

分类号：  
学 号：20222114047

密 级：公开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### A 型肉毒毒素治疗面部肌张力障碍的临床疗效 的相关性分析

学 位 申 请 人	黄阳荣卓
指 导 教 师	唐娟
申 请 学 位 类 别	专业硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	神经病学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子  
2025 年 5 月

分类号：  
学 号：20222114047

密 级：公开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### A 型肉毒毒素治疗面部肌张力障碍的临床疗效 的相关性分析

学 位 申 请 人	黄阳荣卓
指 导 教 师	唐娟
申 请 学 位 类 别	专业硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	神经病学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子  
2025 年 5 月

**Correlation Analysis of the Clinical Efficacy of Botulinum Toxin Type  
A in the Treatment of Facial Dystonia**

A Dissertation Submitted to  
**Shihezi University**  
In Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of  
**Master of Clinical Medicine**

By

**Huang Yangrongzhuo**  
(Neurology)

Dissertation Supervisor Prof. Tang Juan

May, 2025

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：黄阳荣

时间：2015年5月20日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：黄阳荣

时间：2015年5月20日

导师签名：王明

时间：2015年5月20日

## 摘要

目的：本研究旨在探讨面部肌张力障碍患者在BTX-A治疗前后瞬目反射和血清学指标的变化，并探讨基线资料与疗效的相关性，以揭示疾病的潜在病理机制和BTX-A的作用机制，为临床诊疗提供理论依据。

方法：本研究选取2023年8月至2024年9月在石河子大学第一附属医院门诊就诊并确诊为面部肌张力障碍的44例患者，所有患者均符合纳入与排除标准，在签署知情同意后接受BTX-A治疗。收集患者的年龄、性别等一般临床资料，并评估治疗前后的瞬目反射参数和血清学指标（5-HT、DA、TNF- $\alpha$ ）的变化。根据肌张力障碍运动评分量表（Burke—Fahn—Marsden dystonia rating scale, BFMDRS）的改善率将患者分为疗效好组（BFMDRS improvement% $>$ 50%，n=28）和疗效差组（BFMDRS improvement% $\leq$ 50%，n=16），并基于Logistic回归模型探讨影响疗效的潜在因素，使用受试者工作特征曲线（ROC曲线）评估相关指标的截断值和预测效能。统计学分析使用SPSS 26.0软件， $\alpha=0.05$ 。

### 结果：

本研究纳入44例患者，其中男性13例（29.54%），女性31例（70.56%）；平均年龄 $63.20 \pm 13.11$ 岁，病程0.50~30年；所以患者接受BTX-A治疗后，症状评分均较治疗前改善（ $p < 0.05$ ）。治疗期间，9例（20.45%）患者出现口角流涎、眼部不适等不良反应，均在两周内自行好转。治疗后瞬目反射的潜伏期缩短（R1:  $12.21 \pm 2.53$  ms；R2:  $38.58 \pm 5.58$  ms；R2':  $40.36 \pm 7.62$  ms），波幅下降（R1:  $102.50 \pm 84.9$  uV；R2:  $117.3 \pm 88.11$  uV；R2':  $98.41 \pm 62.90$  uV），差异均有显著意义（ $p < 0.05$ ）；血清学指标分析显示：5-HT平均水平由治疗前120.56 ng/ml升至154.13 ng/ml，DA平均水平由治疗前8.87 pg/ml升至14.40 pg/ml，TNF- $\alpha$ 平均水平由16.74 pg/ml降至11.94 pg/ml，差异均有显著意义（ $p < 0.05$ ）；

疗效好组（n=28）中，男性患者7例（21.43%），吸烟患者2例（7.14%）；疗效差组（n=16）中，男性患者6例（43.75%），吸烟患者5例（31.25%）；两组的基线资料如性别和年龄等指标无统计学意义（ $p > 0.05$ ）；单因素Logistic回归分析显示，5-HT（OR=0.949，95%CI=0.907-0.993， $p=0.025$ ）、病程（OR=2.652，95%CI=1.211-5.808， $p=0.015$ ）、DA（OR=2.703，95%CI=1.385-5.274， $p=0.002$ ）和TNF- $\alpha$ （OR=2.261，95%CI=1.343-3.804， $p=0.004$ ）水平有统计学意义。多因素Logistic回归分析在控制其他变量的情况下，病程（OR=2.586，95%CI=1.013-6.599， $p=0.047$ ）与DA（OR=1.920，95%CI=1.015-3.634， $p=0.045$ ）仍有统计学意义。ROC曲线分析显示：血清DA水平的最佳截断值为7.59 pg/ml，敏感度为100%，特异性为68.7%，曲线下面积（AUC）为0.867（95%CI: 0.748-0.986， $p < 0.001$ ）；病程的最佳截断值为5.5年，敏感度为57.1%，特异性为100%，AUC为0.883（95%CI: 0.787-0.979， $p < 0.001$ ）。

### 结论：

1. BTX-A治疗后，面部肌张力障碍患者症状改善，瞬目反射潜伏期缩短，波幅降低，提示BTX-A治疗后三叉神经-面神经环路的传导效能可能得以改善；

2. 面部肌张力障碍患者中，BTX-A治疗前后血清中5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 的水平变化存在统计学差异，提示血清学指标可能与症状改善存在相关性；

3. 血清DA水平和病程可能是影响BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的潜在因素，可能参与了疾病的病理生理过程以及BTX-A的潜在作用机制；

**关键词：**面部肌张力障碍；A型肉毒毒素；血清学指标；瞬目反射；疗效

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to investigate the changes in blink reflexes and serological indicators in patients with facial dystonia before and after BTX-A treatment and to explore the correlation between baseline data and efficacy, to elucidate the underlying pathological mechanism of the disease and the mechanism of action of BTX-A, and to provide theoretical basis for clinical diagnosis and treatment.

**Methods:** Forty-four patients who attended the outpatient clinic of the First Affiliated Hospital of Shihezi University and were diagnosed with facial dystonia from August 2023 to September 2024 were selected for this study, and all of them fulfilled the inclusion and exclusion criteria and received BTX-A treatment after signing the informed consent. General clinical data of the patients, including age and gender, were collected, and changes in blink reflex parameters and serological indices (5-HT, DA, TNF- $\alpha$ ) were assessed before and after treatment. Patients were divided into a good efficacy group (BFMDRS improvement% > 50%, n=28) and a poor efficacy group (BFMDRS improvement%  $\leq$  50%, n=16) according to the rate of improvement of the Burke—Fahn—Marsden dystonia rating scale (BFMDRS), and logistic regression-based models were used to explore potential factors affecting efficacy, and their cut-off values and predictive efficacy were assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves for each subject. Statistical analyses were performed using SPSS 26.0 software with  $\alpha=0.05$ .

### Result:

A total of 44 patients were included in this study, of whom 13 (29.54%) were men and 31 (70.56%) were women; there were no differences between the sexes; the mean age was  $63.20 \pm 13.11$  years, and the duration of the disease ranged from 0.50 to 30 years; the patients' symptom scores improved after BTX-A treatment compared with those before treatment ( $p < 0.05$ ). Nine patients (20.45%) experienced adverse reactions during treatment. These included salivation at the corners of the mouth and eye discomfort, all of which resolved spontaneously within two weeks. The latency of the blink reflex was shortened after treatment (R1:  $12.21 \pm 2.53$  ms; R2:  $38.58 \pm 5.58$  ms; R2':  $40.36 \pm 7.62$  ms), and the amplitude of the wave decreased (R1:  $102.50 \pm 84.9$   $\mu$ V; R2:  $117.3 \pm 88.11$   $\mu$ V; R2':  $98.41 \pm 62.90$   $\mu$ V), and the differences were all significant ( $p < 0.05$ ); the analysis of serological indices showed that the mean level of 5-HT increased from 120.56 ng/ml to 154.13 ng/ml before treatment, the mean level of DA increased from 8.87 pg/ml to 14.40 pg/ml before treatment and the mean level of TNF- $\alpha$  decreased from 16.74 pg/ml to 11.94 pg/ml, and the differences were all significant ( $p < 0.05$ ).

In the good efficacy group (n=28), there were 7 male patients (21.43%) and 2 smoking patients (7.14%); in the poor efficacy group (n=16), there were 6 male patients (43.75%) and 5 smoking patients (31.25%); in terms of baseline data, such as gender and age of onset, there was no statistically significant

difference between the two groups ( $p > 0.05$ ); one-way logistic regression analysis showed that 5-HT (OR=0.949, 95% CI=0.907-0.993,  $p=0.025$ ), disease duration (OR=2.652, 95% CI=1.211-5.808,  $p=0.015$ ), DA (OR=2.703, 95% CI=1.385-5.274,  $p=0.002$ ) and TNF- $\alpha$  (OR=2.261, 95% CI=1.343-3.804,  $p=0.004$ ) levels were statistically significant. Multifactorial logistic regression analysis of disease duration (OR=2.586, 95% CI=1.013-6.599,  $p=0.047$ ) versus DA (OR=1.920, 95% CI=1.015-3.634,  $p=0.045$ ) remained statistically significant when controlling for other variables. ROC curve analysis indicated that the optimal serum DA cut-off is 7.59 pg/ml with 100% sensitivity, 68.7% specificity and an area under the curve (AUC) of 0.867 (95% CI: 0.748-0.986,  $p<0.001$ ); and the optimal cut-off value was 5.5 years of disease duration with a sensitivity of 57.1%, a specificity of 100% and an AUC of 0.883 (95% CI: 0.787-0.979,  $p<0.001$ ).

Conclusion:

1. After BTX-A treatment, the symptoms of patients with facial dystonia improved, the latency of blink reflexes was shortened, and the wave amplitude was reduced, suggesting that the conduction efficiency of the trigeminal-facial nerve circuit may be improved after BTX-A treatment;
2. In patients with facial dystonia, there were statistically significant differences in serum levels of 5-HT, DA and TNF- $\alpha$  before and after BTX-A treatment, suggesting that serological indicators may be associated with symptomatic improvement;
3. Serum DA levels and disease duration may be potential factors affecting the efficacy of BTX-A in the treatment of facial dystonia and may be involved in the pathophysiological process of the disease as well as the potential mechanism of action of BTX-A.

**Key words:** Facial dystonia; Botulinum toxin type A; Serological indicators; Blink reflex; Treatment efficacy

# 目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
目录.....	V
1 前言.....	1
2 对象与方法.....	3
2.1 对象.....	3
2.2 纳入标准.....	3
2.2.1 排除标准.....	3
2.3 研究方法.....	4
2.3.1 资料收集.....	4
2.3.2 随访.....	5
2.3.3 注射药品及方法.....	5
2.3.4 瞬目反射检测.....	5
2.3.5 血清学指标检测.....	6
2.4 统计学方法.....	8
2.5 技术路线图.....	9
3 结果.....	10
3.1 面部肌张力障碍患者治疗前后与瞬目反射、血清学指标的相关性研究.....	10
3.1.1 面部肌张力障碍患者注射BTX-A的一般资料分析.....	10
3.1.2 面部肌张力障碍患者注射BTX-A前后症状学差异.....	11
3.1.3 面部肌张力障碍患者注射BTX-A前后血清学指标差异.....	11
3.1.4 面部肌张力障碍患者注射BTX-A前后瞬目反射差异.....	12
3.2 BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的影响因素分析.....	12
3.2.1 人口学统计信息和临床基本特征.....	12
3.2.2 单因素Logistic回归分析.....	13
3.2.3 多因素Logistic回归分析.....	14
3.2.4 ROC曲线分析.....	15
4 讨论.....	16
4.1 面部肌张力障碍患者治疗前后的瞬目反射变化.....	17

4.2	面部肌张力障碍患者治疗前后的血清学水平变化 .....	18
4.3	BTX-A治疗面部肌张力障碍患者的疗效影响因素分析 .....	20
4.4	创新点 .....	22
4.5	局限性与展望 .....	23
5	结论 .....	24
6	综述 .....	25
6.1	作用机制 .....	26
6.1.1	神经肌肉接头阻断作用 .....	26
6.1.2	神经可塑性调节 .....	27
6.1.3	神经源性炎症 .....	28
6.2	肌张力障碍疾病 .....	28
6.2.1	眼睑痉挛和面肌痉挛 .....	29
6.2.2	颈部肌张力障碍 .....	29
6.2.3	肢体肌张力障碍 .....	29
6.3	自主神经功能障碍疾病 .....	29
6.3.1	腋窝多汗症 .....	30
6.3.2	神经源性和特发性膀胱过度活动症 .....	30
6.3.3	流涎症 .....	30
6.4	疼痛疾病 .....	31
6.4.1	神经性疼痛 .....	31
6.4.2	慢性偏头痛 .....	31
6.4.3	癌性疼痛 .....	31
6.5	小结 .....	32
	参考文献 .....	33
	附录 .....	42
	致谢 .....	48
	作者简介 .....	49
	石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表 .....	错误！未定义书签。

## 英文缩略词表

缩略词	英文全称	中文译名
BTX-A	Botulinum Toxin Type A	A型肉毒毒素
JRS	Jankovic Rating Scale	Jankovic 评分量表
BFMDRS	Burke—Fahn—Marsden dystonia rating scale	肌张力障碍运动评分
HAMA	Hamilton Anxiety Scale	汉密尔顿焦虑量表
HAMD	Hamilton Depression Scale	汉密尔顿抑郁量表
ELISA	Enzyme Linked Immunology Sorbent Assay	酶联免疫吸附试验
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-羟色胺
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$	肿瘤坏死因子- $\alpha$
DA	dopamine	多巴胺
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors	溶解性N-乙酰-马来酰胺敏感因子附着蛋白受体复合物
SV2	synaptic vesicle protein 2	突触囊泡蛋白2
SNAP-25	synaptosomal associated protein 25 kD	突触相关蛋白25kD
Syt	Synaptotagmin	突触融合蛋白
CGRP	Calcitonin gene related peptide	降钙素基因相关肽
BDNF	brain-derived neurotrophic factor,	脑源性神经营养因子
NE	Norepinephrine	去甲肾上腺素
E	epinephrine	肾上腺素
TRPV1	transient receptor potential vanilloid subfamily member 1	瞬时受体电位香草醛亚家族 1
Glu	Glutamic acid	谷氨酸
Ach	Acetylcholine	乙酰胆碱
SCs	Schwann cells	雪旺细胞
MPZ	Myelin protein zero	髓鞘磷脂蛋白零
p75NTR	p75 neurotrophin receptor	神经生长因子受体 p75
CD34	Cluster of differentiation 34	白细胞分化抗原簇34
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子

## 1 前言

肌张力障碍（Dystonia）是一组以持续性或间断性肌肉痉挛收缩或异常运动为特征的运动障碍症候群，常伴随焦虑、抑郁和睡眠障碍等心理异常，二者可相互协同加重疾病的进展。此疾病的发病率约为16.43/10万，随年龄增长而增加，且女性发病率高于男性<sup>[1]</sup>。其中，面部肌张力障碍（Facial Dystonia）是局限于面部肌群异常运动的局灶性运动障碍疾病，亦可伴发焦虑和抑郁等情绪异常。由于症状发生在面部，所以对患者的社交和生活质量影响显著。关于此类疾病的病因尚在积极探索中，早期认为与基底神经节功能紊乱所致的神经系统递质水平异常相关<sup>[2]</sup>。而最新的肌张力障碍模型认为该疾病的发病机制与基底神经节-小脑-丘脑-皮层回路和脑干的神经网络功能障碍相关<sup>[3]</sup>。运动控制的调节依赖兴奋性神经递质如多巴胺（Dopamine, DA）、谷氨酸（Glutamate）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）和抑制性神经递质如 $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）等发挥关键作用<sup>[4]</sup>。

肉毒毒素（Botulinum Toxin Type, BTX）是肉毒芽孢杆菌（Clostridium botulinum）在厌氧环境中产生的一种嗜神经毒素<sup>[5]</sup>。根据毒性和抗原性的差异，目前将 BTX 分为 A至G 7种类型，其中A型因其高稳定性和神经阻滞作用而广泛应用于临床。BTX-A通过抑制钙离子内流<sup>[5]</sup>，阻止神经末梢释放乙酰胆碱（Acetylcholine, Ach），神经冲动的传递受阻，肌肉痉挛症状缓解<sup>[4]</sup>，这是BTX-A最为经典的作用机制。随着神经末梢的再生和运动终板功能的恢复，BTX-A被降解，神经传导和肌肉活动将逐步恢复。近年来，A型肉毒毒素（Botulinum Toxin Type A, BTX-A）因其显著的临床疗效、较少的不良反应和可逆的神经作用，已成为治疗面部肌张力障碍疾病的首选方法，并被列为肌张力障碍指南的A级证据<sup>[6]</sup>。在一项大型荟萃分析中，96.2%的患者接受BTX-A治疗后获得了良好疗效（改善率达95%-97.5%）<sup>[7]</sup>。但是，在临床实践中，患者的临床疗效存在显著差异，注射后改善率从50%至100%不等。这种异质性除注射技术外，患者潜在的生物学特征可能通过某些复杂的病理生理机制对疗效产生影响。

研究发现BTX-A可通过逆行轴突运输和突触可塑性等方式在中枢神经系统中发挥作用<sup>[8]</sup>。BTX-A不仅可治疗运动障碍性疾病，还可改善焦虑、抑郁等伴随症状<sup>[9]</sup>。BTX-A注射后，患者的面部抽搐症状通常在2至6周内得到改善并逐步达到最佳疗效，焦虑和抑郁症状亦可有效改善<sup>[9]</sup>。焦虑和抑郁情绪的改善有助于减轻面部抽搐的发作频率和强度<sup>[9]</sup>。研究发现BTX-A对此类疾病的运动症状及其伴随症状的改善有相似的时间进程<sup>[10]</sup>，二者可通过前扣带回皮层-杏仁核神经环路形成双向循环，协同改善症状<sup>[11]</sup>。5-

羟色胺（5-Hydroxytryptamine, 5-HT）、多巴胺（Dopamine, DA）等神经递质和肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）等促炎因子在其中发挥重要作用。5-HT的水平紊乱与焦虑症、抑郁症等情绪异常存在显著相关性<sup>[12]</sup>，甚至与抑郁症的严重程度和症状的缓解程度密切相关<sup>[13]</sup>。BTX-A可通过中断面部到大脑的本体感觉反馈系统调节5-HT水平而发挥抗抑郁作用<sup>[14]</sup>。研究表明<sup>[15]</sup>，面部肌张力障碍患者的大脑中，尤其是基底节区域，可能存在DA代谢异常或受体功能改变。DA的不足可能导致对运动的抑制功能失调，从而引发肌肉异常收缩和痉挛症状，口服抗多巴胺药物可在一定程度上可缓解肌肉痉挛症状。TNF- $\alpha$ 是单核细胞、T细胞等免疫细胞产生的细胞因子，主要在炎症、免疫反应、细胞凋亡和组织修复中发挥关键作用。少数观点认为炎症和免疫反应在肌张力障碍疾病中可能发挥一定作用<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$ 的促炎机制会影响GABA、DA等神经递质的释放进而诱导神经炎症<sup>[17]</sup>。研究发现<sup>[9]</sup>，抑郁症患者血清中的TNF- $\alpha$ 水平存在异常，可能通过诱导炎症介质的释放而影响抑郁症状的发生发展。BTX-A可通过抗炎机制降低TNF- $\alpha$ 水平，并显著改善痉挛症状和抑郁症状<sup>[13]</sup>。因此，5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 的水平变化及其代谢通路在疾病的发生发展和BTX-A的作用机制中可能发挥一定作用。

瞬目反射（Blink Reflex, BR）是由脑干回路介导的保护性闭眼反射，由眶上神经产生的电刺激，经三叉神经传入、在小脑处理整合后由面神经传出。1986年被首次发现，当轻击前额一半的皮肤可观察到同侧的眼睑抽搐，由此开启了BR的临床应用<sup>[18]</sup>。由于BR的反射通路不仅局限于外周神经与脑干网状系统，甚至与高级皮层区域的强直和选择性调节相关，所以被广泛应用于神经系统各类疾病的评估<sup>[19]</sup>。在面部肌张力障碍疾病中，瞬目反射表现为潜伏期的延长和波幅的升高，在微血管减压术后一周，波幅恢复正常；2-8周内，潜伏期恢复正常。而在BTX-A治疗后，患者的眨眼频率趋于正常，波幅和潜伏期明显降低<sup>[20, 21]</sup>。近年来，神经电生理在临床方面的应用愈发广泛，用瞬目反射参数评估患者的痉挛程度和缓解程度对临床治疗具有指导意义。在治疗前后检测BR可评估患者的脑干功能和神经兴奋性，包括脑干神经元的兴奋性水平，为患者的预后评估和临床诊疗提供电生理依据。

既往研究证明，面部肌张力障碍患者在接受BTX-A注射后肌肉痉挛症状及其伴随的异常情绪均明显缓解，瞬目反射各参数均趋于正常。但目前关于瞬目反射和体内血清学指标的变化差异及其潜在机制尚未阐明，BTX-A治疗面部肌张力障碍疾病的临床疗效的潜在影响因素尚不明确。本研究旨在探讨面部肌张力障碍疾病与BTX-A的潜在作用机制是否与瞬目反射的参数变化及血清学指标变化水平之间存在相关性，并通过探讨影响BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的潜在生物标志物，为面部肌张力障碍疾病和BTX-A的作用机制探讨提供新的理论依据，同时为临床诊疗制定个体化治疗方案。

## 2 对象与方法

### 2.1 对象

本研究纳入的研究对象为2023年9月至2024年8月期间在石河子大学第一附属医院神经内科门诊就诊并诊断为面部肌张力障碍的患者。研究初始阶段共纳入55例患者，其中2例患者因合并脑血管后遗症、9例患者因未完成随访而排除，最终纳入44例患者，所有入组患者均签署了相关知情同意书。该研究经石河子大学第一附属医院科技伦理委员会批准，批准号为KJ2023-359-02。

### 2.2 纳入标准

- (1) 年龄 $>18$ 岁的健康成年人；
- (2) 所有病例均符合《肌张力障碍诊断与治疗指南》中对面部肌张力障碍的诊断要求<sup>[6]</sup>；
- (3) 已全面知晓A型肉毒毒素局部注射治疗的具体内容并自愿签署知情同意书的参与者。

#### 2.2.1 排除标准

- (1) 合并颅脑疾病如颅脑外伤、占位和感染、脑血管疾病、精神疾病或痴呆等神经系统疾病史的患者；
- (2) 对肉毒毒素或血清白蛋白过敏的患者；
- (3) 妊娠期或哺乳期妇女；
- (4) 确诊患有三叉神经或面神经疾病或神经肌肉接头疾病的患者；
- (5) 因药物诱发急性或迟发性肌张力障碍的患者；
- (6) 眼科检查提示存在眼睑、泪器、结膜、眼外肌等眼部附属器病变的患者；
- (7) 注射部位存在局部感染的患者；
- (8) 伴有发热、急性传染病、活动性结核、血液病或心、肝、肾等重要器官功能严重异常的患者；
- (9) 病例资料不完整患者。

## 2.3 研究方法

### 2.3.1 资料收集

(1) 一般资料收集：包括性别、年龄等基本信息；高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史等既往史、发病年龄等现病史；评估注射前后的运动症状、焦虑和抑郁情况、血清学指标及瞬目反射参数；

(2) 运动症状严重程度评估：Cohen标准<sup>[22]</sup>对痉挛程度进行直观分级；Jankovic 评分量表（JRS）<sup>[23]</sup>评估症状频率及其对功能的影响。BFMDRS则用于全面评估肌张力障碍的严重程度。

(3) 焦虑和抑郁情况评估：汉密尔顿抑郁量表（HAMD）和汉密尔顿焦虑量表（HAM-A）分别评估患者的焦虑和抑郁程度<sup>[24]</sup>。

(4) 收集入组患者注射药物前及注射后3个月的肘静脉血，检测血清中5-羟色胺（5-HT）、多巴胺（DA）和肿瘤坏死因子（TNF- $\alpha$ ）的水平。

(5) 神经电生理指标收集：注射前后瞬目反射的R1、R2和R2'的波幅和潜伏期，记录患侧R1、R2及R2'潜伏期和波幅的平均值；双侧发病患者记录双侧各指标的平均值。

#### 2.3.1.1 疗效判断标准

- (1) 起效时间：从注射治疗开始至患者首次察觉症状缓解的时间间隔，单位为天；
- (2) 达峰时间：从注射治疗开始至患者自觉症状最轻的时间间隔，单位为月
- (3) 维持时间：从注射治疗开始至症状再次复发的时间间隔，单位为月；
- (4) 病程：从开始出现症状至就诊的时间间隔，单位为年；
- (5) 起病年龄：从开始出现症状的年龄，单位为岁。

#### 2.3.1.2 分组标准

(1) 根据注射BTX-A前后分为注射前组和注射后组；

(2) 根据BFMDRS改善率（公式如下）将患者分为疗效好与疗效差两组<sup>[25]</sup>，其中BFMDRS improvement (%) >50%为疗效好组，improvement (%) ≤50%为疗效差组。

（如公式 1）

$$\text{improvement (\%)} = (\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / (\text{治疗前评分}) \times 100\%$$

公式 1

### 2.3.2 随访

随访由同一名神经内科医师负责。在BTX-A治疗前及治疗后3个月，分别对其进行现场及线上随访，重新检测瞬目反射，并抽取患者肘静脉血。待不良反应完全消失，且症状复发后1个月结束随访。

### 2.3.3 注射药品及方法

#### 2.3.3.1 注射药品

本研究采用甘肃兰州生物制品研究所有限责任公司生产的A型肉毒毒素干粉，商品名为衡力，国药准字为S10970037，其主要成分为A型肉毒结晶毒素，采用高毒力的A型肉毒梭菌 Hall 株生产菌株，辅料包括蔗糖、右旋糖酐和明胶。

#### 2.3.3.2 保存方法

保存：于-5~-20℃避光保存。

复溶：将 2ml 0.9% 氯化钠注射液注入 A 型肉毒毒素干粉瓶中，稀释为浓度 5U/0.1 ml 的药液，轻轻振荡至完全溶解。复溶后的毒素应立即使用完毕。

#### 2.3.3.3 注射方法

根据患者的痉挛症状、受累区域和面部肌肉的肥厚程度，确定注射部位和剂量。眼部痉挛的注射位点包括上下眼睑、距睑缘 2—3 mm的内1/3和外1/3处，以及距外眦 10mm 的颞侧眼轮匝肌处，每点注射剂量为 2.5 U；双侧降眉间肌，每点注射 2.5-5 U/侧。每侧颧大肌处1—2个注射点，每点注射 2.5 U；口轮匝肌每侧1—4个注射点，每点注射 2.5 U；降口角肌每侧1个注射点，每点注射 2.5 U；提上唇肌每侧1个注射点，每点注射 2.5 U。注射位点和剂量总结如下：单侧眼部痉挛8个注射位点；双侧眼部痉挛14个注射位点；单侧面部肌肉痉挛11个注射位点；双侧面部肌肉痉挛20个注射位点；总注射位点10—20个，总剂量为 30-100 U。注射后密切观察0.5小时，若患者无明显不适，即可离院。

### 2.3.4 瞬目反射检测

本研究所用的肌电图仪器为日本光电工业株式会社的 MEB-9404C。检测时，保持室温22~28℃，嘱受试者平卧位，用碘伏对眼周消毒三次、脱碘一次。双侧眼轮匝肌的瞳孔下方、外侧位为双侧记录电极位置，双颞侧为参考电极放置处，双侧眶上切迹处为刺激电极发放神经冲动处。所有检测参数统一，刺激强度为 11 mA，脉宽 0.1 ms，

扫描速度 10 Hz，灵敏度 0.2 mV，带通范围为 20-1000 Hz。每位患者重复测试3次，每次测量间隔超过1分钟。双侧发病患者计算两侧潜伏期和波幅的平均值，而单侧发病的患者仅记录病侧潜伏期和波幅的平均值。

### 2.3.5 血清学指标检测

#### 2.3.5.1 标本采集

本研究分别收集入组患者注射前及注射后3个月的肘静脉血标本（3 ml）。在收集当天内，将血液样本置于 3000 r/min 的离心机离心 15 min，随后分离抗凝管中的细胞沉渣与上清液。使用一次性吸管取上清液中的 1ml 转移至标记事先好的 EP 管中，并封口，将此样本保存至 -80℃冰箱内。

#### 2.3.5.2 检测方法

酶联免疫吸附测定（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA）是一种广泛应用的实验室技术，用于检测和量化蛋白质、抗体、激素和抗原等可溶性物质。该方法使用与酶相连的抗体与目标分子结合，然后通过酶的活性（如颜色变化或荧光）对目标分子进行检测。本研究采用此方法来量化血清中的5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 。在进行 ELISA 检测时，所有实验样品均在同一实验室同时进行测试，以尽量减少误差。操作人员严格遵循实验规程，以确保避免操作失误或交叉污染。

本研究使用的检测试剂盒由上海将来实业股份有限公司江莱生物品牌生产，其板内和板间变异系数均控制在10%以内，以确保检测结果的可靠性和重复性。在试剂生产后的有效期内，试剂盒储存在4℃冰箱中恒温保存，并在保存期的6个月内使用，以确保试剂盒的稳定性和有效性。

#### 2.3.5.3 仪器设备

表2-1仪器设备

设备名称	厂家
数显三用恒温水箱	金坛市科析仪器有限公司
全自动酶标仪ELX808	BioTek Instruments, Inc.
离心机	莫尼亚机械设备
漩涡混匀器	XW-80A 上海青浦沪西仪器厂
聚丙烯样品管	上海生工
枪头	上海生工

续表2-1仪器设备

设备名称	厂家
一次性吸管	上海西唐生物科技有限公司
移液枪	Eppendorf

## 2.3.5.4 检测步骤

表2-2 操作步骤

步骤	详细过程
准备工作	从 4℃冰箱中取出试剂盒。将待测标本从 -80℃冷冻冰箱转移至37℃水浴箱中解冻1小时，确保完全融化，避免反复冻融。
标准品梯度工作液配制	向冻干标准品中加入 100ml 通用稀释液，静置15分钟使其完全溶解，轻轻混匀（初始浓度为 200 ng/mL）。按以下浓度梯度稀释：200 ng/mL、100 ng/mL、50 ng/mL、25 ng/mL、12.5 ng/mL、6.25 ng/mL、3.12 ng/mL、0 ng/mL。
标准孔和样本孔设置	在第1列8个标有检测抗体的小孔中依次加入不同浓度的标准品（S0-S8），每孔50μL（TNF-α检测为 100μL），S0为空白对照。其余微孔作为样本孔。
抗体工作液配制	5-HT/DA检测：使用前15分钟将浓缩 Biotin-抗体以1000×g离心1分钟，用通用稀释液将100×浓缩液稀释至1×工作浓度（10μL 浓缩液+990μL 通用稀释液）； TNF-α检测：使用前15分钟将浓缩生物素化抗体以1000×g离心1分钟，用通用稀释液将100×浓缩液稀释至1×工作浓度（10μL 浓缩液+ 990μL 通用稀释液）。
标本孔加样	5-HT/DA检测：向样本孔和标准孔分别加入50μL样品或标准品，空白孔加入50μL 通用稀释液。随后每孔加入50μL Biotin-抗体工作液，盖上封板膜，37℃温育1小时； TNF-α检测：向样本孔和标准孔分别加入100μL 样品或标准品，空白孔加入100μL 通用稀释液，盖上封板膜，37℃温育1小时。
洗涤液配制	取10mL 20×洗涤液加入190mL 蒸馏水中，轻摇混匀。
洗板	弃去孔内液体，每孔加入300μL×洗涤液，静置1分钟后甩去液体，在吸水纸上拍干。 5-HT/DA检测：重复3次；TNF-α检测：重复3次（加生物素化抗体后）和5次（加酶结合物后）。
酶结合物工作液配制	使用前15分钟将100×浓缩酶结合物以1000×g离心1分钟，用通用稀释液稀释至1×工作浓度（10μL 浓缩液+990μL 通用稀释液）。
加酶结合物工作液	每孔加入100μL 酶结合物工作液，盖上封板膜，37℃温育30分钟。
孵育（仅5-HT）	使用封板膜封住反应孔，室温下置于摇板器上以 400rpm 孵育1小时。

续表2-2操作步骤

步骤	详细过程
加底物	每孔加入 90 $\mu$ L 底物 (TMB)，盖上封板膜，37 $^{\circ}$ C 避光温育15分钟。
加终止液	每孔加入 50 $\mu$ L 终止液。
测定	1.将微孔板置于酶标仪中，以空白孔调零，在 450nm 波长处测定各孔OD值，需在15分钟内完成。
计算浓度	使用 Origin 软件绘制标准曲线，根据标准曲线计算各样本的血清学指标的浓度。

## 2.4 统计学方法

本研究统计学软件为 IBM SPSS 26.0，绘图软件是Origin (2024b)。本研究采用正态性检验检测定量资料；符合正态分布的数据使用均值 $\pm$ 标准差 (Mean $\pm$ SD) 表示，治疗前和治疗后的组间比较采用配对样本  $t$  检验进行比较；符合偏态分布的数据以中位数和四分位间距M (P25, P75) 表示，使用非参数秩和检验分析治疗前后的差异。分类数据使用n (%) 表示，采用Fisher精确检验或卡方检验进行比较。其次，用 Logistic回归分析研究影响BTX-A疗效的相关因素，受试者工作特征 (ROC) 曲线评估其截断值和预测能力。所有统计检验均采用双侧， $p$ 值 $<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2.5 技术路线图

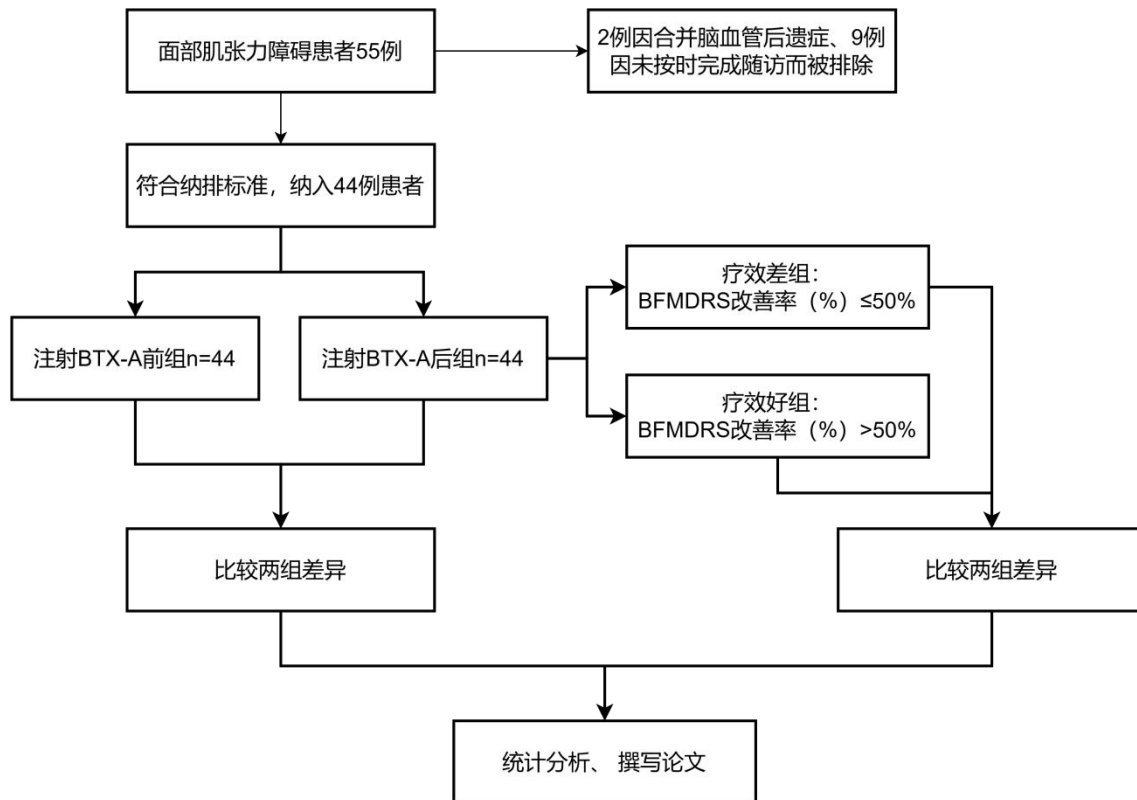


图2-1技术路线图

### 3 结果

#### 3.1 面部肌张力障碍患者治疗前后与瞬目反射、血清学指标的相关性研究

##### 3.1.1 面部肌张力障碍患者注射BTX-A的一般资料分析

本研究纳入44例面部肌张力障碍患者，其中男性13例（29.54%），女性31例（70.45%）；13例患者（29.54%）罹患高血压，其中3例（6.81%）同时患有糖尿病和高血压；吸烟者7例（15.90%），饮酒者9例（20.45%）。

表3-1入组患者的一般资料分析

基线资料	N(%) / (或均值±标准差)
性别（男）	13(29.54)
年龄（岁）	63.20±13.11
高血压	13(29.54)
糖尿病	3(6.81)
吸烟	7(15.90)
饮酒	9(20.45)
起病年龄（岁）	58.07±11.93
病程（年）	5.63±6.37
起效时间（天）	4.98±3.40
达峰时间（月）	15.23±9.20
维持时间（月）	5.43±2.10
剂量（U）	55.80±16.6

##### 3.1.1.1 注射后不良反应

44例患者中，35例（79.54%）未出现不良反应，9例（20.45%）患者出现不良反应，包括：口角歪斜伴流涎5例（11.36%），眼部不适2例（4.54%），面部麻木1例（2.27%），局部皮下淤血1例（2.27%），均在2周内自行恢复。

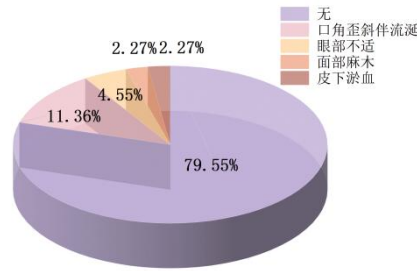


图3-1注射BTX-A后的不良反应

### 3.1.2 面部肌张力障碍患者注射BTX-A前后症状学差异

注射BTX-A后，患者的运动症状量表（Cohen和JRS）和焦虑、抑郁量表评分（HAM-D和HAMA）均明显降低，差异均有显著意义（ $p < 0.05$ ），提示BTX-A可同时改善患者的运动症状和焦虑、抑郁情绪。

表3-2注射前后症状学差异

	注射前	注射后	检验值 (Z)	统计量 (p)
Cohen $\neq$	4.00(3.00,4.00)	1.00(1.00,2.00)	-5.909	<0.001**
JRS $\neq$	8.00(7.00,8.00)	2.50(2.00,4.00)	-5.834	<0.001**
HAMD $\Delta$	9.00(7.00,14.00)	5.00(2.00,7.00)	-5.794	<0.001**
HAMA $\Delta$	14.00(8.25,21.00)	6.00(3.00,11.00)	-5.783	<0.001**

注：\*\*代表p值小于0.001； $\neq$ 表示等级资料。 $\Delta$ 代表通过了SK正态性检验

### 3.1.3 面部肌张力障碍患者注射BTX-A前后血清学指标差异

研究结果显示：注射前5-HT水平为100.76-126.92 ng/ml，注射后升高至142.74-176.25 ng/ml，注射前DA水平为7.57-11.33 pg/ml，注射后升高至13.78-17.77 pg/ml，注射前TNF- $\alpha$ 水平为16.05-18.92 pg/ml，注射后降至9.28-13.46 pg/ml，差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。

表3-3注射前后血清学指标差异

	注射前	注射后	检验值 (Z)	统计量 (p)
5-HT#(ng/ml)	120.56(100.76,126.92)	154.13(142.74,176.25)	-5.777	<0.001**
DA#(pg/ml)	8.87(7.57,11.33)	14.40(13.78,17.77)	-5.777	<0.001**
TNF- $\alpha$ #(pg/ml)	16.74(16.05,18.92)	11.94(9.28,13.46)	-5.777	<0.001**

注：\*\*代表p值小于0.001；#代表通过SK正态性检验确认的非正态分布数据。

### 3.1.4 面部肌张力障碍患者注射BTX-A前后瞬目反射差异

面部肌张力障碍患者在注射BTX-A前，瞬目反射的潜伏期显著延长（R1: 16.50±2.11 ms; R2: 51.04±7.24 ms; R2': 51.34±7.47 ms），显著高于其正常范围（R1: 10-13 ms; R2: 28-41 ms; R2': 30-44 ms）；各反射的波幅处于正常范围内较高数值（R1: 248.45±155.70 uV; R2: 268.02±172.07 uV; R2': 268.02±172.07 uV）。注射BTX-A后，瞬目反射的潜伏期显著缩短（R1: 12.21±2.53 ms; R2: 38.58±5.58 ms; R2': 40.36±7.62 ms），恢复至趋于正常水平；波幅较注射前显著下降（R1: 102.50±84.9 uV; R2: 117.3±88.11 uV; R2': 98.41±62.90 uV），差异均有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。这一现象提示面部肌张力障碍患者在接受BTX-A治疗后，运动症状改善的同时瞬目反射的潜伏期和波幅均有下降。

表3-4注射前后瞬目反射差异

	注射前	注射后	检验值 ( $t$ )	统计量 ( $p$ )
R1潜伏期△	16.50±2.11	12.21±2.53	11.457	<0.001**
R1波幅△	248.45±155.70	102.50±84.9	11.577	<0.001**
R2潜伏期△	51.04±7.24	38.58±5.58	17.454	<0.001**
R2波幅△	268.02±172.07	117.3±88.11	9.780	<0.001**
R2'潜伏期△	51.34±7.47	40.36±7.62	11.339	<0.001**
R2'波幅△	234.43±124.17	98.41±62.90	11.070	<0.001**

注: \*\*代表 $p$ 值小于0.001; △代表通过了SK正态性检验。

## 3.2 BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的影响因素分析

本研究采用的分组标准为BFMDRS改善率，改善率>50%的为疗效好组，共28例（63.6%）；改善率≤50%的为疗效差组，共16例（36.4%），分析两组患者注射BTX-A前基线资料的差异，由此分析探讨影响其疗效的相关因素。

### 3.2.1 人口学统计信息和临床基本特征

疗效好组男性患者6例（21.43%），吸烟患者2例（7.14%），疗效差组男性患者7例（43.75%），吸烟患者5例（31.25%）；疗效好组患者年龄63.93±14.69岁，起病年龄55.76±12.23岁，病程3.00—10.00年；疗效差组患者年龄63.20±13.11岁，起病年龄59.81±9.82岁，病程1.00—3.00年；两组在性别、年龄、起病年龄上的差异未达到统计学显著性（ $p > 0.05$ ），在是否吸烟和病程上差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。

表3-5疗效好组与疗效差组的一般资料比较

	疗效好 (n=28) n (%)	疗效差 (n=16) n (%)	t/Z/ $\chi^2$	p
性别 (男) ≠	6(21.43)	7(43.75)	-1.543	0.123
年龄 (岁) △	63.93±14.69	63.20±13.11	-1.203	0.237
高血压 ≠	8(28.57)	5(31.25)	-0.185	0.853
糖尿病 ≠	2(7.14)	1(6.25)	-0.112	0.911
吸烟 ≠	2(7.14)	5(31.25)	-2.079	0.038*
饮酒 ≠	4(14.29)	5(31.25)	-1.327	0.185
起病年龄 (岁) △	55.76±12.23	59.81±9.82	1.132	0.264
病程 (年) #	7.00(3.00,10.00)	2.00(1.00,3.00)	-4.222	<0.001*
起效时间 (天)	4.00(2.00,7.00)	5.50(2.00,9.00)	-1.132	0.185
达峰时间 (天) #	14.00(7.00,27.75)	15.00(7.00,15.00)	-0.672	0.502
维持时间 (天) #	6.00(5.00,6.00)	5.00(3.00,6.00)	-1.395	0.163
剂量 (U) #	50(50,60)	50(50,50)	-1.235	0.217

注: \*代表p值小于0.05; #代表通过SK正态性检验确认的非正态分布数据; △代表通过了SK正态性检验; ≠表示等级资料。

### 3.2.2 单因素Logistic回归分析

采用单因素Logistic回归分析: 一般临床资料、血清学指标、瞬目反射等作为自变量, 将不同组别(疗效好组和疗效差组)作为因变量。结果显示, 病程 ( $OR=2.652$ ,  $95\%CI=1.211-5.808$ ,  $p=0.015$ )、5-HT ( $OR=0.949$ ,  $95\%CI=0.907-0.993$ ,  $p=0.025$ )、DA ( $OR=2.261$ ,  $95\%CI=1.343-3.804$ ,  $p=0.002$ )和TNF- $\alpha$  ( $OR=2.703$ ,  $95\%CI=1.385-5.274$ ,  $p=0.004$ )水平方面存在统计学差异 ( $p<0.05$ ), 是影响其疗效的相关因素; 而性别、年龄、起病年龄和注射剂量等因素与疗效无显著差异 ( $p>0.05$ )。

表3-6两组一般治疗的单因素Logistic回归分析

指标	回归系数 (B)	标准误 (SE)	Z	P	OR (95%CI)
性别 (女)	-1.048	0.683	-1.535	0.125	0.351 (0.092-1.337)
年龄	0.012	0.024	0.489	0.625	1.012 (0.965-1.061)
吸烟	-1.776	0.911	-1.951	0.051	0.169 (0.028-1.008)
饮酒	-1.003	0.763	1.728	0.189	0.367(0.082-1.637)
高血压	-0.128	0.683	-0.187	0.851	0.880 (0.231-3.353)
糖尿病	0.143	1.267	0.113	0.910	1.154 (0.096-13.822)

续表3-6两组一般治疗的单因素Logistic回归分析

指标	回归系数 (B)	标准误 (SE)	Z	P	OR (95%CI)
起病年龄	-0.006	0.027	0.044	0.834	0.994(0.944-1.048)
病程	0.975	0.400	5.943	0.015*	2.652 (1.211-5.808)
起效时间	-0.152	0.098	2.428	0.119	0.859(0.709-1.040)
维持时间	0.059	0.148	0.157	0.692	1.061(0.793-1.419)
注射剂量	0.040	0.027	2.138	0.144	1.041(0.987-1.098)
5-HT	-0.052	0.023	-2.240	0.025*	0.949 (0.907-0.993)
TNF- $\alpha$	0.994	0.341	2.915	0.004*	2.703 (1.385-5.274)
DA	0.816	0.266	3.071	0.002*	2.261 (1.343-3.804)

注：\*代表p值小于0.05；

表3-7两组在瞬目反射参数的单因素Logistic回归分析

指标	回归系数 (B)	标准误 (SE)	Z	P	OR (95%CI)
R1潜伏期	-1.118	0.157	0.564	0.453	0.889 (0.653-1.209)
R1波幅	-0.002	0.002	0.754	0.385	0.998 (0.994-1.002)
R2潜伏期	-0.020	0.044	0.202	0.653	0.980(0.899-1.069)
R2波幅	-0.001	0.002	0.599	0.439	0.999(0.995-1.002)
R2'潜伏期	-0.002	0.042	0.003	0.959	0.998(0.918-1.084)
R2'波幅	-0.001	0.003	0.154	0.695	0.999(0.994-1.004)

注：\*代表p值小于0.05；

### 3.2.3 多因素Logistic回归分析

将上述有统计学意义的指标：病程、5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 作为自变量，以分组（疗效好组和疗效差组）作为因变量建立多因素Logistic回归模型，并调整可能的相关因素后，结果发现病程（OR=2.586，95%CI=1.013-6.599， $p=0.047$ ）和DA（OR=1.920，95%CI=1.015-3.634， $p=0.045$ ）是影响BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的独立相关因素。

表3-8疗效好组与疗效差组多因素Logistic相关分析

指标	B	SE	Wald	p	OR	OR (95%CI)
病程	0.950	0.487	3.951	0.047*	2.586	1.013-6.599
5-HT	0.560	0.049	1.322	0.250	1.058	0.961-1.164
DA	0.652	0.325	4.019	0.045*	1.920	1.015-3.634
TNF- $\alpha$	-0.248	1.332	0.035	0.780	0.780	0.057-10.608

注：\*代表p值小于0.05；

### 3.2.4 ROC曲线分析

#### 3.2.4.1 DA对面部肌张力障碍患者疗效的预测价值

以血清DA水平作为连续变量、疗效作为分组依据建立ROC回归模型，结果显示，最佳截断值为7.59 pg/ml，敏感度为100%，特异性为68.7%，AUC为0.867，95%可信区间：0.748-0.986， $p < 0.001$ 。当DA水平超过7.59 pg/ml时，患者通常获得较好的治疗效果。

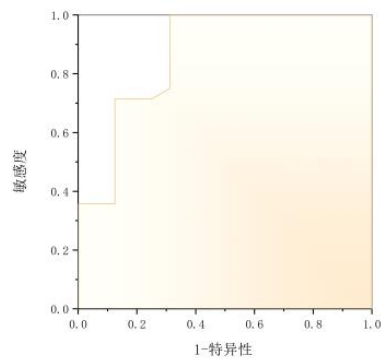


图3-2DA水平与疗效的ROC曲线

#### 3.2.4.2 病程对面部肌张力障碍患者疗效的预测价值

以病程作为因变量、疗效作为分组依据建立ROC回归模型，结果显示，最佳截断值为5.5年，AUC为0.883，95%可信区间：0.787-0.979， $p < 0.001$ ，此时敏感度为57.1%，特异性为100%。换言之，当患者病程超过5.5年时，其获得的治疗效果较病程短于5.5年的患者较差。

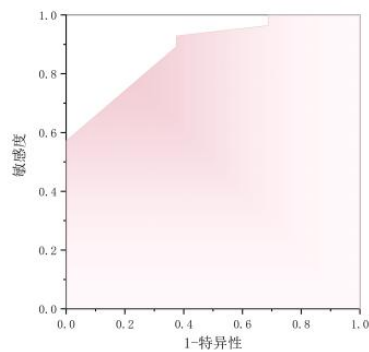


图3-3病程与疗效的ROC曲线

## 4 讨论

面部肌张力障碍是以面部肌群不自主收缩或异常运动为特征的局灶性运动障碍疾病，主要表现为受累肌肉的不自主运动，说话、咀嚼等动作可诱发或加重其症状，严重可导致其功能性失明。病因和发病机制尚未完全阐明，目前主流的肌张力障碍假说认为与小脑—基底节—丘脑—皮层感觉运动环路的功能紊乱和神经可塑性异常密切相关。该假说认为皮质是通过直接和间接通路的双重作用调控运动。直接通路是起源于皮质谷氨酸能神经元兴奋性驱动纹状体棘突神经元（SPN），激活 D1 受体，活化黑质网状部（SNpr）和苍白球内侧（GPi），向丘脑—皮层通路传递兴奋性信号，促进运动的发生；间接通路是通过刺激 D2 受体，刺激丘脑底核（STN）和苍白球外侧（GPe），使 SNpr 区域的GABA能神经元释放抑制性递质，抑制运动发生<sup>[2]</sup>。肌张力障碍的发生是高级皮层对直接和间接通路的控制失调导致神经递质的水平异常或表达紊乱，导致运动皮层的兴奋性增加。丘脑支配的丘脑核被认为是介导小脑和基底节之间的关键传导介质，在肌张力障碍的病理生理过程中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。研究表明，小脑功能异常引起的肌张力障碍与纹状体多巴胺的水平降低相关<sup>[27]</sup>。其次，动物模型中单侧电解损伤小脑深部可引起对侧纹状体多巴胺水平异常<sup>[28]</sup>。这些研究均提示小脑活动可以直接或间接影响多巴胺动力学，进而调节基底神经节功能，促进肌张力障碍的发生发展。纹状体的主要细胞是GABA能投射神经元，是基底神经元的主要输入核，主要接受大脑皮层和丘脑的谷氨酸能传入神经的调控，还可微调中间神经元释放的乙酰胆碱和中脑腹侧被盖区及黑质释放的多巴胺之间的高度平衡，这种平衡是控制运动活动的核心<sup>[27]</sup>。肌张力障碍的动物模型证实纹状体 D2 受体功能异常，导致胆碱能神经传递的异常兴奋，乙酰胆碱与多巴胺之间的调节平衡消失，诱发肌张力障碍，因此抗胆碱能药物可以逆转纹状体可塑性受损<sup>[2]</sup>。

A型肉毒毒素于1970年问世，最初用于抗皱、美容等作用，后被广泛用于神经系统。既往多项研究表明，BTX-A在肌张力障碍疾病方面疗效显著，与本研究结果一致<sup>[22, 29, 30]</sup>。基线患者主诉受累肌肉呈现持续性高频节律性收缩，导致功能性损害如失眠、咀嚼功能受限等，伴发焦虑、抑郁等共病状态。注射后随访显示肌肉痉挛频率显著下降，且发作部位局限，日常生活能力恢复显著。采用运动症状量表（Cohen 和 Jankovic 评分量表）和焦虑抑郁量表（HAMD 和 HDMD）客观评估BTX-A注射后肌肉痉挛等运动症状和焦虑抑郁等情绪异常均有显著改善，差异有统计学意义。

#### 4.1 面部肌张力障碍患者治疗前后的瞬目反射变化

瞬目反射作为神经电生理的重要指标，可客观量化面部肌张力障碍患者的反射通路的异常程度。其反射通路如下：眶上神经接受外界刺激，经角膜的三叉神经传入，在脑桥处进行整合，一部分神经冲动与同侧面神经核形成单突触联系，经面神经传导至同侧眼轮匝肌，产生 R1 成分；一部分神经冲动经延髓三叉神经脊束核和多级神经元换元后，整合同侧及对侧的面神经核形成多突触联系，经同侧及对侧的面神经传出，形成同侧的 R2 和对侧的 R2'成分。各成分潜伏期与波幅的异常均可提示不同部位的损伤：R1潜伏期常反映三叉神经和面神经的传导速度；R2 和R2'潜伏期提示脑干多突触整合功能及基底节-脑干环路的功能状态；波幅的增高则与突触前递质Ach释放及突触后敏感性上调相关<sup>[31]</sup>。

本研究结果显示，注射BTX-A前，面部肌张力障碍患者瞬目反射的 R1、R2 和 R2'的潜伏期显著延长，波幅较正常范围偏高，提示患者的三叉神经传入-面神经传出通路及脑干中枢整合网络的动态平衡紊乱。结合既往研究<sup>[21]</sup>，肌张力障碍疾病早期可出现神经兴奋性异常，神经膜离子通道功能障碍，反射阈值降低。在病程初期，功能紊乱情况较轻微，电生理上仅出现孤立的异常放电，此时肌肉痉挛症状发作的频率和幅度较小；随着病情进展，离子通道功能紊乱加重，异常放电的频率与强度随之增加，症状发作频率和幅度进一步加重，瞬目反射出现强直性痉挛或成簇爆发现象。异常放电现象可诱导神经间共动性扩散现象的发生，进一步加重电生理的爆发现象和肌肉的痉挛症状<sup>[19]</sup>。从病理生理机制上而言，离子通道的功能紊乱和神经的持续异常兴奋诱发局部微循环障碍，进一步延长三叉神经传入或面神经传出的传导速度。在中枢，脑干网状结构的中间神经元抑制功能减弱，谷氨酸能递质释放增加，延长中枢信号处理时间。而波幅的升高可能与突触前膜过度释放乙酰胆碱导致肌肉过度收缩和长期异常的运动增强诱导烟碱性乙酰胆碱受体表达上调或敏感性增加，进一步放大电信号传递效率等因素相关<sup>[32]</sup>。

注射BTX-A后，患者的痉挛症状明显缓解，瞬目反射的波幅和潜伏期参数显著降低并趋于正常值，差异有统计学意义（ $p < 0.001$ ）。波幅降低提示异常增高的神经兴奋性降低，潜伏期缩短提示反射通路的神经传导速度提升，可能与突触前抑制效应和异常同步化放电的消除相关<sup>[33]</sup>。在外周，BTX-A进入肌肉阻碍胆碱能末梢释放Ach，神经冲动的传导受阻，异常高频动作电位向肌纤维的传递减少，抑制了持续性去极化导致的强直肌肉收缩，大量无序收缩的肌纤维转化为少量有序运动的运动单位，运动单位募集模式的优化使得波幅降低，同时缓解了神经受压和缺血异常，改善神经微环境，有助于神经冲动速度的恢复<sup>[21]</sup>；在中枢，BTX-A通过逆行轴突运输进入血脑屏障，减

少异常本体感觉的传入，可通过丘脑—皮质—脑干环路间接恢复脑干中枢的抑制性调控，改善中枢信号传导效率，恢复神经传导速度，故延长的潜伏期缩短并趋于正常<sup>[34]</sup>。BTX-A进入肌肉后，通常1天开始发挥作用，15天药效达高峰，可在体内维持数月，在注射后3月为药物峰效时间，此时复查瞬目反射的潜伏期降低并趋于正常<sup>[19, 31]</sup>。与Gameiro GR等的研究结果一致<sup>[20]</sup>，注射BTX-A后眨眼参数并未完全恢复正常，提示神经髓鞘存在一定损害，但仍在可控范围内<sup>[35]</sup>。研究表明<sup>[20, 36]</sup>注射BTX-A的面部肌张力障碍患者，在症状缓解的同时，眨眼频率和振幅、眼睑闭合速度均显著减低，与本研究相符，提示瞬目反射参数的变化可作为评估症状轻重的电生理指标。但注射后3月复查的瞬目反射波幅降低，甚至略低于正常值，可能是药物过度抑制所致<sup>[19, 31]</sup>。尽管本研究严格控制了检测条件（如室温、刺激强度等），但瞬目反射检测参数仍存在个体波动，可能与患者焦虑状态导致的交感神经稳态失调等因素相关。

## 4.2 面部肌张力障碍患者治疗前后的血清学水平变化

本研究采用 ELISA 测定了注射BTX-A前和注射3个月后血清中5-羟色胺（Serotonin, 5-HT）、多巴胺（Dopamine, DA）和肿瘤坏死因子（TNF- $\alpha$ ）水平。结果显示，三者的血清学指标在注射前后均发生了变化，差异有统计学意义。其中，DA和5-HT属于单胺能神经递质，TNF- $\alpha$ 是促炎因子，提示BTX-A可能参与机体多种病理生理机制，共同影响体内神经递质和炎症因子的变化。

从疾病的发病机制而言，主流观点认为基底神经节-小脑-丘脑-皮层回路和脑干共同介导的神经网络功能紊乱<sup>[3]</sup>，其中涉及DA、谷氨酸（Glutamate）、 $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）和5-HT等神经递质的异常表达或敏感性变化，进而引发肌张力障碍。中脑腹侧被盖区和黑质释放的DA通过基底节—丘脑—皮质环路调节运动输出。DA受体功能的敏感性或水平异常可导致直接通路活动受抑制、间接通路活动被激活，表现为肌肉痉挛等运动增多现象<sup>[2]</sup>。色氨酸是5-HT的前体，研究发现肌张力障碍患者体内的色氨酸显著降低<sup>[37]</sup>。起源于脑干中缝核的5-HT能神经元以5-HT为主要神经递质，通过激活不同类型的受体维持基底节功能的稳定和作用通路的动态平衡。与5-HT<sub>1A</sub>受体结合可降低纹状体和前额叶皮质中多巴胺转运体的结合水平；与5-HT<sub>2A</sub>受体结合可激活这些脑区的多巴胺转运体的结合水平，通过增加多巴胺的释放和降低谷氨酸的释放来调节基底节功能<sup>[38]</sup>；而与5-HT<sub>2C</sub>受体结合可持续性抑制DA释放；多数情况下5-HT对DA神经元活动存在阶段性兴奋作用<sup>[39]</sup>。基底节常通过调节DA和5-HT之间的动态平衡来维持运动控制平衡。整体而言，DA和5-HT之间呈现出以协同为主、拮抗为辅的复杂的相互作用。

从BTX-A的作用机制而言，BTX-A在外周通过抑制ACh的释放来改善肌肉异常痉挛，在中枢通过减少异常本体感觉的传入冲动，降低基底节间接通路的异常，从而诱发D2受体的上调及表达增加<sup>[40]</sup>。D2受体是DA的主要受体之一，其上调负反馈增强了DA的信号传导<sup>[41]</sup>；纹状体D2受体与5-HT<sub>1B</sub>受体存在功能耦联，可介导DA和5-HT的协同激活<sup>[42]</sup>；另外，BTX-A通过抑制三叉神经节P物质等炎症因子的释放和小胶质细胞的激活，瞬时受体电位香草酸1型受体（TRPV1）介导的钙离子内流被阻断，线粒体活性氧（ROS）生成受阻，水平降低，同时下调小胶质细胞中核因子 $\kappa$ B（NF- $\kappa$ B）信号通路的活性，降低单胺能神经元的氧化应激，进一步促进5-HT和DA的合成和释放<sup>[43, 44]</sup>。动物实验进一步证实BTX-A处理后的小鼠模型中DA水平恢复、ACh/DA比值降低<sup>[45]</sup>。此外，多项研究均证实BTX-A注射后可改善情绪状态<sup>[46, 47]</sup>。BTX-A干预后焦虑抑郁的缓解机制中涉及了5-HT与DA的协同作用<sup>[9]</sup>。BTX-A干预后，慢性应激模型中的5-HT水平升高，可能与运动症状缓解杏仁核过度激活、症状改善后社会互动增强、腹侧被盖区DA能奖赏通路被激活等机制相关<sup>[40, 48, 49]</sup>。其次，慢性肌肉痉挛所致的局部神经炎症可促进炎症因子的释放，抑制5-HT和DA的释放，BTX-A可通过抑制TRPV1的表达和激活小胶质细胞，降低炎症因子水平及作用活性，进而抑制炎症反应的发生，恢复5-HT和DA水平<sup>[50]</sup>。

本研究发现，面部肌张力障碍患者接受BTX-A治疗后血清TNF- $\alpha$ 水平下降。TNF- $\alpha$ 是一种促炎因子，在神经炎症和退行性变中通过多种机制介导病理损伤：1.激活小胶质细胞M1型极化，释放IL-1 $\beta$ 、ROS等神经毒性物质；2.上调基质金属蛋白酶表达，破坏血脑屏障结构的完整性；3.通过肿瘤坏死因子1受体-胱天冬酶信号通路（TNFR1-caspase）诱导神经元凋亡表达<sup>[44, 51]</sup>。体外实验证明，经BTX-A处理过的小胶质细胞在脂多糖刺激下TNF- $\alpha$ 的分泌减少<sup>[52]</sup>。另外，BTX-A可通过抑制细胞外信号调节激酶1/2（ERK1/2）信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路和p38丝裂原活化动脉激酶（p38 MAPK）信号通路的激活，从而有效阻断促炎信号通路的活化，同时抑制T细胞、巨噬细胞等免疫细胞的活性，间接降低TNF- $\alpha$ 的水平<sup>[44, 53, 54]</sup>；其次，BTX-A可阻断胆碱能神经末梢释放ACh及感觉神经释放CGRP和P物质。其中，CGRP与其受体结合后形成复合物激活腺苷酸环化酶，P物质与NK-1受体结合激活磷脂酶C，减少肥大细胞脱颗粒及抑制炎症介质的释放<sup>[55]</sup>，进而抑制TNF- $\alpha$ 的水平。

血清学指标的变化可能与以下原因相关：1.疾病自然病程的波动，面部肌张力障碍疾病本身存在症状波动性，情绪、睡眠等因素均可加重或减低疾病本身症状，机体通过调节DA和5-HT水平的动态平衡及抗炎因子的作用而维持微循环的稳态，所以无法排除此类相关因素的干扰；2.从血清学标志物本身而言，在正常患者中体内均存在三种物质并可检测其水平，且检测方法亦可影响其检出率及水平。已知DA的代谢物高香草酸

(HVA)存在昼夜节律性。HVA在晨起最低,下午达高峰<sup>[56]</sup>。动物模型中发现纹状体DA和Ach的水平呈现周期性波动,故无法确保外周水平的稳定性<sup>[37]</sup>。而TNF- $\alpha$ 与体内的炎症状态相关,入组患者未检测C反应蛋白、IL-6等其他炎症指标,无法排除体内炎症或稳态失衡所致的水平差异,所以其自身变化干扰因素无法排除,未来研究需重点控制干扰因素和变量。同时收取静脉血的时间未统一,且未对其进行多时间点的动态监测,所以存在一定的干扰,未来的研究需要扩大样本量及多时间、多空间、纵向比较;3.伴随治疗或行为习惯的改变,患者治疗后,运动症状及其伴随焦虑抑郁状态改善,社交活动增加,从而影响血清学指标;其次,两次随访间期可能出现感染等因素导致机体功能稳态失衡,或患者自行口服药物影响代谢水平,本研究未控制此类干扰因素;4.从药代动力学而言,BTX-A的分子量150kDa,且局部注射难以扩散至全身以致其代谢通路的神经递质发挥变化。

### 4.3 BTX-A治疗面部肌张力障碍患者的疗效影响因素分析

BTX-A是治疗肌张力障碍疾病的临床指南A级推荐证据<sup>[6]</sup>,多项研究均证实了BTX-A在肌张力障碍疾病中较为优异的临床疗效<sup>[55]</sup>。本研究结果显示,BTX-A注射后,入组患者均有不同程度的改善,总体有效率达100%。但是,44例入组患者中有16例BFMDRS改善率不足50%,提示BTX-A的疗效异质性在此疾病中较为明显。本研究通过分析注射前的基线资料水平与BTX-A临床疗效的关联可知,病程、5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 水平在单因素Logistic回归分析中显示出统计学意义,然而5-HT和TNF- $\alpha$ 在多因素模型中显著性消失,表明其独立作用可能有限,而病程与DA仍保持独立其预测价值。进一步采用ROC曲线:当DA水平超过7.59 pg/ml,患者可能获得较好的治疗效果;当病程超过5.5年时,此类患者的疗效比病程短于5.5年的好。本研究结果显示,DA水平可能是影响BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的独立预测因素。当DA水平高于7.59 pg/ml时,患者通常可获得较好的治疗效果。

从疾病发病机制而言,胆碱能系统异常兴奋,与之拮抗的多巴胺能系统受抑制,诱发肌张力障碍。在疾病治疗前,DA水平降低,提示多巴胺能系统的受抑制作用显著,纹状体功能紊乱。BTX-A注射后通过抑制乙酰胆碱的释放,神经肌肉接头的信号传递受阻,并通过逆向轴突运输至中枢发挥作用,调节多巴胺能神经系统的功能紊乱并恢复神经递质的动态平衡。胆碱能系统受抑制,与之拮抗的多巴胺能系统被激活,从而纠正纹状体功能失衡<sup>[27]</sup>。注射前DA水平越低的患者,其多巴胺能系统受抑制更为显著,基底节功能紊乱情况更为严重。在此状态下,皮质激活后促进谷氨酸释放的能力相对较弱,释放的谷氨酸较少,促进抑制性神经递质输出增多、兴奋性神经递质输出减少。

在本研究中疗效好组和疗效差组的注射剂量无显著差异，提示两组患者接受的药物剂量相近，所以药物在体内发挥的作用效果趋于一致。此时DA水平较低的患者恢复微循环平衡能力较差，纠正稳态失衡的能力较弱，因此同等作用效果下疗效较差。相比之下，DA水平高的患者，其多巴胺能系统相对受抑制作用较弱，微循环恢复能力较强，在BTX-A注射后能够有效地纠正稳态失衡，从而获得较好的临床疗效。

本研究纳入患者均为长期注射BTX-A患者。研究结果表明，病程是BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的独立预测因素。具体而言，病程超过5.5年的患者比病程短于5.5年的患者疗效更好。这一发现与以往认为的“病程越短，疗效越好”的观点相矛盾，表明病程对疗效的影响可能涉及更复杂的机制。在一项长达16年的研究中<sup>[57]</sup>，患者的治疗效果随着BTX-A治疗时间的延长而趋于稳定，并且，BTX-A抗体不会随着注射次数的增多或注射时间的延长而产生<sup>[58]</sup>。既往研究表明，病程与BTX-A的疗效之间可能存在关联，但现有研究中关于其潜在机制的文献较少<sup>[59]</sup>。从作用机制方面，BTX-A不仅能诱导损伤的周围神经再生，还能促进损伤神经功能的恢复<sup>[60]</sup>。血旺细胞（SCs）是参与髓鞘包裹和周围神经纤维形成的神经胶质细胞<sup>[60]</sup>。SCs髓鞘形成的主要结构蛋白是髓鞘磷脂蛋白零（MPZ）。MPZ的表达水平在周围神经受损后发生变化，打破SCs的形态学和功能学稳态，进而影响髓鞘稳定并阻碍新生髓鞘的形成。神经生长因子受体p75（p75 neurotrophin receptor, p75NTP）是一种神经营养因子受体，是SCs形成髓鞘的关键促进因素。基础研究发现，BTX-A可调节MPZ的表达并影响其功能发挥，同时激活p75NTP的敏感性诱导SCs的去分化作用和髓鞘再生，起到恢复神经功能的作用，同时，BTX-A可能通过增加血流来加速神经再生<sup>[61]</sup>。血管内皮生长因子（VEGF）属于血管生成过程中的关键生物因子，可激活内皮细胞的产生并促使其发挥作用，同时促进线粒体表达，共同诱导血管的形成<sup>[61]</sup>。白细胞分化抗原簇（Cluster of differentiation 34, CD34）在血管重塑和内皮细胞增殖中发挥关键作用<sup>[62]</sup>。BTX-A可通过促进VEGF上调、增加CD34水平等方式促进血管生成，改善神经损伤<sup>[63, 64]</sup>。从肌肉和神经的长期改变方面，病程较长的患者，注射BTX-A次数多，神经修复作用显著，同时神经对异常肌肉活动的适应性增加，同等剂量的BTX-A作用于这些肌肉和神经中可发挥更好的临床疗效。从疾病自然史而言，病程长的患者，其疾病进程已趋于慢性稳定状态，患者对疾病所致的功能障碍形成了一定程度的适应，心理和生理的调节能力较强，肌肉痉挛程度和焦虑、抑郁状态均趋于相对稳定状态，受干扰的可能性和影响程度较小，这可能与乙酰胆碱和多巴胺的动态失衡在某一异常水平达到新的平衡相关。此时患者对BTX-A的敏感性相对较高，更有利于药物发挥作用。而病程短的患者肌肉痉挛症状处于不稳定状态，病情波动较大，伴随情绪状态的不稳定，极易受各类干扰因素的影响，易对病情和疗效产生负面影响，这可能导致其对药物敏感性降

低，影响治疗效果。从主观因素而言，病程较长的患者由于疾病的长期困扰，对疗效的期望值较低，BTX-A治疗后带来的改善作用往往超出其预期或在心理层面被放大，促使患者认为症状改善更为显著，从而对治疗持有更积极配合的态度，进一步增强治疗效果。相反，病程较短的早期患者，心理上难以接受疾病的事实，对治疗效果的期望值较高，甚至完全恢复，这种心理状态在一定程度上会掩盖实际的治疗效果，同时心理状态的波动和治疗效果的不稳定相互协同降低患者对医生的信任感和治疗的依从性。在治疗方案上，病程较长的患者经过多次治疗，对机体的适应性较强，医生可以根据其病情特点、既往注射效果和个体反应调整注射剂量和注射部位，优化疗效。相比之下，病程较短的患者由于是首次治疗，缺乏治疗经验，在选择注射剂量和部位时更多依赖临床指南和既往经验，可能会在一定程度上影响治疗的精准性和疗效。此外，本研究中的所有注射操作均由同一位经验丰富的医师完成，确保了注射技术的一致性，最大程度地降低了操作者技术差异对疗效评估的潜在影响，为研究结果的可靠性提供了重要保障。

5-HT和TNF- $\alpha$ 在单因素Logistic回归分析中是影响疗效的相关因素。5-HT作为重要的神经递质，在调节神经功能和情绪方面发挥作用，进而间接影响治疗效果<sup>[15]</sup>；而TNF- $\alpha$ 作为炎症因子，可能通过介导炎症反应参与疾病进程，从而影响疗效<sup>[65]</sup>。这些结果与既往研究一致，提示二者可能在BTX-A治疗面部肌张力障碍疾病中发挥一定作用<sup>[50, 52]</sup>。但是，在多因素Logistic回归分析中5-HT和TNF- $\alpha$ 与疗效之间差异无统计学意义，可能是受到其他混杂变量的干扰，从而掩盖其独立作用。其次，DA与5-HT水平存在高度关联<sup>[66]</sup>，而TNF- $\alpha$ 与DA或病程可能存在潜在关联<sup>[67]</sup>，这些因素可能导致多因素模型中的回归系数不稳定，削弱了其显著性。最后，本研究的样本量可能不足以支持多因素中检测到5-HT和TNF- $\alpha$ 的独立相关性，需要增加样本量来保证统计功效。未来的研究需进一步探讨这些变量的潜在机制及其在疗效预测中的作用，为临床诊疗提供更精准的指导。

#### 4.4 创新点

1. 本研究通过评估注射BTX-A前后患者的症状改善程度和瞬目反射参数的变化差异，探讨了瞬目反射作为评估神经功能状态的有效指标的可能性，为深入探讨瞬目反射反射通路的病理生理机制提供了重要的理论依据。
2. 本研究首次评估了注射BTX-A前后面部肌张力障碍患者体内血清学标志物的变化差异，为血清学标志物在疾病的发生发展及BTX-A的作用机制探讨提供了新思路。
3. 本研究系统分析了影响BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的相关预测因素，并探

讨了影响临床疗效的预测指标，为未来制定个体化治疗策略及优化临床实践提供了新的研究思路。

#### 4.5 局限性与展望

1. 本研究的样本量相对有限，未来需扩大研究样本量并开展多中心研究，以增强研究结果的可靠性和普适性；

2. 本研究的随访方式采用线上与线下相结合，其中线上随访可能受到患者主观报告和非专业评估的干扰，建议未来研究均采用线下随访模式，由专业人员进行标准化评估，以提高数据的准确性和可信性；

3. 本研究仅检测了治疗前后患侧瞬目反射的参数变化，未纳入正常组和健侧患者的参数对比，未来研究需弥补这一不足，以更全面深入地探究面部肌张力障碍和BTX-A与小脑功能之间的潜在关联；

4. 研究未纳入正常组患者的血清5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 水平，且未对患者的血清学指标进行动态监测，无法排除其他潜在干扰因素的影响，建议未来研究开展横向和纵向研究相结合，明确血清学标志物变化与疾病进展和BTX-A作用机制之间的相关性及其潜在作用通路；

5. 本研究未收集入组患者的头颅MRI结果，未来研究可弥补这一不足，并建议未来结合 PET-MRI 等多模态成像技术，动态观察BTX-A干预前后脑内核团（如黑质、中缝核等）的功能连接变化及功能状态，并建立递质水平与临床疗效的剂量效应模型，以深入阐明其神经调控机制及影响疗效的相关因素。

## 5 结论

1. BTX-A治疗后，面部肌张力障碍患者症状改善，瞬目反射潜伏期缩短，波幅降低，提示BTX-A治疗后三叉神经-面神经环路的传导效能可能得以改善；

2. 面部肌张力障碍患者中，BTX-A治疗前后血清中5-HT、DA和TNF- $\alpha$ 的水平变化存在统计学差异，提示血清学指标可能与症状改善存在相关性；

3. 血清DA水平和病程可能是影响BTX-A治疗面部肌张力障碍疗效的潜在因素，可能参与了疾病的病理生理过程以及BTX-A的潜在作用机制；

## 6 综述

### A 型肉毒毒素在神经系统疾病中的研究进展

**摘要：**A 型肉毒毒素（Botulinum Toxin Type A, BTX-A）是一种针对于神经系统的强效生物毒素，其主要的治疗作用是通过裂解突触相关膜蛋白（SNAP-25）抑制神经末梢乙酰胆碱的囊泡释放，从而选择性阻碍神经肌肉接头处信号传导。随着分子神经生物学研究的深入，BTX-A 的治疗作用已突破传统运动系统疾病范畴，在神经系统疾病领域展现出多维度治疗价值。最新研究揭示<sup>[68, 69]</sup>，除经典的神经肌肉阻滞作用外，BTX-A 可通过调控 P 物质、抑制神经源性炎症、调节瞬时受体电位通道活性等机制发挥抗痛觉过敏作用；同时调节星形胶质细胞活化状态、影响脑源性营养因子表达等途径参与神经可塑性调控。本文系统阐述了 BTX-A 在肌张力障碍疾病、自主神经功能障碍疾病和疼痛障碍等神经系统疾病中的研究进展，从分子机制、临床循证证据和治疗参数优化三个维度进行深入探讨，为精准医疗提供理论依据，并为后续转化研究提供方向指引。

**关键词：**A 型肉毒毒素；作用机制；神经系统疾病；临床应用

Research Progress of botulinum neurotoxin type A in Central Nervous System Disorders

**Abstract:** Botulinum toxin type A (BTX-A), a potent biological agent targeting the nervous system, exerts its principal therapeutic effect through proteolytic cleavage of synaptosomal-associated membrane protein (SNAP-25), thereby selectively inhibiting vesicular acetylcholine release and blocking signal transduction at the neuromuscular junction. Advances in molecular neurobiology have revealed that BTX-A's therapeutic scope has transcended its conventional applications in motor disorders, demonstrating multidimensional therapeutic value across neurological diseases. Emerging evidence indicates that beyond its classical neuromuscular blocking properties, BTX-A exhibits anti-hyperalgesic effects via modulation of substance P signaling, suppression of neurogenic inflammation, and regulation of transient receptor potential (TRP) channel activity. Concurrently, it participates in neuroplasticity modulation through astroglial activation state regulation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression modification. This review systematically elucidates recent advancements in BTX-A applications for dystonic disorders, autonomic dysfunction syndromes, and pain-related neurological conditions, spanning molecular mechanisms, clinical evidence-based data, and optimization of the therapeutic parameters. These insights

provide the oretical foundations for precision medicine paradigms and guide future translational research directions in neurotherapeutics.

Keywords: Botulinum neurotoxin type A; Mechanism of action; Neurological disorders; Clinical application

肉毒毒素 (Botulinum Toxin, BTX) 一种是嗜神经毒素, 由肉毒梭状芽孢杆菌产生, 通过与神经元表面受体结合发挥强效神经阻滞作用。基于其毒性和抗原差异性<sup>[70]</sup>, 目前鉴定出 7 种血清型, 其中 C、D 型主要作用于畜禽类神经突触前膜靶点, A、B、E、F 型对人类有显著致病性, 尤以 A 型和 B 型为著, 而 G 型因分离纯化技术限制尚未发现人类中毒病例。

BTX-A 由于其高效神经阻滞作用和代谢稳定性在神经系统疾病中应用广泛。BTX-A 通过特异性裂解 SNAP-25 蛋白抑制突触囊泡融合, 产生长达 3-6 月的持久性神经肌肉阻滞效应。随着循证医学证据和大量多中心研究结果的积累, BTX-A 的临床应用范围谱系从最初的美容、眼睑痉挛等局部治疗, 逐步延伸至神经病理性疼痛及自主神经功能障碍等发病机制更为复杂的神经系统疾病。本综述将系统阐述 BTX-A 的多范围作用机制网络, 重点探讨其在神经系统疾病中的临床应用, 为临床精准应用及作用机制的探讨提供理论依据。

## 6.1 作用机制

BTX-A 的双链结构具有独特的生物学特性: 其 100kD 重链 (HC) 通过特异性识别神经细胞膜表面受体介导内化过程, 而 50kD 轻链 (LC) 则通过锌依赖型肽链内切酶活性发挥药理作用<sup>[71]</sup>。

### 6.1.1 神经肌肉接头阻断作用

BTX-A 发挥作用的关键蛋白是可溶性 N-乙基马来酰胺敏感因子附着蛋白受体复合物 (SNARE), 由突触囊泡蛋白 2 (SV2)、突触相关蛋白 25kD (SNAP-25) 和突触融合蛋白 (Syt) 共同构成, 通过精确的空间定位调控乙酰胆碱 (Acetylcholine, Ach) 囊泡的定位与融合等过程, 进而发挥作用。

触发的动作电位传导至突触前膜时, 电信号转变为化学信号, 电压门控钙离子通道开放引发  $Ca^{2+}$  内流<sup>[72]</sup>, 触发突触囊泡内 Ach 释放, 与突触后膜的 Ach 受体结合, 将化学信号转变为电信号, 促进肌肉收缩。BTX-A 的 LC 进入细胞质后可特异性裂解 SNAP-25 的肽链, 导致突触前膜的钙离子通道激活受阻, SNARE 复合物的组装被破坏, 致使乙酰胆碱囊泡定位失败, 无法与突触前膜融合, 从而阻断神经递质的释放。在腺

体细胞内，Ach的释放受阻可抑制腺体细胞分泌颗粒的胞吐作用，进而导致激素、酶类等生物活性物质的释放受阻。

与神经离断不同，BTX-A的“化学去神经作用”是可逆性，主要涉及两个关键机制：一是神经元通过重新合成功能性SNAP-25蛋白恢复递质释放能量<sup>[73]</sup>，其次是通过轴突末梢的芽生形成新的神经肌肉连接<sup>[74]</sup>。随着毒素蛋白的代谢清除，突触传递功能可逐步恢复，这一特性奠定了其在临床治疗中的应用基础。

### 6.1.2 神经可塑性调节

抗炎镇痛是BTX-A最为经典的作用机制，此外BTX-A调节神经可塑性实现的治疗效果是近年来的研究热点。神经可塑性（Neuroplasticity）是神经系统动态适应环境变化的核心能力，为疼痛调控和神经修复提供新的理论框架，包括突触可塑性（Synaptic Plasticity）和结构可塑性（Structural Plasticity）两种。

突触可塑性是指突触连接强度随神经元活动模式变化而发生的功能性动态调节，其机制主要包括：（1）Hebbian可塑性<sup>[75]</sup>：遵循“同步激活则增强”的原则，高频突触活动通过NMDA受体激活长时程的增强（LTP），而低频突触活动的刺激可促进长时程抑制（LTD）；（2）尖峰时序依赖可塑性（STDP）<sup>[76]</sup>：通过突触前后神经元动作电位的精确时序调控LTP/LTD的阈值转换；（3）抑制性突触整合依赖GABA能中间神经元调节突触后膜超极化水平，维持神经网络兴奋—抑制的动态平衡<sup>[77]</sup>；（4）奖赏依赖性调节涉及多巴胺、5-羟色胺等神经调质通过中脑边缘系统强化特定突触连接，介导痛觉敏化与行为记忆形成<sup>[78]</sup>。结构突触可塑性涉及神经元形态与连接的重组的动态调节，通过轴突发芽与修剪、突触囊泡循环调控、树突棘动态重塑和神经发生与迁移等机制实现神经网络拓扑重构<sup>[79]</sup>。

BTX-A可从多维度、多机制调控神经可塑性。首先，BTX-A经逆行轴突运输至中枢神经系统<sup>[34]</sup>，通过裂解SNAP-25蛋白调节谷氨酸与GABA等递质释放<sup>[80]</sup>。这种调控作用可打破痛觉通路的异常兴奋—抑制稳态机制：不仅可抑制谷氨酸过度释放诱导的LTP型痛觉敏化，还可解除GABA能中间神经元对突触可塑性的抑制作用，通过Hebbian机制重塑痛觉通路的突触权重分配，进而达到促进功能性LTD的产生<sup>[50, 81]</sup>。其次，BTX-A抑制乙酰胆碱的释放可触发一系列级联反应<sup>[82]</sup>：首先，下调RhoA/ROCK信号通路轴的作用而促进突触重建与轴突发芽<sup>[83]</sup>；其次，抑制P物质和CGRP等炎症介质的释放，起到降低神经源性炎症反应的作用<sup>[50]</sup>；此外，激活雷帕霉素靶蛋白通路，上调突触相关蛋白突触后密度蛋白-95、突触蛋白I等蛋白表达，增强树突棘的稳定性<sup>[84]</sup>。最后，经神经影像学的研究证实了BTX-A可诱导感觉皮层功能重塑，同时降低前扣带回与岛叶的痛觉情感环路的连接强度<sup>[85]</sup>。以上中枢重塑机制涉及了外

周伤害性输入减少引发的“去传入可塑性”、胶质细胞介导的突触修剪及中脑导水管周围灰质—延髓头端腹内侧网状结构通路下行抑制系统的脱抑制激活等作用通路<sup>[85]</sup>。

### 6.1.3 神经源性炎症

神经源性炎症在神经系统疾病中发挥重要作用，其本质是神经系统与免疫系统双向调控失衡的级联反应。在病理调节下，外源性刺激、感染或机械性损伤等因素损伤神经元时，诱导神经递质或神经肽类物质（如肾上腺素、去甲肾上腺素、组胺、5-羟色胺、乙酰胆碱、缓激肽等）通过直接或间接作用损伤血管通透性、扩张血管及激活免疫细胞，触发炎症通路和相关级联反应<sup>[86]</sup>。谷氨酸作为中枢和周围痛觉感受的神经递质，在疼痛信号传递中起着重要作用<sup>[87]</sup>。BTX-A 可通过抑制谷氨酸的释放及表达水平来发挥抗炎作用<sup>[50, 88]</sup>。

瞬时受体电位香草酸 1 型受体（TRPV1）是普遍分布于中枢神经系统的神经末梢的非选择性钙离子通道，在痛觉传递、温度感知和炎症反应等通路中均发挥重要作用<sup>[89]</sup>。研究发现<sup>[90]</sup>，TRPV1 的表达减少会反射性诱导谷氨酸的释放水平减少，进一步降低缓激肽、前列腺素、组胺、5-羟色胺的释放水平，发挥止痛和抗炎作用<sup>[86]</sup>。BTX-A 可抑制 TRPV1 的表达，减少谷氨酸的释放<sup>[89]</sup>，并可通过一系列级联反应间接抑制如血清素、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质的释放，降低炎症因子的活性和表达水平。BTX-A 还可通过抑制神经元功能和小胶质细胞的激活，进一步减少炎症反应的发生<sup>[91]</sup>。尽管多项研究均肯定了 BTX-A 的止痛效果，但其具体机制尚未完全明确，尤其是其逆向轴浆运输效应的机制仍需进一步探讨。

## 6.2 肌张力障碍疾病

肌张力障碍（Dystonia）是以主动肌-拮抗肌收缩协调失衡为特征的中枢性运动障碍疾病，其主要表现为运动控制的非自主性和持续性异常。目前，BTX-A 注射治疗因其精准调控的优点，被临床指南推荐为局灶性肌张力障碍的一线治疗方案<sup>[6]</sup>。DresslerD 等<sup>[92]</sup>提出的阶梯式治疗策略强调，BTX-A 与口服抗胆碱能药物（如苯海索）、鞘内注射巴氯芬及深部脑刺激置入等疗法形成协同干预体系。临床实践表明，BTX-A 的精准应用不仅可以治疗局灶性肌张力疾病，在全身性肌张力障碍治疗中，高剂量多点注射可有效改善痉挛症状并提升显著患者生活质量。在治疗颈部肌张力障碍、上运动神经元和下运动神经元导致的肢体痉挛状态方面，A 型肉毒毒素是《中国肉毒毒素治疗应用专家共识》中推荐的 A 级证据，治疗眼睑痉挛、面肌痉挛是 B 级证据<sup>[5]</sup>。

### 6.2.1 眼睑痉挛和面肌痉挛

眼睑痉挛（Blepharospasm, BSP）和面肌痉挛（Hemifacial Spasm, HFS）均表现为特定肌群的节律性异常收缩，其病理机制涉及面神经核过度兴奋及皮层—基底节环路调控异常。临床研究显示<sup>[93]</sup>，BTX-A 注射可使 90%患者获得 3-6 月的症状缓解，且不良反应发生率低于 15%。

### 6.2.2 颈部肌张力障碍

颈部肌张力障碍（Cervical Dystonia, CD）作为成人最常见的局限型肌张力障碍疾病<sup>[94]</sup>，主要表现为颈部异常协同收缩引发的头颈部姿势异常、震颤及运动控制障碍。BessemmerRA 等<sup>[95]</sup>研究表明 BTX-A 注射治疗可显著改善患者的痉挛评分。基于国际多中心研究数据<sup>[96, 97]</sup>，BTX-A 治疗 CD 有效率高达 70%以上，且长期随访显示其不良反应轻微。

### 6.2.3 肢体肌张力障碍

针对卒中后肢体痉挛，BTX-A 治疗可显著降低改良 Ashworth 评分并改善 Barthel 指数，并且暂未发现特异性副作用<sup>[98, 99]</sup>。剂量效应研究显示<sup>[100]</sup>，100 至 1000U 的剂量范围内症状改善明显，且副作用短暂，不良反应少。神经重塑机制研究表明<sup>[101]</sup>，BTX-A 可通过调节脊髓水平 Renshaw 细胞反馈抑制，打破痉挛—疼痛恶性循环。

## 6.3 自主神经功能障碍疾病

自主神经系统主要包括交感和副交感神经，机体通过调节二者的动态平衡维持内环境稳态。交感和副交感神经的节前神经元均以 Ach 作为传递介质；而支配汗腺与立毛肌的交感节后神经元和副交感节后神经元以 Ach 传递信号。交感系统激活引发“战逃反应”：血压上升，心率加速、支气管扩张及胃肠抑制；而副交感神经激活表现为“修整反应”：心率减慢，支气管收缩及胃肠激活。自主神经功能紊乱的患者体内交感与副交感的动态平衡被打破，BTX-A 作用后通过不可逆裂解 SNAP-25 蛋白抑制 Ach 释放，恢复其动态平衡网络，调控腺体的分泌和神经递质的水平，以达到治疗疾病的目的。BTX-A 治疗原发性腋窝多汗症的证据等级为 I A 级，而治疗膀胱过度活动症的证据等级为 I B 级，其疗效均已获高质量循证支持。

### 6.3.1 腋窝多汗症

原发性腋窝多汗症是指腋区汗液分泌量超过生理需求4倍以上( $\geq 100\text{mg}/5\text{min}$ ), 可导致浸渍性皮炎、体味异常及社交回避行为<sup>[102]</sup>。美国FDA批准BTX-A可作为局部治疗失败后的首选方案<sup>[102]</sup>。其作用机制涉及两方面<sup>[68, 103]</sup>, 一是阻断胆碱能神经支配的顶泌汗腺分泌, 其次是汗腺细胞AQP5水通道蛋白的下调。Lee等人<sup>[104]</sup>的多中心研究证实了双侧100U肌肉注射BTX-A可使汗液分泌量减少89%, 疗效维持中位时间9.2个月。长期随访数据显示<sup>[105]</sup>, 重复注射5年后仍保持较高的有效率, 严重不良反应发生率低于0.3%。

### 6.3.2 神经源性和特发性膀胱过度活动症

膀胱过度活动症(Overactive Bladder, OAB)是一种由膀胱肌肉异常收缩引起的泌尿系统疾病, 通常表现为尿频、尿急及尿失禁。其发病机制涉及膀胱传入神经的敏感化和M3受体的过度兴奋。OAB的发病机制可分为两类, 由脊髓损伤、多发性硬化等引起的神经源性OAB和病因不明的特发性OAB。一项队列研究发现, 在特发性与神经源性OAB患者膀胱内注射BTX-A可减少急迫性尿失禁发作的频率, 但疗效持续时间在统计学上无显著差异<sup>[106]</sup>。一项随机对照试验显示, 接受膀胱内BTX-A注射的药物难治性OAB患者的尿动力学参数有明显改善<sup>[107]</sup>。对于神经源性OAB, 一项剂量反应研究显示, 200U组比100U组更有利于抑制逼尿肌过度活动, 而且尿路感染的风险不随剂量的增加而增加<sup>[108]</sup>。上述所有研究都证实了BTX-A在治疗OAB方面的积极疗效, 且副作用很小。

### 6.3.3 流涎症

流涎症(Drooliness)是以唾液分泌调控失衡为特征的临床综合征, 其病理生理机制涉及双重调控<sup>[109]</sup>: 1.延髓唾液核抑制性 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元活性降低, 导致唾液分泌中枢驱动增强; 2.鼓索神经-耳神经节通路中胆碱能纤维异常放电, 引发下颌下腺、腮腺和舌下腺分泌的副交感神经过度激活。长期异常分泌可导致口周皮炎、吸入性肺炎及社交功能损害等。超声引导下注射BTX-A可通过以下机制发挥作用<sup>[110]</sup>: 第一, 裂解胆碱能神经末梢SNAP-25蛋白, 阻断毒蕈碱受体阶段的腺体分泌; 第二, 诱导腺泡细胞暂时性萎缩, 降低分泌单位密度; 最后, 降低唾液淀粉酶的分泌量。OadH<sup>[111]</sup>的系统评价证实了BTX-A可显著降低唾液分泌量, 持续时间长。

## 6.4 疼痛疾病

疼痛是一种不愉快的感觉和情绪体验，与实际或潜在的组织损伤相关，多种原因或疾病均可导致疼痛，极大影响生活和心理。药物止痛的缺点包括药物副作用多、安全性差、疗效不佳、对组织可能造成损伤等。BTX-A 作用机制的持久性、高安全性和无成瘾性使其在镇痛方面的疗效备受肯定，尤其在癌性疼痛、神经源性疼痛和炎症性疼痛等难治性疼痛。

### 6.4.1 神经性疼痛

神经病理性疼痛以周围或中枢敏化为核心特征，例如带状疱疹后神经痛、三叉神经痛等，常急性起病、疼痛难忍。从分子生物层面，主要涉及胶质细胞 IL-1 $\beta$ 释放增加和 CGRP 表达上调等相关<sup>[52]</sup>。ValM 等人<sup>[86]</sup>证实 BTX-A 皮内注射可使带状疱疹后神经痛患者显著改善，疗效显著优于加巴喷丁。BTX-A 可通过抑制 CGRP 的释放、下调 TRPA1 通道表达及减少 IL-1 $\beta$ 水平起到镇痛作用<sup>[112]</sup>。

### 6.4.2 慢性偏头痛

偏头痛 (Migraine) 是以中枢敏化为核心的致残性神经系统疾病。BTX-A 通过三重机制发挥止痛作用<sup>[43]</sup>：第一，抑制颅周肌群异常收缩引发的伤害性传入；第二，降低脑干三叉神经尾核的 c-Fos 表达<sup>[113]</sup>；第三，减少硬脑膜 CGRP 浓度。Dilara 等人<sup>[114]</sup>研究结果显示，单次 BTX-A 治疗可减轻日常生活中的残疾水平、颈部疼痛和头痛强度，减少每月头痛天数，并在 3 个月内提高生活质量。功能影像学证实<sup>[115]</sup>，BTX-A 注射可以调节前庭和疼痛皮层的功能连接，降低前额叶一边缘系统过度耦合。随访数据显示<sup>[43]</sup>，长期持续治疗患者疼痛缓解率无变化，且无剂量累积毒性。

### 6.4.3 癌性疼痛

癌性疼痛 (Carcinomatous Pain) 是肿瘤生长和相关病理生理过程所致的剧烈疼痛。其潜在机制复杂，肿瘤微环境 NGF 过表达、骨转移灶 RANKL/OPG 失衡及化疗诱导的周围神经病变均可致痛。一项回归分析显示注射 BTX-A 可显著改善癌症后疼痛，并且提高生存质量<sup>[116]</sup>。乳腺癌患者术后注射 BTX-A 不仅可以放松肌肉，减少挛缩及组织变形，还可以缓解乳房切除术后疼痛综合征<sup>[117]</sup>。

## 6.5 小结

A型肉毒毒素参与神经系统疾病的多种病理生理过程和通路，发挥良好的临床疗效，展现出其独特的临床价值。在外周神经系统，BTX-A可裂解SNAP-25蛋白，抑制Ach、P物质和CGRP等物质的定量释放；在中枢神经系统，BTX-A经轴突逆行运输介导突触重塑效应，显著降低IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子水平，调节中枢神经递质水平，影响功能。综上所述，BTX-A对肌张力障碍、自主神经功能障碍和疼痛等神经系统疾病具有良好的临床疗效，且不良事件发生率较低。然而，关于该药物突触可塑性调控的分子机制、自主神经功能异常的干预等具体机制缺乏特异性生物标志物，同时在中枢与外周效应的剂量-反应耦联等仍存疑虑，有待进一步研究探讨。未来，我们需要整合PET-MRI等多模态影像技术，探索神经回路重塑模式和路径，并在基础模型中验证，最终将治疗模式从症状控制扩展到神经功能重建等方面。

## 参考文献

- [1]Bailey G A, Rawlings A, Torabi F, et al. Adult-onset idiopathic dystonia: A national data-linkage study to determine epidemiological, social deprivation, and mortality characteristics [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(1): 91-104.
- [2]Balint B, Mencacci N E, Valente E M, et al. Dystonia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 25.
- [3]穆秦颖, 胡俊豪, 马福浩, et al.肉毒毒素治疗局灶型肌张力障碍中枢神经系统机制的影像学研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2024, 50(07): 440-444.
- [4]Zoons E, Tijssen M A J, Dreissen Y E M, et al. The Effect of Escitalopram on Central Serotonergic and Dopaminergic Systems in Patients with Cervical Dystonia, and Its Relationship with Clinical Treatment Effects: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6):880.
- [5]De Jongh F W, Schaeffers A, Kooreman Z E, et al. Botulinum toxin A treatment in facial palsy synkinesis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(4): 1581-1592.
- [6]中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8): 570-573.
- [7]Yoshida K, Kaji R. Treatment with OnabotulinumtoxinA for Oromandibular Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Toxins (Basel)*, 2024, 16(12):546.
- [8]Yesudhas A, Roshan S A, Radhakrishnan R K, et al. Intramuscular Injection of BOTOX® Boosts Learning and Memory in Adult Mice in Association with Enriched Circulation of Platelets and Enhanced Density of Pyramidal Neurons in the Hippocampus[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(12): 2856-2867.
- [9]Li Y, Liu T, Luo W. Botulinum Neurotoxin Therapy for Depression: Therapeutic Mechanisms and Future Perspective[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 584416.
- [10]Costanzo M, Belvisi D, Berardelli I, et al. Effect of Botulinum Toxin on Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(9):647.
- [11]Yilmaz H N, Bilen S. Evaluation of non-motor symptoms in cervical dystonia, hemifacial spasm, and blepharospasm patients and their correlation with motor symptoms[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(11): 4077-4086.
- [12]Lee Y B, Cho Y J, Kim J K. The unique role of fluoxetine in alleviating depression and anxiety by regulating gut microbiota and the expression of vagus nerve-mediated serotonin and melanocortin-4 receptors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 182: 117748.

- [13]Li Y, Liu J, Liu X, et al. Correction to: Antidepressant-Like Action of Single Facial Injection of Botulinum Neurotoxin A is Associated with Augmented 5-HT Levels and BDNF/ERK/CREB Pathways in Mouse Brain[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(4): 779-780.
- [14]Lee Y B, Cho Y J, Kim J K. The unique role of fluoxetine in alleviating depression and anxiety by regulating gut microbiota and the expression of vagus nerve-mediated serotonin and melanocortin-4 receptors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 182: 117748.
- [15]Ibragić S, Matak I, Dračić A, et al. Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 617: 213-217.
- [16]Xu K, Huang S S, Yue D Y, et al. PRRT2 Mutation and Serum Cytokines in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(2): 280-285.
- [17]Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 861231.
- [18]Fine E J, Sentz L, Soria E. The history of the blink reflex[J]. *Neurology*, 1992, 42(2): 450-454.
- [19]Gunduz A, Valls-Solé J, Serranová T, et al. The blink reflex and its modulation - Part 2: Pathophysiology and clinical utility[J]. *Clin Neurophysiol*, 2024, 160: 75-94.
- [20]Gameiro G R, Osaki M H, Yabumoto C, et al. Blinking Parameters Do Not Normalize After Botulinum Toxin Therapy in Blepharospasm and Hemifacial Spasm Patients[J]. *J Neuroophthalmol*, 2023, 43(4): 563-568.
- [21]Gündüz A, Aliş C, Kızıltan M E. Blink reflex excitability in patients with Hemifacial spasm exhibiting different abnormal discharge patterns: from early isolated discharges to later grouped bursts or tonic spasms[J]. *Acta Neurol Belg*, 2024, 124(2): 495-501.
- [22]傅敏, 陈名峰. A型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛患者的疗效及瞬目反射的变化[J]. *现代电生理学杂志*, 2021, 28(02): 72-75.
- [23]Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients[J]. *Ann Ophthalmol*, 1984, 16(4): 371-376.
- [24]Tung V S, Thong N V, Mai N P, et al. Diagnostic Value in Screening Severe Depression of the Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Beck Depression Inventory Scale, and Zung's Self-Rating Anxiety Scale Among Patients with Recurrent Depression Disorder[J]. *Acta Inform Med*, 2023, 31(4): 249-253.
- [25]Wentao Z, Gaoquan L, Yunwei L, et al. Bilateral Pallidal Deep Brain Stimulation in Meige Syndrome: Effects on Motor Function, Neuropsychological Status, and Mood[J]. *Neurosurgery*, 2023, 92(5): 1073-1079.
- [26]Eskow Jaunarajs K L, Bonsi P, Chesselet M F, et al. Striatal cholinergic dysfunction as a unifying theme in the pathophysiology of dystonia[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 127-128: 91-107.
- [27]Neychev V K, Fan X, Mitev V I, et al. The basal ganglia and cerebellum interact in the

expression of dystonic movement[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 9): 2499-2509.

[28]Matsuda T, Morigaki R, Hayasawa H, et al. Striatal parvalbumin interneurons are activated in a mouse model of cerebellar dystonia[J]. *Dis Model Mech*, 2024, 17(5): dmm050338.

[29]V M, Sabyasachi C, Meghana T, et al. Outcomes of a regional variant of botulinum toxin type A in the treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasms: A retrospective study [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2021, 69(10): 2777-2781.

[30]张英菊, 黄河, 冯丽荣, et al. 不同浓度肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛临床对照观察[J]. *临床心身疾病杂志*, 2023, 29(04): 26-29.

[31]Kofler M, Hallett M, Iannetti G D, et al. The blink reflex and its modulation - Part 1: Physiological mechanisms[J]. *Clin Neurophysiol*, 2024, 160: 130-152.

[32]Wong Y T, Zheng X, Lau S H, et al. Artificial fluorescent sensor reveals pre-synaptic NMDA receptors switch cholecystokinin release and LTP in the hippocampus[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(9): 2621-2639.

[33]Shingaki M, Itoh Y, Borgil B, et al. Short-latency prepulse inhibition of the trigeminal blink reflex[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1357368.

[34]Yesudhas A, Radhakrishnan R K, Sukesh A, et al. BOTOX® counteracts the innate anxiety-related behaviours in correlation with increased activities of key antioxidant enzymes in the hippocampus of ageing experimental mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 569: 54-60.

[35]Ishikawa M, Takashima K, Kamochi H, et al. Treatment with botulinum toxin improves the hyperexcitability of the facial motoneuron in patients with hemifacial spasm[J]. *Neurol Res*, 2010, 32(6): 656-660.

[36]Yazdanpanah G, Yen M T, Pflugfelder S C. Quantitative assessment of botulinum toxin injection on blink rate in blepharospasm[J]. *Orbit*, 2023, 42(6): 571-578.

[37]Timmers E R, Van Faassen M, Smit M, et al. Dopaminergic and serotonergic alterations in plasma in three groups of dystonia patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 91: 48-54.

[38]Nikolaus S, Chao O Y, Henke J, et al. 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptor effects on recognition memory, motor/exploratory behaviors, emotionality and regional dopamine transporter binding in the rat[J]. *Behav Brain Res*, 2024, 469: 115051.

[39]De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 151: 175-236.

[40]Antipova V, Holzmann C, Hawlitschka A, et al. Antidepressant-Like Properties of Intrastratial Botulinum Neurotoxin-A Injection in a Unilateral 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(7):505.

[41]Alberts T, Antipova V, Holzmann C, et al. Olfactory Bulb D(2)/D(3) Receptor Availability

after Intrastratial Botulinum Neurotoxin-A Injection in a Unilateral 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(2):94.

[42]Mann T, Zilles K, Dikow H, et al. Dopamine, Noradrenaline and Serotonin Receptor Densities in the Striatum of Hemiparkinsonian Rats following Botulinum Neurotoxin-A Injection[J]. *Neuroscience*, 2018, 374: 187-204.

[43]Burstein R, Blumenfeld A M, Silberstein S D, et al. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review[J]. *Headache*, 2020, 60(7): 1259-1272.

[44]Akhter N, Wilson A, Arefanian H, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Promotes the Expression of TNF- $\alpha$  in THP-1 Cells by Mechanisms Involving ROS/CHOP/HIF-1 $\alpha$  and MAPK/NF- $\kappa$ B Pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):15186.

[45]Ham H J, Yeo I J, Jeon S H, et al. Botulinum Toxin A Ameliorates Neuroinflammation in the MPTP and 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease Models[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2022, 30(1): 90-97.

[46]Wollmer M A, Magid M, Kruger T H C, et al. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Depression[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 263: 265-278.

[47]Crowley J S, Silverstein M L, Reghunathan M, et al. Glabellar Botulinum Toxin Injection Improves Depression Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022, 150(1): 211e-220e.

[48]Li Y, Liu J, Liu X, et al. Antidepressant-Like Action of Single Facial Injection of Botulinum Neurotoxin A is Associated with Augmented 5-HT Levels and BDNF/ERK/CREB Pathways in Mouse Brain[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(4): 661-672.

[49]Tang J C Y, Paixao V, Carvalho F, et al. Dynamic behaviour restructuring mediates dopamine-dependent credit assignment[J]. *Nature*, 2024, 626(7999): 583-592.

[50]Moreau N, Korai S A, Sepe G, et al. Peripheral and central neurobiological effects of botulinum toxin A (BoNT/A) in neuropathic pain: a systematic review[J]. *Pain*, 2024, 165(8): 1674-1688.

[51]Xia Y, Huang P, Qian Y Y, et al. PARP inhibitors enhance antitumor immune responses by triggering pyroptosis via TNF-caspase 8-GSDMD/E axis in ovarian cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(10):e009032.

[52]Chen L P, Gui X D, Tian W D, et al. Botulinum toxin type A-targeted SPP1 contributes to neuropathic pain by the activation of microglia pyroptosis[J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(8): 1254-1266.

[53]Park M Y, Ahn K Y. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A[J]. *Arch Craniofac Surg*, 2021, 22(1): 1-10.

[54]Rojewska E, Piotrowska A, Popiolek-Barczyk K, et al. Botulinum Toxin Type A-A Modulator of Spinal Neuron-Glia Interactions under Neuropathic Pain Conditions[J]. *Toxins*

(Basel), 2018, 10(4):145.

[55]Rahmatipour H, Shabestari S M, Benisi S Z, et al. Pioneering pain management with botulinum toxin type A: From anti-inflammation to regenerative therapies[J]. Heliyon, 2025, 11(4):e42350.

[56]Posener J A, Schildkraut J J, Samson J A, et al. Diurnal variation of plasma cortisol and homovanillic acid in healthy subjects[J]. Psychoneuroendocrinology, 1996, 21(1): 33-38.

[57]Fang X B, Xie M S, Song Z B, et al. Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin A: a service-based study over a 16-year follow-up in southern China[J]. Neurol Sci, 2020, 41(3): 645-652.

[58]Czyz C N, Burns J A, Bergstrom R E. Antibody Development in Patients Treated Long-Term With OnabotulinumtoxinA for Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm [J]. J Neuroophthalmol, 2021, 41(4): e684-e687.

[59]戴志岳, 许梅萍, 王春晓, et al. 基于Base-out恢复点为目标手术量的急性共同性内斜视手术效果[J]. 眼科学报, 2021, 36(03):192-199.

[60]Salzer J, Feltri M L, Jacob C. Schwann Cell Development and Myelination[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2024, 16(9):a041360.

[61]Guo D, Wang Q, Li C, et al. VEGF stimulated the angiogenesis by promoting the mitochondrial functions[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 77020-77027.

[62]Popa E R, Harmsen M C, Tio R A, et al. Circulating CD34+ progenitor cells modulate host angiogenesis and inflammation in vivo[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(1): 86-96.

[63]Ellabban M A, Elmasry M, Abdelrahman I, et al. Experimental study of the effects of nitroglycerin, botulinum toxin A, and clopidogrel on bipediced superficial inferior epigastric artery flap survival[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20891.

[64]Koo H S, Yoon M J, Hong S H, et al. Non-invasive Intrauterine Administration of Botulinum Toxin A Enhances Endometrial Angiogenesis and Improves the Rates of Embryo Implantation[J]. Reprod Sci, 2021, 28(6): 1671-1687.

[65]Yılmaz T U, Eraldemir F C, Gürel B, et al. Intraductal botulinum toxin injection suppressed the inflammation in experimental acute pancreatitis[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2022, 28(12): 1659-1666.

[66]Koski S K, Leino S, Panula P, et al. Genetic lack of histamine upregulates dopamine neurotransmission and alters rotational behavior but not levodopa-induced dyskinesia in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2020, 729:134932.

[67]Pati D, Kash T L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates GABAergic and dopaminergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray of female mice[J]. J Neurophysiol, 2021, 126(6): 2119-2129.

[68]Rashaan R, Arkoumanis P T. The Efficacy of Botulinum Toxin A in Treating Palmar Hyperhidrosis - a Literature Review[J]. Maedica (Bucur), 2023, 18(4): 712-717.

- [69]Marques A, Pereira B, Simonetta-Moreau M, et al. Trial of Botulinum Toxin for Isolated or Essential Head Tremor[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(19): 1753-1765.
- [70]Brin M F, Burstein R. Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(S1): e32372.
- [71]Pirazzini M, Montecucco C, Rossetto O. Toxicology and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2022, 96(6): 1521-1539.
- [72]Onan D, Farham F, Martelletti P. Clinical Conditions Targeted by OnabotulinumtoxinA in Different Ways in Medicine[J]. *Toxins (Basel)*, 2024, 16(7):309.
- [73]Lacković Z. Botulinum Toxin and Pain[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 263: 251-264.
- [74]Dodd S L, Selsby J, Payne A, et al. Botulinum neurotoxin type A causes shifts in myosin heavy chain composition in muscle[J]. *Toxicon*, 2005, 46(2): 196-203.
- [75]Lansner A, Fiebig F, Herman P. Fast Hebbian plasticity and working memory[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2023, 83: 102809.
- [76]Zhou W, Wen S, Liu Y, et al. Forgetting memristor based STDP learning circuit for neural networks[J]. *Neural Netw*, 2023, 158: 293-304.
- [77]Yang C, Zhang T, Wang W, et al. Brain-Region Specific Metabolic Abnormalities in Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 75.
- [78]Speranza L, Di Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control[J]. *Cells*, 2021, 10(4):735.
- [79]Zaccard C R, Gippo I, Song A, et al. Dendritic spine-mediated structural synaptic plasticity: Implications for development, aging, and psychiatric disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1059730.
- [80]Bu H, Jiao P, Fan X, et al. The role of botulinum toxin type A related axon transport in neuropathic pain induced by chronic constriction injury[J]. *Korean J Pain*, 2022, 35(4): 391-402.
- [81]Ghanavati E, Salehinejad M A, Beaupain M C, et al. Contribution of Glutamatergic and GABAergic Mechanisms to the Plasticity-Modulating Effects of Dopamine in the Human Motor Cortex[J]. *Hum Brain Mapp*, 2025, 46(3): e70162.
- [82]Chacon-De-La-Rocha I, Fryatt G L, Rivera A D, et al. The synaptic blocker botulinum toxin A decreases the density and complexity of oligodendrocyte precursor cells in the adult mouse hippocampus[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(9): 2216-2227.
- [83]Al-Shboul O. The role of the RhoA/ROCK pathway in gender-dependent differences in gastric smooth muscle contraction[J]. *J Physiol Sci*, 2016, 66(1): 85-92.
- [84]Ishihara H, Otani Y, Tanaka K, et al. Blocking insulin-like growth factor 1 receptor signaling pathway inhibits neuromuscular junction regeneration after botulinum toxin-A treatment[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 609.

- [85]Feng L, Yin D, Wang X, et al. Brain connectivity abnormalities and treatment-induced restorations in patients with cervical dystonia[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(5): 1537-1547.
- [86]Val M, Delcanho R, Ferrari M, et al. Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review[J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(9):541.
- [87]McMahon H T, Foran P, Dolly J O, et al. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid, aspartate, and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(30): 21338-21343.
- [88]Cui M, Khanijou S, Rubino J, et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain[J]. *Pain*, 2004, 107(1-2): 125-133.
- [89]Xiao L, Cheng J, Zhuang Y, et al. Botulinum toxin type A reduces hyperalgesia and TRPV1 expression in rats with neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2013, 14(2): 276-286.
- [90]Reyes-Long S, Alfaro-Rodríguez A, Cortes-Altamirano J L, et al. The Mechanisms of Action of Botulinum Toxin Type A in Nociceptive and Neuropathic Pathways in Cancer Pain [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(15): 2996-3009.
- [91]史小娟, 初晓, 王琳, et al. A型肉毒毒素在神经病理性疼痛中的治疗作用及机制的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(9): 1130-1135.
- [92]Dressler D, Adib Saberi F, Rosales R L. Botulinum toxin therapy of dystonia[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(4): 531-537.
- [93]Tinazzi M, Squintani G M, Bhatia K P, et al. Pain in cervical dystonia: Evidence of abnormal inhibitory control[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65: 252-255.
- [94]Leng Y, Wu Y, Yang Y, et al. A commentary on 'The application and therapeutic effect of botulinum toxin type a (BTX-A) in the treatment of patients with pain after cancer treatment: a systematic review and meta-analysis'[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(7): 4483-4484.
- [95]Boyce M J, Mccambridge A B, Bradnam L V, et al. Botulinum toxin and conservative treatment strategies in people with cervical dystonia: an online survey[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2024, 131(1): 43-51.
- [96]Petracca M, Lo Monaco M R, Ialongo T, et al. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment for acquired cervical dystonia: a 25-year follow-up[J]. *J Neurol*, 2023, 270(1): 340-347.
- [97]Tian S, Zheng H, Wu L, et al. Factors influencing short-term prognosis after botulinum toxin type A treatment for hemifacial spasm:A retrospective study[J]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24898.
- [98]Lee J, Yang S N. Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Therapy after Botulinum Toxin Injection for Post-Stroke Upper Extremity Spasticity: A Randomized Controlled Study [J]. *Toxins (Basel)*, 2024, 16(4):197.
- [99]Ye D H, Chun M H, Park Y G, et al. A Randomized, Double-Blind, Active Control, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Liztox(®) versus Botox(®)

- in Post-Stroke Upper Limb Spasticity[J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(12):697.
- [100] Ianieri G, Marvulli R, Gallo G A, et al. "Appropriate Treatment" and Therapeutic Window in Spasticity Treatment with IncobotulinumtoxinA: From 100 to 1000 Units[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(4):140.
- [101] Intiso D, Centra A M, Gravina M, et al. Botulinum Toxin-A High-Dosage Effect on Functional Outcome and Spasticity-Related Pain in Subjects with Stroke[J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(8):509.
- [102] Rempel L, Malik R N, Shackleton C, et al. From Toxin to Treatment: A Narrative Review on the Use of Botulinum Toxin for Autonomic Dysfunction[J]. *Toxins (Basel)*, 2024, 16(2):96.
- [103] Shan X F, Xu H, Cai Z G, et al. Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland[J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(4): 217-223.
- [104] Lee D G, Kim J E, Lee W S, et al. A Phase 3, Randomized, Multi-center Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Neu-BoNT/A in Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2022, 46(3): 1400-1406.
- [105] Campanati A, Gregoriou S, Consales V, et al. Combined treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A and oxybutynin chloride: Results of a clinical, multicenter, prospective study[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14039.
- [106] Christiansen F E, Pedersen T B, Juel J, et al. Single-centre experience with intradetrusor injection of onabotulinumtoxinA: a retrospective study of the years 2003-2012 in a Danish population[J]. *Scand J Urol*, 2017, 51(5): 392-396.
- [107] Licow A, Ciecwiez S, Brodowska A. Quality of life in patients with overactive bladder following botulinum toxin treatment: a preliminary report[J]. *Ginekol Pol*, 2023, 94(8): 593-598.
- [108] Zhou X, Yan H L, Cui Y S, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(7): 963-968.
- [109] Mao Q Y, Xie S, Wu L L, et al. Alteration of tight junctions during botulinum toxin type A-inhibited salivary secretion[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(5): 2086-2095.
- [110] He Z, Chen S, Zeng P, et al. The effectiveness of ultrasound-guided injection of BTX-A in the management of sialorrhea in neurogenic dysphagia patients[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, 8(6): 1607-1615.
- [111] Oad H, Maltezeanu A, Da Silva S D, et al. Onabotulinum Toxin A (BoNT-A) for Drooling in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Laryngoscope*, 2024, 134(7): 3012-3017.
- [112] 何磊, 张悦, 欧册华, et al. A型肉毒毒素联合脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(6):833-837.

- [113] Hosseindoost S, Askari Rad M, Inanloo S H, et al. The analgesic effects of botulinum neurotoxin by modulating pain-related receptors; A literature review [J]. *Mol Pain*, 2024, 20: 17448069241275099.
- [114] Onan D, Bentivegna E, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity [J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 15(1):29.
- [115] Oh S Y, Kang J J, Kim S, et al. A preliminary trial of botulinum toxin type A in patients with vestibular migraine: A longitudinal fMRI study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 955158.
- [116] Li S, Peng S, Chen F, et al. The application and therapeutic effect of botulinum toxin type a (BTX-A) in the treatment of patients with pain after cancer treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(2): 1215-1223.
- [117] Bugallo A, Parra L A, Amado A M, et al. Intradermal Incobotulinum Toxin A for Postbreast Cancer Treatment Asymmetry: A Literature Review and Case Report [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2025, 24(1): e16754.

## 附录

## Cohen标准

0级：无痉挛；
1级：外部刺激引起瞬目增多或面肌轻度颤动
2级：眼睑、面肌自发轻微颤动，无功能障碍
3级：痉挛明显，有轻微功能障碍
4级：严重痉挛和功能障碍，如病人因不能持续睁眼而无法看书、走路困难

## Jankovic评分量表（JRS）

严重程度：
0=无
1=仅在外界刺激（如亮光、风、阅读、驾驶等）时出现眨眼频率增加
2=轻度自发性眼睑抽动（无明显的痉挛），可被旁人观察到，但无功能受损
3=中度，可明显观察到的眼睑痉挛，轻度影响功能
4=严重的，丧失功能的眼睑痉挛，可累及其他面肌
频率：
0=无
1=眨眼频率轻微增加
2=眼睑抽动，持续时间<1秒
3=眼睑痉挛，持续时间超过1秒，但行走时睁眼时间超过50%
4=行走时持续性闭眼，时间超过50%，致功能性失明

## BurkeFahnMarsden肌张力障碍运动评分量表

(总分=单项评分之和: 单项评分=触发因子\*程度因子\*权重; 功能障碍评分总分为30分, 即总分=单项评分之和)

标准
A 一般标准:
0 一静止或活动时均无肌张力障碍表现;
1 一仅在进行某一动作时出现(如书写痉挛, 或行走痉挛);
2 一多个动作均可触发;
3 一由远隔肢体运动触发或静止状态间断出现;
4 一静止时持续表现肌张力障碍。
B 言语和吞咽
1 单一或两种症状偶尔发生(< 1次/月);
2 一其一症状发作频繁(如哽噎)(> 1次/月);
3 一其一症状频繁发作, 而另一症状偶然发作;
4 一两种症状均发作频繁。
眼: 0 一无肌张力障碍存在;
1 一轻微, 偶尔眨眼;
2 一轻度, 频繁眨眼, 但无较长时间眼睑痉挛性紧闭;
3 一中度, 较长时间眼睑痉挛性紧闭, 但多数时间为睁眼状态;
4 一重度, 长时间闭眼, 至少占清醒状态下30%, 影响生活。
嘴: 0 一无肌张力障碍存在;
1 一轻微, 偶然噘嘴或其他嘴运动(如: 下颌开关, 舌的运动等);
2 一轻度, 运动持续存在少于50%;
3 一中度, 中度的肌张力障碍性运动或收缩大部分时间持续存在;
4 一重度, 较中度更为严重。

## 触发因子

	0	1	2	3	4
眼					
嘴					
颈部					
言语/吞咽					

## 汉密尔顿抑郁量表

1. 抑郁情绪	0 没有 1 只在问时才诉述 2 自发表达 3. 非语言流露（表情/姿势） 4 几乎完全表现
2. 有罪感	0 无症状 1 自责或连累他人 2 反复思考过失 3 认为疾病是惩罚或罪恶妄想
3. 自杀	0 无症状 1 感觉活着无意义 2 希望死亡或常想死亡 3 有自身念头 4 有自杀行为
4. 入睡困难	0 无症状 1 入睡需半小时以上 2 每晚均有
5. 睡眠不深	0 无症状 1 睡眠浅或多噩梦 2 半夜醒来
6. 早醒	0 无症状 1 早醒 1 小时但能入睡 2 早醒后无法入睡
7. 工作和兴趣	0 无症状 1 提问时叙述 2 自发表达 3 活动时间减少 4 因疾病停止工作
8 阻滞	0 无症状 1 轻度思维迟缓 2 明显迟缓

	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 检查困难</li> <li>4 木僵</li> </ul>
9 激越	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 检查时心神不定</li> <li>2 明显心神不定</li> <li>3 不能静坐</li> <li>4 搓手、咬唇等动作</li> </ul>
10. 精神性焦虑	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 询问时叙述</li> <li>2 自发表达</li> <li>3 表情/语言流露焦虑</li> <li>4 惊恐</li> </ul>
11. 躯体性焦虑	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 轻度生理症状</li> <li>2 中度症状</li> <li>3 重度需处理</li> <li>4 严重影响生活</li> </ul>
12. 胃肠道症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 食欲减退但自行进食</li> <li>2 需催促进食或用药</li> </ul>
13. 全身症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 疲劳、肌肉疼痛等</li> <li>2 症状明显</li> </ul>
14. 性症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 性欲减退或月经紊乱</li> <li>2 重度性症状</li> </ul>
15. 疑病	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 过分关注身体</li> <li>2 反复考虑健康问题</li> <li>3 疑病妄想</li> <li>4 妄想伴幻觉</li> </ul>
16. 体重减轻	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 无症状</li> <li>1 可能减低</li> </ul>

	2 肯定减轻
17. 自知力	0 承认抑郁 1 归因外部因素 2 否认有病

汉密尔顿焦虑量表

	无	轻	中	重	极重
焦虑心境	0	1	2	3	4
紧张	0	1	2	3	4
害怕	0	1	2	3	4
失眠	0	1	2	3	4
记忆或注意障碍	0	1	2	3	4
抑郁心境	0	1	2	3	4
肌肉系统症状	0	1	2	3	4
感觉系统症状	0	1	2	3	4
心血管系统症状	0	1	2	3	4
呼吸系统症状	0	1	2	3	4
胃肠道症状	0	1	2	3	4
生殖泌尿系症状	0	1	2	3	4
自主神经症状	0	1	2	3	4
会谈时行为表现	0	1	2	3	4

## 致谢

落笔如停舟，在学海跋涉的潮声中回望，那些照亮迷雾的灯塔、拂去尘埃的暖风，皆化作心尖震颤的星芒。

春风化雨处，新竹破土声。感谢唐娟老师，是晨雾中擎灯引路的人。三载春秋，您将晦涩的医学文献化作流淌的星河，让我得以采撷知识的星子；您以柳叶刀般的精准，剖开我思维中混沌的茧，让临床科研的脉络纤毫毕现。诊室窗棂漏下的光影里，您教我读懂肌电图起伏间藏着的生命密码；科室寒夜的荧光屏前，您用一杯热茶诠释“医者仁心”不熄的温度。

长夜孤灯，幸有繁星相照。亲爱的同学们，那些被数据与病历填满的日夜，那些一起熬过的漫漫长夜，因你们的笑语而泛着琥珀色的柔光。更难忘各科室老师如彩练织虹：诸科智慧交汇成河，托起我稚嫩的舟楫。

故乡的屋檐，是永远向游子倾斜的港湾。父母的牵挂，编成毛衣的经纬，将骄傲藏进药箱里悄悄塞进的润喉糖。

最后，向所有以血肉之躯教我读懂生命书卷的患者深鞠一躬。你们眼角未拭的泪，指尖残留的温度，甚至那句未能说出口的“谢谢”，都在我胸中熔铸成希波克拉底誓言永不冷却的青铜。

此身如芥子，承蒙万千光。愿以余生为舟，载着这些馈赠，继续泅渡医学的浩瀚与苍茫。

## 作者简介

黄阳荣卓，女性，生于1997年12月，籍贯四川省。2021年毕业于西南医科大学医学院临床医学专业，获医学学士学位。2022年7月起在石河子大学临床医学院神经病学专业学习。

### 参与项目：

1. 参加了国家重大公共卫生服务项目《2024年度心脑血管危险因素社区、乡镇人群综合干预调查表》（GN-2024F0001）的部分工作。
2. 兵团项目：新疆地区环境暴露对认知障碍的影响及机制的初步研究


### 会议：

2024年参与第七届《中国肉毒毒素论坛》学术会议壁报展示

### 在校期间发表的文章：

1. 黄阳荣卓, 冯丽娜, 唐娟, 等. MFN2基因新发突变所致腓骨肌萎缩症1例 [J]. 中国临床案例成果数据库, 2024, 06(01): E2425-E2425. DOI:10.3760/cma.j.cmcr20240708-01088
2. 黄阳荣卓, 李雨函, 周海玲, 等. 病毒性脑炎后继发帕金森综合征1例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2025, 07(01): E0852-E0852. DOI:10.3760/cma.j.cmcr20250414-01478
3. 黄阳荣卓, 李雨函, 周海玲, 等. A型肉毒毒素治疗面部肌张力障碍疗效分析与瞬目反射变化[J]. 中国医药科学. (录用)
4. Huang Y, Li Y, Zhou H, Tang J. Association Between Thyroid Hormone Levels and Disease Prognosis in Guillain-Barré Syndrome: A Retrospective Study. Health Sci Rep. 2025 May 15;8(5):e70818. doi: 10.1002/hsr2.70818. PMID: 40376296; PMCID: PMC12079770.

## 石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表

研究生姓名	黄阳荣卓	学制	3
专业	神经病学	研究方向	肌张力障碍与神经电生理
<p>学术评语:</p> <p>该生围绕“A型肉毒毒素治疗面部肌张力障碍的临床疗效”展开研究,凭借扎实的临床医学专业功底,展现出出色的科研设计与执行能力。研究综合运用单因素方差分析、Logistic回归等多元统计学方法,深度解析A型肉毒毒素的神经阻滞作用机制,同时系统梳理国内外关于肌张力障碍疾病的前沿研究成果。论文以严谨的临床数据为支撑,研究框架完整、逻辑链条严密,并以第一作者身份发表相关学术论文,其提出的疗效评估指标体系及个体化治疗建议,对优化A型肉毒毒素临床应用策略具有重要的理论参考价值与实践指导意义。研究过程中,该生虽已对研究对象的纳入标准进行严格把控,但仍存在样本量有限、研究周期较短等局限性,对疾病长期疗效及并发症的探讨尚显不足。期待其在后续研究中扩大样本覆盖范围,深化多中心、大样本的临床对照研究,进一步提升学术成果的深度与广度。</p> <p style="text-align: right;">指导教师签字: </p> <p style="text-align: right;">2025年5月20日</p>			