

中国肉毒毒素治疗应用专家共识

肉毒毒素治疗应用专家组 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组

【摘要】 A 型肉毒毒素现用于多学科、多种疾病的治疗,是处理肌张力障碍、痉挛状态、抽动症、疼痛等局部症状的有效方法。参考新近循证文献综述,结合诸多中国专家临床应用经验,充分讨论后形成治疗领域专家共识,梳理肉毒毒素注射的引导技术、适应证推荐级别、注意事项、禁忌证及风险防范等问题,以期更好地规范、优化肉毒毒素的临床应用。

【关键词】 肉毒毒素类; 治疗应用; 共识

Chinese expert consensus document on the therapeutic uses of botulinum toxin Expert Group on Botulinum Toxin Treatment, Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Corresponding authors: Wan Xinhua, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: wxhpumch@163.com; Chen Haibo, Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China, Email: chenhbneuro@263.net

【Abstract】 Botulinum toxin type A is used to treat numerous conditions across many specialties, being a valuable treatment in the management of the focal problems of dystonia, spasticity, tics and pain, etc. This consensus was developed by drawing on the evidence-based review, published information and expert opinions based on clinical experience after extensive discussions, summarizing the guidance technique for injection, grade of indication recommendation, cautions, contraindications and safety issues for best practice on the therapeutic uses of botulinum toxin type A.

【Key words】 Botulinum toxins; Therapeutic uses; Consensus

Conflicts of interest: None declared

肉毒毒素(botulinum neurotoxin)是由肉毒梭菌产生的细菌外毒素。由于其强效的神经阻滞作用,现在已被广泛运用于神经、康复及泌尿等临床治疗领域。为了更好地规范肉毒毒素治疗技术在国内神经、康复、泌尿科等领域的应用,特制定此专家共识。

一、肉毒毒素概述

1820 年德国医生 Justinus Kerner 首次描述了食物源性肉毒中毒的临床症状,1970 年美国眼科医生 Alan Scott 采用肉毒毒素成功治疗儿童斜视,开启了肉毒毒素的临床应用。1989 年 12 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准世界上第一个用于临床治疗的肉毒毒素——onabotulinum toxin A 上市。1993 年中国研发的肉毒毒素——lanbotulinum toxin A 获批试生产文号^[1]。

肉毒毒素相对分子质量为 150 000,由相对分子质量为 50 000 的轻链及相对分子质量为 100 000 的重链组成。重链识别并与神经末梢突触前膜上的特异性受体结合;轻链作为锌肽链内切酶水解 N-乙基马来酰胺-敏感因子附着蛋白受体(soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE)复合体,从而影响突触囊泡与突触前膜融合,阻滞乙酰胆碱等神经递质的释放,引起肌肉松弛、腺体分泌障碍等化学性去神经作用^[2]。据抗原性不同,目前已知肉毒毒素有 8 种血清型(A~H)^[3],已经进入商品化运用的是 A 型和 B 型,其中我国上市的两种肉毒毒素均为 A 型。不同血清型的毒素,其裂解 SNARE 复合体中的底物蛋白有所不同,其中 A 型作用于突触小体相关蛋白 25 (SNAP-25),B 型作用于突触相关膜蛋白(VAMP)。不同品牌及不同血清型肉毒毒素的效力均采用单位(mouse unit, U)计量,由于不同生产厂家评价毒素效力的实验条件不同,即使相同血清型的不同品牌肉毒毒素剂量也不能进行简单换算。以下文中

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.10.002

通信作者:万新华,100730 中国医学科学院北京协和医院神经科,Email: wxhpumch@163.com; 陈海波,100730 北京医院神经内科,Email: chenhbneuro@263.net

所用剂量均为 A 型肉毒毒素参考剂量。肉毒毒素注射后 3~14 d 起效,作用通常持续 3~6 个月,随神经末梢处的神经芽生,递质传递功能恢复,肉毒毒素的神经阻滞作用逐渐消失。

二、肉毒毒素注射引导技术

肉毒毒素剂型除 rimabotulinum toxin 为液体外,其余剂型均为冻干粉剂,不同肉毒毒素制剂辅料略有不同。肉毒毒素属医疗用毒性生物制剂,须严格按照药品说明书要求进行运输、保存和管理。临床使用前根据不同注射部位及适应证需求采用 0.9% 氯化钠溶液进行配制,常用浓度范围为 2.0~5.0 U/0.1 ml,相同剂量肉毒毒素作用效果可能会受到配置浓度影响。配制过程中应避免剧烈震荡影响毒素效力,配置后 4 h 内使用。使用过程中应备有肾上腺素和其他抗过敏措施^[2]。

影响肉毒毒素注射效果的因素很多,其中以靶肌肉或腺体组织的正确识别和精确定位最为重要。相同剂量的肉毒毒素注射到靶肌肉的运动终板集中区域时效力最强。目前国内常用的注射定位方法有 4 种:(1)徒手定位;(2)电刺激定位;(3)肌电引导;(4)超声引导。

徒手定位是肉毒毒素注射治疗的基本方法,注射者必需熟练掌握注射局部的肌肉骨骼解剖、肌肉生理功能及常见痉挛模式等。徒手定位法包括反向牵张法及连线定位法等,操作方便,不需要辅助设备,尤其适用于表浅大肌肉。该方法易受肥胖、肌肉萎缩、局部瘢痕等情况的影响,难以精细区分复杂解剖结构,且不能准确识别运动终板集中区域。对于深层结构及小肌肉可在徒手定位的基础上联合肌电、电刺激或超声引导来精准定位。

电刺激定位法常用于肢体肌肉的注射导引,有助于通过运动模式比对识别造成运动功能障碍的责任肌肉。与肌电引导相比,电刺激的优势是可以提供直观的肌肉收缩反应,但也存在因容积传导导致肌肉识别错误的现象。当刺激引起多个肌肉或者非靶肌肉收缩时,医生应调整针头的位置以便明确靶肌肉。

肌电引导可检测靶肌肉主动活动时的同步肌电发放情况,既可用于判断针尖位置的准确性,也可用于痉挛责任肌肉的判定及确定运动终板集中的区域^[4]。肌电引导的缺点是共同收缩模式可能导致注射到非主要责任肌肉而产生一定的不良反应,患者不能主动收缩时也难以定位责任肌肉。在患者出现肉毒毒素治疗疗效减退时,通过分析肌肉肌

电活动有助于判断是否发生痉挛模式转变。另外,肌电图还有助于早期肉毒毒素中毒的诊断。

超声定位方法适用于体积较小、位置较深的肌肉,也可用于腺体等非肌肉组织注射的精确导引,可以提供注射靶肌肉及邻近结构的直观影像,引导并证实注射的部位。技术的关键是超声探头方向需与注射针穿刺方向协同配合。其缺点是不能直接反映靶肌肉的兴奋性。

不同定位方式在实际应用中各具优势及局限,多种方式联合运用可以提高注射引导的精确性,但同时增加治疗所需设施、时间及其他成本。

三、肉毒毒素治疗的适应证

理论上讲,肉毒毒素注射对与肌肉过度收缩相关的异常运动或姿势、疼痛、肌肉肥大或自主神经功能亢进的相关问题,都可能是有效的对症治疗方法。肉毒毒素的应用已经从运动障碍病扩展到肢体痉挛、疼痛、自主神经功能障碍等领域,并有尝试用于抑郁症、雷诺综合征等。近年美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)先后两次将肉毒毒素治疗的疾病进行了证据更新,同时,肉毒毒素超适应证的应用研究也有较大进展。本文主要参考 AAN 的证据分级和推荐分级方法^[5],结合中国专家的实际经验,将达成共识的各适应证推荐级别列于表 1。

(一)肉毒毒素在运动障碍病中的应用

1. 眼睑痉挛:3 项 1 级证据和 5 项 2 级证据研究证实肉毒毒素可以改善眼睑痉挛患者的痉挛程度(B 级)^[6],由于其疗效确切,后续缺乏大样本随机双盲对照研究以提升证据级别,专家共识认为肉毒毒素是眼睑痉挛治疗的一线选择。治疗后患者眼睑不自主运动的频率减少,总体严重程度降低,开车、阅读、看电视、购物、走路等日常生活能力显著改善,眼部不适症状也能得到改善^[7]。注射部位主要位于眼轮匝肌、降眉间肌、皱眉肌,眼轮匝肌通常选择 4~5 点,其余每个肌肉 1~2 点,每点 1.25~5.00 U。肉毒毒素治疗眼睑痉挛的不良反映通常轻微,包括上睑下垂、视物模糊、复视、睑裂闭合不全、流泪增多、干眼加重、注射部位疼痛、水肿、头痛等。

2. 偏侧面肌痉挛:2 项 2 级证据和 1 项 3 级证据研究证明,肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效显著(B 级)^[5],由于其疗效确切,后续缺乏大样本随机双盲对照研究提升证据级别,专家共识认为肉毒毒素是偏侧面肌痉挛治疗的一线选择。注射后痉挛发作的频率和强度均显著缓解,同时可改善耳鸣、面

表 1 肉毒毒素治疗领域适应证推荐级别
Table 1 Grade of evidence in the indications
recommended for the use of botulinum toxin

适应证	推荐级别
眼睑痉挛	B 级
偏侧面肌痉挛	B 级
颈部肌张力障碍	A 级
喉肌肌张力障碍	B 级
上肢局灶性肌张力障碍	B 级
原发性手部震颤	B 级
头部震颤	C 级 ^a
运动性抽动	C 级
口下颌肌张力障碍	C 级
上运动神经元损害所致上肢痉挛状态	A 级
脑性瘫痪后上肢痉挛状态	A 级
上运动神经元损害所致下肢痉挛状态	A 级
流涎症	B 级
腋窝多汗症	A 级
手掌多汗症	B 级
味汗症	C 级
神经源性膀胱过度活动症	A 级
特发性膀胱过度活动症	A 级
逼尿肌-括约肌协同失调	B 级
慢性偏头痛	A 级

注：^a为我国专家组推荐

部紧绷感等非运动症状^[8]。治疗时通常需要处理眼轮匝肌,根据痉挛是否累及皱眉肌、额肌、颧肌、笑肌、口轮匝肌、颈阔肌等制定个体化方案。肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛最常见的不良反应为面部表情不对称和面肌无力(包括闭目无力、口角下垂等),其他常见的不良反应包括流泪、眼睑下垂、局部水肿、视物模糊、干眼等,多在短期内可以自行缓解。

3. 颈部肌张力障碍:多项 1 级证据和 2 级证据研究证明肉毒毒素显著改善颈部肌张力障碍的严重程度(A 级)^[6],减轻头部的扭转、侧倾、前屈后伸等异常运动,缓解颈部疼痛及肌张力障碍相关的颈部震颤,提高健康相关生活质量^[9-10],是颈部肌张力障碍治疗的一线选择。细致的运动模式分析有助于提高颈部肌张力障碍的治疗效果,区分颈部和头部的相对运动有助于提高异常运动责任肌肉的检出率^[11]。常用注射肌肉包括头颈夹肌、胸锁乳突肌、斜方肌、肩胛提肌、斜角肌、头最长肌、头下斜肌等,要根据异常运动模式及痉挛程度选择合适的肌肉及注射剂量,单一靶肌肉肉毒毒素注射量通常不

超过 100 U,首次治疗总剂量通常不超过 300 U,重复治疗时需评估痉挛模式的变化并进行治疗方案优化。不良反应包括口干、吞咽困难、颈肌无力、咽喉痛、声音改变/声嘶、注射部位疼痛、全身疲乏等。

4. 喉肌肌张力障碍:一项 1 级证据研究表明肉毒毒素能够明显改善内收型痉挛性构音障碍(B 级)^[12]。肉毒毒素治疗可以明显改善语音障碍指数,提高患者的发音功能(减少微扰、基频,改善声谱特征),改善讲话流利程度,延长发音最长时间等^[13]。内收型痉挛性构音障碍多采用单侧或双侧甲杓肌注射,外展型痉挛性构音障碍多采用单侧环杓后肌注射,常用初始剂量为 1~3 U/侧。常见的不良反应包括一过性声音嘶哑、吞咽及呼吸困难。

5. 肢体肌张力障碍:1 项 1 级证据和 3 项 2 级证据研究表明,肉毒毒素可考虑用于治疗书写痉挛等上肢局灶性肌张力障碍疾病(B 级)^[12]。其治疗可改善书写痉挛的严重程度、书写速度、书写模式和准确度等^[14-15]。肉毒毒素治疗任务相关性肌张力障碍的难点是解除肌肉痉挛的同时需避免靶肌肉过度麻痹,需要根据异常运动模式进行个体化治疗方案调整。注射肌肉需要根据痉挛动作累及范围确定,通常注射剂量远小于卒中后上肢痉挛的常规剂量。不良反应包括暂时性无力、注射部位疼痛。

目前仅有 1 项 2 级证据研究报道采用肉毒毒素治疗下肢肌张力障碍^[16],因此无推荐级别。下肢肌张力障碍常表现为足内翻、踇趾背伸及足趾屈曲,肉毒毒素治疗有助于改善症状,不良反应较少。

6. 震颤:2 项 2 级证据研究证实肉毒毒素可以显著改善原发性手部震颤,应该考虑用于口服药物治疗疗效欠佳患者(B 级)^[5]。注射治疗主要减轻震颤的幅度,姿势性震颤的改善较运动性震颤更为显著^[17]。一项 2 级证据研究也显示肉毒毒素治疗头部震颤有效,可考虑用于口服药物效果不佳患者(C 级)^[18]。肉毒毒素治疗发音性震颤的疗效还缺乏严格的临床试验证据。根据震颤累及部位及严重程度选择注射肌肉并确定注射剂量。不良反应主要为注射肌肉无力。

7. 抽动障碍:1 项 2 级证据研究表明肉毒毒素可减少运动性抽动的抽动频率和抽动意向(C 级)^[19]。多项开放性研究发现肉毒毒素治疗还可以降低运动性抽动的强度,减轻感觉先兆^[20-21]。肉毒毒素治疗发声性抽动还缺乏严格的临床试验证据。注射治疗选择显著抽动动作的主要责任肌肉作为靶肌肉,注射剂量比照同部位肌张力障碍治疗剂

量。不良反应主要为注射肌肉无力,治疗发声性抽动时可出现吞咽困难及构音障碍等。

8. 口下颌肌张力障碍:1 项 2 级证据研究表明,肉毒毒素可改善口下颌肌张力障碍的严重程度(C 级)^[22]。临床疗效常取决于病因、症状类型及痉挛程度等,为避免严重影响注射部位的功能,其注射剂量受限,较难达到症状完全缓解。不良反应可见头痛、喉痛、吞咽困难和构音障碍等。

9. 其他:通过选择合适的注射部位和治疗剂量,肉毒毒素还可以用于治疗面部联带动作^[2]、面肌颤搐^[23]、肌阵挛^[1]、不宁腿综合征^[24]、磨牙症^[2]、膈肌阵挛^[25]、帕金森病及其他神经系统变性病导致的肌张力障碍和异常姿势等。

(二)肉毒毒素在痉挛状态中的应用

1. 上运动神经元损害所致上肢痉挛状态:对脑卒中所致的上肢痉挛状态,针对局部靶肌肉的肉毒毒素注射具有充分的循证依据,为主要治疗方法(A 级)^[6]。多项 1 级证据研究证明肉毒毒素治疗可降低受累腕指屈肌的肌张力或痉挛状态程度,减轻残疾程度,并可以从活动和护理层面(如卫生、梳洗、穿衣等)改善生活质量^[26]。尚无充分证据显示肉毒毒素注射对上肢主动功能的明确影响,但有证据显示,对痉挛肌肉的注射,可改善其拮抗肌的活动^[27]。注射前后需配合物理/作业治疗(包括强制性使用)、支具或肌内效贴,以使疗效最大化^[28-29]。需根据痉挛模式及程度确定注射方案,单一责任肌肉注射剂量一般不超过 100 U,单次总剂量一般不超过 600 U。不良反应可见注射部位疼痛、无力等。

对脑性瘫痪的上肢痉挛状态,注射肉毒毒素可在短期内改善上肢功能(A 级)^[30],但远期功能改善还需要更充分的研究依据。注射前后需配合作业治疗,以使疗效最大化^[31]。一般上肢肌肉注射的不良反应轻微。

2. 上运动神经元损害所致下肢痉挛状态:多项 1 级证据研究表明,肉毒毒素可降低成人上运动神经元损伤继发下肢痉挛的程度(A 级)^[6],降低肌张力,减少多发性硬化所致下肢痛性痉挛,改善被动功能^[32]。对于步行速度的改善尚有争议。对于脑瘫后下肢痉挛,肉毒毒素注射有助于改善下肢功能(步态、踝关节背屈),降低痉挛状态,采用运动终板注射可更大程度改善肌电图的电压变化^[33]。治疗原则同上肢痉挛,不良反应可见注射部位疼痛无力、姿势不稳及跌倒增加等。

(三)肉毒毒素在自主神经功能障碍中的应用

1. 流涎症:1 项 1 级证据和 4 项 2 级证据研究表明,肉毒毒素注射可改善流涎症(B 级)^[34]。注射部位通常选择双侧腮腺或下颌下腺,可明显改善患者流涎频率,减少唾液分泌量及严重性^[35]。根据流涎症程度,总剂量推荐 50~100 U,其中腮腺为 30~60 U,下颌下腺 20~40 U,通常效果可持续 24 周。B 型肉毒毒素相对于 A 型对自主神经系统有更强的作用,疗效也更为持续^[36]。不良反应较少,注射过量可出现吞咽困难等。

2. 多汗症:2 项 1 级证据和 5 项 2 级证据研究表明,肉毒毒素可显著改善腋汗症(A 级)^[34]。研究提示肉毒毒素注射可显著减少局部汗液分泌量,改善生活质量^[37-38]。腋窝注射前通过碘淀粉试验标记注射区域,通常每侧 10~20 个位点,注射点间距 1~2 cm。总剂量 50~100 U/侧腋窝,可通过局部麻醉、冰敷或表面麻醉减轻疼痛。不良反应少见,表现为局部淤青、疼痛或远隔部位出汗增多等。

5 项 2 级证据研究证明,肉毒毒素对于手掌多汗症疗效显著(B 级)^[34]。研究显示肉毒毒素 50~100 U/侧手掌注射可以显著改善出汗症状^[39]。注射前可采用正中神经和尺神经阻滞止痛。最常见不良反应为轻度、短暂性的手部肌肉力弱。肉毒毒素治疗足跖多汗症也具有显著疗效^[40],治疗原则同手掌多汗症。

5 项 3 级证据研究显示肉毒毒素治疗味汗症有效(C 级)^[41],肉毒毒素治疗可显著减少出汗部位面积、复发时的严重程度等^[42]。剂量个体差异较大。其他部位多汗症的治疗如颅面部多汗症、腹股沟多汗症均有肉毒毒素治疗有效的报道^[43],目前尚无一致性的推荐剂量。

3. 下尿路功能障碍:5 项 1 级证据和 2 项 2 级证据研究显示肉毒毒素可以显著改善神经源性膀胱过度活动症(A 级)^[44],治疗后可显著改善膀胱容量、膀胱顺应性、逼尿肌稳定性^[45-46]。4 项 1 级证据研究表明肉毒毒素注射可明显改善特发性膀胱过度活动症(A 级)^[44],治疗后可明显减少每日平均尿失禁发生次数,每日平均尿急发生次数,增加最大膀胱容量,提高生活质量^[47]。成人膀胱过度活动症的常用剂量为 100~200 U,可通过膀胱镜分 10~20 个点均匀注射于膀胱顶、体壁两侧的逼尿肌内。

3 项 2 级证据研究表明对于脊髓损伤或者多发性硬化等导致的逼尿肌-括约肌协同失调,肉毒毒素注射治疗有效(B 级)^[44],可明显改善患者残余尿量和排尿期最大逼尿肌压力^[48-49]。对于脊髓脊膜突

出儿童选择逼尿肌和外部尿道括约肌的同时注射可以获得更佳疗效(排尿后残余尿量减少)^[49]。肉毒毒素膀胱及尿道注射的并发症包括尿路感染、排尿困难或尿潴留等,术前应充分告知患者。

(四)肉毒毒素在疼痛相关疾病中的应用

1. 头痛:2 项 1 级证据研究表明肉毒毒素可用于慢性偏头痛(有或无药物过量使用性头痛)的预防性治疗(A 级)^[6],可减少头痛发作天数,提高生活质量评分^[50-51]。3 项 1 级证据研究证明肉毒毒素对发作性偏头痛的预防性治疗无效(A 级)^[6],不能减少偏头痛的发作频率和发作时间^[52-54]。1 项 1 级证据和 1 项 2 级证据研究表明肉毒毒素用于治疗慢性紧张型头痛可能无效(不包括由偏头痛转化的慢性紧张型头痛)(B 级)^[41],不能减少紧张型头痛的发作频率和发作时间^[55-56]。慢性偏头痛注射部位包括皱眉肌、降眉间肌、额肌、颞肌、枕肌、椎旁肌及斜方肌等,可在疼痛显著部位增强注射,总剂量 100~200 U。不良反应包括颈部疼痛、肌肉无力等。

2. 神经病理性疼痛:肉毒毒素治疗三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性周围神经痛等神经病理性疼痛均有有效报道。三叉神经痛治疗根据疼痛部位及扳机点进行,可采用皮下或皮内注射,注射剂量为 2.5~5.0 U/点,间隔 1~2 cm,若口腔黏膜或牙龈受累可采用黏膜下或牙龈注射。注射后患者疼痛改善,部分患者可以获得完全缓解^[57]。不良反应包括面部不对称、发僵感、注射部位水肿瘀血、轻度眼睑下垂等。带状疱疹后神经痛治疗主要根据皮损和感觉异常的范围,选择受累区域进行多点皮下或皮内注射,可明显减少疼痛及阿片类药物的使用。不良反应包括局部肌肉发僵感、注射部位水肿、瘀血等。

(五)肉毒毒素在其他治疗领域的新尝试

多项随机双盲对照研究显示,难治性抑郁症患者接受川字纹部位肉毒毒素注射后抑郁症状有更多改善^[58-59]。有研究提示在超声引导下将肉毒毒素分别注射于尺动脉、桡动脉、掌浅弓、指掌总动脉、手指固有动脉后能使雷诺现象患者手指的疼痛缓解,手指血流改善,手指温度升高,并有助于溃疡愈合^[60]。

四、肉毒毒素治疗的注意事项

(一)明确治疗目标及优化方案

首先选择明确的治疗目标,如消除肌肉过度收缩、矫正异常姿势、增加关节活动范围、减轻疼痛、易化护理、改善书写或发音功能、减少泌汗或流涎、

降低功能残疾、提高生活质量等^[61]。注射前明确诊断与评估、注射时规范操作、注射后系统随访是保障疗效的重要步骤。肉毒毒素的疗效及不良反应受患者身体状况、基础疾病、注射剂量、稀释浓度、注射位点、弥散范围等多种因素影响,必须遵照个体化原则制定合理的治疗目标及合适的治疗方案。应以切实的功能改善为目的,注意权衡注射治疗后靶肌肉松弛或靶组织功能抑制的利弊影响,避免矫枉过正或出现明显的不良反应。注意强调肉毒毒素注射为对症治疗,而非治愈手段,对一些复杂的运动功能障碍很难完全恢复正常,避免患者及家属对注射治疗不切实际的过分期许,至少在首次注射前签署书面的知情同意书。

(二)肉毒毒素治疗的禁忌证

肉毒毒素用于治疗时对其安全性的考虑至关重要。猴子静脉或肌肉内注射肉毒毒素的半数致死量约为 40 U/kg。一般治疗不会发生远隔部位的肌肉无力,但即使低剂量的肉毒毒素注射,在远离注射部位的肌肉也发现了广泛的单纤维肌电图异常,反映了肉毒毒素对全身神经肌肉接头传递的抑制性影响。故当患者应用某些损害神经肌肉接头的药物如奎宁、氨基糖苷类抗生素、吗啡等,或合并某些神经肌肉病变如重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征、运动神经元病等,肉毒毒素的注射可能加重神经肌肉接头异常,诱发临床上远隔部位的肌无力症状,应该慎用。

对于肉毒毒素制品中任何成分过敏者应禁忌注射。目前尚无充足证据证明孕妇应用肉毒毒素的安全性,不主张对孕妇及哺乳期妇女使用(FDA 孕期药物安全分级 C 级)。

(三)肉毒毒素中毒的识别和处理

临床上治疗用(100 U)肉毒毒素仅含有注射中毒剂量的 3%~5%^[62];头颈部肌张力障碍单次治疗多在 300 U 以内,肢体痉挛一般不超过 600 U/次,远低于中毒剂量(约 3 000 U)^[63]。因存在假药,有接受肉毒毒素注射后出现中毒症状的病例报道。肉毒毒素中毒常表现为急性、对称性、下行性迟缓性瘫痪,可表现为复视、构音障碍、发音困难和吞咽困难等。对疑似中毒患者应密切监护生命体征,尽早做好营养和呼吸支持治疗。最好在暴露于毒素 24 h 以内使用抗毒素,病程超过 48 h 抗毒素效果减退,但仍应尽早使用。抗毒素可采用马源性七价抗毒素血清等,使用前需行血清敏感试验,过敏者需脱敏处理。若无继发感染,不推荐使用抗生素。胆

碱酯酶抑制剂可能有效。

(四)肉毒毒素注射的长期疗效及免疫耐受

少数患者在肉毒毒素治疗后,临床症状的缓解可以长达数年,甚至完全消失,但是绝大多数患者在单次治疗数月后疗效减退,需要再次注射以维持疗效。1 项长期随诊研究观察了每年至少治疗 1 次、至少连续治疗 12 年的患者,在多次治疗后,患者的总体疗效、最佳疗效及最佳疗效的持续时间均优于首次治疗;不良反应也有减轻。其他的多项研究也证实了肉毒毒素长期治疗的安全性和有效性^[64-65]。少数患者长期治疗后出现疗效减退情况,首先应确定治疗方案是否恰当、肌肉选择是否准确、注射剂量是否充分^[61]。在排除上述影响因素后要考虑继发性无应答的可能。肉毒毒素中和性抗体的产生是导致继发性无效的重要原因^[66]。肉毒毒素本质为异体蛋白,具有免疫原性。目前认为大剂量、频繁注射是产生抗体的主要危险因素,长期治疗中应合理延长治疗间隔(原则上治疗间隔不应短于3个月)。

五、小结

肉毒毒素作用机制明确,在选择适当靶组织和适当剂量的条件下,可明显缓解肌肉过度收缩及自主神经功能亢进等相关症状,提高患者的生活质量。长期临床观察表明,肉毒毒素注射是一种安全、有效的治疗,建议医师充分关注患者的临床诉求,深入了解相关疾病的诊断、治疗全貌,细致掌握肉毒毒素的作用机制及特性,在治疗过程中遵循规范、个体化原则,以谋求最佳疗效。同时了解肉毒毒素是人类已知最强力的生物毒素之一,具有免疫原性,易被滥用,且存在假药,重视防范可能的风险。

执笔 万新华、胡兴越、靳令经

共识专家组成员(按姓氏笔画顺序排序):万新华(中国医学科学院北京协和医院神经科)、卫华(首都医科大学宣武医院神经科)、王琳(中国医学科学院北京协和医院神经科)、王莉(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经科)、王丽娟(广东省人民医院,广东省医学科学院)、冯亚波(山东省立医院神经科)、张为西(中山大学附属第一医院神经科)、杨英麦(中国医学科学院北京协和医院神经科)、吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科)、连亚军(郑州大学第一附属医院神经科)、杨卫新(苏州大学附属第一医院康复科)、陈海波(北京医院神经科)、陈俊(南京脑科医院神经科)、陈嫵(复旦大学附属华山医院神经科)、李力波(中国医学科学院北京协和医院神经科)、李铁山(青岛大学附属医院康复医学科)、李放(复旦大学附属

华山医院康复医学科)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院神经内科)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经科)、刘卫国(南京脑科医院神经内科)、朱晓冬(天津医科大学总医院神经内科)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、苏俊辉(同济大学附属同济医院神经内科)、苏闻(北京医院神经内科)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院神经内科)、罗晓光(中国医科大学附属第一医院神经内科)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科)、梁战华(大连医科大学附属第一医院神经内科)、崔利华(首都医科大学三博脑科医院康复科)、商慧芳(四川大学华西医院神经内科)、董红娟(湖北省人民医院神经内科)、靳令经(同济大学附属同济医院神经内科)、窦祖林(中山大学附属第三医院康复科)、廖利民(北京博爱医院泌尿外科)、蔡华英(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科)、熊念(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、潘华(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 汤晓芙,王荫椿.肉毒毒素临床治疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2005.
Tang XF, Wang YC. Brochure for the clinical treatment of botulinum toxin[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005.
- [2] 万新华,胡兴越,靳令经.肉毒毒素注射手册[M].北京:人民卫生出版社,2013.
Wan XH, Hu XY, Jin LJ. Brochure of botulinum toxin[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [3] Dover N, Barash JR, Hill KK, et al. Molecular characterization of a novel botulinum neurotoxin type H gene[J]. J Infect Dis, 2014, 209(2): 192-202. DOI: 10.1093/infdis/jit450.
- [4] Lapatki BG, Van Dijk JP, Van De Warrenburg BP, et al. Botulinum toxin has an increased effect when targeted toward the muscle's endplate zone: a high-density surface EMG guided study[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(8): 1611-1616. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.11.018.
- [5] Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders[J]. Toxicon, 2013, 67: 94-114. DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.12.004.
- [6] Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2016, 86(19): 1818-1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.
- [7] Isshiki Y, Ishikawa H, Mimura O. Changes in ocular higher-order aberrations following botulinum toxin treatment in patients with blepharospasm: BTX improves dry eye in patients with BEB[J]. Jpn J Ophthalmol, 2016, 60(6): 486-491. DOI: 10.1007/s10384-016-0469-6.
- [8] Rudzinska M, Wojcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy[J]. J Neural Transm (Vienna), 2010, 117(6): 765-772. DOI: 10.1007/s00702-010-0416-5.

- [9] Charles D, Brashear A, Hauser RA, et al. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxin A in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2012, 35(5): 208-214. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31826538c7.
- [10] Kongsangdao S, Maneeton B, Maneeton N. Quality of life in cervical dystonia after treatment with botulinum toxin A: a 24-week prospective study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 127-132. DOI: 10.2147/NDT.S116325.
- [11] Finsterer J, Maetz C, Revuelta GJ, et al. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 355(1-2): 37-43. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.015.
- [12] Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2008, 70(19): 1699-1706. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95.
- [13] Troung DD, Rontal M, Rolnick M, et al. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia[J]. *Laryngoscope*, 1991, 101(6 Pt 1): 630-634. DOI: 10.1288/00005537-199106000-00010.
- [14] Kruidijk JJ, Koelman JH, Ongerboer De Visser BW, et al. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(3): 264-270. DOI: 10.1136/jnnp.2005.083170.
- [15] Tsui JK, Bhatt M, Calne S, et al. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study[J]. *Neurology*, 1993, 43(1): 183-185.
- [16] Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias[J]. *Neurology*, 1992, 42(3 Pt 1): 627-630.
- [17] Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor[J]. *Neurology*, 2001, 56(11): 1523-1528.
- [18] Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor[J]. *Neurology*, 1995, 45(4): 822-824.
- [19] Marras C, Andrews D, Sime E, et al. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial[J]. *Neurology*, 2001, 56(5): 605-610.
- [20] Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(8): 1190-1193. DOI: 10.1001/archneur.57.8.1190.
- [21] 王琳, 万新华, 李力波. A 型肉毒毒素治疗抽动障碍[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(1): 65-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.01.016.
Wang L, Wan XH, Li LB. Botulinum toxin A in treatment of tic disorder[J]. *Chin J Neurol*, 2010, 43(1): 65-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.01.016.
- [22] Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurology*, 1987, 37(4): 616-623.
- [23] Habek M, Adamec I, Gabelic T, et al. Treatment of facial myokymia in multiple sclerosis with botulinum toxin[J]. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112(4): 423-424. DOI: 10.1007/s13760-012-0092-3.
- [24] Agarwal P, Sia C, Vaish N, et al. Pilot trial of onabotulinumtoxin A (Botox) in moderate to severe restless legs syndrome[J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(11): 622-625. DOI: 10.3109/00207454.2011.602774.
- [25] He YJ, Li B, Pan YG, et al. Botulinum Toxin A for Treatment of Diaphragmatic Myoclonus[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(6): 753-754. DOI: 10.4103/0366-6999.201615.
- [26] Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxin A for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 992-1001. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1.
- [27] Gracies JM, Bayle N, Goldberg S, et al. Botulinum toxin type B in the spastic arm: a randomized, double-blind, placebo-controlled, preliminary study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(7): 1303-1311. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.03.016.
- [28] Santamato A, Micello MF, Panza F, et al. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *J Rehabil*, 2015, 29(1): 50-58. DOI: 10.1177/0269215514537915.
- [29] Sun SF, Hsu CW, Sun HP, et al. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(1): 34-41. DOI: 10.1177/1545968309341060.
- [30] Fehlings D, Rang M, Glazier J, et al. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. *J Pediatr*, 2000, 137(3): 331-337. DOI: 10.1067/mpd.2000.108393.
- [31] Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.apmr.2006.10.017.
- [32] Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study[J]. *Ann Neurol*, 1990, 28(4): 512-515. DOI: 10.1002/ana.410280407.
- [33] Van Campenhout A, Bar-On L, Desloovere K, et al. Motor endplate-targeted botulinum toxin injections of the gracilis muscle in children with cerebral palsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(5): 476-483. DOI: 10.1111/dmcn.12667.
- [34] Naumann M, Dressler D, Hallett M, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders[J]. *Toxicon*, 2013, 67: 141-152. DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.10.020.
- [35] Mazlan M, Rajasegaran S, Engkan JP, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases[J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(9): 3758-3770. DOI: 10.3390/toxins7093758.
- [36] Wan XH, Vuong KD, Jankovic J. Clinical application of botulinum toxin type B in movement disorders and autonomic symptoms[J]. *Chin Med Sci J*, 2005, 20(1): 44-47.
- [37] Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G, et al. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating) [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 488-493. DOI: 10.1056/NEJM200102153440704.
- [38] Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2001, 323(7313): 596-599. DOI: 10.1136/bmj.323.7313.596.
- [39] Saadia D, Voustantiokou A, Wang AK, et al. Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis: randomized, single-blind,

- two-dose study[J]. *Neurology*, 2001, 57(11): 2095-2099.
- [40] Campanati A, Bernardini ML, Gesuita R, et al. Plantar focal idiopathic hyperhidrosis and botulinum toxin: a pilot study[J]. *Eur J Dermatol*, 2007, 17(1): 52-54. DOI: 10.1684/ejd.2007.0094.
- [41] Naumann M, So Y, Argoff CE, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2008, 70(19): 1707-1714. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311390.87642.d8.
- [42] Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, et al. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 125(3): 283-286.
- [43] Glaser DA, Galperin TA. Botulinum toxin for hyperhidrosis of areas other than the axillae and palms/soles[J]. *Dermatol Clin*, 2014, 32(4): 517-525. DOI: 10.1016/j.det.2014.06.001.
- [44] Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions[J]. *Toxicon*, 2013, 67: 129-140. DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.01.020.
- [45] Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial[J]. *J Urol*, 2011, 185(6): 2229-2235. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.004.
- [46] Schurch B, Stohrer M, Kramer G, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results[J]. *J Urol*, 2000, 164(3 Pt 1): 692-697. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67283-7.
- [47] Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA)[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(4): 784-795. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.001.
- [48] De Seze M, Petit H, Gallien P, et al. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease[J]. *Eur Urol*, 2002, 42(1): 56-62. DOI: 10.1016/S0302-2838(02)00209-9.
- [49] Safari S, Jamali S, Habibollahi P, et al. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods[J]. *Urology*, 2010, 76(1): 225-230. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.087.
- [50] Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(1): 61-70. DOI: 10.1111/ane.12171.
- [51] Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(6): 851-859. DOI: 10.1111/ene.12393.
- [52] Elkind AH, O'carroll P, Blumenfeld A, et al. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis[J]. *J Pain*, 2006, 7(10): 688-696. DOI: 10.1016/j.jpain.2006.03.002.
- [53] Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine—a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(10): 838-843. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00754.x.
- [54] Saper JR, Mathew NT, Loder EW, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type a injection sites and doses in the prevention of episodic migraine[J]. *Pain Med*, 2007, 8(6): 478-485. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00168.x.
- [55] Padberg M, De Bruijn SF, De Haan RJ, et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(8): 675-680. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00738.x.
- [56] Schulte-Mattler WJ, Krack P, Bo NSG. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study[J]. *Pain*, 2004, 109(1-2): 110-114. DOI: 10.1016/j.pain.2004.01.016.
- [57] Wang SY, Yue J, Xu YX, et al. Preliminary report of botulinum toxin type A injection at trigger point for treatment of trigeminal neuralgia: experiences of 16 cases[J]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2014, 23(1): 117-119.
- [58] Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 52: 1-6. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.11.006.
- [59] Wollmer MA, De Boer C, Kalak N, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(5): 574-581. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.027.
- [60] Zhang X, Hu Y, Nie Z, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with botulinum toxin type A[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(7): 1225-1231. DOI: 10.1007/s10072-015-2084-6.
- [61] Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement[J]. *J Neurol*, 2015, 262(10): 2201-2213. DOI: 10.1007/s00415-015-7703-x.
- [62] Aron SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management [J]. *JAMA*, 2001, 285(8): 1059-1070.
- [63] Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology[J]. *Muscle Nerve Suppl*, 1997, 6: S146-168.
- [64] Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review[J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(4): 265-273. DOI: 10.1007/s12640-012-9314-y.
- [65] Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 316(1-2): 9-14. DOI: 10.1016/j.jns.2012.01.019.
- [66] 王琳, 万新华. 肉毒毒素治疗中和抗体相关的治疗失败[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2012.01.019.
- Wang L, Wan XH. Botulinum toxin in treatment of neutralizing antibody related failed therapies[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2012, 19(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2012.01.019.

(收稿日期: 2018-02-26)

(本文编辑: 汪谋岳)