

第 3 版

美容外科实用技术系列丛书

肉毒毒素

Botulinum Toxin

原 著 Alastair Carruthers
Jean Carruthers

主 译 范巨峰



北京大学医学出版社

美容外科实用技术系列丛书

肉毒毒素

Botulinum Toxin

(第3版)

原 著 Alastair Carruthers

Jean Carruthers

主 译 范巨峰

副主译 田永成 黄庆武 吴棣华

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

ROUDU DUSU

图书在版编目 (C I P) 数据

肉毒毒素: 第3版 / (加) 克鲁瑟斯 (Carruthers, A.), (加) 克鲁瑟斯 (Carruthers, J.) 著;
范巨峰译. —北京: 北京大学医学出版社, 2015.3
(美容外科实用技术系列丛书)
书名原文: Botulinum toxin: 3rd edition
ISBN 978-7-5659-1045-6

I . ①肉… II . ①克… ②克… ③范… III . ①肉毒毒素—药物疗法 IV . ①R996.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 033266 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2015-0163

Botulinum Toxin, Third Edition
Alastair Carruthers and Jean Carruthers
ISBN-13: 978-1-4557-2781-0
ISBN-10: 1455727814
Copyright © 2013 by Elsevier Inc. All rights reserved.

First edition 2005
Second edition 2008
Third edition 2013

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by Elsevier Inc.
Copyright ©2015 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road
#08-01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200
Fax: (65) 6733-1817

First Published 2015
2015 年初版

Published in China by Peking University Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港及澳门特别行政区和台湾) 合作出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港及澳门特别行政区和台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 视为违反著作权法, 将受法律之制裁。

肉毒毒素 (第3版)

主 译: 范巨峰

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京清华印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 李 娜 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889 mm × 1194 mm 1/16 印张: 12.75 字数: 340 千字

版 次: 2015 年 3 月第 1 版 2015 年 3 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1045-6

定 价: 139.00 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)

肉毒毒素

Botulinum Toxin

(第3版)

注 意

该领域的理论知识和临床实践在不断变化。随着新的研究与经验不断扩充我们的知识结构，在实践、治疗和用药方面做出适当的改动是必要或适宜的。建议读者检查相关操作的最新信息，或检查每一药物生产厂家所提供的最新产品信息，以确定药物的推荐剂量、服用方法、服用时间以及相关禁忌证。治疗医师根据对患者的了解和相关经验，确立诊断，确定每一位患者的服药剂量和最佳治疗方法，并采取适当的安全预防措施，是其职责所在。不论是出版商还是著作者，对于在本出版物使用过程中引起的或与本出版物相关的任何个人或财产的损伤和 / 或损失，均不承担任何责任。

出版者



范巨峰，男，博士，博士后。中国协和医科大学中国医学科学院整形外科医院博士（硕士师从岳纪良教授，博士师从李森恺教授），美国哈佛大学医学院博士后（师从 Micheal J. Yaremchuk），宾夕法尼亚大学附属医院访问学者（师从 Linton A. Whitaker），纽约大学医学院访问学者（师从 Joseph G. McCarthy），美国哈佛大学医学院附属波士顿儿童医院、附属麻省五官科医院、附属布列根和妇女医院访问学者，费城儿童医院访问学者。

现任首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科主任，教授，主任医师，首都医科大学硕士研究生导师。从事整形外科工作 20 年，主要擅长注射美容、乳房美容整形、眼美容整形、鼻美容整形、瘢痕治疗等。

作为课题负责人和课题组主要成员，主持和参加了国家自然科学基金项目、卫生部临床重点学科项目、北京市“215”工程高层次人才项目、北京市科技新星计划、北京市优秀人才计划、首都医学发展基金、北京市“十百千”卫生人才“百”级项目。2006 年获得北京市科学技术奖三等奖。发表 SCI 论文和国内核心期刊论文 40 余篇。

现任亚洲面部整形外科医师协会中国区主任，美国整形外科医师协会会员，中华医学会医学美学与美容分会委员、美容技术组副组长，中国中西医结合学会医学美容专业委员会常委、激光专业组主任委员，国家卫生计生委国家医学考试中心医疗美容主诊医师水平测试试题开发专家委员会美容外科组副组长，中国整形美容协会理事，中国整形美容协会微创与皮肤整形美容分会常务理事，中国整形美容协会抗衰老分会第一届理事会常务理事兼副秘书长，中国医师协会美容与整形医师分会委员，中国医师协会美容与整形医师分会脂肪移植亚专业委员会常务委员，中国医师协会美容与整形医师分会乳房亚专业委员会执行委员。

主 译 范巨峰（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

副主译 田永成（北京田永成整形美容连锁机构）

黄庆武（南昌大学第一附属医院）（原工作单位）

吴棣华（广东省第二中医院）

译校者

张岩崑（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

吕 伟（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

侯 莹（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

钱 维（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

周 璐（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

李 晶（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

周 华（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

祝文浩（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

陈永军（首都医科大学附属北京朝阳医院整形外科）

梁 源（首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科）

韩晓锋（首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科）

李 炎（欧华美容皮肤连锁）

注射美容外科具有操作方便、无须手术、痛苦小、副作用少、见效快、简单有效等特点，已经逐渐成为整形美容外科一项必不可少的治疗手段，其良好的发展前景得到了越来越多的整形美容外科医生的认可。近年来，全世界整形美容非手术治疗的患者比例逐渐升高也进一步证明了注射美容在整个整形美容领域的地位日渐升高。

作为注射美容重要药物的肉毒毒素^{*}，其稳定的治疗效果和安全性也得到了广泛的认可。从最初用来治疗颈部及张力障碍、眼肌痉挛、面肌痉挛、斜视等到后来逐步批准用于美容目的，肉毒毒素的应用已经超过了 20 年。这 20 多年来，肉毒毒素的发展和变化日新月异，目前市场上可见的种类更是多种多样。本书详细比较并分析了

目前市场上主流的几种肉毒毒素的作用机制、作用范围、疗效、副作用等参数，详细阐述了各种类型肉毒毒素的适应证、稀释方法、注射部位和剂量、操作技巧、并发症预防和处理等临床细节，并对重要的操作技巧和注意事项给予“要点”提示，为广大整形美容外科医师提供了良好的指导和建议。

注射美容和肉毒毒素的应用，看似简单的操作过程却蕴含着丰富的知识和技巧。如果没有引起整形美容外科医生的足够重视，稍有不慎将导致严重的并发症。本书特别在章节中详细分析和探讨了注射美容手术和肉毒毒素应用的经验和教训，相信会对读者有参考价值。

北京大学第三医院
李健宁

^{*} 该词的规范名词应为“肉毒杆菌毒素”，但由于我国多数临床医生习惯称“肉毒毒素”，故本书中仍采用这一叫法。

进入 21 世纪以后,注射美容外科学呈现了蓬勃发展的态势,这可能与一些相对安全、效果稳定的药物或填充材料问世并经临床试验而准许用于临床有关,但临床上需求才是其根本原因。以美国为例,美国整形外科医师协会(ASPS)统计资料表明,近 10 年来,非手术患者人数持续占美容外科患者总人数的 80% 以上,2006 年之后稳居非手术项目之首的是肉毒毒素;到了 2013 年,肉毒毒素治疗占美容外科患者总人数的 43.93%。

Botox (Allergan, Inc., Irvine, California, USA) 于 1989 年在美国获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗斜视、眼睑痉挛,于 2000 年获批用于治疗颈部肌张力障碍,于 2002 年获批用于美容目的。Botox 于 2009 年在中国获批用于美容目的。衡力(兰州生物制品研究所)于 1997 年上市,用于治疗眼睑痉挛、面肌痉挛和斜视,于 2012 年获批用于美容目的。

注射美容外科良好的发展前景使得越来越多的医生参与到肉毒毒素的注射工作中,然而由于以下三个原因,因肉毒毒素注射发生并发症的现象并不少见。

原因之一是由于注射美容外科看似简单,所以没有引起美容外科医生的足够重视。

原因之二是肉毒毒素获批用于美容外科的时

间尚短,无论中国还是国外,这方面的经验相对于其他专业来说还是欠缺。

原因之三是肉毒毒素普遍存在标示外应用。由于这部分应用超出使用范围,所以许多教科书就不讨论这方面的内容,反而使得这方面的应用最容易发生并发症。

最近,越来越多的并发症发生使得注射美容外科医生渴望获得严谨的理論知识和成熟的技术指导。

本书全面呈现了国际上有关肉毒毒素产品的知识,远远超过了我们熟知的“Botox”或“衡力”这两个品牌,极大地丰富了中国国内对于肉毒毒素的有关认识。书中介绍了各种肉毒毒素的应用历史、作用机制、相关解剖基础和在各种适应证中应用的操作技巧,详细阐述了肉毒毒素在神经系统疾病和美容领域应用的适应证、稀释方法、注射部位和剂量、操作技巧、并发症预防与处理等临床实践细节,并对重要的操作技巧和注意事项给予“要点”提示,相信会对读者有参考价值。

由于译者水平有限,面对的又是一门全新的技术和一些全新的产品,翻译过程中会出现一些理解上的差异或不够准确的地方,恳请各位读者批评指正。

首都医科大学附属北京朝阳医院
范巨峰

7年前，我们开始着手编纂“美容外科实用技术系列丛书”。该丛书由一系列高质量的、实用的、最新的、图文并茂的分册组成。我们的目标是为整形外科医生、皮肤科医生、皮肤外科医生以及其他致力于该领域研究的人们提供详细的涵盖了他们需要掌握的几乎所有前沿的美容技术的便携书籍。感谢世界级的丛书编辑、大师级的章节作者，以及辛劳、杰出的 Elsevier 出版人员的共同努力，使得这一系列丛书获得了空前的成功。在过去的7年中，15个不同的分册编写完成，被世界各地成千上万的医生购买。最初我们只有英文的版本，后来先后被翻译成意大利语、法语、西班牙语、中文、波兰语、韩语、葡萄牙语以及

俄语等多种语言。

我们的宗旨一直是保证内容实用、易于掌握，但同时又是最新的，涵盖了所有的新方法和新材料。鉴于我们学科的迅速发展，为了保证这一宗旨，现在到了推陈出新，出版第3版的时候了。在接下来的几年中，精练的、更全面的以及更好的版本将会陆续出版。时效性最强的书籍将最先修订，其余的书籍也将随后更新。

这一系列丛书是一个不断更新的项目。所以除了目前的第3版书籍之外，我们还将会推出全新的书籍来补充本系列开始编写时可能还不存在的新操作。希望大家喜欢并享受阅读的过程。

Jeffrey S. Dover MD FRCPC

Murad Alam MD, MSCI

本书的作者们希望能为读者带来一本既有启发性又有趣的书籍。该书为“美容外科实用技术系列丛书”之一——《肉毒毒素》(第3版),但并非仅仅是在旧版内容基础上加工后的再版!我们对书中的题目进行了重新思考并做出了新的编排,而且几乎所有章节都选择了新的作者。我们希望您能够喜欢这一新版本,并且认为此书不仅更容易理解,而且包括了自2008年上一版本出版以来的新内容。

此书中重要的创新点之一是讨论了市售的不同类型的肉毒毒素。这一领域的观点容易受到商业利益的影响并且难以保证所有的投稿都是公正的。因此,我们从另一角度入手,请每个公司用一个章节介绍他们的产品,尽量避免与其他产品的比较。我们希望能提供尽量准确的、有代表性的信息。

我们很高兴在本书中既涵盖了肉毒毒素治疗

先驱 Blitzer 和 Brin 医生所写的肉毒毒素历史,也包括了 Glogau 和 Waugh 医生所编写的关于局部外用肉毒毒素的新进展内容。整体来说,本书可分为前半部分的背景信息以及后半部分的临床应用。在临床应用部分,我们站在时下最流行的角度来审视肉毒毒素在美容领域的应用,惊叹于近些年其临床应用中发生的巨大变化,即使是在简单的眉整形领域。要特别指出的是,我们对肉毒毒素在下面部及颈部的一些微小肌肉的临床应用上有了更深入的理解,它已成为面部整形美容领域的一个重要组成部分。肉毒毒素对于多汗症的治疗仍然是其一个重要的临床应用,我们也对此进行了总结。

本书汇集了国际知名专家对于肉毒毒素在美容领域应用的经验。我们相信对该领域内容进行了广泛、公正和准确的介绍,并希望得到您的认同。

Alastair 和 Jean Carruthers
Vancouver, BC, Canada
2012 年 4 月

Murad Alam MD

Professor of Dermatology, Otolaryngology, and Surgery; Chief, Section of Cutaneous and Aesthetic Surgery, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Andrew F. Alexis MD

MPH Director, Skin of Color Center, Saint Luke's Roosevelt Hospital; Assistant Clinical Professor, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, NY, USA

Annelise C. Ballin MD

Clinical Research, Dermatology Research Institute, Coral Gables, FL, USA

Andrew Blitzer MD

DDS Professor of Clinical Otolaryngology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Director, New York Center for Voice and Swallowing Disorders; Medical Director, New York Center for Clinical Research, New York, NY, USA

Fredric S. Brandt MD

Private Practice, Coral Gables, FL and New York; Dermatology Research Institute, Coral Gables, FL, USA

Mitchell F. Brin MD

Senior Vice President, Global Drug Development, Chief Scientific Officer, BOTOX®, Allergan, Inc., Irvine, CA; Professor of Neurology, University of California, Irvine, CA, USA

Letícia Cardoso Secco MD

Volunteer Dermatologist, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Brazil

Alex Cazzaniga BS, MBA

Director of Clinical Research, Dermatology Research Institute, Coral Gables, FL, USA

Chung-Yin Stanley Chan MD

Procedural Dermatology Fellow, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA, USA

Joel L. Cohen MD

Director, AboutSkin Dermatology and DermSurgery, Englewood; Associate Clinical Professor, Department of Dermatology, University of Colorado, Denver, CO, USA

Jeffrey S. Dover MD, FRCPC, FRCP

Associate Professor of Clinical Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT; Adjunct Professor of Medicine (Dermatology), Dartmouth Medical School, Hanover, NH; Adjunct Associate Professor of Dermatology, Brown Medical School, Providence, RI; Director, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA, USA

Steven Fagien MD, FACS

Private Practice, Aesthetic Eyelid Plastic Surgery, Boca Raton, FL, USA

Timothy C. Flynn MD

Clinical Professor, Department of Dermatology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC; Medical Director, Cary Skin Center, Cary, NC, USA

Jürgen Frevert PhD

Head of Botulinum Toxin Research, Merz Pharmaceuticals GmbH, Potsdam, Germany

Conor J. Gallagher PhD

Director, Global Neurotoxin Science, Medical Affairs, Allergan Inc., Irvine, CA, USA

Dee Anna Glaser MD

Professor and Vice Chairman; Director Cosmetic and Laser Surgery, Department of Dermatology, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA

Richard G. Glogau MD

Clinical Professor of Dermatology, University of California Medical Center, San Francisco, CA, USA

Greg J. Goodman MBBS, FACD, MD

Associate Professor, Monash University; Chief of Surgery, Skin and Cancer Foundation Inc, Carlton, VIC, Australia

Jeremy B. Green MD

Private Practice, Dr. Brandt Dermatology Associates, Coral Gables, FL; Voluntary Assistant Professor, University of Miami Department of Dermatology & Cutaneous Surgery, Miami, FL, USA

Pearl E. Grimes MD

Director, Vitiligo and Pigmentation Institute of Southern California; Clinical Professor, Division of Dermatology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA

Shannon Humphrey MD, FRCPC, FAAD

Clinical Instructor, Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Derek H. Jones MD

Associate Clinical Professor, Dermatology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA

Joely Kaufman MD

Private Practice, Coral Gables, FL; Voluntary Assistant Professor of Clinical Dermatology, University of Miami Miller School of Medicine; Co-Director of Cosmetic Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

Kathryn Kent MD

Resident, Department of Dermatology, Boston University, Boston, MA, USA

Nils Krueger PhD

Clinical Research Scientist, Sadick Research Group, New York, NY, USA

Wooshun Lee MD

Medical Director, Medytox Inc, Seoul, Korea

Phillip M. Levy BA, MD, FMHDERM

Aesthetic Dermatologist, Private Practice, Geneva, Switzerland;
Lecturer, Faculty of Medicine and Pharmacology, University of
Franche-Comté, Besançon, France

Austin Liu MD

Chief Resident, Department of Dermatology, Henry Ford
Hospital, Detroit, MI, USA

Ian A. Maher MD, FAAD

Assistant Professor, Mohs Surgeon, Department of
Dermatology, Virginia Commonwealth University, Richmond,
VA, USA

Kavita Mariwalla MD

Assistant Clinical Professor, Department of Dermatology,
Columbia University, New York, NY, USA

Adam R. Mattox DO, MS

Physician Research Fellow, Department of Dermatology, Saint
Louis University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA

Gary D. Monheit MD, FAAD, FACS

Private Practice, Total Skin and Beauty Dermatology Center,
PC; Associate Clinical Professor, Departments of Dermatology
and Ophthalmology, University of Alabama at Birmingham,
Birmingham, AL, USA

David M. Ozog MD, FAAD

Director of Cosmetic Dermatology; Vice-Chair of Operations,
Division of Mohs and Dermatological Surgery, Henry Ford
Hospital, Detroit, MI, USA

Andrew Pickett BSc, PhD

Director and Founder, Toxin Research Limited, Wrexham, UK;
Adjunct Professor, Botulinum Research Center, UMASS
Dartmouth, MA, USA

Thomas E. Rohrer MD

Clinical Associate Professor of Dermatology, The Warren Alpert
Medical School of Brown University, Providence, RI; Director
of Mohs Fellowship, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA,
USA

Neil S. Sadick MD, FAAD, FAACS, FACP, FACPh

Clinical Professor, Weill Cornell Medical College, Cornell
University; Sadick Dermatology and Research Group, New
York, NY, USA

Gerhard Sattler MD

Fellow of Dermatology; Clinical Director of Rosenparkklinik,
Darmstadt, Germany

Kyle Koo-II Seo MD, PhD

Clinical Associate Professor, Dermatology, Seoul National
University College of Medicine; Director, Dermatology, Modelo
Clinic, Seoul, Korea

Massimo Signorini MD

Chief of Surgery, Istituto Dermatologico Europeo, Milan, Italy

Jason Sneath BSc, CPH, MD

Resident, Department of Dermatology and Skin Science,
University of British Columbia, Vancouver, British Columbia,
Canada

Nowell Solish MD, FRCPC

Assistant Professor of Dermatology, University of Toronto, ON,
Canada

Ada R. Trindade de Almeida MD

Dermatologist, Dermatologic Clinic, Hospital do Servidor
Público Municipal de São Paulo and private office, São Paulo,
Brazil

Melanie Warycha MD

Procedural Dermatology Fellow, Department of Dermatology,
Northwestern University Feinberg School of Medicine,
Chicago, IL, USA

Jacob M. Waugh MD

Chief Scientific Officer and Medical Director, Revance
Therapeutics, Newark, CA, USA

Naissan O. Wesley MD

Dermatologist and Dermatologic Surgeon, Skin Care and Laser
Physicians of Beverly Hills, Los Angeles, CA, USA

1	肉毒毒素的治疗用途.....	1
2	A 型肉毒毒素的应用历史	6
3	肉毒毒素的美容应用历史.....	13
4	基础科学：保妥适® 美容	19
5	基础科学：阿波 A 型肉毒毒素	28
6	基础科学：希尔敏.....	36
7	基础科学：麦保克.....	44
8	纽诺适.....	54
9	肉毒毒素间的比较.....	61
10	外用神经毒素	69
11	溶解 / 稀释	74
12	眉间.....	80
13	眉高度 / 外形	89
14	额肌和额部水平皱纹.....	97
15	鱼尾纹的治疗	104
16	眶下 / 上、下眼睑.....	114
17	中面部肉毒毒素治疗.....	121
18	口轮匝肌、颧肌和降口角肌.....	127
19	颈阔肌和颌颈部提升技术	134
20	咬肌肉毒毒素治疗	140
21	深色皮肤类型	147
22	联合治疗.....	156
23	局部腋窝多汗症.....	165
24	掌跖多汗症	174
25	肉毒毒素的未来.....	180

肉毒毒素的治疗用途

Andrew Blitze 著

1

概要与要点

- 肉毒毒素可以影响神经末梢的可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子结合蛋白受体 (SNARE) 蛋白。
- 肉毒毒素可以阻止 SNARE 蛋白通过胞吐作用释放神经递质。
- 抑制 SNARE 蛋白的功能可以对自主神经、感觉神经和运动神经系统起治疗作用。
- 减少乙酰胆碱神经递质的释放可以改善肌肉功能亢进状态。
- 抑制 SNARE 蛋白的功能也可以减少 P 物质、降钙素相关肽 (CGRP) 和谷氨酸盐等神经递质的释放。
- 减少炎性介质的释放可能缓解疼痛。
- 通过肉毒毒素注射可缓解带状疱疹后遗症神经痛、偏头痛和颞下颌关节紊乱疾病 (TMD) 等疼痛综合征。
- 通过关节内注射肉毒毒素可治疗类风湿关节炎等炎性疾病。
- 生物工程肉毒毒素可以通过精确定位减少特定蛋白质 (如激素) 的释放。

简介

自从 20 世纪 70 年代 Alan Scott 将 A 型肉毒毒素作为一种治疗药物应用以来，其应用已经呈指数级增长。20 世纪 50 年代，McGill 大学的 Arnold Burgen 和 Vernon Brooks 发现肉毒毒素可以阻断运动神经末梢突触前膜释放乙酰胆碱，从

而通过化学去神经的作用减弱肌肉力量。Brooks 还报道了肉毒毒素用于治疗疾病的可能性。人们发现破伤风毒素及肉毒毒素可以阻断乙酰胆碱的胞吐作用，经研究其确切机制是毒素可以酶解不同的可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子结合蛋白受体 (SNARE) 蛋白。Alan Scott 最早应用肉毒毒素的肌肉松弛作用治疗斜视，之后又用于治疗眼睑痉挛。此后更多人受到启发，开始研究将肉毒毒素用于其他肌肉功能紊乱及肌张力障碍疾病。

Kerner 最早观察到应用肉毒毒素的患者有口眼干燥的现象，提示这种毒素可以用来控制腺体过度分泌状态。众所周知，自主神经系统也是将乙酰胆碱作为神经递质，提示有肉毒毒素有可能用于治疗自主神经系统的疾病。临床试验证实，应用肉毒毒素治疗多汗症、流涎及味觉性出汗综合征 (Frey 综合征) 等自主神经紊乱是有效的。

对于很多肌肉功能亢进性疾病如颈部肌肉张力障碍或颈肌痉挛，肉毒毒素治疗后可以明显减轻疼痛，甚至比肌肉功能的减退更为明显。在将肉毒毒素用于美容治疗的过程中发现一些患者偏头痛的症状消失了。以上及其他的研究揭示了一种新的模式：肉毒毒素在治疗疼痛综合征方面也有一定的作用。另一些研究证明，即使对于疱疹后遗症神经痛的患者，应用肉毒毒素也可以使疼痛得到缓解甚至消失。这些临床信息促使我们发现炎性介质如降钙素相关肽 (CGRP)、P 物质、谷氨酸盐等都通过 SNARE 蛋白诱导释放。这些炎性介质有降低中枢神经系统疼痛阈从而导致中枢性敏感化的效果。肉毒毒素可抑制局部炎性介质的释放，从而逆转这种效果。关于疼痛的进一步研究正在进行中。在经过大量的临床试验后，肉毒毒素对慢性偏头痛的治疗最近通过了欧盟 (EU)

和美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准。

肉毒毒素的潜在治疗用途的最新进展在于可以改变其分子结构。可以通过化学的方法改变分子的结合位点以结合特定的配体。这使我们可以制造一种毒素, 对感觉神经甚至对于特定的分泌腺体有亲和力, 而对运动神经、自主神经不敏感。Keith Foster 发现在脑垂体有一种特殊的生长因子分泌细胞。生长激素也是通过 SNARE 相关的胞吐作用分泌的, 因此可以作为肉毒毒素的目标分子, 治疗肢端肥大症。其他腺体的高分泌状态也可以通过肉毒毒素控制。

以下内容将深入介绍肉毒毒素在治疗神经肌肉紊乱、疼痛、炎症、自主神经系统紊乱及高分泌状态等方面的用途 (框 1.1)。

肌肉功能亢进的应用

颈肌张力障碍 (痉挛性斜颈)

肌张力障碍是一组以神经功能紊乱为特点的肌肉功能亢进性疾病, 伴有异常姿势和 (或) 疼痛。斜颈是常见的肌张力障碍性疾病, 在功能亢进及疼痛侧的肌肉注射肉毒毒素, 50%~90% 的患者有功能改善和疼痛减轻。效果也会随注射剂量及肌肉选择的不同而有所变化。FDA 批准保妥适® (Botox®)、希尔敏¹ (Xeomin®) 等 A 型肉毒毒素治疗斜颈的剂量范围是 200~400U, B 型肉毒毒素麦保克² (Myobloc®) 也被 FDA 批准使用, 特别是用于 A 型肉毒毒素抵抗的患者。

眼睑痉挛是眼轮匝肌受累的局部肌张力障碍, 可导致频繁瞬目与闭眼。Alan Scott 最早的研究即应用肉毒毒素治疗眼睑痉挛, 此后逐渐应用于其他部位肌张力障碍。多项研究证实了肉毒毒素治疗眼睑痉挛的有效性, 有效率达 70%~100%。Alan Scott 最初的研究还涉及将肉毒毒素用于治疗斜视, 包括内斜视、外斜视和眼球震颤。

Alan Scott 还将肉毒毒素的应用领域拓展到半侧面肌痉挛的治疗。这种情况是由于小脑前下动脉搏动压迫面神经引起神经功能亢进及面部抽搐。

^{1, 2} 该产品未在中国上市, 中文商品名称为译者翻译。

框1.1

肉毒毒素的治疗用途

I. 肌肉功能亢进的应用:

1. 肌张力障碍
 - a. 颈部肌张力障碍
 - b. 眼睑痉挛
 - c. 口下颌肌张力障碍
 - d. 痉挛性发音障碍
 - e. 作家职业性痉挛
 - f. 足肌张力障碍
 - g. 音乐家痉挛
 - h. 面部肌张力障碍
 - I. Meige 综合征
 - j. 抽动障碍和口吃
2. 高功能性面部皱纹 (美容目的)
3. 半面痉挛 / 面部联带运动
4. 斜视
5. 内斜视 / 外斜视
6. 眼球震颤
7. 卒中和脑瘫后的痉挛状态
8. 震颤: 四肢、颈部、发声
9. 肌阵挛
10. 其他喉部疾病: 童音症、声带突肉芽肿

II. 自主神经系统的应用:

1. 多汗症: 腋下、手掌、足底和面部
2. 良性前列腺增生
3. 流涎 / 涎腺囊肿 / 多涎
4. 鼻炎
5. 食管上括约肌 / 食管下括约肌弛缓症
6. 神经源性膀胱功能亢进
7. Frey 综合征 (味觉性出汗综合征)
8. 肛裂
9. 阴道痉挛 / 肛门痉挛

III. 感觉神经系统/疼痛综合征/抗炎症反应方面的应用:

1. 紧张性头痛
2. 偏头痛
3. 颞下颌关节紊乱 / 磨牙症
4. 肌筋膜疼痛
5. 带状疱疹后遗神经痛
6. 关节炎
7. 三叉神经痛
8. 腰痛

IV. 腺体、内分泌细胞调节的应用:

1. 生长激素 / 肢端肥大症

治疗可以选择神经外科的神经松解术或应用肉毒毒素注射眼轮匝肌、颧肌及提上唇肌来缓解表情肌的高功能状态。相同的方法也可以用于创伤或

面神经麻痹后的面部联带运动。除了治疗面部联带运动外，肉毒毒素也可用于对侧面部注射以平衡双侧的对称性。这些肉毒毒素在面部的应用研究促使许多研究者意识到其在美容领域应用的可能性和意义。

要点 1

肉毒毒素可用于治疗由于面部表情肌功能亢进而导致的皮肤皱纹。

要点 2

肉毒毒素可用于控制肌肉功能亢进状态，如肌张力障碍、震颤、痉挛和联带运动。

口下颌肌张力障碍是由于局部肌张力障碍影响下颌肌肉造成的，常表现为闭口痉挛，导致张口和咀嚼困难，也可表现为闭口、下颌向前或向侧方移动时痉挛，某些患者可能出现下颌扭动，导致讲话或进食困难。在另一些病例，舌肌功能也会受累，导致不自主的伸舌动作。如果同时合并其他的颅面肌张力障碍（常见的有眼睑痉挛），称为“Meige 综合征”。

1983 年，作者的团队成功应用肉毒毒素治疗了第一例口下颌肌张力障碍（OMD）患者。1989 年，作者报道了一系列的治疗案例。通常不建议应用肉毒毒素治疗舌部，以免导致构音障碍和吞咽困难。OMD 治疗的成功促进了肉毒毒素应用于其他功能紊乱性疾病，如颞下颌关节紊乱疾病（TMD）和磨牙症。咬肌、颞肌和翼外肌也是常用的注射部位。

痉挛性构音障碍是喉部局部肌张力过高所致。大多数患者为内收肌型或关闭型，声音紧绷、尖细。其他类型有外展肌型或开放型，会产生低语性或呼吸间断型声音。所有这些问题都可以通过注射肉毒毒素解决。1984 年，我们的团队成功实施了第一例喉部肉毒毒素注射，如今肉毒毒素注射已经成为这些疾病的标准治疗方案。喉部肉毒毒素注射也扩展应用到治疗声音震颤、声带突肉芽肿、声门阻塞、口吃和其他高功能发声障碍。

手部肌张力障碍（职业作家手痉挛）也可以通过肉毒毒素来缓解痉挛状态并恢复正常功能。通常在肌电图（EMG）监测下对导致异常姿势或挛缩的肌肉进行肉毒毒素注射治疗。这种治疗方式也适用于其他手部肌张力障碍的治疗，包括速记员手部肌张力障碍和音乐家肌张力障碍。肉毒毒素治疗还扩展到足部肌张力障碍。对于广义的肌张力障碍，如异常肢体姿势、卒中后痉挛状态和脑瘫后强直也可以通过肉毒毒素治疗改善挛缩和缓解疼痛。

将肉毒毒素注射的应用范畴扩大，震颤和肌阵挛也可通过肉毒毒素治疗，包括四肢、颈部、上颌及声带的震颤。尽管肉毒毒素不能阻止震颤活动，但是可以使之减轻，因此可以缓解症状。

自主神经系统的应用

通过对接受肉毒毒素治疗患者的观察发现，许多人在注射肉毒毒素后具有眼干或口干等自主神经症状。由于汗腺受胆碱能神经元控制，显然注射肉毒毒素可以减少汗腺分泌。很多研究证实了这一点，FDA 也批准肉毒毒素用于腋窝多汗症的治疗。研究表明肉毒毒素治疗对于手掌、面部和足底多汗症也是有效的。由于腺体萎缩的原因，对于腺体治疗效果的维持时间要长于对肌肉的治疗。Frey 综合征或味觉性排汗是由于外伤后支配唾液腺的自主神经异常再生至支配汗腺分泌的神经造成。面部注射肉毒毒素可以防止味觉性排汗，效果可维持 6~24 个月。流涎和涎腺囊肿的患者可以通过唾液腺注射肉毒毒素减少分泌。最近的研究将肉毒毒素应用于溢液性鼻炎的治疗。

要点 3

乙酰胆碱也是副交感神经系统的神经递质，阻断其释放可以改善多汗、流涎、括约肌痉挛和鼻炎等症状。

上、下食管括约肌失弛缓和胃轻瘫也可通过注射肉毒毒素治疗，通常需要在内镜下将肉毒毒素注射入括约肌内。最近，FDA 已经批准保妥适®用于神经源性膀胱疾病的治疗。另一些研究将肉毒