

A型肉毒毒素复合罗哌卡因治疗 三叉神经痛的疗效



扫码阅读电子版

卢杨¹ 张真真¹ 张霞² 张雪迪² 王纯² 杨智杰¹ 白晓峰¹

¹中国医科大学口腔医学院·附属口腔医院,辽宁省口腔疾病重点实验室,口腔颌面外科学教研室,沈阳 110002; ²中国医科大学口腔医学院·附属口腔医院,辽宁省口腔疾病重点实验室,麻醉学教研室,沈阳 110002

通信作者:白晓峰,Email:xfbai@cmu.edu.cn

【摘要】 目的 评价A型肉毒毒素(BTX-A)复合罗哌卡因治疗特发性三叉神经痛的临床效果。方法 选取2018年12月至2019年10月在中国医科大学附属口腔医院就诊的特发性三叉神经第三支疼痛患者20例,随机数字表法分为试验组、对照组,每组10例。试验组采用BTX-A复合罗哌卡因治疗,对照组采用卡马西平治疗。两组治疗前及治疗后1h、6h、12h、1周、1个月、3个月和6个月行视觉模拟量表(VAS)评分比较疼痛程度,同时统计和比较疼痛发作频率及睡眠质量,进行疗效评价。使用SPSS 20.0软件进行数据分析。结果 试验组疼痛VAS评分在治疗后1h、1个月分别为 0.4 ± 0.5 和 2.8 ± 3.1 ,分别低于对照组(1.2 ± 1.0 、 5.1 ± 1.4),差异均有统计学意义($t_{1h} = -2.191, P_{1h} = 0.047$; $t_{1个月} = -2.155, P_{1个月} = 0.045$);试验组治疗后1个月睡眠质量评分为 7.8 ± 3.2 ,对照组为 10.8 ± 2.4 ,差异有统计学意义($t = -2.395, P = 0.028$);试验组疼痛发作频率在治疗后1周、1个月、3个月均低于对照组,而在治疗后6个月高于对照组,差异均有统计学意义($t_{1周} = -2.900, P_{1周} = 0.010$; $t_{1个月} = -4.544, P_{1个月} = 0.001$; $t_{3个月} = -5.156, P_{3个月} = 0.000$; $t_{6个月} = 3.391, P_{6个月} = 0.003$)。结论 BTX-A复合罗哌卡因可缓解特发性三叉神经痛,改善患者的睡眠状况。

【关键词】 三叉神经痛; A型肉毒毒素; 罗哌卡因; 卡马西平**基金项目:**国家自然科学基金(81400530);辽宁省自然科学基金(201602811、20180530097)**引用著录格式:**卢杨,张真真,张霞,等. A型肉毒毒素复合罗哌卡因治疗三叉神经痛的疗效[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(1):24-28.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.01.006

Efficacy of botulinum toxin type A combined with ropivacaine in the treatment of trigeminal neuralgia

Lu Yang¹, Zhang Zhenzhen¹, Zhang Xia², Zhang Xuedi², Wang Chun², Yang Zhijie¹, Bai Xiaofeng¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School and Hospital of Stomatology, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, China; ²Department of Anesthesiology, School and Hospital of Stomatology, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, China

Corresponding author: Bai Xiaofeng, Email:xfbai@cmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of botulinum toxin type A (BTX-A) combined with ropivacaine in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. **Methods** Twenty patients with idiopathic trigeminal neuralgia who were treated at the Stomatological Hospital of China Medical University from December 2018 to October 2019 were selected and divided into experimental group and control group by random number table method. The experimental group was treated with BTX-A combined with ropivacaine, and the control group was treated with carbamazepine. The two groups were assessed with visual analog scores (VAS) before treatment and at the 1st hour, 6th hour, 12th hour, 1st week, 1st month, 3rd month and 6th month after treatment to compare the degree of pain, the frequency of pain onset and sleep quality to evaluate the efficacy. SPSS 20.0 was used for statistical analysis. **Results** The

pain VAS scores of the experimental group were 0.4 ± 0.5 and 2.8 ± 3.1 at the 1st hour and the 1st month after treatment, respectively, which were lower than those in the control group (1.2 ± 1.0 , 5.1 ± 1.4), and the differences were statistically significant ($t_{1st\ h} = -2.191$, $P_{1st\ h} = 0.047$; $t_{1st\ month} = -2.155$, $P_{1st\ month} = 0.045$); The sleep quality scores of the experimental group at the 1st month after treatment were 7.8 ± 3.2 , and the sleep quality scores of the control group were 10.8 ± 2.4 . The sleep quality scores of the experimental group were lower than those of the control group at the 1st month after treatment, which was statistically significantly different ($t = -2.395$, $P = 0.028$); The frequency of pain onset of the experimental group was lower than that of the control group at the 1st week, 1st month and 3rd month after treatment, but higher than that of the control group at the 6th month after treatment, which was statistically significantly different ($t_{1st\ week} = -2.900$, $P_{1st\ week} = 0.010$; $t_{1st\ month} = -4.544$, $P_{1st\ month} = 0.001$; $t_{3rd\ month} = -5.156$, $P_{3rd\ month} = 0.000$; $t_{6th\ month} = 3.391$, $P_{6th\ month} = 0.003$). **Conclusion** BTX-A combined with ropivacaine can alleviate idiopathic trigeminal neuralgia and improve the quality of sleep of patients.

【Key words】 Trigeminal neuralgia; Botulinum toxins, type A; Ropivacaine; Carbamazepine

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81400530); The Natural Science Foundation of Liaoning Province (201602811, 20180530097)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.01.006

三叉神经痛是局限于三叉神经的一个或多个分支的突发和突止的单侧重复性短暂电击样疼痛,分为经典三叉神经痛、继发性三叉神经痛和特发性三叉神经痛^[1]。三叉神经痛并发焦虑和抑郁的风险增加,对患者健康和生活产生显著影响^[2-3]。

三叉神经痛首选药物治疗,卡马西平和奥卡西平是一线治疗药物^[4],其不良反应包括头晕、恶心、呕吐、嗜睡和皮疹等^[5],25%~50%的病例对药物治疗无效。当药物治疗无效或不能耐受时,需考虑手术治疗^[6],但手术治疗可能存在听力丧失、咬肌无力等并发症^[7]。因此,选择更安全有效的治疗三叉神经痛的方法具有临床意义。

A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)是由肉毒杆菌释放的一种外毒素,可通过阻止轴突末端(即突触或神经肌肉接头)释放神经递质而阻断肌肉收缩,已被广泛用于肌张力障碍的治疗以及非手术美容治疗。文献证实,BTX-A在神经病理性疼痛中具有镇痛作用,例如枕神经痛、三叉神经痛等^[8-9]。上颌神经、下颌神经、扳机点皮下/黏膜内注射BTX-A治疗三叉神经痛,治疗1周后疼痛强度和发作频率显著降低^[6,9-10],但在BTX-A注射后第1周内镇痛效果差,影响生活质量,有无辅助方法在BTX-A起效前缓解特发性三叉神经痛尚未见报道。罗哌卡因是长效酰胺类局麻药,可用于神经阻滞和局部浸润麻醉,镇痛效果较好^[11]。因此,本研究采用BTX-A痛点注射复合罗哌卡因神经阻滞治疗特发性三叉神经痛,观察其临床疗效和不良反应。

资料与方法

一、临床资料

选取2018年12月至2019年10月在中国医科大学附属口腔医院诊断为特发性三叉神经第三支疼痛患者20例,按随机数字表法分为试验组10例、对照组10例。试验组包括男3例、女7例,年龄(50.40 ± 8.59)岁,平均病程(7.40 ± 3.60)个月。试验组注射BTX-A的平均剂量为(23.50 ± 8.51)U。对照组包括男3例、女7例,年龄(52.50 ± 11.53)岁,平均病程(6.80 ± 2.74)个月,对照组每天口服卡马西平的平均剂量为(197.22 ± 32.21)mg。

1. 纳入标准:(1)诊断为特发性三叉神经第三支疼痛;(2)年龄18~70岁;(3)能配合长期随访调查。

2. 排除标准:(1)凝血功能、心脏、肝脏或肾脏严重功能障碍;(2)妊娠、哺乳期或计划怀孕的女性;(3)注射部位局部炎症;(4)药物过敏史;(5)既往有滥用药物史、精神病史、癫痫病史、酗酒史、重症肌无力史。

本研究经中国医科大学附属口腔医院伦理委员会批准[中国医科大学附属口腔医院(2018)科伦审字(24)号],所有患者均知情同意并签署知情同意书。

二、分组治疗方法

1. 试验组治疗方法:采用BTX-A痛点注射复合罗哌卡因神经阻滞。0.4%罗哌卡因(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20051520)3 mL行同侧下颌神经阻滞,颧弓中点与下颌切迹中点连线上1/3处为进针点。0.9%氯化钠溶液将注射用BTX-A(兰

州生物技术开发有限公司, 100 U/瓶, 国药准字 S10970037) 稀释至浓度为 50 U/mL, 于痛点采用多点皮下注射 BTX-A, 注射剂量为 5 U/点。6 个月内如治疗无效, 则口服卡马西平片。

2. 对照组治疗方法: 口服卡马西平片(北京太阳药业有限公司, 国药准字 H11020648), 初始剂量为 100 mg/次, 2 次/天, 根据疼痛状况, 每 3 天增加 100 mg, 直至疼痛症状缓解或者难以承受药物的不良反应, 每天最高服用剂量不超过 1200 mg。

三、观察指标和疗效评价

1. 视觉模拟量表(visual analog scores, VAS)评分: 在治疗前及治疗后 1 h、6 h、12 h、1 周、1 个月、3 个月、6 个月使用 VAS 评估疼痛的严重程度。一面长为 10 cm 的直尺, 横线的一端为 0, 表示无痛, 另一端为 10, 表示极痛, 中间部分表示不同程度的疼痛。让患者根据自我感觉在横线上划一记号, 表示疼痛的程度。

2. 疗效评价: 治疗后 VAS 评分降低值 < 原始 VAS 评分的 50% 视为“治疗无效”, 治疗后 VAS 评分降低值 \geq 原始 VAS 评分的 50% 视为“治疗有效”^[9]。记录患者治疗 1 个月、3 个月、6 个月后的“治疗有效”和“治疗无效”患者人数。

3. 睡眠质量评分: 两组患者于治疗后 1 个月、3 个月、6 个月使用匹兹堡睡眠质量指数对其近 1 个月的睡眠质量进行评估^[12]。得分越高, 睡眠质量越差。

4. 发作频率: 记录两组患者治疗前、治疗后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月的疼痛发作频率(24 h 内疼痛发作次数)。

5. 不良反应: 将治疗后 6 个月内出现的面部不对称、口角歪斜、注射区局部肿胀、肌肉松弛、咀嚼无力、眩晕、呕吐、嗜睡和复视等不良反应进行记录。

四、统计学处理方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。在试验组和对照组的对比研究中, 两组患者性别、年龄、病程、疼痛 VAS 评分、睡眠质量评分、疼痛发作频率均

为计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。在治疗前和治疗后各时间点, 当资料符合正态分布时采用独立样本 *t* 检验, 当资料不符合正态分布时采用 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者基线资料比较

两组患者年龄差异无统计学意义 ($t = -0.462$, $P = 0.650$)。两组患者平均病程差异无统计学意义 ($t = 0.420$, $P = 0.680$, 表 1)。

表 1 20 例入选本研究的特发性三叉神经第三支疼痛患者的基线资料

组别	例数	性别(例,男/女)	年龄(岁)	平均病程(月)
试验组	10	3/7	50.4 \pm 8.6	7.4 \pm 3.6
对照组	10	3/7	52.5 \pm 11.5	6.8 \pm 2.7
<i>t</i> 值			-0.462	0.420
<i>P</i> 值			0.650	0.680

二、治疗前后疼痛 VAS 评分比较

试验组治疗前疼痛 VAS 评分为 8.4 \pm 1.0, 对照组治疗前疼痛 VAS 评分为 8.5 \pm 0.8, 两组治疗前疼痛 VAS 评分差异无统计学意义 ($t = -0.246$, $P = 0.809$)。试验组疼痛 VAS 评分在治疗后 1 h、1 个月低于对照组, 差异有统计学意义 ($t_{1h} = -2.191$, $P = 0.047$; $t_{1个月} = -2.155$, $P = 0.045$)。两组疼痛 VAS 评分在治疗后 6 h、12 h、1 周、3 个月和 6 个月差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

三、治疗前后睡眠质量评分比较

试验组治疗前睡眠质量评分为 13.5 \pm 1.8, 对照组治疗前睡眠质量评分为 15.1 \pm 1.6, 两组治疗前疼痛 VAS 评分差异无统计学意义 ($t = -2.077$, $P = 0.052$)。试验组治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月睡眠质量评分分别为 7.8 \pm 3.2、8.0 \pm 2.9、9.8 \pm 2.0。对照组治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月睡眠质量评分分别为 10.8 \pm 2.4、9.0 \pm 1.6、9.1 \pm 2.9。试验组睡眠质量评分在治疗

表 2 特发性三叉神经第三支疼痛患者治疗前后疼痛 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后						
			1 h	6 h	12 h	1 周	1 个月	3 个月	6 个月
试验组	10	8.4 \pm 1.0	0.4 \pm 0.5	0.1 \pm 0.3	0.3 \pm 0.5	4.4 \pm 1.7	2.8 \pm 3.1	3.0 \pm 2.9	6.5 \pm 2.3
对照组	10	8.5 \pm 0.8	1.2 \pm 1.0	0.2 \pm 0.4	0.6 \pm 0.8	5.4 \pm 1.4	5.1 \pm 1.4	4.0 \pm 2.1	4.7 \pm 2.0
<i>t</i> 值		-0.246	-2.191	-0.600	-0.976	-1.417	-2.155	-0.881	1.902
<i>P</i> 值		0.809	0.047	0.556	0.345	0.173	0.045	0.390	0.073

后1个月低于对照组,差异有统计学意义($t=-2.395$, $P=0.028$),在治疗后3个月、6个月差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表3 特发性三叉神经第三支疼痛患者治疗前后睡眠质量评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			1个月	3个月	6个月
试验组	10	13.5±1.8	7.8±3.2	8.0±2.9	9.8±2.0
对照组	10	15.1±1.6	10.8±2.4	9.0±1.6	9.1±2.9
t 值		-2.077	-2.395	-0.808	0.626
P 值		0.052	0.028	0.430	0.539

四、治疗前后疼痛发作频率比较

试验组治疗前疼痛发作频率为 27.2 ± 16.9 ,对照组治疗前疼痛发作频率为 29.6 ± 17.6 ,两组治疗前疼痛VAS评分差异无统计学意义($t=-0.311$, $P=0.759$)。试验组疼痛发作频率在治疗后1周、1个月和3个月均低于对照组,在治疗后6个月高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$,表4)。

表4 特发性三叉神经第三支疼痛患者治疗前后疼痛发作频率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后			
			1周	1个月	3个月	6个月
试验组	10	27.2±16.9	1.3±1.7	0.6±0.7	0.9±0.9	11.5±4.6
对照组	10	29.6±17.6	4.6±3.2	5.0±3.0	5.0±2.4	5.9±2.4
t 值		-0.311	-2.900	-4.544	-5.156	3.391
P 值		0.759	0.010	0.001	0.000	0.003

五、疗效

治疗1个月后,试验组“治疗有效”8例,对照组为5例,差异无统计学意义($P=0.350$);治疗3个月后,试验组“治疗有效”8例,对照组为7例,差异无统计学意义($P=1.000$);治疗6个月后,试验组“治疗有效”2例,对照组为6例,差异无统计学意义($P=0.170$,表5)。

表5 两组特发性三叉神经第三支疼痛患者治疗后“治疗有效”情况(例)

组别	例数	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月
试验组	10	8	8	2
对照组	10	5	7	6

六、治疗后不良反应

试验组出现轻度的口角歪斜1例,未经处理5周后自行恢复。对照组出现眩晕1例,未经处理2周后自行恢复。

讨 论

原发性头痛、三叉神经痛等慢性疼痛发病率高,现有的止痛药和预防性疗法效果尚不理想。研究发现BTX-A具有镇痛作用,BTX-A是由厌氧菌肉毒杆菌产生的有效天然毒素,它通过抑制可溶性N-乙酰马来酰亚胺敏感因子结合蛋白受体来阻止乙酰胆碱在神经肌肉接头处的释放。BTX-A治疗疱疹后神经痛、三叉神经痛和创伤后神经痛有效;BTX-A治疗糖尿病性神经病、骨盆疼痛综合征、慢性腰背痛和创伤性脊髓损伤继发的神经性疼痛可能有效^[13-14]。

研究表明,BTX-A可缓解三叉神经痛疼痛症状。目前使用BTX-A治疗三叉神经痛的注射方法包括疼痛部位和(或)扳机点皮下注射、疼痛区域肌肉注射、三叉神经第二支支配区域皮下注射、咬肌注射等^[8]。于上颌和下颌神经注射BTX-A治疗三叉神经痛,1周后疼痛强度和发作频率显著降低^[6]。有文献报道,于扳机点皮下注射BTX-A治疗三叉神经痛,81例患者在4周内治疗有效,7例患者在4~8周内治疗有效^[9]。但在BTX-A治疗后第1周内无效。罗哌卡因可通过抑制神经元钠通道来抑制神经元的兴奋和传导而发挥镇痛作用,持续时间长,是神经阻滞麻醉中的常用麻醉药^[15]。本研究试验组选用BTX-A痛点注射复合罗哌卡因神经阻滞治疗特发性三叉神经痛,效果与同类研究相比,在治疗1h后疼痛强度显著降低。罗哌卡因作用于三叉神经第三支,在治疗早期可能中断了病理性冲动的传递,打断了疼痛的恶性循环,在治疗早期有效辅助BTX-A缓解了患者疼痛。

本研究比较了BTX-A痛点注射复合罗哌卡因神经阻滞和单纯口服卡马西平治疗特发性三叉神经痛在缓解疼痛程度、改善睡眠质量以及降低疼痛发作频率等方面的效果。在缓解疼痛程度方面,试验组在治疗后1h和1个月优于对照组,这可能与试验组能较早期缓解疼痛相关;在改善睡眠质量方面,试验组在治疗后1个月优于对照组,而在治疗后3个月和6个月两组差异虽无统计学意义,但参照匹兹堡睡眠质量指数,两组睡眠质量均由治疗前的睡眠质量一般转变为睡眠质量较好,睡眠状况得到改善;在减少疼痛发作频率方面,试验组在治疗后1周、1个月和3个月优于对照组,但在治疗6个月时差于对照组,这可能与BTX-A、罗哌卡因和卡马西

平的药代动力学相关。本研究中,在治疗后1周、1个月和3个月,试验组疼痛发作频率低于对照组,证实在此期间试验组在减少疼痛发作频率方面优于对照组。但试验组单次治疗药效维持时间可能为3~6个月,而对照组为每天口服治疗,口服卡马西平第3个月和第6个月的药效差异无统计学意义,以致在第6个月试验组在减少疼痛发作频率方面差于对照组。本研究观察到试验组发生1例轻度的口角歪斜,并在5周内自行恢复,这可能与肉毒毒素阻断肌肉收缩相关。

BTX-A治疗三叉神经痛的机制尚不明确。BTX-A可能通过抑制感觉神经节内疼痛相关的神经递质,降钙素基因相关肽和P物质的释放而发挥镇痛作用^[8]。BTX-A也可能通过抑制瞬时受体电位离子通道3和瞬时受体电位香草酸亚型4的高表达而发挥镇痛作用^[16]。

本研究为单中心临床研究,涵盖范围较小,受试者的数量受到一定限制,今后的多中心临床研究将使结论更具说服力。

综上所述,BTX-A痛点注射复合罗哌卡因神经阻滞可有效缓解特发性三叉神经痛,可明显改善患者的睡眠状况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalgia*, 2018, 38(1): 1-211. DOI:10.1177/0333102417738202.
- [2] 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. DOI:10.1186/s10194-017-0793-3.
- [3] Chang B, Zhu W, Li S. Effects of Depression and Anxiety on Microvascular Decompression Outcome for Trigeminal Neuralgia Patients [J]. *World Neurosurg*, 2019, 128: e556-e561. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.194.
- [4] Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia [J]. *Drugs*, 2018, 78(14): 1433-1442. DOI: 10.1007/s40265-018-0964-9.
- [5] Meng F, Peng K, Yang JP, et al. Botulinum toxin - A for the treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 2343-2351. DOI: 10.2147/JPR.S168650.
- [6] Türk Börü Ü, Duman A, Bölük C, et al. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6 - Month follow - up [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(39): e8133. DOI: 10.1097/MD.00000000000008133.
- [7] Liu J, Xu YY, Zhang QL, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia [J]. *Pain Res Manag*, 2018, 2018: 7365148. DOI: 10.1155/2018/7365148.
- [8] Guardiani E, Sadoughi B, Blitzer A, et al. A new treatment paradigm for trigeminal neuralgia using Botulinum toxin type A [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(2): 413-417. DOI: 10.1002/lary.24286.
- [9] Li S, Lian YJ, Chen Y, et al. Therapeutic effect of Botulinum toxin - A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up [J]. *J Headache Pain*, 2014, 15: 43. DOI: 10.1186/1129-2377-15-43.
- [10] Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al. 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]. *J Headache Pain*, 2014, 15: 65. DOI: 10.1186/1129-2377-15-65.
- [11] 耿雪霏,高润涛. 罗哌卡因用于下颌阻生智齿拔除麻醉效果观察 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2016, 9(8): 476-479. DOI: 10.7504/kq.2016.08.007.
- [12] Pilz LK, Keller LK, Lenssen D, et al. Time to rethink sleep quality: PSQI scores reflect sleep quality on workdays [J]. *Sleep*, 2018, 41(5). DOI: 10.1093/sleep/zsy029.
- [13] Sandrini G, De Icco R, Tassorelli C, et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 38. DOI: 10.1186/s10194-017-0744-z.
- [14] Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review [J]. *Toxicon*, 2018, 147: 120-128. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017.
- [15] Liu Z, Jiang M, Xu T, et al. Analgesic effect of Ropivacaine combined with Dexmedetomidine on brachial plexus block [J]. *BMC Anesthesiology*, 2018, 18(1): 107. DOI: 10.1186/s12871-018-0570-0.
- [16] Zhang Y, Su Q, Lian Y, et al. 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 [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(10): 735-740. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001268.

(收稿日期:2019-11-15)

(本文编辑:王嫚)