

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.030>

· 综述 ·

A 型肉毒毒素在神经系统疾病中的临床应用

张东亮^{1,2}, 赵舒煊^{1,2}, 王明^{1,2}, 陈铁戈^{1,2} 综述 张海鸿¹ 审校

(1. 兰州大学第二医院骨科, 兰州 730030; 2. 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 兰州 730030)

[摘要] A型肉毒毒素(botulinum neurotoxin type A, BoNT/A)是一种嗜神经性的细菌外毒素, 具有解痉和镇痛作用, 可多次使用, 因而在神经系统相关的疾病中得到广泛应用。BoNT/A还参与调节降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、K⁺和P物质的释放, 并具有潜在的抗有丝分裂和抗肿瘤活性, 这为扩大BoNT/A应用和研究提供了理论基础。本文就近年A型肉毒毒素在肌张力障碍、痉挛、神经性病理性疼痛、自主神经失调、原发性头痛和脊髓损伤等神经系统相关疾病中的应用以及研究综述, 为A型肉毒毒素的运用和研究提供新视角、新指导。

[关键词] 肉毒毒素; 神经系统; 综述

Clinical application of botulinum neurotoxin A in neurological diseases

ZHANG Dongliang^{1,2}, ZHAO Shuxuan^{1,2}, WANG Ming^{1,2}, CHEN Tiegou^{1,2}, ZHANG Haihong¹

(1. Department of Orthopedics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030; 2. Bone and Joint Disease Research Key Laboratory of Gansu Province, Lanzhou 730030, China))

Abstract As a kind of neurotropic exotoxin, botulinum neurotoxin type A (BoNT/A) has a function of muscular paralysis and analgesic. BoNT/A can be widely used in nervous system-related diseases. It is also involved in regulating the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP), K⁺ and substance P and has potential anti-mitotic and anti-tumor activity, which will be the basis for the expansion of BoNT/A application and research. The article reviewed the recent developments in clinical application and research of BoNT/A in nervous system-related diseases, such as dystonia, spasticity, neuropathic pain, autonomic dysfunction, primary headache and spinal cord injury, which will provide a new perspective and new guidance for application and research of BoNT/A.

Keywords botulinum neurotoxin type A; nervous system; review

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-27

通信作者 (Corresponding author): 张海鸿, Email: zhanghaihong1968@sina.com

基金项目 (Foundation item): 甘肃省自然科学基金 (17JR5RA238)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province, China (17JR5RA238).

肉毒神经毒素(botulinum neurotoxin, BoNT)是G⁺肉毒梭状芽孢杆菌在生长繁殖过程中产生的一种具有嗜神经性的细菌外毒素。作为厌氧菌的肉毒梭状芽孢杆菌,其孢子存在于土壤中。根据BoNT抗原不同,可分为A, B, C1, C2, D, E, F, G等8个抗原型。其中A, B, E和F型是可导致人体疾病的病原体,且以A型和B型最为常见;C型和D型主要是畜或禽类BoNT中毒的病原体,对人体不具有致病性;G型肉毒杆菌极难分离BoNT,尚未见G型肉毒杆菌引起人体中毒的报道^[1]。BoNT中以A型(BoNT/A)毒力最强、性质稳定且作用时间长,易于制备,在临床和实验研究中被广泛应用。

1 BoNT 产品

目前国内外已经上市的BoNT产品有Botox(Allergan, onabotulinumtoxinA, A/Ona),衡力(兰州生物制品研究所有限责任公司), Dysport Cosmetic (Ispen, abobotulinumtoxinA, A/Abo), Xeomin (Mertzt, incobotulinumtoxinA, A/Inco), Neurobloc/Myobloc (Solstice);但目前国内只有A/Ona和衡力被批准使用。除Neurobloc/Myobloc为BoNT/B外,其余均为BoNT/A。上述产品均以人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)作为赋形剂,以减少冻干过程中的毒素损失,防止蛋白质聚集和表面吸附,提高毒素稳定性并延长保质期^[2]。受生产工艺、制作流程、产品纯度、产品规格、稳定性以及稀释缓释等影响,所有BoNT/A的用量、使用方法及治疗效果可能存在一定的差异。有研究^[3]表明:与常规BoNT/A相比,含有球形壳聚糖的BoNT/A对大鼠更安全,且作用时间长。Kutschenko等^[4]通过对比A/Inco, A/Ona和A/Abo 3种BoNT/A发现:三者不能相互代替,BoNT/A的效应具有明显的个体差异;而A/Ona在3种BoNT/A中效力最强,是A/Abo的2倍,且同样的去神经肌肉松弛作用会出现同样的松弛时间。

2 BoNT/A 的作用机制

由突触囊泡蛋白、突触相关蛋白(synaptosomal-associated protein 25 kD, SNAP-25)、突触融合蛋白融合而成的可溶性N-乙酰-马来酰胺-敏感因子-附着蛋白受体复合物(soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptors, SNARE)介导乙酰胆碱囊泡滞留于突触前膜。

当神经冲动传导至突触前膜时,SNARE在去离子化的作用下打开Ca²⁺离子通道,利用Ca²⁺内流诱发胞吐作用而释放乙酰胆碱。Xu等^[5]研究表明:SNAP-25不仅参与突触囊泡的快速胞吐作用,同时也参与网格蛋白依赖形式的快速和慢速内吞作用。BoNT/A通过与神经节苷脂(GT1b, GD1b和GD1a)受体和高亲和力的突触小泡蛋白受体结合后内化。BoNT/A进入神经元细胞基质内后,其具有锌肽链内切酶活性的L链可切割SNAP-25。切割SNARE使得乙酰胆碱囊泡滞留在突触前膜,导致神经递质不能释放到突触间隙,引起肌肉松弛性麻痹。在BoNT/A注射后引起神经肌肉接头处(neuromuscular junction, NMJ)神经冲动传导的阻滞可多次恢复,这也是BoNT/A广泛应用于治疗痉挛性疾病的基础。然而高剂量的BoNT/A会导致注射部位的肌纤维和其他结构出现损伤^[6]。在神经系统中,除SNAP-25是BoNT/A的作用位点外,BoNT/A还可作用于参与神经元之间信息传导的瞬时受体电位辣椒素亚家族成员1(transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1)^[7]。在应用BoNT/A的情况下,SNAP-25转变为SNAP-25片段(c1-SNAP-25)后,后者可抑制SNARE复合物介导的神经元快速胞吐作用,从而抑制突触囊泡膜表面的TRPV1转移至细胞膜表面的过程。滞留的TRPV1在细胞质基质中被泛素化,其表达降低,同时突触小泡蛋白被蛋白酶降解。BoNT/A除降低TRPV1激活的伤害性感受器的疼痛外,还可作用于感觉神经元,通过类似的机制减少谷氨酸和某些神经肽类神经递质,如降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和P物质的释放,从而阻止疼痛信号从外周向中枢神经系统的传导,达到镇痛的作用。除直接作用外,BoNT/A还可从注射部位逆行运输至中枢神经系统,参与疼痛的调节的继发性止痛^[8]。此外,有研究^[9]表明:BoNT/A在不依赖切割SNAP-25的药理浓度下,具有潜在的抗有丝分裂和抗肿瘤活性。

3 BoNT/A 在神经系统中的临床应用

神经系统中胆碱能受体分布的器官和组织有骨骼肌、血管、腺体、自主神经和内脏平滑肌、括约肌等。胆碱能受体在中枢分布于脊髓前角运动神经元、丘脑后部腹侧的特异性感觉投射神经元及脑干上行系统激动系统的各个环节

等。通过注射BoNT/A阻断胆碱能突触信号的传导是BoNT/A在临床的广泛应用的基础。自从上世纪80年代Scott^[10]在眼科学方面的开创性研究后, BoNT/A开始被用于神经系统相关疾病的治疗。BoNT/A不但能阻断骨骼肌胆碱能神经肌肉兴奋性信号传导, 而且能够控制汗液、泪液、唾液腺和平滑肌等胆碱能受体支配等器官组织, 因此使用BoNT/A既能治疗肌肉兴奋性增强, 如痉挛、肌张力障碍等疾病, 还可用于多汗症、腋臭、泌尿系统以及胃肠等分泌或活动异常的疾病^[11-12]。除抑制胆碱能受体使胆碱能靶器官兴奋性降低外, BoNT/A的镇痛作用也是其用于治疗不同的疼痛综合征的基础。BoNT/A的化学去神经作用可使肌肉松弛, 这种肌肉松弛在注射后2~3 d内可被检测到, 在1~32周内达到最大值, 肌肉松弛水平的最大值因解剖部位的不同维持相应的时间后逐渐下降, 在3~4个月内恢复到骨骼神经末梢的原始值, 对自主神经末梢则需1年左右。多次长时间注射BoNT/A除了会使肌肉松弛外, 还会出现失神经性萎缩。但受患者或研究对象个体差异、剂量、稀释浓度、注射部位、次数以及注射方法(直视下注射、超声引导下注射、肌电图应用)等影响, 评价应用BoNT/A在研究中的既定病理状态的治疗方法并非易事, 这需要对不同临床研究中不同研究团队进行的不同临床研究进行比较^[13]。

3.1 肌张力障碍

肌张力障碍是由于原发性和/或继发性持续的主动肌与拮抗肌收缩不协调或过度收缩引起的以肌张力异常的动作和姿势为特征的运动障碍综合征, 具有不自主性和持续性, 并经常伴有异常的姿势和疼痛的特点^[14]。BoNT/A的局部注射可以治疗原发性和非原发性局灶性肌张力障碍, 使症状得以短暂缓解^[15], 例如面部肌张力障碍^[16]和Meige综合征等。Lungu等^[17]的研究表明: 任务特定相关性肌张力障碍的治疗剂量为从保守治疗剂量2.5~10 U到最大剂量120 U的A/Inco和A/Ona或单独A/Abo 240 U。因此, 局部BoNT/A注射被认为是大多数局灶性和节段性肌张力障碍的治疗选择。BoNT/A治疗肌张力障碍主要通过抑制神经肌肉接头处的 α 运动神经元中乙酰胆碱的释放, 随后使受影响的骨骼肌松弛。然而, 越来越多的研究表明即使BoNT/A在周围注射也能间接影响中枢神经系统的功能。Rosales等^[18]研究表明: BoNT/A通过阻断 γ 运动神经元抑制肌内纤维蛋白, 减少肌梭的

信号传导至CNS, 并可能有助于BoNT/A在局灶性肌张力障碍中的治疗效果。除间接影响中枢神经系统外, 外周注射高剂量的BoNT/A可直接达到中枢神经系统。在动物实验研究^[19]中, 在后足注射BoNT/A可逆行运输至中枢神经系统的施万细胞和星形胶质细胞, 参与炎症因子的表达。BoNT/A对中枢神经系统的直接作用于将会为BoNT/A当前和未来的治疗用途提供有价值的信息, 特别是在需要使用高剂量BoNT/A的疾病或病理状态, 如下肢痉挛^[20]。BoNT/A不仅可治疗下肢肌张力障碍, 还可用于上肢、眼睑、喉部、颈部和肩等肌张力障碍的治疗。但在注射部位会出现因BoNT/A剂量和扩散而出现的不良反应, 如眼睑下垂、复视、颈部肌无力、吞咽困难、注射部位的血肿和肌无力等^[21]。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于1989年批准BoNT/A用于治疗眼睑痉挛。随着关于BoNT/A治疗肌张力障碍的研究不断深入, BoNT/A注射被认为是治疗肌肉功能简单的肌张力障碍等首选的治疗方法之一, 如眼睑肌张力障碍和颈部肌张力障碍等。由于前臂肌肉功能复杂性, 且需要较高的性能水平和狭窄的治疗窗, 与眼睑痉挛或颈肌张力障碍相比, BoNT/A治疗上肢肌张力障碍并不能显著改善病理状态下的上肢肌肉功能。因此, BoNT/A对于不同病因、不同位置的肌张力障碍可能有不同的疗效。

3.2 痉挛

痉挛是指上运动神经元损伤后, 包括肌张力障碍、肌肉强直、相关的肌肉过度活动的痉挛状态。最常见的病因包括脑卒中、多发性硬化、创伤性脑损伤、脊髓损伤和婴儿型脑瘫等疾病。由于病因的特殊性, 治疗痉挛的目标主要是减少肌肉过度活动、改善运动能力、控制病情并防止痉挛发展为肌无力。治疗痉挛的方法众多, 综合治疗方法是最常见的治疗方案。BoNT/A结合外科手术以及物理治疗可以降低肌张力和肌肉强直, 并改善肌肉运动功能, 从而促进患者恢复。合理治疗方法的结合可以提高BoNT/A的治疗效果, De Pauw等^[22]研究表明: BoNT/A结合拉伸、放松等多模式物理治疗可短期改善颈肌肌张力障碍患者的疼痛和功能障碍。Lawrence等^[23]认为结合微血管减压术和BoNT/A可更有效地治疗面肌痉挛。作为局灶性痉挛的治疗药物直接作用于注射部位, 可改善肢体位置、功能能力, 并减轻患者疼痛^[12]。上肢或下肢痉挛BoNT/A的治疗剂量为300~500 U

A/Inco或600~1 000 U A/Abo; 相比于下肢痉挛, BoNT/A对上肢痉挛的治疗效果更加明显^[24]。Safarpour等^[25]认为: 治疗颈肌张力障碍为A级推荐(已确定有效), 治疗眼睑痉挛、面肌痉挛、喉肌张力障碍(痉挛性发音障碍)、特发性震颤和帕金森静止性震颤为B级推荐(可能有效); BoNT/A对新出现的Tourette综合征和口下颌肌张力障碍尽管疗效显著, 但由于缺乏已发表的高质量的多中心临床研究, 因此只能将疗效定位为U级推荐(未确定)。Rostami等^[26]的双盲研究表明: 在超声引导下注射A/Inco可显著改善患者的震颤症状, 提高患者满意度。尽管为B级推荐, BoNT/A仍应被视为治疗眼睑痉挛、面肌痉挛、喉部和任务特定相关性张力障碍的内科治疗中的首选药物。BoNT/A高稀释度(低浓度)时会增加注射剂量, 利于BoNT/A扩散, 从而引起机体产生不良反应。因此, 关于BoNT/A治疗痉挛最有效的注射技术、剂量、稀释度及注射部位仍需不断研究。

3.3 神经性病理性疼痛

神经性病理性疼痛由外周或中枢神经系统的原发性或激发性损伤或功能障碍或短暂紊乱而引起, 是最常见的疼痛类型之一, 如三叉神经痛、肋间神经痛、舌咽神经痛、坐骨神经痛和慢性腰背痛等。诱发电位等常规的电生理检查对神经病理性疼痛尤为重要, 是验证、定位和测定疾病严重程度的常见手段之一。由于神经性疼痛的发病机制尚不明确, 这类疼痛的治疗仍未取得最佳或有效的治疗手段, 当前的镇痛药如阿片类等的镇痛效果常不尽如人意。BoNT/A在3种常见形式的神经性疼痛, 即带状疱疹后神经痛、创伤后神经痛和疼痛性糖尿病性神经病中的治疗中已取得一定的功效^[13]。除手术治疗方式外, Morra等^[27]认为BoNT/A是治疗三叉神经痛的另一种有效选择。关于神经性病理性疼痛的治疗, 由于其发病机制尚不明确, 目前的治疗方案基本为综合治疗, 包括药物、手术、理疗、针灸、心理治疗和康复治疗等。

3.4 自主神经失调

自主神经失调是指由自主神经控制的系统或器官的交感和副交感神经出现功能紊乱而导致躯体障碍。BoNT/A通过抑制交感神经和副交感神经等自主神经系统的胆碱能神经末梢的乙酰胆碱的释放, 从而治疗患病部位的自主神经失调。因此, BoNT/A可应用于自主神经失调的相关疾

病, 包括高分泌障碍(如多汗症、流涎和慢性鼻漏)、血管平滑肌痉挛、泌尿和胃肠道障碍中平滑肌过度活跃(如雷诺现象和神经源性膀胱)。美国神经学研究所的评估^[11]证实BoNT/A治疗腋窝多汗症是安全、有效的。治疗腋窝多汗症时, 单个腋窝可使用的总剂量为50~100 U A/Ona或A/Inco, 100~200 U A/Abo^[28]。Mirkovic等^[29]对366名多汗症儿童进行回顾性研究, 结果表明: BoNT/A可在无严重不良反应的情况下显著改善患儿症状, 提高其生活质量。Motegi等^[30]开展的一项随机对照双盲实验表明使用BoNT/A可显著改善雷诺现象。

流涎是指口腔中存在过量唾液, 引发流涎, 导致患者在正常生活中经常出现尴尬并导致心理障碍。除唾液分泌过多外, 唾液过多症还可继发于其他病理状态, 包括帕金森病综合征、运动神经元病(肌萎缩性侧索硬化症)和脑瘫等引起的唾液吞咽障碍。流涎患者因自身唾液腺的量及分泌能力不同, 因此药物用量需因人而异。Naumann等^[11]推荐注射BoNT/A的总剂量为50~450 U A/Abo。

过敏性鼻炎主要表现为鼻腔分泌物过多并伴有鼻塞、瘙痒和打喷嚏等症状。避免过敏原、抗过敏药物和手术等治疗无法显著改善部分患者的症状, 而鼻内给予BoNT/A是治疗过敏性鼻炎的另一种有效治疗方法。Naumann等^[11]认为BoNT/A治疗过敏性鼻炎可能有效(B级推荐)。因此对其他治疗方法无反应的鼻炎患者或可选择BoNT/A。但在治疗鼻炎时, BoNT/A的使用会受到一定的限制, 例如需要专业的注射技术人员, 并具有一定的BoNT/A注射治疗经验(例如注射剂量和注射位点等), 注射时引起患者疼痛同样也会影响BoNT/A的广泛使用^[31]。

神经源性膀胱导致的尿失禁多由神经系统病变(外周神经病变、神经脱髓鞘病变、脑血管病变、额叶肿瘤和多发性硬化症等)引起。BoNT/A注射于膀胱后发挥的作用包括: 直接抑制副交感神经末梢释放乙酰胆碱导致逼尿肌舒张; 继发性减少从传入膀胱神经元外周末端的谷氨酸、P物质和降钙素基因相关肽; 减少嘌呤受体P2X3和TRPV1^[12], 这些作用可能共同参与治疗神经源性膀胱尿失禁及其相关的膀胱疼痛。Papagiannopoulou等^[32]通过在大鼠膀胱注射BoNT/A发现: BoNT/A可逆行转运至中枢神经系统, 但转运至中枢神经系统的BoNT/A产生的直接作用有待深入研究。

3.5 原发性头痛

原发性头痛主要包括紧张性头痛和偏头疼。紧张性头痛的发病机制为头颈部肌肉内的周围神经末梢过度激活;或与钾离子和某些神经递质的释放异常有关。Mizuma等^[33]研究表明注射BoNT/A后,可有效缓解患者头痛。但Simpson等^[12]认为BoNT/A对发作性偏头痛或紧张型头痛的治疗无益。因此BoNT/A治疗紧张性头痛的有效性还需进一步验证。

偏头痛由神经血管性功能失调所引起,以一侧或双侧头部疼痛反复发作作为主要症状,常伴有恶心呕吐、对光及声音敏感等特点。头痛持续时间过长及程度过重会导致患者产生紧张、烦躁、焦虑和恐惧等不良情绪,从而影响工作和生活,并具有致残性。偏头痛被认为是由脑干神经元兴奋过度、皮质扩散抑制、神经递质/神经肽(P物质、谷氨酸等)和三叉神经系统激活引起的^[34]。偏头痛分为偶发性头痛(<15次/月)或慢性头痛(≥15次/月)。慢性偏头痛是疼痛疾病中唯一被批准使用BoNT/A的疾病^[35]。尽管其作用机制尚未完全阐明^[36],但其他研究团队的研究或许可为偏头疼的发病机制提供新的证据。Olesen等^[37]认为头颈部血管周围的感觉神经伤害性感觉的输入参与偏头疼的发病;Shevel等^[38]表明颈外动脉颅外末梢分支血管扩张是偏头痛疼痛的根源,这也为BoNT/A的治疗提供一定的治疗机制基础。Jackson等^[39]对23项研究、超过5000名患者进行Meta分析,分析BoNT/A在发作性偏头痛、慢性偏头痛、慢性日常头痛和紧张型头痛中的功效,结果显示:与安慰剂相比,BoNT/A可减少慢性偏头痛每日头疼时间和每月平均头痛天数。

3.6 脊髓损伤

脊髓损伤是脊柱骨折的严重并发症,椎体移位或碎骨片突入椎管内会导致脊髓或马尾神经产生不同程度的损伤,从而出现不同的临床症状。BoNT/A主要用于治疗脊髓损伤后的痉挛,并起镇痛作用。在动物实验研究^[18,40]中,BoNT/A可通过NF-κB, p38和细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)来抑制小胶质细胞的促炎因子的表达,因此BoNT/A可能参与脊髓损伤后的炎症调节,促进损伤修复。此外,廖利民等^[41]通过注射300 U BoNT/A发现BoNT/A可缓解脊髓损伤后的神经源性尿失禁。冼庆林等^[42]发现注射BoNT/A可缓解脊

髓损伤后的出口梗阻型便秘。

4 结语

除上述作用外,BoNT/A还可应用于诸多其他神经系统相关疾病^[43]。但由于临床上BoNT/A的效果不持久,反复注射BoNT/A可能会造成长期、严重的不良反应,如吞咽、呼吸困难、肌肉无力、假动脉瘤、肉样瘤肉芽肿、弗尔涅坏疽、头痛、流感样症状、过敏反应、某些情况下的癫痫发作和死亡等^[44]。未来BoNT/A制剂的研究方向应主要集中于BoNT/A作用时间快慢以及作用周期和效力、个体化治疗方案、低抗原甚至无抗原性、使用条件、如何减少注射痛和不良反应等方面。随着BoNT/A新制剂的出现,临床医师必须熟悉不同产品的性质,根据产品的效力对剂量进行适当的调整。BoNT/A与其他治疗方法的综合应用可能会增加BoNT/A的治疗范围,减轻BoNT/A的不良反应,而这仍有待进一步研究证实。BoNT/A单独和BoNT/A综合治疗方法尚需多中心的临床研究,以期BoNT/A的治疗策略提供指导。随着对BoNT/A多中心临床研究的不断深入、BoNT/A自身的不断优化,BoNT/A将拥有广阔的临床应用前景。

参考文献

1. 张福荣,罗华菲,张成豪,等.肉毒毒素的临床应用与剂型研究进展[J].世界临床药物,2016,37(4):283-288.
ZHANG Furong, LUO Huafei, ZHANG Chenghao, et al. Research progress of clinical application and dosage form of botulinum toxin[J]. World Clinical Drugs, 2016, 37(4): 283-288.
2. Pickett A. Botulinum toxin as a clinical product: manufacture and pharmacology//Clinical applications of botulinum neurotoxin[M]. New York: Springer, 2014: 7-49.
3. Sergeevichev DS, Krasilnikova AA, Strelnikov AG, et al. Globular chitosan prolongs the effective duration time and decreases the acute toxicity of botulinum neurotoxin after intramuscular injection in rats[J]. Toxicon, 2018, 143: 90-95.
4. Kutschenko A, Manig A, Reinert MC, et al. In-vivo comparison of the neurotoxic potencies of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA[J]. Neurosci Lett, 2016, 627: 216-221.
5. Xu J, Luo F, Zhang Z, et al. SNARE proteins synaptobrevin, SNAP-25, and syntaxin are involved in rapid and slow endocytosis at synapses[J]. Cell Rep, 2013, 3(5): 1414-1421.
6. Pingel J, Nielsen M S, Lauridsen T, et al. Injection of high dose

- botulinum-toxin A leads to impaired skeletal muscle function and damage of the fibrillar and non-fibrillar structures[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14746.
7. Zhang X, Strassman AM, Novack V, et al. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle?[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(9): 875-886.
 8. Zychowska M, Rojewska E, Makuch W, et al. Participation of pro- and anti-nociceptive interleukins in botulinum toxin A-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 377-388.
 9. Matak I, Lacković Z. Botulinum neurotoxin type A: actions beyond SNAP-25?[J]. *Toxicology*, 2015, 335: 79-84.
 10. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery[J]. *Ophthalmology*, 1980, 87(10): 1044-1049.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology[J]. *Pharmacol Rev*, 2017, 69(2): 200-235.
 14. Albanese A, Lalli S. Update on dystonia[J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(4): 483-490.
 15. Guidubaldi A, Bentivoglio AR, Albanese A. Clinical use of botulinum neurotoxin: neuromuscular disorders//Clinical applications of botulinum neurotoxin[M]. New York: Springer, 2014: 51-93.
 16. Ruiz-de-León-Hernández G, Díaz-Sánchez R M, Torres-Lagares D, et al. Botulinum toxin A for patients with orofacial dystonia: prospective, observational, single-centre study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(3): 386-391.
 17. Lungu C, Ahmad OF. Update on the use of botulinum toxin therapy for focal and task-specific dystonias[J]. *Semin Neurol*, 2016, 36(1): 41-46.
 18. Rosales RL, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(Suppl 1): 71-80.
 19. Piotrowska A, Popiolek-Barczyk K, Pavone F, et al. Comparison of the expression changes after botulinum toxin type A and minocycline administration in lipopolysaccharide-stimulated rat microglial and astroglial cultures[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 141.
 20. Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system[J]. *Neuroscientist*, 2015, 21(1): 44-61.
 21. Fraint A, Comella C. Botulinum toxin treatment of primary dystonia//Botulinum toxin treatment in clinical medicine[M]. Cham, Switzerland: Springer, 2018: 13-22.
 22. De Pauw J, Van der Velden K, Meirte J, et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review[J]. *J Neurol*, 2014, 261(10): 1857-1865.
 23. Lawrence JD, Frederickson AM, Chang YF, et al. An investigation into quality of life improvement in patients undergoing microvascular decompression for hemifacial spasm[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(1): 193-201.
 24. Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome[J]. *Toxicon*, 2013, 67: 115-128.
 25. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of movement disorders[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(2): 4.
 26. Rostami R, Chow C, Richardson D, et al. Botulinum toxin treatment of essential tremor—a customized approach[J]. *Neurology*, 2016, 86(Suppl 16): S27.002.
 27. Morra ME, Elgebaly A, Elmarazy A, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1): 63.
 28. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, et al. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B[J]. *Toxicon*, 2015, 107: 77-84.
 29. Mirkovic SE, Rystedt A, Balling M, et al. Hyperhidrosis substantially reduces quality of life in children: a retrospective study describing symptoms, consequences and treatment with botulinum toxin[J]. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98(1): 103-107.
 30. Motegi SI, Sekiguchi A, Saito S, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(3): 349-352.
 31. Ozcan C, Ismi O. Botulinum toxin for rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(8): 58.
 32. Papagiannopoulou D, Vardouli L, Dimitriadis F, et al. Retrograde transport of radiolabelled botulinum neurotoxin type A to the CNS after intradetrusor injection in rats[J]. *BJU Int*, 2016, 117(4): 697-704.
 33. Mizuma A, Nagata E, Yasuda T, et al. Botulinum toxin A is effective to treat tension-type headache caused by hemifacial spasm[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 284-288.
 34. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine[J]. *Annu*

- Rev Physiol, 2013, 75: 365-391.
35. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments[J]. *Toxins*, 2012, 4(10): 913-939.
36. Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, et al. Botulinum toxin type A as a therapeutic agent against headache and related disorders[J]. *Toxins*, 2015, 7(9): 3818-3844.
37. Olesen J, Burstein R, Ashina M, et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 679-690.
38. Shevel E. The extracranial vascular theory of migraine—a great story confirmed by the facts[J]. *Headache*, 2011, 51(3): 409-417.
39. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307(16): 1736-1745.
40. Lam TI, Bingham D, Chang TJ, et al. Beneficial effects of minocycline and botulinum toxin-induced constraint physical therapy following experimental traumatic brain injury[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(9): 889-899.
41. 廖利民, 李东, 熊宗胜, 等. 经尿道膀胱壁A型肉毒毒素注射治疗脊髓损伤患者逼尿肌反射亢进及神经原性尿失禁[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2004, 25(9): 596-598.
- LIAO Limin, LI Dong, XIONG Zongsheng, et al. Botulinum-A toxin injection into detrusor to treat detrusor hyperreflexia and neurogenic incontinence in patients with spinal cord injury[J]. *Chinese Journal of Urology*, 2004, 25(9): 596-598.
42. 冼庆林, 刘晓艳, 杨幸华, 等. 肉毒毒素注射治疗脊髓损伤出口梗阻型便秘的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(2): 195-198.
- XIAN Qinglin, LIU Xiaoyan, YANG Xinghua, et al. Clinical study of botulinum toxin injection in treatment of obstructive constipation after spinal cord injury[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2017, 32(2): 195-198.
43. 赵依, 梁虹. A型肉毒毒素在整形美容方面及其临床拓展应用的进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(7): 1535-1540.
- ZHAO Yi, LIANG Hong. Botulinum toxin type A in cosmetic plastic surgery and its clinical expanding application[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(7): 1535-1540.
44. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin[J]. *Pharmacology*, 2015, 95(1/2): 65-69.

本文引用: 张东亮, 赵舒焯, 王明, 陈铁戈, 张海鸿. A型肉毒毒素在神经系统疾病中的临床应用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1545-1551. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.030

Cite this article as: ZHANG Dongliang, ZHAO Shuxuan, WANG Ming, CHEN Tieg, ZHANG Haihong. Clinical application of botulinum neurotoxin A in neurological diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1545-1551. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.030