

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.12.003

• 特约综述 •

A 型肉毒毒素治疗周围神经病理性疼痛进展

邹天浩^{1,2} 吴雨菲³ 尹青华^{1,2} 孙树俊^{1,2} 杨 东^{1,2 Δ}(华中科技大学同济医学院附属协和医院¹疼痛科,²麻醉与危重病研究所; 武汉 430000;³宁波市第一医院疼痛科, 宁波 315000)

摘 要 周围神经病理性疼痛如带状疱疹后神经痛、痛性糖尿病周围神经病变等, 常引起睡眠障碍、焦虑、抑郁等不良结果, 严重影响病人生活质量, 也给社会带来相应的经济负担。随着人口老龄化, 其发病率逐年增高。研究表明, A 型肉毒毒素 (botulinum toxin-A, BTX-A) 可用于治疗多种周围神经病理性疼痛, 本文归纳总结了国内外近年来的相关文献, 阐述了 A 型肉毒毒素治疗常见周围神经病理性疼痛的机制、有效性及安全性等; 以期为临床医师在 BTX-A 治疗周围神经病理性疼痛提供帮助和指导。

关键词 A 型肉毒毒素; 神经病理性疼痛; 周围神经病理性疼痛

Application of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain

ZOU Tianhao^{1,2}, WU Yufei³, YIN Qinghua^{1,2}, SUN Shujun^{1,2}, YANG Dong^{1,2 Δ}

(1 Department of Pain, 2 Institute of Anesthesiology and Critical Care; Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China; 3 Department of Anesthesiology, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, China)

Abstract Peripheral neuropathic pain (pNP), such as postherpetic neuralgia and painful diabetic peripheral neuropathy, often causes adverse outcomes such as sleep disturbance, anxiety, depression, and brings economic burdens to patients and society. With the aging of the population, its incidence increases year by year. Studies have shown that botulinum toxin-A (BTX-A) can be used as a treatment for most pNP. This paper summarizes the relevant literature at home and abroad in recent years, and expounds the mechanism, effectiveness and security of BTX-A in the treatment of common pNP.

Keywords botulinum toxin-A (BTX-A); neuropathic pain (NP); peripheral neuropathic pain (pNP)

国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 将神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 定义为由躯体感觉系统损伤或疾病引起的疼痛^[1]。根据损伤部位或疾病解剖位置可分为周围神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛, 临床上以周围神经病理性疼痛 (peripheral neuropathic pain, pNP) 较为常见, 常见类型有三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、痛性糖尿病周围神经病变、枕神经痛及术后神经痛等。NP 的常见特征是特定神经分布区域内的持续性或阵发性的自发性疼痛, 疼痛通常被描述为刀割样、烧灼样、闪电样等, 临床上常伴有痛觉敏感、感觉异常及肌肉痉挛等表现。有些神经病理性疼痛通常与触发因素有关 (如刷牙、

咀嚼等)^[2]。

肉毒杆菌毒素 (botulinum toxin, BTX) 是由革兰氏阳性厌氧菌肉毒杆菌产生的神经毒性物质。自发现以来, 肉毒杆菌毒素一直被认为是最强大的毒素之一。传统上将 BTX 分为 A、B、C、D、E、F、G 七型, 其中以 A 型肉毒毒素 BTX-A 毒性最强。研究发现 BTX-A 通过抑制骨骼肌神经肌肉接头释放乙酰胆碱致骨骼肌弛缓性麻痹和自主神经功能障碍, BTX-A 可用于治疗慢性头面部及骨骼肌疼痛, 对 NP 的治疗也在临床应用中取得一定成果^[3,4]。随着人口老龄化和疼痛相关社会经济负担加重, 人们对疼痛的关注度也逐渐增加, 随之增加的是对疼痛治疗手段及效果的关注与讨论。

Δ 通信作者 杨东 dongyang118@sina.com

本文通过检索 Pubmed、Cochrane、CBM 和中国知网 (CNKI), 主要对 2016 年至 2022 年国内外 BTX-A 治疗 pNP 的相关文献进行归纳总结, 从 BTX-A 的注射方式、剂量、有效时长、不良反应等角度分析并讨论其机制、有效性及安全性等, 以期为临床医师在 BTX-A 治疗 pNP 的临床工作中提供帮助和指导。

一、机制

BTX-A 是一种双链蛋白, 其中轻链有活性, 而重链没有活性。一般来说, 肌肉收缩的必要条件是乙酰胆碱与运动终板的乙酰胆碱受体结合。正常的乙酰胆碱胞吐过程需要可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感性因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors, SNAREs) 参与。BTX-A 的轻链作为一种依赖性的内切蛋白酶可切割细胞内的 SNAREs, 而这种切割可干扰 SNAREs 介导的蛋白质转运和神经递质释放, 阻断了神经肌肉接头处的肌肉神经支配, 从而导致弛缓性麻痹^[3,5]。长期以来, BTX-A 的镇痛作用被认为是其对肌肉的松弛作用, 然而近年来的多项研究表明 BTX-A 存在独立于肌松作用之外的镇痛机制, 这些成果可能为我们对 BTX-A 作用于外周和中枢神经机制的进一步探索提供帮助和指导。

1. BTX-A 可减轻神经炎症反应

Chen 等^[6]通过对三叉神经痛小鼠模型的研究, 发现 BTX-A 可通过抑制同侧小胶质细胞的活化, 同时抑制 Toll 样受体-2 及髓系分化因子下游的上调和促炎因子的表达, 减轻小鼠三叉神经痛及焦虑样行为。王汉森等^[7]通过建立坐骨神经损伤大鼠模型发现, BTX-A 通过抑制 P2X7 受体的表达促进小胶质细胞 M2 极化并抑制小胶质细胞 M1 极化, 进而促进抗炎因子白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的释放并抑制促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素-6 (IL-6) 的释放, 减轻神经炎症反应, 得以明显缓解神经病理性疼痛。Yu 等^[8]建立脊髓损伤小鼠模型, 并通过对比单独使用 BTX-A 或米诺环素和联合使用 BTX-A 与米诺环素的作用效果, 发现联合使用 BTX-A 与米诺环素通过促进沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 通路的表达, 使细胞核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、P53 蛋白和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) 失活, 减轻炎症反应和氧化应激, 相对于单独使用 BTX-A 或米诺环素进一步增强神经病理性疼痛的治

疗效果。

2. 其他机制

实验研究发现, BTX-A 还可减少降钙素相关基因肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 释放, 并影响瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 途径, 从而减轻疼痛^[9]。还有研究表明, BTX-A 可以通过改变钠通道的兴奋性而影响中枢神经系统神经元神经递质的分泌和运输等, 进而改善疼痛程度^[10]。除此以外, 有研究通过单侧外周肢体注射低剂量 BTX-A 观察到对侧疼痛感觉变化及中枢系统突触样相关蛋白-25 (synaptosomal-associated protein 25, SNAP-25) 的改变。有研究认为 BTX-A 具有逆向轴突运输功能, 从外周运输到中枢神经并作用于 SNAP-25, 从而起到镇痛作用^[11]。

二、BTX-A 对不同 pNP 的治疗应用

1. 带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)

9%~34% 的带状疱疹病人会发生 PHN, 多见于老年人, 其年发病率为 3.9~42.0/10 万^[2]。多项研究表明, PHN 病人可通过局部皮内或皮下注射 BTX-A 有效缓解皮肤的痛觉异常问题, 研究过程中 BTX-A 的常用总量不超过 100 U, 而且多为单次注射。其中有研究还观察到注射 BTX-A 后 β -内啡肽与 P 物质以及一些炎症因子较注射前减少^[12-14]。

伴随症状 (如瘙痒、麻木等) 也是困扰病人的因素之一。Gharib 等^[15]在 BTX-A 治疗顽固性皮肤瘙痒的研究中纳入了 4 名 PHN 病人, 在疼痛及瘙痒区域进行 BTX-A 真皮下注射。以瘙痒症状的改善程度作为主要结果, 给药后疼痛和瘙痒均有缓解。但因该试验并非以 PHN 等神经病理性疼痛病人为主要研究对象, 因此该结果的参考价值有限, 有待进一步的研究。

Chen 等^[16]通过随机对照试验比较了脉冲射频术和 BTX-A 皮下注射的治疗效果, 研究结果显示两种治疗方式的临床效果相当, 但脉冲射频术更适合大范围疼痛病人, 对于有烧灼样痛的病人更倾向于选择 BTX-A 治疗, 且 BTX-A 相对更经济、简单。

Li 等^[17]对 7 项 PHN 相关随机对照试验进行了荟萃分析, 试验中采用了利多卡因与 BTX-A 作对照。结果显示, BTX-A 对 PHN 的疗效优于利多卡因, 且治疗之间的不良事件发生率没有差异。另一项研究将 BTX-A 与曲安奈德治疗 PHN 的疗效进行对比, 结果显示 BTX-A 的效果更佳^[18]。

2. 痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)

PDPN 可见于 16% 的已诊断糖尿病病人, 是糖

尿病最常见的慢性并发症之一^[2]。Salehi等^[19]在一项随机对照试验中将总量100 U的BTX-A皮内注射到干预组受试者的腿部,每个点注射0.1 ml (8.33 U),注射1周后对比对照组有明显差异,结果显示注射BTX-A的病人疼痛和睡眠质量都获得明显改善。另外有两项研究分别在动物和人体上观察到单侧应用BTX-A可使双侧肢体的疼痛减轻,其中临床试验还提示BTX-A对于PDPN引起的钝感及冷感无明显改善效果^[20,21]。

Xu等^[22]针对PDPN的介入治疗发表了一篇系统性综述,分析了10项相关的随机临床试验、8项系统评价/荟萃分析和5项以疼痛为主要结果的PDPN介入方式的观察性研究。通过对证据的级别划分,建议下肢PDPN选择脊髓电刺激治疗(证据级别1B⁺)、针灸或注射BTX-A(证据级别2B⁺/1B⁺)可作为PDPN的辅助治疗。

3. 三叉神经痛

三叉神经痛多发病于成年及老年人,高峰年龄在48~59岁,年发病率为3~5/10万^[2]。Park等^[23]总结了2017年之前BTX-A治疗三叉神经痛的相关文献,包括三项随机对照试验和三项其他研究,结果表明BTX-A可以减轻疼痛、改善病人的生活质量,但因不同研究的给药量、注射方式等不尽相同,所以仍需要进一步的研究。

Zhang等^[24]将BTX-A单次给药和重复给药进行对比,其中重复给药组接受2次BTX-A治疗,每次50~70 U,总量100~140 U,单次给药组BTX-A剂量为70~100 U。研究结果表明,两组的治疗效果、注射方式、不良反应等未见明显差异,但单次给药的疗效持续时间要久于重复给药,造成这种差异的原因不排除是不同的给药剂量和给药次数,因此仍需更多的试验研究去验证。

Yoshida等^[25]对28名三叉神经痛病人进行BTX-A注射治疗,其中16名病人为皮下或黏膜下注射,另外12名病人注射至翼腭神经节周围。该研究为多次注射,每次注射的平均总剂量为(43.1±5.3)U。疼痛程度及发作频率均较前改善,而且通过对比显示翼腭神经节周围注射较皮下注射效果好。而另一项通过翼腭神经节周围注射BTX-A治疗顽固性三叉神经痛病人的研究则是以不良事件作为主要结果,在研究过程中有6名病人出现了不良反应,包括注射部位疼痛或肿胀、吞咽困难等,但均可自行缓解。试验结果表明三叉神经痛病人在翼腭神经节局部注射BTX-A是安全的治疗方式,由于该试验样本量较小,仍需进一步大样本前瞻性研究加以证明^[26]。

De la Torre Canales等^[27]综合分析了9项BTX-A治疗三叉神经痛安全性和有效性的研究,最常见的不良反应是暂时的局部无力、注射部位压痛和咀嚼时的轻微不适,研究报告了多数不良反应可自发消退,而部分因高剂量或多次注射引起的相关不良反应未见明确数据证明是否恢复。可以得出结论:低剂量注射和单次注射BTX-A治疗具有良好的耐受性和安全性。建议今后进行单次注射和多次注射、低剂量与高剂量BTX-A治疗效果的对比研究。

4. 复杂性区域疼痛综合征 (complex regional pain syndrome, CRPS)

CRPS是一种由创伤性损伤引起的慢性神经系统疾病,年患病率为5.4~26.2人/10万,通常表现为异常性疼痛、痛觉过敏、皮肤温度变化和水肿。研究表明,CRPS的机制与外周和中枢神经系统敏化以及自主神经功能障碍有关^[28]。Lessard等^[29]的一项研究中纳入了20名经2次或2次以上神经阻滞治疗后疼痛缓解无效的CRPS病人,研究采用多次多点皮下注射的方法,在每1 cm²单元格注射10 U的BTX-A,每月1次,平均每人注射9次,研究发现第9次注射后疼痛达到最大缓解。近年1篇关于BTX-A治疗CRPS病人的病例报告报道了采用关节内注射BTX-A也可获得一定的疗效,该病例将100 U BTX-A注入孟肱关节内,1个月后观察到病人疼痛减轻,且效果持续了4个月以上^[30]。

Yoo等^[31]采用腰交感神经阻滞的方法为两组下肢CRPS病人分别注射了75 U BTX-A和局部麻醉药。相比局部麻醉药组,BTX-A组在给药1~3个月后将疼痛缓解明显,且足温升高持续3个月左右。

5. 枕神经痛

大多数表现为枕部痛的头痛常因枕神经痛引起,而85%的枕神经痛病人疼痛是单侧的,90%的病人疼痛分布区域在枕大神经,10%的在枕小神经。疼痛可为持续性或阵发性刺痛,也可放射至同侧额颞部及眶周^[32]。近年一项研究纳入了8名顽固性枕神经痛病人,在患侧枕大神经与枕小神经支配区域交叉处作三角形,在各顶点及中心皮下各注射5 U BTX-A(共20 U),2周后疼痛可获得明显缓解,并可持续至12周后^[33]。Ryu等^[34]通过超声引导对54名病人行枕神经阻滞,其中27名病人注射BTX-A 50 U,治疗后4、8和24周的效果较局部麻醉药组明显更佳。Marcolla等^[35]的研究中纳入了29名枕大神经痛病人,予以压痛点BTX-A皮下注射,每名病人平均总剂量(35.96±12.89)U。结果发现病人疼痛程度改善了75%左右,疼痛发作频率亦下降,

其中 20% 的病人疼痛完全缓解, 且效果持续了至少 1 个月。

6. 术后神经痛

术后神经痛的发生率因手术种类不同而差异较大, 其中以截肢、开胸手术和冠脉旁路术后发生率最高, 可达 30%~50%^[2]。Layecque 等^[36]将 100 U BTX-A 均匀地注射至 22 名病人的胸大肌、前锯肌和腹直肌中, 病人均接受了乳房切除术, 相对于对照组病人, 注射 BTX-A 的病人术后镇痛剂的使用明显减少。但研究者更偏向于 BTX-A 通过减轻胸大肌痉挛缓解疼痛。而 Gabriel 等^[37]以 BTX-A 通过调节神经肽并抑制神经源性炎症缓解疼痛为研究基础, 在 30 名乳房切除术后病人中随机选择 15 名进行 40 U BTX-A 胸大肌内注射。研究结果表明, 相对于既往常用的 75~100 U 的注射剂量, 低剂量 BTX-A 也可降低乳房切除术后的疼痛。但该研究随访时长较短, 且未进行不同剂量之间治疗效果的对照, 所以不能确定低剂量 BTX-A 是否疗效更佳。

7. 癌痛

由癌症本身引起或抗癌治疗导致的癌症疼痛也是 BTX-A 的适应证之一, 国内 pNP 相关最新共识将癌痛也包含在内^[2]。韩国的 2 名病人在化疗后因肿瘤侵犯腰肌引起剧烈疼痛, 诊治医师考虑除了局部的肌肉相关疼痛之外还存在神经受损引起的疼痛, 在阿片类强效镇痛药无效的前提下行腰肌阻滞分别注射了 75 U 和 100 U 的肉毒素, 结果显示 BTX-A 可有效缓解癌症侵袭引起的疼痛, 并且该效果持续了 9~12 周^[38]。除了肿瘤侵袭引起的相关疼痛外, 接受手术或放疗的癌症病人可能会在放疗或手术部位出现持续性疼痛。在 Rostami 等^[39]的研究中, 8 名手术或化疗后的癌痛病人接受了 BTX-A 肌内或皮下注射治疗, 几乎所有人疼痛获得改善, 且治疗效果持续到 12 周以后。

Mittal 等^[40]经筛选后对 64 篇与 BTX-A 和癌痛相关的文献进行了最终分析, 其中 17 篇描述了 BTX 治疗术后或放射后癌症病人疼痛的效果。皮下、皮内或肌肉注射 BTX-A 或 BTX-B 可有效缓解癌症病人因手术或放疗导致的肌肉痉挛性疼痛以及神经病理性疼痛, 而且相比强效镇痛剂, BTX 的不良反应更少且研究中没有出现严重不良反应。综上所述, BTX-A 治疗可能是改善癌痛病人疼痛的一种安全有效的治疗方式。

三、讨论

BTX-A 常见注射至皮内或皮下, 部分研究或病例报告提示 BTX-A 可注射至神经周围、关节腔

内等部位起效, 由于缺少高级别证据而无法确定相关注射方式的疗效, 只能为 BTX-A 治疗神经痛提供新的研究路线。现有的研究还缺乏 BTX-A 不同剂量或浓度之间的疗效对比, 常用总剂量为每病人 100~200 U 或每注射点 2.5~5.0 U, 以至于无法判断最高安全限值和最低有效剂量或浓度。另外, 单次或多次注射之间效果的研究对比也缺乏相关的高级别证据。

记录治疗前后效果的评估方式多采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分、数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分、匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分等。国内最长随访时间常设置为 3 个月, 国外多为 6 个月, 而不同的随访时长可能影响有效时长的统计分析。根据随访时长及效果的统计, BTX-A 的治疗效果多持续 4~6 个月, 随访时间之后的长期效果无法判断, 可以此作为进一步研究的突破点。

多项临床试验还监测到疼痛相关物质 (P 物质、CGRP、 β -内啡肽等) 及促炎因子 (IL-6、IL-1 β 等) 在注射 BTX-A 后减少, 这种监测结果与 BTX-A 可以改善神经炎症及减少致痛因子的机制是一致的。不良事件的发生也是 BTX-A 治疗效果的一项重要指标, 常见局部无力、注射部位压痛等, 但多在注射后的几周内消失, 可见是一种比较安全的治疗方式。

从研究结果来看, 近几年的相关研究大多数支持 BTX-A 对 NP 的治疗是有效的, 而 BTX-A 对于伴随症状的治疗效果有待进一步研究。BTX-A 在不同 pNP 临床治疗的效果并非一致。Wei 等^[41]经过筛选后对 10 项 BTX-A 治疗 pNP 的随机对照试验进行荟萃分析, 结果显示三叉神经痛和 PHN 效果最好。根据现有的文献研究, BTX-A 用于枕神经痛、CRPS、癌痛等疾病的临床试验较少。相对而言, BTX-A 治疗三叉神经痛、PHN 和 PDPN 的随机对照试验较多, 推荐的级别也较高。Datta Gupta 等^[42]对近 15 年的文献进行 Meta 分析后, 表明 BTX-A 治疗大部分 NP 是有效且安全的, 但仍不推荐 BTX-A 作为 NP 的一线治疗方式, 也无法确定 BTX-A 是否具有成为一线治疗的潜能。

四、结论

研究支持 BTX-A 对三叉神经痛、PHN 和 PDPN 的治疗是有效的, 而对枕神经痛、CRPS、术后神经痛及癌痛等是可能有效的。BTX-A 注射治疗是一种较安全且耐受性较好的治疗方式, 且相对于其他介入手段成本更低、更简单, 可作为 pNP 的一种辅助治疗。在未来的发展中, 建议完善更规范且更精

细的多中心、大样本研究以进一步探索 BTX-A 治疗 pNP 的安全性、有效性及潜能。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] 朱谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 337-344.
- [3] Johnson EA, Montecucco C. BOTULISM. In: Andrew GE, editor. Handbook of Clinical Neurology[M]. Elsevier Amsterdam, The Netherlands: 2008, 91:333-368.
- [4] 杜涛, 卢光, 李勇杰. A 型肉毒毒素在慢性疼痛中的应用进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(12):936-939, 943.
- [5] Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, *et al.* Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999, 354(1381):259-268.
- [6] Chen WJ, Niu JQ, Chen YT, *et al.* Unilateral facial injection of botulinum neurotoxin A attenuates bilateral trigeminal neuropathic pain and anxiety-like behaviors through inhibition of TLR2-mediated neuroinflammation in mice[J]. J Headache Pain, 2021, 22(1):38.
- [7] 王汉森, 吴伟. A 型肉毒毒素通过 P2X7 受体调控小胶质细胞极化抑制神经病理性疼痛的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [8] Yu Z, Liu J, Sun L, *et al.* Combination of botulinum toxin and minocycline ameliorates neuropathic pain through antioxidant stress and anti-inflammation via promoting SIRT1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 11:602417.
- [9] Kharatmal SB, Singh JN, Sharma SS. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets for treatment of painful diabetic neuropathy[J]. Mini Rev Med Chem, 2015, 15(14):1134-1147.
- [10] Shin MC, Wakita M, Xie DJ. Inhibition of membrane Na⁺ channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons[J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(1):33-42.
- [11] Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord[J]. Neurochem Int, 2012, 61(2):236-239.
- [12] 吴惠林, 金蝉. A 型肉毒毒素联合普瑞巴林治疗带状疱疹后遗神经痛的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(16):77-79.
- [13] 许小蕊, 赵洋洋, 马文字. A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察及其对血浆 β -内啡肽与 P 物质的影响 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(12):1588-1592.
- [14] Hu Y, Zou L, Qi X, *et al.* Subcutaneous botulinum toxin-A injection for treating postherpetic neuralgia[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(1):e13181.
- [15] Gharib K, Mostafa A, Elsayed A. Evaluation of botulinum toxin type A injection in the treatment of localized chronic pruritus[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2020, 13(12):12-17.
- [16] Chen L, Zhang Y, Chen Y, *et al.* Efficacy and safety of botulinum toxin A and pulsed radiofrequency on postherpetic neuralgia: a randomized clinical trial[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022:1579937.
- [17] Li XL, Zeng X, Zeng S, *et al.* Botulinum toxin A treatment for post-herpetic neuralgia: a systematic review and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2):1058-1064.
- [18] 钟广敏. A 型肉毒毒素治疗中老年人带状疱疹神经痛效果观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(9): 185-186.
- [19] Salehi H, Moussaei M, Kamiab Z, *et al.* The effects of botulinum toxin type A injection on pain symptoms, quality of life, and sleep quality of patients with diabetic neuropathy: a randomized double-blind clinical trial[J]. Iran J Neurol, 2019, 18(3):99-107.
- [20] Taheri M, Sedaghat M, Solhpour A, *et al.* The effect of intradermal botulinum toxin A injections on painful diabetic polyneuropathy[J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(6):1823-1828.
- [21] Bach-Rojecky L, Salković-Petrisić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect after unilateral injection[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 633(1-3): 10-14.
- [22] Xu L, Sun Z, Casserly E, *et al.* Advances in interventional therapies for painful diabetic neuropathy: a systematic review[J]. Anesth Analg, 2022, 134(6):1215-1228.
- [23] Park J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain[J]. Toxins (Basel), 2017, 9(9):260.
- [24] Zhang H, Lian Y, Xie N, *et al.* Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study[J]. J Headache Pain, 2017, 18(1):81.
- [25] Yoshida K. Effects of botulinum toxin type A on pain among trigeminal neuralgia, myofascial temporomandibular disorders, and oromandibular dystonia[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(9):605.
- [26] Crespi J, Bratbak D, Dodick DW, *et al.* Pilot study of injection of on a botulinu mtoxin A toward the sphenopalatine ganglion for the treatment of classical trigeminal neuralgia[J]. Headache, 2019, 59(8):1229-1239.

- [27] De la Torre Canales G, Poluha RL, Lora VM, *et al.* Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects?[J]. Clin Oral Investig, 2019, 23(9):3411-3421.
- [28] Shim H, Rose J, Halle S, *et al.* Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(2):e424-e433.
- [29] Lessard L, Bartow MJ, Lee J, *et al.* Botulinum toxin A: a novel therapeutic modality for upper extremity chronic regional pain syndrome[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2018, 6(10):e1847.
- [30] Bellon G, Venturin A, Masiero S, *et al.* Intra-articular botulinum toxin injection in complex regional pain syndrome: case report and review of the literature[J]. Toxicon, 2019, 159:41-44.
- [31] Yoo Y, Lee CS, Kim J, *et al.* Botulinum toxin type A for lumbar sympathetic ganglion block in complex regional pain syndrome: a randomized trial[J]. Anesthesiology, 2022, 136(2):314-325.
- [32] Wilhour D, Nahas SJ. The neuralgias[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(10):69.
- [33] Kim H, Jang B, Kim ST. Botulinum toxin type-A (Botox®) treatment in patients with intractable chronic occipital neuralgia: a pilot study[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(5):332.
- [34] Ryu JH, Shim JH, Yeom JH, *et al.* Ultrasound-guided greater occipital nerve block with botulinum toxin for patients with chronic headache in the occipital area: a randomized controlled trial[J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(5):479-485.
- [35] Marcolla IMG, Camargo CHF, Coutinho L, *et al.* Treatment of occipital neuralgia using onabotulinum toxin A[J]. Acta Neurol Scand, 2022, 145(2):193-199.
- [36] Layeeque R, Hochberg J, Siegel E, *et al.* Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction[J]. Ann Surg, 2004, 240(4):608-614.
- [37] Gabriel A, Champaneria MC, Maxwell GP. The efficacy of botulinum toxin A in post-mastectomy breast reconstruction: a pilot study[J]. Aesthet Surg J, 2015, 35(4):402-409.
- [38] Kim SI, Choi Y. Botulinum toxin injection for intractable pain in cancer patients with psoas muscle invasion[J]. J Pain Symptom Manage, 2022, 63(4):e441-e444.
- [39] Rostami R, Mittal SO, Radmand R, *et al.* Incobotulinum toxin-A improves post-surgical and post-radiation pain in cancer patients[J]. Toxins (Basel), 2016, 8(1):22.
- [40] Mittal SO, Jabbari B. Botulinum neurotoxins and cancer-A review of the literature[J]. Toxins (Basel), 2020, 12(1):32.
- [41] Wei J, Zhu X, Yang G, *et al.* The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Brain Behav, 2019, 9(10):e01409.
- [42] Datta Gupta A, Edwards S, Smith J, *et al.* A systematic review and meta-analysis of efficacy of botulinum toxin A for neuropathic pain[J]. Toxins (Basel), 2022, 14(1):36.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

