·综述·

A 型肉毒毒素制剂治疗面肌痉挛作用机制及临床应用研究

王瑞博,赵吉平*

(北京中医药大学东直门医院针灸科,北京 100700)

[摘要] 面肌痉挛(hemifacial spasm,HFS)是一种由面神经受压或脱髓鞘导致面部肌肉不自主、阵发性收缩的运动障碍性疾病,常伴有面部扭曲、抽动等症状,严重影响患者生活质量。传统药物治疗如抗癫痫药物、苯二氮䓬类药物及肌肉松弛剂能够一定程度上缓解症状,但疗效有限,且不良反应明显。近年来,A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A,BTX-A)成为 HFS 一线临床治疗方法,其通过抑制神经末梢乙酰胆碱释放,阻断神经-肌肉接头信号传递,减少肌肉过度收缩,还通过调节中枢神经系统兴奋性和改善神经可塑性,促进面神经功能恢复,进一步减轻 HFS 的症状。本文将重点对 BTX-A 制剂在治疗 HFS 中的作用机制及其临床应用研究进行系统综述,分析其当前应用存在的问题,并展望未来其在 HFS 治疗中的发展前景,以期为 HFS 患者提供更加安全、有效和个性化的治疗选择。

[关键词] A 型肉毒毒素;面肌痉挛;作用机制;临床应用研究;不良反应

[中图分类号] R971 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2026)08 - 0861 - 08

Mechanism of action and clinical application of botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm

WANG Rui-bo, ZHAO Ji-ping*

(*Department of Acupuncture and Moxibustion, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*)

[**Abstract**] Hemifacial spasm (HFS) is a movement disorder characterized by involuntary, paroxysmal contractions of the facial muscles, typically caused by compression or demyelination of the facial nerve. It is often associated with facial distortion and twitching, significantly affecting the patient's quality of life. Traditional pharmacological treatments, such as anticonvulsants, benzodiazepines, and muscle relaxants, can provide some symptom relief, but their efficacy is limited, and side effects are prominent. In recent years, botulinum toxin type A (BTX-A) has emerged as the first-line clinical treatment for HFS. BTX-A works by inhibiting acetylcholine release at the nerve terminal, blocking the signal transmission at the neuromuscular junction, and reducing muscle overactivity. Additionally, it modulates the excitability of the central nervous system and improves neural plasticity, facilitating the recovery of facial nerve function and further alleviating HFS symptoms. This article systematically reviews the mechanism of action and clinical research of BTX-A in the treatment of HFS, analyzes current challenges in its use, and explores its future prospects in the treatment of HFS, aiming to provide safer, more effective, and personalized treatment options for HFS patients.

[**Key words**] botulinum toxin type A; hemifacial spasm; mechanism of action; clinical application; adverse reactions

---

[作者简介] 王瑞博,女,硕士研究生,主要从事针药结合优势病种的研究。E-mail:wrbo1005@163.com。

[通讯作者] *赵吉平,女,博士生导师,主要从事针灸治疗优势病种的临床研究。联系电话:(010)84013161,E-mail:zjp7873@sina.com。

[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.010

面肌痉挛(hemifacial spasm,HFS)是一种常见的慢性神经系统疾病,其核心特征为面部肌肉不自主的阵发性或强直性收缩,多呈单侧散发分布,通常始于眼轮匝肌,随病情进展逐渐扩散至颧骨区、口轮匝肌、颏肌甚至颈阔肌[1-2]。流行病学研究显示,HFS 多见于 50 ~ 60 岁人群,但 1% ~ 6% 的患者可在 30 岁前发病,若 40 岁前发病须重点排查潜在继发性病因(如肿瘤、血管畸形等)[3]。芬兰一项回顾性研究表明,该病发病率存在显著性别差异——女性患者的年发病率(1.86/100 000)约为男性(0.94/100 000)的 2 倍,且随年龄增长呈加速上升趋势,尤其在 80 岁及以上女性及 60 ~ 79 岁男性中更为显著[4]。另有研究指出,亚洲人群 HFS 发生率显著高于其他地区人群[5]。虽然 HFS 不直接危及生命,但其引发的社交恐惧、抑郁、焦虑等心理问题[6]以及可能伴随的耳鸣、视力障碍、三叉神经痛等症状,严重影响患者生活质量[7-9]。以往 HFS 临床治疗手段主要包括口服药物、手术及针灸。其中,口服药物以抗癫痫药物、苯二氮䓬类药物和肌肉松弛剂为主,虽能暂时缓解症状,但常伴嗜睡、头晕、疲劳等不良反应,且部分患者易产生耐药性。手术治疗如微血管减压术(microvascular decompression,MVD)可有效减轻症状,但手术风险较高,可能引发脑干缺血、脑膜炎、听力丧失等严重并发症,不适合老年人群,且治疗成本较高,术后仍有一定复发率[10-11]。

A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A,BTX-A)是目前 HFS 治疗的一线方案。BTX-A 是由肉毒杆菌产生的一种强效生物毒素,由重链(100 kDa)和轻链(50 kDa)组成。与传统口服药物和手术治疗相比,BTX-A 具有疗效确切、安全性高、可重复注射、创伤小等优势,可显著缓解 HFS 症状,提高患者生活质量[12]。随着 BTX-A 制剂不断优化,新型制剂如 daxibotulinumtoxin A(Daxxify®)在疗效持续时间、安全性及耐受性方面均表现更优,可有效减少重复治疗频率,提高患者依从性[13]。本文将系统综述 BTX-A 制剂在 HFS 治疗中的作用机制、临床研究进展及当前存在问题,并对其未来发展方向进行展望,旨在为临床实践提供科学参考依据。

1 BTX-A 治疗 HFS 的作用机制

目前 HFS 的发病机制尚未完全阐明,但现有研究已明确其核心病理机制为面神经受血管压迫或局部脱髓鞘引发异常放电[14]。研究发现,多数 HFS 患者存在面神经根出脑干区(root exit zone,REZ)异常血管压迫,如小脑前下动脉(anterior inferior cerebellar artery,AICA)或小脑后下动脉(posterior inferior cerebellar artery,PICA)搏动性刺激,这种持续性机械压迫可导致神经髓鞘脱失,形成“异位兴奋灶”及“跨突触传导”异常,使神经元产生自发放电,并累及所支配的面部肌肉,最终表现为不自主、阵发性抽搐[15-16]。除血管压迫外,小脑桥脑角(cerebellopontine angle,CPA)占位性病变(如肿瘤、囊肿、肉芽肿等)也是 HFS 的重要诱因。有研究进一步揭示,中枢神经系统兴奋性升高及神经可塑性改变亦参与 HFS 的病理进程[17]。另有研究表明,炎症反应与 HFS 存在密切关联,其中白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)可能作为关键炎症因子参与发病过程[18]。HFS 发病机制见图 1。

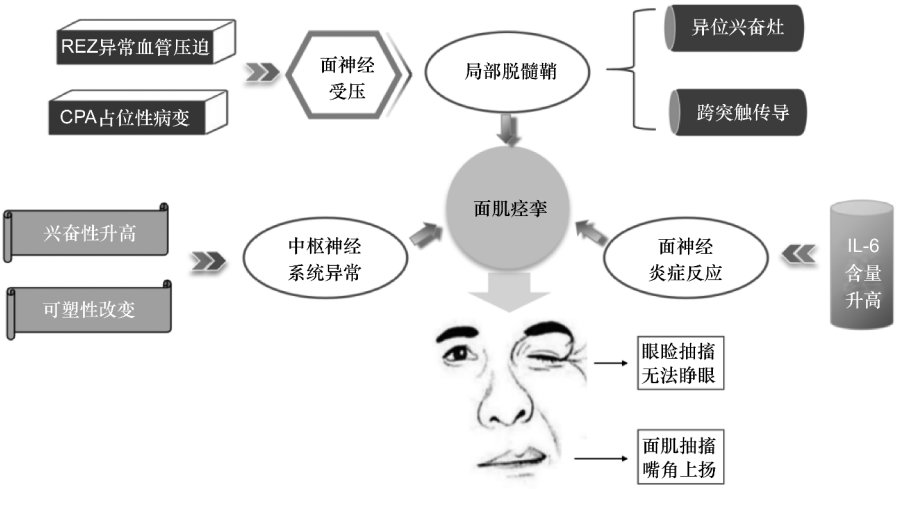


图 1 HFS 发病机制

BTX-A 作为 HFS 一线治疗手段,其主要通过抑制突触体相关蛋白 25(synaptosomal-associated protein 25,SNAP-25)切割,有效阻断神经-肌肉接头处乙酰胆碱释放,抑制突触间信息传递,减少肌肉过度收缩[19]。同时,BTX-A 还可通过降低异常传入信号,调节中枢神经元兴奋性及改善神经可塑性,促进面神经功能恢复[20]。此外,近期一项研究发现,BTX-A 可通过抑制炎症相关介质如 P 物质(substance P,SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)和神经激肽 A(neurokinin A,NKA)等释放,发挥抗神经源性炎症作用,这一机制对于缓解 HFS 合并三叉神经痛患者的疼痛症状具有重要临床意义,有助于减轻患者痛苦[21]。BTX-A 治疗 HFS 作用机制见图 2。

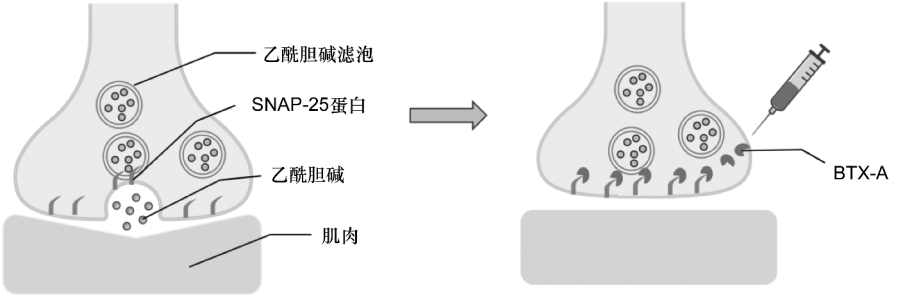


图 2 BTX-A 治疗 HFS 作用机制

2 BTX-A 制剂的临床研究

BTX-A 通过阻断神经-肌肉接头处乙酰胆碱释放机制,成为 HFS 治疗的经典靶点,已在全球范围内得到广泛应用和研究。目前我国上市的 BTX-A 制剂有 6 种,包括国产衡力和进口保妥适(Botox®,美国)、吉适(Dysport®,英国)、乐提葆(Letybo®,韩国)、思奥美(Xeomin®,德国)以及新型长效制剂达希斐(Daxxify®,美国)[22]。其中,Daxxify® 因其疗效持续时间更长、耐受性更好,被认为是 BTX-A 治疗领域的重要进展,为 HFS 患者提供了减少注射频率的新选择。

2.1 衡力 衡力是由兰州生物制品研究所研制的国产 BTX-A 制剂,于 1997 年获得我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)批准(国药准字 S10970037),作为我国首个自主研发的 BTX-A 制剂,衡力已在国内临床中广泛应用,是治疗 HFS 的重要选择之一。

一项前瞻性随机安慰剂对照的单中心临床研究对衡力单侧注射与双侧注射治疗 HFS 的疗效、不良反应及面部对称性进行了对比分析。结果表明,双侧注射能够显著改善静息状态和随意运动时的面部不对称,而单侧注射则在一定程度上加重了面部不对称,尤其是在随意运动时。两组在总体痉挛缓解程度、自评改善率、疗效起效时间(约 3 ~ 4 d)、疗效维持时间(约 18 周)以及不良反应发生率方面无显著差异,常见不良反应为轻度面部僵硬和口唇控制不便,均为一过性且可耐受[23]。提示双侧注射衡力可在不增加额外不良反应风险的情况下,显著改善 HFS 患者因单侧注射导致的面部不对称性,提升整体面容协调性,可作为 HFS 患者治疗的一种优化方案。另一项随机双盲交叉临床试验对注射 2 种不同浓度(50 和 25 $U\cdot mL^{-1}$)的衡力在治疗 HFS 时的疗效及安全性进行了评估。研究结果显示,2 种浓度均可有效缓解 HFS 症状,且起效时间无显著差异(高浓度组 2.40 d,低浓度组 2.25 d),疗效在注射后 1 周内达到峰值,并在 3 个月内保持稳定,但高浓度组在疗效持续时间上显著优于低浓度组。在安全性方面,高浓度组不良反应发生率(75%)显著高于低浓度组(20%),主要表现为口角歪斜、眼睑下垂、眼轮匝肌无力和溢泪等局部症状,且高浓度组的不良反应持续时间(平均 5.67 周)明显长于低浓度组(平均 3.50 周)[24]。表明高浓度注射衡力虽疗效、持久性更好,但同时承担更高的不良反应风险,临床选择时应综合考虑患者病情严重程度、治疗意愿及对不良反应的耐受能力。万子京[25]对 HFS 患者接受衡力和 Botox® 局部注射治疗(药物剂量:75 ~ 100 U)后起效时间、疗效及心理状态等方面进行了比较研究,发现衡力组和 Botox® 组的平均起效时间均为 2 d;在疗效持续时间方面,衡力组为 19.5 周,Botox® 组为 20 周;在不良反应方面,衡力组不良反应发生率为

17.24%,Botox®组为 24.49%;两者在改善 HFS 患者症状及焦虑、抑郁、睡眠等问题方面差异不显著,表明衡力和 Botox®的疗效、起效与维持时间相当,且两者具有相似的良好安全性。此外,研究还发现,对于伴有中度焦虑、抑郁患者,联合进行心理干预可能有助于延长衡力和 Botox®疗效持续时间,提示综合治疗(药物联合心理干预)在临床实践中具有潜在价值。另一项研究对我国南方地区 338 例眼睑痉挛患者进行了长达 16 年的回顾性分析,系统评估了衡力及 Botox®长期治疗的疗效与安全性。结果表明,经衡力和 Botox®(1∶1单位剂量注射)治疗后,眼睑痉挛的严重程度和频率显著降低,患者焦虑、抑郁状态有效改善,生活质量明显提升,两者差异无统计学意义($P>0.05$)。在长期治疗中,衡力及 Botox®须逐步增加剂量以维持疗效,但其响应时间并未显著缩短,且不良事件发生率明显降低,说明衡力和 Botox®均是安全、有效的长期治疗选择。虽然 2 种制剂疗效相当,但费用差异显著(Botox® 189 美元·50 IU^{-1},衡力 51 美元·50 IU^{-1})[26]。价格差距使得国产衡力具备更高成本效益和更好临床可及性,尤其适合须终身间歇治疗和对费用敏感的患者。

值得注意的是,尽管衡力在我国广泛使用,在其他亚洲国家和南美洲国家的使用也越来越多,但在北美洲和欧洲仍鲜为人知。为推动该产品的全球化应用进程,Pan 等[27]通过小鼠膈肌测定法比较了衡力、Botox®和 Xeomin®三者的生物效价。结果显示,衡力与 Xeomin®的效价无显著差异,而 Botox®的效价略低,但其差异在允许的生产变异范围内(±10%)。同时,衡力 2 个不同批次间也表现出良好的一致性,表明其生产工艺稳定可靠。因此,三者在临床应用中可按 1∶1∶1的比例进行剂量转换,该研究为衡力的效价可靠性和国际应用提供了科学依据。

2.2 Botox® Botox®由美国开发,于 1989 年 12 月正式获美国 FDA 批准作为孤儿药,用于治疗 12 岁及以上患者的斜视、HFS 和眼睑痉挛[28]。目前已被包括美国、欧洲、南美洲及亚洲在内的多个国家/地区批准,并被临床指南推荐为 HFS 一线治疗方法[29]。

一项交叉对比临床试验对低剂量 Botox®注射于眼轮匝肌的前眶部(preseptal,PS)与前睑部(pretarsal,PT)2 个不同部位治疗 HFS 的疗效、患者满意度以及不良反应发生率进行了比较研究。结果发现,PT 注射响应延迟较 PS 注射缩短近 3 d,改善持续时间延长约 1 周,说明 PT 注射能更快缓解症状,且注射效果更为持久。在疗效评估方面,PT 注射后 Jankovic 评分、自我响应量表及患者满意度评分均显著高于 PS 注射,揭示 PT 注射在改善患者生活质量方面效果更佳。在安全性方面,主要不良反应上睑下垂仅见于 PS 组,PT 组未发生;轻微不良反应(如流泪、刺激感和血肿)发生率在两组均较低且无统计学差异。该研究证实了低剂量 Botox®在眼轮匝肌 PT 部位注射相较于 PS 部位注射具有更高效、更持久的疗效,同时可显著提升患者满意度并降低不良反应风险[30]。因此,在 HFS 临床治疗中推荐采用 PT 注射。有研究纳入 60 例初治 HFS 患者,采用双盲安慰剂对照方法分析了在 HFS 治疗中,Botox®单独进行眼部注射与同时进行眼部和口部联合注射的必要性和疗效差异。研究结果显示,两组在症状改善程度、疗效持续时间、视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)及痉挛频率方面均无显著差异。虽然眼部和口部联合注射组的口部症状改善效果(66.4%)优于单独眼部注射组(51.0%),但眼部和口部联合注射组口部下垂不良反应发生率(30%)远高于单独眼部注射组(10%)[31]。提示对于 HFS 治疗,口部注射 Botox®并非必须,仅眼部注射即可有效缓解症状,同时显著降低口部下垂等不良反应的风险。一项在泰国成年 HFS 患者中开展的随机对照试点交叉临床试验研究了在常规 Botox®注射基础上,联合进行面部肌肉运动能否进一步改善患者健康相关生活质量。结果显示,联合治疗组在健康相关生活质量(HFS-30 量表)评分上较单独注射组有所改善,虽然差异不显著,但敏感性分析展现出更明显的改善趋势。两组在起效时间、达峰时间、疗效持续时间及不良反应发生率方面均无显著差异[32],说明 Botox®注射后立即进行面部运动对改善 HFS 患者生活质量有积极影响,在临床上具有可行性。有研究比较了使用 34-G 微皮下注射针头与标准 30-G 针头进行 Botox®注射治疗 HFS 时对疼痛、瘀伤及疗效的影响。发现使用 34-G 针头注射时,患者的平均疼痛评分和瘀伤评分均显著低于 30-G 针头组($P<0.001$)。而 2 种针头对 Botox®的起效时间、持续时间及总体疗效无显著差异。此外,34-G 针头组未增加不良反应发生率[33]。此研究为临床中选择 34-G 针头以提高患者舒适度和治疗依从性提供了有力证据。

2.3 Dysport® Dysport®由英国开发,2009 年获美

国 FDA 批准用于治疗成人颈肌张力障碍，后扩展至 HFS 等适应证，目前已在全球范围内广泛应用[34]。国内外开展了大量临床研究，以评估其治疗 HFS 的疗效与安全性。

一项随机对照非劣效性交叉临床试验研究评估了单纯眼周注射 Dysport® 与传统眼周联合下面部注射在 HFS 患者中的疗效与安全性差异。结果显示，治疗 4 周时单纯眼周注射组眼周 VAS 评分（0.488 ± 0.140）分略高于传统组（0.279 ± 0.085）分，但两者差异（0.209，95% CI：0.064 ~ 0.354，$P < 0.001$）未超过预设非劣效性界值 1.0；在下面部 VAS 评分方面，两组差异亦未超过界值（0.295，95% CI：0.039 ~ 0.552，$P < 0.001$）。在客观评分体系（SMC 分级、HSGS 量表）和生活质量问卷（HFS-30）方面，两组间无显著性差异。治疗起效时间和疗效持续时间在两组之间亦无明显差异。不良反应主要为一过性眼睑下垂、流泪或眼轮匝肌无力，均较轻微且可逆，口角下垂仅发生在传统联合注射组。此外，由于单纯眼周注射所需 Dysport® 剂量明显低于传统方案，成本降低超 19%[35]。说明单纯眼周注射 Dysport® 能够提供与传统联合注射相当的疗效，同时具有减少毒素总用量、降低治疗成本以及最大限度避免下面部肌肉无力风险的显著优势。因此，常规进行下面部注射可能并非必要，单纯眼周注射策略可作为部分 HFS 患者更优的治疗选择。另一项前瞻性描述性研究对 Dysport® 在 HFS 治疗中的长期疗效、安全性以及通过调整注射位点降低不良反应发生率进行了分析。发现 Dysport® 总体治疗反应率为 97%，平均峰值改善程度为 77.2%，症状改善平均持续时间为 3.4 个月，且疗效在第 1 次至第 12 次的长期治疗中保持稳定，未见显著衰减（$P = 0.40$，$P = 0.87$）。最常见不良反应为上睑下垂，通过将上睑注射位点从眼轮匝肌眶隔前部调整为眶部外侧，上睑下垂发生率从 27.17% 显著降低至 9.68%（$P < 0.001$），且未影响疗效。此外，研究还显示 Dysport® 的年治疗成本比 Botox® 低约 17.43%[36]。表明 Dysport® 是治疗 HFS 的一种高效、安全、经济的长期方案，且通过优化注射技术可有效减少其不良反应。

2.4 Letybo® Letybo® 由韩国开发，其神经毒素类型为 900 kDa 的 A 型肉毒杆菌毒素纯化复合物，剂型为用于注射的冻干粉末，规格分为 50 和 100 U 这 2 种。2020 年正式获 NMPA 批准上市，用于治疗眼睑痉挛、鼻唇沟皱纹和皮肤性疾病[37]。2024 年美国 FDA 批准 Letybo® 用于临时性改善因皱眉肌和/或降眉间肌活动引起的中重度眉间纹[38]。目前，Letybo® 的临床研究主要集中在额头横纹、眉间纹、鱼尾纹等方面[39]。该药物在 HFS 治疗中具有潜在应用价值，尤其基于其已获批的眼睑痉挛适应证以及与同类药物相似的作用机制。但要明确 Letybo® 在 HFS 治疗中的疗效持续时间、优化剂量方案以及长期安全性，仍须开展更多大规模、长期随访的对照研究，以区别于现有治疗选择。

2.5 Xeomin® Xeomin® 由德国开发，于 2011 年获得美国 FDA 批准，主要用于治疗颈肌张力障碍、眼睑痉挛等。与其他 BTX-A 制剂相比，Xeomin® 不含复合蛋白，仅保留 150 kDa 活性神经毒素，这一结构特点使其理论上免疫原性更低，长期使用可能减少抗体产生导致的疗效丧失风险。并且 Xeomin® 是唯一不用冷冻保存的 BTX-A 制剂，有助于保证产品质量，而且降低了运输和储存成本[40]。

一项前瞻性单盲切换研究评估了在面部肌张力障碍治疗中从 Botox® 转换为 Xeomin®（按 1∶1 单位比例）的疗效、安全性及经济性。结果显示，两组总体疗效相似，但在 HFS 组中，Xeomin® 治疗的主观改善率（分别为 84% 和 72%，$P < 0.01$）和最大效果持续时间（分别为 12 和 11 周，$P < 0.05$）显著优于 Botox®。在不良反应方面，Botox® 累计不良反应发生率为 13%，Xeomin® 为 3%，且 Xeomin® 在 HFS 组中未出现任何不良反应。成本分析表明，Botox® 每单位价格较 Xeomin® 高出 33%，转换后科室一年内节省了 3 591 美元[41]。另一项研究以 1∶1 单位比例从 Botox® 盲法转换为 Xeomin® 后，持续观察 3 年。结果显示，两组在起效时间、最大疗效、作用持续时间及不良反应方面均无主观或客观差异，Xeomin® 最高单次剂量达 840 MU 未引起全身毒性反应，治疗过程中无一例患者出现疗效失效。此外，Botox® 与 Xeomin® 具有相同的效价标示，扩散特性无差异，可在长期治疗中按 1∶1 比例直接替换使用[42]。表明 Botox® 和 Xeomin® 具有相当的疗效与安全性，同时 Xeomin® 可显著降低治疗成本，两者在单位水平上具有临床可互换性。

2.6 Daxxify® Daxxify® 由美国开发，其结构核心为高度纯化的 150 kDa BTX-A（RTT150），并采用专有合成稳定肽（RTP004）替代传统制剂中人血清白蛋白（human serum albumin，HSA），同时含有聚山梨酯-20、缓冲盐和糖等成分。该制剂于 2022 年 9 月获

美国 FDA 批准用于治疗中度至重度眉间纹，是首个长效 BTX-A 制剂。与其他 BTX-A 制剂（如 Botox®、Xeomin®、Dysport®）相比，Daxxify® 优势显著，其不含 HSA，降低了免疫原性风险，且可在室温下稳定保存 3 年，极大方便了运输与储存；专有肽 RTP004 通过强静电作用稳定毒素分子，增强与神经末梢结合，减少毒素向周围非目标肌肉扩散，可能使等量毒素发挥更强或更持久疗效[43]。临床研究显示，Daxxify® 中位疗效持续 6 个月，部分患者达 9 个月，远超传统毒素的 3～4 个月，显著降低注射频率，提升患者依从性；此外，Daxxify® 40 U 在眉间纹治疗中疗效优于等质量 Botox®，且未报告眼睑下垂等不良反应，提示其安全性更佳[44]。

虽然目前 Daxxify® 的主要适应证为眉间纹，但其长效性与安全性也为其扩展至 HFS 等痉挛性疾病的治疗提供了潜在可能。HFS 患者须长期治疗，传统 BTX-A 制剂因疗效持续时间短须频繁注射，而 Daxxify® 的长效性可降低注射频率，减轻患者负担；同时，其精准作用机制可减少对非目标肌肉的影响，降低痉挛复发风险。

基于以上研究，本文对不同 BTX-A 制剂的差异性进行了比较，结果见表 1。

表 1 不同 BTX-A 制剂的差异性比较

制剂名称	生产国家（公司）	获得中国 NMPA/美国 FDA 批准年份	结构组成	规格	疗效持续时间	制剂工艺	储存方式
衡力	中国（兰州生物制品研究所）	1997（中国 NMPA）	900 kDa 复合蛋白	50、100 U	3～4 个月	冷冻干燥	2～8 ℃冷藏
Botox®	美国（Allergan 公司）	1993/1989	900 kDa 复合蛋白	100 U	3～4 个月	真空干燥	2～8 ℃冷藏
Dysport®	英国（Ipsen 公司）	2020/2009	500～900 kDa 复合蛋白	500 U	3～4 个月	冷冻干燥	2～8 ℃冷藏
Letybo®	韩国（Hugel 公司）	2020/2024	900 kDa 复合蛋白	100 U	3～4 个月	冷冻干燥	2～8 ℃冷藏
Xeomin®	德国（Merz Pharma 公司）	2010/2011	150 kDa 纯神经毒素	100 U	3～4 个月	冷冻干燥	室温
Daxxify®	美国（Revance Therapeutics 公司）	2022（美国 FDA）	150 kDa 纯神经毒素	100 U	中位疗效持续时间 6 个月，部分患者达 9 个月	冷冻干燥	室温

3 BTX-A 制剂不良反应

BTX-A 注射发生不良反应的主要原因为注射剂量及位置不当、注射用针头选用不当、产品特性差异和个体差异[45]。

3.1 注射剂量不当 注射剂量不当主要体现在两方面：① 注射用剂量过量；② 不同 BTX-A 制剂临床转换剂量错误。一项基于美国 FDA 不良事件报告系统 2014—2017 年数据的研究，首次对 3 种 BTX-A 制剂注射剂量不当相关不良事件进行了分析。结果显示，Dysport® 的过量报告率高达 20.2%，显著高于 Botox®（0.4%）和 Xeomin®（0.1%）；多变量回归分析发现，与 Botox® 相比，Dysport® 与过量的关联性极强（ROR = 73.26），而 Xeomin® 则无显著关联（ROR = 0.73）。这种差异可能是由于剂量混淆导致，特别是 Dysport® 独特的剂量体系（临床使用剂量数值远高于其他产品）极易在转换时发生错误，导致意外过量。此外，Dysport® 过量患者中出现眼睑下垂比例（11.2%）显著高于其未过量患者（6.4%），该不良反应未在其他 2 种制剂中出现，这可能与 Dysport® 具有更大扩散特性有关[46]。提示临床中须格外注意 BTX-A 注射剂量和不同 BTX-A 制剂之间的剂量转换，确保其安全性和有效性。

3.2 注射位置不当 有研究详细阐述了注射位置与不良反应之间的关系，指出在注射前额部时，若注射位置低于“收敛线”（C-line，约占据前额总长度的 60%）会显著增加眉下垂风险，注射位置高于 C-line 则可能延长前额外观；对于眉间纹的治疗，若注射位置不精确，可能影响到邻近眼轮匝肌和降眉间肌，导致上睑下垂等严重不良反应；在咬肌肥大治疗中，注射位置过浅或未穿透肌内腱膜可能导致咬肌膨胀，使用足够长度的针头可确保药物深入咬肌深层，以减少不良反应并提高疗效；对于下颌线塑形，不恰当的注射位置可能影响到邻近的降口角肌，导致口角不对称[47]。可见精准选择注射位置对减少面部注射不良反应、确保疗效至关重要。

3.3 注射用针头选用不当 有研究发现，BTX-A

注射用针头大小也是导致不良反应的重要因素,与标准 30-G 针头相比,使用更细的 34-G 针头在确保疗效不变的情况下,可显著降低注射疼痛感(VAS 评分:1.78 分 *vs* 4.14 分)和瘀伤发生率(瘀伤评分:0.29 分 *vs* 2.02 分),差异极具统计学意义($P < 0.001$)[33]。表明选择更细的针头是有效提升患者治疗体验、减轻注射痛苦的有效策略。

3.4 产品特性差异 有研究深入探究了不同 BTX-A 制剂在分子特性、扩散能力及单位效价上的显著差异,并指出其是导致不同 BTX-A 制剂间不良反应风险存在差异的关键因素。美国 FDA 明确要求不同 BTX-A 制剂的剂量单位不可直接相互替代,须通过严谨临床研究确定等效剂量。在针对 Dysport® 与 Botox® 这 2 种制剂的剂量比研究中,早期研究采用 4∶1 比例,但随着临床经验积累,发现这一比例可能导致不良反应风险上升。因此,后续临床实践更倾向于采用更低剂量转换比(如 3∶1)。进一步研究发现,Dysport® 和 Botox® 在扩散能力上的差异对不良反应发生具有直接影响,Dysport® 蛋白复合物相对较小,其扩散能力可能比 Botox® 更强,这使得 Dysport® 在注射后更容易扩散到非目标肌肉区域,不仅会降低疗效,还可能引发眼睑下垂、视物模糊以及面部无力等一系列不良反应[48]。提示临床医生在选用 BTX-A 制剂时,必须充分了解各种制剂的特性,包括分子结构、扩散能力、单位效价等,谨慎选择合适的制剂和剂量,确保临床用药安全有效。

3.5 个体差异 一项研究着重指出,个体差异是导致 BTX-A 治疗中不良反应发生的重要因素。一方面,不同个体对 BTX-A 的敏感性差异显著,常规临床剂量对部分患者而言可能过高;另一方面,严重不良反应的发生与个体对 BTX-A 的高敏感性密切相关,有些患者即使使用常规剂量,也可能出现全身性严重不良反应,且难以提前识别[49]。因此,建议 BTX-A 初始治疗阶段采用低剂量,通过观察患者反应后再确定后续剂量,以此降低严重不良反应发生风险。尤其对于重症患者和儿童,治疗时更应格外谨慎,不建议在初治时采用国内外指南推荐的高剂量,避免给高敏感个体带来风险。

4 总结与展望

HFS 严重影响患者生活质量,口服药物和手术治疗均存在一定局限性,而 BTX-A 注射安全、有效、经济,已成为 HFS 一线疗法。目前国内有多种 BTX-A 制剂上市,但在多方面存在差异,为临床治疗提供多种选择,同时也带来诸多挑战,例如:剂量与注射技术把控难、不同制剂剂量体系不同、临床转换易出错;注射位置和针头选择不当会引发不良反应;个体差异导致不良反应不可预测,部分患者对常规剂量敏感却难以提前识别;制剂特性差异增加应用复杂度,医生对各制剂特性了解不足影响治疗选择;新型制剂长期应用安全性数据缺乏等。

未来可从多个方向开展研究,推动 BTX-A 在治疗 HFS 领域的发展。首先,在精准医疗方面,深入研究个体基因、代谢特征与疗效的关联,开发个性化用药模型。借助基因检测技术,精准预测患者对不同 BTX-A 制剂的敏感性和代谢速度,为患者量身定制药物种类、剂量和治疗频率,降低不良反应风险。其次,在制剂研发方面,开发新型制剂,利用纳米技术或生物工程手段提高靶向性,减少对非目标肌肉的影响,降低不良反应;改进现有制剂保存和使用方式,研发便捷剂型,提高患者治疗依从性。临床应用技术改进也至关重要,可通过借助超声或磁共振成像等影像引导技术,实时观察注射过程,确保准确注射到目标肌肉;开发智能化注射设备,精确控制注射剂量和深度,减少人为误差。综合治疗模式是未来重要发展方向,神经内科、整形外科、康复医学、心理学等多学科加强合作,为患者提供全方位治疗。最后,长期随访与数据管理不可或缺,建立全国性 HFS 患者治疗数据库,收集治疗信息、不良反应和长期疗效数据,通过大数据分析了解远期效果和潜在风险,为临床决策提供依据。同时,开展长期随访研究,跟踪康复情况,及时调整治疗方案。

综上所述,未来 BTX-A 在治疗 HFS 方面发展前景广阔。通过精准医疗、制剂研发、技术改进、多学科协作和长期数据管理等多方面努力,将进一步提高其治疗 HFS 的安全性和有效性,为患者带来更好的疗效和生活质量。

[参 考 文 献]

[1] AKTAN D, DEPIERREUX F. How to face the hemifacial spasm: challenges and misconceptions[J]. *Acta Neurol Belg*, 2024, 124(1): 17-23.

[2] TRAYLOR KS, SEKULA RF, EUBANKS K, *et al*. Prevalence and severity of neurovascular compression in hemifacial spasm patients[J]. *Brain*, 2021, 144(5): 1482-1487.

[3] CHAUDHRY N, SRIVASTAVA A, JOSHI L. Hemifacial spasm: the past, present and future[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356(1-2): 27-31.

[4] NURMINEN P, MARJAMAA J, NIEMELÄ M, *et al*. Incidence and prevalence of Hemifacial Spasm in Finland's largest hospital district[J]. *J Neurol Sci*, 2023, 446: 120587.

[5] WU YC, DAVIDSON AL, PAN TH, *et al*. Asian over-representation among patients with hemifacial spasm compared to patients

with cranial-cervical dystonia[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1-2): 61-63.
[6] LEE JA, HAN YK, JUNG WJ, *et al*. Personality traits and their effects in patients with hemifacial spasm[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 12209.
[7] ZHU LX, PAN LZ, ZHANG XL, *et al*. Botulinum toxin type a injection near the stylomastoid foramen: a safe and effective therapeutic modality for tinnitus in patients with hemifacial spasm [J]. *Otol Neurotol*, 2025, 46(7): 855-861.
[8] BRODSKY MC, THOMAS AH. Accommodative esotropia: an unrecognized cause of hemifacial spasm in children[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43(8): 552-554.
[9] ARDISANA EF, VILLALONGA JF, SUÁREZ MM, *et al*. Hemifacial spasm associated with trigeminal neuralgia secondary to trigeminal vascular compression [J]. *Neurocirugia (Engl Ed)*, 2025, 36(1): 69-73.
[10] XIANG GF, SUI MH, JIANG NF, *et al*. The progress in epidemiological, diagnosis and treatment of primary hemifacial spasm [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38600.
[11] BLITZER AL, PHELPS PO. Facial spasms[J]. *Dis Mon*, 2020, 66(10): 101041.
[12] TAMBASCO N, FILIDEI M, NIGRO P, *et al*. Botulinum toxin for the treatment of hemifacial spasm: an update on clinical studies[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(12): 881.
[13] SOLISH N, CARRUTHERS J, KAUFMAN J, *et al*. Overview of DaxibotulinumtoxinA for injection: a novel formulation of botulinum toxin type A[J]. *Drugs*, 2021, 81(18): 2091-2101.
[14] DOU NN, ZHONG J, ZHOU QM, *et al*. The mechanism of hemifacial spasm: a new understanding of the offending artery [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(2): 184-188.
[15] SINDOU M, MERCIER P. Microvascular decompression for hemifacial spasm: surgical techniques and intraoperative monitoring[J]. *Neurochirurgie*, 2018, 64(2): 133-143.
[16] DA SILVA MARTINS WC, DE ALBUQUERQUE LAF, DE CARVALHO GTC, *et al*. Tenth case of bilateral hemifacial spasm treated by microvascular decompression: Review of the pathophysiology[J]. *Surg Neurol Int*, 2017, 8: 225.
[17] WILKINSON MF, CHOWDHURY T, MUTCH WAC, *et al*. Is hemifacial spasm a phenomenon of the central nervous system?: The role of desflurane on the lateral spread response[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(7): 1354-1359.
[18] CHEN M, YANG M, ZHOU WP, *et al*. Preliminary study on the relationship between inflammation and hemifacial spasm [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125: e214-e220.
[19] DUARTE GS, RODRIGUES FB, CASTELÃO M, *et al*. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11): CD004899.
[20] KURTKAYA KOÇAK Ö, BORA TOKÇAER A. Botulinum toxin modulates the blink reflex via the trigeminal afferent system in hemifacial spasm: an early and late-term effect[J]. *Neurol Sci*, 2025, 46(5): 2159-2165.
[21] RAHMATIPOUR H, SHABESTARI SM, BENISI SZ, *et al*. Pioneering pain management with botulinum toxin type A: From anti-inflammation to regenerative therapies[J]. *Heliyon*, 2025, 11(4): e42350.
[22] 程速远, 胡莹莹, 韦薇. 治疗用A型肉毒毒素药物研究进展及药学审评思考[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(6): 631-642.
[23] XIAO LB, PAN LZ, LI B, *et al*. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: bilateral injections can reduce facial asymmetry [J]. *J Neurol*, 2018, 265(9): 2097-2105.
[24] LI YJ, HUANG Y, DING Q, *et al*. Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm: a randomized double-blind crossover trial[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 1136-1144.
[25] 万子京. A型肉毒毒素对面肌痉挛或眼睑痉挛患者疗效、心理及睡眠状态的影响比较[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
[26] FANG XB, XIE MS, SONG ZB, *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.
[27] PAN LZ, BIGALKE H, KOPP B, *et al*. Comparing lanbotulinumtoxinA (Hengli®) with onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in the mouse hemidiaphragm assay[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(12): 1625-1629.
[28] SCHANTZ EJ, JOHNSON EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine[J]. *Microbiol Rev*, 1992, 56(1): 80-99.
[29] BRIN MF, BLITZER A. The pluripotential evolution and journey of Botox (onabotulinumtoxinA) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(S1): e32373.
[30] LOLEKHA P, CHOOLAM A, KULKANTRAKORN K. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(11): 2031-2036.
[31] JITPIMOLMARD S, THINKHAMROP B, TIAMKAO S, *et al*. A double-blind, placebo-controlled study of appropriate site of botulinum toxin therapy in hemifacial spasm[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(5): 2025-2034.
[32] PITAKPATAPEE Y, SOONTRAPA P, SUENGTAWORN A, *et al*. Effect of combined facial exercise with botulinum toxin A on health-related quality of life in Thai adults with hemifacial spasm: a randomised controlled pilot cross-over trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(3): 337-339.
[33] MAYTHARAKCHEEP S, PHOKAEWVARANGKUL O, BHIDAYASIRI R. Does needle size matter? Effects of micro-hypodermic needle injections of botulinum toxin type A in patients with hemifacial spasm[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 118: 105950.
[34] MATARASSO A, SHAFER D. Botulinum neurotoxin type A-ABO (dysport): clinical indications and practice guide[J]. *Aesthet Surg J*, 2009, 29(6): S72-S79.
[35] EIAMSAMARNG A, CHIRAPAPAISAN N, CHUENKONGKAEW W, *et al*. Efficacy of isolated periocular botulinum toxin A injections versus periocular and adjunctive lower facial injections in hemifacial spasm: a randomized, controlled, noninferiority, crossover trial[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2537921.
[36] JITPIMOLMARD S, TIAMKAO S, LAOPAIBOON M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64(6): 751-757.
[37] 喻冬蕾, 陈冠中, 王杭. 几种A型肉毒毒素制剂的比较[J]. 中华整形外科杂志, 2022, 38(7): 839-845.
[38] 夏训明. 美国FDA批准Letybo(letibotulinumtoxinA-wlbg)用于改善中重度眉间纹[J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(3): 118.
[39] HONG SO. Cosmetic treatment using botulinum toxin in the oral and maxillofacial area: a narrative review of esthetic techniques [J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(2): 82.
[40] GIORDANO CN, MATARASSO SL, OZOG DM. Injectable and topical neurotoxins in dermatology: basic science, anatomy, and therapeutic agents[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(6): 1013-1024.
[41] BLADEN JC, FAVOR M, LITWIN A, *et al*. Switchover study of onabotulinumtoxinA to incobotulinumtoxinA for facial dystonia [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48(9): 1146-1151.
[42] DRESSLER D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(2): 2-5.
[43] SALAME N, EBER AE, DOVER J. DaxibotulinumtoxinA-lanm (daxxify™): a comprehensive overview[J]. *Skin Therapy Lett*, 2023, 28(4): 1-3.
[44] LAFKAS M. Achieving durable forehead line outcomes with DaxibotulinumtoxinA: early experience in real-world clinical practice [J]. *Aesthet Surg J Open Forum*, 2024, 6: ojae023.
[45] WITMANOWSKI H, BŁOCHOWIAK K. The whole truth about botulinum toxin-a review[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020, 37(6): 853-861.
[46] KAZEROONI R, ARMSTRONG EP. Botulinum toxin type a overdoses: analysis of the FDA adverse event reporting system database[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(9): 867-872.
[47] SWIFT A, GREEN JB, HERNANDEZ CA, *et al*. Tips and tricks for facial toxin injections with illustrated anatomy [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022, 149(2): 303e-312e.
[48] DASHTIPOUR K, CHEN JJ, FREI K, *et al*. Systematic literature review of AbobotulinumtoxinA in clinical trials for blepharospasm and hemifacial spasm[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2015, 5: 338.
[49] MEZAKI T. Clinical application of botulinum toxin[J]. *Brain Nerve*, 2011, 63(7): 785-794.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025-10-28