

A 型肉毒毒素治疗痉挛的研究进展

董燕¹, 吴涛²

【关键词】 A 型肉毒毒素; 痉挛

【中图分类号】 R49; R442.6 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.02.014

A 型肉毒毒素(Botulinum toxin type A, BoNT-A)出现之前,局部肌张力增高的治疗方法主要包括口服抗痉挛药物以及注射酚类物质。口服抗痉挛药物包括巴氯芬、丹曲林、氯硝安定等,容易出现全身不良反应,且效果较差^[1]。酚类物质注射操作困难,可引起感觉异常的并发症,效果持续时间及有效性并不确定^[2]。痉挛可以造成患者日常生活各方面的困难,对有残存肌力的患者也可造成主动运动功能的障碍^[3]。还可以引起疼痛等不适感,影响患者的形象,造成自卑等心理障碍^[4]。BoNT-A 的出现彻底改写了局部肌张力增高治疗的历史。

1 常用的 BoNT-A 的种类及成分

常用的 BoNT-A 包括 onabotulinumtoxin A(美国,商品名 Botox)、Incobotulinumtoxin A(德国,商品名 Xeomin)、abobotulinumtoxin A(法国,商品名 Dysport),以及国内兰州生物制品研究所生产的“衡力”。国内目前被批准使用的有 Botox 以及衡力。

BoNT-A 注射液由肉毒毒素和赋形剂的混合物构成。其中肉毒毒素又包含肉毒神经毒素(由重链及轻链组成)及非毒性蛋白(由血细胞凝集素蛋白和非血细胞凝集素蛋白组成)^[5]。活性成分肉毒神经毒素主要来源于 A 型肉毒梭状芽孢杆菌的霍尔菌株^[6],是一种细菌外毒素,属于高分子蛋白神经毒素。BoNT-A 的分子量约 150kD,由 50kD 的轻链以及 100kD 的重链构成^[7]。除 Xeomin 外,其他种类 BoNT-A 注射液的混合物还包含了血细胞凝集素和非血细胞凝集素等非毒性蛋白,即络合蛋白。3 种 BoNT-A 注射液均含有赋形剂,赋形剂中包含了人血清白蛋白和缓冲系统。此外, Botox 的赋形剂中还有 NaCl, Xeomin 中有蔗

糖, Dysport 中有乳糖^[8],衡力的辅料包含蔗糖、右旋糖苷及明胶。

2 BoNT-A 的适应症

20 世纪 80 年代初, BoNT-A 用于治疗斜视获得了巨大成功^[9]。随后,同样基于肌肉放松原理的美容效果被发现并商业化^[10]。1989 年, Das 及 Park 较早使用了 BoNT-A 治疗卒中后上肢痉挛,注射后痉挛得到改善,且患者对 BoNT-A 耐受良好,没有出现不良反应^[11]。之后, BoNT-A 逐渐应用于治疗卒中后上下肢痉挛。1996 年, Simpson 等^[12]进行了多中心随机对照研究,证实了 BoNT-A 在卒中后慢性痉挛治疗中的积极作用。除了治疗局部肌张力障碍外, BoNT-A 对慢性偏头痛也有内在的镇痛效果^[13]。

1989 年, Botox 即被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗斜视、眼睑痉挛、单侧面肌痉挛。随后颈部肌张力障碍、腋窝多汗症、慢性偏头痛和美容用途也先后被 FDA 批准。Dysport 于 2009 年获得 FDA 认可, Xeomin 为 2010 年^[14]。目前, BoNT-A 用于至少 9 个类别超过 30 种不同的适应症^[15]。小剂量 BoNT-A 可有效治疗多种神经肌肉疾病^[16],包括脑瘫、卒中、脑外伤、多发性硬化等各种疾病引起的痉挛。

1993 年,中国兰州生物制品研究所自主研发的 A 型肉毒毒素制品“衡力”问世。1997 年获得中华人民共和国国家食品和药品监督管理局颁发的生产许可并在中国市场上市。

3 BoNT-A 治疗痉挛的机理

BoNT-A 主要作用于神经肌肉接头处,抑制突触前膜对乙酰胆碱的释放,引起肌肉弛缓性麻痹,称为化学去神经作用(chemodenervation)。BoNT-A 发挥化学去神经作用一般经过下列主要步骤^[17]: BoNT-A 的重链与运动神经终板上的乙酰胆碱受体高亲和结合, BoNT-A 通过受体介导的胞饮作用进入细胞内。这一

基金项目:浙江省卫计委项目(2016137443)

收稿日期:2019-05-30

作者单位:1. 武警浙江省总队医院康复中心,杭州 310051;2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院,杭州 310016

作者简介:董燕(1982-),女,副主任医师,主要从事神经康复方面的研究。

过程中神经末端细胞膜将毒素包裹,在神经末梢内形成毒素囊泡。摄入后,BoNT-A的轻链从囊泡中被释放到胞浆内,可以选择性裂解突触相关蛋白-25(Synaptosomal-associated protein of 25 kDa, SNAP-25),阻断外周胆碱能神经末梢突触前膜乙酰胆碱的释放,从而抑制肌肉的收缩。除抑制乙酰胆碱外,BoNT-A也抑制其他神经递质的释放,如去甲肾上腺素、多巴胺、 γ -氨基丁酸、氨基乙酸、甲硫氨酸-脑啡肽及疼痛伤害感受器P物质^[18]。BoNT-A阻断胆碱能突触后,神经元就开始尝试建立新的突触,这个过程称为芽生^[19]。动物试验表明,大鼠肌注肉毒毒素后出现了芽生,神经肌肉接头功能在12周内恢复^[20]。芽生被认为是BoNT-A作用逐渐消失的原因^[21]。但后来发现,芽生只是临时的修复过程,当初被阻断的突触最终会再生,而同时芽生会逐渐被清除^[22]。

4 BoNT-A的治疗剂量

欧洲指南推荐单次注射最大剂量Dysport不超过1500u, Botox不超过600u。单个注射点Dysport不超过125u, Botox不超过50u,较大的肌肉可以进行多点注射^[23]。美国指南则推荐Botox剂量不超过400u,可用于上肢及下肢, Dysport和Xeomin的推荐剂量分别为1000u和400u,仅限于上肢^[24]。

儿童每次注射的全身最大总剂量不超过16U/kg或400U,超过60kg的儿童按照成人剂量。每块大肌肉最大剂量为6U/kg,每次每块小肌肉最大剂量为1~2 U/kg^[25]。

虽然BoNT-A最严重的不良反应,即毒素的扩散与剂量相关,但临床研究中卒中后患者仍经常使用大剂量的BoNT-A。目前文献报道可见多例单次注射剂量超过指南推荐的研究。如1995年Hesse就使用2000u的Dysport治疗了5例下肢痉挛的偏瘫患者,注射4周后肌张力下降,步态改善,未出现不良反应^[26]。有研究报道Botox单次注射剂量高达800u^[27],而Xeomin的最大单次注射剂量则为1200u^[28]。2018年Alessio Baricich对使用大剂量BoNT-A的文献进行了综述,认为高剂量的BoNT-A在缓解卒中后上下肢痉挛方面效果明显,几乎没有不良反应或者不良反应轻微,但没有足够证据表明注射更高剂量的BoNT-A可以更好的改善功能。因此,虽然BoNT-A中毒非常罕见,但增加BoNT-A剂量时仍需十分谨慎^[29]。

5 BoNT-A治疗卒中后痉挛的时机

BoNT-A治疗卒中后痉挛常在卒中3个月后,即

痉挛明显时进行。Burbard认为,影响BoNT-A治疗痉挛效果的唯一因素就是痉挛持续的病程^[30]。因此有学者提出疑问,在卒中后早期,即4~6周痉挛刚出现时即进行BoNT-A注射,是否有助于更好地改善痉挛及促进功能恢复。2015年一项小样本随机对照研究发现,亚急性期卒中患者行肌电图检查即发现痉挛的存在,对这些患者的下肢进行小剂量(200u)肉毒毒素注射可以有效改善下肢痉挛、步态及日常生活能力^[31]。上肢进行早期BoNT-A注射也有助于缓解肌张力,但相比安慰剂组,上肢功能未能得到改善^[32]。痉挛出现后经常规康复治疗无法改善的患者可进行肉毒毒素注射。早期进行BoNT-A治疗的价值并不明确,不建议早期预防用药。

6 BoNT-A的不良反应

BoNT-A注射的不良反应包括局部不良反应及全身不良反应。局部不良反应主要与注射相关,如淤青、水肿以及注射部位疼痛。全身不良反应是指毒素扩散至临近肌肉引起的不良反应,如远隔部位的肌肉无力、不寻常的疲劳、上睑下垂、复视、视力模糊、吞咽困难、流感样症状等^[33]。动物实验发现靶肌肉进行BoNT-A注射可以引起肌肉力量明显减少,而临近的非靶肌肉力量也会减少^[34]。吞咽障碍常出现于BoNT-A治疗颈部、喉部以及颅面部肌张力障碍时。已存在吞咽障碍的患者在局部注射BoNT-A后可引起吞咽障碍加重^[35-36]。也有报道肌萎缩侧索硬化症患者下肢痉挛注射BoNT-A时出现了吞咽障碍^[37]。因此,当患者合并吞咽障碍时,必须让患者充分了解这种潜在的并发症。总体来说,BoNT-A治疗脑损伤后痉挛时出现的不良反应轻微、均有自限性,通常短暂且可逆,有多篇Meta分析支持这一结论^[38-39]。

BoNT-A的效果持续约3个月左右,患者为了控制痉挛常常需进行重复注射。Maria对重复注射BoNT-A的研究进行了综述^[40],发现重复注射引起的不良反应可以分为局部性、全身性及亚临床性3种。局部不良反应常出现在注射部位,可以自行恢复。毒素扩散引起的全身不良反应可出现于前次注射BoNT-A时未出现不良反应的患者,症状多样,包括步态改变、跌倒次数增加、流感样症状、对侧无力及吞咽困难等。亚临床性不良反应包括骨质疏松和肌肉萎缩。亚临床性不良反应可能因反复破坏骨骼和肌肉系统的平衡导致不良反应不可逆转。研究者也同时指出,这是首次对重复注射BoNT-A的不良反应做出分析,仍需更多进一步研究以明确。

BoNT-A中毒是由BoNT-A过量导致的一种神

经瘫痪性疾病。医源性 BoNT-A 中毒大多与使用非正规渠道来源的 BoNT-A 或不规范使用 BoNT-A 有关。BoNT-A 中毒的临床症状主要为急性、对称性、下行性迟缓性瘫痪,严重者可致呼吸衰竭而死亡。BoNT-A 中毒最有效的治疗方法是尽早使用 BoNT-A 抗毒素^[41]。

7 BoNT-A 抗体产生

抗体的产生是导致 BoNT-A 无效的一个重要原因。抗体引起的治疗无效(antibody induced therapy failure, ABTF)的发生率缺乏精确的统计,一般认为治疗局部肌张力障碍时 ABTF 大概在 1%~5%^[42]。

Jankovic 对 86 例因颈部肌张力障碍进行 BoNT-A 治疗的患者进行了抗体测定^[43],有 20 例患者产生了抗体。这些患者均表现为再次注射时无效。将出现抗体的 20 例患者与相匹配的 20 例没有抗体的患者比较后发现,抗体组再次注射 BoNT-A 时间较早,单次注射剂量较高,整体累积剂量高。使用多元逻辑回归模型分析发现,只有单次注射的剂量及注射间隔时间是抗体产生的独立危险因素^[44]。因此,应尽量避免初始注射后 2~3 周进行追加注射,或两次注射间隔时间过短,以降低抗体形成的风险^[22]。目前指南建议注射间隔时间不少于 12 周,单次最大剂量 400u 左右^[8]。

但越来越多的患者接受大剂量 BoNT-A 治疗却没有形成抗体,部分患者注射次数不多且剂量不大时却出现了抗体^[45-46],提示仍有其他危险因素可以导致抗体的产生,如个体免疫系统的活跃程度。BoNT-A 注射液在生产、存储及使用过程中可能失活。所有 BoNT-A 注射液一定程度上都可能包含失活的 BoNT-A。这些失活的 BoNT-A 虽然不发挥治疗作用,却可能成为抗原引起抗体产生^[5]。

8 注射 BoNT-A 时的引导技术

BoNT-A 注射时可根据解剖标志徒手定位,适合于大块的浅表肌肉。Chin 比较了 226 例脑瘫儿童使用徒手定位法及电刺激定位法的准确性,发现仅有小腿三头肌准确率大于 75%。髁内收肌群为 67%,腓绳肌 46%,胫骨后肌 11%,肱二头肌 62%,前臂及手部肌肉为 13%和 35%,提示体积小的、深部的肌肉使用触诊法定位并不可取,建议使用电刺激或其他方式进行定位^[47]。

目前常用的定位方法有表面或针极电刺激引导定位运动点,肌电图引导定位运动区,超声引导等,或是多种方法相结合。

电刺激引导 BoNT-A 注射可以确保注射针头在

靶肌肉内,同时可以使用最小的刺激电流确保针头最接近于运动终板的位置^[48]。电刺激操作简单,相比肌电图,不要求进行专业培训,但电刺激定位常引起疼痛等不适感^[47]。

肌电图可在 BoNT-A 注射治疗前用于评估。如颈部肌张力障碍时,肌电图可以区分哪些肌肉过度活跃需要行 BoNT-A 注射治疗,哪些肌肉应避免注射^[49]。与标准肌电图的同心圆针电极不同,用于 BoNT-A 注射定位的肌电图针头是单极特氟龙涂层针电极(monopolar Teflon-coated needle electrode, MNE),针头空心、可注药。肌电图也可以和电刺激结合,使用 2~10mA 的电流通过 MNE 刺激肌肉,引起收缩,可以明确针头位置是否在靶肌肉中,从而增加注射的准确性,减少其他肌肉无力的不良反应^[50]。

超声引导可以让操作者看到临近的肌肉、血管及神经,可以区分脂肪及纤维,看到靶肌肉的深度以及直观的观察针头进入靶肌肉。因此可以减少 BoNT-A 扩散至目标肌腹以外,可潜在的改善临床结果^[22, 50]。超声引导精确,虽然需要培训,但是简单可行。

有一项系统综述分析了 BoNT-A 在不同的引导方法下治疗局部痉挛和肌张力障碍的效果,结果显示超声、电刺激和肌电图等引导方法在治疗痉挛性斜颈、卒中后上肢痉挛及痉挛性马蹄足、脑瘫时均优于徒手定位。超声和电刺激在治疗卒中后痉挛及脑瘫时效果较好,肌电图及其他引导技术则证据不足^[51]。极少数情况下,当肌肉位于深部且不易定位时,如环咽肌、逼尿肌、前斜角肌等,可采用内镜、透视或者 CT 引导^[52-54]。实际进行 BoNT-A 注射的操作时,可根据情况选用相应的注射方法,必要时可以多种方法联合,以提高注射的准确性,减少不良反应。

本文对 BoNT-A 治疗的适应症、常用的 BoNT-A 种类及剂量、治疗痉挛的机理、不良反应、肉毒毒素抗体产生等方面进行了综述。综上所述,BoNT-A 可用于治疗痉挛性斜颈、卒中后痉挛等多种疾病,安全性较好,不良反应少。

【参考文献】

- [1] Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs[J]. European journal of physical and rehabilitation medicine, 2010, 46(3): 401-410.
- [2] Herz DA, Looman JE, Tiberio A, et al. The management of paralytic spasticity[J]. Neurosurgery, 1990, 26(2): 300-306.
- [3] Mizrahi EM, Angel RW. Impairment of voluntary movement by spasticity[J]. Annals of neurology, 1979, 5(6): 594-595.
- [4] Blasi J, Chapman ER, Link E, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25[J]. Nature, 1993,

- 365(6442): 160-163.
- [5] Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc [J]. *European journal of neurology*, 2006, 13(Suppl 1):11-15.
- [6] Jost WH, Benecke R, Hauschke D, et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders[J]. *Drug design, development and therapy*, 2015, 9:1913-1926.
- [7] Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox/Vistabel, Dysport /Azzalure, and Xeomin /Bocouture[J]. *Drugs in R&D*, 2010, 10(2): 67-73.
- [8] Dressler D, Bigalke H. Immunological aspects of botulinum toxin therapy[J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2017, 17(5): 487-494.
- [9] Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery[J]. *Ophthalmology*, 1980, 87(10): 1044-1049.
- [10] Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin[J]. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 1992, 18(1): 17-21.
- [11] Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity[J]. *Postgraduate medical journal*, 1989, 65(762): 208-210.
- [12] Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Neurology*, 1996, 46(5): 1306-1310.
- [13] Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program[J]. *Headache*, 2011, 51(9): 1358-1373.
- [14] Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments[J]. *Toxins*, 2012, 4(10): 913-939.
- [15] Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15(3):325-336.
- [16] Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice[J]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2004, 75(7): 951-957.
- [17] 窦祖林, 欧海宁. 痉挛——肉毒毒素定位注射技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:24-24.
- [18] Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles[J]. *Japanese journal of ophthalmology*, 2000, 44(2): 106-109.
- [19] Duchon LW. Changes in the electron microscopic structure of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse after the local injection of botulinum toxin[J]. *Journal of the neurological sciences*, 1971, 14(1): 61-74.
- [20] 蔡华英, 胡兴越, 蒋红. A 型肉毒毒素肌注后神经芽生的实验研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28(2):98-101.
- [21] 胡晴, 葛林通, 姜海伟. 肉毒毒素注射联合功能训练对脑梗死患者运动功能的影响[J]. *中国康复*, 2014, 29(2):107-108.
- [22] De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96(6): 3200-3205.
- [23] Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity[J]. *Journal of rehabilitation medicine*, 2009, 41(1): 13-25.
- [24] Santamato A, Panza F. Benefits and Risks of Non-Approved Injection Regimens for Botulinum Toxins in Spasticity[J]. *Drugs*, 2017, 77(13): 1413-1422.
- [25] 李铁山. 肉毒毒素注射指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009:62-62.
- [26] Hesse S, Jahnke MT, Luecke D, et al. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients[J]. *Neuroscience letters*, 1995, 201(1): 37-40.
- [27] Baricich A, Grana E, Carda S, et al. High doses of onabotulinumtoxinA in post-stroke spasticity: a retrospective analysis[J]. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2015, 122(9): 1283-1287.
- [28] Dressler D, Saberi FA, Kollewe K, et al. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy[J]. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2015, 122(2): 327-333.
- [29] Baricich A, Picelli A, Santamato A, et al. Safety Profile of High-Dose Botulinum Toxin Type A in Post-Stroke Spasticity Treatment[J]. *Clinical drug investigation*, 2018, 38(11): 991-1000.
- [30] Burbaud P, Wiart L, Dubos J, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients[J]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1996, 61(3): 265-269.
- [31] Tao W, Yan D, Li JH, et al. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients[J]. *Journal of physical therapy science*, 2015, 27(3): 759-762.
- [32] Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial[J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2012, 26(7): 812-821.
- [33] Roche N, Schnitzler A, Genet FF, et al. Undesirable distant effects following botulinum toxin type A injection[J]. *Clinical neuropharmacology*, 2008, 31(5): 272-280.
- [34] Yaraskavitch M, Leonard T, Herzog W. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle[J]. *Journal of biomechanics*, 2008, 41(4): 897-902.
- [35] Tuite PJ, Lang AE. Severe and prolonged dysphagia complicating botulinum toxin A injections for dystonia in Machado-Joseph disease[J]. *Neurology*, 1996, 46(3): 846.
- [36] Holzer SE, Ludlow CL. The swallowing side effects of botulinum toxin type A injection in spasmodic dysphonia[J]. *The Laryngoscope*, 1996, 106(1 Pt 1): 86-92.
- [37] Mezaki T, Kaji R, Kohara N, et al. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal

- botulinum toxin injection[J]. Neurology, 1996, 46(3): 845-846.
- [38] Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis[J]. Current medical research and opinion, 2004, 20(7): 981-990.
- [39] Dong Y, Wu T, Hu X, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. European journal of physical and rehabilitation medicine, 2017, 53(2): 256-267.
- [40] Chang MA. Possible Adverse Effects of Repeated Botulinum Toxin A Injections to Decrease Post-Stroke Spasticity in Adults Undergoing Rehabilitation: A Review of the Literature[J]. Journal of allied health, 2015, 44(3): 140-144.
- [41] 靳令经,潘丽珍,王琳,等. 肉毒毒素中毒的诊断和治疗[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2016, 12(4): 173-180.
- [42] Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia[J]. Neurology, 2003, 60(7): 1186-1188.
- [43] Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections[J]. Neurology, 1995, 45(9): 1743-1746.
- [44] Dressler DDG. Botulinum toxin therapy: risk factors for therapy failure[J]. Movement Disorders, 2000, 15(Suppl. 2): 51-51.
- [45] Dressler D. New formulation of BOTOX. Complete antibody-induced therapy failure in hemifacial spasm[J]. Journal of neurology, 2004, 251(3): 360-360.
- [46] Dressler D. Complete secondary botulinum toxin therapy failure in blepharospasm[J]. Journal of neurology, 2000, 247(10): 809-810.
- [47] Chin TY, Natrass GR, Selber P, et al. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation[J]. Journal of pediatric orthopedics, 2005, 25(3): 286-291.
- [48] O'Brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation[J]. Muscle & nerve Supplement, 1997, 6: S176-180.
- [49] Dressler D. Electromyographic evaluation of cervical dystonia for planning of botulinum toxin therapy[J]. European journal of neurology, 2000, 7(6): 713-718.
- [50] Lim EC, Quek AM, Seet RC. Accurate targeting of botulinum toxin injections: how to and why[J]. Parkinsonism & related disorders, 2011, 17 Suppl 1: S34-39.
- [51] Grigoriu A-I, Dinomais M, Rémy-Néris O, et al. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review[J]. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2015, 96(11): 2067-2078.
- [52] Bashashati M, Andrews C, Ghosh S, et al. Botulinum toxin in the treatment of diffuse esophageal spasm[J]. Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus, 2010, 23(7): 554-560.
- [53] Chen SL, Bih LI, Chen GD, et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin a injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury[J]. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2010, 91(3): 340-344.
- [54] Christo PJ, Christo DK, Carinci AJ, et al. Single CT-guided chemodenervation of the anterior scalene muscle with botulinum toxin for neurogenic thoracic outlet syndrome[J]. Pain medicine (Malden, Mass), 2010, 11(4): 504-511.

作者 · 读者 · 编者

参考文献著录格式

参考文献:文稿中有关引用资料以近期出版的期刊及著作为主,应用的资料必需是正式发行的出版物,按在文稿中首次出现的顺序编码,并用方括号标注如“曾敏等^[1]报道”。参考文献著录格式应将作者的前1~3名列出,3名后加等。①著作:作者·书名[M]。出版地:出版社,年,起止页码。②期刊:作者·文稿题[J]。期刊名,年,卷(期):起止页码。