

· 专家共识 ·

注射性肉毒中毒专家共识



中华医学会整形外科学分会微创美容学组 中华医学会医学美学与美容学分会微创美容学组 中国中西医结合学会医学美容专业委员会微整形专家组 中国医师协会美容与整形医师分会微创抗衰老亚专业委员会
通信作者:吴溯帆, Email: sufanwu@163.com

【摘要】 近年来,随着肉毒毒素在临床应用的增加,出现了一些由于注射肉毒毒素(大多是非法注射了不正规制剂)造成的全身性中毒的事件,而这类情况在肉毒毒素制剂出现之前是没有的。相对于以往由于肉毒杆菌进入人体导致的肉毒中毒,这类注射性肉毒中毒的临床表现和诊治方法都有不同的特点,临床医生在处理时常缺少指南。为此,根据多位专家在临床工作中的经验,编写了本共识,以供参考。

【关键词】 肉毒毒素; 中毒; 注射美容; 不良事件

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0290.2019.05.001

肉毒中毒是由肉毒毒素引起的少见而严重的运动神经麻痹性疾病,按毒素摄入体内的路径不同,既往分为 4 型:食物中毒型(摄入含有肉毒梭菌食物)、婴儿肉毒中毒(多由于摄入含有肉毒梭菌的蜂蜜)、创伤性肉毒中毒(伤口中进入肉毒梭菌)、吸入性肉毒中毒(细菌战中吸入含有肉毒梭菌的气溶胶)。随着肉毒毒素在医疗的应用不断增加,由注射引起的肉毒中毒也开始出现,而关于此类中毒尚缺乏相应的诊疗经验和指南,学组专家们总结了相关的临床病例,做出了如下共识。

一、命名和定义

鉴于肉毒中毒的分类方法来自于肉毒梭菌的摄入途径,建议将通过注射造成的肉毒中毒命名为注射性肉毒中毒^[1]。此名称可清晰地从词条上明确是注射中毒造成的,可与其他类型的肉毒中毒进行区别。注射性肉毒中毒定义为:在接受了较大剂量或不明剂量的“肉毒毒素”制剂注射后产生的肉毒中毒。之所以没有使用“医源性”肉毒中毒这个名称,是基于如下考虑:近期发生的中毒患者中,绝大多数是非医务人员非医疗机构注射了非法制剂造成的,如果使用“医源性肉毒中毒”名称,无法准确表达,会造成误解。

非医源性注射性肉毒中毒患者通常具有以下流行病学特征:(1)在发病前数日曾接受“肉毒毒素”注射;接受正规制剂注射者,可准确计算出注射剂量,通常在 1~2 个月内总计注射剂量>500 U;(2)接受非法制剂注射者,由于药物剂量不准确,临床表现远超理论值;如虽仅注射了 200 U 非法制剂,却表现出严重的肉毒中毒症状;(3)非法制剂引起的肉毒中毒,依据药品流入市场的时间和地区,可在短时间内在某区域集中出现;(4)中毒患者可在接受了大肌肉(如咬肌、腓肠肌)注射后发病。

二、临床表现

注射性肉毒中毒全身表现为对称性、下行性副交感神经

松弛麻痹症状,通常以脑神经支配的头面部肌肉麻痹为首发症状。最常见症状有口干、全身乏力、吞咽困难,以及眼部症状,如睁眼无力和上睑下垂、视物模糊;其他症状如口齿不清、咀嚼困难等也是患者前往就诊的主要原因。肉毒中毒症状的出现依次为眼部症状—口舌咽症状—吞咽困难—呼吸肌麻痹,症状消退顺序正好与出现的顺序相反。病程长短往往表现出病情的严重程度,注射剂量越大,潜伏期越短,加重期越长,病情越重。

1. 全身乏力:表现为全身疲乏无力等。早期乏力以近端骨骼肌肌力减退较为显著,如头部直立乏力、卧位起身困难、上肢上举困难(不能梳头、扎头发)、行走疲软、无法上楼梯等。多数患者肌力为 IV 级。握力体重指数(grip strength values of body mass index, Grip BMI)代表肌肉的相对力量,即每公斤体重的握力,是反映肌肉总体力量的较好指标,计算公式:握力(kg)/体重(kg)×100,成年女性正常值>40,低于正常成年女性。除了肌力下降外,患者通常还有头晕、精神软弱、思维迟钝、食欲不振等症状,有患者将之描述为“醉酒一样”。乏力感在充分休息后可好转,但在活动后会加重,严重者即使下床行走也会使症状加重,月经期症状也可加重。

2. 眼部症状:上睑提肌和眼外肌是眼部容易受到影响的肌肉,其主要症状为睁眼费力、上睑下垂和眼球活动异常,严重者可出现复视和视物模糊。眼部症状出现早,逐渐加重,但消退较慢。

3. 口干:普遍的主诉症状,是由于肉毒毒素抑制了唾液腺分泌所致。而在部分临床病例会出现流涎,需要不时擦拭,可能和吞咽困难导致口水无法下咽有关,故而可出现口干和流涎并存的现象。

4. 构音困难:构音是一项很精细而复杂的功能,需要舌部、口腔、咽腔、口周等多部位肌肉协同参与。肉毒中毒患者

的舌部肌肉、口周肌肉、软腭及咽壁的肌肉活动减弱及协调性降低,可出现类似腭裂患者的辅音脱落或弱化、无法发出爆破音、语音含糊不清等特征性肉毒中毒语音,严重患者还可出现伸舌障碍。

5. 咽喉部症状:咽喉肌群极易受到肉毒毒素的影响,表现为吞咽困难、声音嘶哑、发音不清等。吞咽困难可能进一步加重,直至无法进食和喝水。吞咽反射消失可导致饮水时呛咳、痰液无法咳出、甚至坠积性肺炎。

6. 呼吸困难:患者通常主诉活动后出现气急,严重患者平卧时也有胸闷气急表现,严重病例可出现呼吸困难,可危及生命。

7. 其他症状:心脏、血管、胃肠道平滑肌与咽喉肌一样受迷走神经支配。少数中毒患者可出现一过性心慌、心悸、ST 段轻度改变、心率增快、血压下降、排便次数减少和排尿迟缓症状,患者常诉“有便意但无法用力”。

三、分级

根据患者的症状,将注射性肉毒中毒分为轻、中、重 3 度。轻度:仅有全身乏力及眼部症状者;中度:出现吞咽困难者;重度:出现呼吸困难者。

四、分期

病情的变化过程可分为 4 个阶段。(1)潜伏期:注射后至首次出现症状时间,1~10 d 不等,平均 4.0 d;(2)加重期:指起病后至症状达到高峰状态的时间,为 6~14 d,平均 9.8 d;(3)高峰期:指症状严重的高峰状态维持时间,在此阶段内无新发症状,原有症状不再加重,平均为 9.1 d;(4)恢复期:症状开始好转至完全恢复所需时间,轻度中毒患者需要 1~2 个月,中重度患者需要 3~6 个月。

五、实验室检查

注射性肉毒中毒患者缺乏特异性实验室检查指标,患者就诊时虽主诉较多,但生命体征平稳,个别病例有心率加快(>100 次/min),血压降低,呼吸及氧饱和度均正常。血常规、生化功能、电解质等各项实验室检查均未见明显异常。心电图可表现为重复神经电刺激衰减(RNS)阳性,单纤维肌电图 Jitter 值异常,肌纤维密度正常,定位于神经肌肉接头病变。“多关节等速肌力训练系统”测量膝关节、肘关节等大关节伸、屈力矩峰值明显低于正常参考值。其余未见阳性结果。

六、诊断及鉴别诊断

1. 诊断:(1)病史:发病前 1~10 d 曾接受“肉毒毒素”注射,可能在非医疗机构接受的非正规注射;(2)症状符合上述临床表现的描述,轻度仅出现全身症状及头面部症状,中重度可出现吞咽困难和呼吸困难;(3)意识始终清楚;(4)常规实验室检查如血液、脑脊液检查等无异常;(5)细菌培养结果阴性。符合上述(1)(2)条,可诊断为“注射性肉毒中毒”。

2. 鉴别诊断:(1)其他类型肉毒中毒:摄入可疑食物(尤其是变质罐头、霉变食物等)以及同食者集体发病史。外伤后伤口有可疑土壤等物质污染史的相关特征,这类中毒患者

的细菌培养呈阳性;(2)重症肌无力;(3)其他神经系统病变,如维生素 B₁ 缺乏症、格林-巴利综合征、低血钾性麻痹等;(4)轻症患者须与感冒等常见病相鉴别,以防误诊。

七、预防和治疗

1. 预防:(1)务必在具有执业资格的正规医疗单位,由有资质的医师操作,使用正规的肉毒毒素制剂,目前我国仅有 2 款制剂合法,即国产衡力及进口保妥适。(2)医疗美容中使用肉毒毒素治疗,建议单次注射剂量不超过 300 U,2 个月内累积注射剂量不超过 400 U。

2. 治疗:轻度中毒患者可门诊治疗并密切随访,中、重度中毒患者应尽早住院治疗,对于轻度中毒的患者,一旦出现吞咽困难,应立即收治入院。轻度患者在家应尽可能卧床休息,避免劳累或外出活动,可口服弥可保、呋喃硫胺片等,务必保持密切联系,一旦病情进展为中、重度,须尽早住院治疗。中、重度患者入院后治疗一般遵循以下原则。(1)可考虑使用肉毒抗毒血清,有助于症状缓解。(2)须严格卧床休息,给予一级护理、心电监护,并加强肺部护理。(3)目前尚无特异性药物治疗,可给予以补充能量和营养神经为主的保守治疗,如补充大剂量维生素 C 和维生素 B₆;弥可保、环磷腺苷和胞磷胆碱等保护神经细胞,调节细胞功能;磷酸肌酸、ATP 补充能量,沐舒坦雾化吸入稀释痰液。(4)中度中毒患者必要时须安置胃管肠内营养;重度患者应尽早辅助呼吸。(5)应积极防治因排痰困难导致的肺部感染以及呼吸机相关的并发症,注意调节酸碱平稳和纠正电解质紊乱。(6)所有病例在注射后 2~3 周内需密切观察病情进展。待高峰期结束后如条件允许,方可出院,后续门诊治疗。

八、结语

注射性肉毒中毒的临床表现特点。(1)发病隐匿。一般起病较轻,来势不凶。多数患者早期出现全身乏力时都以为是工作辛苦而未加重视,直至出现吞咽困难或口齿不清才来就诊。(2)是毒素而不是细菌的摄入。由于是直接肉毒毒素注射入人体,没有肉毒梭菌的摄入和繁殖过程,因此患者无明显恶心、呕吐等胃肠道症状,也没有细菌感染引起的发热,因此抗生素治疗不是必须的,血、粪标本也不能培养出肉毒梭菌;(3)由于就诊时往往在注射后数天,肉毒毒素已经和肌肉及其他靶组织结合,体内游离的毒素较少。理论上推测,抗毒血清的治疗效果应该不如细菌性中毒好。注射性肉毒中毒是近年来出现的新情况、新问题,对这些病例的临床观察和研究很有必要,许多问题还有待于通过多中心、大样本的观察总结。

(执笔者:吴溯帆、郝立君、吕金陵)

声明 本文作者为 4 个学组的全体委员,本共识反映了作者对注射性肉毒中毒的诊治观点,实际参考本文观点的医师应当根据患者的个人情况做出相应的治疗方案。本共识不作为患者或非本专业的医师寻求治疗的参考,相关问题请咨询专科医师,同时,本指南亦不作为医疗纠纷或事故处理、鉴定以及司法审判、司法鉴定的依据。本共识仅代表编写作者的观点,与任何公司没有利益关联或利益冲突,特此声明。

参与制订共识人员名单

中华医学会整形外科学分会微创美容专业学组

组长:吴溯帆

副组长:霍然、陈敏亮、崔海燕、夏炜、吕金陵、黎冻

秘书:吴华

及 75 位委员

中华医学会医学美学与美容学分会 微创美容学组

组长:郝立君

副组长:吴溯帆、罗盛康、范巨峰、隋志甫

及 38 位委员

中国医师协会 美容与整形医师分会 微创抗衰老亚专业委员会

主任委员:吴溯帆

副主任委员:李远宏、宋慧峰、刘凯、姜南

秘书:冯啸

及 45 位委员

中国中西医结合学会医学美容专业委员会微整形专家组

顾问:丁芷林、刘成胜

组长:吕金陵

副组长:丁晓峰、黄金龙、黎冻(常务)、刘斌、刘宁、邵文辉、吴溯帆、苑丰、赵燕玲

秘书:西会会

及 75 位委员

志谢 中国生物兰州生物技术有限公司的支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号:按 GB 3358.1-2009《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:①样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数仍用 M);②标准差用英文小写 s ;③标准误用英文小写 s_x ;④ t 检验用英文小写 t ;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥卡方检验用希文小写 χ^2 ;⑦相关系数用英文小写 r ;⑧自由度用希文小写 ν ;⑨概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 3 种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。