

内镜下 A 型肉毒素声带注射治疗内收型痉挛性发声障碍疗效评估

任佳¹ 杨慧¹ 王海洋¹ 邹剑¹ 吕丹¹ 于凌昱¹ 郑义涛¹

[摘要] 目的:探讨经内镜下 A 型肉毒素声带注射治疗内收型痉挛性发声障碍(SD)的疗效及可行性。方法:回顾性分析确诊为 SD 并行 A 型肉毒素声带注射治疗的 43 例患者的临床资料。患者均由经验丰富的嗓音专家进行诊断,并根据病情严重程度进行分级,再采用内镜下 A 型肉毒素声带注射法治疗。治疗前及治疗后常规行频闪喉镜检查,同时由患者本人填写嗓音障碍指数 10(VHI-10)量表,并行嗓音相关症状 VAS 评分(自评和他评),以嗓音的主观评估进行治疗前后的疗效对比。结果:35 例患者首次注射有效,平均药物起效时间为注射后(2.33±1.86) d,药效持续时间为 1~6 个月,平均持续时间为(2.42±1.65)个月。注射 A 型肉毒素后,无一例出现严重或持续性不良反应。注射前后相比,中、重度 SD 患者 VHI-10 的总分、功能及生理比较差异均有统计学意义($P<0.05$),中度 SD 患者嗓音相关症状 VAS 评分(自评和他评)中,说话清晰度在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),嗓音质量总体评价及其余子项比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。SD 重度患者嗓音相关症状 VAS 评分(自评和他评)中,发声时的挤压程度和发声时的费力程度在治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),嗓音质量总体评价及其余子项比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:在没有喉肌电图的情况下,内镜下行 A 型肉毒素声带注射能明显改善 SD 患者的嗓音质量,嗓音相关生活质量亦大有提高。该方法操作简单、创伤小、安全有效,易于门诊开展。

[关键词] 痉挛性发声障碍;内镜;A 型肉毒素

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.11.014

[中图分类号] R767.64 **[文献标志码]** A

Treatment efficacy of electronic endoscope-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients

REN Jia YANG Hui WANG Haiyang ZOU Jian LV Dan YU Lingyu ZHENG Yitao
(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: YANG Hui, E-mail: yh8806@163.com

Abstract Objective: To investigate the treatment efficacy of electronic endoscope-Guided botulinum toxin injection in Adductor Spasmodic Dysphonia Patients. **Method:** Clinical characteristics of forty- three cases were retrospectively analyzed. The disease were diagnosed with adductor spasmodic dysphonia and graded according to the severity of the disease by experienced voice specialist. All the cases were treated by electronic endoscope-guided botulinum toxin type A injection in bilateral thyroarytenoid muscles. All the subjects underwent stroboscopic laryngoscope examination and filled in the Voice Handicap Index-10(VHI-10). They also filled in the VAS score of Voice related symptoms by self evaluation and other evaluation. One month Later, the patients and someone they lived with filled in the VAS score of Voice related symptoms again. **Result:** After the first injection, the voice-related symptoms of 35 patients improved to varying degrees. All The average onset time of drug was(2.33±1.86) days. The duration of curative effect ranged from 1 to 6 months, the average duration was(2.42±1.65) months. After injection, no one had serious or persistent adverse reactions. There were significant differences in the total score of VHI-10, physiology(P) and function(F) dimensions in VHI-10 of moderate and severe SD patients before and after injection($P<0.05$) in all patients. For moderate cases, no significant change in speech articulation($P>0.05$), overall evaluation of voice quality and any other subprojects are statistically significant($P<0.05$) in the VAS score of Voice related symptoms; For severe cases, the degree of squeezing and effort during vocalization are no statistically significant($P>0.05$), overall evaluation of voice quality and any other subitems are statistically significant($P<0.05$) in the VAS score of Voice related symptoms. **Conclusion:** In the absence of LEMG, electronic endoscope-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients can significantly improve the voice quality and quality of life of adductive SD patients. The method is simple to operate, less traumatic, safe and effective, and easy to carry out outpatients service.

Key words spasmodic dysphonia; electronic endoscope; botulinum toxin

¹四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)
通信作者:杨慧,E-mail:yh8806@163.com

痉挛性发声障碍(spasmodic dysphonia, SD)是一种由神经中枢处理障碍导致局灶性喉部肌肉张力异常的慢性神经障碍类疾病^[1],主要表现为患者发声时喉内肌无规律运动导致的言语性发声中断和震颤。本病以中年女性患者居多,病情较重者可造成交流障碍及严重的心理障碍^[2-3]。本病轻型可采用嗓音训练的方法,但程度较重者首选 A 型肉毒素声带注射治疗,国外普遍在肌电图引导下进行^[4]。鉴于国内很多单位无喉肌电图的条件,本单位尝试直接经电子鼻咽喉镜下行 A 型肉毒素声带注射治疗内收型 SD。现对我院近几年采用该法治疗本病的资料进行回顾性分析,以对该法的可行性和疗效进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2016-07—2019-09 在我科门诊就诊,经频闪喉镜检查、嗓音主观评估排除了神经内科及心理相关性疾病后,确诊为 SD 的中-重度患者 43 例。其中男 8 例,女 35 例;年龄 23~59 岁,平均(42.36±12.35)岁;病程 4 个月~14 年,平均(3.04±2.75)年。排除标准:①治疗前被确诊为癫痫或其他神经肌肉传导疾病;②存在交流、理解或读写功能障碍;③治疗前声带本身存在病变或手术后患者;④明确有心理疾病;⑤未满 18 周岁者。

1.2 严重程度分级

43 例患者在安静环境下朗诵普通话考试范文《我的愿望》,由经验丰富的嗓音专业医师根据病情严重程度进行分级:完全能听清患者说话内容,仅在起音、句中或句末听见卡顿者为轻度;说话较吃力,卡顿、震颤等嗓音问题贯穿全句,医生不能完全明白说话内容为中度;说话吃力、卡顿等嗓音问题贯穿全句,医生几乎不明白患者说话内容为重度。基于上述标准,最终确定中度 35 例,重度 8 例。

1.3 治疗方法

所有操作均由相同 2 名技术熟练、经验丰富的喉科医生完成。相应硬件包括电子鼻咽喉镜及内镜注射针,针径 23 G,针长 4 mm,注射前先用稀释好的 A 型肉毒素将内镜注射针管道润洗 1 次。药物选用注射用 A 型肉毒素,利用生理盐水将药物稀释成 25 U/mL 备用。具体方法如下:使用 1% 丁卡因行鼻腔、口咽、下咽充分表面麻醉,患者取仰卧位,将电子喉镜经鼻腔进入放置于声带上,随后将专用内镜注射针经电子喉镜活检通道放入,注射针头先隐藏于保护套内,注射前再将针头推出。嘱患者平静呼吸,于甲杓肌表面经黏膜刺入肌肉内,缓慢推入已稀释好的 A 型肉毒素,期间可观察到声带黏膜微微肿胀、发白,注射针退出前需在声带表面停留 5 s,以减少药物的局部渗漏。注射剂量主要因患者病情程度而异,首次注射者,中度患

者总剂量为 5 U,重度患者总剂量为 10 U,其后根据前次注射后反应进行剂量调整,所有患者双侧注射。每次注射后需记录患者注射日期、侧别、剂量、声带暴露情况以及患者配合程度。室带增生明显不能暴露声带,或患者配合程度较差、不能准确定位甲杓肌者,改行同侧室带注射,注射剂量与原声带注射剂量保持一致。

1.4 评估方法

所有患者注射前常规行频闪喉镜检查,注射后记录药物起效时间、不良反应以及药效消失时间,同时填写嗓音障碍指数 10(VHI-10)量表及嗓音相关症状 VAS 评分。VHI-10 量表共包含了 10 个条目,3 个维度:生理(physical, P)、功能(functional, F)、情感(emotional, E)^[5]。嗓音相关症状采用 VAS^[6]进行评价,分为自评和他评,自评为患者本人,他评要求由与患者长期生活的亲人完成。具体内容包:嗓音质量总体评价,发声时卡顿频率,发声时挤压程度,发声费力程度,发声时震颤程度及说话清晰度。待患者发声稳定后,再次填写 VHI-10 和嗓音相关症状 VAS 评分。本组 43 例无 1 例失访。

1.5 统计学方法

数据库的建立采用 Epidata 软件,采用 SPSS 23.0 统计学软件对于符合正态分布的,注射前和注射后组间变量行配对 *t* 检验。对标准差较大、不符合正态分布的两相关样本采用配对非参数检验进行数据分析,其余采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

43 例患者发病均无明显诱因,症状加重的相关因素包括:用嗓过度 24 例(55.81%)、与陌生人交谈 9 例(20.93%),接打电话 6 例(13.95%),其他 4 例(9.30%)。其中 1 例患者自诉饮酒后嗓音可恢复至正常。

43 例患者每次每侧声带分别注射 2.5~5.0 U。注射后所有患者生命体征平稳,无呼吸困难、出血、吞咽障碍等严重并发症,短时间内部分患者出现轻度不适:32 例(73.68%)患者出现音调异常,20 例(47.37%)出现注射部位疼痛,11 例(26.32%)出现气息声,11 例(26.32%)出现饮水呛咳,2 例(5.26%)出现其他症状。以上症状均在注射后 2~30 d 内消失,平均消失时间为(12.05±6.55) d。43 例患者中 35 例(81.4%)在首次注射后 0~7 d 起效,平均起效时间为(2.33±1.86) d,8 例(18.6%)首次注射后自觉无改善,于首次注射后 10~14 d 再次单侧注射相同剂量后,发声卡顿、震颤等症状有不同程度好转。注射后药效持续时间为 1~6 个月,平均时间为(2.42±1.65)个月。本组中度和重度患者相比,药物起效时间、药物持续

时间、打针后声音稳定时间这 3 个方面比较,二者差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究中有 6 例患者因声带暴露欠佳,于同侧室带注射 A 型肉毒素,注射后仍然 2~4 d 起效,发声卡挤、震颤症状得到不同程度的改善,药效持续时间为 3~6 个月。

本研究中 8 例重度 SD 患者注射 A 型肉毒素前、后对比,治疗后的 VHI-10 总体评分、功能(F)、生理(P)与治疗前相比亦有降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),情感(E)未见明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。嗓音相关症状 VAS 评分(自评和他评)中,发声时挤压程度和费力程度在治疗前、后无明显变化,差异均无统计学意义($P > 0.05$),嗓音质量总体评价及其余子项均有显著变化,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、4。

本研究中的 35 例中度 SD 患者注射 A 型肉毒素前、后对比,治疗后 VHI-10 量表的总体评分、功能(F)、生理(P)与治疗前比较均有降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),情感(E)未见明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。嗓音相关症状 VAS(自评和他评)中,说话清晰度差异无统计学意义($P > 0.05$),嗓音质量总体评价及其余子项均有显著变化,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6、7。

表 1 43 例患者注射后起药物反应统计学结果

组别	起效时间/d	持续时间/月	注射后声音开始稳定的时间/d
中度组	1.95±1.42	3.17±1.72	12.25±6.33
重度组	3.31±2.84	2.63±1.15	11.50±5.45

表 2 8 例重度 SD 患者 VHI-10 量表评估结果

时间	功能(F)	生理(P)	情感(E)	总分
注射前	17.00±4.34 ¹⁾	10.25±2.66 ¹⁾	5.25±1.75	32.50±8.05 ¹⁾
注射后	12.80±3.26	4.40±3.71	5.00±2.44	15.20±9.41

与注射后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 8 例重度 SD 患者嗓音相关症状 VAS 评分结果(自评)

时间	总体评价	发声时卡顿频率	发声时挤压程度	发声时费力程度	发声时震颤程度	说话清晰度
注射前	8.25±1.90 ¹⁾	7.50±2.87 ¹⁾	8.50±1.77	8.50±2.78	7.00±3.30 ¹⁾	8.75±1.03 ¹⁾
注射后	5.87±3.31	5.87±3.31	6.62±4.17	5.35±3.45	4.75±2.31	6.25±2.39

与注射后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 8 例重度 SD 患者嗓音相关症状 VAS 评分结果(他评)

时间	总体评价	发声时卡顿频率	发声时挤压程度	发声时费力程度	发声时震颤程度	说话清晰度
注射前	8.25±1.58 ¹⁾	9.00±1.85 ¹⁾	8.50±1.60	8.79±1.46	7.25±1.16 ¹⁾	6.00±2.73 ¹⁾
注射后	5.25±2.82	5.62±3.25	6.62±1.17	6.35±3.72	4.37±2.13	4.25±1.39

与注射后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 35 例中度 SD 患者 VHI-10 量表评估结果

组别	功能(F)	生理(P)	情感(E)	总分
注射前	13.23±5.55 ¹⁾	8.68±2.60 ¹⁾	5.70±2.08	24.14±7.98 ¹⁾
注射后	10.82±4.45	6.88±3.51	4.64±1.84	17.65±9.12

与注射后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 6 35 例中度 SD 患者嗓音相关症状 VAS 评分结果(自评)

时间	总体评价	发声时卡顿频率	发声时挤压程度	发声时费力程度	发声时震颤程度	说话清晰度
注射前	7.41±1.56 ¹⁾	7.77±1.69 ¹⁾	7.59±1.68 ¹⁾	8.00±1.54 ¹⁾	7.09±2.50 ¹⁾	7.31±1.48
注射后	5.37±2.39	4.56±1.71	4.75±1.91	5.18±2.63	4.69±2.09	7.00±2.50

与注射后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 7 35 例中度 SD 患者嗓音相关症状 VAS 评分结果(他评)

时间	总体评价	发声时卡顿频率	发声时挤压程度	发声时费力程度	发声时震颤程度	说话清晰度
注射前	7.29±1.47 ¹⁾	7.37±1.78 ¹⁾	7.69±1.34 ¹⁾	7.94±1.34 ¹⁾	6.87±2.00 ¹⁾	6.94±1.88
注射后	5.82±2.51	5.16±2.17	5.62±2.70	5.63±2.70	5.18±2.48	6.47±1.82

与注射后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

SD 是一种较为少见的功能性嗓音障碍疾病,文献报道发病率为 1/10 万,男女发病率为 1:3~1:5,有 8%~12% 的患者出现家族聚集和遗传的现象。SD 分为内收型、外展型和混合型。内收型 SD 即发声时声带内收肌痉挛所致发声中断,外展型 SD 即声带外展肌痉挛所致发声障碍,混合型 SD 则兼有内收型和外展型的特点。临床上以内收型多见,约占 SD 患者的 80%^[7]。SD 的病因和病理生理学尚不明确,临床诊断多依赖于经验丰富的喉科医师或言语治疗师的主观评估^[8]。在严重程度的判断方面,该病无客观评估方法,也无统一标准,现有研究多采用语言流畅度作为评判标准。本研究所有患者亦由同一名具有丰富经验的嗓音专家根据特定说话内容的流畅度和言语表达清晰度确诊并分度,为药物注射治疗提供剂量参考。

SD 无根治性方法,治疗多以改善症状、提高患者生活质量为目的。现有治疗方法包括:嗓音训练、心理治疗、药物治疗、手术治疗和声带注射 A 型肉毒素。自 Blitzer 等^[9] 开始利用肉毒素进行声带注射治疗 SD 以来,该法逐渐成为中、重度 SD 患者的首选治疗方式而被广泛应用于临床,外展型 SD 注射部位是环杓后肌,内收型 SD 注射部位是甲杓肌。而轻度 SD 患者因尚能正常交流,建议采用嗓音训练等其他治疗方法。由于喉肌电图引导下经皮肉毒素注射能保证注射部位和注射剂量的准确^[10],因此被认为是治疗 SD 的“金标准”。目前国内配备有喉肌电图设备的单位相对较少,且该法需经环甲膜穿刺后到达甲杓肌注射,欲熟练掌握具有一定难度。而电子喉镜引导下的声带注射操作具有相对简单、直视下操作视野宽阔、定位较准确、患者耐受性较好等特点^[11],还能避免经皮穿刺的并发症,因此不失为一种较好的替代方法。在单或双侧声带注射选择以及注射剂量方面,无论是经颈外径路还是内镜下操作,一直是争论的焦点。有研究认为,单侧注射药物持续时间短,但双侧注射可能会带来更明显的不良反应^[12]。本研究中 43 例患者均为双侧声带注射,无一例出现严重、危及生命的并发症,常见的不良反应有:声嘶、注射部位疼痛、饮水呛咳等,症状均较轻且持续时间短,患者多能耐受,且在治疗后 12 d 左右消失^[8]。注射剂量方面,不同研究之间差异较大,为 0.1~10.0 U^[13-14]。由于病情的严重程度评估未形成统一标准,首次注

射剂量多根据既往经验进行设置。已基本达成共识的是,采用 A 型肉毒素治疗 SD,注射剂量不能像其他药物根据患者身高、体重来计算,而需根据症状的严重程度、既往对药物的反应、药效持续时间等因素,给予个体化注射方案。本研究采用首次注射总剂量中度者为 5 U,重度者为 10 U 的给药方案,所有患者未出现严重并发症。关于起效时间和持续时间,研究报道为注射后 48~72 h 开始显效^[15]。本研究注射后药物起效时间、声音稳定时间等无明显差异,注射剂量不影响药物起效时间。但本研究药物持续时间与既往研究相比缩短,分析原因可能是由于本研究是以再次出现卡挤、发声费力等症状,而非以嗓音症状恢复至注射药物前为时间截点。同时,本研究中采取的方案注射路径较长,注射点可能存在渗漏亦可能是影响持续时间的原因。本研究还发现,对于声带暴露欠佳者进行同侧室带注射,也能达到治疗的效果^[5]。

目前,对于 SD 治疗后的疗效评估方法,国内外尚无统一标准。嗓音评估中广泛使用的参数,如基频、基频微扰、振幅微扰和谐噪比等,主要适用于评估具有一定周期性的声学信号,并不适用于 SD 这类属于非周期性发声的评估参数^[16]。临床中多以专科医生、患者本人、患者身边亲人对发声质量的感知测量、患者所报告的生活质量测量等主观方法评估疗效,即采用 VHI-10 量表、SD 患者嗓音相关症状 VAS 评分(自评和他评)等进行综合评估。本研究中,中、重度内收型 SD 患者 VHI-10 总分及功能(F)和生理(P)两个维度注射后明显降低,情感(E)维度未见明显变化,这可能与患者对本病的治疗方式和前景存在顾虑有关。这提示医务工作者,对于此类患者需给予更多关注,减轻其焦虑和压力,藉此缓解喉部肌肉紧张状态,避免嗓音相关症状加重。

另一方面,嗓音相关症状 VAS 评分量表(自评和他评)总分在治疗前、后发生明显改变,中度患者的嗓音相关症状 VAS 评分量表(自评和他评)中除说话的清晰度,其余各症状评分均有所改善,重度患者除发声时挤压程度、发声时费力程度,其余各症状也有所改善。但本研究有 8 例患者首次注射后疗效不明显,经再次注射后显效。上述结果说明,采用内镜下 A 型肉毒素声带注射治疗内收型 SD,无论是中度还是重度,该法均是一种行之有效的治疗方法。

本研究亦存在一定的缺陷,由于注射部位可能存在药物渗漏,使其进入甲杓肌的 A 型肉毒素剂量不准确。同时,对于重度 SD 患者症状缓解有限,需进一步分析原因、调整剂量,以消除治疗后发声时挤压、费力等症状。在没有喉肌电图的条件下,在电子喉镜下进行 A 型肉毒素声带注射能明显改善 SD 患者的嗓音质量,嗓音相关生活质量亦大有提高;且该法操作简单、创伤小、安全有效,易于门诊开展及推广。

参考文献

- [1] Tanner K, Roy N, Merrill RM, et al. Spasmodic dysphonia: onset, course, socioemotional effects, and treatment response[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(7):465-473.
- [2] Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia[J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(2):220-223.
- [3] Kaptein AA, Hughes BM, Scharloo M, et al. Psychological aspects of adductor spasmodic dysphonia: a prospective population controlled questionnaire study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2010, 35(1):31-38.
- [4] Lerner MZ, Lerner BA, Patel AA, et al. Gender differences in onabotulinum toxin A dosing for adductor spasmodic dysphonia [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(5):1131-1134.
- [5] 徐婷,余蓉,周琦,等. 应用中文版嗓音活动及参与量表评估嗓音疾病患者生活质量的临床研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(10):987-990.
- [6] 刘俊杰,赵俊. 现代麻醉学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:14-31.
- [7] Erickson ML. Effects of voicing and syntactic complexity on sign expression in adductor spasmodic dysphonia[J]. *Am J Speech Lang Pathol*, 2003, 12(4):416-424.
- [8] Di Stadio A, Bernitsas E, Restivo DA, et al. Spasmodic Dysphonia in Multiple Sclerosis Treatment With Botulinum Toxin A: A Pilot Study[J]. *J Voice*, 2019, 33(4):550-553.
- [9] Blitzer A, Brin MF, Fahn S, et al. Localised injections of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia)[J]. *Laryngoscope*, 1988, 98:193-197.
- [10] Casserly P, Timon C. Botulinum toxin A injection under electromyographic guidance for treatment of spasmodic dysphonia[J]. *J Laryngol Otol*, 2008, 122(1):52-56.
- [11] Kaderbay A, Righini CA, Castellanos PF, et al. Office-based endoscopic botulinum toxin injection in laryngeal movement disorders[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018, 135(3):205-207.
- [12] Elmihyeh B, Prasad VM, Upile T, et al. A single-centre retrospective review of unilateral and bilateral Dysport injections in adductor spasmodic dysphonia [J]. *Logoped Phoniatr Vocol*, 2010, 35(1):39-44.
- [13] 何双八,张庆翔,董园园,等. 神经肌电图监测下经皮肉毒素 A 喉肌注射治疗痉挛性发声障碍[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(9):461-464.
- [14] 施俊博,屈季宁,周涛,等. A 型肉毒素声带注射治疗内收型痉挛性发声障碍的剂量与疗效研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(3):284-288.
- [15] Langeveld TP, van Rossum M, Houtman EH, et al. Evaluation of voice quality in adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin treatment [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(7 Pt 1):627-634.
- [16] Siemons-Luhring, Moerman M, Martens JP, et al. Spasmodic dysphonia, perceptual and acoustic analysis: presenting new diagnostic tools [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266:1915-1922.

(收稿日期:2020-03-11)