·论著·二次研究·

注射用A型肉毒毒素治疗疼痛安全性的Meta分析

孙 妍[1]，王 瑞[1]，刘 蓉[2]，唐 靖[1]，刘宇琴[2]，李媛媛[1]，黄 洁[2]，郑 山[1]

1. 兰州大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（兰州 730000）
2. 甘肃省药物警戒中心（兰州 730070）

【摘要】目的 系统评价A型肉毒毒素（BTX-A）用于疼痛治疗的安全性。**方法** 计算机检索中国知网、维普、万方数据、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science数据库中有关注射用BTX-A治疗疼痛的不良反应相关研究，时间范围为2013年1月—2025年12月。采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果** 共纳入18项随机对照研究，1 164例患者，其中试验组发生注射用BTX-A相关不良反应112例。不良反应累及系统主要包括皮肤及附件、中枢及外周神经系统、泌尿系统、消化系统、运动系统等。具体不良反应类型以上睑下垂、局部肌肉无力、注射部位疼痛、颈部乏力/无力为主。Meta分析结果显示，BTX-A治疗疼痛的总体不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义（P>0.05）。亚组分析提示，在头痛人群中BTX-A不良反应风险显著低于对照组［RR=0.59，95%CI（0.42，0.82），P=0.002］；而神经痛、其他疼痛亚组未发现两组不良反应存在统计学差异（P>0.05）。**结论** 注射用BTX-A用于临床各类偏头痛、神经痛和其他疼痛的整体临床应用安全性良好。BTX-A不良反应多为轻度局部反应，但仍存在用药安全风险。临床需严格执行神经毒性药物操作规范，落实全程用药监护，保障用药安全有效。

【关键词】A型肉毒毒素；头痛；神经痛；不良反应；系统评价；Meta分析

【中图分类号】R741.05；R971 **【文献标志码】**A

A Meta-analysis on the safety of botulinum toxin type A for pain treatment

SUN Yan[1], WANG Rui[1], LIU Rong[2], TANG Jing[1], LIU Yuqin[2], LI Yuanyuan[1], HUANG Jie[2], ZHENG Shan[1]

1. Institute of Epidemiology and Statistics, School of Public Health, Lanzhou University,Lanzhou 730000, China
2. Gansu Provincial Pharmacovigilance Center, Lanzhou 730070, China
Corresponding author: ZHENG Shan, Email: zhengsh@lzu.edu.cn

【Abstract】Objective To conduct a systematic evaluation of the safety of botulinum toxin type A (BTX-A) in the treatment of pain. **Methods** A computer-based literature search was performed in the CNKI, VIP, Wanfang Data, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, Embase, and Web of Science databases for studies investigating adverse reactions associated with the intramuscular administration of BTX-A for pain management, covering the period from January 2013 to December 2025. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 18 randomized controlled trials involving 1,164 patients were included; among these, 112 cases of adverse reactions related to the intramuscular administration of BTX-A were identified. The

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202605115
基金项目：甘肃省药品监督管理局药品监管科学研究项目（2024GSMPA042）
通信作者：郑山，副教授，硕士研究生导师，Email：zhengsh@lzu.edu.cn

adverse reactions primarily affected the following systems: skin and appendages, central and peripheral nervous systems, urinary system, digestive system, and musculoskeletal system. Specific adverse reactions mainly included ptosis of the upper eyelid, local muscle weakness, pain at the injection site, and neck weakness/fatigue. The Meta-analysis results demonstrated that there was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions between BTX-A and the control group (P>0.05). Subgroup analysis revealed that the risk of adverse reactions to BTX-A was significantly lower in the headache subgroup compared to the control group [RR=0.59, 95%CI (0.42, 0.82), P=0.002]; however, no statistically significant difference in adverse reaction rates was observed between the two groups in the neuralgia or other pain subgroups (P>0.05). Conclusion The overall clinical safety profile of BTX-A for the treatment of various types of migraine, neuralgia, and other pain conditions is favorable. Adverse reactions to BTX-A are predominantly mild local reactions; however, safety concerns associated with its use still exist. Clinically, it is essential to strictly follow operational guidelines for neurotoxic medications, implement comprehensive medication monitoring throughout treatment, and ensure the therapy's safety and efficacy.

【Keywords】Botulinum toxin type A; Headache; Neuralgia; Adverse reactions; Systematic review; Meta-analysis

近年来，A型肉毒毒素（botulinum toxin A，BTX-A）运用于疼痛治疗已经成为新的研究热点。BTX-A可缓解多种类型疼痛，其在神经病理性疼痛治疗上的应用逐渐增多且显示有良好效果，如对带状疱疹性神经痛、创伤后神经痛、糖尿病引起的神经痛等神经性疼痛有显著疗效[1-3]，《中国偏头痛诊断治疗指南（2022版）》明确指出，BTX-A对慢性偏头痛有效。而偏头痛是全球第二大神经系统失能性原发性头痛，疾病负担沉重[4-5]。近年来，国际上开展了诸多偏头痛预防性新药的临床试验，显著推动了偏头痛治疗的快速进展，研究证实BTX-A对慢性偏头痛治疗有效，可显著降低偏头痛发作频率、头痛天数、头痛严重程度及偏头痛相关失能[6-8]。BTX-A还用于治疗慢性偏头痛合并三叉神经痛[9]。另有研究表明，BTX-A不仅能通过肌肉松弛缓解疼痛，还能通过抑制外周神经中的谷氨酸和P物质等致痛介质的释放，发挥多机制的镇痛作用，这种多机制作用使其在治疗多种类型的疼痛（如肌筋膜张力性疼痛、神经源性疼痛和炎症性疼痛）时表现出色[10-11]。尽管BTX-A镇痛效果突出，但其不良反应却不容忽视。治疗慢性偏头痛合并三叉神经痛时，常见不良反应包括注射部位水肿、瘀血等局部反应，以及肌肉无力、面部不对称等全身反应[12-13]。这些不良反应的发生受患者基础疾病、注射剂量、稀释浓度、注射位点、药物弥散范围等多重因素影响[14-15]。因此，明确并发现BTX-A的不良反应风险及主要症状对其临床安全应用具有重要意义。

目前已发表的注射用BTX-A治疗疼痛的Meta分析大多以镇痛疗效作为主要结局指标[16-18]，缺少专门针对安全性的Meta分析。对于多病种、不同剂量、中长期随访的安全性证据仍然不足，部分研究还存在选择偏倚，缺少中英文文献的全面整合。基于此，本研究以安全性、不良反应为核心结局指标，系统评价近十年有关BTX-A治疗疼痛的安全性的国内外随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），对总体不良事件、局部及全身不良反应、严重不良事件进行定量合并，并开展亚组分析，客观评估注射用BTX-A治疗疼痛的安全性，为临床实践提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①研究类型：RCT研究；②研究对象：使用注射用BTX-A治疗各种疼痛的患者；③干预措施：注射BTX-A或注射BTX-A与其他治疗方式联合；④对照组措施：安慰剂或其他治疗措施；⑤结局指标：需报告注射用BTX-A用于疼痛治疗中出现的药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）；⑥文献为中文和英文文献。

排除标准：①会议纪要、通讯稿、述评、综

述等无完整内容的文献；②重复报道的文献；③文献数据不全、重复或存在逻辑错误；④文献缺乏明确诊断和安全性评价指标；⑤无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网（CNKI）、维普（VIP）、万方数据（WanFang Data）、中国生物医学文献服务系统（SinoMed）、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science中已发表的注射用BTX-A用于疼痛治疗的不良反应或副作用的相关研究。检索时限为2013年1月至2025年12月。

中文检索词为：注射用A型肉毒毒素、不良反应、头痛、神经性头痛、神经痛、偏头痛、副作用。英文检索词为：Botulinum Toxins A injection、Headache、Neuropathic Headache、Neuralgia、Hemicrania、Migraine、OnabotulinumtoxinA、AbobotulinumtoxinA、IncobotulinumtoxinA、Adverse Effect、Adverse Reaction、Side Effect。以PubMed数据库为例，具体检索策略如附件框1所示。

1.3 文献筛选和资料提取

由2位具有医学背景的评价员独立进行文献筛选、信息提取和交叉核对，通过协商讨论解决分歧，缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。

资料提取内容主要包括：①纳入研究的基本信息，包括作者、题目、发表年份、研究类型、研究总人数等；②研究对象的基线特征：包括患者的年龄、治疗疾病等；③干预措施的具体细节：干预药物、用药剂量、是否合并用药、合并用药种类、药物用量等；④结局指标：是否发生不良反应、不良反应类型等。

1.4 文献质量评价

使用Cochrane偏倚风险评估工具对所有纳入文献进行风险评估。共包含6个方面的评价内容：是否随机及随机方法、是否分配隐藏、是否双盲、数据是否完整、是否选择性报告及是否存在其他偏倚。偏倚风险评价等级分为低风险、高风险、不清楚。

1.5 统计学分析

运用Endnote X9进行文献整理，采用RevMan 5.4版软件进行Meta分析。合并效应结果采用相对危险度（risk ratio，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）。异质性采用χ^2检验和I^2统计量进行评估。$P<0.05$或$I^2>50\%$，分析采用随机效应模型；反之，使用固定效应模型。进一步根据疼痛类型进行亚组分析，分析异质性的来源。通过逐一剔除每项研究进行敏感性分析。采用Egger检验、漏斗图评估发表偏倚。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程

检索获得文献1 187篇，根据纳排标准逐步筛选后，最终纳入18篇。文献筛选流程图见附件图1。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入18项RCT[29-46]，共纳入1 164例患者，其中112例患者发生注射用BTX-A相关不良反应，文献基本特征信息表见表1。

表1 BTX-A注射用于治疗疼痛文献信息的基本特征

Table 1. Basic characteristics of literature on the use of BTX-A injection for the treatment of pain

纳入研究	适应症	样本量（年龄）		具体药物		不良反应结局#		不良反应发生率	
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组（例数）	对照组（例数）	试验组	对照组
李荣荣2023[29]	慢性头痛	30（48.9±4.3）	30（49.5±4.8）	BTX-A	口服布洛芬缓释胶囊加服盐酸氟桂利嗪	眼睑下垂1，面部僵硬2（3）	头晕3，嗜睡3，胃肠道反应4（10）	10.00%	33%*
秦敬翠2020[30]	慢性偏头疼共病焦虑	25（54.56±7.09）	25（55.67±8.01）	盐酸阿米替林片和盐酸普萘洛尔片+BTX-A	盐酸阿米替林片和盐酸普萘洛尔片	暗红色流血（1）	恶露臭味2，暗红色流血3，体温升高2（7）	4%	28%*

续表1

纳入研究	适应症	样本量（年龄）		具体药物		不良反应结局#		不良反应发生率	
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组（例数）	对照组（例数）	试验组	对照组
张璇 2019 [31]	面肌痉挛引起的紧张型头痛	43（57.0±6.2）	43（58.2±7.1）	BTX-A	口服中枢性肌肉松弛药及抗抑郁症药物	颈部无力4，一侧眼睑下垂2（6）	-/（0）	13.95%	0%*
翟跃芬 2017 [32]	慢性紧张型头痛	25（36.2±13.3）	25（38.4±14.1）	BTX-A	乙哌立松，舍曲林	颈部乏力（18）	-/（0）	72%	0%*
Naderinabi 2017 [33]	慢性偏头痛	50（36.8±7.4）	100（组1：37.2±7.3，组2：37.6±7.4）	BTX-A	组1：针灸；组2：丙戊酸钠	上睑下垂，面部不对称（11）	组1：出血，皮下血肿形成；组2：虚弱5，厌食2，体重增加2，震颤9，嗜睡9，失眠4，脱发7（82）	22%	82%*
王春辉 2015 [34]	慢性偏头痛	43	43	BTX-A行颅周肌内注射+常规治疗及护理	常规治疗及护理	头晕乏力1，皮下瘀斑2（3）	头晕乏力5，食欲减退2（7）	6.98%	16.28%*
郑结成 2023 [35]	带状疱疹后神经痛	50（60.02±12.37）	50（63.78±9.85）	复方倍他米松联合利多卡因+BTX-A	复方倍他米松联合利多卡因	恶心4，头晕2（6）	恶心1（1）	12%	2%
Chen 2022 [36]	带状疱疹后神经痛	50（72.28±7.43）	50（72.20±6.57）	BTX-A	脉冲射频	肌无力（1）	术后气胸（1）	2%	2%
曹腾腾 2018 [37]	原发性三叉神经痛	40（57.38±8.10）	40（58.57±9.73）	常规基础治疗+BTX-A	常规基础治疗	头痛1，恶心2，呕吐1，皮疹1（5）	头痛1，恶心1，眩晕2，阻滞后血肿1，瘙痒1，皮疹1（7）	12.50%	17.50%
Attal 2016 [38]	周围神经性疼痛	34（51.6±16.7）	32（52.3±15.8）	BTX-A	生理盐水	注射时疼痛（19）	注射时疼痛（17）	56%	53%
Zhang 2014 [39]	三叉神经痛	56［组1：27（58.16±11.54）；组2：29（62.64±13.32）］	28（58.41±11.74）	BTX-A	生理盐水	组1：短期面部不对称2，短暂性水肿2；组2：短期面部不对称1（5）	-/（0）	8.93%	0%
De la Torre Canales 2024 [40]	难治性咀嚼肌筋膜痛	16（18-50）	16（18-50）	BTX-A	生理盐水	肌肉无力10面部不对称2吞咽困难1（13）	肌肉无力（2）	81.25%	12.50%
Bruno 2018 [41]	晚期帕金森病疼痛	7（-）	5（/）	BTX-A	安慰剂	上肢肌肉无力（1）	下肢肌肉无力1（1）	14.29%	20%
程燕 2022 [42]	脑卒中后中枢性疼痛	20（55.00±13.71）	40［组1：20（57.30±12.52）；组2：20（50.20±9.31）］	BTX-A	组1：普瑞巴林；组2：针灸	-/（0）	组1：嗜睡4，头晕2；组2：针刺局部血肿1（7）	0%	17.50%*
Dessi 2019 [43]	肌筋膜盆腔疼痛	30（30，55）	29（31，54）	BTX-A	生理盐水	便秘4、尿失禁4复发性尿路感染、大便失禁和尿潴留（8）	便秘2、尿失禁1、复发性尿路感染、大便失禁和尿潴留（3）	26.67%	10%

续表1

纳入研究	适应症	样本量（年龄）		具体药物		不良反应结局#		不良反应发生率	
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组（例数）	对照组（例数）	试验组	对照组
Yoo 2022 [44]	复杂区域疼痛综合征中的腰椎交感神经节阻滞	23（44.8±12.2）	24（43.7±12.3）	BTX-A	0.25%左旋布比卡因	头晕（3）	头晕（6）	13%	25%
Jacobson 2021 [45]	慢性痉挛和与肌肉痉挛相关的慢性疼痛	8（18-60）	8（21－50）	BTX-A	生理盐水	注射部位疼痛5、短暂性肌无力2（7）	注射部位疼痛（7）	87.5%	87.5%
Guo 2017 [46]	外上髁痛	15［组1：52.1（7.2）；组2：47.4（4.2）］	11［53.4（4.6）］	BTX-A	曲安奈德	组1：中指伸展滞后1，轻度中指伸肌无力1（2）；组2：（0）	-/（0）	13.33%	0%

注：#数字表示该不良反应发生的例数，（数字）表示该组发生的不良反应总例数；* P<0.05。

其中BTX-A注射用于治疗头痛文献纳入6项RCT研究[29-34]，共计482例患者，治疗适应症主要为慢性偏头痛（4项）和紧张型头痛（2项）。在注射BTX-A累及器官及系统的不良反应中，主要累及皮肤及附件（42.86%）和其他类（57.14%），见表2。

BTX-A注射用于治疗神经疼痛文献纳入5项RCT研究[35-39]，共计430例患者，其中治疗适应症原发性三叉神经痛1项，三叉神经痛1项，周围神经性疼痛1项，骨状神经痛1项，带状疱疹后神经痛1项。在注射BTX-A累及器官及系统的不良反应中，累及神经系统的不良反应所占比例较大，约为63.89%，其次为消化系统（19.44%）、皮肤及附件（16.67%），见表2。

BTX-A注射用于治疗其他疼痛文献纳入7项RCT研究[40-46]，共计252例患者，其中适应症分别为难治性咀嚼肌筋膜痛、晚期帕金森病疼痛、脑卒中后中枢性疼痛、肌筋膜盆腔疼痛、复杂区域疼痛综合征中的腰椎交感神经节阻滞、慢性痉挛和与肌肉痉挛相关的慢性疼痛、外上髁痛。在注射BTX-A累及器官及系统的不良反应中，累及神经系统的不良反应所占比例较大，约为61.76%，其次为皮肤及附件（14.71%）、消化系统和泌尿系统（均为11.76%），见表2。

2.3 偏倚风险评价结果

BTX-A注射用于治疗头痛的6篇RCT研究中，均明确表明进行随机分组；所有研究在试验期间均未报告脱落情况、选择性报告及存在其他偏倚，见附件图2-A。

BTX-A注射用于治疗神经痛的5篇RCT研究中，均明确表明进行随机分组；所有研究在试验期间均未报告脱落情况、选择性报告及存在其他偏倚，见附件图2-B。

表2 BTX-A用于疼痛治疗ADR临床表现情况

Table 2. Clinical manifestations of ADRs associated with BTX-A use for pain management

BTX-A治疗的疼痛类别	不良反应主要表现及例数*	累及器官及系统	例次	构成比（%）
头痛	眼睑下垂3；皮下瘀斑2；上睑下垂，面部不对称11；面部僵硬2	皮肤及附件	18	42.86
	颈部乏力22；暗红色流血1；头晕乏力1	其他	24	57.14
神经痛	皮疹1；短期面部不对称3；短暂性水肿2	皮肤及附件	6	16.67
	恶心6；呕吐1	消化系统	7	19.44
	头痛1；注射时疼痛19；短暂性肌无力1；头晕2	神经系统	23	63.89
其他疼痛	注射部位疼痛5	皮肤及附件	5	14.71
	头晕3；上肢肌肉无力11；短期面部不对称2；吞咽困难1；短暂性肌无力2；中指伸展滞后1；轻度中指伸肌无力1	神经系统	21	61.76
	便秘4	消化系统	4	11.76
	尿失禁4	泌尿系统	4	11.76

注：*数字表示该不良反应发生的例数。

BTX-A注射用于治疗其他疼痛的7项RCT研究中，均明确表明进行随机分组；2项研究未进行分配隐藏，2项研究未说明分配隐藏情况；1项研究未说明是否对研究者和参与人员使用盲法，1项研究结果评估时未使用盲法，1项研究未报告结果评估时是否使用盲法，见附件图2-C。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 不良反应发生率

6项RCT[29-34]报告了BTX-A注射治疗头痛的不良反应发生率。研究间存在异质性（P<0.000 1，I^2=80%），采用随机效应模型分析。结果显示，试验组不良反应发生率（19.44%）与对照组不良反应发生率（39.85%）之间的差异具有统计学意义［RR=0.59，95%CI（0.42，0.82），P=0.002］，表明使用BTX-A治疗较常规治疗显著降低了不良反应发生的风险，见附件图3。

5项RCT[35-39]报告了BTX-A注射治疗神经痛的不良反应发生率。研究之间不存在显著异质性（P=0.29，I^2=19%），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组不良反应发生率（15.65%）与对照组不良反应发生率（13.00%）之间差异不具有统计学意义［RR=1.26，95%CI（0.83，1.89），P=0.28］，见附件图3。

7项RCT[40-46]报告了BTX-A注射治疗其他疼痛的不良反应发生率。研究间存在异质性（P=0.02，I^2=60%），采用随机效应模型分析。结果显示，试验组不良反应发生率（28.57%）与对照组不良反应发生率（19.55%）之间差异不具有统计学意义［RR=1.40，95%CI（0.91，2.15），P=0.13］，见附件图3。

对所有18项[29-46]纳入BTX-A注射用于治疗疼痛的不良反应发生率进行分析。研究间存在异质性（P<0.000 1，I^2=71%），采用随机效应模型分析。结果显示，试验组不良反应发生率（19.82%）与对照组不良反应发生率（26.38%）之间差异无统计学意义［RR=0.88，95%CI（0.70，1.09），P=0.24］，现有证据尚不足以证实该干预措施可减少不良反应，见附件图3。

2.4.2 发表偏倚

以不良反应发生率为研究指标进行Egger检验和绘制漏斗图。结果显示，漏斗图中所有研究几乎均匀分布于两侧。Egger检验结果显示P=0.053 8，提示发表偏倚风险较低，见附件图4。

2.4.3 敏感性分析

采用逐一剔除单项研究的方法进行敏感性分析，结果显示，依次剔除任意一篇纳入文献后，合并效应量未发生方向性改变，合并RR及95%CI波动幅度较小，表明Meta分析结果稳健、可靠性较好，见附件图5。

3 讨论

本研究检索各中英文数据库中近13年有关注射用BTX-A用于疼痛治疗（紧张性头痛、三叉神经痛、偏头痛、周围神经性疼痛、带状疱疹后神经痛、慢性痉挛和与肌肉痉挛相关的慢性疼痛等）的RCT研究，最终纳入18项研究。

本研究总体合并结果显示BTX-A治疗疼痛的不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义。亚组分析提示，在头痛人群中BTX-A不良反应风险显著低于对照方案；而神经痛、其他疼痛亚组未发现两组不良反应存在统计学显著性差异。该结果提示BTX-A的安全性效应可能随疼痛病种不同存在差异。在头痛亚组中，BTX-A用于头痛治疗具有更优的安全耐受性，可明显降低治疗相关不良反应风险。注射用BTX-A用于疼痛治疗所报告的不良反应以轻中度为主，但其不良反应可累及多个器官-系统，临床表现复杂多样，可涉及皮肤及附件、中枢及外周神经系统、泌尿系统、消化系统等多个系统。分析其原因，与BTX-A独特的药理作用机制密切相关：BTX-A除作用于神经肌肉接头外，亦可作用于汗腺、唾液腺、泪腺、平滑肌等胆碱能受体分布的组织器官[19-20]，人体多数组织均存在相应作用受体，因此用药后可出现多系统、多样化的不良事件。同时该药物为注射给药，穿刺、局部药物扩散等因素也易诱发注射局部相关不良反应。综合现有纳入研究可见，治疗剂量下注射用BTX-A整体耐受性良好，严重不良事件发生率较低[21-22]。从不良反应发生特点来看，BTX-A相关不良事件多为局部轻中度反应，如注射部位疼痛、麻木、局部肌肉无力等，多呈自限性，严重全身不良反应报道较少，这也是BTX-A用于慢性疼痛治疗整体安全可控的重要原因。一方面，不同疼痛类型的发病部位、给药剂量、注射层次存在较大差别；另一方面，纳入研究的样本量、随访时长、不良反应判定标准并不统一，加之亚组内存在一定异质

性，也会对安全性评价结果产生影响。

既往Meta分析结果显示，BTX-A在缓解疼痛方面效果显著[23]，尤其在头痛类疾病中优势突出[24-25]。已有不少Meta分析证实BTX-A对部分疼痛具有镇痛效果，但如前述，现有系统评价以疗效评价为核心，缺少专门针对安全性的Meta分析，缺少多病种、不同剂量、随访分层下不良反应的定量合并与亚组探索，证据存在缺口，不利于临床风险把控。

该药采用局部注射给药模式，药物主要在靶位点发挥药理效应，全身药物暴露水平低，在一定程度上降低了全身性不良反应的发生风险[26]，BTX-A在长期疼痛管理中具备独特的安全性优势。相比之下，常规药物如非甾体抗炎药长期使用可能导致胃肠道出血、溃疡等副作用，阿片类药物则存在成瘾风险。Shaterian等[27]开展的系统评价指出，BTX-A用于各类偏头痛治疗还具备一定成本效益，BTX-A同样有望成为神经病理性疼痛安全有效的备选治疗手段[28]。综上，当前证据显示，BTX-A治疗方案在疼痛疾病的临床干预中兼具较好的安全性。

虽然研究结果稳定，但本研究纳入研究间异质性水平较高，受原始研究样本量、给药剂量、注射位点、随访周期、疼痛病种、基线合并症、既往镇痛药物使用情况等混杂因素影响，该结论仍有待更多高质量临床研究加以佐证。当前已发表RCT仍存在样本规模有限、随访时间偏短、部分结局依赖主观疼痛评分、缺乏客观生物学标志物支撑等局限。因此后续建议开展大样本、中长期随访的随机对照试验，严格管控受试者基线水平、合并基础疾病、既往镇痛药物负荷等关键混杂因素，引入客观评价指标。持续关注注射用BTX-A大样本随机对照研究的更新，也将为该药物的安全性评价提供更充分、更有说服力的数据支撑。

综上所述，本研究聚焦BTX-A治疗疼痛安全性并开展亚组探索，弥补了现有证据在病种分层上的不足。BTX-A采用局部注射给药，相较于长期使用非甾体抗炎药所致胃肠道损伤及阿片类药物的成瘾风险，在慢性疼痛长期管理中具有独特的安全性优势，有望成为神经性疼痛安全有效的备选手段。上述结论仍有待大样本、中长期随访、严格控制混杂因素并引入客观评价指标的高质量随机对照试验进一步验证。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202605115.pdf）

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 Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology[J]. Pharmacol Rev, 2017, 69(2): 200-235. DOI: 10.1124/pr.116.012658.

2 Intiso D, Basciani M, Santamato A, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of neuropathic pain in neuro-rehabilitation[J]. Toxins, 2015, 7(7): 2454-2480. DOI: 10.3390/toxins7072454.

3 Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia[J]. Pain Med, 2010, 11(12): 1827-1833. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01003.x.

4 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南 (2022 版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898. [Chinese Medical Association Neurology Branch, Chinese Research Hospital Association Headache and Sensory Disorders Professional Committee. Chinese migraine diagnosis and treatment guidelines (2022 edition) [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2022, 28(12): 881-898.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2022.12.001.

5 蒋仙国, 潘元美, 潘丽珍, 等. A 型肉毒毒素治疗慢性偏头痛的专家共识[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2026, 22(2): 77-89. [Jiang XG, Pan YM, Pan LZ, et al. Expert consensus on the use of botulinum toxin type A for the treatment of chronic migraine[J]. Journal of Neurology and Neurorehabilitation, 2026, 22(2): 77-89.] DOI: 10.12022/jnnr.2025-0315.

6 Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(16): 1736-1745. DOI: 10.1001/jama.2012.505.

7 中华医学会神经病学分会头痛协作组, 王永刚, 刘恺鸣. 中国成人偏头痛预防性治疗药物临床对照试验专家共识[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(5): 481-492. [Headache Collaborative Group of Chinese Medical Association Neurology Branch, Wang YG, Liu KM, et al. Expert consensus on clinical controlled trials of prophylactic medications for migraine in Chinese adults[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2023, 62(5): 481-492.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221031-00805.

8 李冰冰, 孟祥慧, 李欣, 等. A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的研究进展[J]. 牡丹江医科大学学报, 2025, 46(3): 117-120. [Li BB, Meng XH, Li X, et al. Research progress of botulinum toxin type A in the treatment of postherpetic neuralgia[J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2025, 46(3): 117-120.] DOI: 10.13799/j.cnki.mdjdyxb.2025.03.024.

9 刘明煦, 吴兰香, 田胜, 等. A型肉毒毒素治疗慢性偏头痛合并三叉神经痛1例[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(8): 636-638. [Liu MX, Wu LX, Tian S, et al. One case of chronic migraine combined with trigeminal neuralgia treated by botulinum toxin type A[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2023, 29(8): 636-638.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2023.08.012.

10 Kim SR, Chang M, Kim AH, et al. Effect of botulinum toxin on masticatory muscle pain in patients with temporomandibular disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. Toxins, 2023, 15(10): 589. DOI: 10.3390/toxins15100597.

11 Crespi J, Bratbak D, Dodick DW, et al. Pilot study of injection of onabotulinumtoxinA toward the sphenopalatine ganglion for the treatment of classical trigeminal neuralgia[J]. Headache, 2019, 59(8): 1229-1239. DOI: 10.1111/head.13608.

12 李华亮, 潘平雷, 陈佳慧, 等. A型肉毒毒素治疗三叉神经痛和带状疱疹后神经痛的临床疗效[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 834-836. [Li HL, Pan PL, Chen JH, et al. Clinical efficacy of botulinum toxin type A for trigeminal neuralgia and postherpetic neuralgia[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(5): 834-836.] DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200752.

13 武晓可, 史萌萌, 张海峰, 等. A型肉毒毒素治疗三叉神经痛的疗效分析[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(10): 1087-1094. [Wu XK, Shi MM, Zhang HF, et al. Efficacy analysis of botulinum toxin type A in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. Chinese Journal of Neurology, 2025, 58(10): 1087-1094.] DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250123-00054.

14 刘清军. 《三叉神经痛诊疗中国专家共识》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(9): 643-646. [Liu QJ. Interpretation of Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia[J]. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery, 2018, 18(9): 643-646.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.09.003.

15 Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine[J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e027953. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027953.

16 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.

17 Li TT, Liu ZY, Xiong L, et al. Clinical efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of fasciitis pain: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(30): e34461. DOI: 10.1097/md.0000000000034461.

18 Hsu PC, Wu WT, Han DS, et al. Comparative effectiveness of botulinum toxin injection for chronic shoulder pain: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Toxins, 2020, 12(4): 237. DOI: 10.3390/toxins12040251.

19 潘昱睿, 王瑜元, 白玉龙, 等. A型肉毒毒素作用于神经胶质细胞缓解神经病理性疼痛机制的研究进展[J]. 上海医药, 2024, 45(3): 9-15. [Pan YR, Wang YY, Bai YL, et al. Research progress on the mechanism of botulinum toxin type A acting on glial cells to relieve neuropathic pain[J]. Shanghai Medical and Pharmaceutical Journal, 2024, 45(3): 9-15.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2024.03.003.

20 何磊, 张悦, 欧册华, 等. A型肉毒毒素联合脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效及安全性[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(6): 833-837. [He L, Zhang Y, Ou CH, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A combined with pulsed radiofrequency for postherpetic neuralgia[J]. Journal of Practical Medicine, 2024, 40(6): 833-837.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.06.017.

21 胡悦育. A型肉毒毒素治疗偏头痛的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(2): 165-168. [Hu YY. Clinical study of botulinum toxin type A in the treatment of migraine[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2005, 24(2): 165-168.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2005.02.025.

22 Turkel CC, Aurora S, Diener HC, et al. Treatment of chronic migraine with Botox (onabotulinumtoxinA): development, insights, and impact[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(S1): e32600. DOI: 10.1097/MD.0000000000032600.

23 Wang C, Zhang Q, Wang R, et al. Botulinum toxin type A for diabetic peripheral neuropathy pain: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pain Res, 2021, 14: 3855-3863. DOI: 10.2147/JPR.S340390.

24 Lee MJ, Al-karagholi MA, Reuter U. New migraine prophylactic drugs: current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy[J]. Cephalalgia, 2023, 43(2): 33310242211463l5. DOI: 10.1177/03331024221146315.

25 Dhanasekara CS, Payberah D, Chyu JY, et al. The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: a systematic review and meta-analysis[J]. Cephalalgia, 2023, 43(3): 33310242211502l3l. DOI: 10.1177/03331024221150231.

26 张元文, 高磊. A型肉毒毒素治疗慢性骨关节炎疼痛的应用和研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2024, 46(11): 1045-1048. [Zhang YW, Gao L. Application and research progress of botulinum toxin type A in the treatment of chronic osteoarthritis pain[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2024, 46(11): 1045-1048.] DOI: 10.3760/cma. j. cn421666-20210713-00714.

27 Shaterian N, Shaterian N, Ghanaatpisheh A, et al. Botox (onabotulinumtoxinA) for treatment of migraine symptoms: a systematic review[J]. Pain Research and Management, 2022, 2022: 9984017. DOI: 10.1155/2022/3284446.

28 Meng F, Peng K, Yang JP, et al. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Pain Res, 2018, 11: 2343-2350. DOI: 10.2147/JPR.S168650.

29 李荣荣, 孙妍, 李燕, 等. A型肉毒毒素治疗慢性头痛的临床效果及安全性评价[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2023, (12): 148-151. [Li RR, Sun Y, Li Y, et al. Clinical effect and safety evaluation of botulinum toxin type A in the treatment of chronic headache[J]. Chinese Science and Technology Journal Database (Abstract Edition) Medicine and Health, 2023, (12): 148-151.] DOI: 10.12238/j.issn.2096-361X.2023.12.047.

30 秦敬翠. A型肉毒毒素局部注射治疗慢性偏头疼共病焦虑临床疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(7): 74, 83.

[Qin JC. Clinical observation on local injection of botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine comorbid with anxiety[J]. Electronic Journal of Integrated Cardiovascular Disease, 2020, 8(7): 74, 83.] DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9331/r.2020.07.053.

31 张璇, 冯文霞, 郭鹏, 等. A型肉毒毒素注射对合并面肌痉挛的紧张型头痛的疗效研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 111-112. [Zhang X, Feng WX, Guo P, et al. Therapeutic effect of botulinum toxin type A injection on tension-type headache combined with hemifacial spasm[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2019, 37(3): 111-112.] DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.03.044.

32 翟跃芬, 张茹, 吴海琴, 等. A型肉毒毒素注射治疗慢性紧张型头痛的临床对照研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(5): 914-917. [Zhai YF, Zhang R, Wu HQ, et al. Clinical controlled study of botulinum toxin type A injection in the treatment of chronic tension-type headache[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2017, 21(5): 914-917.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.024.

33 Naderinabi B, Saberi A, Hashemi M, et al. Acupuncture and botulinum toxin A injection in the treatment of chronic migraine: a randomized controlled study[J]. Caspian J Intern Med, 2017, 8(3): 196-204. DOI: 10.22088/cjim.8.3.196.

34 王春辉, 崔超伟, 胡笑兴, 等. 综合护理A型肉毒毒素治疗慢性偏头痛的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(24): 230-231. [Wang CH, Cui CW, Hu XX, et al. Clinical study on comprehensive nursing combined with botulinum toxin type A for chronic migraine[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2015, 9(24): 230-231.] DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.24.176.

35 郑结成, 黎宇, 梁圣江, 等. A型肉毒毒素联合复方倍他米松治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J]. 大医生, 2023, 8(19) : 67-70. [Zheng JC, Li Y, Liang SJ, et al. Clinical observation of botulinum toxin type A combined with compound betamethasone for postherpetic neuralgia[J]. Doctor, 2023, 8(19): 67-70.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-4408.2023.19.018.

36 Chen L, Zhang Y, Chen Y, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin A and pulsed radiofrequency on postherpetic neuralgia: a randomized clinical trial[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 7682416. DOI: 10.1155/2022/1579937.

37 曹腾腾, 叶蕾, 郑海霞, 等. 扳机点注射A型肉毒杆菌毒素联合活血通络胶囊治疗原发性三叉神经痛疗效及对血浆CGRP、SP、IL-6、IL-1β水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3328-3331. [Cao TT, Ye L, Zheng HX, et al. Therapeutic effect of trigger-point injection of botulinum toxin type A combined with Huoxue Tongluo capsule on primary trigeminal neuralgia and its influence on plasma CGRP, SP, IL-6 and IL-1β levels[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018, 27(30): 3328-3331.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.30.007.

38 Attal N, De Andrade DC, Adam F, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(6): 555-565. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00017-X.

39 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(1): 65. DOI: 10.1186/1129-2377-15-65.

40 De La Torre Canales G, Poluha RL, Bonjardim LR, et al. Botulinum toxin-A effects on pain, somatosensory and psychosocial features of patients with refractory masticatory myofascial pain: a randomized double-blind clinical trial[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 4201. DOI: 10.1038/s41598-024-54906-z.

41 Bruno V, Freitas ME, Mancini D, et al. Botulinum toxin type A for pain in advanced parkinson's disease[J]. Can J Neurol Sci, 2018, 45(1): 23-29. DOI: 10.1017/cjn.2017.245.

42 程燕. A型肉毒素治疗脑卒中后中枢性疼痛疗效的临床研究[D]. 南昌:南昌大学, 2022.

43 Dessie SG, Von Bargen E, Hacker MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA trigger point injections for myofascial pelvic pain[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(5): 517. e1-517. e9. DOI: 10.1016/j. ajog.2019.06.044.

44 Yoo Y, Lee CS, Kim J, et al. Botulinum toxin type A for lumbar sympathetic ganglion block in complex regional pain syndrome: a randomized trial[J]. Anesthesiology, 2022, 136(2): 314-325. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004084.

45 Jacobson D, Lowing K, Kullander K, et al. A first clinical trial on botulinum toxin-A for chronic muscle-related pain in cerebral palsy[J]. Front Neurol, 2021, 12: 648129. DOI: 10.3389/fneur.2021.696218.

46 Guo YH, Kuan TS, Chen KL, et al. Comparison between steroid and 2 different sites of botulinum toxin injection in the treatment of lateral epicondylalgia: a randomized, double-blind, active drug-controlled pilot study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2017, 98(1): 36-42. DOI: 10.1016/j.apmr.2016. 08.475.

收稿日期：2026 年 05 月 28 日 修回日期：2026 年 08 月 26 日
本文编辑：李绪辉 桂裕亮