

• 临床病例报告 •

肉毒毒素治疗儿童慢性偏头痛 1 例报道及文献分析

程 敏¹ 丛 璐¹ 彭 莉¹ 董伟伟¹ 刘尊敬¹ 马 莹¹ 郭淮莲^{1,2,△}(¹ 北京大学人民医院神经内科, 北京 100044; ² 北京大学教育部/国家卫健委神经科学重点实验室, 北京 100191)

偏头痛是一种常见病, 被列为世界十大致残疾病之一。慢性偏头痛 (chronic migraine, CM) 是偏头痛的一种亚型, 其临床特点为每月至少有 15 个头痛日, 至少持续 3 个月, 因头痛频繁发作严重影响病人生活质量。A 型肉毒毒素 (onabotulinum toxin A, BoNT-A) 注射是治疗成人 CM 的方法之一^[1], 而对于儿童 CM, 目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的预防性治疗药物仅有托吡酯, 而托吡酯可能导致记忆力减退等不良反应^[2]。对于不能耐受口服药物的儿童 CM 病人, 目前治疗手段有限。虽然 BoNT-A 在成人 CM 治疗中已获指南推荐, 但在儿童 CM 治疗中报道尚少^[2-4]。本文报道 1 例儿童 CM 病人应用 BoNT-A 治疗情况, 为 BoNT-A 用于儿童 CM 治疗提供了新的临床病例。现报告如下。

1. 一般资料

病例: 男童, 10 岁, 小学学生, 4 年前开始出现发作性头痛, 双侧颞部及前额为主, 胀痛, 程度剧烈, 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 5~9, 每次持续数小时, 严重时伴有恶心呕吐, 活动后头痛加重, 无视觉改变及畏光、畏声, 服用布洛芬大多在 1 小时内缓解。1 年前发作逐渐频繁, 从每月 1~3 次增加为每日发作, 每周需要服用 2~3 次布洛芬对症治疗, 头痛性质及程度基本同前。个人史无特殊, 无头痛家族史。神经系统查体未见阳性定位体征。患儿曾到多家医院多次就诊, 已完善头颅 MRI、头颅 MRA、头颅 MRV、脑电图、右心声学造影、鼻窦 CT 及生化等检查, 头颅 MRI 显示右侧小脑半球旁蛛网膜下腔增宽, 右心声学造影可见发泡试验阳性 (固有型, 小量), 其余均未见异常。广泛性焦虑量表 (generalized anxiety disorder scale-7, GAD-7) 评分 0 分, 病人健康问卷抑郁量表 (patient health questionnaire-9, PHQ-9) 评分 0 分。偏头痛残

疾程度评估问卷 (the migraine disability assessment questionnaire, MIDAS) 评分 IV 级, 头痛影响测定 (headache impact text, HIT-6) 评分 78 分。

诊疗经过: 结合患儿临床症状及辅助检查, 考虑无先兆偏头痛、CM 诊断明确。近 1 年每日发作, 曾先后加用丙戊酸钠 (100 mg, 每日 2 次)、氟桂利嗪 (5 mg, 每日 1 次) 等预防性治疗, 头痛发作较前减少, 但因患儿出现情绪低落、食欲增加、体重增加及嗜睡等症状而停用, 停药后头痛仍每日发作, 多次因头痛无法上学。家长因担心托吡酯影响记忆力, 未服用该药物。结合患儿情况, 并参考相关文献报道^[2-4], 经知情同意后给予患儿 BoNT-A (保妥适, 100 单位/瓶) 于双侧额部、顶部、颞部、枕部、颈部及斜方肌肌群 34 个注射位点注射治疗, 每个位点 2.5 单位, 共注入 BoNT-A 85 单位。注射后患儿出现短暂的颈部疼痛, 1 小时后缓解。BoNT-A 治疗前后患儿头痛发作情况见表 1。治疗后患儿头痛发作频率、每次头痛持续时间、头痛严重程度、每周服用镇痛药次数等均较治疗前有所下降, 已能正常上学, 随访 5 周无不良反应。

2. 讨论

CM 是偏头痛的一种亚型, 临床特点为每月至少有 15 个头痛日, 至少持续 3 个月, 药物过度使用头痛不再排除在外。CM 给病人和社会带来巨大的疾病负担, 儿童、青少年也是常见发病人群^[5,6]。CM 多由发作性偏头痛转变而来, 在普通人群中的患病率约为 2%, 其风险因素包括女性、伴发焦虑抑郁、偏头痛发作频繁、过度用药及预防性治疗不足等, 更多合并抑郁及焦虑共病^[6]。CM 的病理生理机制尚未完全清楚, 最近研究发现^[6-8], CM 病人某些脑区的结构和功能发生了改变, 可能与以下几点机制有关: ①疼痛调节网络系统失调, 包括皮质过度兴奋及中脑导水管周围灰质功能紊乱; ②三

△ 通信作者 郭淮莲 guoh@bjmu.edu.cn

表 1 A 型肉毒毒素治疗前后患儿头痛发作情况

	每周头痛 发作天数	平均每次头痛 发作持续时间（小时）	头痛严重程度 （VAS 评分）	伴随症状 程度	每周服用 布洛芬剂量（mg）	MIDAS 评分	HIT-6 评分
治疗前 1 月	7/7	7	6	中重	100~150	IV 级	78
治疗后第 1 周	4/7	6	5	轻中	50	/	/
治疗后第 2 周	5/7	9	4	轻中	0	/	/
治疗后第 3 周	2/7	6	3	轻	0	/	/
治疗后第 4 周	4/7	5	3	轻	0	/	/
治疗后第 5 周	4/7	4	4	轻	0	III 级	67

叉神经系统敏化，包括周围敏化及中枢敏化；③生化分析还证实了几种与 CM 有关的分子，多个研究发现降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 水平的变化、5-羟色胺 (5-hydroxy-tryptamine, 5-HT)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽 (pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) 受体上调等参与了偏头痛慢性化的机制，这些分子可作为生物标志物和潜在的治疗靶点。目前针对成人 CM，FDA 批准的预防性治疗有 BoNT-A、托吡酯及神经调控治疗^[9,10]。

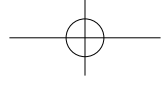
CM 在 12 岁以下学龄期儿童少见，在 12~17 岁青少年中发病率为 0.8%，如果不排除药物过度使用头痛，发病率则高达 1.8%^[11]。儿童偏头痛预防性药物可降低偏头痛的发生频率和强度，从而降低偏头痛从发作性转变为慢性的可能；此外，预防性药物可提高偏头痛发作时对症药物的疗效，进而减少药物过度使用。儿童偏头痛常见的一线预防性药物包括抗抑郁药、抗惊厥药和抗高血压药^[2]。Topcu 等^[12]对 53 名 CM 儿童进行了不同预防性疗法，发现托吡酯、氟桂利嗪和普萘洛尔能显著降低儿童偏头痛残疾评分量表 (PedMIDAS) 评分。一项儿童和青少年偏头痛预防研究^[13]显示托吡酯、阿米替林及普萘洛尔在减少头痛频率及致残率方面无显著差异，研究提示药物治疗可能带来运动能力下降、血压下降及情绪改变等不良反应。目前针对儿童 CM，托吡酯是唯一获得 FDA 批准用于预防 12~17 岁青少年偏头痛发作的药物^[14]。托吡酯是一种抗惊厥药物，在一项随机双盲临床试验中证实对青少年 CM 预防治疗有效，并获得 FDA 批准用于儿童 CM 的治疗。临床应用，发现该药可能会产生记忆力减退等不良反应，对青少年患儿的学习和生活是一个很大的阻碍。对于成人 CM 可选择 BoNT-A 及 CGRP 拮抗剂治疗，但由于上述治疗方法在儿童中使用数据较少，尚未获得指南推荐。

近年来，已有一些研究提示 BoNT-A 在儿科人群中的安全性和有效性^[2,4,13,15,16]。其中一项研究纳

入 32 名 CM 接受 BoNT-A 治疗的 13~17 岁青少年儿童，结果提示注射 BoNT-A 后头痛频率和严重程度均有所下降，每月头痛天数减少近 7 天^[2]。在一项回顾性病例研究中，Ahmed 等^[17]评估了 BoNT-A 治疗儿童 CM 的耐受性和疗效，该研究纳入 10 名 11~17 岁的儿童，接受了 100 单位 BoNT-A 治疗，发现 2 名患儿头痛发作频率降低，4 名患儿头痛程度下降，生活质量全面改善。Kabbouche 等^[18]回顾分析了 45 名 CM 患儿在 BoNT-A 治疗前后的变化，发现患儿每月头痛频率降低，PedMIDAS 评分有所改善。一项针对 CM 患儿（13~17 岁）的小型病例系列研究显示，BoNT-A 治疗后 10 例患儿中有 7 例显示有效，每月头痛天数从 19.2 天减少到 10.1 天^[19]。综上所述，BoNT-A 治疗儿童 CM 很可能有效，有望成为儿童 CM 的预防性治疗手段之一，但仍需更多大型临床研究数据证实。

对于 BoNT-A 在儿童治疗中的安全性也有相关文献报道。文献报道^[4]BoNT-A 在青少年及学龄期儿童的推荐剂量多为 74~100 单位，青少年中使用剂量可达 155 单位。BoNT-A 的常见不良反应是注射部位发红或短暂疼痛，眼睑下垂、感染及严重过敏反应等发生极少^[5,19]。还有报道注射 BoNT-A 后出现短暂的颈部疼痛及呼吸道感染症状，但是与用药不一定相关^[20]。Karian 等^[2]发现 32 名青少年 CM 患儿在 BoNT-A 治疗后出现了注射后颈部僵硬、流感样症状、疲劳和疼痛加剧等不良事件。儿童 CM 应用 BoNT-A 治疗出现的不良反应大多为轻度及短暂的^[4,14]。

肉毒毒素有强效的神经阻滞作用，根据抗原不同分为 8 种血清型，临床常用的 BoNT-A 毒力最强，其轻链结构可阻断突触体相关蛋白，从而抑制乙酰胆碱的胞外分泌，靶向神经肌肉接头^[21,22]，阻断疼痛神经传递，包括抑制偏头痛相关神经肽（CGRP 等）和谷氨酸的释放^[23]。肉毒毒素在 CM 中通过多种机制起作用，存在可逆性和特异性的作用特点^[20,21,23]。首先，BoNT-A 通过干扰囊泡释放抑制神经肽的释放，还能破坏质膜上痛觉受体的表达；颅周注射 BoNT-A



可防止炎症细胞浸润并抑制硬脑膜中 CGRP 水平的升高,疼痛相关受体的转运和表达也有相应的改变,同时注射 BoNT-A 可以影响免疫细胞的活化,调节细胞因子分泌的神经免疫平衡;在动物模型中,发现 BoNT-A 可减轻痛觉过敏,但不会改变疼痛阈值,特异地抑制慢性疼痛。

本病例临床诊断明确,治疗上存在一定难度。患儿发病年龄非偏头痛常见年龄,由发作性偏头痛逐渐转变为 CM。目前针对儿童偏头痛的治疗手段较少,尤其在偏头痛慢性化后治疗方法更加有限,BoNT-A 在成人 CM 中已经得到指南推荐,但在儿童 CM 中应用较少,暂不能在临床中常规应用。既往小规模的数据提示该治疗有效。本病例提示肉毒毒素注射治疗儿童 CM 可明显减轻头痛症状,为儿童 CM 应用 BoNT-A 注射治疗提供了新的临床病例。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(7):793-803.
- [2] Karian V, Morton H, Schefter ZJ, *et al.* OnabotulinumtoxinA for pediatric migraine[J]. *Pain Manag Nurs*, 2023, 9:20.
- [3] Winner PK, Kabbouche M, Yonker M, *et al.* A randomized trial to evaluate onabotulinumtoxinA for prevention of headaches in adolescents with chronic migraine[J]. *Headache*, 2020, 60(3):564-575.
- [4] Horvat DE, Shields JM, Young WWC, *et al.* Botulinum Toxin for pediatric migraine: a retrospective multisite cohort study[J]. *Pediatr Neurol*, 2023, 147:68-71.
- [5] Papetti L, Ursitti F, Moavero R, *et al.* Prophylactic treatment of pediatric migraine: is there anything new in the last decade?[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:771.
- [6] Su M, Yu SY. Chronic migraine: a process of dysmodulation and sensitization[J]. *Mol Pain*, 2018, (14):1-10.
- [7] Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, *et al.* Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):92.
- [8] Cho S, Chu MK. Serological biomarkers of chronic migraine[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(10):531-542.
- [9] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [10] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会. 中国偏头痛诊治指南 (2022 版) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(12):881-898.
- [11] Lipton RB, Manack A, Ricci JA, *et al.* Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS)[J]. *Headache*, 2011, 51:693-706.
- [12] Topcu Y, Hiz Kurul S, Bayram E, *et al.* The Paediatric migraine disability assessment score is a useful tool for evaluating prophylactic migraine treatment[J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(11):e484-489.
- [13] Gibler RC, Peugh JL, Coffey CS, *et al.* Impact of preventive pill-based treatment on migraine days: a secondary outcome study of the childhood and adolescent migraine prevention (CHAMP) trial and a comparison of self-report to nosology-derived assessments[J]. *Headache*, 2023, 63(6):805-812.
- [14] Lewis D, Winner P, Saper J, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(3):924-934.
- [15] Ali SS, Bragin I, Rende E, *et al.* Further evidence that onabotulinum toxin is a viable treatment option for pediatric chronic migraine patients[J]. *Cureus*, 2019, 11(3):e4343.
- [16] Liu A. Headaches[J]. *Pediatr Ann*, 2021, 50(12):e479-e485.
- [17] Ahmed K, Oas KH, Mack KJ, *et al.* Experience with botulinum toxin type A in medically intractable pediatric chronic daily headache[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(5):316-319.
- [18] Kabbouche M, O'brien H, Hershey AD. OnabotulinumtoxinA in pediatric chronic daily headache[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(2):114-117.
- [19] Bernhard MK, Bertsche A, Syrbe S, *et al.* Botulinum toxin injections for chronic migraine in adolescents: an early therapeutic option in the transition from neuropaediatrics to neurology[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2014, 82(1):39-42.
- [20] Corasaniti MT, Bagetta G, Nicotera P, *et al.* Safety of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(5):1-20.
- [21] Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, *et al.* Mechanism of action of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a narrative review[J]. *Headache*, 2020, 60(7):1259-1272.
- [22] Park MY, Ahn KY. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A[J]. *Arch Craniofac Surg*, 2021, 22(1):1-10.
- [23] Matak I, Bolcskei K, Bach-Rojecky L, *et al.* Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(8):1-26.