

# A 型肉毒毒素应用方向的进展

李楠, 李巍, 王涛, 阴爽, 陈伟华

哈尔滨医科大学附属第四医院整形美容科, 黑龙江 哈尔滨 150001

**摘要:**近年来对 A 型肉毒毒素的研究及应用达到了空前的高度和热度。不只是在整形美容领域,在临床其他领域也得到了广泛的应用。随着对肉毒毒素作用机制研究的不断完善和拓展,肉毒毒素可以应用的方向越来越广泛。本文对 A 型肉毒毒素经典的应用领域以及近年来新的应用方向做如下综述。

**关键词:**A 型肉毒毒素;整形美容;脱发;斜视;肌阵挛

**中图分类号:**R 96 **文献标识码:**A **文章编号:**1674-8182(2020)12-1723-03

A 型肉毒毒素已经成为整形美容界必不可少的治疗手段,在面部年轻化领域及某些疾病的治疗上不可替代的作用,充分显示出了这种神经毒素的临床实用价值。随着对肉毒毒素作用机制研究的不断完善和拓展,肉毒毒素可以应用的方向越来越广泛。本文就 A 型肉毒毒素以往的应用领域及近年来较新的应用方向作如下综述。

## 1 A 型肉毒毒素临床应用的相关机制

A 型肉毒毒素选择性的作用于外周胆碱能神经末梢与肌肉接头,抑制乙酰胆碱的释放,产生“化学去神经作用”,使目标肌肉麻痹<sup>[1]</sup>。A 型肉毒毒素不但能阻断骨骼肌的兴奋信号转导,而且能够作用于其他胆碱能受体支配的器官和组织,比如汗腺、唾液腺、泪液、平滑肌等<sup>[2]</sup>。A 型肉毒毒素还可作用于感觉神经元,通过相关的机制减少谷氨酸和某些神经肽类神经递质和 P 物质的释放,从而阻止疼痛信号从外向中枢神经系统的转导,达到镇痛的作用<sup>[3]</sup>。此外还有研究表明,A 型肉毒毒素在某种药理浓度下,具有潜在的抗肿瘤和抗有丝分裂活性<sup>[4]</sup>。这些机制也是 A 型肉毒毒素应用在临床各个方向和领域的基础。此外在某些实验和研究中还证实了肉毒毒素的其他作用,虽然目前其机制尚不明确,但在实际的临床工作中确实发挥了重要的作用。

## 2 A 型肉毒毒素经典的应用领域

**2.1 整形美容领域** 自 1990 年,Alastair Carruthers 和 Jean Carruthers 偶然发现 A 型肉毒毒素在治疗眼睑痉挛的过程中还有减少皱纹的作用起, A 型肉毒毒素被广泛应用于美容除皱的治疗。通过在目标部位注射 A 型肉毒毒素,可以使相关肌肉松弛,从而达到消除或减轻动态皱纹的效果<sup>[5]</sup>。A 型肉毒毒素还可以使目标肌肉出现失用性萎缩,从而使药物弥散范围内目标肌肉体积缩小、体表轮廓和体态得以改善<sup>[6]</sup>,在面部肌肉及全身其他部位肌肉的塑形上达到了良好的效果。对于面部肌肉张力障碍,比如良性特发性眼睑痉挛、半侧面肌痉挛、轮匝肌肌无力、Meige 综合征以及睁眼性失用<sup>[7]</sup>A 型肉毒

毒素同样有着良好的疗效。随着爱美人士对美容需求的提高,通过对表情肌的精准注射来达到调整表情目的也是 A 型肉毒毒素独有的优势<sup>[8-10]</sup>。此外对痤疮的治疗、收缩毛孔的作用也起到了不可替代的作用,近年来发现皮脂腺内也存在胆碱受体,且受体激活后可促进皮脂腺细胞的增殖分化及成熟皮脂腺细胞的分泌<sup>[11-12]</sup>,Bulstrode、Shah、Rose 等<sup>[13-15]</sup>证实,对注射 A 型肉毒毒素行面部除皱的患者进行长时间随访后发现了 3.8% 的患者出现了皮肤干燥、皮脂分泌减少,毛孔缩小的症状。腋臭及局部多汗症也是就诊的患者中很大的群体,通过注射 A 型肉毒毒素可使汗腺分泌停止或减少,从而起到显著的止汗效果<sup>[16]</sup>。Bushara 等<sup>[17]</sup>首次将 A 型肉毒毒素用于治疗腋部原发性多汗,取得了良好疗效。对瘢痕的预防及治疗中 A 型肉毒毒素也起到了积极的作用, Kim 等<sup>[18]</sup>使用肉毒毒素对 15 名甲状腺切除术后患者进行早期干预治疗。应用经过 6 个月的随访,发现肉毒毒素实验组较盐水对照组在瘢痕的宽度、高度、颜色等评价标准上都有明显差异和优势。故术后早期注射肉毒毒素预防手术瘢痕是安全有效的。A 型肉毒毒素在脱发上的应用更是解决了很多患者的苦恼和困扰, Freund 和 Schwartz<sup>[19]</sup>在 50 名雄激素性脱发患者中,将 150 u A 型肉毒毒素分别注入头皮周围的肌群如额肌、颞肌、枕肌等。在接受了 2 次间隔 2 周的治疗后,患者脱发数量较前明显减少、局部毛发计数增加。

**2.2 临床其他学科领域** 除了在整形美容领域做出的贡献,基于 A 型肉毒毒素独特的作用机制,在临床其他学科领域疾病的治疗中作为独特的治疗手段也发挥了很大的优势。A 型肉毒毒素最早应用在治疗麻痹性斜视、水平/垂直斜视、儿童斜视、斜视后的过矫/低矫及视网膜脱离术后的斜视等眼科疾患上被证明安全有效<sup>[20]</sup>。特发性震颤可导致身体不同部位不自主的震颤,常受累部位为手、头和声带。有研究对比了 158 名中重度特发性手震颤患者 A 型肉毒毒素注射后疗效, A 型肉毒毒素在改善姿势性震颤和运动性震颤方面,疗效显著优于对照组<sup>[21-22]</sup>。对神经病理性疼痛的治疗上 A 型肉毒毒素同样有效,目前主流观点认为 A 型肉毒毒素镇痛机制是通

过抑制外周感觉神经末梢的炎性递质的释放,间接抑制中枢神经痛觉敏化,以达到镇痛效果<sup>[23]</sup>。在泌尿系统疾病的治疗上 A 型肉毒毒素更是获得了巨大的应用空间。1988 年, Dykstra 等<sup>[24]</sup>首次经膀胱镜对神经源性膀胱患者行尿道外括约肌 A 型肉毒毒素注射治疗并取得显著疗效;2000 年 Schurch 等<sup>[25]</sup>首次报道将 A 型肉毒毒素直接注入人类逼尿肌抑制逼尿肌反射亢进以治疗膀胱过度活动症;Giannantoni 等<sup>[26]</sup>对间质性膀胱炎的患者在膀胱镜引导下于膀胱三角、膀胱侧壁进行 A 型肉毒毒素注射治疗,患者尿频症状及膀胱容量均有改善;韩前河等<sup>[27]</sup>对 11 例逼尿肌尿道外括约肌协同失调患者在尿道镜下分点注射 A 型肉毒毒素,注射后 9 例患者尿失禁消失,2 例患者明显缓解;A 型肉毒毒素还可通过降低前列腺的收缩功能来缓解前列腺增生所致的尿道动力性梗阻,对于药物治疗无效、有手术禁忌的良性前列腺增生患者,A 型肉毒毒素注射可作为一种治疗的选择<sup>[28]</sup>。在胃肠道疾病治疗上的应用,Zhu 等<sup>[29]</sup>研究显示 A 型肉毒毒素治疗贲门失弛缓症,治疗效果明显强于球囊扩张术治疗。A 型肉毒毒素还可以用于治疗肛裂、功能性肛门直肠痛、出口梗阻性便秘、肛门术后止痛等<sup>[30]</sup>。对雷诺现象的治疗,Motegi 等<sup>[31]</sup>对系统性硬化症合并雷诺现象的患者进行 A 型肉毒毒素注射治疗,治疗后 2 周雷诺评分较前明显降低,所有病例并未出现任何不良反应。

### 3 A 型肉毒毒素新的应用方向

**3.1 治疗截肢后运动障碍** 截肢后的运动障碍是一种罕见的并发症,可以表现为跳跃性残端现象,一种周围性肌阵挛,目前没有标准化的治疗方法。肌阵挛的后果是减少了假肢佩戴时间。Briand 等<sup>[32]</sup>对一名 57 岁的男性患者进行 A 型肉毒毒素注射试验,运动障碍得到改善,假肢佩戴时间增加,患者满意度更高。所以可以考虑注射 A 型肉毒毒素作为残肢肌阵挛的替代疗法,以改善假肢佩戴时间和舒适度。

**3.2 挽救缺血性手指损伤** 挤压伤,输液或医源性血管插管造成手部创伤可能会导致缺血性手指损伤,进而发展为坏死而截肢。A 型肉毒毒素可改善手部慢性血管痉挛性疾病的血流。Laarakker 等<sup>[33]</sup>对 11 名手部近端动脉损伤患者进行了观察,所有血管受损患者均先接受标准方案治疗,1 个月之后再向手掌和手腕注射 80 至 100 u A 型肉毒毒素进行治疗。在施用 A 型肉毒毒素之前,六名一根或多根手指血管受损的患者切除了坏死手指;之后用 A 型肉毒毒素治疗了剩余 5 名缺血患者,所有经 A 型肉毒毒素处理的手指均得以保留。所以得出的结论是在急性外伤性血管手部损伤中,早期 A 型肉毒毒素注射可以显著增加手指的挽救率。

**3.3 治疗 Hailey-Hailey 病** Hailey-Hailey 病又称为家族性良性天疱疮,是一种显性遗传性皮肤病,亦可见无家族史病例。可由于摩擦,阳光照射,损伤及细菌感染而激发。Bar-Ilan 等<sup>[34]</sup>应用 A 型肉毒毒素皮内注射治疗 8 名 Hailey-Hailey 病患者,其中 7 名患者表现出良好或部分缓解,没有报告全身或局部不良反应,不同身体部位之间的有效性没有差异。在第二次治疗后,患者对治疗的反应范围平均为 7.125 个月。证实 A 型肉毒毒素注射治疗具有较小的侵入性,较小的痛苦,并且有

效且安全。

**3.4 潜在的应用方向** (1)p53 的突变失活是人类癌症发展的关键因素,因此检索 p53 基因的肿瘤抑制活性被认为是癌症治疗中的新策略。Shebl<sup>[35]</sup>测定了 A 型肉毒毒素对结肠癌(HCT116)和前列腺癌(DU145)细胞的细胞毒作用,结果显示 A 型肉毒毒素对细胞增殖具有抑制潜能,并且随着浓度的增加,癌细胞在划痕的单层细胞中迁移的能力也明显受到抑制。A 型肉毒毒素处理的 DU145 细胞中的 P53 表达水平分别提高了 2.5 倍,而在 HCT116 细胞中观察到了较低的凋亡诱导水平。因此 A 型肉毒毒素可能成为潜在的抗癌候选药物。(2)Fatahian<sup>[36]</sup>的研究显示向心外膜的脂肪垫中注射 A 型肉毒毒素也许是预防心脏外科手术中心房颤动的潜在方法。(3)Cobianchi 等<sup>[37]</sup>评估了 A 型肉毒毒素对小鼠部分和完全周围神经损伤的再生和感觉运动功能恢复的影响,A 型肉毒毒素增加了轴突再生的速度。更长的 NF200 神经特征证明了 A 型肉毒毒素注射后再生髓鞘轴突的优势,并由神经组织学证实。这些结果表明,低剂量的 A 型肉毒毒素不足以产生肌肉功能障碍,反而可通过刺激髓鞘轴突再生来加快感觉运动的恢复,这可能作为周围神经病潜在且可行的治疗方法。

## 4 小结

A 型肉毒毒素在临床各个领域的应用及研究已经取得了非常瞩目的成绩,为无数求美者以及被各种疾病困扰的患者带来了更多的治疗方法和手段。A 型肉毒毒素治疗方便、微创、无痛、疗效肯定,这是其他治疗方法所不具备的优势,但肉毒毒素在存在巨大优势的同时,又存在不可忽视的弊端,治疗效期平均仅可维持 3~6 个月。这就需要反复的注射,而反复注射 A 型肉毒毒素可能会造成长期、严重的不良反应,如吞咽、呼吸困难、肌肉无力、假动脉瘤、肉样瘤肉芽肿、弗尔涅坏疽、头痛、流感样症状、过敏反应、某些情况下的癫痫发作和死亡等<sup>[38]</sup>。临床上开展各种研究的目的正是为了减少这些相关的问题,达到增强治疗效果,延长治疗时效的目的。综上所述,目前 A 型肉毒毒素临床方面的研究多集中在如何科学合理的运用 A 型肉毒毒素到各个领域以及寻找新的作用机制和开发新的适应证;而对 A 型肉毒毒素注射后,如何延长疗效维持时间的研究不多。对于一种药物或者治疗手段来说,治疗有效很重要,效果维持的时间也同样重要。受注射者自身的因素是否对 A 型肉毒毒素治疗效果及疗效维持时间有关键影响也是不可忽视的问题。未来的研究方向可以不仅仅局限在注射者的角度,也可以尝试从受注射者的角度来进行相关的研究寻找突破。相信随着未来对 A 型肉毒毒素临床研究的不断探索,A 型肉毒毒素的应用前景将更为广阔。

## 参考文献

- [1] Morbiato L, Carli L, Johnson EA, et al. Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25 (9): 2697 - 2704.
- [2] Naumann M, Dressler D, Hallett M, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory dis-

- orders[J]. *Toxicol*, 2013, 67:141 – 152.
- [3] 张东亮, 赵舒焯, 王明, 等. A 型肉毒毒素在神经系统疾病中的临床应用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7):1545 – 1551.
- [4] Matak I, Lacković Z. Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? [J]. *Toxicology*, 2015, 335:79 – 84.
- [5] Noland ME, Lalonde DH, Yee GJ, et al. Current uses of botulinum neurotoxins in plastic surgery [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(3):519e – 530e.
- [6] Fu KJ, Teichgraaber JF, Greives MR. Botulinum toxin use in pediatric plastic surgery[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 77(5):577 – 582.
- [7] 董文芳, 何乐人. A 型肉毒毒素的临床应用进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(58):65 – 67.
- [8] Carruthers J, Carruthers A. Practical cosmetic Botox techniques[J]. *J Cutan Med Surg*, 1999, 3 Suppl 4:S49 – S52.
- [9] Polo M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile) [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2008, 133(2):195 – 203.
- [10] Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Plaza-Nieto JF, et al. Treatment of severe bruxism with botulinum toxin type A[J]. *Rev Neurol*, 2011, 53(2):73 – 76.
- [11] Kurzen H, Berger H, Jäger C, et al. Phenotypical and molecular profiling of the extraneuronal cholinergic system of the skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 123(5):937 – 949.
- [12] Li ZJ, Park SB, Sohn KC, et al. Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands [J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 72(2):116 – 122.
- [13] Bulstrode NW, Grobbelaar AO. Long-term prospective follow-up of botulinum toxin treatment for facial rhytides [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2002, 26(5):356 – 359.
- [14] Shah AR. Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size [J]. *J Drugs Dermatol*, 2008, 7(9):847 – 850.
- [15] Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin [J]. *Dermatol Surg*, 2013, 39(3pt1):443 – 448.
- [16] Bhidayasiri R, Truong DD. Expanding use of botulinum toxin [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 235(1/2):1 – 9.
- [17] Bushara KO, Park DM, Jones JC, et al. Botulinum toxin—a possible new treatment for axillary hyperhidrosis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 1996, 21(4):276 – 278.
- [18] Kim YS, Lee HJ, Cho SH, et al. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: a split-scar, double-blind randomized controlled trial [J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(5):605 – 612.
- [19] Freund BJ, Schwartz M. Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 126(5):246e – 248e.
- [20] Kowal L, Wong E, Yahalom C. Botulinum toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects [J]. *Disabil Rehabil*, 2007, 29(23):1823 – 1831.
- [21] Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor [J]. *Neurology*, 2001, 56(11):1523 – 1528.
- [22] Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor [J]. *Mov Disord*, 1996, 11(3):250 – 256.
- [23] Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 119/120:39 – 59.
- [24] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum a toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients [J]. *J Urol*, 1988, 139(5):919 – 922.
- [25] Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, et al. Botulinum-a toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? preliminary results [J]. *J Urol*, 2000, 164(3 Part 1):692 – 697.
- [26] Giannantoni A, Porena M, Costantini E, et al. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup [J]. *J Urol*, 2008, 179(3):1031 – 1034.
- [27] 韩前河, 张雪培, 魏金星, 等. 逼尿肌尿道外括约肌协同失调的肉毒毒素 A 治疗 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2006, 21(4):255 – 256, 259.
- [28] Seitz M, Bader M, Tilki D, et al. Interventional therapies for lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) [J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2012, 64(2):123-133.
- [29] Zhu Q, Liu J, Yang C. Clinical study on combined therapy of botulinum toxin injection and small balloon dilation in patients with esophageal achalasia [J]. *Dig Surg*, 2009, 26(6):493 – 498.
- [30] 吴金荣. A 型肉毒毒素用于肛肠病术后镇痛临床观察 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2008, 18(4):236 – 236.
- [31] Motegi S, Yamada K, Toki S, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: a prospective, case series study [J]. *J Dermatol*, 2016, 43(1):56 – 62.
- [32] Briand MM, Boudier-Réveret M, Rodrigue X, et al. A moving residual limb: botulinum toxin to the rescue [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1):34 – 37.
- [33] Laarakker AS, Borah G. Botulinum toxin A salvage of ischemic hand trauma [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(1):161 – 164.
- [34] Bar-Ilan E, Koren A, Shehadeh W, et al. An enhanced transcutaneous delivery of botulinum toxin for the treatment of Hailey-Hailey disease [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(1):e13184.
- [35] Shebl RI. Anti-cancer potential of captopril and botulinum toxin type-a and associated p53 gene apoptotic stimulating activity [J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(4):1967 – 1977.
- [36] Fatahian A. Botulinum toxin injection into epicardial fat pads: a promising potential modality for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(5):643.
- [37] Cobianchi S, Jaramillo J, Luvisetto S, et al. Botulinum neurotoxin A promotes functional recovery after peripheral nerve injury by increasing regeneration of myelinated fibers [J]. *Neuroscience*, 2017, 359:82 – 91.
- [38] Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin [J]. *Pharmacology*, 2015, 95(1 – 2):65 – 69.