

**项目名称：**A 型肉毒毒素治疗三叉神经痛的临床及机制研究

**推荐单位：**苏州大学

**主要完成单位：**南通大学、郑州大学附属第一医院、张家港市第三人民医院

**主要完成人：**罗蔚锋、刘通、连亚军、徐莹莹、刘晶、张琪林、邵建锋、毛成洁、刘春风、胡伟东

**项目简介：**

肉毒毒素是一种由革兰阳性厌氧肉毒杆菌产生的神经毒素，依据其抗原性差异，分 A-G 7 个类型。自上世纪 80 年代开始，A 型肉毒毒素（botulinum toxin type A，BTX-A）被广泛用于治疗面肌痉挛、局限性肌张力障碍、美容整形等领域。2002 年，Micheli 医生在用 BTX-A 治疗一位面肌痉挛患者时，意外观察到该患者同时罹患的三叉神经痛也得到了显著缓解。

三叉神经痛属于人体感受到的最为剧烈的疼痛之一。三叉神经痛治疗方法包括药物治疗及外科手术治疗。但是由于口服药物副作用、手术并发症等因素，仍有近一半的三叉神经痛患者对治疗现状不满意，因此新的治疗方案迫在眉睫。本项目组 2008 年开始对难治性三叉神经痛患者进行治疗，明确了 BTX-A 的止痛作用。并在国际上首次开展 A 型肉毒毒素治疗三叉神经痛的大规模的随机对照双盲研究，在此基础上，应用多种剂量（25U/75U）进行对照研究，并且进行长期随访研究。随着年龄增长，三叉神经痛发病率逐渐增高，后期项目组重点观察了 BTX-A 对老年三叉神经痛患者的治疗效果及安全性。同时进行的基础研究，结果显示 BTX-A 单侧注射可减轻三叉神经痛模

型小鼠双侧机械性疼痛超敏反应，镇痛作用与抑制 Toll 样受体-2 介导的三叉神经尾核神经炎症相关。A 型肉毒毒素还可以通过轴突运输至三叉神经脊束核尾侧亚核，可能是抑制该部位中 TRPA1、TRPV1 和 TRPV2 的高表达，降低中枢敏化，从而发挥抗伤害感受作用。

目前我们项目团队已在核心学术期刊发表相关论文 30 篇，包括万方收录 12 篇，其中中华论文 2 篇，SCI 收录论文 18 篇，其中中科院 1 区论文 3 篇，2 区论文 2 篇。相关研究成果多次在国际头痛大会、中国肉毒毒素论坛、中华医学会全国神经病学学术会议发言交流，申请相关操作新型实用专利三项，获得苏州市医学会医学科技奖、江苏省新技术引进奖、河南省医学科技奖、河南省科学技术科技奖。BTX-A 治疗三叉神经痛的技术在多家医院应用。我们举办了 10 期《A 型肉毒毒素在神经科临床应用和运动障碍疾病进展》国家级继续教育培训班期，4 届东吴东神经毒素论坛。本项目已完成的成果在应用 BTX-A 治疗三叉神经痛提供了技术及机制的创新，显著地促进了本领域的进步。

#### 代表性论文目录：

- 1、Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, Wang LJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia. 2012 Apr;32(6):443-50. doi: 10.1177/0333102412441721. PMID: 22492424.
- 2、Chen WJ, Niu JQ, Chen YT, Deng WJ, Xu YY, Liu J, Luo WF, Liu T. 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 Headache Pain*. 2021 May 17;22(1):38. doi: 10.1186/s10194-021-01254-2. PMID: 34000998; PMCID: PMC8130347.

3、Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, Wu CJ, Xie NC, Zheng YK, Zhang Y. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain*. 2014 Jun 22;15(1):43. doi: 10.1186/1129-2377-15-43. PMID: 24952600; PMCID: PMC4077143.

4、Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, Wu C. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014 Sep 27;15(1):65. doi: 10.1186/1129-2377-15-65. PMID: 25263254; PMCID: PMC4194456.

5、邵建锋,张琪林,罗蔚锋,等. A 型肉毒毒素治疗老年人原发性难治性三叉神经痛的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(1):44-46. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.01.013.

6、徐莹莹,张琪林,毛成洁,等. A 型肉毒毒素治疗 70 岁以上三叉神经痛患者的安全性及疗效[J]. 中华医学杂志,2015,95(25):1994-1996. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.25.007.

7、Liu J, Xu YY, Zhang QL, Luo WF. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia. *Pain Res Manag*. 2018 Apr 5;2018:7365148. doi:

10.1155/2018/7365148. PMID: 29849847; PMCID: PMC5907496.

8、Zhang Y, Su Q, Lian Y, Chen Y. Botulinum toxin type A reduces the expression of transient receptor potential melastatin 3 and transient receptor potential vanilloid type 4 in the trigeminal subnucleus caudalis of a rat model of trigeminal neuralgia. Neuroreport. 2019 Jul 3;30(10):735-740. doi: 10.1097/WNR.0000000000001268. PMID: 31116130.

9、Cao LF, Si M, Huang Y, Chen LH, Peng XY, Qin YQ, Liu TT, Zhou Y, Liu T, Luo WF. Long-term anti-itch effect of botulinum neurotoxin A is associated with downregulation of TRPV1 and TRPA1 in the dorsal root ganglia in mice. Neuroreport. 2017 Jun 14;28(9):518-526. doi: 10.1097/WNR.0000000000000779. PMID: 28410268.

10、朱婷鸽,张琪林,罗蔚锋,等. A 型肉毒毒素治疗难治性三叉神经痛临床观察 [J]. 中国临床神经科学 ,2011,19(1):32-35. doi: 10.3969/j.issn.1008-0678.2011.01.007.

#### 主要知识产权和标准规范:

|   |        |    |                     |            |           |        |                                 |
|---|--------|----|---------------------|------------|-----------|--------|---------------------------------|
| 1 | 实用新型专利 | 中国 | ZL 2020 2 0751450.5 | 2020.05.09 | 医疗座椅      | 核工业总医院 | 陈冬勤、罗蔚锋、刘晶、胡伟东、毛成洁、张春庆、顾艳、徐莹莹   |
| 2 | 实用新型专利 | 中国 | ZL 2021 2 3089508.8 | 2021.12.09 | 多棉签固定操作装置 | 核工业总医院 | 陈冬勤、张春庆、徐丹、罗蔚锋、李娇、毛成洁、徐莹莹、刘晶、胡伟 |

|   |        |    |                     |            |                 |            |                     |
|---|--------|----|---------------------|------------|-----------------|------------|---------------------|
|   |        |    |                     |            |                 |            | 东、刘春风               |
| 3 | 实用新型专利 | 中国 | ZL 2016 2 0144050.1 | 2017.01.11 | 一种用于神经结扎的 S 型弯钩 | 郑州大学第一附属医院 | 吴川杰、张晶晶、谢南昌、连亚军、常万生 |