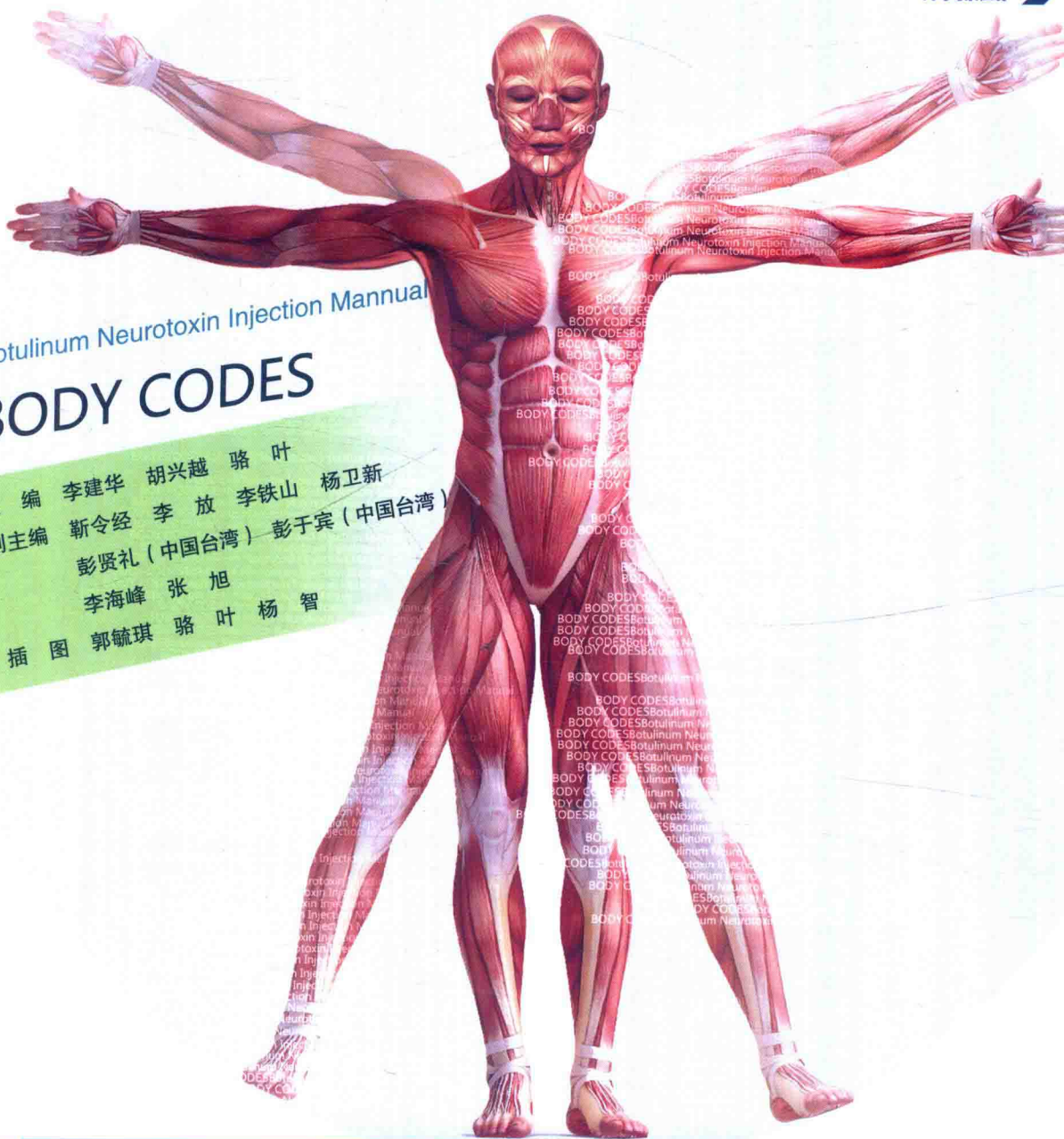


# 身体密码

## 肉毒毒素注射手册

btxa  
Botulinum Neurotoxin Academy  
肉毒毒素在线



Botulinum Neurotoxin Injection Manual

# BODY CODES

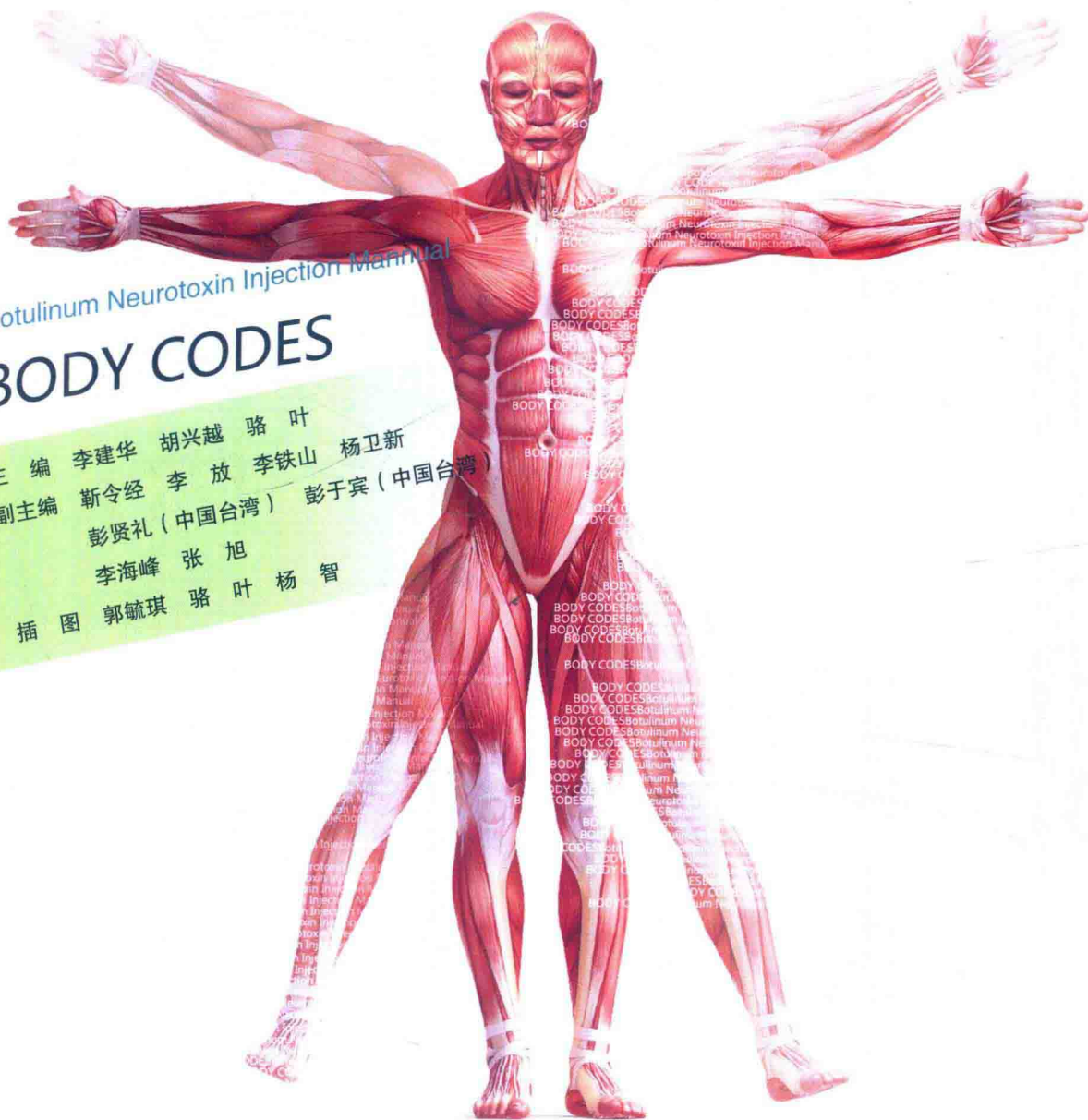
主编 李建华 胡兴越 骆叶  
副主编 靳令经 李放 李铁山 杨卫新  
彭贤礼 (中国台湾) 彭于宾 (中国台湾)  
李海峰 张旭  
插图 郭毓琪 骆叶 杨智

辽宁科学技术出版社  
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

# 身体密码

肉毒毒素注射手册

btxa  
Beijing Tissue Repair Academy  
肉毒毒素在线



Botulinum Neurotoxin Injection Manual

BODY CODES

主编 李建华 胡兴越 骆叶  
副主编 靳令经 李放 李铁山 杨卫新  
彭贤礼 (中国台湾) 彭于宾 (中国台湾)  
李海峰 张旭  
插图 郭毓琪 骆叶 杨智

辽宁科学技术出版社

· 沈阳 ·

## 图书在版编目 ( CIP ) 数据

身体密码 肉毒毒素注射手册 / 李建华, 胡兴越,  
骆叶主编. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2017.4

ISBN 978-7-5381-9676-4

I. ①身… II. ①李… ②胡… ③骆… III. ①肉毒  
毒素—注射—手册 IV. ①R996.1-62

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第026774号

---

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路25号 邮编: 110003)

印刷者: 辽宁新华印务有限公司

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 185 mm × 260 mm

印 张: 12

插 页: 4

字 数: 200千字

出版时间: 2017年4月第1版

印刷时间: 2017年4月第1次印刷

责任编辑: 凌 敏

封面设计: 袁 舒

版式设计: 袁 舒

责任校对: 栗 勇

---

书 号: ISBN 978-7-5381-9676-4

定 价: 128.00元

投稿热线: 024-23284363

邮购热线: 024-23284502

邮 箱: lingmin19@163.com

## 编委会名单

主 编：李建华 胡兴越 骆 叶

副主编：靳令经 李 放 李铁山 杨卫新

彭贤礼（中国台湾） 彭于宾（中国台湾）

李海峰 张 旭

插 图：郭毓琪 骆 叶 杨 智

编 者：孙 焱 曹思佳 蔡华英 王 莉 陈 寅

李 倩 朱全超 吴 涛 孙 毅 朱 超

吴慧玲 倪 洁 姜方震 刘 蓉 刘 磊

樊 媛 金晓兰 叶 晔 胡轶骅 宋海新

薛重科 刘 迪 王思璟 钱 欢 兰志勇

潘有贵 潘 蕾 刘务朝 周蓉蓉 张建民

方 洁 丁 选 张玉芳 徐广明 吴 强

王琳娜 张安静 张旭东 张小龙 潘丽珍

刘 丛 朱红军 应军锋 刘 爽 邢秀娟

谢 杰 李彬彬 车月苹 张 鑫 王 琳

## 推荐序



励建安

我想无须我再赘述，肉毒毒素目前已广泛应用于神经内科、康复科、眼科、泌尿科及整形外科等多个科室，涵盖多种疾病，这是一种神奇的毒素！

肉毒毒素在线平台是一个为全国关注、应用及研究肉毒毒素的医生、学者以及需要肉毒毒素治疗的患者和求美者提供的专业肉毒毒素学术平台，很好地架起了患者与医生之间沟通的桥梁。该平台发布专业的杂志和图书，为医生提供最新的肉毒毒素治疗资讯和临床应用经验分享，为患者及求美者提供肉毒毒素相关科普知识及治疗建议。

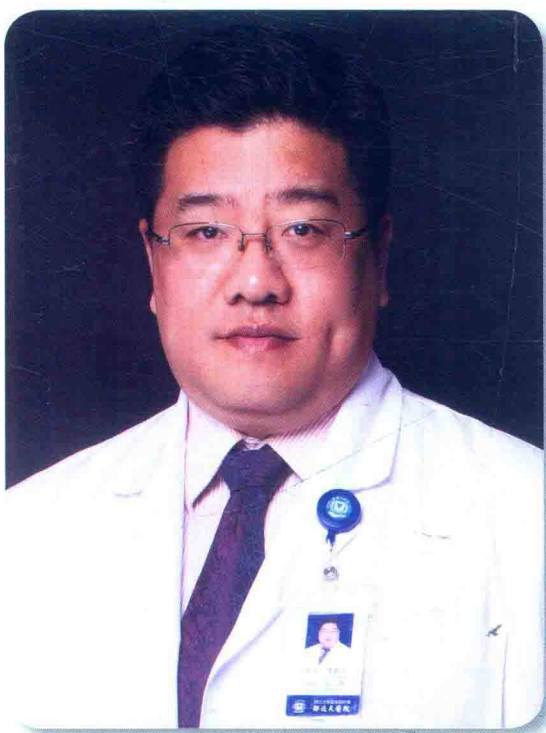
《身体密码 肉毒毒素注射手册》一书延续了《面部密码 肉毒毒素注射手册》一书的编写方式，用制作精美的图谱和实用的临床经验分享，详细地为肉毒毒素的治疗领域提供了实践参考，还为医美领域分享了最新的治疗方法和方案，是一部难得的、全面的实用专业书，值得推荐和分享！

在这个瞬息万变的时代，能沉下心认真坚持地做一些学术，做一些科普，是一件很不容易的事，于治疗界，于医美界都是一件幸事！

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes.



## 序言 1



李建华

肉毒毒素注射治疗技术是康复科医师应该掌握的临床应用技能之一，该技术对于局灶性肌张力障碍患者有显著的疗效，尤其是康复科中有大量因为脑卒中、脑外伤、脊髓损伤、小儿脑瘫等疾病引起的肌肉痉挛患者，这些患者由于存在肢体肌肉痉挛，造成日常生活活动能力下降、外观畸形、康复护理不方便等问题，因此局灶性肌张力障碍也是康复科公认的常见病症，而肉毒毒素注射治疗技术是成功解决这个病症的关键技术手段之一。

为了更好地让广大康复科临床医师学习该项技术，我们邀请了国内众多知名度颇高的康复科专家及对肉毒毒素注射治疗技术非常精通的专家，联合编写了这本《身体密码 肉毒毒素注射手册》，该书也是近年来国内出版的有关肉毒毒素注射治疗技术图书中较为实用的一本，该书采用了新颖的编排方式，赋予精彩的文字和精美的解剖定位图谱，全方位地给广大临床医师提供了有关肉毒毒素注射治疗技术的相关图文知识，相信大家阅读了这本书后，一定会从中获益。

李建华



## 序言 2



胡兴越

肉毒毒素是一种强毒性的微生物毒素，经历了由致死性食物中毒毒素、罪恶的生物武器后华丽转身，成为神奇的治疗药物。1989年，美国FDA正式批准A型肉毒毒素（保妥适®）为临床新药，1993年我国有同类产品问世（衡力®），至今，全球已有13种以上不同的肉毒毒素制剂获批用于临床和临床试验中。由于其独特性和不断被认识的作用机制、立竿见影的临床疗效、可逆可控的毒副作用，得到临床同仁的广泛认同，从而持续不断地应用于临床并不断地发掘其适应证。肉毒毒素可有效缓解局限性肌肉过度活动性疾病，如局灶性肌张力障碍、抽动症及其他原因所致的肌肉痉挛；自主神经功能亢进



性疾病如多汗、多涎、鼻溢液；局部的疼痛性疾病，如慢性偏头痛、网球肘；近期还有可用于抑郁症的辅助治疗的相关报道。目前应用领域涉及神经、康复、泌尿、皮肤、整形、疼痛、消化、耳鼻喉、眼科、精神等领域。在 86 个国家已批准 29 个临床适应证，开展至少百余种病症的治疗。

肉毒毒素的临床应用广泛，治疗的疾病种类不同，由于患者的个体差异以及不同肉毒毒素制剂的差异性，如何提高疗效，避免或减少毒副作用至关重要，局部肉毒毒素注射技术是一门艺术，需要规范，需要不断地总结提高操作技巧。包括正确诊断疾病，判断疾病的严重程度和功能影响，建立良好的医患沟通，确定注射靶部位（如肌肉、腺体等），选择合适的毒素制剂和剂量及精准的注射技巧。

为满足临床医师学习肉毒毒素注射治疗的相关知识和注射技术，在继《面部密码 肉毒毒素注射手册》一书出版后我们编写了这本《身体密码 肉毒毒素注射手册》，并特邀康复、神经、整形美容、泌尿、皮肤等领域的肉毒毒素治疗专家，把各自的长期肉毒毒素应用经验和体会写出来，为初学者和有一定基础的医务人员提供一本简明、实用的操作手册。该书从基础出发，涉及临床各个角度，强调正确地诊断和定位，选择合适的毒素和剂量及精准的注射技巧。本书特点为图文并茂、通俗易懂、简便实用。由于知识、经验及时间的局限，难免有疏忽不当之处，恳切希望广大读者批评指正。

胡兴越



序言  
3

彭贤礼

从美国整形美容外科 (ASAP) 17 年来的年度统计资料以及笔者每年参加全世界的各种大型医学美容会议 (例如 IMCAS Paris, AMWC, EADV meeting) 所总结的经验来看全球美容整形的发展趋势, 低侵入性或是非侵入性的微整形类技术的需求日渐庞大且发展力度强劲。而肉毒毒素注射目前是稳坐微整形治疗技术第一名的宝座。

肉毒毒素, 可以说是世界上最毒的物质之一, 但是现在却成为美容圣品! 根据全球药品市场占有率最高的艾尔建公司的资料显示, 该公司每年销

售的数百万瓶肉毒毒素产品中, 所含的肉毒毒素总量大约是 1g, 这么微量的毒素, 居然可以造福全世界数百万到数千万的人群, 真是个剧毒变圣品的典型例子!

肉毒毒素如此受欢迎的最重要原因是效果显著, 肉毒毒素目前已经可以应用于在数十种不同的临床适应证, 且不断有新的临床应用文献报道。笔者连续 2 年 (2015—2016) 在皮肤及美容外科国际联盟 (DASIL, The



Dermatological & Aesthetic Surgery International League) 年度医学大会上发表肉毒毒素的最新临床应用 (Update Toxin 2015& Update Toxin 2016), 深感此方面的进展非常快速!

此次我非常荣幸, 获邀参与这本由两岸专家共同编写的《身体密码 肉毒毒素注射手册》, 书中各个章节的内容全面而详细地解析了肉毒毒素的最新临床应用。因为肉毒毒素治疗, 毕竟是属于医疗的领域, 操作者需要了解产品、解剖学知识以及有精准的注射技巧才能达到最佳的疗效, 并减少潜在的副作用。这是一本从事医学美容专业的医师都应该阅读的参考书, 我在此非常郑重地将之推荐给大家, 相信这本书一定会给您很多实际的帮助!

祝大家阅读愉快, 收获满满!

彭贤礼

推荐序 / 004

序言 1 / 005

序言 2 / 006

序言 3 / 008

- 第一章 肉毒毒素与肌肉痉挛 / 001
- 第二章 肉毒毒素与基础研究 / 005
- 第三章 靶肌肉痉挛的评定 / 010
- 第四章 靶肌肉的定位方法 / 013
- 第五章 靶肌肉定位的常用设备介绍 / 018
- 第六章 上肢肌肉注射技巧 / 022

- 第七章 下肢肌肉注射技巧 / 054
- 第八章 泌尿系统相关疾病 / 079
- 第九章 肌肉相关疾病 / 086
- 第十章 肉毒毒素与其他痉挛问题 / 106
- 第十一章 肉毒毒素在儿童脑瘫中的应用 / 126
- 第十二章 肉毒毒素治疗抑郁症 / 147
- 第十三章 腋下多汗症 / 153
- 第十四章 手部多汗症 / 157
- 第十五章 肉毒毒素瘦小腿 / 161
- 第十六章 激光联合肉毒毒素治疗 / 164
- 第十七章 肉毒毒素联合玻尿酸治疗以及其他肉毒毒素联合治疗手段 / 166
- 第十八章 肉毒毒素与瘢痕的治疗 / 171

后记 / 174



# 第一章 肉毒毒素与肌肉痉挛

## 肌肉痉挛的概述

肌肉痉挛是上运动神经元综合征的主要表现之一，也是许多上运动神经元损害患者严重失能的重要原因。肌肉痉挛是指由于丧失了锥体束下行性控制，脊髓牵张反射亢进，肌肉张力增高，导致频率依赖性肌肉过度收缩。痉挛是一种病理生理状态。

关于肌肉痉挛的准确定义，目前国际上尚未有统一意见。早在1980年，Lancet提出痉挛的定义为：以速度依赖性的牵张反射增强、腱反射亢进为特点的运动障碍，属于上运动神经元综合征。这个定义是目前最为广泛接受的定义。上运动神经元综合征有4个特征表现：牵张反射增强（痉挛）、下肢屈肌反射释放出现的病理征阳性、手指灵活精细运动丧失和肌肉无力。1994年Young等学者将痉挛定义为“以速度依赖性的牵张反射增强为特征的运动障碍，源于异常的脊髓内原始传入冲动过程”。这个定义是相对狭隘的，不能涵盖痉挛的所有表现。2005年Pandyan把痉挛的定义扩展修订为“痉挛是一种感觉运动控制障碍，由上运动神经元损害所致，表现为简短的或连续的肌肉不随意激活”。因此对于痉挛的定义，随着认识的逐步深入还需要不断地进行完善。

另外一个需要强调的概念就是“肌肉过度活跃（Over Activity）”。肌肉过度活跃是指肢体运动或身体/心理应激时诱发的速度依赖性肌肉张力过高，收缩力过强，致使关节活动的灵活性不同程度地降低的肌肉病理生理状态。与肌肉痉挛相比，肌肉过度活跃中强烈收缩的程度相对较低。Sheean按照病理类型将肌肉过度活跃分成3类：脊髓反射增强、传出冲动不完全依赖于外周的传入反馈和随意肌肉活动障碍。在治疗时，对肌肉过度活跃和痉挛进行鉴别和区分是非常重要的。

常见的肌肉痉挛类型，根据不同的病变部位可以分为3类：

### 1. 脑源性痉挛

脑源性痉挛多见于脑卒中、脑外伤、肿瘤和脑瘫等疾病。一般在发病后4周内出现。主要特点包括：单突触传导通路的兴奋性增强、反射活动快速建立和抗重力肌过度兴奋



并形成偏瘫的异常姿势。临床上脑源性痉挛表现为肌张力持续增高状态，通过反复缓慢的牵张刺激可以获得暂时的缓解。痉挛导致肢体的协调障碍，使得精细活动的能力下降，尤其在步行时表现得更为突出。由于上肢屈肌群、下肢伸肌群的痉挛，患者表现为上肢屈曲内收、下肢固定伸展的跨栏、划圈步态。

## 2. 脊髓源性痉挛

脊髓源性痉挛多见于脊髓损伤的患者，痉挛多在发病后3个月左右出现。脊髓损伤可波及上运动神经元和与之形成突触的中间神经元、下运动神经元。中间神经元以上的损伤可以引起损伤平面以下的肢体痉挛。脊髓源性的痉挛表现为节段性的多突触通路抑制的消失、通过对兴奋刺激的积累兴奋状态缓慢增高、从一个节段的传入冲动可以诱发多个节段的反应、屈肌和伸肌都可出现过度兴奋。脊髓源性的痉挛极易被皮肤刺激所诱发。有研究显示，不完全性脊髓损伤（ASIA 分级 B 级、C 级）反而比完全性脊髓损伤（A 级）更加容易引起痉挛。

## 3. 混合性痉挛

混合性痉挛多见于多发性硬化等疾病。该病累及脑白质和脊髓的轴突，出现运动通路不同水平的损害而导致出现痉挛的症状和体征，可出现全身性、区域性和局灶性痉挛表现。

手法检查是临床上评定肌肉痉挛类型的主要方法。手法检查是检查者根据被动运动受试者关节时所感受到的阻力来进行分级评定。常用的方法为修订的 Ashworth 痉挛分级。除了手法评定方法之外，还可用生物力学评定方法（如钟摆试验、便携式测力计方法、等速装置评定方法或步态分析）、电生理评定方法等（如 H- 反射法、F- 波测量）。痉挛时 H- 反射亢进，F- 波波幅升高，但其临床意义还不确定，信度有待研究。

# 肌肉痉挛的处理原则

肌肉痉挛对患者的影响包括：增加运动的阻力，使随意运动难以完成；由于阻力增加，运动迟缓，控制不良，难以完成精巧的动作；由于反应迟钝，动作协调困难，容易摔倒；强直痉挛，不便护理，且易发生压疮等并发症；影响步态和日常生活活动。但是在某些情况下痉挛对患者有利，例如维持站立稳定，坐轮椅时保持躯干姿势，因此治疗痉挛时不能过度。痉挛的处理主要包括：

## 1. 解除诱因

治疗肌痉挛之前要尽量消除诱发肌痉挛的因素，如发热、结石、尿路感染、压疮、疼痛、便秘和使用加重肌痉挛的药物等。

## 2. 姿势和体位

某些姿势可减轻肌痉挛，如脑卒中的卧位抗痉挛模式、脑瘫患儿的正确抱姿、脊髓损伤患者的斜床站立等。

## 3. 物理治疗

物理治疗包括温度疗法、水疗、主动运动、康复手法、肌电生物反馈、电刺激等。



挛肌的拮抗肌适度的主动运动对痉挛肌产生交互性抑制作用，如肱二头肌痉挛可练习肱三头肌的主动和抗阻收缩，股内收肌痉挛可练习髂外展肌的主动和抗阻收缩等。康复手法包括被动运动与按摩、深而持久的肌肉按摩、温和地被动牵张痉挛肌，康复手法可降低肌张力，但效果仅能维持数十分钟。被动运动时结合利用某些反射机制来降低肌张力，如被动屈曲足趾可降低肌张力，利于被动屈膝。

#### 4. 矫形器

如用于内收肌痉挛的外展支架，用于屈肘肌痉挛的充气压力夹板等。其作用除了能防止肌痉挛的加重外，还能防止挛缩，应积极使用。

#### 5. 药物

(1) 丹曲林（硝苯呋海因），可抑制梭内外肌的肌肉细胞膜。

(2) Diazepam 安定，可作用于脊髓脑干控制痉挛，有效阻断脊髓内和上位神经元以 a-GABA 为传导物质的突触。

(3) 巴氯芬： $\beta$ -4 氯苯基  $\gamma$ -氨酪酸，突触前抑制的神经递质 GABA 的 B 型受体的激动剂。

(4) 其他药物：吗啡、哌替啶等可激动阿片受体，可阻止伤害性刺激的传入，在镇痛的同时也可减轻肌痉挛。可乐定和替扎尼定（Tizanidine）是  $\alpha$ 2 肾上腺素能激动剂，能恢复髓内的各种去甲肾上腺素的抑制，对缓解肌痉挛有效，但不如巴氯芬（Baclofen）疗效好。

#### 6. 神经溶解技术（Neurolysis）

采用石炭酸或酒精注射，以溶解破坏神经轴索，降低或阻止神经冲动的传递，从而减轻肌肉痉挛。

#### 7. 化学去神经技术（Chemodenervation）

在运动点注射肉毒毒素，肉毒毒素可迅速地与神经肌接头的胆碱能突触前受体结合，阻滞神经突触兴奋传导的钙离子内流，使乙酰胆碱释放发生障碍，从而引起较持久（3~6 个月）的肌肉松弛作用。

#### 8. 手术

严重的肌肉痉挛经较长的非手术治疗无效时，可选用手术治疗。常用方法包括选择性脊神经后根切断术（SPR）、肌腱延长术及神经切断术等。

## 肉毒毒素与肌肉痉挛的处理

肌肉痉挛状态的治疗目标是促进康复、提高 ADL 能力、保持肌肉长度、维持肢体的正常位置、防止发生继发性软组织缩短以及减轻疼痛。主要的治疗方法是牵拉肌肉，在两次理疗和手法治疗的间隔期打夹板 / 戴矫形器，可以长期保持肌肉的伸展状态。肉毒毒素通过防止神经末梢突触前膜内乙酰胆碱的释放而阻滞神经肌肉接头处神经冲动的传递，从而起到缓解肌肉痉挛的作用。注射肉毒毒素有助于进行上述肌肉牵拉治疗，由



于肉毒毒素能够使目标肌肉出现暂时的无力和松弛，从而在牵拉肌肉时比较容易，因此可以减轻造成痉挛状态的神经源性因素和生物力学因素。同时由于肉毒毒素的作用局限，因此可以避免口服抗痉挛药物对患者的不利影响。

由于肉毒毒素本身只能减轻造成痉挛状态的神经源性因素，肉毒毒素治疗痉挛状态要想取得成功，就必须具备两个关键的条件：肌肉过度活动必须相当明显；注射肉毒毒素后必须进行恰当的牵拉治疗和 / 或打夹板，以达到最大的肌肉松弛。

肉毒毒素在注射后 12h 内由神经肌接头摄取，激活状态下的神经肌肉接头比静息状态下的神经肌肉接头更易于吸收肉毒毒素。因此我们强调，在注射肉毒毒素后要强化肌肉主动收缩训练和被动牵张训练，以最大限度激活肌肉，加强肌肉对药物的摄取。肉毒毒素经过 4~7 天或更长时间逐渐产生临床作用；肉毒毒素对突触传递的影响所持续的时间是 12~16 周，有时更长；在停用肉毒毒素后，无力的肌肉可逐渐恢复活性。肉毒毒素作为一种生物大蛋白，如频繁、大剂量注射，可导致患者体内产生抗体，从而对肉毒毒素产生继发性无反应。因此一般建议重复注射的间隔时间不要少于 3 个月。

应用肉毒毒素治疗肌肉痉挛时，常见的不良反应发生于注射后 2 ~ 4 周，且都有自限性。常见的不良反应包括局部肌肉无力、“流感样”症状、吞咽困难、呼吸衰竭、自主神经功能障碍、皮疹及过敏反应。有文献研究报道，不含明胶的肉毒毒素无皮肤过敏反应发生。由于氨基糖苷类抗生素、阿奇霉素或其他影响神经肌肉传导的药物（如筒箭毒碱型肌松剂），可加强肉毒毒素的作用，因此使用肉毒毒素期间应禁用上述药物。

目前已有大量的研究及指南指出，在使用肉毒毒素治疗肌肉痉挛时，为了取得最大的投入 - 产出效益比，临床医生必须考虑以下几点：

(1) 应用肉毒毒素以前，要制订行之有效的康复治疗计划，解除所有伤害性刺激及诱发肌肉痉挛状态的因素。

(2) 选择合适的患者，要求有局灶性肌肉痉挛状态、多灶性肌肉痉挛状态及部分区域性肌肉痉挛状态，具有明显肌肉活动过度。

(3) 多学科综合治疗小组达成一致。多学科综合治疗小组应对肌肉痉挛状态的总体治疗策略、靶肌肉治疗的优先次序、后续治疗计划及评价治疗效果的方法达成一致。

(4) 选择合适的肉毒毒素注射方法：靶肌肉的定位可选用如下方法，EMG 或神经 / 肌肉电刺激器、超声引导等影像技术。

(5) 靶肌肉的选择：找出出现问题的原因是制订治疗计划的根本所在。治疗人员必须区分肌肉痉挛状态和肌肉无力，虽然它们都能引起肢体畸形，但是其治疗却大不相同；肌肉痉挛状态通常会累及几块肌肉，综合治疗小组要根据预定治疗目标，考虑哪些肌肉在活动中占主导地位；治疗人员要熟悉主要功能障碍累及的肌肉及表现。

(胡兴越 吴涛)



## 第二章 肉毒毒素与基础研究

肉毒毒素 (Botulinum Neurotoxin, BoNT) 是由肉毒梭状芽孢杆菌在缺氧条件下产生的一种细菌外毒素, 属于神经毒素, 是已知最致命的物质之一。尽管它有极强的致命性, 但如果能够精准注射合适的剂量, 也能够有效缓解多种病症。自 20 世纪 80 年代首次将 BoNT 成功应用于治疗斜视后, 其应用逐渐拓展到神经系统、消化系统、泌尿系统、美容整形、康复医学等多个领域, 并有研究尝试将其用于治疗顽固性疼痛、腺体过度分泌、雷诺综合征、抑郁症等疾病。

### 1. 肉毒毒素的应用历史

最早于 19 世纪, BoNT 作为一种毒物被大家所认识, 它由专性厌氧菌——肉毒梭状芽孢杆菌分泌, 存在于多种食物中, 尤其是肉类食物。人们由于食用被 BoNT 污染的食物而导致 BoNT 中毒。1820 年, 德国医生 Justinus Kerner 通过对这种食源性的中毒进行描述, 提出被污染的食物中存在一种毒素可导致骨骼肌及平滑肌的瘫痪。1822 年, 通过对 BoNT 中毒的病例进行分析及尸体解剖研究, 他提出 BoNT 的假设, 并根据肉毒毒素中毒患者的运动功能受损而感觉传导保留的情况, 提出 BoNT 可用于治疗舞蹈病及其他神经系统疾病的假设。20 世纪 70 年代, 美国眼科医生 Alan Scott 在寻求替代手术治疗儿童斜视的新方法时, 发现 BoNT 是最佳的治疗选择。1977 年, 他成功完成了第 1 例斜视患者的 BoNT 注射治疗。至 1982 年 Alan Scott 及其团队发现 BoNT 对眼球震颤、眼睑痉挛、偏侧面肌痉挛甚至痉挛状态均有治疗效果, 并具有可逆性及良好的耐受性。随后, 多种 BoNT 产品问世并在临床多个领域展开应用。

### 2. 肉毒毒素的结构及作用机制

根据 BoNT 抗原性的不同, 目前人们已知有 8 种血清型肉毒毒素并以字母顺序来为其命名 (A~H), 不同的菌株产生不同血清型的毒素。1919 年, 通过对 BoNT 中毒事件中分离出的肉毒杆菌菌株进行分析, 首先鉴定出两种不同的 BoNT, 分别命名为 A 型肉毒毒素及 B 型肉毒毒素, 随后陆续报道了 C 型肉毒毒素 (1922 年)、D 型肉毒毒素 (1928 年)、E 型肉毒毒素 (1936 年)、F 型肉毒毒素 (1960 年)、G 型肉毒毒素 (1970 年) 及 H 型肉毒





毒素(2014年),不同血清型之间的氨基酸序列不同。

细菌最初合成的毒素是无活性的单链,通过蛋白酶的修饰作用而具有活性。活性BoNT分子量为150 kDa,由50kDa的轻链(Light Chain, LC)及100 kDa的重链(Heavy Chain, HC)通过二硫键连接成为活性双链。所有血清型BoNT都具有3个分子量基本相同但功能不同的区域:HC的氨基端(50kDa, HN)为易位区、HC的羧基端(50kDa, HC)为受体结合区、LC为催化区域。BoNT通过受体结合区域与神经末梢受体结合,形成内吞小体进入神经末梢胞质。在神经末梢表面存在两类受体:一类为低亲和力、高密度的神经节苷脂,如GT1b、GD1b(GT1b可以与所有类型的BoNT结合);另一类为高亲和力、低密度的特异性蛋白受体,如突触囊泡蛋白2(Synaptic Vesicle 2 proteins, SV)、突触结合蛋白(Synaptotagmins)。SV有3种亚型,SV2A、SV2B和SV2C。A型BoNT可与3种SV受体结合,而E型BoNT受体为SV2A及SV2B,SV蛋白也是F型BoNT的受体。Synaptotagmins有两种亚型(Syt I和Syt II),为B型BoNT及G型BoNT的受体。神经节苷脂主要使毒素蛋白在神经末梢表面聚集,BoNT通过与特异性受体结合后进入细胞,完成内化过程。C型BoNT、D型BoNT仅需神经节苷脂受体。

内化的内吞小体在ATP酶的作用下,易位区插入脂质双分子层形成细小通道,催化区即LC通过此通道进入神经末梢细胞质内。LC是一种锌钛链内切酶,可以水解可溶性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,影响突触囊泡与突触前膜融合及神经递质的释放(图2-1)。SNARE蛋白复合体是囊泡膜与神经末梢细胞膜结合的必需成分,包含3种蛋白:突触相关膜蛋白(VAMP)、突触融合蛋白1(Syntaxin1)和突触小体相关蛋白25(SNAP-25)。不同血清型的毒素,其水解的目标蛋白亦不相同。A型肉毒毒素、E型肉毒毒素作用于SNAP-25,B型肉毒毒素、D型肉毒毒素、G型肉毒毒素、F型肉毒毒素水解VAMP,C型肉毒毒素可水解Syntaxin1和SNAP-25。这些蛋白一旦被毒素水解,含有乙酰胆碱等神经递质的囊泡释放将受到抑制,导致神经-肌肉信号传递发生障碍,达到化学性去神经支配的作用。

### 3. 肉毒毒素的持续作用机制

肉毒毒素的特点之一为其作用具有可逆性,并且不同血清型的肉毒毒素作用持续的时间不同,其中E型肉毒毒素最短,为2~4周,B型肉毒毒素持续时间为2~4个月,A型持续时间最长,为4~6个月。肉毒毒素持续作用的机制可能与肉毒毒素的LC部分在神经末梢持续作用有关。LC要持续发挥作用必须避免体内蛋白降解系统对它的清除作用:即泛素-蛋白酶系统(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)及溶酶体-自噬系统(Lysosomal-Autophagy System, LAP)。溶酶体-自噬系统主要是移除或消化细胞内破损的某些细胞器或大分子聚集物,可以非特异性清除LC分子。泛素-蛋白酶系统是一个多步骤反应过程,通过这一过程,细胞以高度特异方式对不需要的蛋白进行降解。UPS在特异性蛋白降解中发挥主要作用(图2-1)。