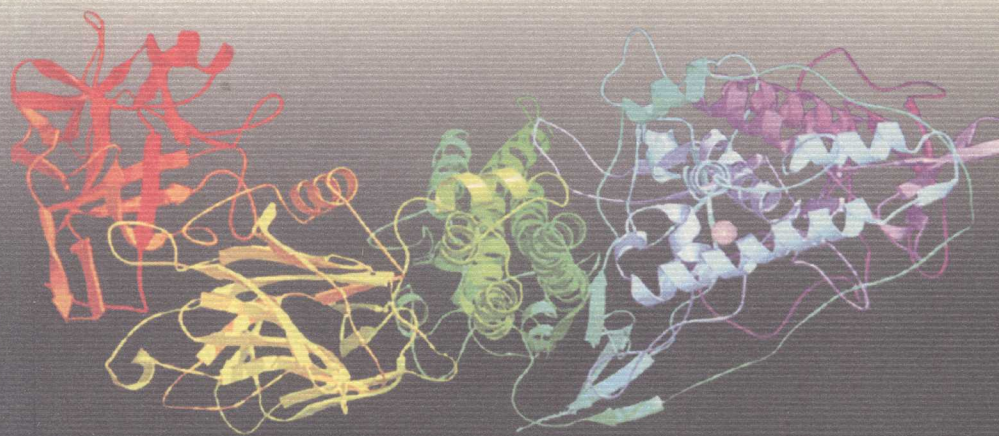


借

肉毒毒素

临床治疗手册



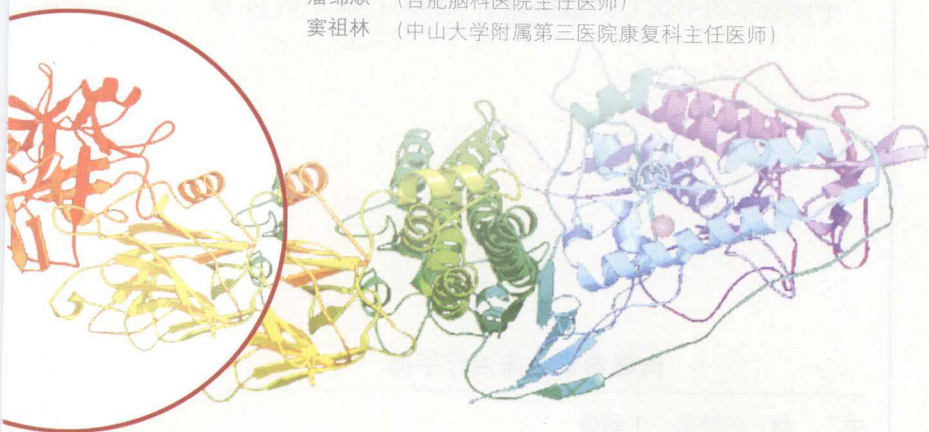
汤晓芙 王荫椿 主编

人民卫生出版社

编者 (以姓氏笔画为序)

- 万新华 (北京协和医院神经内科副教授)
王社论 (北京解放军306医院消化科主任医师)
王荫椿 (兰州生物制品研究所研究员)
李力波 (北京协和医院神经内科主治医师)
朱以诚 (北京协和医院神经内科主治医师)
汤晓芙 (北京协和医院教授)
吴 晓 (北京同仁医院眼科教授)
杨红华 (上海黄浦区中心医院整形外科主任医师)
胡兴越 (杭州邵逸夫医院神经内科主任医师)
高宝勤 (北京天坛医院小儿神经内科主任医师)
潘绵顺 (合肥脑科医院主任医师)
窦祖林 (中山大学附属第三医院康复科主任医师)

R996.1-62
1



肉毒毒素临床治疗手册

汤晓芙 王荫椿 主编

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肉毒毒素临床治疗手册/汤晓芙等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2005. 8

ISBN 7-117-06956-2

I. 肉... II. 汤... III. 肉毒毒素-手册
IV. R996. 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 076744 号

肉毒毒素临床治疗手册

主 编: 汤晓芙 王荫椿

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 8.25

字 数: 235 千字

版 次: 2005 年 10 月第 1 版 2005 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06956-2/R·6957

定 价: 60.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

主编简介



汤晓芙 1930年2月生于上海，原籍广州市花县。1948—1951年就读于燕京大学医疗系，1956年毕业于中国协和医学院（现北京协和医学院），留院神经科工作至今。1979—1981年在丹麦哥本哈根大学医院及英国伦敦大学 Queen Square 神经病学研究所进修临床神经生理及神经病学。1984年在瑞典乌普萨拉大学医院进修。1986年在美国纽约蒙西奈医学院做访问教授。1990年以来被聘为博士导师，第三届国务院学位委员会评审员。1984年起任中华神经病学学会肌电图及临床神经生理学组组长。发表论文百余篇，在临床神经病学，尤其是神经肌肉病、运动障碍病以及临床神经电生理研究领域颇有建树。

主编简介



王荫椿 兰州生物制品研究所研究员，中国微生物学会微生物毒素专业委员会委员。中国 E 型和 D 型肉毒梭菌分离者，治疗用 A 型肉毒毒素发明人。1981 年至 1984 年美国威斯康星大学访问学者。曾获 1999 年度甘肃省科技进步一等奖、2000 年度国家科技进步二等奖和 2001 年度中国药学会发展奖生物技术药品奖。享受国务院颁发的政府特殊津贴。

前 言

肉毒毒素素以毒力强、致死率高和“老牌”的生物战毒剂而闻名，且闻而生畏。时至今日，随着科学的迅猛发展，肉毒毒素却被和平利用到人类疾病的治疗，而且适应证不断扩大，应用范围越来越广，出乎预料，令人惊讶。回顾医药历史，还很少有一种药物能像肉毒毒素那样涉及如此多的学科、领域，并影响到人们的身体健康和日常生活。

基础理论的研究不仅搞清了各型肉毒毒素的氨基酸序列和基因调控，而且探明了它的三维结构。分子水平的结构研究和新的作用机制的阐明，不仅对临床应用起了有力指导作用，而且进一步推动了适应证的扩大。目前，除已熟知的肌张力障碍、肌肉痉挛性疾病的治疗外，还增加了皮肤除皱，自主神经性疾病如多汗症、多涎症和括约肌疾病如肛裂、膀胱反射亢进，以及疼痛如偏头痛、下背痛、肌筋膜痛、触发点痛等的治疗，而且都有程度不同的疗效，说明肉毒毒素的临床应用还在向常见病、多发病的治疗发展，前景看好。

自 1989 年 12 月美国 FDA（食品和药品监督管理局）首先批准 BOTOX[®]（A 型肉毒毒素制品）作为新药上市，英国（Dysport[®] 1991）和中国“衡力”（BTXA 1993）同类产品相继问世，成为当今国际三大知名品牌。2003 年美国 FDA 还批准 B 型肉毒毒素制品 MYOBLOC[®] 作为新药用于颈部肌张力障碍的治疗。2002 年 4 月 15 日又批准了 BOTOX[®] 的美容除皱适应证，这必将掀起肉毒毒素应用的新高潮。肉毒毒素的推广应用还刺激了其他领域的科学研究，改进了人们对疾病生理和病

理的了解；而肉毒毒素的基础与临床、理论和实践相结合的研究，也为科学研究价值的评估提供了范例。

为了帮助国内广大医务工作者更新观念，学习肉毒毒素及其临床应用的新理论、新知识、新方法、新技术，更大范围造福于人类，我们组织了一批国内肉毒毒素临床应用的先行者和专家，就各自使用的学科、领域，具体病种和病例进行学术总结和理论提升。另外，又着重参考了 Moore P 和 Naumann M 的 2003 年新版（第二版）《肉毒毒素治疗手册》（Hand Book of Botulinum Toxin Treatant），按不同专题或病种分 3 章 19 节编写这本中国的《肉毒毒素临床治疗手册》。从中可看出中国肉毒毒素基础研究、制品研制和临床应用方面的历史、现状和发展，其中不少实践经验和数据资料十分宝贵，不可多得，值得后来者学习、借鉴。

本书以手册形式出版，偏重于实际操作和经验交流，简单明了，读后即能开展工作或投入使用，适于各科医师阅读、参考，并有利于这一新疗法在临床迅速推广。

但由于我国个别领域的应用和病种治疗还只是刚刚开始，缺乏自己成熟的经验，只能内外资料相揉，进行编译。即使使用较多的领域和病种也不能涵盖全国各地十余年的经验和资料，仍有一定局限性。加上时间仓促，编写思路、风格、用词难以完全统一，错误和问题在所难免，望批评指正。

借此书出版之际，衷心感谢德高望重的军事医学科学院研究员黄翠芬院士、兰州生物制品研究所名誉所长王成怀研究员和美国旧金山 Smith-Kettlewell 眼科研究所的 Alan Scott 医师对我国治疗用 A 型肉毒毒素（衡力）开发研制的热情支持和指导；感谢世界卫生组织康复培训与研究合作中心主任南登崑教授和河北医科大学康复医学科梁惠英教授在技术推广方面的大力协助和临床应用中的无私奉献；感谢各位编者的艰辛劳动和通力合作；感谢兰州大学基础医学院侯一平教授对大部分彩图的修改和合成；感谢兰州生物技术开发有限公司原磊经济师细

致制图和精心对文、图的录制。在此书编写过程中还得到了兰州生物制品研究所、兰州生物技术有限公司各级领导及众多同事全方位的关心和支持，在此一并表示诚挚的谢意。

编 者

2004年5月于北京

内 容 提 要

肉毒毒素是世界上第一个用于临床治疗的微生物毒素制剂。自上世纪 80 年代被引入临床以来，已从治疗少数肌张力障碍和痉挛性疾病发展为跨学科、多专业的治疗药物，目前已用于 50 余种疾病和病症的治疗，被誉为“20 世纪 90 年代神经科药物的重大进展之一”。

本书从肉毒毒素的基础理论——肉毒毒素的结构和功能——毒理和药理入手，阐明了肉毒毒素从老牌生物武器变为治疗制剂的转归和必然；从肉毒毒素在临床应用上的迅猛发展，按分科、分病种以 3 章 19 节的篇幅，图文并茂地讨论了肉毒毒素在神经科、康复科、眼科、消化科、泌尿科、皮肤科、整形外科、自主性神经功能紊乱和疼痛症候等领域的广泛作用，从而使读者了解这一种神奇药物国内外发展的现状、动向和展望。

本书由我国各临床学科肉毒毒素应用的著名专家编著，偏重实际操作和经验交流，其中有关章节专门述及方法学和操作技术，读后即能开展工作，符合广大医师、医务工作者拓展新知识、增加新技术的要求，本书适于各科医师阅读、学习。也可作为医学院校学生或有关培训班的参考教材。

目 录

前言

第一章 基础研究	1
第一节 肉毒毒素的历史沿革和最新应用	
——毒素变良药	1
第二节 肉毒毒素的结构和功能	9
一、肉毒毒素的结构	9
二、肉毒毒素的药理学及作用机制	12
三、结论	20
第三节 肉毒毒素的使用和推广	23
一、毒素使用的总体考虑	24
二、毒素的敏感性、耐受量及安全性	25
三、肉毒毒素制品	27
四、药理意义上的正确使用	30
五、肉毒毒素的禁忌证	42
六、做好肉毒毒素应用的宣传、推广和培训	42
第二章 临床治疗	47
第四节 斜视及其他眼科疾病	47
一、引言	47
二、斜视的定义和特点	48
三、临床特征及分类	48
四、病因及发病机制	49
五、诊断及鉴别诊断	50
六、治疗选择	51
七、在其他眼科疾病中的应用	61

第五节 肌张力障碍总论	64
一、引言	64
二、流行病学	65
三、分类	65
四、病因	68
五、继发性肌张力障碍	70
六、实验检查与神经放射所见	74
七、神经生理进展	74
八、感觉系统在肌张力障碍发生机制中的作用	74
九、诊断及鉴别诊断	75
十、治疗	76
第六节 眼睑痉挛、口下颌肌张力障碍、 Meige 综合征	78
一、引言	78
二、临床表现	78
三、流行病学及病因	79
四、诊断及鉴别诊断	80
五、症状及疗效评分	80
六、治疗选择	81
第七节 喉肌肌张力障碍及其他	88
一、引言	88
二、局灶性喉肌肌张力障碍/痉挛性发音障碍	89
三、在其他喉部疾病的应用	99
四、咽部痉挛性疾病及其他	100
五、结论	102
第八节 痉挛性斜颈	104
一、引言	104
二、流行病学	104
三、病因	104
四、临床特征	104
五、诊断及鉴别诊断	105
六、治疗选择	107

七、肉毒毒素注射	108
第九节 肢体和职业性肌张力障碍	113
一、引言	113
二、流行病学研究	115
三、病因及机制研究	116
四、临床特征、分型及评分	116
五、诊断及鉴别诊断	118
六、治疗选择	118
第十节 偏侧面肌痉挛	126
一、引言	126
二、鉴别诊断	127
三、偏侧面肌痉挛的治疗	127
第十一节 成人痉挛状态	133
一、引言	133
二、临床特征	134
三、痉挛状态的处理	135
四、肉毒毒素治疗实用技术	138
五、肉毒毒素注射后的处理	145
第十二节 儿童痉挛状态	149
一、引言	149
二、儿童痉挛性运动障碍疾病的分类	149
三、治疗	153
第十三节 震颤	164
一、引言	164
二、病因	164
三、病理生理	165
四、分类	165
五、客观评价方法	167
六、治疗	168
第十四节 肌阵挛与僵人综合征	170
一、肌阵挛	170
二、僵人综合征	172

第十五节 胃肠道及盆底肌功能失调	176
一、贲门失弛缓症	176
二、Oddi 括约肌功能失调	182
三、出口梗阻型便秘	184
四、肛裂	188
五、在胃肠道的其他应用	191
六、逼尿肌-括约肌协同失调	191
七、高反射性膀胱	194
八、尿道痉挛	195
九、膀胱外括约肌痉挛	195
十、人工膀胱	195
十一、阴道痉挛	196
第十六节 手足多汗症、腋臭及其他	199
一、引言	199
二、病因	199
三、分类和临床表现	200
四、诊断和测量技术	201
五、治疗选择	202
六、肉毒毒素在分泌过多性疾病中的应用	202
七、多汗症的肉毒毒素注射	202
八、肉毒毒素的疗效评价	204
九、肉毒毒素注射的副反应	204
十、肉毒毒素的重复注射	204
十一、小结	205
第十七节 美容适应证	206
一、引言	206
二、额部横纹的治疗	210
三、眉间“川”字纹的治疗	213
四、鱼尾纹的治疗	215
五、下眼睑肌肉肥厚的治疗	216
六、鼻背部皱纹的治疗	218
七、口周纹的治疗	219

八、颈部索条的治疗	220
九、咬肌肥厚的治疗	222
十、总结	223
第十八节 疼痛	224
一、引言	224
二、头痛	226
三、颈痛	230
四、腰背痛	233
第三章 实验技术	238
第十九节 肌电图在肉毒毒素治疗中的应用	238
一、引言	238
二、肌电图用于靶肌肉的识别及引导肉毒毒素 注射	239
三、局部注射 A 型肉毒毒素在远隔部位的单纤维 肌电图检测	245



第一章 基础研究

第一节 肉毒毒素的历史沿革 和最新应用

——毒素变良药

(一) 引言

肉毒毒素是由厌氧的肉毒梭菌产生的一种细菌外毒素，是已知最毒的微生物毒素之一，它能引起死亡率极高的肉毒中毒。最早发现的肉毒中毒是一种全身性的食物中毒，发生在19世纪末。

肉毒中毒可能从开始即与人类相伴，原始的记载可追溯到中世纪和罗马王朝。但是最早对食物源性肉毒中毒临床症状作描述的是德国医生和诗人 Justinus Kerner，时间为1817~1822年。他把这种疾病称做“腊肠中毒”，因为它在当时主要由进食腊肠引起。他不仅发现肉毒中毒是由肉毒毒素引起的，而且萌发了可将肉毒毒素用作临床治疗药物的理念。

1820年，Kerner发表了第一篇关于腊肠中毒的专题文章。1822年在总结其肉毒毒素研究和实验的基础上他发表了第二篇文章，述及对155例肉毒中毒病人的临床分析和小结，还包括动物实验和他本人的献身实验。通过临床症状和他自身的实验观察断定，肉毒毒素能阻断周围运动神经和交感神经系统的

信息传递，而感觉的信息传递则不受损害。他精确地描述了受累肌肉的和自主性的症状、体征，与当今熟知的别无二致。在此基础上 Kerner 首先提出用肉毒毒素治疗各种疾病如肌张力障碍和自主性神经紊乱疾病的可能性。他的见解尽管原始但至今仍很现实，为此赢得了“肉毒毒素现代治疗天才发现者”的美誉。

1870 年德国医生 Müller 首先用“肉毒中毒”这一名词（源于拉丁字 *botulus*=sausage）来描述腊肠中毒。

19 世纪该领域的最大科学进展莫过于 1895 年对致病菌的发现，那次肉毒中毒暴发于比利时 Ellexells 村庄的一次葬礼聚餐上，Gheut 大学微生物教授 van Ermengen 从中毒食物腌制火腿和中毒者尸体中分离到厌氧的带芽胞的细菌——腊肠杆菌，此后叫肉毒梭状芽胞杆菌（肉毒梭菌）。他给动物皮下注射和饲喂该火腿的浸液，引起动物典型的肉毒中毒症状，这就是最早分离到的肉毒梭菌，后来被定为 B 型肉毒梭菌。此后又从世界各地不同人群和动物的肉毒中毒暴发流行中分离到 A、C、D、E、F 和 G 型肉毒梭菌，它们产生相应型的毒素，其中 A、B、E、F 型为人中毒的型别，C、D 型为动物和家禽的中毒型别，G 型肉毒梭菌是从阿根廷土壤中分离的，至今尚无人类中毒的报道。

中国肉毒中毒早已存在，但直到 1958 年才为北京医学院流行病学教授吴朝仁在新疆查布查尔县证实。所谓查布查尔病即当地锡伯族人嗜食面酱的中间产物——“米松糊糊”引起的肉毒中毒。《肉毒中毒——查布查尔病》调查报告的发表，引起了全国卫生界的极大关注。

至今，中国有 19 个省（区）报道了肉毒中毒病例，3 个省报道了可疑病例。据不完全统计，1958~2002 年新疆发生肉毒中毒 965 起，3 053 例，死亡 311 人，病死率 10.18%。在全国肉毒中毒发病中，新疆占 80% 以上，青海占 5.5%，西藏占 3.9%，山东占 2.3%，河北占 2.2%，河南占 1.3%，宁夏占 0.7%，内蒙、甘肃各占 0.6%，安徽、陕西各占 0.4%。可见，中国西部地区（新疆、青海、西藏）为肉毒中毒高发区，特别是新疆，每年均有多起暴发流行。型别分布，新疆以 A 型为

主（约 85%，其他为 B 型或 A、B 混合型），青海、西藏以 E 型为主（95%），内地各省区以 B 型为主。中毒食品，主要为发酵豆制品（臭豆腐、豆瓣酱、豆豉等），占 71.5%，肉类（特别是藏、蒙民的冬藏肉等）占 12.9%，发酵面制品（面酱、米松糊糊等）占 8%，臭鸡蛋占 1.6%及其他共 20 种。

王荫椿等 1966 年 4 月在青海省兴海县的一起 E 型肉毒中毒暴发流行的可疑食品——冬藏生牛肉中，分离出中国第一株 E 型肉毒梭菌，从而突破了国外 E 型肉毒梭菌分布及中毒食品“海洋论”传统观念。

根据吴朝仁教授建议，卫生部于上世纪 60 年代初在兰州生物制品研究所设立了以王成怀研究员领导的肉毒中毒诊断、治疗、预防制剂的研究、生产基地，此后成为国家专业实验室，不仅为肉毒中毒的救治起到了药物保障作用，也为中国治疗用 A 型肉毒毒素（衡力、BTXA）的问世奠定了基础。

世界上对肉毒毒素的研究，以 A 型为早、为多、也了解得最清楚。1946 年 Carl Lamanna 博士首次制成 A 型肉毒毒素结晶，并证明它是由毒性单位和无毒蛋白组成的。近年又弄清楚了肉毒神经毒素的双链结构、空间结构和氨基酸序列。1949 年 Dickeus 和 Zatman 在伦敦发现 A 型肉毒毒素能抑制神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放。上世纪 90 年代初，Giampietro Schiavo 等又证实肉毒毒素金属蛋白酶（锌肽链内切酶）的性质，它能特异地裂解神经胞吐的 3 种核心蛋白，从分子生物学水平阐明了肉毒毒素抑制乙酰胆碱释放的机制。

继 Kerner 之后，生理学家 Vernon Brook 也在上世纪 50 年代建议将 A 型肉毒毒素用于过度活动肌肉的治疗。

肉毒毒素临床应用的先驱是美国旧金山 Smith-Kettlewell 眼科研究所的 Alan Scott 医生，他始终与 Edwara Schantz（世界著名肉毒毒素专家，美国威斯康星大学食品微生物及毒素学系教授）合作，从 1973 年开始，通过动物试验证明 A 型肉毒毒素有助于斜视的矫正，1977 年试用于斜视病人，1980 年报道了这一结果。到 1982 年他还用 A 型肉毒毒素对眼球震颤、睑退缩、半侧面肌痉挛、痉挛性斜颈和痉挛状态进行了治疗，