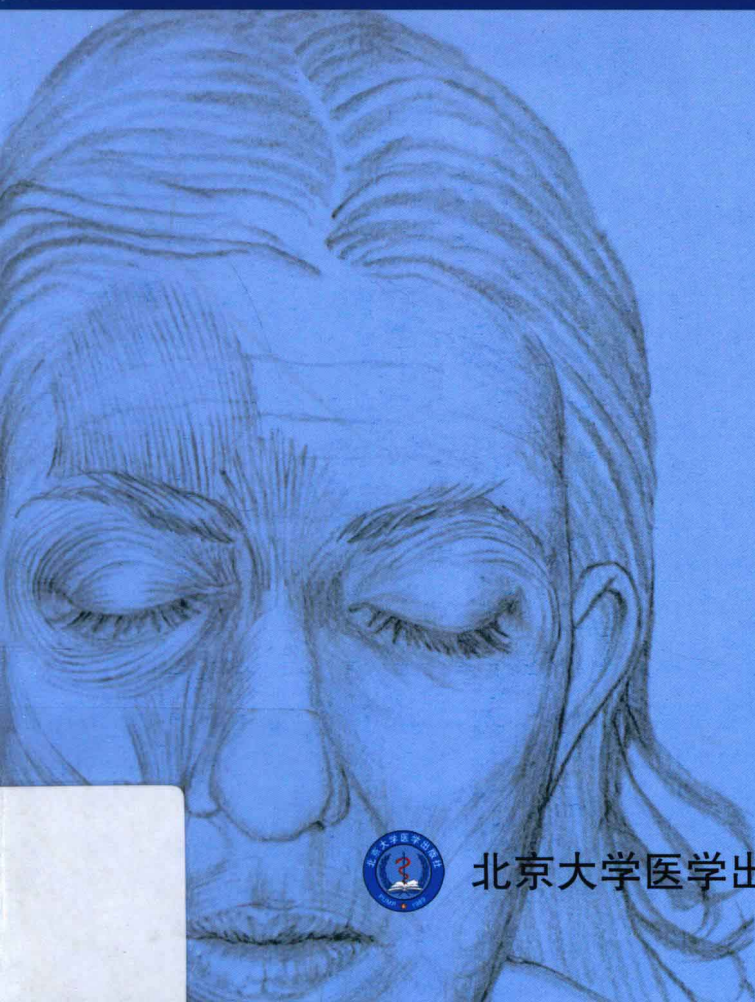


# 肉毒毒素治疗手册

Manual of Botulinum Toxin Therapy

原著 Daniel Truong  
Dirk Dressler  
Mark Hallett

主译 李铁山



北京大学医学出版社

CAMBRIDGE

# 肉毒毒素治疗手册

Manual of Botulinum Toxin Therapy

原 著 Daniel Truong

Dirk Dressler

Mark Hallett

主 译 李铁山

副主译 高正玉 刘志华 刘树国 王 琳

北京大学医学出版社

# ROUDU DUSU ZHILIAO SHOUCE

## 图书在版编目 (CIP) 数据

肉毒毒素治疗手册 / (英) 张 (Truong, D.) 等著 ; 李铁山等译.

—北京 : 北京大学医学出版社, 2012. 11

书名原文: Manual of Botulinum Toxin Therapy

ISBN 978-7-5659-0464-6

I. ①肉… II. ①张… ②李… III. ①肉毒毒素-药物治疗-手册  
IV. ①R453.9-62②R996.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 235196 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2012-6725

Manual of Botulinum Toxin Therapy

ISBN 9780521694421

by Daniel Truong

First published by Cambridge University Press 2009.

All rights reserved.

This Simplified Chinese edition for the People's Republic of China is published by arrangement with the Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

© Cambridge University Press & Peking University Medical Press 2012.

This book is in copyright. No reproduction of any part may take place without the written permission of Cambridge University Press or Peking University Medical Press. This edition is for sale in the mainland of China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan, and may not be bought for export therefrom.

此版本仅限中华人民共和国境内销售, 不包括香港、澳门特别行政区及中国台湾。不得出口。

## 肉毒毒素治疗手册

---

主 译: 李铁山

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 奋 责任校对: 杜 悦 责任印制: 苗 旺

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 14 字数: 330 千字

版 次: 2012 年 11 月第 1 版 2012 年 11 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0464-6

定 价: 58.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 译 者

(按姓氏拼音排序)

- 陈修平 青岛大学医学院附属医院康复二科  
高正玉 青岛大学医学院附属医院康复二科  
郭庆杰 滨州人民医院康复科  
李铁山 青岛大学医学院附属医院康复二科  
厉欢松 宁波市第二医院康复科  
刘树国 山东省胶南市人民医院内一科  
刘志华 青岛市中心医院康复科  
沈娜娜 青岛大学医学院附属医院康复二科  
宋云辉 威海市经区医院神经内科  
汤乃苏 青岛大学医学院附属医院康复二科  
王 琳 青岛大学医学院附属医院康复二科  
王青青 东营市人民医院康复科  
吴继霞 青岛大学医学院附属医院黄岛分院产科  
杨志杰 青岛大学医学院附属医院康复二科  
于大君 青岛中西医结合医院神经内科  
张洪翠 文登整骨医院康复科

**Vito Annese**

Department of Medical Sciences, Unit of GI Endoscopy, IRCCS Hospital "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italy

**Mary S. Babcock**

Department of Orthopedics and Rehabilitation, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, USA

**Reiner Benecke**

Department of Neurology, University of Rostock, Rostock, Germany

**Alfredo Berardelli**

Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute (IRCSS), Sapienza, University of Rome, Rome, Italy

**Roongroj Bhidayasiri**

Division of Neurology, Chulalongkorn University Hospital, Bangkok, Thailand; The Parkinson's and Movement Disorder Institute, Fountain Valley, CA, USA; Department of Neurology, UCLA Medical Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

**Hans Bigalke**

Institute of Toxicology, Medizinische Hochschule, Hannover, Germany

**Allison Brashear**

Department of Neurology, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston Salem, NC, USA

**Francisco Cardoso**

Departamento de Clínica Médica, Setor de Neurologia Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

**Carlo Colosimo**

Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute (IRCSS), Sapienza, University of Rome, Rome, Italy

**Cynthia L. Comella**

Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

**Chandi Prasad Das**

Department of Neurology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

**Dirk Dressler**

Department of Neurology, Hanover Medical School, Hanover, Germany

**Dennis D. Dykstra**

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

**Frank J. Erbguth**

Department of Neurology, Nuremberg Municipal Academic Hospital, Nuremberg, Germany

**Karen Frei**

The Parkinson's and Movement Disorder Institute, Orange Coast Memorial Medical Center, Fountain Valley, CA, USA

**Jürgen Frevert**

Institute of Toxicology, Medizinische Hochschule, Hannover, Germany

**Dee Anna Glaser**

Department of Dermatology, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

**H. Kerr Graham**

University of Melbourne, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia

**Daniele Gui**

Department of Surgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Rome, Italy



**Mark Hallett**

Human Motor Control Section, NINDS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

**Henning Hamm**

Department of Dermatology, University of Wurzburg Wurzburg, Germany

**Bahman Jabbari**

Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

**Joseph Jankovic**

Parkinson's Disease Center and Movement Disorder Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

**Amy M. Lang**

Department of Rehabilitation Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

**Rainer Laskawi**

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Gottingen, Gottingen, Germany

**Markus K. Naumann**

Department of Neurology, Klinikum Augsburg, Augsburg, Germany

**Arno Olthoff**

Department of Phoniatics and Pediatric Audiology, University of Gottingen, Gottingen, Germany

**Mayank S. Pathak**

The Parkinson's and Movement Disorder Institute, Orange Coast Memorial Medical Center, Fountain Valley, CA, USA

**Diana Richardson**

Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

**Peter Roggenkaemper**

Department of Ophthalmology, University of Bonn, Bonn, Germany

**Brigitte Schurch**

Neurourology, Spinal Cord Injury Centre, University Hospital Balgrist, Zurich, Switzerland

**Alan B. Scott**

Smith Kettlewell Eye Research Institute, San Francisco, CA, USA

**James K. Sheffield**

Parkinson's Disease Center and Movement Disorder Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

**Stephen D. Silberstein**

Jefferson Headache Center, Thomas Jefferson University Philadelphia, PA, USA

**Ann Tilton**

Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

**Dorina Tiple**

Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute (IRCSS), Sapienza, University of Rome, Rome, Italy

**Daniel Truong**

The Parkinson's and Movement Disorder Institute, Orange Coast Memorial Medical Center, Fountain Valley, CA, USA

## 致 谢

---

感谢我的父母 Te Truong 和 Cam Tran，他们为了我牺牲了很多；感谢我的妻子 Diane Truong，她对我的事业给予了无怨无悔的支持；感谢我的老师 Stanley Fahn 和 Edward Hogan，他们把我领入神经科学的大门；感谢 Victor Tsao 和 Suzanne Mellor，他们的支持和学识对我帮助很大。最后，我感谢所有的患者，我从他们那里学到了很多。

**DT**

我非常感谢我的同事与我一起讨论，也感谢患者对我的鼓励，更多的是要感谢我的妻子，Fereshte Adib Saberi 医生，她的专业和情感支持对我很重要。

**DD**

我要感谢本书的编写者，感谢我妻子的长期支持，也非常感谢参与研究的患者，他们帮助了别人，也帮助了自己。

**MH**

## 原著序言

---

在肉毒毒素首次被应用于人类 30 年后，该药物的应用领域已经扩展到相当多的其他疾病。最初，我很难想象该药可以被应用于胃肠道、膀胱壁、多汗症、流涎和流泪增多，也想象不到它在美容领域有如此广泛的应用。

但是，从 Kerner 对肉毒毒素中毒的描述中可以看出，该毒素对人体的各方面都是有影响的。对于偏头痛和疼痛的治疗是全新的，最初很难想象到。可以肯定地说，肉毒毒素更进一步的有价值的应用将被陆续发现。

本书的作者中，许多是该药物新应用领域的创始人，他们在书中对他们擅长的领域进行了讲解，带给我们也带给患者许多安全、有效的应用该药的方法。

**Alan B. Scott, San Francisco**



## 原著前言

---

肉毒毒素治疗因在医学领域中的广泛应用而成为令人振奋的治疗手段。因为肉毒毒素必须局部注射，所以医师必须掌握一定的技巧，以将药物注射到病变部位，使药物发挥最大的效果。

有时，不需要采用肌电图引导，仅用简单的注射就可以了。有些医生对注射治疗尚不熟悉，一本简单的解剖图谱或者一本肌电图手册不能解决医生面临的所有问题，这就是我们编写这本书的原因。

在本书中，我们汇集了国际上在肉毒毒素应用领域的知名专家，对如何精确地应用肉毒毒素进行指导。本书的重点放在治疗技术上，配有丰富的图示以利于读者理解。本书可以当做辅助教材使用，也可以是放于床头的快速浏览书籍。

我们非常感谢本书的各位编者，相信读者在使用本书指导临床治疗时会发现它的价值。

我们也特别感谢帕金森病和运动障碍协会（Parkinson's and Movement Disorders Foundation）为本书的插图提供了支持，剑桥大学出版社的 Anne Kenton 和 Laura Wood 孜孜不倦的准备工作、Mary Ann Chapman 提供了很多好的建议并且一直鼓励我们。我们也非常庆幸有如此智慧和耐心的神经病学专家兼艺术家，Mayank Pathak 医生，他为本书绘制了所有的原创性的解剖图示。经过三年的准备工作，本书的出版堪称完美。我们也对家人和朋友对我们的支持和理解表示感谢。

**Daniel Truong, M. D. , Dirk Dressler, M. D. 和 Mark Hallett, M. D.**

## 译者前言

---

我上大学时，在学生当中流传着一句话：“金眼科，银外科，稀里糊涂大内科。”神经内科因为还有可以进行逻辑推导的定位诊断而受到学生们的喜爱，毕业时，我有幸留在了可以进行推理的神经科，结果发现神经科治疗的效果真是差强人意。从那时起，我就坚定了信念，要探索神经系统疾病领域的有效治疗手段。近20年过去了，大内科取得了长足的进步，早已不是“稀里糊涂”的时代；而神经科的治疗也取得了长足的进步，肉毒毒素治疗就是其中最让人振奋的进步。

1999年，我在北京进修期间，得知北京协和医院举办第二届肉毒毒素治疗培训班，听说肉毒毒素治疗还是有些效果的，便欣然前往。当看到它应用于患者所展现出的神奇疗效时，我决定将它作为未来探索的方向。师傅领进门，修行靠个人，十几年来，我非常辛苦地积攒着治疗经验，从患者的进步和改善中体会医者仁心。

2004年，我举办了首届“肉毒毒素治疗肢体痉挛学习班”，学员们觉得收获很大。从那时起，该学习班已经连续举办8年了。我想，我乐此不疲地举办学习班的主要动力还是展示肉毒毒素治疗的神奇效果，让更多同道加入进来，为更多患者解除病痛。

《肉毒毒素治疗手册》一书对肉毒毒素在许多新领域的应用进行了讲解，图文并茂，便于理解；另外，本书携带方便，可以作为工具书使用，非常适合临床医生使用。将其翻译成中文，希望能对我国的肉毒毒素治疗方面起到推动作用。我们的翻译水平有限，尽管有良好的愿望，也可能会有错译之处，还请读者指正。

李铁山

# 目 录

1	肉毒毒素用于治疗前的历史	1
2	肉毒毒素的临床发展历史	10
3	肉毒毒素的药理学特性	14
4	肉毒毒素的免疫学特性	24
5	颈部肌张力障碍的治疗	29
6	偏侧面肌痉挛的治疗	45
7	眼睑痉挛的治疗	50
8	口下颌肌张力障碍的治疗	53
9	手部局灶性肌张力障碍的治疗	60
10	肉毒毒素在眼科的应用	76
11	喉肌过度活动综合征的肉毒毒素治疗	84
12	肉毒毒素在耳鼻喉科的应用	92
13	痉挛状态	100
14	肉毒毒素在婴儿痉挛性脑瘫中的应用	114
15	多汗症	122
16	肉毒毒素在美容中的应用	131
17	肉毒毒素在胃肠道方面的应用	142
18	肉毒毒素治疗泌尿系统疾病	152
19	肉毒毒素在肌肉骨骼疼痛和关节炎中的应用	160
20	肉毒毒素用于治疗各种头痛	174
21	肉毒毒素治疗足底筋膜炎	183
22	肉毒毒素治疗僵人综合征	187
23	抽动症及特发性手部、头部震颤的肉毒毒素治疗	194
24	开发新一代肉毒毒素药物	203

# 肉毒毒素用于治疗前的历史

Frank J. Erbguth

尽管肉毒杆菌中毒事件很少见，但它的高致死率使它在公众和医学界的关注度很高。在美国平均每年有 110 例中毒案例的报道，其中 25% 是食物源性肉毒毒素中毒，72% 婴儿型肉毒毒素中毒，其余的是创伤性肉毒毒素中毒。超过两人或者两人以上的突发性肉毒杆菌中毒一般是由于食用被污染的罐头食品造成的。

## 古代的肉毒杆菌中毒

人类饱受肉毒毒素毒害之苦的历史可以追溯到公元前，只要人类开始保存和储藏食物，其中就有一些特定的环境适合肉毒杆菌的生长和繁殖。比如在盐水桶里储藏的火腿、不干燥的鲑鱼、压在柳木桶里发酵的鳟鱼、放在旧的马皮囊里没有加盐的鲟鱼卵、在不通风室内未充分熏制的火腿和鱼、没有完全煮熟的血肠 (blood sausages)，都有可能存在肉毒杆菌。

然而，古代的知识水平没法找出致命的麻痹疾病与食用肉毒杆菌和污染的食物之间的因果关系。只有一些历史资料从侧面反映出一些食物中毒的部分原因是由肉毒杆菌引起的。例如，在 Louis Smith 报道肉毒中毒的教科书里有记载，在公元 10 世纪的时候，拜占庭王朝的 Leo IV (886—911) 颁布过禁止生产血肠的法令 (斯密斯, 1977)。这条法令的起源可能是因为一些食物中毒案例与食用血肠有关，从而引起重视。而且，古代萨满教僧人给印度王公杀死自己私敌时用到肉毒杆菌的致命配方是：在邀请仇人的宴会上，把在隔绝空气情况下干燥的血肠中提取出来的无味粉末放在仇人的食物里面。毒素在人体内有数天的潜伏期，即在离开谋杀现场几天后发病身亡，所以主谋不会被怀疑。

## 18 世纪和 19 世纪德国肉毒杆菌中毒大爆发

在德国，精确地记载肉毒杆菌存在的文献出现在两个世纪之前，当时食用了不正确方法储存的香肠而致死的人，遍布德国西南部的符腾堡州 (Württemberg)。这个邻近斯图加特的地区发展成为 18、19 世纪肉毒杆菌调查的重点地区。1973 年，在德国西南地区一个叫 Wildbed 的小村子里发生了第一次记载最详细的肉毒杆菌中毒爆发，13 人中 6 人死亡。根据所有遇难者都是瞳孔放大这个现象，官方的医学推断是阿托品中毒。然而，在有争议的科学讨论中，提议者的观点是在 Wildbed 这个小村子发生的致命疾病是由于食用当地一种叫“布伦森”(blunzen) 的食品引起的。这种食物的做法是在烹饪

过的猪胃里装满血和调料，所以“香肠毒素”这个术语就被提出来了。

在 18 世纪末的德国西南部，被怀疑是香肠毒素中毒的案例数量增加很快。拿破仑战争（1795—1813）引起的贫困造成了对农村食品卫生的忽视。1802 年 7 月，Wildbad 政府发布了一则“食用烟熏血肠食品有害”的公告。1811 年 8 月，符腾堡州的斯图加特政府的医疗部门再次集中力量解决“香肠毒素”的问题，认为是“氢氰酸”引起的中毒，当时认为就是“普鲁士酸”，然而 Tübingen（医疗系内部事务部门）毒素是否是普鲁士酸有争论，怀疑是生物毒素引起中毒。Tübingen 大学医学院的一位非常著名的医学教授 Johann Heinrich Ferdinand Autenrieth（1772—1835）要求政府收集全科医生（general practitioners）和卫生人员报道的食物中毒案例以便进行科学、系统的分析。Autenrieth 研究过这些报告之后，发表了一个“香肠毒素”症状的列表，并且加了注解。在文中，他把这种毒素归因于家庭主妇事件，因为她们没有把香肠放在沸水中煮足够长的时间，这样“香肠毒素”就难以被分解（Grüsser, 1998）。这个关于中毒症状的列表被作为公众布告分发出去，同时包括了其他食物中毒的典型症状，比如胃肠道症状、视物重影、瞳孔放大、肌肉麻痹。

1815 年，Hervenberg 村子一个卫生人员 J. G. Steinbuch（1770—1818），把一份记录 7 例因食用肝豌豆肠而中毒的报告送给了 Autenrieth 教授。其中 3 个病人死亡，Steinbuch 亲自对他们进行了尸检（Steinbuch, 1817）。

## Justinus Kerner 关于肉毒杆菌的观察数据和出版物（1817—1822）



图 1.1 Justinus Kerner；摄于 1855 年。

几乎和 Steinbuch 同时代，一个 29 岁的内科医生，同时是一个浪漫主义诗人的 Justinus Kerner（1786—1862）（图 1.1）发现了这种致命的食物中毒，后来一个小村子的卫生人员也发现了食物中毒。Autenrieth 认为 Steinbuch 和 Justinus Kerner 的两份报告非常精确和重要，决定发表在 1817 年的“*Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde*”（Tübingen 自然科学和药理学论文）杂志上（Kerner, 1817; Steinbuch, 1817）。

Kerner 还怀疑类似氢氰酸这样的无机毒素是香肠中的致命毒素，并推测它是一种生物毒素。之后他通过对病例进行深入的分析，在 1820 年发表了第一部关于“香肠毒素”的专著。在著作中，他总结了 76 个中毒病人的情况，并且给出了我们现在称为“肉毒毒素中毒”疾病的完整临床描

述。这本专著的名字叫“*Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödtlichen Vergiftungen durch den Genuß geräucherter Würste*”（有关符腾堡州频繁发生的食用烟熏香肠造成致命食物中毒事件的研究）。Kerner 比较了各种产生毒素的香肠类食品的制作方法和配料，发现配料有血、肝、肉、脑、脂肪、盐、胡椒粉、香菜、辣椒、生姜、面包。其中最常用的是脂肪和盐。因为盐被认为是无毒的，所以 Kerner 推测有毒的物质是由脂肪里产生的，所以称这种可疑物质为“香肠毒素”、“脂肪毒素”或者“脂肪酸毒素”。Later Kerner 比较“脂肪毒素”和其他已知毒素的相似性差异，比如阿托品、东莨菪碱、尼古丁、蛇毒之后，得出的结论是这种脂肪毒素很可能是生物毒素 (Erbguth, 2004)。

1822 年，Kerner 发表了第二部专著——*Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig-wirkenden Stoffes*, (《脂肪毒素或者脂肪酸毒素对动物各系统的影响，腐败的香肠毒性物质测试结果》)，(Kerner, 1822) (图 1.2)，其中包括 155 个肉毒中毒病人的验尸研究报告案例，并且对“香肠毒素”的原因给出了进一步的猜想。这部专著对所有肉毒杆菌中毒引起的自主神经紊乱，如肌肉症状、瞳孔放大、腺体分泌物减少、肠胃和膀胱麻痹进行了详细的临床描述。Kerner 还做了将从腐败香肠中的提取物喂食给各种动物（鸟、老鼠、兔子、青蛙、苍蝇、蝗虫、蜗牛）的实验，并亲自参与了这些高风险的试验。在他尝过一点香肠提取物之后说：“把这些提取物放到舌头上会造成上颚和咽喉部发干 (Erbguth & Naumann, 1999)。”

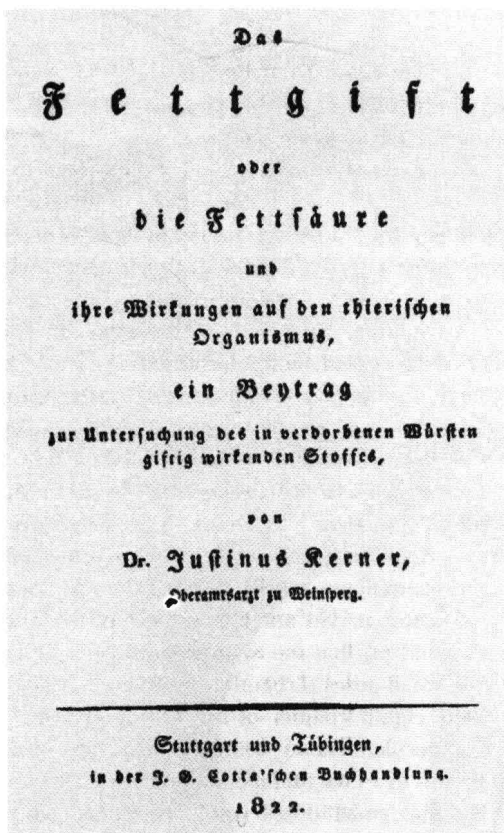


图 1.2 Justinus Kerner 关于香肠毒素的专著封面 (第 2 版), 1822 年。

Kerner 通过临床症状和自己的观察得出结论，这种毒素通过阻断运动和自主神经系统的信号传导而发挥作用 (Erbguth, 1996)。他总结说：“这种毒素使生物电活动受到化学物质的影响而停止传输，从而生命也就终止了，和铁锈阻止电传输是同样的道理。”最后，Kerner 想要尝试人工制造“香肠毒素”，但最后无功而返，总之，他关于香肠毒素的推论总结如下：(1) 这种毒素在厌氧环境下产生于腐败的香肠中；(2) 这种毒素作用于运动神经和自主神经系统；(3) 很小剂量这种毒素的毒性也是非常强和致命的 (Erbguth & Naumann, 1999)。

在 1822 monograph 的第 18 章，Kerner 设想将这种“脂肪酸毒素”用作治疗用途，他得出的结论是很小剂量的肉毒毒素对于神经系统的病理性应激状态是有益的（Erbguth, 2004）。Kerner 写道：“如果这种脂肪酸小剂量使用，那么可以将之应用于交感神经系统疾病领域，很多交感神经兴奋性增高的疾病将会因此迎刃而解”，“还可用它来治疗多汗症，或者黏液分泌增多性疾病”。“交感神经系统”是浪漫主义时期用语，它包括了所有神经的功能。“交感神经系统兴奋性增高”是很多自身性、神经性的和精神性疾病的发病原因。

Kerner 特别提到“Veitstanz”（小舞蹈病），这种“神经系统过度兴奋疾病”很可能可以用脂肪酸肉毒毒素疗法治愈。同样，Kerner 认为其他的神经系统过度兴奋疾病也可以用肉毒毒素治疗：身体体液、汗液、黏液分泌过度；恶性疾病引起的溃疡；烧伤后的皮肤变化；神经错乱；狂犬病；瘟疫；肺结核；黄热病。而且他还严格地说，所有提到的适应证只不过是假设，并且写道：“上述所说的脂肪酸毒素作为治疗用药的案例只是假设，将来应根据观察数据证明其正确与否。”

Justinus Kerner 还在 1811 年根据苏格兰内科医生 Alexander Monro 的建议改进了胃导管，这种方法用于给肉毒毒素中毒的病人补充营养。他写道：“如果发生吞咽困难，可以给病人插入一条树脂做成的胃管，这样软的食物和液体食品会通过可弯曲的胃管进入胃里。”他当时就考虑到了现在所应用的胃管的各种特征：在导管顶端放一个有导线的软木塞以及用油润滑导管。

## Kerner 之后肉毒杆菌的研究



图 1.3 Emile Pierre Marie van Ermengem, 1851—1922。

在关于肉毒杆菌中毒的著作发表之后，Kerner 在德国民众中享有了很高的知名度并且成为肉毒杆菌研究领域的专家，和他的忧郁诗一样的有名。他很多首诗歌被德国伟大的浪漫主义作曲家 Robert Schumann 谱成了曲（1810—1856），他因为一个手指的肌张力障碍不得不离开了他的钢琴职业。Kerner 的诗“锯木厂的流浪者”是 20 世纪诗人 Franz Kafka 最喜欢的诗。人们通常戏称“弗兰兹卡夫卡”这个外号，而且“香肠中毒”也被称为“香肠 Kerner”（克纳病，Kerner's Disease）。19 世纪出现了很多进一步研究这个问题的其他作者及著作，比如 Müller（Müller, 1869），他报道了很多“香肠中毒”的案例，并指出香肠中毒不光发生在食用了有毒的肉之后，有毒的鱼也能引起中毒。尽管如此，这些报告并



没有对 Kerne 的早期研究增加实质性发现。“botulism”（从拉丁语 *botulus* 而来，意思是香肠）这个术语最先出现在 Müller 的报告里并被沿用下来。所以，“botulism”就用来指香肠引起的中毒或者不是香肠中毒但是后来发现的和这个性质相同的中毒（Torrens, 1998）。下一个重要的科学进步是肉毒杆菌的发现，这个工作是 1895 年 6 月由比利时根特大学的微生物学家 Emile Pierre Marie van Ermengem 完成的（图 1.3）。

## 肉毒杆菌在比利时的发现过程

1895 年 12 月 14 日，比利时一个有 4000 多居民的名为 Ellezelles 的小村子爆发了肉毒毒素中毒事件。当地铜管乐队“Fanfare Les AmisRéunis”的乐手们在一位 87 岁老人 Antoine Creteur 的葬礼上演奏完毕后，按照当地习俗，他们又在“Le Rustic”旅店就餐（Devriese, 1999）。34 个人参加了这个仪式并在餐会上吃了腌渍和烟熏火腿，吃完后很多乐手出现了瞳孔散大、复视、吞咽困难和构音障碍，接着出现了肌肉麻痹症状，最后有 3 人死亡，10 人在死亡线上徘徊。van Ermengem 对火腿进行了详细的检查并进行了尸体解剖，他 1888 年曾是根特大学微生物学教授。他从火腿和尸体中将细菌分离出来（图 1.4），种植在培养基上，并进行了动物实验，最后研究清楚了它的生物性能，将之定义为毒素，命名为“肉毒杆菌”，并将这一重要发现于 1897 年发表在德国微生物学期刊“*Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*”（卫生学和感染性疾病期刊，其英文版于 1979 年创刊）（van Ermengem, 1897）。这种病原菌不久重命名为“梭状芽孢肉毒杆菌。”van Ermengem 成为第一个发现“香肠中毒”和厌氧微生物关系的人，他总结出“火腿中的毒素很可能是在腌制过程中某种特殊的微生物在厌氧生长时产生的。”van Ermengem 的发现具有里程碑式的意义：（1）肉毒毒素是中毒性物质，不是感染性物质；（2）它是由食物中的细菌产生的；（3）在盐水浓度很高时不会产生；（4）一旦误食不会被正常消化而灭活；（5）对热敏感，加热可致其失活；（6）不是所有物种对其有相同易感性。

## 20 世纪早期肉毒毒素的研究

1904 年，德国 Darmstadt 爆发了肉毒毒素中毒事件，这起事件是由于食用罐装白豆引起的，从而将以前人们所认为的只有肉或者鱼能引起肉毒毒素中毒的观点彻底推翻。Landmann（Landmann, 1904）从白豆中分离出了这种细菌，来自于德国柏林皇家感染性疾病研究所的 Leuchs（Leuchs, 1910）对其和 Etlezelles 火腿中分离出的细菌进行了比较，结果发现两者菌株和血清学反应都截然不同。这两种梭状芽孢肉毒杆菌由斯坦福大学的 Georgina Burke 分别将其命名为现在我们所称的 A 型和 B 型肉毒杆菌（Burke, 1919）。在接下来的几十年里，由食物传播的肉毒毒素中毒事件越来越多（Cherington, 2004）。在美国，有记载的由食物传播的肉毒毒素中毒事件发生在 1906 年，是由于牛肉和豆制品储藏不当引发的（Drachmann, 1971；Smith, 1977）。随后罐装食品杀灭孢子的技术不断提高，适宜的 pH（ $<4.0$ ）和摩尔渗透压浓度可以杀死梭

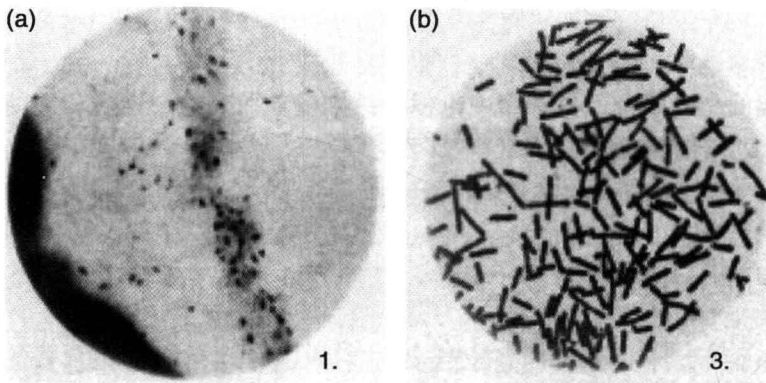


图 1.4 Ellezelles 香肠中毒爆发时可疑火腿肠显微镜下组织切片。(a) 肌纤维中大量孢子 (Ziehl $\times$ 1000)。(b) 培养基 (明胶和葡萄糖) 中成熟的棒状“梭状芽孢肉毒杆菌”, 第 8 天。( $\times$ 1000) (from van Ermengem, 1897。)

状芽孢肉毒杆菌, 此外, 热力作用也可以将其灭活。

1922 年, 美国的 Bengston 和澳大利亚的 Seddon 确认发现了 C 型肉毒毒素, D 型和 E 型于几年后也陆续被发现 (type D: USA 1928 by Meyer and Gunnison; type E: Ukraine 1936 by Bier) (Kriek & Odendaal, 1994; Geiges, 2002)。F 型和 G 型毒素是 1960 年由斯堪的纳维亚半岛的 Moller 和 Scheibel 发现的; 1970 年, 阿根廷的 Gimenez 和 Ciccarelli 也发现了这两种毒素 (Gunn, 1979; Geiges, 2002)。1949 年, 伦敦的 Burgen 及其同事 (Burgen 等, 1949) 发现肉毒毒素能够阻断神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放。1970 年以后, 对肉毒毒素分子作用机制的研究越来越多 (Dolly 等, 1990; Schiavo 等, 1992, 1993; Dong 等, 2006; Mahrhold 等, 2006), 而首先将其作为治疗应用的是 Edward J. Schantz 和 Alan B. Scott。

直到 20 世纪, 肉毒毒素一直被认为是食物中独有的, 并且是由于食物中预先形成的毒素污染形成的。在最近 50 年中, 这种观点有所改变, 起因是 1976 年, 在婴儿肠道中发现 C 型肉毒毒素的孢子 (婴儿肉毒毒素)。20 世纪 50 年代在污染伤口中也发现了 C 型肉毒毒素的孢子 (伤口毒素) (Merson & Dowell, 1973; Pickett 等, 1976; Arnon 等, 1977)。通过食物传播和婴儿肉毒毒素中毒例数近年来变化不大, 但是由于阿片树脂 (Black tar heroin) 的应用, 伤口肉毒毒素中毒例数增加, 这种情况在加利福尼亚州尤其多见。

## 铸剑为犁

在 1970 年前后肉毒毒素作为治疗用以前, 它主要作为化学武器应用于第一次世界大战 (Lamb, 2001)。早在 20 世纪 20 年代, 圣弗朗西斯科加利福尼亚大学胡伯基地的 Hermann Sommer 及其队友就对肉毒毒素进行了研究, 并第一个分离出了纯净的稳定性高的 A 型肉毒毒素 (Snipe & Sommer, 1928; Schantz, 1994)。第二次世界大战爆发后, 美国开始致力于生化武器的研究, 这其中就包括肉毒毒素, 尤其是在 Maryland