

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.031>

## A 型肉毒素在皮肤科疾病治疗中的进展

于天池 综述 栗玉珍 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤科, 哈尔滨 150000)

**[摘要]** A型肉毒素是肉毒梭状芽孢杆菌在繁殖过程中分泌的A型毒性蛋白质, 具有很强的神经毒性。其在皮肤美容方面的疗效显著而被熟知。除皮肤美容外, 临床实践和前期研究均证实A型肉毒素在治疗皮肤病方面亦有明显疗效, 且部分疾病经治疗预后明显优于传统治疗, 如瘢痕与多汗症等。

**[关键词]** A型肉毒素; 皮肤病; 治疗

## Progress of botulinum toxin type A in the treatment of dermatological diseases

YU Tianchi, LI Yuzhen

(Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract** Botulinum toxin A is a toxic protein secreted by *Clostridium botulinum* in the process of reproduction, which has strong neurotoxicity. The efficacy of botulinum toxin A is well known in skin beauty. In addition to skin beauty, clinical practice and previous studies have confirmed that botulinum toxin A has obvious efficacy in the treatment of dermatologic. For some diseases, such as scars and hyperhidrosis, the curative effect of Botulinum toxin A is better than that of traditional treatment.

**Keywords** botulinum toxin A; dermatosis; treatment

肉毒素是一种肉毒梭状芽孢杆菌产生的神经毒素, 能够特征性地引起神经性麻痹, 甚至可能危及生命。肉毒素有多种亚型, 目前应用于临床上的主要为A型肉毒素<sup>[1]</sup>。A型肉毒素可以通过切割25 kD的突触体相关蛋白(synaptosomal-associated protein 25 kD, SNAP-25)阻止乙酰胆碱在突触前释放, 引起肌肉松弛性麻痹, 同时A型肉毒素还可通过影响成纤维细胞的凋亡、迁移和纤维化途径直接调节成纤维细胞的活性<sup>[2-3]</sup>。A型肉毒素不仅可通过抑制皮脂腺与汗腺的分泌对皮脂腺及汗腺分泌

过多引起的皮肤科疾病起治疗作用<sup>[4]</sup>, 还可以通过增加血管内径及减少氧化损伤来提高移植皮瓣的成活率<sup>[5]</sup>。随着对A型肉毒素应用与研究的深入, 人们发现其在皮肤科疾病治疗方面潜力巨大。

### 1 治疗增生性瘢痕及瘢痕疙瘩

伤口愈合涉及一个复杂的、同步发生的过程, 主要发生在3个阶段: 炎症期、肉芽组织形成期和基质形成期或重塑期<sup>[6]</sup>。当这些伤口愈合阶段发生

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-18

通信作者 (Corresponding author): 栗玉珍, Email: liyuzhenchina@126.com

任何改变时, 它可以形成不同的病理性瘢痕<sup>[7]</sup>。这些病理性瘢痕包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩<sup>[8]</sup>。增生性瘢痕与瘢痕疙瘩的发病机制尚未完全阐明。其形成可能与炎症、神经因素、细胞因子和张力有关。由于其病因不明, 增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的治疗仍然是一项挑战。目前的治疗包括手术和非手术方法, 例如辐照、超声、硅酮治疗、冷冻疗法、激光、类固醇注射、5-氟尿嘧啶注射、A型肉毒素注射等<sup>[7,9]</sup>。A型肉毒素用于治疗病理性瘢痕的理论<sup>[9]</sup>首次发表于2000年。至今, 它的机制仍然没有得到明确的解释。病灶内注射肉毒素的优点是几乎完全没有病灶内注射类固醇时可能发生的不良反应, 如皮肤萎缩和毛细血管扩张<sup>[10]</sup>。

决定瘢痕最终外观的关键因素是愈合过程中伤口边缘的张力<sup>[11]</sup>, 垂直于伤口边缘的张力机械地牵拉肌肉, 从而扭曲正常的伤口愈合过程, 导致增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的形成<sup>[12]</sup>。局部注射A型肉毒素会导致伤口肌肉暂时瘫痪, 造成固定从而减少垂直张力, 甚至能完全消除愈合过程中伤口的动态拉力。Gassner等<sup>[13]</sup>在其前瞻性随机对照实验中, 对面部伤口注射肉毒素的实验组与对照组进行6个月的随访, 发现实验组面部瘢痕的美容效果明显改善。胶原的异常增生也是引起增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的重要原因, A型肉毒素局部注射可以减少伤口的张力及角度直到成熟的胶原产生。在一项兔双耳增生性瘢痕实验<sup>[14]</sup>中, 兔右耳增生性瘢痕每月注射A型肉毒素, 为期3个月, 6个月后与对照组相比, 注入A型肉毒素的瘢痕上存在较薄的胶原纤维。A型肉毒素治疗增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的另一个机制是影响成纤维细胞的细胞周期分布。成纤维细胞增殖是导致增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的原因之一, A型肉毒素可通过改变病理性瘢痕上成纤维细胞的凋亡、迁移和纤维化途径直接对成纤维细胞的活性进行调节, 从而改善病理性瘢痕的外观<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>从增生性瘢痕中提取成纤维细胞, 实验组给予A型肉毒素, 对照组未给予A型肉毒素, 结果显示: 两组细胞周期分布有显著性差异, 但作者并没有解释具体的机制, 可能与A型肉毒素对成纤维细胞基因表达的影响有关<sup>[17]</sup>。

多年来, 外科医生一直致力于改善创伤修复或择期手术中手术瘢痕的出现。一些方法, 包括皮瓣移植重建、使用深缝合, 都是为了达到减少肌肉收缩的目的。目前为止, A型肉毒素产生的效果最好。Lee等<sup>[18]</sup>研究发现: 早期术后A型肉毒素注射在改善瘢痕质量方面是安全有效的。Chang等<sup>[19]</sup>发表了一项随机、双盲、前瞻性、变量控制

的临床试验, 有60例患者接受了唇部瘢痕整形手术, 术后30例接受A型肉毒素注射, 30例接受生理盐水注射; 在6个月的随访中, 接受A型肉毒素注射的患者的瘢痕明显好于对照组。

增生性瘢痕主要是由伤口边缘的张力所致。A型肉毒素通过抑制乙酰胆碱在神经肌肉交界处释放, 直接抑制神经肌肉传递, 导致肌肉瘫痪, 从而减少伤口张力<sup>[20]</sup>。A型肉毒素不仅可以用于治疗, 还可用于预防增生性瘢痕。Elhefnawy<sup>[21]</sup>对20例增生性瘢痕患者注射A型肉毒素治疗, 评估瘢痕的总体临床反应, 结果显示: 在20例患者中, 有14例反应良好, 6例红斑减轻, 瘙痒缓解和瘢痕病变的整体外观改善且未见不良反应。

瘢痕疙瘩的病因与增生性瘢痕相似。与增生性瘢痕不同的是, 瘢痕疙瘩可在伤口边缘以外生长, 有时可以自发生长, 瘢痕疙瘩的表现更像良性肿瘤, A型肉毒素对瘢痕疙瘩的作用机制尚不清楚, 也没有定论<sup>[22]</sup>。关于A型肉毒素对瘢痕疙瘩的作用机制有不同的理论, 虽然目前对瘢痕疙瘩的治疗机制仍有争议, 但其治疗瘢痕疙瘩的临床疗效日益明显。A型肉毒素可以减少瘢痕疙瘩的瘙痒、疼痛症状及瘢痕疙瘩的体积<sup>[22-23]</sup>。研究<sup>[22]</sup>显示: 接受了病灶内注射A型肉毒素的12例单发或多发瘢痕疙瘩的患者, 经1年随访, 3例预后非常好, 5例预后良好, 4例预后较好。

预防是处理增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的关键。虽然目前增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的病因及A型肉毒素在治疗中的机制仍不明确, 但A型肉毒素在治疗和预防增生性瘢痕和瘢痕疙瘩方面的积极临床作用是不可否认的, 其作用机制有待进一步研究。

## 2 治疗多汗症及腋臭

出汗是与汗腺分泌有关的一个重要的生理过程。汗液迅速蒸发会导致体温下降使生物体免于过热, 从而起保护作用。多汗症是指超过散热要求的病理性出汗。因此, 多汗症并不是由出汗量引起的, 而是由出汗功能障碍引起的。多汗可对患者的社会、职业活动和生活质量产生相当大的影响。A型肉毒素可以逆阻断自主胆碱能后神经节交感神经系统, 使乙酰胆碱不再释放, 导致小汗腺失去神经支配, 从而减少汗液分泌<sup>[4]</sup>。A型肉毒素效果可持续数月, 患者通常每年接受1次或2次治疗。

腋部臭汗症又称腋臭, 俗称狐臭, 为一种特殊刺鼻臭味, 夏季更明显。其气味是由腋窝区顶

泌汗腺分泌的有机物被分布在腋下皮肤上的细菌分解产生不饱和支链脂肪酸而产生的。腋臭的治疗方法包括手术治疗与非手术治疗, A型肉毒素是非手术治疗的最佳方法<sup>[24]</sup>。Heckmann等<sup>[25]</sup>对16位腋臭患者两侧腋窝分别注射A型肉毒素与生理盐水, 7 d后通过体味测试评估体味, 结果显示: A型肉毒素处理侧嗅觉强度显著降低, 这种气味也被认为不那么难闻, 且患者未出现与肉毒素相关的不良反应。A型肉毒素治疗腋臭的具体机制还不清楚, 但可能与对皮肤微生物的干扰和顶泌汗腺的失神经有关。

### 3 治疗玫瑰痤疮

玫瑰痤疮是一种慢性炎症性皮肤病, 具有多种临床症状, 包括短暂性和永久性红斑、炎性丘疹和脓疱、肿瘤样改变、眼部症状和体征等。玫瑰痤疮的确切发病机制尚不清楚, 但已经提出的机制包括异常先天免疫反应、紫外线照射、血管功能改变、表皮屏障功能障碍、神经源性炎症和微生物作用。皮肤潮红可能是血管功能障碍的临床表现。目前只有有限的策略对玫瑰痤疮面部红斑及潮红进行治疗, 包括激光和强脉冲光, 局部应用壬二酸, 局部应用甲硝唑、系统应用可乐定和卡维地洛。皮内A型肉毒素注射最近被视为一种新的治疗面部红斑及潮红的方法。研究<sup>[26]</sup>提示肉毒素可通过直接抑制肥大细胞脱颗粒, 减少玫瑰痤疮相关的皮肤炎症。皮下注射A型肉毒素可显著改善皮肤潮红及持久性红斑<sup>[27]</sup>。Kim等<sup>[28]</sup>将24名受试者随机分为2组, 在双颊皮内注射A型肉毒素和生理盐水, 结果显示: 与对照组相比, A型肉毒素治疗组临床医生红斑评估评分明显下降, 全球美学改善量表评分明显升高, 红斑指数下降。皮肤弹性改善, 皮肤水合作用改善, 但经皮肤失水与皮脂分泌无明显差异, 提示A型肉毒素或可应用于玫瑰痤疮的治疗中。由于目前相关实验较少, 皮下注射A型肉毒素治疗玫瑰痤疮的长期疗效和不良反应亦不清楚, 需要更多的临床数据及基础实验证实。

### 4 治疗脱发

脱发是一种影响世界一半以上人口的皮肤疾病<sup>[29]</sup>。雄激素性脱发是最常见的脱发类型, 影响超过50%的40岁以上男性和75%的65岁以上女性。在有遗传倾向的个体中, 雄激素性脱发通常是由

雄激素如睾酮及其衍生物引起的。治疗雄激素性脱发最常用的方法包括使用米诺地尔、非那雄胺片和毛发移植。研究<sup>[30]</sup>发现A型肉毒素对雄激素性脱发的治疗亦有作用。Singh等<sup>[30]</sup>对10例雄激素性脱发的患者头皮注射A型肉毒素, 9例反应良好, 仅1例反应较差, 且未有其他不良反应。与传统的药物治疗相比, A型肉毒素局部注射的疗效更好且不良反应更少。与毛发移植术相比, A型肉毒素局部注射成本更低, 接受度更强。A型肉毒素局部注射可以起到松解局部肌肉、改善头皮血液循环的作用, 从而改善头皮的局部供氧及营养等, 但具体的作用机制目前尚不完全清楚, 有待进一步研究。

### 5 治疗痤疮

痤疮是一种毛囊皮脂腺单位的慢性炎症性皮肤病, 各年龄段均可患病, 以青少年发病率为高。其发病机制尚未完全阐明, 可能与其相关的主要因素为遗传、雄激素诱导的皮脂腺大量分泌、毛囊皮脂腺导管角化、痤疮丙酸杆菌繁殖、免疫炎症反应等。研究<sup>[31-32]</sup>表明: A型肉毒素不仅会影响皮肤的质地, 还会影响皮脂的产生, 导致注射部位局部皮肤干燥, 这与注射A型肉毒素的皮肤移植Wistar大鼠皮脂腺细胞数量减少的实验<sup>[33]</sup>结果一致。有学者<sup>[34]</sup>对2例女性和1例男性重度囊肿性痤疮患者的皮肤内注射A型肉毒素(每个注射点2.5个单位), 在每个注射点间隔1.5 cm的情况下, 痤疮得到完全治愈。虽然接受测试的患者数量很少, 但他们都有顽固性痤疮, 且常规治疗没有任何疗效。A型肉毒素或许可成为治疗重度难治性痤疮的新方法, 在这之前仍需要大量的临床与基础实验来验证其有效性与安全性。

### 6 增加皮瓣的成活率

在皮肤外科中, 皮瓣移植术是一项重要的手术技术, 移植皮瓣是否成活关系到手术的成败。在对大鼠皮瓣成活的研究<sup>[35]</sup>中, 研究者将A型肉毒素注入整个皮瓣内, 并与生理盐水对照组进行比较, 结果显示: 与对照组相比, A型肉毒素组由于灌注量增加, 皮瓣完全存活。A型肉毒素对大鼠皮瓣存活的保护作用已被多个研究小组独立报道<sup>[36-38]</sup>。A型肉毒素可以增加糖尿病大鼠皮瓣活力, 这与血管管腔内径增加有关<sup>[5]</sup>。A型肉毒素不仅可减少缺氧面积, 也可减少氧化应激相关的DNA损伤细胞的数量, 还可减少皮肤缺血再灌注

损伤部位凋亡细胞的数量<sup>[39]</sup>。在体外实验<sup>[39]</sup>中, A型肉毒素能明显抑制氧化诱导的血管内皮细胞内活性氧的积累。这对于减少细胞的损伤具有重要作用。以上实验证明A型肉毒素对于增加皮瓣的成活率起重要作用。

## 7 结语

A型肉毒素对许多人类细胞类型都表现出生物学效应,这在临床上具有巨大意义。A型肉毒素的受体和靶点已在神经元细胞和非神经元细胞中发现,且A型肉毒素与神经元细胞和非神经元细胞的结合和作用特性上存在差异<sup>[2,14,26,39]</sup>,因此A型肉毒素的影响范围广泛。A型肉毒素为许多目前治疗效果不佳的皮肤病带来了新的希望,但由于缺少大样本、随机对照、长期安全性的实验研究,其在临床的广泛应用还需更多证据支持。

## 参考文献

- Popoff MR, Bouvet P. Clostridial neurotoxins[J]. *Future Microbiol*, 2009, 4(8): 1021-1064.
- Jagdeo J, Carruthers A, Smith KC. New frontiers and clinical applications for botulinum neuromodulators[J]. *Dermatol Surg*, 2015, 41(Suppl 1): S17-S18.
- Matak I, Lackovic Z. Botulinum neurotoxin type A: actions beyond SNAP-25?[J]. *Toxicology*, 2015, 335(1): 79-84.
- McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: management options[J]. *Am Fam Physician*, 2018, 97(11): 729-734.
- Camargo CP, Jacomo AL, Battlehner CN, et al. Botulinum toxin type A on cutaneous flap viability in diabetic and tobacco-exposed rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(9): 639-645.
- Chernoff WG, Cramer H, Su-Huang S. The efficacy of topical silicone gel Elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloids scars and post-laser exfoliation erythma[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2007, 31(5): 495-500.
- Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, et al. Insights into the pathophysiology of hypertrophic scars and keloids: how do they differ?[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2018, 31(1): 582-595.
- Wagner JA. Therapy of pathological scars[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, 11(12): 1139-1157.
- Robinson AJ, Khadim MF, Khan K. Keloid scars and treatment with botulinum toxin type A: the Belfast experience[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(3): 439-440.
- Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2015, 14(2): 161-166.
- Jablonka EM, Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring[J]. *Facial Plast Surg*, 2012, 28(5): 525-535.
- Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(6): 1948-1953, discussion 1954-1945.
- Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(8): 1023-1028.
- Xiao Z, Qu G. Effects of botulinum toxin type a on collagen deposition in hypertrophic scars[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2012, 17(2): 2169-2177.
- Austin E, Koo E, Jagdeo J. The cellular response of keloids and hypertrophic scars to botulinum toxin A: a comprehensive literature review[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(2): 149-157.
- Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008, 61(9): 1128-1129.
- Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts[J]. *Aesthet Surg J*, 2014, 34(1): 154-159.
- Lee SH, Min HJ, Kim YW, et al. The efficacy and safety of early postoperative botulinum toxin A injection for facial scars[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(2): 530-537.
- Chang CS, Wallace CG, Hsiao YC, et al. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: a double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115690.
- Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2009, 33(3): 409-412.
- Elhefnawy AM. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2016, 82(3): 279-283.
- Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 124(5): 275e-277e.
- Uyesugi B, Lippincott B, Dave S. Treatment of a painful keloid with botulinum toxin type A[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(2): 153-155.
- Sun P, Wang Y, Bi M, et al. The treatment of axillary odor: a network meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(14): 2735-2744.
- Heckmann M, Teichmann B, Pause BM, et al. Amelioration of body odor after intracutaneous axillary injection of botulinum toxin A[J]. *Arch Dermatol*, 2003, 139(1): 57-59.

26. Choi JE, Werbel T, Wang Z, et al. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation[J]. *J Dermatol Sci*, 2019, 93(1): 58-64.
27. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, et al. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea[J]. *Dermatol Surg*, 2015, 41(Suppl 1): S9-S16.
28. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, et al. Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema[J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45(9): 1155-1162.
29. Avci P, Gupta GK, Clark J, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss[J]. *Lasers Surg Med*, 2014, 46(2): 144-151.
30. Singh S, Neema S, Vasudevan B. A pilot study to evaluate effectiveness of botulinum toxin in treatment of androgenetic alopecia in males[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2017, 10(3): 163-167.
31. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin[J]. *Dermatol Surg*, 2013, 39(3 Pt 1): 443-448.
32. Shah AR. Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size[J]. *J Drugs Dermatol*, 2008, 7(9): 847-850.
33. Min BM, Woo KM, Lee G, et al. Terminal differentiation of normal human oral keratinocytes is associated with enhanced cellular TGF- $\beta$  and phospholipase C- $\gamma$ 1 levels and apoptotic cell death[J]. *Exp Cell Res*, 1999, 249(2): 377-385.
34. Caire ML, Suskind DL, Tilton AH. Botulinum toxin in the treatment or prevention of acne[P]. Google Patents PCT/US2002/023670, 2003.
35. Kim YS, Roh TS, Lee WJ, et al. The effect of botulinum toxin A on skin flap survival in rats[J]. *Wound Repair Regen*, 2009, 17(3): 411-417.
36. Karwoski CJ, Proenza LM. Transient adaptation and sensitization in the retina of *Necturus*[J]. *J Gen Physiol*, 1980, 76(4): 479-497.
37. Temiz G, Yesiloglu N, Sirinoglu H, et al. Increasing the survival of transverse rectus abdominis musculocutaneous flaps with a botulinum toxin-A injection: a comparison of surgical and chemical flap delay methods[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(7): 944-951.
38. Hanna-Mitchell AT, Wolf-Johnston AS, Barrick SR, et al. Effect of botulinum toxin A on urothelial-release of ATP and expression of SNARE targets within the urothelium[J]. *Neurourol Urodyn*, 2015, 34(1): 79-84.
39. Uchiyama A, Yamada K, Perera B, et al. Protective effect of botulinum toxin A after cutaneous ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(13): 9072.

本文引用: 于天池, 栗玉珍. A型肉毒素在皮肤科疾病治疗中的进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 689-693. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.031

**Cite this article as:** YU Tianchi, LI Yuzhen. Progress of botulinum toxin type A in the treatment of dermatological diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 689-693. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.031