

# A型肉毒毒素在神经科应用进展

秦亚辉, 黄月\*

郑州大学人民医院, 河南省人民医院神经内科, 河南 郑州

收稿日期: 2022年2月6日; 录用日期: 2022年2月28日; 发布日期: 2022年3月9日

## 摘要

A型肉毒毒素因其疗效明确、注射方式便捷、可重复注射、性价比高等诸多优势, 近年来被广泛应用于神经科肌肉痉挛疾病的管理及治疗中, 但在真实世界临床应用过程中, 仍然存在诸多亟待解决的问题, 这给神经科医生对疾病的管理和优化诊治策略带来新的机遇和挑战, 本文通过综合阐述A型肉毒毒素在临床应用中的现状分析及面临的困惑及不足, 提高了对肉毒毒素临床应用的认知, 为未来更好地在神经科领域的临床应用, 制定个体化的诊疗策略奠定了良好的理论基础。

## 关键词

A型肉毒毒素, 眼睑痉挛, 面肌痉挛, 肌张力障碍

# Advances in Application of Botulinum Toxin Type A in Neurology

Yahui Qin, Yue Huang\*

Department of Neurology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou Henan

Received: Feb. 6<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 9<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Botulinum toxin type A has been widely used in the management and treatment of neuromuscular spasm diseases in recent years due to its clear curative effect, convenient injection method, repeatable injection, and high cost performance. However, in the process of clinical application in the real world, there are still many urgent problems to be solved, which bring new opportunities and challenges to neurologists for disease management and optimization of diagnosis and treat-

\*通讯作者。

ment strategies. This article comprehensively expounds the current analysis of the clinical application of botulinum toxin type A, as well as the puzzles and shortcomings it faces, and raises the understanding of the clinical application of botulinum toxin. It has laid a good theoretical foundation for better clinical application in the field of neurology in the future, and the formulation of individualized diagnosis and treatment strategies.

## Keywords

Botulinum Toxin Type A, Blepharospasm, Hemifacial Spasm, Dystonia

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

A 型肉毒杆菌毒素(Botulinum toxin A)是一种由厌氧菌肉毒梭菌产生的细胞质毒素[1],因其可阻断外周胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱,导致肌肉的收缩减弱,而出现肌肉短暂瘫痪的征象[2]。被广泛应用于治疗多种疾病[3]。近些年由于对 A 型肉毒素作用机制及适应征研究的深入,在诸多神经科常见疾病中,例如面肌痉挛、眼睑痉挛、颈部肌张力障碍、慢性偏头痛等疾病[4] [5],其安全性及有效性得到证实[6] [7]。2002 年,经过多项临床研究证实,美国食品和药物管理局(FDA)批准眼睑痉挛作为 BoNT 的初始治疗指征[1] [3],其后被扩展到多项适应症,由于其注射方式安全、治疗方式便捷、治疗效果明确,性价比总体较高,其逐渐成为治疗神经科领域诸多疾病的一种新形势,其不仅提高了口服药物无法达到的治疗效果,而且因其可重复利用性、副作用小,并发症及创伤较手术少而逐渐成为争相研究的热点。1997 年,兰州生物制品研究所研究的产品 lanbotulinumtoxinA (LAN, 衡力)获得中国食品药品监督管理局许可,后作为治疗斜视、眼睑痉挛和面肌痉挛的药物,相继被应用于亚洲、拉丁美洲、东欧等多个国家[8]。本文不涉及国内外 A 型肉毒毒素的头对头的疗效比较。虽然国内外 A 型肉毒毒素被证实在神经科多种疾病治疗中疗效明确且发挥重要作用,但是仍存在诸多亟待解决的问题,本文通过阐述 A 型肉毒毒素在神经科常见疾病的临床应用历史及真实世界应用过程中面临的诸多问题,对当前在神经科领域的热点问题及各项研究缺陷进行进一步探索,为未来 A 型肉毒毒素在中国人群临床诊治中的实现患者分类管理和个体化施策及优化诊治策略奠定了坚实的基础。

## 2. 肉毒毒素制剂的前世和今生

肉毒杆菌毒素(BT)的治疗制剂是一种强效天然毒素,由肉毒杆菌神经毒素(BNT)、复合蛋白和赋形剂组成[9] [10]。它被广泛应用于临床各个领域经历了几个世纪的时间,目前主要有七种血清类型神经毒素组成,分别为(A-G) [11]。目前国内外仅 A 型(BoNT-A)和 B 型(BoNT-B)等两种肉毒杆菌毒素血清型被证实用于治疗的有较为明确的效果[12],其中 BoNT-A 最先被证实对部分美容领域及神经科疾病有较佳的疗效。肉毒杆菌毒素(BT)首次应用发生于 20 世纪 70 年代,为寻求替代手术矫正斜视的方法,眼科医生 Alan Scot 首次将 BT 注射到灵长类动物和人类受试者的眼外肌中,自此揭开了其应用于医学各个领域的篇章,逐渐由治疗眼睑痉挛,斜视,面肌痉挛,逐渐发展为可用来治疗颈部肌张力障碍及其他运动障碍,目前虽然疗效尚未明确,也被用来治疗抑郁症及慢性偏头痛等[13] [14] [15]。国外目前有针对 BoNT-A 和 BoNT-B 两种血清的剂型,国内仅有针对 BoNT-A 血清类型的制剂,国内的针对 BoNT-A 两种剂型分别

为已在美国和欧洲获得批准 onabotulinumtoxinA (Botox 或保妥适)和获得中国食品药品监督管理局许可的兰州生物制品研究所研究的产品 lanbotulinumtoxinA (LAN 或衡力) [8] [16]。目前 LAN 国内获批的适应症主要是斜视、面肌痉挛及一组肌张力障碍疾病[8]。

BT 的作用机制主要是当其被注入异常活跃的肌肉组织后,其可以作用于神经肌肉接头处的突触前膜,因其高亲和力与突触前膜的神经元不可逆的结合,阻止乙酰胆碱胞吐进入神经肌肉接头,从而起到诱导目标组织出现迟缓性麻痹[17] [18]。这种机制可以有效的解释存在药物起效时间,缓解平台期及效果衰减期的原因,以及药物的安全性及副作用的可逆性。但同时此特性也带来了一系列的问题,主要在于其长期反复注射可能会产生免疫原性,这种抗体的产生会影响药物作用持续时间及治疗效果[19]。这给临床中长期应用肉毒毒素带来了诸多挑战。

### 3. 在神经科的临床应用

#### 3.1. 面肌痉挛

面肌痉挛是一种潜在的、慢性发展、可逐渐加重严重影响患者生活质量甚至可致残的疾病,它主要特征是面神经支配的肌肉发生非自发性的肌无力和/或强直性收缩,一般从单侧眼睛周围开始,逐渐进展至脸颊、嘴角,甚至颈部[4] [20]。目前被多项研究证实的机制其中之一是由于根部出口区域的血管或异位解剖结构对面神经的压迫,导致面部运动核的兴奋性增加所致[21] [22]。但临床就诊的大多数患者目前尚未找到明确的病因。面肌痉挛目前公认的有口服药物、BoNT-A 注射制剂、微血管减压术(MVD)等治疗方法,对于初诊且症状较轻的患者目前主张利用 BoNT-A 注射目标肌肉作为首选,在中国肉毒毒素治疗应用专家共识中提出肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效显著(B级) [23] [24]。对于 BoNT-A 原发耐药、继发耐药及难治的患者目前多主张使用 MVD [25] [26]。BoNT-A 制剂相较于口服药物的优势在于其效果较为显著,缓解率较高;相较于 MVD 的优势在于性价比较高且为无创方式,注射方式便捷,可重复性较强,目前成为争相研究的热点。

Batisti JP 等人的一项涵盖 100 位原发性面肌痉挛患者长达 4 年的回顾性分析表明,利用 BoNT-A 制剂用来治疗面肌痉挛是长期有效,副作用较少而且相对安全的[27]。其研究表明平均缓解周期 3.1 个月,有效率在 90%以上,与先前多项研究结论一致[28] [29]。另外一项长达 16 年之久的回顾性研究同样表明,随访的时机对其治疗效果及间隔注射时间的验证非常有必要,这对个体化的诊治和规范化的效果评估提供了有力的证据[30]。

虽然目前 BoNT-A 的有效性及其安全性已经得到多项研究的证实,目前仍面临诸多问题,这些研究大多数是针对原发性面肌痉挛的患者的单中心、回顾性研究,对一些临床上难鉴别,发病时间较长,且出现对 BoNT-A 制剂原发耐药的患者的研究较少。而且随着研究的深入,越来越多患者出现长程药物作用时间衰减的状况,目前没有样本量较大的研究来进一步阐明其产生作用时间持续衰减现象的影响因素。另外,随着患病人群的增多且趋于年轻化,面肌痉挛带来的心理状况的改变,严重的发展为焦虑和抑郁,甚至影响社会功能,极大的影响生活质量。目前的研究尚不能解释焦虑抑郁是否会对面肌痉挛患者的药物作用持续时间及其有效性产生不良影响,未来需要大量的研究进行进一步的阐明。

#### 3.2. 眼睑痉挛和 Meige 综合征

眼睑痉挛和 Meige 综合征均是一种进展性的局灶性肌张力障碍,进展严重时可致残,极大的降低生活质量,甚至会伴发躯体化障碍,例如焦虑和抑郁[31] [32] [33]。这两种疾病虽然不同但是却密切相关,它们最早都共同累及眼轮匝肌且大多数都是原发性及特发性的,目前发病机制尚不清楚[34]。眼睑痉挛主要表现为累及眼轮匝肌出现的眼睑不自主的闭合,瞬目增加,刻板运动,严重时可出现睁眼困难,间断

或持续性出现, 极大的降低了生活质量。Meige 综合征可由眼睑痉挛演化而来, 可伴发或者单独累及口下颌, 它们之间的任意组合可出现的一系复杂的症状[35]。大量的研究表明 BoNT-A 有明显的效果, 目前已经被广泛应用于缓解其症状, 延缓其运动症状有可能造成的残疾及改善生活质量下降而导致的非运动症状的发生。但对一些难治的及对 BoNT-A 注射原发无反应的患者, 推荐行脑深部电刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)等手术方法, 因其有创侵袭性, 目前临床上尚不作为治疗的首选[32] [36]。因以上两种疾病均可继发于其他疾病或潜在的神经科疾病, 临床上目前的大多数研究仅限于原发孤立型(即仅单存在肌张力障碍等一种疾病表现形式) [37]。

Joseph Jankovic 等人的一项双盲随机对照实验表明, BoNT-A 不仅能改善其运动症状而且能够缓解其非运动症状带来的生活质量的下降, 长期随访未发现其作用效果有明显的下降[38]。但是用来评估的治疗终点疗效评估的量表较为单一, 未形成一致的共识, 另外此次应用的样本量较少, 未来是否可用于所有初诊患者的评估仍有待验证。由于以上两种疾病为发病率第二高的局灶性肌张力障碍的类型[39], 目前随着对其研究的逐渐深入, 越来越多的研究关注到其非运动症状带来的生活质量的下降, 及其可能伴发的焦虑和抑郁症状的产生。多项研究表明, 目前非运动症状的困扰主要的集中于以下几个方面: 1) 职业的困扰; 2) 社交回避; 3) 焦虑和抑郁; 4) 生活质量下降等[40] [41]。另外, 原发性孤立性的眼睑痉挛及 Meige 综合征的发病机制及病理生理学转归尚未研究清楚, 未来有望通过对其发病机制的深入的研究, 找到解决治愈以上疾病的方法, 对未来疾病的分类管理、药物作用靶点的选择、药物持续时间的延长以及治疗效果的规范化的监测提供有力的条件。

### 3.3. 颈部肌张力障碍

颈部肌张力障碍(CD)又称为痉挛性斜颈, 是最常见的一种局灶性肌张力障碍的类型, 其通常多表现为持续/间歇性肌肉收缩引发的头颈部及肩部异常、重复的姿势和/或运动, 有时由突发震颤或疼痛诱发引起[42] [43]。目前其诊断仍面临诸多困难, 一方面由于其临床表现变化多样, 另一方面在于可伴发于其他神经科疾病发生。根据国内外多项研究证实, 肉毒毒素能显著改善颈部肌张力障碍的严重程度(A 级), 改善生活质量[7] [24]。Marsili L 等人的一项针对 BoNT-A 和 BoNT-B 及安慰剂的头对头的比较表明, BoNT 不仅是一种有效且安全的颈部肌张力障碍治疗方法, 而且具有良好的短期和长期结局, 包括能明确改善患者的生活质量[7]。但尽管如此, 在治疗随访过程中, 仍有一部分患者退出了治疗的疗程, Jinnah HA [44] 等人的一项关于大型纵向研究的荟萃分析, 分析了目前长期治疗过程中患者停药或者失访的主要原因主要有以下几个方面: 1) 治疗效果与患者期望值不匹配; 2) 治疗过程中出现焦虑、抑郁等非运动表现; 3) 伴随注射次数增多, 产生继发性无反应; 4) 无法忍受其治疗带来的副作用等。这些研究给未来思考如何与病人建立良好的沟通技巧和渠道及提高长期治疗的效果修正开辟了新的视角。

当前对颈部肌张力障碍的最新研究热点集中在如何兼顾患者的运动症状的改善及生活质量的提高, 优化精准治疗的策略, 建立规范的诊疗策略。据报道, CD 患者焦虑和抑郁患病率通常分别在 40% 和 60% 之间[45]。虽然目前无明显证据证明焦虑抑郁会加重颈部肌张力障碍症状的发生及缩短药物持续时间, 但是多项研究表明这些症状的产生会导致长期治疗的失败[46]。这需要未来我们对 CD 的非运动表现引起足够的重视。另外, 虽然有足够的证据证实单次 Bt-A 治疗会明显改善 CD 的症状, 但是目前尚无来自 RCT 的证据表明长期注射治疗过程中有效性是否会减退, 并且关于最佳治疗间隔和剂量尚无明确结论。

## 4. 未来面临的机遇和挑战

A 型肉毒毒素在神经科应用广泛的原因, 主要在于其对比药物及手术等方式的优势在于: 1) 其疗效显著, 安全性高; 2) 注射方式简单, 较手术创伤较小; 3) 作用迅速, 副作用可逆。但是, 目前在临床应



用过程中仍面对多种问题: 目前国内对于常见的以上几种疾病的发病机制及作用的靶点的研究仍然较缺乏; 对于原发无反应和继发无反应患者多次注射产生耐药性的确切机制目前尚不明确; 另外, 国内目前虽已有完整评价体系和现行通用准则可用来量化评估注射疗效是否确切, 但尚未被广泛应用于临床中。

未来需要解决的问题主要在于能够建立精准化的治疗体系和对病人进行个体化的分类管理。另外, 本文仍存在诸多局限性, 仅对适应症以内的神经科的部分常见疾病的应用进行了阐述, 本文中的研究大多涉及欧美人群进行的多中心的研究, 针对亚洲人群的大样本、多中心的研究未来有望大量开展。随着未来对肉毒毒素在医学领域的探索, 其有望成为解决其他神经科常见疾病的有力武器之一。

## 参考文献

- [1] Skorochod, R., Neshet, R., Neshet, G. and Gronovich, Y. (2021) Ophthalmic Adverse Events Following Facial Injections of Botulinum Toxin A: A Systemic Literature Review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **20**, 2409-2413. <https://doi.org/10.1111/jocd.14279>
- [2] Langenberg, J., Noort, D., Snyder, D. and Foster, K. (2018) AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients. *Toxins (Basel)*, **10**, 535. <https://doi.org/10.3390/toxins10120535>
- [3] Bellows, S. and Jankovic, J. (2019) Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel)*, **11**, 491. <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>
- [4] Gutierrez, S.A.S., Yu, J.R.T., Yalung, P.M. and Jamora, R.D.G. (2021) Real-World Experience with Botulinum Toxin A for the Treatment of Hemifacial Spasm: A Study of 1138 Injections. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **205**, Article ID: 106632. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106632>
- [5] Mitsikostas, D.D., Dekundy, A., Hanschmann, A., Althaus, M., Scheschonka, A., Pagan, F. and Jankovic, J. (2021) Duration and Onset of Effect of IncobotulinumtoxinA for the Treatment of Blepharospasm in Botulinum Toxin-Naïve Subjects. *Current Medical Research and Opinion*, **37**, 1761-1768. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1965975>
- [6] Argyriou, A.A., Mitsikostas, D.D., Mantovani, E., Vikelis, M. and Tamburini, S. (2021) Beyond Chronic Migraine: A Systematic Review and Expert Opinion on the Off-Label Use of Botulinum Neurotoxin Type-A in Other Primary Headache Disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **21**, 923-944. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1958677>
- [7] Marsili, L., Bologna, M., Jankovic, J. and Colosimo, C. (2021) Long-Term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Treatment for Cervical Dystonia: A Critical Reappraisal. *Expert Opinion on Drug Safety*, **20**, 695-705. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1915282>
- [8] Dressler, D., Pan, L., Su, J., Teng, F. and Jin, L. (2021) Lantox—The Chinese Botulinum Toxin Drug—Complete English Bibliography and Comprehensive Formalised Literature Review. *Toxins (Basel)*, **13**, 370. <https://doi.org/10.3390/toxins13060370>
- [9] Dressler, D. and Benecke, R. (2007) Pharmacology of Therapeutic Botulinum Toxin Preparations. *Disability and Rehabilitation*, **29**, 1761-1768. <https://doi.org/10.1080/09638280701568296>
- [10] Abrams, S.B. and Hallett, M. (2013) Clinical Utility of Different Botulinum Neurotoxin Preparations. *Toxicon*, **67**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.024>
- [11] Satriyasa, B.K. (2019) Botulinum Toxin (Botox) A for Reducing the Appearance of Facial Wrinkles: A Literature Review of Clinical Use and Pharmacological Aspect. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **12**, 223-228. <https://doi.org/10.2147/CCID.S202919>
- [12] Carr, W.W., Jain, N. and Sublett, J.W. (2021) Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Advances in Therapy*, **38**, 5046-5064. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01882-9>
- [13] Jankovic, J. (2017) Botulinum Toxin: State of the Art. *Movement Disorders*, **32**, 1131-1138. <https://doi.org/10.1002/mds.27072>
- [14] Rouiantan, A., Alizadeh Otaghvar, H., Mahmoudvand, H. and Tizmaghz, A. (2019) Rare Complication of Botox Injection: A Case Report. *World Journal of Plastic Surgery*, **8**, 116-119. <https://doi.org/10.29252/wjps.8.1.116>
- [15] Dressler, D. and Bigalke, H. (2017) Immunological Aspects of Botulinum Toxin Therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **17**, 487-494. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1262258>
- [16] Dressler, D. and Saberi, F.A. (2017) Safety of Botulinum Toxin Short Interval Therapy Using IncobotulinumtoxinA. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **124**, 437-440. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1628-0>
- [17] Ray, J.C., Hutton, E.J. and Matharu, M. (2021) OnabotulinumtoxinA in Migraine: A Review of the Literature and

- Factors Associated with Efficacy. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 2898. <https://doi.org/10.3390/jcm10132898>
- [18] Klein, A.W. (2002) Complications and Adverse Reactions with the Use of Botulinum Toxin. *Disease-A-Month*, **48**, 336-356. <https://doi.org/10.1053/mda.2001.25964>
- [19] Nestor, M., Ablon, G. and Pickett, A. (2017) Key Parameters for the Use of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics: Onset and Duration. *Aesthetic Surgery Journal*, **37**, S20-S31. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw282>
- [20] Herrero-Infante, Y., Rodríguez-Sanz, A., Máñez-Miró, J. and Vivancos-Matellano, F. (2021) Hemifacial Spasm through the Last Three Decades: From Etiology to Efficacy and Safety of Long-Term Botulinum Toxin Treatment. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **203**, Article ID: 106555. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106555>
- [21] Xu, L., Xu, W., Wang, J., Chong, Y., Liang, W. and Jiang, C. (2020) Persistent Abnormal Muscle Response after Microvascular Decompression for Hemifacial Spasm. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 18484. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75742-x>
- [22] Nielsen, V.K. (1985) Electrophysiology of the Facial Nerve in Hemifacial Spasm: Ectopic/Ephaptic Excitation. *Muscle Nerve*, **8**, 545-555. <https://doi.org/10.1002/mus.880080702>
- [23] Wang, A. and Jankovic, J. (1998) Hemifacial Spasm: Clinical Findings and Treatment. *Muscle Nerve*, **21**, 1740-1747. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199812\)21:12<1740::AID-MUS17>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199812)21:12<1740::AID-MUS17>3.0.CO;2-V)
- [24] 肉毒毒素治疗应用专家组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(10): 779-786.
- [25] Liu, J., Li, F., Wu, G., Liu, B., Zhou, J., Fan, C., Jiao, F., Wang, D., Wu, G., Song, H. and Liu, R. (2021) Long-Term Retrospective Analysis of Re-do Microvascular Decompression in Patients with Hemifacial Spasm. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 687945. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.687945>
- [26] Wu, F., Wei, P., Wang, G., Wu, C., Hu, Y. and Hu, J. (2021) Roles of Preoperative Anxiety and Depression in the Outcomes of Microvascular Decompression in Hemifacial Spasm for Adolescent Patients. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e26831. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026831>
- [27] Batisti, J.P., Kleinfelder, A.D., Galli, N.B., Moro, A., Munhoz, R.P. and Teive, H.A. (2017) Treatment of Hemifacial Spasm with Botulinum Toxin Type A: Effective, Long Lasting and Well Tolerated. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **75**, 87-91. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160191>
- [28] Kenney, C. and Jankovic, J. (2008) Botulinum Toxin in the Treatment of Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Journal of Neural Transmission*, **115**, 585-591. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0768-7>
- [29] Dover, J.S., Monheit, G., Greener, M. and Pickett, A. (2018) Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine: Myths and Realities. *Dermatologic Surgery*, **44**, 249-260. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001277>
- [30] Sorgun, M.H., Yilmaz, R., Akin, Y.A., Mercan, F.N. and Akbostanci, M.C. (2015) Botulinum Toxin Injections for the Treatment of Hemifacial Spasm over 16 Years. *Journal of Clinical Neuroscience*, **22**, 1319-1325. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.02.032>
- [31] Jankovic, J., Kenney, C., Grafe, S., Goertelmeyer, R. and Comes, G. (2009) Relationship between Various Clinical Outcome Assessments in Patients with Blepharospasm. *Movement Disorders*, **24**, 407-413. <https://doi.org/10.1002/mds.22368>
- [32] Roggenkämper, P., Jost, W.H., Bihari, K., Comes, G. and Grafe, S. (2006) Efficacy and Safety of a New Botulinum Toxin Type A Free of Complexing Proteins in the Treatment of Blepharospasm. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **113**, 303-312. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0323-3>
- [33] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(1): 8-12.
- [34] Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., Comella, C.L., Green, M.W., Gronseth, G.S., Armstrong, M.J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., Karp, B.P., Naumann, M., So, Y.T. and Yablon, S.A. (2016) Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **86**, 1818-1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
- [35] Pandey, S. and Sharma, S. (2017) Meige's Syndrome: History, Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis and Treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, **372**, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.053>
- [36] Gamain, J., Herr, T., Fleischmann, R., Stenner, A., Vollmer, M., Willert, C., Veit, B., Lehnert, B., Mueller, J.U., Steigerwald, F., Tost, F. and Kronenbuerger, M. (2021) Smell and Taste in Idiopathic Blepharospasm. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **128**, 1215-1224. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02366-4>
- [37] Albanese, A., Asmus, F., Bhatia, K.P., Elia, A.E., Elibol, B., Filippini, G., Gasser, T., Krauss, J.K., Nardocci, N., Newton, A. and Valls-Solé, J. (2011) EFNS Guidelines on Diagnosis and Treatment of Primary Dystonias. *European Journal of Neurology*, **18**, 5-18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>

- 
- [38] Jankovic, J., Comella, C., Hanschmann, A. and Grafe, S. (2011) Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the Treatment of Blepharospasm—A Randomized Trial. *Movement Disorders*, **26**, 1521-1528. <https://doi.org/10.1002/mds.23658>
- [39] Ma, H., Qu, J., Ye, L., Shu, Y. and Qu, Q. (2021) Blepharospasm, Oromandibular Dystonia, and Meige Syndrome: Clinical and Genetic Update. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 630221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.630221>
- [40] Duarte, G.S., Rodrigues, F.B., Marques, R.E., Castelão, M., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A.P. and Costa, J. (2020) Botulinum Toxin Type A Therapy for Blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, CD004900. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004900.pub3>
- [41] Tang, M., Li, W., Ji, F., Li, X., Zhang, Y. and Liu, P. (2019) Impact of Botulinum Toxin Injections on Quality of Life and Self-Esteem in Patients with Blepharospasm. *Psychology, Health & Medicine*, **24**, 513-518. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1549740>
- [42] Tyślerowicz, M., Kiedrzyńska, W., Adamkiewicz, B., Jost, W.H. and Sławek, J. (2020) Cervical Dystonia—Improving the Effectiveness of Botulinum Toxin Therapy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **54**, 232-242. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0021>
- [43] Castelão, M., Marques, R.E., Duarte, G.S., Rodrigues, F.B., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A.P. and Costa, J. (2017) Botulinum Toxin Type A Therapy for Cervical Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD003633. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003633.pub3>
- [44] Jinnah, H.A., Comella, C.L., Perlmutter, J., Lungu, C. and Hallett, M. (2018) Longitudinal Studies of Botulinum Toxin in Cervical Dystonia: Why Do Patients Discontinue Therapy? *Toxicon*, **147**, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.09.004>
- [45] Leplow, B., Eggebrecht, A. and Pohl, J. (2017) Treatment Satisfaction with Botulinum Toxin: A Comparison between Blepharospasm and Cervical Dystonia. *Patient Preference and Adherence*, **11**, 1555-1563. <https://doi.org/10.2147/PPA.S141060>
- [46] Davidescu, E.I., Odajiu, I., Tulbă, D., Mitrea, I., Cucu, C. and Popescu, B.O. (2021) Psychological Traits and Behavioural Influences in Patients with Dystonia—An Observational Cohort Study in a Romanian Neurology Department. *Life (Basel)*, **11**, 612. <https://doi.org/10.3390/life11070612>