

· 综述 ·

A型肉毒毒素在妊娠期的应用和安全性研究进展



刘雅楠, 程虹

武汉大学中南医院药学部 (武汉 430071)

【摘要】 A型肉毒毒素已广泛用于疾病治疗与美容塑形, 其中育龄女性是使用A型肉毒毒素的重点人群, 关于该药物的妊娠期用药咨询逐渐增多, 但该药物在妊娠期的应用和安全性研究国内报道较少。本文综述国内外妊娠期和孕前使用A型肉毒毒素的病例报道和临床研究, 以及妊娠期肉毒毒素中毒的妊娠结局, 讨论A型肉毒毒素在妊娠期使用的安全性和局限性。研究显示, 妊娠期患者使用A型肉毒毒素可缓解症状, 效果较好, 可使患者避免妊娠期手术或使用安全性较低的药物。妊娠期暴露于A型肉毒毒素并未增加胎儿的出生缺陷发生率。肉毒毒素中毒的妊娠期患者应及时给予肉毒杆菌抗毒素治疗。基于目前的研究数据建议, 在充分告知患者用药风险后, A型肉毒毒素可作为治疗药物在妊娠期使用。

【关键词】 A型肉毒毒素; 妊娠期安全性; 出生缺陷; 肉毒杆菌抗毒素

【中图分类号】 R 979.9 **【文献标识码】** A

Research progress on the application and safety of botulinum toxin type A during pregnancy

LIU Yanan, CHENG Hong

Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: CHENG Hong, Email: chenghong@znhospital.cn

【Abstract】 Botulinum toxin type A has been widely used in disease treatment and cosmetic shaping. Women of childbearing age are the key population using botulinum toxin type A. Consultations about this drug are gradually increasing, but domestic reports on the application and safety during pregnancy are relatively rare. This study reviews the case reports of using botulinum toxin type A during pregnancy and before pregnancy, as well as pregnancy outcomes of botulinum toxin poisoning during pregnancy, discussing the safety and limitations of using botulinum toxin type A during pregnancy. The study showed when used in pregnancy at therapeutic doses, botulinum toxin type A has good effects on patients and can alleviate the patients' symptoms. Patients can avoid surgery or using drugs with lower safety during pregnancy. Exposure to botulinum toxin type A during pregnancy does not increase the incidence of fetal defects. Botulinum antitoxin should be given promptly to pregnant women with botulinum toxin type A poisoning. According to the current research data, it is suggested that botulinum toxin type A can be used as a therapeutic agent during pregnancy after fully informing patients of the risks of medication.

【Keywords】 Botulinum toxin type A; Safety in pregnancy; Birth defects; Botulinum antitoxin

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409081

基金项目: 中国毒理学会临床毒理专项 (CST2020CT302)

通信作者: 程虹, 博士, 主任药师, Email: chenghong@znhospital.cn

A型肉毒毒素 (botulinum toxin type A, BoNT-A) 是一类作用于神经肌肉接头的细菌外毒素, 在治疗剂量下, 该药物是治疗斜视、局灶性肌张力障碍、肢体痉挛等疾病的首选药物, 也广泛用于美容塑型^[1-2]。随着我国人民物质生活水平提高和医疗条件的提升, 育龄期女性在妊娠期或孕前暴露于 BoNT-A 的人数增加, 且由于人们的文化程度提升, 更加重视优生优育, 因此与 BoNT-A 暴露相关的药物咨询随之增加。同时, BoNT-A 中毒也可能对母体和胎儿造成严重影响。然而, BoNT-A 上市至今, 妊娠期安全数据尚不明确, 因妊娠期或备孕期间通常被排除在 BoNT-A 临床试验之外, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 对该药的妊娠分级为 C 级, 即妊娠期只有在益处大于潜在风险时才可使用。但 BoNT-A 的适应证, 如慢性偏头痛, 在育龄女性中发病率较男性更高^[3], 因此对 BoNT-A 在妊娠期的安全性研究有重要意义。目前国外仅有少量妊娠期使用该药物治疗疾病的病例报道, 样本量小, 而国内鲜有对该药妊娠期使用安全性的研究, 有关妊娠期妇女 BoNT-A 中毒的妊娠结局报道更少。本文综述近年国内外妊娠期和孕前使用 BoNT-A 治疗的病例报道, 以及妊娠期 BoNT-A 中毒的治疗方案和妊娠结局, 讨论 BoNT-A 在妊娠期使用的安全性和局限性, 以及该药物对子代的短期和长期影响, 为妊娠期和备孕期间女性安全用药及药学科门诊咨询提供参考。

1 肉毒毒素的分类

肉毒杆菌又称肉毒梭状芽胞杆菌, 是一种革兰阳性厌氧芽胞菌, 广泛分布于自然界中, 其在繁殖过程中产生的毒素即为肉毒毒素 (botulinum toxin, BoNT), 根据毒素抗原性不同分为 8 个亚型, 以 A 型和 B 型最为常见, 除 C2 属细胞毒素外, 其他都是神经毒素, 其中 A 型毒力最强^[4-5]。

自从 1989 年美国 FDA 批准了第一个用于人类治疗用途的 BoNT 类药品, 目前 FDA 已批准了 6 种 BoNT 类药品。目前在国内外批准使用的 BoNT 类药品有 4 种, 活性成分均为 BoNT-A。BoNT-A 分子由神经毒素或神经毒素加神经毒素辅助蛋白 (neurotoxin-associated proteins, NAPs) 构成, 其

中神经毒素为 BoNT-A 活性成分, 相对分子质量约为 150 kDa, 部分产品因含 NAPs, 相对分子质量为 400~900 kDa。由于 NAPs 在临床使用时经 0.9% 氯化钠注射液稀释会迅速与神经毒素解离, 因此是否结合 NAPs 对不同 BoNT-A 的临床疗效影响不大^[6]。由于不同 BoNT 产品之间生产工艺和效价测定方法存在差异, 因此不认为计量单位标识相同的产品之间是等效的, 不建议不同 BoNT 之间进行简单的剂量换算^[5,7]。

2 BoNT-A 的药理作用

BoNT 作用于神经肌肉接头, 通过阻断乙酰胆碱从运动终末的释放从而阻碍骨骼肌收缩。同时, BoNT 的作用并不局限于神经肌肉接头的胆碱能末梢, 它对周围和中枢神经系统化学突触的神经传递也有广泛影响^[8]。目前 BoNT 国内外批准的适应证主要为眼睑痉挛、斜视、面部痉挛、颈肌张力障碍、偏头痛、神经源性膀胱过度活动、成人上下肢痉挛、成人流涎、皱纹、儿童下肢痉挛等^[9]。

FDA 的妊娠期用药分级中, BoNT-A 为 C 级, 即: 动物研究中已观察到对胎仔有危害 (致畸或胚胎死亡), 但缺乏人类妊娠期临床对照研究; 或尚无动物及人类妊娠期使用药物的研究结果。此类药物仅在权衡益处大于对胎儿的危害时方可使用^[10]。国内批准使用的多种注射用 BoNT-A 说明书均不推荐妊娠期使用, 除非获益大于胎儿潜在风险。动物实验^[9]观察到该药物可导致生育力降低、黄体数减少、早期胚胎死亡率增加、死产、胎仔体重减轻、骨化减少和母体毒性 (流产、早产、母体死亡)。在人类使用数据中, 肌肉注射推荐剂量的情况下, BoNT-A 预计不会进入体循环; 此外, 研究表明, 大于 500 Da 的分子不能穿过胎盘屏障, 而 BoNT-A 的相对分子质量远大于 500 Da, 因此其既不可能穿过胎盘屏障, 也不可能存在于母胎界面。然而, 虽然暂无关于孕妇肌肉注射 BoNT-A 后全身扩散的数据, 但有证据^[11]表明, 在实验条件下, 该药物对远端中枢神经系统有影响。基于这些研究报道, 妊娠期使用该药物是否会对母体子宫肌层或胎儿肌肉活动产生影响, 以及是否对中枢神经系统神经递质释放和大脑发育有长期影响, 目前尚无明确依据^[12]。

3 BoNT-A在妊娠期的治疗应用

3.1 妊娠期斜视的治疗

斜视是一种常见的疾病，影响约5%的人口^[13]，可由多种损伤引起，如眼外肌或眼眶解剖发育异常、眼外肌神经输入受损、未矫正的屈光不正或遗传因素。斜视的后遗症可能包括视力模糊、复视、深度知觉受损，以及幼儿弱视。BoNT-A在1989年首次被美国FDA批准用于治疗斜视，目前已被公认和接受为许多类型斜视手术的辅助和替代方法^[13]，且已有研究^[14]表明BoNT-A在不同类型斜视中治疗的成功率为13.3%~75%。2010年的病例报道^[15]显示，1例17岁女性患者因弱视和斜视接受眼部肌肉注射BoNT-A治疗，第1次注射后斜视和弱视均有改善，但在接受第2次BoNT-A 2.5 IU注射后3 d发现已怀孕，遂停止BoNT-A治疗，后足月分娩健康婴儿，患者停药期间斜视和弱视情况加重，产后继续注射BoNT-A治疗。该报道认为，妊娠期使用BoNT-A治疗斜视相对安全，效果良好，但仍建议使用前排除怀孕的可能。

3.2 妊娠期节段性肌张力障碍的治疗

肌张力障碍是一种运动障碍，其特征是间歇性或持续的自主肌肉收缩。颈部肌张力障碍是最常见的局灶性肌张力障碍类型，通常以颈部和头部的异常运动和姿势为特征。这种终生疾病会严重影响个体的心理和生理功能以及日常生活。BoNT-A注射和深部脑刺激这两种治疗方案对符合条件的患者具有显著的临床益处^[16]。局部注射BoNT-A可安全有效治疗局灶性和节段性肌张力障碍。

1例较为罕见的病例，节段性肌张力障碍病史10年的38岁重度颈肌张力障碍患者在妊娠早、中、晚期，每3个月定期注射BoNT-A 200 IU治疗。该患者在一次注射BoNT-A 200 IU后12周发现怀孕，孕10周（BoNT-A治疗后2周）流产。但此次流产是先天性无胚胎妊娠所致，报告者认为很可能与BoNT-A注射无关。患者接受BoNT-A治疗后症状缓解约80%，第2次怀孕16周和29周时又接受了2次BoNT-A 200 IU注射治疗。胎儿在妊娠38周时通过剖宫产分娩，体型较大，新生儿Apgar评分为10/10/10。在3年的随访期内，婴儿运动和认知发育一切正常。分娩后，患者没有母乳喂养，继续进行BoNT-A治疗，剂量和周

期与怀孕前相同^[12]。

另1例39岁患有节段性肌张力障碍患者在5年时间内每3个月给予BoNT-A 170 IU注射治疗，最后一次治疗在怀孕后2周，由于不知该药物是否影响胎儿生长发育，患者停用该药，但在妊娠16周（停药14周）后再次出现了严重的肌张力障碍和疼痛痉挛，随即恢复BoNT-A 100 IU注射治疗，颈肌张力障碍改善50%。该患者在妊娠早、中期均接受BoNT-A治疗，由于妊娠期肌张力障碍症状加重，该患者在妊娠37周时接受剖宫产手术，新生儿Apgar评分为6/7/8。患者没有母乳喂养。随访3年发现，该儿童的运动和认知发育正常^[12]。

以上2例患者均在注射BoNT-A后发现怀孕，且在妊娠期继续接受BoNT-A治疗。研究者认为只有在慎重考虑潜在风险和益处并经过详细患者用药教育和知情同意的情况下，才能在妊娠期继续BoNT-A治疗。

3.3 妊娠期慢性偏头痛的治疗

偏头痛在育龄妇女中较为常见，但妊娠期口服药物预防的安全性和有效性证据有限，美国妇产科医师学会^[17]建议，妊娠期可使用非甾体抗炎药作为一线方案治疗难治性偏头痛，但由于可能会对胎儿产生不良影响，应限制非甾体抗炎药在妊娠中期使用。因此，部分育龄女性患者或临床医生可能选择在妊娠期停止或避免使用预防性药物。

英国一项关于孕前和妊娠期接受BoNT-A治疗的前瞻性研究^[18]报道了2010—2019年的45例患者接受BoNT-A治疗后的妊娠结局。所有患者在受孕日前3个月内均接受过BoNT-A治疗。确认怀孕后，32例患者继续在妊娠期接受BoNT-A治疗，而另13例患者停止治疗。除治疗组中1例流产外，所有患者均足月产下健康婴儿，所有新生儿出生体重正常，无先天畸形。流产患者第一次怀孕在孕早期流产，此次流产后继续使用BoNT-A治疗，4个月后该患者再次怀孕，整个孕期持续使用BoNT-A，后足月生产健康婴儿。该研究认为治疗剂量的BoNT-A对妊娠结局没有影响。然而研究中96%的患者接受BoNT-A治疗发生在受孕前或妊娠前3个月，妊娠中、晚期注射BoNT-A的影响尚缺少参考资料。此外，研究中并未记录患者接受BoNT-A的剂量，因此虽然

45 例患者并未出现显著的不良反应,但由于研究存在例数少、记录缺失等局限性,尚不足以得出妊娠期接受 BoNT-A 治疗偏头痛安全的结论。

2014 年文献^[19]报道 1 例有 10 年频繁偏头痛病史的 26 岁女性患者,孕前使用 BoNT-A 治疗疾病。此前患者尝试过多种药物治疗,包括萘普生、布洛芬、酮咯酸、佐米曲坦、舒马曲坦,以及使用普萘洛尔和美托洛尔作为预防药物,但效果均不理想,未缓解症状。改为定期注射 BoNT-A 治疗后,患者头痛频率由每周 4~5 次降至每月 1 次,治疗约 1 年 9 个月后患者发现已怀孕,后停止使用 BoNT-A,改用标准方案治疗,药物包括异丙嗪、甲氧氯普胺等,但治疗无效,孕 18 周时重新开始注射 BoNT-A,剂量为 71 U,再次使用 BoNT-A 后头痛得到缓解,胎儿未见宫内发育迟缓,后患者足月分娩,新生儿肌张力良好,无需特殊护理。此后随访 6 年,该儿童神经肌肉发育正常,无认知缺陷。研究者认为,该病例提示 BoNT-A 是一种耐受性良好的偏头痛预防药物,对母亲和胎儿可能都是安全的,长期随访未见子代出现短期或长期并发症,可用于其他标准治疗方案无效而 BoNT-A 治疗获益的妊娠期偏头痛患者。

3.4 妊娠期带状疱疹后神经痛的治疗

妊娠期带状疱疹很少见,发病率约为妊娠人群的 1/20 000,治疗方式包括抗癫痫药物、抗抑郁药物和各种外科手术。在疱疹急性期使用阿昔洛韦可降低带状疱疹后遗神经痛的风险,但美国疾病控制与预防中心不建议在非致命性感染时或妊娠期间使用阿昔洛韦治疗。2 例妊娠期患者分别在孕 28 周和孕 32 周出现带状疱疹,均使用 BoNT-A 500 IU 皮下注射治疗,分别在给药 1 周、2 周、4 周、8 周、12 周和 16 周后,采用视觉模拟量表评分测量 BoNT-A 对疼痛的影响。2 例患者初始评分为 9 分和 10 分,治疗 4 周后评分均降为 5 分,治疗 16 周后评分均为 1 分,表明疼痛明显改善。2 例患者除注射部位出现轻微红斑(7 d 后消退)外,未观察到其他不良反应。2 例患者均产下健康婴儿^[20]。病例报道显示妊娠期间使用 BoNT-A 治疗带状疱疹后遗神经痛,可显著减轻疼痛,效果明显。BoNT-A 治疗可避免使用可能对胎儿有害的止痛药和抗癫痫药。2 例患者均在孕晚期注射 BoNT-A,并未对胎儿产生影响。

3.5 妊娠期慢性盆腔疼痛的治疗

慢性盆腔疼痛是一种常见的多因素疾病,影响全球 6%~27% 的 18~50 岁女性。近 20 年前,人们首次报道将 BoNT-A 注射到阴道前壁肌肉中用于治疗阴道痉挛,从此认识到 BoNT-A 可作为治疗慢性盆腔疼痛的药物^[21-22]。一项旨在评价 BoNT-A 盆底肌肉注射治疗女性慢性盆腔疼痛疗效的 Meta 分析^[23]显示,BoNT-A 治疗可降低慢性盆腔疼痛女性患者的疼痛水平,改善生活质量,女性慢性盆腔疼痛患者注射 BoNT-A 后,非月经期盆腔疼痛明显减轻。Abbott 等在 2006 年开展了一项双盲、随机、安慰剂对照试验,共纳入 30 例女性患者,均表现为持续 2 年以上的慢性盆腔疼痛和盆底肌肉痉挛,每次盆底肌内注射 BoNT-A,治疗剂量为 80 IU。已知该研究中有 4 例女性患者怀孕,注射 BoNT-A 到最后 1 次月经的时间约在 4 d 到 14 周之间。4 例怀孕病例中有 1 例注射后出现轻至中度压力性尿失禁,但妊娠期间病情未出现进展。1 例通过剖宫产分娩婴儿,婴儿患有室间隔缺损,合并先天性髋关节脱位。尚不清楚是否由 BoNT-A 治疗引起。2 例妊娠期间无并发症发生,且通过阴道分娩了足月健康的婴儿。该研究认为暂无 BoNT-A 相关盆底肌内注射使用的安全性数据,该研究中盆底肌内注射 BoNT-A 是否会对阴道分娩产生影响尚无法评价,因此不建议在妊娠期接受 BoNT-A 盆底肌内注射治疗慢性盆腔疼痛^[21,24]。

3.6 妊娠期贲门失弛缓症的治疗

贲门失弛缓症是一种罕见的食道动力障碍,妊娠期的贲门失弛缓症更为罕见,其特征为食道蠕动丧失,最突出的症状是吞咽困难,贲门失弛缓症偶尔会伴随营养不良综合征。贲门失弛缓症与孕产妇营养不良甚至死亡、早产、胎儿生长受限和胎儿死亡有关^[25]。该疾病的许多药物治疗方案在妊娠期禁用或患者难以耐受,且由于对胎儿存在潜在风险,通常避免妊娠期选择手术治疗。泰国报道 1 例孕晚期使用 BoNT-A 治疗贲门失弛缓症的病例,该患者孕 18 周开始出现进行性吞咽困难,由于严重营养不良,出现胎儿生长受限,孕 33 周时给予全肠外营养。治疗方案包括提前终止妊娠后手术干预、暂时性气动扩张和括约肌内注射 BoNT。患者选择临时治疗以延长妊娠时间,接受局部注射 BoNT-A 共 80 IU。治疗后该

患者吞咽功能迅速改善，母体和胎儿体重开始增加，超声检查提示 BoNT-A 治疗后胎儿生长正常。孕 36 周时婴儿出生，呼吸活跃，肌张力正常。该患者未进行母乳喂养，且分娩后至少 6 周内没有复发吞咽困难症状^[26]。另外 1 例 23 岁女性患有严重的药物难治性贲门失弛缓症，约在孕 14 周时下食道括约肌注射 BoNT-A 共 100 IU，吞咽困难症状明显缓解，且体重增加，并足月生产健康女婴，婴儿未出现并发症。但患者吞咽困难症状数月后复发，最终手术治愈^[27]。上述病例报道显示，选择注射 BoNT-A 可避免妊娠期的手术和麻醉风险，延长妊娠时间，有利于母体和胎儿恢复营养摄入，且治疗效果持续时间可维持数月至数月不等，未见对胎儿产生不利影响，可作为治疗贲门失弛缓症的一种安全的临时性替代疗法。

4 妊娠早期 BoNT-A 意外暴露的药学咨询

随着经济的快速发展，人们对医疗美容的追求也不断提升，近年来在药学咨询门诊中，关于妊娠早期或受孕前意外暴露于 BoNT-A 的药物咨询增加，多数为使用美容项目后发现怀孕，咨询是否对继续妊娠有影响的相关问题。我国一项对 2016 年 3 月至 2020 年 9 月共 8 408 次门诊妊娠期用药咨询的分析研究^[28]中，有 6 例次咨询了意外暴露于含 BoNT 的医美产品，占比 0.07%。另一项对 2017 年 1 月至 2023 年 3 月在杭州市妇产科医院就诊的妊娠期或末次月经前 3 个月内 BoNT-A 暴露女性开展的回顾性研究^[29]，分析了 17 例 BoNT-A 暴露女性患者的妊娠结局，其中 9 例用药剂量为 10~100 U，其余患者药物剂量不详。17 例患者中 9 例要求早期人工流产，剩余 8 例已知妊娠结局，其中 7 例为足月顺产或剖宫产，新生儿状况良好，1 例因孕 25 周发现胎儿唇裂而选择流产，出生缺陷比例为 12.5%。而 2016 年的一项前瞻性研究^[3]显示，妊娠期暴露于 BoNT-A 的胎儿出生缺陷发生率为 2.7%，与普通人群的发生率相当。尽管该研究的出生缺陷率高于 2016 年研究的结果，但考虑到可能存在的结果偏倚等原因，研究者仍认为妊娠期暴露于 BoNT-A 很可能是安全的。但研究样本量较少，且过半患者在咨询 BoNT-A 安全性后选择终止了妊娠，该结论仍需进一步研究证实。建议育龄女

性接受 BoNT-A 治疗后应严格避孕 3~6 个月；对妊娠期或妊娠前 3 个月内意外暴露或必须使用 BoNT-A 治疗者，可考虑继续妊娠，同时应明确告知风险并规律产检。

5 妊娠期暴露于治疗剂量 BoNT-A 的妊娠结局研究

美国研究团队发布了 1990—2018 年妊娠期或受孕前 3 个月使用 BoNT-A 治疗女性患者的安全性累积数据^[30]，数据来源为 Allergan 全球安全数据库，是目前最新且纳入病例最多的相关研究。该研究共纳入 913 例妊娠女性，其中 397 例已知妊娠结局，使用 BoNT-A 的主要原因为美容（35.3%）、偏头痛和头痛（30.3%）、运动障碍（12.1%）。397 例已知妊娠结局的病例中，195 例来自前瞻性研究，202 例来自回顾性研究，共 242 例已知给药剂量，其中超过 90% 的病例剂量小于 250 U。

来自前瞻性研究的 195 例妊娠女性，22.6% 在受孕前 3 个月使用 BoNT-A，72.9% 在妊娠早期使用 BoNT-A，4.6% 在妊娠中晚期使用 BoNT-A。该组共生产 197 例胎儿，152 例（77.2%）活产，其中 3 例为早产。45 例（22.8%）胎儿流产，其中 32 例为自然流产，13 例为择期人工流产，择期人工流产中有 2 例为妊娠早期暴露胎儿缺陷（胎儿胼胝体发育不全和唐氏综合征）。在 152 例活产胎儿中，148 例（97.4%）结局正常，4 例胎儿异常，包括 1 例重大出生缺陷（先天性室间隔缺损，但无需干预），2 例轻度胎儿缺陷（胎儿马蹄内翻足和心脏杂音），1 例出生并发症（霍纳综合征）。在已知胎儿缺陷和 BoNT-A 暴露时间的患者中，1 例为受孕前暴露（先天性室间隔缺损，但无需干预），2 例为妊娠早期暴露（胎儿马蹄内翻足和心脏杂音）。

来自回顾性研究的 202 例妊娠女性，7.7% 在受孕前 3 个月使用 BoNT-A，85.8% 在妊娠早期使用 BoNT-A，6.3% 在妊娠中晚期使用 BoNT-A。该组共生产 207 例胎儿，160 例（77.3%）活产，其中 1 例为早产。47 例（22.7%）胎儿流产，其中 40 例自然流产，7 例择期人工流产。择期人工流产中 2 例胎儿缺陷（胎儿唐氏综合征和胼胝体发育不全）。活产的 160 例胎儿中，155 例结局正常（96.9%），5 例胎儿异常，包括 3 例重大出

生缺陷（膈疝、唇腭裂和胎儿气管食管瘘/食管闭锁），1 例轻度胎儿缺陷（胎儿喉软骨软化病），1 例重大不良事件（脑肿瘤）。在已知胎儿缺陷和暴露时间的患者中，1 例受孕前暴露（胎儿喉软骨软化病），2 例妊娠早期暴露（胎儿气管食管瘘/食管闭锁和脑肿瘤）。

该研究中总的胎儿缺陷发生率为 2.6%，重大胎儿缺陷发生率为 0.7%，活产婴儿中主要出生缺陷率 0.7%，并未高于一般人群的数据。在已知暴露时间的人群中，孕前期暴露的胎儿缺陷患病率为 3.1%，孕早期暴露为 2.0%，活产胎儿和自然流产胎儿接触 BoNT-A 的时间和剂量等比较差异无统计学意义。胎儿重大缺陷包括先天性室间隔缺损、胼胝体发育不全（先天性中枢神经系统异常）、唐氏综合征（胎儿染色体异常）、气管食管瘘和食管闭锁、唇裂和腭裂、膈疝、神经管缺陷。妊娠期 BoNT-A 暴露后，活产胎儿的主要缺陷患病率与普通人群中报告的比例一致。

6 妊娠期 BoNT 中毒和治疗

BoNT 中毒最常见症状为吞咽困难，视物模糊，言语不清、说话困难、声音嘶哑等发音异常，胃肠道症状，口干，呼吸急促以及复视，早期临床诊断至关重要，早期给予肉毒杆菌抗毒素（botulinum antitoxin, BA）可以阻止 BoNT 导致的下行性麻痹进展并预防呼吸衰竭^[31-32]。妊娠期女性 BoNT 中毒的体征和症状与非妊娠期相同^[32]，孕妇的功能性残余肺活量减少，耗氧量增加，因此呼吸急促可能会迅速发展为呼吸衰竭，与非妊娠期患者相比，妊娠期女性因咽部水肿、鼻腔水肿、喉部生理改变等导致插管困难、插管失败、误吸和症状加重的风险增加^[33]。通常食源性暴露是妊娠期 BoNT 中毒的最常见原因，但也可能来自其他暴露来源，如伤口感染。

2018 年国内报道 1 例妊娠期意外暴露于食物来源 BoNT 的中毒病例^[34]，患者 29 岁孕 17 周，因食物中毒出现头晕眼花、视物模糊、呼吸困难及恶心呕吐等症状，随病情进展出现眼睑下垂、四肢无力及呼吸功能衰竭，血液标本检测明确诊断为 BoNT 中毒。经气管插管器械通气、连续肾脏替代疗法、A 型 BA 等治疗后患者肌力恢复不明显，病情反复，脱机困难，连续使用呼吸机 120 d。治疗期间患者多次行床旁胎儿彩

超检查，胎儿未见明显异常；后为治疗目的行利凡诺羊膜腔引产，引产后患者腹胀减轻，全身肌力明显恢复，逐渐顺利脱机。医师推测引产后肌力明显恢复的原因可能为：引产后减轻了胸腹腔压力，且减轻了腹胀、肠壁水肿，有利于肠内营养，从而加速全身状态恢复。患者中毒时孕 17 周，胎儿已过神经心血管发育关键时期，且多次彩超均无异常，优先选择了保留胎儿的治疗方案，但为挽救母体生命选择终止妊娠，患者最终顺利出院。

美国的一项关于妊娠期 BoNT 中毒的回顾性研究^[35]报道了 2 例妊娠早期中毒，3 例妊娠中期中毒，11 例妊娠晚期中毒，和 1 例产后中毒的案例，BoNT 亚型包括 A、B 和 E 3 种。中毒患者中 10 例与食源性接触有关，2 例由伤口感染导致，5 例原因不明。11 例中毒女性均发生进行性的神经恶化和呼吸衰竭。患者中 4 例为不良结局，包括 2 例死亡和 2 例植物人状态。妊娠结局中，12 例新生儿无死亡或先天性 BoNT 中毒病例报告，亦无 BoNT 相关神经系统症状，有 6 例早产，但不确定是否与 BoNT 中毒相关。11 例接受 BA 治疗的患者均未发现与 BA 治疗有关的不良母婴事件。该研究中 2 例患者在中毒症状出现 72 h 内接受 BA 治疗，均在 15 d 内康复出院，且继续妊娠，胎儿足月生产；9 例中毒症状出现 72 h 后接受 BA 治疗的患者中，超半数需气管插管或长期通气治疗。研究中未发现使用 BA 治疗会导致围产期不良结局，这一结果支持在妊娠期 BoNT 中毒后尽快给予 BA 的方案，疑似 BoNT 中毒的孕妇应与非孕妇一样接受 BA 治疗^[31]。

7 结语

妊娠期是母体、胎盘、胎儿组成特殊生物学和药理学整体的时期，很多药物生理学参数发生改变，但由于药物的潜在伤害、伦理因素、胎儿风险、成本因素和孕妇对临床试验的风险的担忧，妊娠期女性通常被排除在药物临床试验之外^[36]。因此，BoNT-A 在妊娠期安全性数据目前较少。

根据病例报道和数据库分析，大部分研究者认为妊娠期治疗剂量下 BoNT-A 对母体和胎儿利大于弊，妊娠期停用 BoNT-A 治疗可能造成疾病复发，对母体和胎儿造成更大的影响，如母体的营养不良、疼痛，胎儿生长受限等，同时为了控

制母体的疾病可能需要使用已知妊娠期安全性较低的药物，或接受手术治疗，胎儿不良结局风险增加，因此在充分告知患者用药相关风险的情况下，妊娠期可以继续使用 BoNT-A 治疗，孕妇可避免手术或使用妊娠期安全性较低的药物，BoNT-A 未影响胎儿的正常生长发育。且 29 年期间妊娠期暴露数据分析也显示妊娠期使用 BoNT-A 的女性活产胎儿的出生缺陷率与一般人群相似，支持 BoNT-A 在妊娠期安全性较好的观点^[30]。但也有研究者认为由于该药物对阴道分娩的影响数据不足，不建议在妊娠期使用 BoNT-A 用于治疗慢性盆腔痛，备孕期女性应避免孕 3~6 个月。妊娠期 BoNT-A 中毒后尽快给予 BA 治疗，缓解母体的疾病进展，有利于继续妊娠，未发现 BA 对胎儿的不良影响。

然而关于妊娠期使用 BoNT-A 的研究也存在一定局限性：①多数病例的详细信息不完整，如缺少明确用药剂量和用药时间，剂量单位不统一，缺乏高质量临床研究；②大多数病例的其他用药情况或合并症等相关变量不明确，对妊娠结局的分析结果不明确，无法判断是否由 BoNT-A 暴露导致妊娠结局改变；③多数 BoNT-A 暴露数据来自妊娠早期或受孕前 3 个月，而妊娠中晚期暴露的病例报道较少，且有部分患者选择终止妊娠，无法判断药物的影响，因此妊娠中晚期安全性参考资料仍不足；④目前数据大部分来源于国外数据库中因美容原因暴露于 BoNT-A 的病例，大部分病例的剂量小于 200 U，无法估计更高治疗剂量对母体和胎儿的影响，各研究对 BoNT-A 安全性分析的普适性尚待评估；⑤对暴露于 BoNT-A 的活产胎儿的结局通常仅限于生产时，缺少出生后较长时间的随访，药物对胎儿的长期影响尚不清楚；⑥不同厂家的 BoNT-A 产品并非完全等效，尚不清楚不同 BoNT-A 产品在妊娠期的安全性是否完全相同。目前病例资料数据主要来源于国外数据库，我国的文献报道极少，国产 BoNT-A 产品的妊娠期数据更少。这些因素都导致目前 BoNT-A 说明书均不推荐妊娠妇女使用，仅在确保获益大于对胎儿的潜在风险时方可选用。故妊娠期间使用 BoNT-A 治疗需患者知情同意，并对胎儿或新生儿的生长发育情况做长期回访，进一步监测该药物的妊娠期安全性。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 邢子闻, 潘丽珍, 靳令经. A 型肉毒毒素治疗作用效能对比的研究进展 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2023, 19(1): 21-28. [Xing ZW, Pan LZ, Jin LJ. Progress in comparative study on therapeutic efficacy of botulinum toxin A[J]. Journal of Neurology and Neurorehabilitation, 2023, 19(1): 21-28.] DOI: [10.12022/jnmr.2021-0093](https://doi.org/10.12022/jnmr.2021-0093).
- 2 国家整形美容质控中心注射美容专业学组. 颈部注射美容中国专家共识 (2024 版) [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(6): 1289-1300. [Professional Panel on Injection Aesthetics, National Quality Control Center for Plastic and Aesthetic Surgery. Consensus of Chinese experts on neck injection aesthetics (2024 Edition)[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2024, 15(6): 1289-1300.] DOI: [10.12290/xhyzz.2024-0617](https://doi.org/10.12290/xhyzz.2024-0617).
- 3 Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(2): 179-187. DOI: [10.1002/pds.3920](https://doi.org/10.1002/pds.3920).
- 4 张福荣, 罗华菲, 张成豪, 等. 肉毒毒素的临床应用与剂型研究进展 [J]. 世界临床药物, 2016, 37(4): 283-288. [Zhang FR, Luo HF, Zhang CH, et al. Clinical application of botulinum toxin and its formulation[J]. World Clinical Drugs. 2016, 37(4): 283-288.] DOI: [10.13683/j.wph.2016.04.016](https://doi.org/10.13683/j.wph.2016.04.016).
- 5 中国医师协会皮肤科分会注射美容学组, 广东省医师协会皮肤科医师分会皮肤美容与外科学组. 肉毒毒素注射在皮肤美容中应用的专家共识 (2023 版) [J]. 中国美容医学, 2023, 32(11): 1-9. [China Dermatologist Association Aesthetic Injection Group, Dermatologists Branch of Guangdong Medical Doctors Association Dermatology and Surgery Group. Consensus recommendations on aesthetic use of botulinum toxin (2023 edition)[J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2023, 32(11): 1-9.] DOI: [10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.006008](https://doi.org/10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.006008).
- 6 白成祥, 何明芬, 蒋延凤. A 型肉毒毒素产品差异研究进展 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2023, 34(10): 640-643. [Bai CX, He MF, Jiang YF. Research progress on product differences of botulinum toxin type A[J]. Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery, 2023, 34(10): 640-643.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7040.2023.10.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7040.2023.10.019).
- 7 Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence[J]. Biologics, 2014, 8: 227-240. DOI: [10.2147/BTT.S65603](https://doi.org/10.2147/BTT.S65603).
- 8 Choudhury S, Bake MR, Chatterjee S, et al. Botulinum toxin: an update on pharmacology and newer products in development[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(1): 58. DOI: [10.3390/toxins13010058](https://doi.org/10.3390/toxins13010058).
- 9 Botox: Package insert/Prescribing info[DB/OL]. (2024-11-04) [2025-01-26]. <https://www.drugs.com/pro/botox.html>.
- 10 张川, 张伶俐, 王晓东, 等. 全球妊娠期用药危险性分级系统的比较分析 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(3): 234-238. [Zhang C, Zhang LL, Wang XD, et al. A comparative study of risk classification systems for drug use during pregnancy[J]. Chinese

- Pharmaceutical Journal, 2016, 51(3): 234–238.] DOI: [10.11669/cpj.2016.03.018](https://doi.org/10.11669/cpj.2016.03.018).
- 11 Palomar FJ, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(1): 54–60. DOI: [10.1016/j.clinph.2011.05.032](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.032).
- 12 Krug H, Krause P, Kupsch A, et al. Safe administration of botulinum toxin type A injections during pregnancy: a report of two cases[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2015, 2(2): 187–189. DOI: [10.1002/mdc3.12135](https://doi.org/10.1002/mdc3.12135).
- 13 Bort-Marti AR, Rowe FJ, Ruiz SL, et al. Botulinum toxin for the treatment of strabismus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 3(3): CD006499. DOI: [10.1002/14651858.CD006499.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006499.pub5).
- 14 Niyaz L, Yeter V, Beldagli C. Success rates of botulinum toxin in different types of strabismus and dose effect[J]. *Can J Ophthalmol*, 2023, 58(3): 239–244. DOI: [10.1016/j.jejo.2021.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jejo.2021.12.002).
- 15 Li YJ, Weir CR. Botulinum toxin and pregnancy—a cautionary tale[J]. *Strabismus*, 2010, 18(2): 65–66. DOI: [10.3109/09273971003793930](https://doi.org/10.3109/09273971003793930).
- 16 Ozturk G, Kadiroğulları P. Management of pregnancy and childbirth in a cervical dystonia patient with an implanted deep brain stimulation system: a case report[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25(1): 121–123. DOI: [10.4103/aian.AIAN_151_21](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_151_21).
- 17 Headaches in Pregnancy and Postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 3[J]. *Obstet Gynecol*, 2022, 139(5): 944–972. DOI: [10.1097/AOG.0000000000004766](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004766).
- 18 Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 129. DOI: [10.1186/s10194-020-01196-1](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01196-1).
- 19 Robinson AY, Grogan PM. OnabotulinumtoxinA successfully used as migraine prophylaxis during pregnancy: a case report[J]. *Mil Med*, 2014, 179(6): e703–e704. DOI: [10.7205/MILMED-D-13-00477](https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00477).
- 20 Jain P, Jain M, Jain S. Subcutaneous injection of botulinum toxin-A in postherpetic neuralgia during pregnancy[J]. *An Indian Acad Neurol*, 2017, 20(4): 430. DOI: [10.4103/aian.AIAN_555_15](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_555_15).
- 21 Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, et al. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(4): 915–923. DOI: [10.1097/01.AOG.0000237100.29870.ec](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000237100.29870.ec).
- 22 Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections[J]. *Lancet*, 1997, 349(9047): 252–253. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)64862-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64862-3).
- 23 Spruijt MA, Klerkx WM, Kelder JC, et al. The efficacy of botulinum toxin A injections in pelvic floor muscles in chronic pelvic pain patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(11): 2951–2961. DOI: [10.1007/s00192-022-05115-7](https://doi.org/10.1007/s00192-022-05115-7).
- 24 Abbott J. Gynecological indications for the use of botulinum toxin in women with chronic pelvic pain[J]. *Toxicon*, 2009, 54(5): 647–653. DOI: [10.1016/j.toxicon.2009.01.036](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.01.036).
- 25 Ohno Y, Kawai M, Shibata Y, et al. Esophageal achalasia in pregnancy[J]. *Am J Perinatol*, 2000, 17(1):53–55. DOI: [10.1055/s-2000-7294](https://doi.org/10.1055/s-2000-7294).
- 26 Wataganara T, Leelakusolvong S, Sunsaneevithayakul P, et al. Treatment of severe achalasia during pregnancy with esophagoscopy injection of botulinum toxin A: a case report[J]. *J Perinatol*, 2009, 29(9): 637–639. DOI: [10.1038/jp.2009.65](https://doi.org/10.1038/jp.2009.65).
- 27 Hooft N, Schmidt ES, Bremner RM. Achalasia in pregnancy: botulinum toxin A injection of lower esophageal sphincter[J]. *Case Rep Surg*, 2015, 2015: 328970. DOI: [10.1155/2015/328970](https://doi.org/10.1155/2015/328970).
- 28 黄桦, 李晓甦, 张峻. 8 408 例次门诊妊娠期用药咨询分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(5): 616–619. [Huang H, Li XS, Zhang J. Analysis of 8 408 cases of outpatient medication consultation during pregnancy[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2021, 21(5): 616–619.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.024](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.024).
- 29 蔡宇庭, 周晓媚. 妊娠期 A 型肉毒毒素暴露对妊娠结局的影响[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(9): 30–32. [Cai YT, Zhou XM. Effect of botulinum toxin A exposure during pregnancy on pregnancy outcome[J]. *China Modern Doctor*, 2024, 62(9): 30–32.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9701.2024.09.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9701.2024.09.007).
- 30 Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A. Pregnancy outcomes in patients exposed to onabotulinumtoxinA treatment: a cumulative 29-year safety update[J]. *Neurology*, 2023, 101(2): e103–e113. DOI: [10.1212/WNL.0000000000207375](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207375).
- 31 孙宝迪, 季青峰, 俞燕露, 等. 2021 年美国 CDC 肉毒杆菌中毒临床诊疗指南解读[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(2): 145–149. [Sun BD, Ji QF, Yu YL, et al. Interpretation of clinical diagnosis and treatment guidelines for CDC botulinum poisoning in the United States in 2021[J]. *China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine*, 2022, 17(2): 145–149. DOI: [10.3969/j.issn.1673-6966.2022.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-6966.2022.02.003).
- 32 Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, et al. Clinical features of foodborne and wound botulism: a systematic review of the literature, 1932–2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 66(suppl_1): S11–S16. DOI: [10.1093/cid/cix811](https://doi.org/10.1093/cid/cix811).
- 33 ACOG Practice Bulletin No. 211: Critical care in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(5): e303–e319. DOI: [10.1097/AOG.0000000000003241](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003241).
- 34 刘发科, 甘辞海, 高晓岚, 等. 个体因素对家族性肉毒杆菌中毒的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(32): 121–122. [Liu FK, Gan CH, Gao XL, et al. Influence of individual factors on familial botulism[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2018, 28(32): 121–122.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.024).
- 35 Badell ML, Rimawi BH, Rao AK, et al. Botulism during the postpartum period: a systematic review[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 66(suppl_1): S30–S37. DOI: [10.1093/cid/cix813](https://doi.org/10.1093/cid/cix813).
- 36 Shankar M, Hazfiarini A, Zahroh RI, et al. Factors influencing the participation of pregnant and lactating women in clinical trials: a mixed-methods systematic review[J]. *PLoS Med*. 2024, 21(5): e1004405. DOI: [10.1371/journal.pmed.1004405](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004405).

收稿日期: 2024 年 09 月 30 日 修回日期: 2025 年 02 月 07 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕