



demos
MEDICAL



肉毒毒素注射指南

Botulinum Toxin Injection Guide

原著 Ib R. Odderson

主译 李铁山



北京大学医学出版社



肉毒毒素注射指南

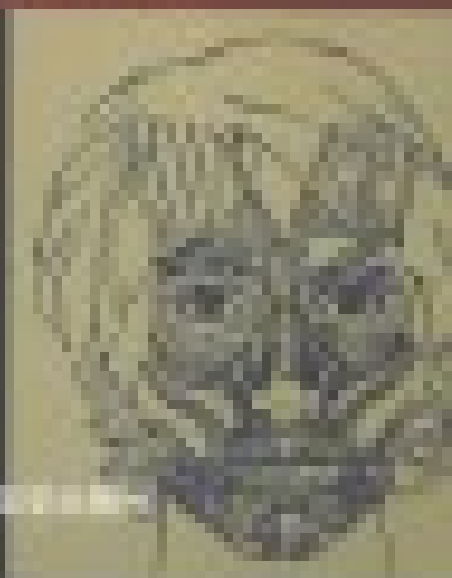
Botox™ Injections Guide

編者 吳興 (Edwin)

主編 廖文斌



中國醫藥學會



肉毒毒素注射指南

Botulinum Toxin Injection Guide

肉毒毒素注射指南

Botulinum Toxin Injection Guide

原 著 Ib R. Odderson

主 译 李铁山

译 者 (以姓氏拼音排序)

韩 超 (青岛大学医学院附属医院康复医学科)

姜艳平 (青岛大学医学院附属医院康复医学科)

李铁山 (青岛大学医学院附属医院康复医学科)

刘志华 (青岛大学医学院附属医院康复医学科)

王 飞 (山东省文登整骨医院)

谢 琳 (青岛大学医学院附属医院康复医学科)

张鹤君 (青岛市海慈医疗集团)

张洪翠 (青岛大学医学院附属医院康复医学科)

北 京 大 学 医 学 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

肉毒毒素注射指南 / (美) 奥德森 (Odderson, Ib. R.)
著: 李铁山译. —北京: 北京大学医学出版社, 2009
书名原文: Botulinum Toxin Injection Guide
ISBN 978-7-81116-688-0

I. 肉… II. ①奥…②李… III. 肉毒毒素—注射—指南
IV. R996.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 150527 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2009-6013

Botulinum Toxin Injection Guide by Ib R. Odderson, MD, PhD
Copyright © 2008 by Demos Medical Publishing, LLC. All Rights Reserved.

The original English language work has been published by Demos Medical Publishing, LLC. New York, New York, USA. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission from the publisher.

Simplified Chinese edition copyright © 2010 by Peking University Medical Press.

肉毒毒素注射指南

主 译: 李铁山

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 6.125 字数: 163 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81116-688-0

定 价: 28.90 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



George H. Kraft, 医学博士，自我在西雅图华盛顿大学住院实习期始就是我的良师益友。他生性乐观，积极进取，为人风趣。给人如沐春风之感，他是真正的学术权威，曾给过我许多宝贵意见和启发。谢谢你，George.

致谢

我要感谢以下诸位的支持。George H. Kraft, 医学博士, 教授, 感谢他在组织编写方面提供的帮助。R. Craig Percy, 资深医学编辑, 感谢他对本书的建议和支持。Jennifer Smith, 医学插图画家, 感谢她的辛劳工作及诠释本书的艺术技巧。Gerard Francisco, 医学博士, 兼职副教授, 感谢他在校对及评论方面所做的工作。Srinivas Nalamachu, 医学博士, 临床助理教授, 感谢他丰富的临床经验及有益的建议。Kenneth H. Willer, 图书馆管理员, 及 Carmen Townsend, 图书馆专家, 感谢他们在图书查找方面所做的帮助。感谢我的病人, 他们接受了肉毒毒素注射治疗, 并提供给我很多反馈信息, 使我的治疗技巧得以提高。

原序

在医学的任何领域，医疗水平的高低与医生的知识是成正比例关系的。临床医生面临的真正挑战是能跟上临床治疗和药物治疗的新发展。新的用药指征不断出现。1989年美国食品和药品管理局（FDA）批准肉毒毒素应用于临床。现在有六种FDA批准的肉毒毒素临床用药适应证：面肌痉挛，1989；眼睑痉挛，1989；斜视，1989；颈部张力障碍，2000；眉间皱纹，2002；多汗症，2004。）另外，还有很多尚未得到FDA批准的肉毒毒素治疗应用也在快速增多。肉毒毒素可以应用于很多不同领域的各种疾病。因此，大部分现已应用的和本书大约一半的应用领域尚未得到FDA批准，因此应谨慎应用。

本书旨在为繁忙的临床医生和神经毒素领域的初学者提供一些实用的介绍和参考指南。为方便临床医生应用本书，剂量表和相关说明列于正面。对于解剖图示需要多页的（偏头痛、颈部肌张力障碍——斜颈、肩关节内收/内旋畸形、书写痉挛、髋关节屈曲畸形、马蹄内翻足及外翻足），其剂量表在正面上重复列出。

本书尽管对治疗有指导意义，但是不能代替医生严格的临床训练、对解剖知识的熟练掌握、大量的阅读文献资料以及对肉毒毒素治疗的利弊有充分的了解等。由于疾病的严重程度、体型大小和潜在的副作用不同，肉毒毒素治疗剂量是因人而异的。本书中所列的除非特殊说明，都是指成人剂量。肉毒毒素

药效很强必须谨慎应用。

遗憾的是，许多肉毒毒素治疗方面的应用，甚至有些是经过 FDA 批准的，可能不在第三方付费的范围之内。因此，所列代码并不保证将来能被第三方付费报销，但这些治疗应予以关注。除了医疗保险之外，任何形式的第三方付费都应该事先征得第三付费方的同意。

肉毒毒素可以有效治疗许多疾病。它疗效显著，如果能提高临床应用技巧，医生可有效地提高疗效和改善病人的生活质量。

Ib R. Odderson, MD, PhD.

引言

- 肌肉过度活动
- 肉毒毒素
- 肉毒毒素制备的特性
- A型肉毒毒素和B型肉毒毒素比较
- 美国食品和药品管理局批准的适应证
- 肉毒毒素的剂量
- 注射频率
- A型肉毒毒素的技术支持
- B型肉毒毒素的技术支持
- 肉毒毒素知识的网络资源
- 安全性说明
- A型肉毒毒素的稀释
- B型肉毒毒素的稀释
- 肉毒毒素注射的引导技术
- 减少注射疼痛的技巧
- 稀释

肌肉过度活动¹							
痉挛	对外来牵张的速度依赖性肌肉收缩增强。当运动速度加快时阻力也随之增加。同时,关节活动和肌肉的牵张使肌电图的活动增加。见 157 页 Ashworth 分级						
痉挛性肌张力障碍	关节或肢体不活动的时候,肌肉不会出现主动地收缩 ² 。肌电图显示休息时肌肉的持续活动。同样,肌肉受到牵张时会表现出牵张敏感性和肌电活动增加						
痉挛性协同收缩	没有对拮抗肌进行牵张的前提下,主动肌的随意收缩伴随拮抗肌的同时收缩。同样,肌肉牵张时显示牵张敏感性和肌电活动增加						
肌张力障碍	肌肉非自主收缩经常会导致扭转和重复运动或异常姿势 ³ 。自主运动或向肌张力障碍相反方向的运动会使得这种肌肉非自主活动增加。肌肉活动可能涉及主动肌和拮抗肌(协同收缩)。肌电图能记录到节律性的或持续性的肌肉活动,这种拮抗肌增加的活动是伴随试图增加拮抗肌的收缩而产生的。 局部肌张力障碍包括: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">眼睑痉挛</td> <td style="width: 50%;">颈部肌张力障碍</td> </tr> <tr> <td>颞下颌肌张力障碍</td> <td>书写痉挛</td> </tr> <tr> <td>斜颈</td> <td>痉挛性发音困难</td> </tr> </table>	眼睑痉挛	颈部肌张力障碍	颞下颌肌张力障碍	书写痉挛	斜颈	痉挛性发音困难
眼睑痉挛	颈部肌张力障碍						
颞下颌肌张力障碍	书写痉挛						
斜颈	痉挛性发音困难						

颈部肌张力障碍见 152 页痉挛性斜颈 Tsui 评分

参考文献

1. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve* 2005;31:552-71.
2. Denny-Brown D. *The Cerebral Control of Movement*. Liverpool: Liverpool University Press, 1966;124-43, 171-84.
3. Rowland LP. *Merritt's Textbook of Neurology*, 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.

肉毒毒素

肉毒毒素是肉毒杆菌产生的。肉毒杆菌属革兰阳性菌，它是存在于土壤中的产孢的专性厌氧菌。

肉毒毒素存在七种血清型(A, B, C1, D, E, F, G型)，在美国市场上有两种可以应用于临床上的肉毒毒素即A型(保妥适, Allergan公司生产)和B型(Myobloc, Solstic Neurosciences公司生产)。在本书中,另一种A型肉毒毒素(Dysport, Ipsen公司生产,英国)在美国尚未得到批准应用。

作用机制。肉毒毒素通过裂解SNAP-25而阻滞外周胆碱能神经末梢突触前膜乙酰胆碱的释放,SNAP-25是一种影响神经末梢内囊泡与突触前膜顺利结合并促使乙酰胆碱释放的必需蛋白质。B型肉毒毒素作用于突触小泡外,通过裂解小泡相关膜蛋白(VAMP,小突触小泡蛋白)发挥作用,而A型作用于突触前膜的内面(25kD突触体相关蛋白,SNAP-25)。除抑制乙酰胆碱,肉毒毒素也抑制其他神经递质的释放,如去甲肾上腺素、多巴胺、 γ -氨基丁酸、氨基乙酸、甲硫氨酸-脑啡肽及疼痛伤害感受器P物质。^{1,2}

在肌肉中,肉毒毒素通过抑制肌纤维(梭外肌纤维)和肌梭(梭内肌纤维)神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放而发挥作用。肌梭活动的减少可能会导致肌肉松弛。在神经末梢周围,肉毒毒素可能减少疼痛伤害感受器的释放。

小鼠单位。其生物学活性是按照小鼠单位来衡量的(半数致死量LD₅₀)。体重为18~20g的雌性Swiss-Webster鼠的半数腹腔注射致死量是一个单位(U)。

参考文献

1. MacKenzie I, Burnstock G, Dolly JO. The effects of purified botulinum toxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission. *Neuroscience* 1982;7:997-1006.
2. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:106-09.

肉毒毒素制备的特性 ^{1,2}		
	A 型肉毒毒素 (保妥适)	B 型肉毒毒素 (Myobloc)
每瓶	100U	2500U, 5000U, 10000U
白蛋白	0.5mg	0.05%
毒素	5ng	25ng, 50ng, 100ng
pH	制备后 7.3	5.6
储存	冷藏 24 个月(注意有 效期)	冷藏 30 个月 室温 9 个月 ³ (注意有效期)
单瓶	单次使用	单次使用
稀释后 4 小时内使用——无防腐剂		

参考文献

1. Mayer NH, Simpson DM, eds. Spasticity: etiology, evaluation, management, and the role of botulinum toxin. *We Move*, Sept 2002.
2. Package insert for Botox and Myobloc.
3. Royal MA. Botulinum toxins in pain management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14(2003):805-820.

A 型肉毒毒素和 B 型肉毒毒素比较
A 型和 B 型肉毒毒素的生物活性不能加以比较或转化为其他型

美国食品和药品管理局批准的适应证	
A 型肉毒毒素(保妥适)	B 型肉毒毒素(Myobloc)
面肌痉挛, 1989	
眼睑痉挛, 1989	
斜视, 1989	
颈部张力障碍, 2000	颈部张力障碍, 2000
眉间皱纹, 2002	
多汗症, 2004	

肉毒毒素的剂量

剂量应随病人体型大小,肌肉是否肥大,肌电图记录的肌肉活跃程度,运动障碍的类型,是否存在肌肉无力,副作用大小,丧失功能的风险,总剂量,诊断和对以往注射的反应来综合衡量

注射频率

一般来说,药效持续 3~6 个月。抗体形成的几率与注射的剂量和频率有关。因此,延长注射间隔时间,应用有效的最小注射剂量是最为可取的。然而,症状复发和医疗保险限制可能是注射频率的最终决定因素

A 型肉毒毒素的技术支持

爱力根公司 保妥适的信息	1-800-433-8871 1-800-44-Botox http://www.allergan.com/ http://www.botox.com/
-----------------	--

B 型肉毒毒素的技术支持

Solstice Neurosciences 公司 Myobloc 的信息	1-888-461-2255 http://www.solsticeneuro.com/
--	---

肉毒毒素知识的网络资源

神经毒素研究所	http://www.neurotoxininstitute.com/ 独立的关于神经毒素治疗的基础科学和临床应用的信息来源 免费 CME 材料
We Move	http://www.wemove.org/ 运动障碍的全球教育
MDVU 运动障碍疾病的网络虚拟大学	http://www.mdvu.org/ 运动障碍疾病的网络虚拟大学的剂量指南

安全性说明	
<p>所列的剂量建议是从文献和 Allergan、Solstice Neurosciences、MDVU 和 We Move 的网站上获得的。有些剂量,如 We Move 和 MDVU 所出版的已经得到临床专家组的一致同意。有些剂量是从文献中获得,然而,也有一些只出现于个例报道中。因此,为安全起见,特殊病人注射前应调整剂量。所列剂量不能保证是否会发生意外,因为所有的药物在其应用时都可能伴有副作用发生。起始剂量应个体化,考虑病人的体型大小、体重、是否伴有肌肉无力、痉挛程度、功能丧失的风险以及功能丧失的严重程度,医生用药前最好查阅相关文献,了解具体剂量</p>	
禁忌	肉毒毒素治疗禁忌,注射部位有感染,及已知对肉毒毒素任何成分过敏的个体
警告	严重的和/或立即发生的超敏反应鲜见报道。这些反应包括过敏、荨麻疹、软组织水肿和呼吸困难。如遇此种情况,应停止注射,并立即以恰当的医疗取而代之。有周围运动神经病的病人(如肌萎缩性侧索硬化或运动神经元病)或神经肌肉接头疾病(如重症肌无力或肌无力综合征)治疗时应谨慎。有神经肌肉疾病的病人可能有增加全身性副作用的风险,包括特定的肉毒毒素剂量导致的严重的吞咽困难和呼吸困难。对肉毒毒素过敏病人应予较低的初始剂量。哺乳期妇女用药应谨慎,且只有确切需要的情况下才用于孕妇
副作用	很少有心血管系统副作用的报道,包括心律不齐、心肌梗死,有些甚至引起死亡

参考文献

Package insert for Botox and Myobloc.

B 型肉毒毒素安全性说明	
B 型肉毒毒素 Myobloc	对以前接受过肉毒毒素注射治疗的病人, Myobloc 的初始总剂量是 2500 到 5000U, 没有接触过肉毒毒素的病人, 应予较低的初始剂量 ¹

参考文献

Myobloc product information.

最新安全信息
<p>FDA 已经介绍过有关 A 型和 B 型肉毒毒素安全应用方面的问题, 并对一些全身性副作用进行了报道, 如已经或尚未得到 FDA 批准而应用 A 型和 B 型肉毒毒素所引发的呼吸抑制和死亡, 当注射肉毒毒素后在体内扩散时容易发生这些副作用, 最严重者需入院治疗甚至死亡, 在脑瘫儿童肢体痉挛的治疗中最为常见。肉毒毒素治疗儿童或成人严重的肢体痉挛在美国还未被批准。</p> <p>肉毒毒素中毒的儿科病例发生在 16 岁以下儿童, 不良反应表现从吞咽困难到呼吸困难、呼吸受限, 甚至需要气管插管和机械通气, 重者可以导致死亡, 这些不良反应在其治疗脑瘫所致的肢体痉挛时最为常见, 所应用的剂量分别为 BTX-A, 6.75 到 32U/kg, BTX-B, 388 到 625U/kg 不等。</p> <p>FDA 注意到大量有关肉毒毒素治疗儿童和成人肢体痉挛的文献报道, 有关小于 12 岁脑瘫治疗肢体痉挛的肉毒毒素治疗, 其安全性、有效性和剂量尚未确定。</p> <p>肉毒毒素中毒的成人病例中, 不良反应表现包括抬头困难、吞咽和上睑下垂, 还可以发生远离注射部位的全身性的副作用, 如无力和下肢麻木感。在严重的有关副作用的报道中, 包括住院治疗, 但均不需要气管插管或机械通气, 未见有死亡病例报道。Botox 用药剂量从 100U 到 700U 不等, Myobloc 其用药剂量从 10000U 到 20000U 不等</p>

最新安全信息(续)

在FDA尚未对其安全性作出系统评价前,肉毒毒素使用应注意如下事项:

- 明白不同的肉毒毒素生产厂家其“单位”含义是不同的,不同厂家之间所报道的临床剂量是没有可比性的。
- 注意注射肉毒毒素后潜在的全身性反应,如吞咽困难、发音困难、虚弱无力、呼吸困难或呼吸窘迫。
- 副作用发生在注射后一天或几周不等。
- 接受肉毒毒素注射的治疗,与病患者和家人共同注意可能发生的副作用。
- 如发现吞咽困难、说话费力、呼吸困难、肌肉无力等应马上到医院接受治疗。

来自:FDA, Early Communication, February 8, 2008.

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinium_toxins.htm