

特发性面神经麻痹的药物治疗进展

于芳萃 赵迎春

【中图分类号】 R745.1⁺2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)01-0133-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.032

特发性面神经麻痹(又称贝尔麻痹)是临床最常见的单一神经病,患者表现为周围性面瘫。糖皮质激素和抗病毒药物是其两大主要治疗药物,可以获得较为良好的预后,但部分患者治疗后仍有可能遗留鳄鱼泪、联带运动等后遗症,对患者造成一定程度的心理和精神创伤。

特发性面神经麻痹(Idiopathic facial palsy)或称面神经炎(Facial neuritis),是因茎乳孔内面神经非特异性炎症所致的周围性面瘫。1821 年英格兰解剖学家 Charles Bell 首先发现了面部运动神经和感觉神经的分离,8 年后在英国皇家学院详细地描述了 3 例面神经麻痹患者的临床表现,故特发性面神经麻痹亦称贝尔麻痹(Bell's palsy)。特发性面神经麻痹是最常见的急性单一神经病,也是急性面神经麻痹最常见的原因。此症临床发病率为 15~40/10 万,无性别和种族差异,年龄的增长可能是 1 个危险因素。该病累及左右侧面神经的比例相等,约 10% 的病例复发。约 8% 的患者有阳性家族史,多见于双侧发病患者^[1]。患者临床表现为患侧面部表情肌瘫痪,额纹消失,不能皱额蹙眉,眼裂不能闭合或者闭合不全,鼻唇沟变浅,口角下垂,露齿时口角歪向健侧,鼓气、吹口哨漏气,食物易存留于患侧颊齿之间等。部分患者还可出现耳后部疼痛,舌前 2/3 味觉减退或消失,外耳道疱疹。目前对此症的病因不明,治疗上也存在诸多争议,且因病程长、恢复慢,约有 30% 患者会留下鳄鱼泪、面肌联带运动等后遗症,对患者心理和精神造成较大的损伤。影响预后的因素有发病年龄、就诊时间、糖尿病以及治疗方案等^[2-3]。目前,糖皮质激素和抗病毒药物是治疗特发性面神经麻痹的两类主要药物,本研究就特发性面神经麻痹的药物治疗进展作一综述。

1 糖皮质激素

糖皮质激素具有抗炎、抗氧化、清除自由基、稳定溶酶体膜、抑制血管源性水肿的作用。特发性面神经麻痹发病的确切机制至今不甚明了,有研究认为自身免疫、病毒感染和缺血机制在疾病的发生和发展中起到了作用^[4-6]。特发性面神经麻痹患者体内总的氧化状态(Total oxidant status, TOS)及氧化应激指数(Oxidative stress index, OSI)均较正常人明显升高^[7]。国外多项研究显示在特发性面神经麻痹患者急性期使用糖皮质激素可以促进疾病的恢复^[8-10]。临床常用的药物是强的松片,使用剂量 60 mg/d,联用 5d 后减量,总

疗程为 10 d^[8]。早期使用糖皮质激素治疗特发性面神经麻痹可以减少鳄鱼泪、联带运动等后遗症,改善预后^[11]。我国 2015 年版特发性面神经麻痹诊治指南^[12]建议,对于所有无禁忌症的 16 岁以上患者,发病 72 h 内尽早口服使用糖皮质激素治疗,可以促进神经损伤的尽快恢复,改善预后。对 House and Brackmann(H-B)面神经功能评分等级在 IV-VI 级的严重面瘫患者,使用大剂量糖皮质激素治疗可以明显地缩短住院治疗时间,减轻面神经轴索损伤,改善其预后^[13]。龚汉贤等^[14]研究显示,将合并糖尿病的特发性面神经麻痹患者随机分组后给予低剂量地塞米松 10 mg 和高剂量地塞米松 20 mg 治疗 1 周,随访 8 周后评估疗效,结果发现低剂量激素组痊愈率与高剂量激素组比较无统计学差异;高剂量激素组的空腹血糖、餐后血糖、治疗后 HbA1c 均明显高于低剂量激素组,并且消化不良、失眠症等不良反应的比例增高,故认为合并糖尿病的特发性面神经麻痹患者使用低剂量糖皮质激素不仅能提高治愈率,缩短治疗时间,而且能减少不良反应的发生。但在儿童是否使用糖皮质激素治疗仍存在着争议,有研究表明使用糖皮质激素患儿治愈率与未使用糖皮质激素患儿相似,无统计学差异^[15]。

2 抗病毒药物

20 多年前一项尸检研究显示在大多数人的膝状神经节样本中分离出潜伏的单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV) -1 型^[16]。几年后研究者发现在 79% 的特发性面神经麻痹患者的面神经内膜液中检测到 HSV-1 型基因,而对照组是阴性结果^[5]。在另一项研究中 14 例特发性面神经麻痹患者中有 11 例患者的神经内膜液中发现了单纯疱疹病毒,但在 Ramsay Hunt 综合征患者或因颞骨骨折、细菌感染、腮腺肿瘤或神经瘤导致的面瘫对照患者中没有发现^[17]。这些研究均提示可能是由于潜伏在膝状神经节处的疱疹病毒在机体抵抗力下降时重新被激活,侵及到面神经导致周围性面瘫。许多临床医生在治疗上考虑到病毒感染可能是特发性面神经麻痹的病因,故在临床上加用抗病毒药物治疗,然而结果却大相径庭。经过对临床试验的 Meta 分析显示,在治疗特发性面神经麻痹患者时单纯使用抗病毒药物治疗与安慰剂组比较,结果无统计学差异,与糖皮质激素药物比较其疗效显著降低,并不能改善患者的预后^[18-19]。究其原因可能是抗病毒药物引起的 Jarisch-Herxheimer 反应,使特发性面神经麻痹患者病变局部出现更加严重的炎症反应,加剧病情而达不到理想的治疗效果所导致^[20]。

那么,糖皮质激素联合抗病毒药物治疗特发性面瘫结果

又如何呢?早在2007年Sullivan等^[10]进行了一项随机分组、双盲、安慰剂对照的大规模临床试验,496例受试者随机分为4组,分别在患病72h内予以抗病毒药物(阿昔洛韦)、糖皮质激素(强的松)、安慰剂以及抗病毒药物联合糖皮质激素(阿昔洛韦联合强的松)治疗10d,随访9个月后评估治愈率,安慰剂组为85%,糖皮质激素组为96%,抗病毒组为78%,两组联用为93%。2008年Engstrom和他的同事完成的一项随机分组、双盲、安慰剂对照的临床试验得到了类似的结果^[8]。分析这些研究发现纳入研究的患者涵盖了面瘫程度从轻度到重度的所有患者,按照严重程度分组分析会得到不同的结果^[21]。在最近的几项研究中研究对象均纳入H-B评分中至重度的特发性面神经麻痹患者,结果显示单纯使用抗病毒药物治疗或单纯使用糖皮质激素治疗特发性面神经麻痹的疗效相当。然而,抗病毒药物与糖皮质激素联合治疗特发性面神经麻痹的疗效显著优于单纯使用抗病毒药物或单纯使用糖皮质激素治疗^[22-23]。其原因可能是抗病毒药物抑制病毒复制、清除病毒的同时引起的Jarisch-Herxheimer反应能被糖皮质激素的抗炎作用所抑制,从而减轻了面神经病变局部的炎症反应,改善了面神经水肿,改善了疾病的预后。我国特发性面神经麻痹诊治指南推荐抗病毒药物可以选择阿昔洛韦或伐西洛韦,如阿昔洛韦口服每次0.2~0.4g,每日3~5次,或伐昔洛韦口服每次0.5~1.0g,每日2~3次;疗程7~10d^[12]。在糖皮质激素治疗期间患者应服用H2受体拮抗剂或者质子泵抑制剂,以防止消化不良和胃溃疡,同时监测血钾以防低钾血症。患有糖尿病、胃溃疡或十二指肠溃疡、高血压病、肾病或肝病、青光眼、妊娠、近期头部外伤或精神疾病的患者应谨慎使用此类药物。糖皮质激素还有1个罕见但严重的不良反应是股骨头缺血性坏死,长期使用需要临床医生注意。

3 神经营养药物

临床常用于营养神经治疗的B族维生素主要是维生素B1和维生素B12。

维生素B1又称硫胺素,是丙酮酸脱氢酶、 α -酮戊二酸酯、酮糖转移酶、支链酮酸脱氢酶等多种酶的辅因子,参与葡萄糖分解。其缺乏可导致三磷酸腺苷(ATP)耗尽,常影响高氧组织如大脑、神经和心脏。当心脏受累时它被称为湿脚气病,其特点是高输出量性心力衰竭、水肿和呼吸困难;当影响到神经系统时它被称为干脚气病,其特征是多神经炎和对称性肌肉萎缩。维生素B1缺乏还会导致丘脑内侧背核和脑内乳头体的损伤而出现韦尼克脑病^[24]。临床常用于治疗维生素B1缺乏性疾病,也因其具有神经营养作用而用于周围神经病和特发性面神经麻痹患者的辅助治疗^[25]。

维生素B12又称钴胺素,在人体内参与多种代谢如DNA合成与调控、脂肪酸合成和能量代谢。维生素B12有一些类似物包括氰钴胺(CNCbl)、甲基钴胺(MeCbl)、羟钴胺(OHCbl)和腺苷钴胺(AdoCbl)。在哺乳动物细胞中CNCbl和OHCbl为非活性形式,维生素B12只有转化为MeCbl或AdoCbl活性形式才能在人体中发挥作用。AdoCbl作为线粒体中甲基丙二酰辅酶A突变酶的辅酶。MeCbl是蛋氨酸

合成酶的一种辅酶,在DNA或蛋白质甲基化的甲基化循环中由同型半胱氨酸生成蛋氨酸所需的辅酶^[26]。与其他类似物比较,MeCbl是被神经元亚细胞细胞器吸收的最有效的一种。维生素B12作为一种辅助药物,临床常用于治疗维生素B12缺乏所致的疾病和阿尔茨海默病^[27-28]。甲钴胺因具有促进损伤的神经和轴索再生,改善神经传导作用而用于周围神经病变的治疗^[29-30]。早在1995年一项纳入60例贝尔麻痹患者的开放性随机对照实验显示甲钴胺联合激素治疗组、甲钴胺治疗组面瘫恢复的时间明显短于单纯激素治疗组^[31]。国内学者在予以糖皮质激素联合抗病毒药物治疗中至重度特发性面神经麻痹患者的同时,分别加用甲钴胺和维生素B12治疗,结果发现甲钴胺组患者治愈率较普通维生素B12治疗组要高,差异具有统计学意义^[32]。中国的一项回顾性研究发现在特发性面神经麻痹患者单纯使用甲钴胺并不能达到很好的治疗效果,而联合糖皮质激素可明显促进疾病的恢复,改善预后^[33]。

特发性面神经麻痹是一种非致命性疾病,尽管治疗后预后较好,仍有近30%的患者留有轻至重度不等的后遗症,给患者带来较严重的心理和精神上的伤害,因此对这类患者选择及时有效的干预措施非常有必要。临床治疗特发性面神经麻痹仍以药物治疗为主,糖皮质激素是早期治疗的核心,联合抗病毒药物,辅以维生素B族能促进疾病的恢复,改善预后。然而,药物的选择和治疗规范性以及患者自身因素均会影响疾病的预后,需要临床医生遵循个体化治疗原则选择合适的药物和剂量,以便达到最佳治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Tiwari R, Dixit H, Jangid M, et al. A review on facial palsy[J]. Int J Adv Res, 2017, 5(7): 1630-1639.
- [2] Akcan FA, Dundar Y, Ahmet U, et al. Clinical prognostic factors in patients with idiopathic peripheral facial nerve paralysis (Bell's palsy)[J]. The European Research Journal, 2017, 3(2): 170-174.
- [3] 李德华, 杨玲, 李季. 从贝尔麻痹的预后判定谈面神经炎的管理[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(6): 644-648.
- [4] Sang-Won Y, Lee DH, Beom-Cho J, et al. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome[J]. Auris Nasus Larynx, 2007, 34(2): 159-164.
- [5] Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, et al. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(1 Pt 1): 27-30.
- [6] Grewal DS. Bell's Palsy-Tertiary ischemia: an etiological factor in residual facial palsy[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 70(3): 374-379.
- [7] Terzi S, Dursun E, Yilmaz A, et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with bell's palsy[J]. J Med Biochem, 2017, 36(1): 18-22.
- [8] Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(11): 993-1000.
- [9] Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: Steroids, acy-

- clovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2001, 56(7): 830-836.
- [10] Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(16): 1598-1607.
- [11] Madhok VB, Gagyor I, Daly F, et al. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7: CD001942. DOI: 10. 1002/14651858. CD001942. pub5.
- [12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经电生理学组. 中国特发性面神经麻痹诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(2): 84-86.
- [13] 吴卓华, 李少明, 奉俊敏, 等. 类固醇激素治疗重型特发性面神经麻痹的疗效[J]. *广州医学院学报*, 2008, 36(2): 47-50.
- [14] 龚汉贤, 庄泽微, 李飞, 等. 糖皮质激素对特发性面神经麻痹合并糖尿病患者的影响[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(31): 118-120.
- [15] Yoo HW, Yoon L, Kim HY, et al. Comparison of conservative therapy and steroid therapy for Bell's palsy in children[J]. *Korean J Pediatr*, 2018, 61(10): 332-337.
- [16] Furuta, Y, Takasu, T, Sato, KC, et al. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia[J]. *Acta Neuropathologica*, 1992, 84(1): 39-44.
- [17] Minnerop M, Herbst M, Fimmers R, et al. Bell's palsy: combined treatment of famciclovir and prednisone is superior to prednisone alone[J]. *J Neurol*, 2008, 255(11): 1726-1730.
- [18] Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial palsy) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9(11): CD001869.
- [19] Mccauley JA, Cascarini L, Godden D, et al. Evidence based management of Bell's palsy[J]. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2014, 52(5): 387-391.
- [20] Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, et al. Antiviral treatment for Bell's Palsy (idiopathic facial palsy) [J]. *Cochrane*, 2009, 7(4): CD001869.
- [21] Linder TE, Abdelkafy W, Cavero-Vanek S. The management of peripheral facial nerve palsy: "paresis" versus "paralysis" and sources of ambiguity in study designs[J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31(2): 319-327.
- [22] Kang HM, Jung SY, Jy B, et al. Steroid plus antiviral treatment for Bell's palsy[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(5): 532-539.
- [23] Khedr EM, Badry R, Ali AM, et al. Steroid/antiviral for the treatment of bell's palsy: double blind randomized clinical trial [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(6): 897-905.
- [24] Wang X, Xu M, Frank JA, et al. Thiamine deficiency induces endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in human neurons derived from induced pluripotent stem cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 320: 26-31.
- [25] Liu L, Zhu ZB, Qi QH, et al. [Comparison of therapeutic effects of peripheral facial paralysis in acute stage by different interventions][J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2010, 30(12): 989-992.
- [26] Toohey J. Vitamin B12 and methionine synthesis; a critical review[J]. Is nature's most beautiful cofactor misunderstood? *BioFactors*, 2006, 26(1): 45-57.
- [27] Schijns W, Homan J, Van Der Meer L, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2018, 108(1): 6-12.
- [28] McCaddon A, Hudson PR. L-methylfolate, methylcobalamin, and N-acetylcysteine in the treatment of Alzheimer's disease-related cognitive decline[J]. *CNS Spectrums*, 2010, 15(1): 2-6.
- [29] Shibuya K, Misawa S, Nasu S, et al. Safety and efficacy of intravenous ultra-high dose methylcobalamin treatment for peripheral neuropathy: a phase I/II open label clinical trial[J]. *Intern Med*, 2014, 53(17): 1927-1931.
- [30] Morani AS, Bodhankar SL. Early co-administration of vitamin E acetate and methylcobalamin improves thermal hyperalgesia and motor nerve conduction velocity following sciatic nerve crush injury in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(2): 405-409.
- [31] Jalaludin M. Methylcobalamin treatment of Bell's palsy[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1995, 17(8): 539-544.
- [32] 吴春芳, 贺维亚. 甲钴胺辅助治疗特发性面神经麻痹 50 例疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(32): 63-64.
- [33] Zhang H, Du HX, Qian M, et al. A study of affecting the recovery of Chinese patients with Bell palsy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): e14244.

(2020-07-18 收稿)