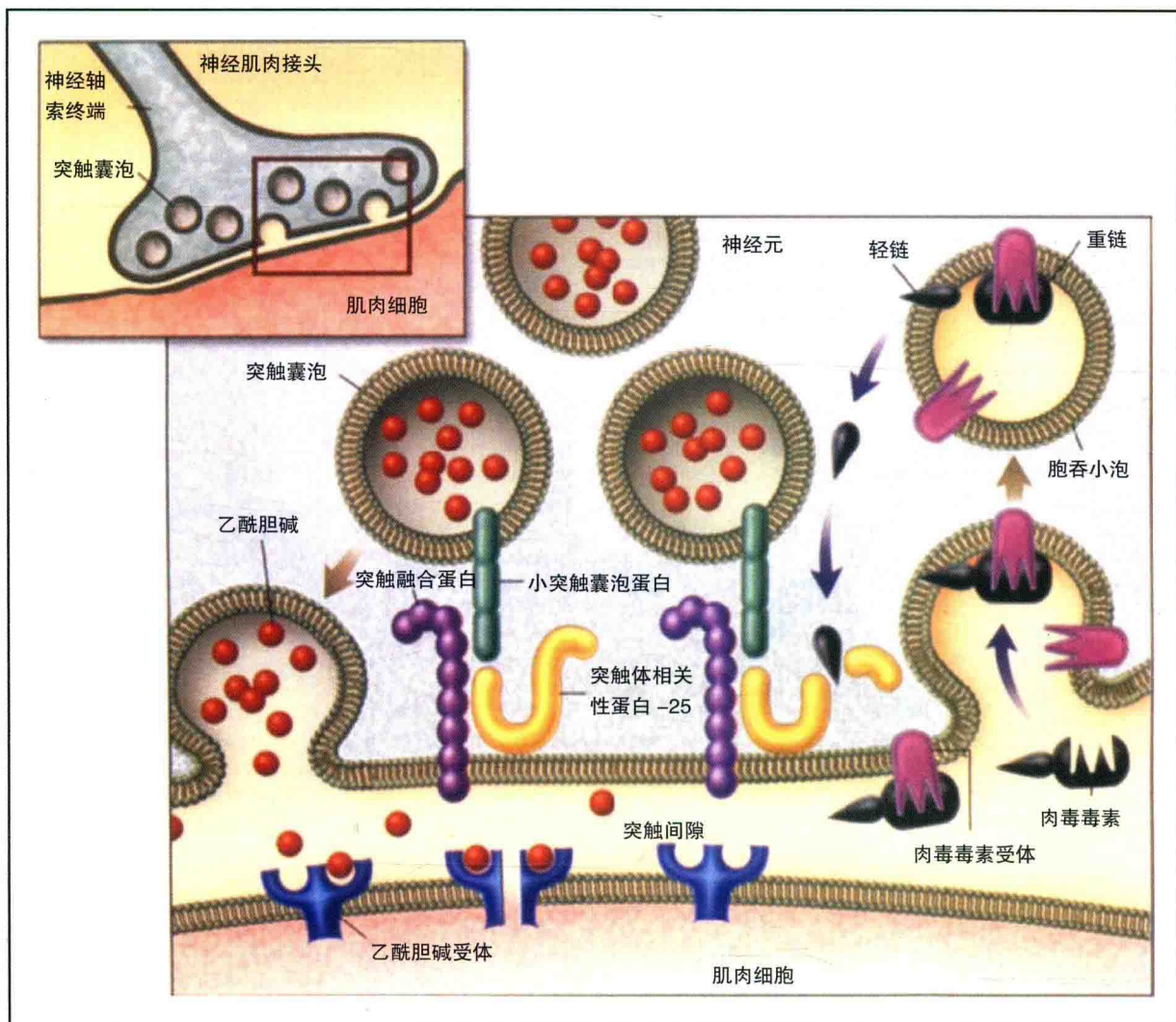


图 1.2 突触释放神经递质及肉毒毒素阻断递质释放的机制

图左侧显示了正常的神经肌肉接头处的乙酰胆碱释放。

图右侧显示了肉毒毒素与细胞膜结合、入胞及释放出轻链进入细胞胞质的过程。

图中央展示了轻链裂解突触体相关性蛋白-25，导致突触囊泡不能融合及释放乙酰胆碱的过程。

图表来源：摘自参考文献 [9]

当突触前神经通过神经芽生重新支配肌肉时，神经肌肉接头的功能才开始恢复。新形成的神经末梢作用于新的突触后膜结构。但是，这些新的连接结构只是暂时的。当肉毒毒素的效应消失后，原有的神经末梢功能恢复，新形成的神经肌肉连接结构被消除。肌肉和神经肌肉接头的功能恢复到基础水平^[13]。

就肌肉而言，肉毒毒素的效应主要是引起肌肉无力，但肉毒毒素对肌肉还有一个有趣的效应。肌梭是由梭内肌纤维构成的骨骼肌感受器。梭内肌纤维由 γ 运动

表 1.1 不同类型的肉毒毒素及作用于 SNARE 蛋白的机制

类型	肉毒毒素剪切的 SNARE 蛋白
A	突触体相关性蛋白 -25
B	小突触囊泡蛋白
C1	突触融合蛋白和突触体相关性蛋白 -25
D	小突触囊泡蛋白
E	突触体相关性蛋白 -25
F	小突触囊泡蛋白
G	小突触囊泡蛋白

表 1.2 商用肉毒毒素的成分

类型	通用名	商品名	公司	组成
A	Onabotulinumtoxin A	Botox	Allergan	与两个 300 kDa 的蛋白发生二聚化反应
A	Abobotulinumtoxin A	Dysport	Ipsen	与两个 300 kDa 的蛋白发生二聚化反应
A	Incobotulinumtoxin A	Xeomin	Merz	纯肉毒毒素无其他蛋白
B	Rimabotulinumtoxin B	Myobloc (美国) NeuroBloc (除美国外其他国家)	US WorldMed	与两个 150 kDa 的蛋白发生二聚化反应

神经元支配，肉毒毒素可以减弱 γ 运动神经元的作用^[14]。当肌梭受到牵张时，梭内肌的传入冲动增加；当肌梭松弛时，梭内肌的传入冲动减少。传入冲动的减少有利于肌张力障碍及痉挛状态的治疗^[15]。

肉毒梭状芽孢杆菌不产生最原始的神经营素，而是将神经毒素与一些无毒的配位蛋白加工合成肉毒毒素，其中有些配位蛋白有促红细胞凝集的作用。这些配位蛋白的分子量是 150kDa 或者 300kDa，倾向于与肉毒毒素发生二聚反应。因此，如果肉毒毒素与两个 300kDa 的蛋白发生二聚反应，产生的肉毒毒素复合物的分子量为 900kDa。另外，为了商业用途，肉毒毒素的制备需要加入白蛋白、蔗糖、乳糖等赋形剂来稳定溶剂及调整 pH。最终，药用产品包括：肉毒毒素本身、配位蛋白以及赋形剂^[16]。市场上可购买的肉毒毒素产品有许多种，有几种是 A 型肉毒毒素，还有 1 种是 B 型肉毒毒素（表 1.2 和表 1.3）。在美国，有 3 种 A 型肉毒毒素及 1 种 B 型肉毒毒素，通过商品名或者通用名均可以查询到它们的信息。一些其他血清型的肉毒

表 1.3 商品用肉毒毒素的成分, 来自药物说明书

名称	成分
Onabotulinumtoxin A	<p>本品为无菌冻干型 A 型肉毒毒素, 通过酸沉降纯化为含有毒素及其他配位蛋白的晶体复合物。</p> <p>市场上供有 100U 及 200U 的真空干燥粉剂。使用无菌、无防腐剂的 0.9% 氯化钠溶液稀释配制药剂。每小瓶内含有 100U 的 A 型肉毒毒素复合物, 0.5mg 人血白蛋白及 0.9mg 氯化钠或者 200U 的 A 型肉毒毒素复合物, 1mg 人血白蛋白及 1.8mg 氯化钠。真空干燥剂型瓶外置有防腐剂。</p> <p>未开启的小瓶需要在 2~8℃ 的冰箱内保存。100U 的剂型最多保存 36 个月, 200U 的剂型最多保存 24 个月。</p> <p>配制成的药物需要在 24 小时内使用, 使用期间保存在冰箱内。</p>
Abobotulinumtoxin A	<p>本品通过一系列沉淀、渗析、层析等步骤纯化。肉毒毒素复合物由神经毒素、血凝素蛋白和无毒的非血凝素蛋白组成。</p> <p>市场上供有一次性使用无菌的 3mL 玻璃瓶剂型。每瓶含有冻干 Abobotulinumtoxin A 500U 或 300U、125mg 人血白蛋白、2.5mg 乳糖。</p> <p>药物需要保存在 2~8℃ (36~46°F) 的冰箱里。配制后 4h 内使用, 其间放置于冰箱里冷藏。配制后不能冷冻。</p>
Incobotulinumtoxin A	<p>本品为不含配位蛋白的纯活性毒素。</p> <p>市场上供应的有白色或灰白色的冻干粉剂, 用 0.9% 的生理盐水配制后注射。</p> <p>1 瓶 Xeomin 含有 50U 或 100U 的 Incobotulinumtoxin A、1mg 人血白蛋白、4.7mg 蔗糖。</p> <p>未开封的针剂瓶在 20~25℃ 的室温内保存; 或在 2~8℃ 的冰箱内冷藏; 或在 -20~-10℃ 的环境下冷冻保存。保质期 36 个月。配制后 24h 内注射。</p>
Rimabotulinumtoxin B	<p>本品为肉毒毒素与血凝素蛋白和非血凝素蛋白通过非共价键结合形成的复合物。</p> <p>市场上供有一次性使用的 3.5mL 玻璃瓶剂型, 内含无色透明或微黄的无菌注射溶液。</p> <p>每瓶含有 5000U/mL 的 B 型肉毒毒素、0.05% 的人血白蛋白、0.01mol/L 的琥珀酸钠、0.1mol/L 的氯化钠, 溶液 pH 约为 5.6。</p> <p>目前有 2500U (0.5mL/小瓶)、5000U (1mL/小瓶)、10000U (2mL/小瓶) 的剂型。</p> <p>本品在 2~8℃ 的冰箱内冷藏保存。避免冷冻或者震荡。使用普通生理盐水进行稀释。因溶液不含防腐剂, 所以本品需要在稀释后 4h 内应用。</p>