

8例散发儿童肉毒中毒的临床特点及神经电生理分析

彭琴玲 王平 胡南

(湖南省儿童医院神经内科肌电图室, 湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨儿童肉毒中毒的临床特点和神经电生理结果, 旨在提高临床医师对该病的认识。**方法** 回顾性分析2015年8月—2022年10月湖南省儿童医院神经内科确诊的8例肉毒中毒儿童的临床资料。**结果** 8例患儿均有对称性颅神经麻痹和四肢弛缓性麻痹, 呈下行性; 7例出现呼吸肌麻痹。电生理检查结果显示, 复合肌肉动作电位波幅降低5例; 高频重复神经电刺激复合肌肉动作电位波幅递增超过40.0% 6例; 运动单位动作电位呈短时程、低波幅及多位相4例。**结论** 儿童肉毒中毒的主要临床特征为从颅神经开始的对称性、下行性弛缓性麻痹, 可出现呼吸肌麻痹; 其电生理异常有复合肌肉动作电位波幅降低, 高频重复神经电刺激复合肌肉动作电位波幅递增, 运动单位动作电位呈短时程、低波幅、多位相。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 936-940]

[关键词] 肉毒中毒; 临床特征; 神经电生理; 儿童

Clinical and neuroelectrophysiological features of botulism in children: an analysis of eight sporadic cases

PENG Qin-Ling, WANG Ping, HU Nan. Division of Electromyography Testing, Department of Neurology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Hu N, Email: 28135900@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical and neuroelectrophysiological features of botulism in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of eight children who were diagnosed with botulism in the Department of Neurology, Hunan Children's Hospital, from August 2015 to October 2022. **Results** All eight children were found to have symmetrical cranial nerve palsy and flaccid paralysis of the extremities, with a descending pattern. Seven children presented with respiratory muscle paralysis. Electrophysiological examinations revealed decreased compound muscle action potential (CMAP) amplitudes in 5 children, increased CMAP amplitudes exceeding 40.0% in 6 children during high-frequency repetitive nerve stimulation, and short duration, low amplitude, and polyphasic motor unit action potentials in 4 children. **Conclusions** The main clinical features of botulism in children include symmetric, descending flaccid paralysis starting from cranial nerves, with the possibility of respiratory muscle paralysis. Electrophysiological abnormalities associated with it include decreased CMAP amplitudes, increased CMAP amplitudes during high-frequency repetitive nerve stimulation, and short duration, low amplitude, and polyphasic motor unit action potentials.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 936-940]

Key words: Botulism; Clinical feature; Neuroelectrophysiology; Child

肉毒中毒是一种罕见的肉毒毒素 (botulinum neurotoxin, BoNT) 介导的神经肌肉接头疾病。该毒素致死性极强, 病情严重时可危及生命。由于该病非常少见, 临床医师认识不足, 且毒物检测手段匮乏, 导致该病误诊、漏诊及延迟诊断的现象

比较普遍^[1]。目前国内外相关文献报道以成人或群体发病较多, 儿童少见。本研究通过回顾性分析散发儿童肉毒中毒的临床特点和神经电生理表现, 以提高对该病的认识及诊治水平。

[收稿日期] 2023-04-06; [接受日期] 2023-07-03

[作者简介] 彭琴玲, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 胡南, 女, 副主任医师。Email: 28135900@qq.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2015年8月—2022年10月在湖南省儿童医院神经内科住院、临床或实验室诊断为肉毒中毒的8例患儿为研究对象。其临床诊断标准^[2]：(1)可疑食物进食史；(2)典型的眼部症状，口咽肌、四肢肌受累，呼吸肌无力，特别是序贯发生，无感觉神经障碍；(3)排除其他神经系统疾病，如吉兰-巴雷综合征、重症肌无力、脑血管病等。确诊标准：患儿血清、粪便、胃分泌物或食物样本中检测到BoNT或致病菌^[3]。病情严重程度分级标准参见参考文献^[2]。本研究获得我院伦理委员会批准(HCHLL-2023-59)，以及患儿父母的书面知情同意。

1.2 资料收集

通过医院电子病历系统收集各项资料。(1)一般资料：性别、年龄等；(2)临床资料：毒物接触史、临床表现(颅神经麻痹、肢体无力、呼吸困难等)、实验室检查(血清BoNT的毒物检测、血肌酶、脑脊液、神经节苷脂抗体等)、新斯的明试验等；(3)神经电生理检查：运动神经及感觉神经传导检测、重复神经电刺激、针极肌电图检测等；(4)其他检查：头颅磁共振成像平扫+增强、脑电图等；(5)治疗及转归。

1.3 电生理检测方法

所有患儿均使用Dantec Keypoint肌电图仪进行电生理学检查。以本实验室正常参考值作为参考标准。运动神经传导检测正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经，其观察指标包括运动末端潜伏期、远端复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)、运动传导速度。感觉神经传导检测正中神经、尺神经、腓浅神经、腓肠神经，采用逆向法进行检测，其观察指标包括感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)、感觉传导速度。重复神经电刺激检测尺神经、腋神经、面神经。其中低频重复神经电刺激采用3~5 Hz低频刺激各神经，在其效应肌肉记录，每个序列记录8个波形，第4或第5个波幅较第1波幅递减大于10%以上为阳性^[4]；高频重复神经电刺激(high-frequency repetitive electrical neural stimulation, HFRNS)采用20 Hz高频刺激尺神经，

在小指展肌记录，每个序列记录30个波形，最高波幅比第1波幅递增达100%以上为阳性，40%~100%为可疑阳性^[4]。同心圆针极肌电图检测三角肌、肱二头肌、指总伸肌、股直肌、胫前肌，其观察指标包括运动单位时限、波幅、多相波比例，以及大力募集相等。

1.4 BoNT检测方法

在使用抗毒素治疗前抽取患儿血液标本，采用镧系高敏荧光免疫层析进行A型及B型BoNT检测。

1.5 统计学分析

统计学分析采用GraphPad Prism9统计软件。非正态分布的计量资料以中位数(第25百分位数，第75百分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。计数资料以例数表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床特征

8例患儿中，男性4例，女性4例。发病年龄最小为3岁3个月，最大为15岁。5例为学龄前期儿童，3例为学龄期儿童(1例为寄宿生)。所有患儿均为急性起病，发病至就诊时间为6.0(3.3, 8.0) d。8例患儿入院初均未询问出明显的毒物接触史，3例在住院过程中追问出有可疑食物进食史，其中2例为幼儿园同班同学。5例患儿起病初有消化道表现，表现为腹痛、呕吐或腹部不适等。3例患儿病程初有一过性(1~2 d)的轻中度发热，均为低龄儿童。所有患儿均有对称性的颅神经麻痹及四肢弛缓性麻痹，呈下行性。颅神经麻痹中，延髓肌受累7例，表现为低语音、构音障碍、流涎或吞咽困难；眼肌受累6例，表现为上睑下垂、瞳孔固定散大、瞳孔对光反射消失或迟钝；颈肌受累2例，表现为竖头不稳或抬头困难；表情肌受累2例，表现为表情淡漠。7例患儿出现呼吸肌麻痹，表现为呼吸急促、呼吸费力。8例患儿均不伴意识障碍，其中4例门诊入院时被误认为存在意识障碍，后仔细体查发现患儿可以通过眼球运动或手指的轻微活动进行简单交流。入院后依据病情分级^[2]，1例中度，6例重度，1例极重度。患儿的主要临床资料见表1。

表 1 8 例肉毒中毒患儿的主要临床资料

病例	颅神经麻痹					呼吸肌麻痹	四肢肌弛缓性麻痹	消化道表现	毒物检测	抗毒素治疗	呼吸机治疗时间 (d)	住院时间 (d)
	眼外肌	眼内肌	表情肌	延髓肌	颈肌							
1	+	+	-	+	-	+	+	+	未测	是	15	24
2	+	+	-	+	-	+	+	+	未测	是	18	30
3	-	+	-	+	+	+	+	+	阴性	是	16	30
4	-	-	-	+	-	+	+	-	A 型	否	14	28
5	+	+	-	+	-	+	+	+	A 型	是	26	21
6	+	+	+	-	-	+	+	-	A 型	否	4	25
7	+	+	+	+	-	+	+	+	A 型	否	21	38
8	-	-	-	+	+	+	-	-	A 型	是	0	16

注：病例 1 和病例 2 为同班同学，同时发病。“+”表示有；“-”表示无。

2.2 电生理检查结果

8 例患儿运动末端潜伏期、运动传导速度、SNAP 波幅及感觉传导速度均正常。低频重复神经电刺激检测未见异常。首次电生理检查结果见表 2。神经传导检测结果显示，5 例患儿 CMAP 波幅降低。肌电图结果显示，4 例患儿运动单位动作电位（motor unit action potential, MUAP）呈短时限、低波幅、多位相，1 例 MUAP 缺失。HFRNS 结果显示，6 例患儿 CMAP 增幅超过 40.0%。图 1 分别为病例 1、2、6、7 的首次 HFRNS 记录图。病例 1 在首次检查后复查 2 次电生理检查，其 CMAP 波幅逐渐增高恢复正常（图 2）。病例 4 在首次检查 2 周后复查，其 HFRNS 递增 53.0%。

表 2 8 例肉毒中毒患儿入院后首次电生理检测结果

病例	神经传导检测		HFRNS CMAP 增幅 (%)	MUAP
	CMAP 波幅	SNAP 波幅		
1	降低	正常	62.5	短时限、低波幅、多位相
2	降低	正常	82.6	短时限、低波幅、多位相
3	降低	正常	50.0	短时限、低波幅、多位相
4	正常	正常	27.0	正常
5	严重降低	正常	19.0	缺失
6	正常	正常	105.0	正常
7	降低	正常	96.4	短时限、低波幅、多位相
8	正常	正常	45.5	正常

注：[CMAP] 复合肌肉动作电位；[SNAP] 感觉神经动作电位；[HFRNS] 高频重复神经电刺激；[MUAP] 运动单位动作电位。

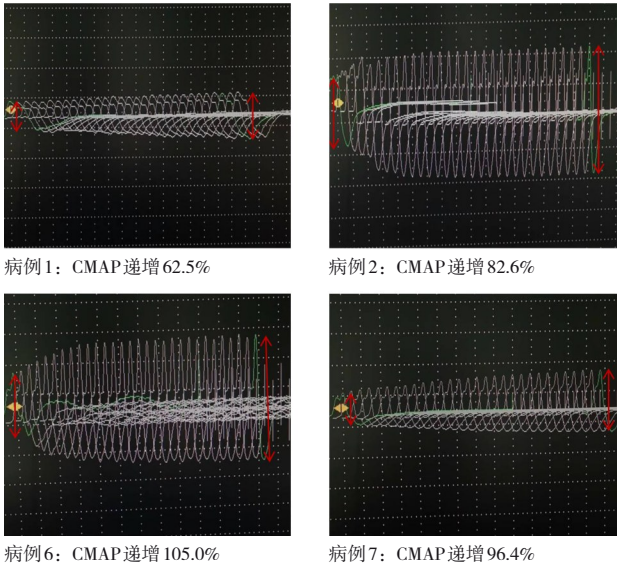


图 1 部分患儿首次 HFRNS 记录图 红色箭头表示基线和最高的动作电位波幅。CMAP 增幅 (%) = (最高 CMAP 波幅 - 基线 CMAP 波幅) / 基线 CMAP 波幅 × 100%。

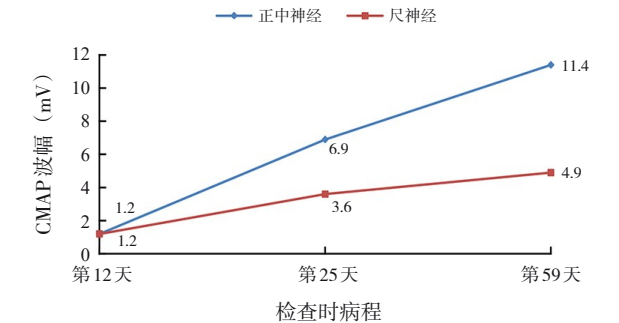


图 2 病例 1 的 3 次 CMAP 波幅比较

2.3 实验室检查

5例患儿血清检测到A型BoNT,其中1例初检阴性,数天后复检阳性。1例血清毒素检测阴性。2例因当时检测资源受限,未能行毒物检测。所有患儿行脑脊液常规、生化、病原学检测均未见异常。血、脑脊液神经节苷脂抗体阴性,血肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌红蛋白正常。所有患儿入院时查头颅磁共振成像均正常。重症肌无力相关检查中,2例新斯的明试验可疑阳性,1例兰尼碱受体钙释放通道抗体阳性。

2.4 电生理检查与血清毒物检测结果时间比较

8例患儿中,电生理检查结果时间为入院后3.5(2.0,7.3)d,而血清毒物检测时间为入院后9.0(4.5,12.0)d,差异有统计学意义($Z=2.09$, $P=0.036$)。

2.5 治疗、预后

7例患儿使用机械通气治疗,其中6例在当地医院即予机械通气治疗,因不能脱机转入我院。中位机械通气治疗时间为16.0(6.5,20.0)d。诊断明确前,3例使用静脉注射免疫球蛋白(2g/kg),4例使用血浆置换。诊断明确后,4例患儿分别在病程第12天、第13天、第16天、第20天使用抗毒素治疗后病情好转。1例在病程第17天使用抗毒素治疗,效果欠佳。另3例因病情已经开始恢复,未再予抗毒素治疗。在我院住院中位时间为27(22,30)d。7例患儿病情明显好转出院,出院后1~2个月门诊随访,其中5例完全康复;2例活动能力较正常稍差,3个月后再次复查,完全康复。1例患儿治疗效果欠佳,家属放弃治疗。

3 讨论

肉毒中毒最常见原因是食源性。本研究中有患儿均无非食源性肉毒中毒的相关病史,故推测中毒途径为食用了染毒食物。由于肉毒杆菌可被正常的肠道菌群抑制,其合成的150kD BoNT前体毒性不大,而BoNT主要作用于神经肌肉接头,故与其他食物中毒不同,食源性肉毒中毒胃肠道症状较少见且轻微^[5]。本研究中5例患儿起病初伴有的消化道症状都很轻微。本研究患儿均存在对称性的、从颅神经麻痹开始的下行性弛缓性麻痹,7例出现呼吸肌麻痹,与既往文献报道^[6]相符。颅神经麻痹中眼肌及延髓肌最常受累。有75%(6/8)的患儿存在瞳孔括约肌麻痹,高于文献报道的

25%^[7]或50%^[4],考虑可能与本研究中病例数偏少,病情偏重有关。一般情况下,BoNT不能穿透人类的血脑屏障,故患者通常很清醒^[8],本研究8例患儿均不存在意识障碍。

本研究患儿电生理检查异常多表现为CMAP波幅降低;HFRNS呈CMAP波幅递增;MUAP呈短时限、低波幅、多位相,与文献报道^[9-11]一致。BoNT可减少乙酰胆碱的释放,使CMAP波幅出现降低^[11]。当HFRNS时,乙酰胆碱释放增加,使CMAP波幅增加^[4]。而运动单位中肌肉纤维激活受损,导致MUAP呈短时限、低波幅、多位相,出现假性肌源性病损的电生理改变^[12]。肉毒中毒的HFRNS递增程度多为40%~100%^[11-13]。本研究中6例患儿HFRNS递增程度为45.5%~105%。1例HFRNS CMAP波幅无明显递增(19%),考虑与患儿中毒严重,乙酰胆碱释放数量严重下降有关^[4]。故HFRNS CMAP波幅无递增不能完全排除肉毒中毒诊断。本研究中3例患儿随着病情恢复,CMAP波幅逐渐增高,提示CMAP波幅的降低程度与疾病的严重程度相关。可见肉毒中毒的电生理改变随病程和病情的不同而改变^[12]。

HFRNS CMAP波幅递增最常见于肉毒中毒及兰伯特-伊顿肌无力综合征,但后者递增程度明显高于肉毒中毒,常可高达200%^[14]。重症肌无力是最需鉴别的疾病,其临床表现多有晨轻暮重,瞳孔括约肌不受累,不伴自主神经功能障碍^[4],电生理检查为突触后膜损害改变,HFRNS CMAP波幅递增程度通常不超过40%^[4],新斯的明试验阳性及其相关自身免疫抗体阳性有助于鉴别。吉兰-巴雷综合征是另一个需鉴别的疾病,其常伴有感觉障碍,无瞳孔括约肌受累,脑脊液可见蛋白-细胞分离现象,神经节苷脂抗体阳性,电生理检查提示周围神经损害,HFRNS CMAP波幅无递增现象。

本研究中1例患儿血清毒素检测阴性。对于肉毒中毒患者血清毒素检测阴性的报道并不少见,考虑可能与血循环中BoNT水平低,达不到检测要求有关^[15-16]。本研究中毒物检测结果的时间晚于电生理检测,其原因除该检测项目需要外送,以及其检测时间本身需要数天以外,也与医师不能早期识别有关。在无明确毒物接触史情况下,很难考虑到肉毒中毒。而对于有弛缓性麻痹的患儿,多数医师第一时间就能考虑行电生理检查。提示电生理检查在检测时间上要优于毒物检测。

肉毒中毒的唯一特异性疗法是肉毒抗毒素。

该抗毒素可结合血液中尚未与突触受体结合的毒素, 将其从循环中清除^[17-18]。在起病48 h内给药, 疗效明显^[19]。这对于无明确毒物接触史的散发病例很难办到。同时该研究建议对病情正在进展的患者, 无论发病多久, 都应接受抗毒素治疗^[19]。本研究中4例使用抗毒素治疗后病情好转的患儿, 其给药时间均超过了48 h。该疾病恢复取决于从轴突到运动终板的新神经芽的产生^[16]。通过重症监护, 特别是机械通气, 几乎所有患者(包括没有接受抗毒素治疗的患者)最终都能完全康复^[9]。本研究中7例伴呼吸肌麻痹的患儿均使用了机械通气, 为患儿检查和治疗赢得了足够的时间。

综上, 了解肉毒中毒的临床特征和电生理异常对该疾病的早期识别和鉴别有很大帮助。早期的抗毒素使用和必要时的机械通气是治疗关键。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 邱泽武, 彭晓波. 重视食源性肉毒中毒诊治中的难点和热点问题[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(3): 265-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.03.001.
- [2] 田英平, 石汉文, 佟飞, 等. 肉毒中毒诊疗方案[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(4): 349-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.04.004.
- [3] Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities[J]. Disaster Med Public Health Prep, 2007, 1(2): 122-134. PMID: 18388640. DOI: 10.1097/DMP.0b013e318158c5fd.
- [4] Preston DC, Shapiro BE. 肌电图与神经肌肉疾病: 从临床到电生理学[M]. 朱冬青, 黎鸣, 朱愈, 译. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 51-59.
- [5] World Health Organization. Botulism[EB/OL]. (2018-01-10) [2023-01-24]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/botulism>.
- [6] Rao AK, Lin NH, Griese SE, et al. Clinical criteria to trigger suspicion for botulism: an evidence-based tool to facilitate timely recognition of suspected cases during sporadic events and outbreaks[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(suppl_1): S38-S42. PMID: 29293926. DOI: 10.1093/cid/cix814.
- [7] Rao AK, Lin NH, Jackson KA, et al. Clinical characteristics and ancillary test results among patients with botulism: United States, 2002-2015[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(suppl_1): S4-S10. PMID: 29293936. DOI: 10.1093/cid/cix935.
- [8] Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2004, 44: 167-193. PMID: 14744243. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121554.
- [9] Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021[J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(2): 1-30. PMID: 33956777. PMCID: PMC8112830. DOI: 10.15585/mmwr.rr7002a1.
- [10] Azapağası E, Kendirli T, Öz-Tuncer G, et al. Complete paralytic botulism mimicking a deep coma in a child[J]. Turk J Pediatr, 2017, 59(5): 581-585. PMID: 29745121. DOI: 10.24953/turkjp.2017.05.012.
- [11] Raja SM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and botulism[J]. Continuum (Minneapolis), 2022, 28(6): 1596-1614. PMID: 36537971. DOI: 10.1212/CON.0000000000001205.
- [12] Boccagni C, Prestandrea C, D'Agostino T, et al. Neurophysiological patterns of acute and post-acute foodborne botulism[J]. Muscle Nerve, 2021, 64(4): 435-444. PMID: 34255868. DOI: 10.1002/mus.27370.
- [13] Khan MR, Maheshwari PK, Ibrahim SH, et al. Botulism in children: a diagnostic dilemma in developing countries[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2013, 23(6): 443-444. PMID: 23763811.
- [14] Katişçi B, Kaminski HJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder[J]. Neurol Clin, 2002, 20(2): 557-586. PMID: 12152447. DOI: 10.1016/s0733-8619(01)00012-3.
- [15] Jang HG, Jang J, Jung HJ, et al. The first reported case of infant botulism in Korea: treatable infantile neuromuscular disease[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(14): e93. PMID: 32281313. PMCID: PMC7152530. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e93.
- [16] Anniballi F, Auricchio B, Fiore A, et al. Botulism in Italy, 1986 to 2015[J]. Euro Surveill, 2017, 22(24): 30550. PMID: 28661393. PMCID: PMC5479972. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.24.30550.
- [17] Schussler E, Sobel J, Hsu J, et al. Workgroup report by the joint task force involving American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); Food Allergy, Anaphylaxis, Dermatology and Drug Allergy (FADDA) (Adverse Reactions to Foods Committee and Adverse reactions to Drugs, Biologicals, and Latex Committee); and the Centers for Disease Control and Prevention Botulism Clinical Treatment Guidelines Workgroup—allergic reactions to botulinum antitoxin: a systematic review[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(suppl_1): S65-S72. PMID: 29293931. PMCID: PMC5850017. DOI: 10.1093/cid/cix827.
- [18] Yu PA, Lin NH, Mahon BE, et al. Safety and improved clinical outcomes in patients treated with new equine-derived heptavalent botulinum antitoxin[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(suppl_1): S57-S64. PMID: 29293928. PMCID: PMC5866099. DOI: 10.1093/cid/cix816.
- [19] O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, et al. Efficacy of antitoxin therapy in treating patients with foodborne botulism: a systematic review and meta-analysis of cases, 1923-2016[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(suppl_1): S43-S56. PMID: 29293927. PMCID: PMC5850555. DOI: 10.1093/cid/cix815.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)