

## • 综述 •

## A型肉毒毒素治疗慢性鼻炎的研究进展

张元文<sup>1</sup> 王桂芳<sup>2</sup>

**[摘要]** 肉毒毒素是由肉毒梭菌产生的神经毒素超家族,通过抑制突触前神经末梢神经递质的释放,干扰神经肌肉和神经腺体接头处的信号传递,已广泛用于神经肌肉、腺体分泌过多和自主神经系统疾病。近年来,A型肉毒毒素被用于治疗慢性鼻炎。研究表明A型肉毒毒素鼻腔给药安全有效,可以减轻患者的鼻部症状,并且效果持久。本文对A型肉毒毒素治疗慢性鼻炎的研究进展进行综述。

**[关键词]** 鼻炎;肉毒毒素;鼻腔给药

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2022.11.015

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

## Research progress of botulinum toxin type A in the treatment of chronic rhinitis

ZHANG Yuanwen<sup>1</sup> WANG Guifang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Burns and Plastic Surgery, No. 926 Hospital, Joint Logistics Support Force of PLA, Kaiyuan, 661600, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, No. 926 Hospital, Joint Logistics Support Force of PLA)

Corresponding author: ZHANG Yuanwen, E-mail: alexzyw983@163.com

**Summary** Botulinum toxin (BoNT), a superfamily of neurotoxins produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, disturbs the signal transmission at the neuromuscular and neuroglandular junctions by inhibiting the neurotransmitter release from the presynaptic nerve terminal. BoNT has been widely used in neuromuscular, hypersecretory, and autonomic nerve system disorders. In recent years, botulinum toxin type A (BoNT-A) has been used to treat chronic rhinitis. Studies have shown that intranasal administration of BoNT-A is safe and effective, and can reduce nasal symptoms in rhinitis patients with long-lasting effects. This article reviews the research progress of BoNT-A in the treatment of chronic rhinitis.

**Key words** rhinitis; botulinum toxin; intranasal administration

慢性鼻炎是一种鼻部黏膜的慢性炎症,常表现为鼻塞、流涕、打喷嚏及鼻痒等症状,其特征是存在两种以上症状,每天持续时间超过1h,每年持续12周以上<sup>[1]</sup>。慢性鼻炎分为变应性鼻炎(AR)及非变应性鼻炎(NAR)<sup>[2]</sup>。AR是一种机体暴露于过敏原后由免疫球蛋白E介导的鼻黏膜变态反应性炎症<sup>[3]</sup>;NAR的病理生理机制不清,可能与神经紊乱、化学受体激活相关<sup>[4]</sup>。两种鼻炎均可表现为鼻黏膜高反应性,与炎症介质增加有关,如组胺、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、P物质等;此外,交感与副交感神经系统的平衡紊乱可能导致神经炎症<sup>[5]</sup>。

肉毒毒素(Botulinum toxin, BoNT)是由肉毒梭菌产生的神经毒素超家族,有8种血清型(A~H),其中A型肉毒毒素(BoNT-A)凭借其较高的亲和力和良好的耐受性在临床中广泛应用<sup>[6]</sup>。BoNT-A主要通过作用于突触小体相关蛋白25,影响突触囊泡与突触前膜融合,抑制乙酰胆碱等神经递质的释放<sup>[7]</sup>。作用于神经肌肉接头可引起肌肉松弛;作用于自主神经节后纤维可以抑制腺体分泌减少、减轻黏膜充血。另外,BoNT-A还可以通过影响降钙素基因相关肽、P物质、谷氨酸等的释放而有效地抑制神经炎症反应<sup>[8]</sup>。目前,BoNT-A在动物实验和临床研究中均被证明为慢性鼻炎的潜在治疗方法<sup>[9-10]</sup>。本文对A型肉毒毒素治疗慢性鼻炎的研究进展进行综述。

### 1 BoNT-A治疗AR的研究进展

AR是最常见的慢性鼻炎类型,其主要炎症介质是组胺,可引起血管通透性增加、血管渗漏、黏液

<sup>1</sup>中国人民解放军联勤保障部队第926医院烧伤整形科(云南开远,661600)

<sup>2</sup>中国人民解放军联勤保障部队第926医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:张元文, E-mail: alexzyw983@163.com

分泌和刺激感觉神经末梢等症状。其他介质如神经激肽 A、P 物质、降钙素基因相关肽、血管活性肠肽和神经营养因子等也参与级联反应<sup>[11-12]</sup>。目前 AR 尚无根治方法,以控制病情、缓解症状为主,其中药物治疗占重要地位,一线治疗药物包括鼻用皮质类固醇、第二代口服和鼻用抗组胺药、口服白三烯受体拮抗剂<sup>[13-14]</sup>。针对一线药物疗效不佳的患者研发新型药物以及减轻药物长期应用引发的不良反应,一直是亟待解决的问题。近年来有学者报道 BoNT-A 鼻腔给药对 AR 具有良好的有效性和安全性,为 AR 的治疗提供了新的思路。

### 1.1 动物实验研究

动物研究旨在评估 BoNT-A 鼻腔给药对 AR 动物模型鼻部症状和黏膜组织病理学变化的影响,以证明 BoNT-A 治疗 AR 的有效性,并试图探索其作用机制。Rohrbach 等<sup>[15]</sup>首次进行了 BoNT-A 鼻腔给药后鼻黏膜的组织学变化研究,结果发现 BoNT-A 浸润的海绵鼻腔填塞给药后可诱导豚鼠鼻黏膜腺细胞凋亡,减少浆液分泌,3 个月后基本恢复正常。陈福权等<sup>[16-17]</sup>证明了 BoNT-A 可降低豚鼠鼻黏膜腺细胞乙酰胆碱酯酶的浓度,诱导鼻黏膜浆液腺细胞凋亡。Güneş 等<sup>[18]</sup>发现 BoNT-A 鼻甲注射可减少 AR 兔模型的鼻黏膜血管增生、充血和结缔组织增生等组织学改变,缓解流涕、打喷嚏等症状。Aoishi 等<sup>[19]</sup>证明了 BoNT-A 鼻甲注射可减少 AR 小鼠模型打喷嚏、挠鼻等症状,减轻鼻黏膜水肿、毛细血管扩张、嗜酸粒细胞浸润等组织学改变,效果持续 3 周。刘莉等<sup>[20]</sup>发现 BoNT-A 浸润的海绵鼻腔填塞能抑制 AR 大鼠模型血管活性肠肽及垂体腺苷酸环化酶激活多肽的表达,改善大鼠鼻黏膜的病理学改变(纤毛倒伏缺失、炎性细胞浸润、腺腔内炎性细胞渗出明显增多等),减轻鼻塞、流涕、打喷嚏等症状。汪斌如等<sup>[21]</sup>发现 AR 大鼠翼腭神经节及鼻黏膜组织中垂体腺苷酸环化酶激活多肽表达升高,BoNT-A 鼻腔滴入可抑制翼腭神经节及鼻黏膜组织中该肽的释放,从而减轻炎症反应。

### 1.2 临床研究

Unal 等<sup>[22]</sup>首次进行了 BoNT-A 鼻腔给药治疗 AR 的随机对照研究,BoNT-A 中、下鼻甲注射可在 8 周内显著改善鼻塞、流涕、打喷嚏症状,而鼻痒改善仅在 2 周内优于对照组,未报告不良反应。Yang 等<sup>[23]</sup>比较了 BoNT-A、曲安奈德及生理盐水下鼻甲注射治疗 AR 的疗效,结果发现 BoNT-A 及曲安奈德改善 AR 症状显著优于生理盐水,8 周时 BoNT-A 组鼻塞、流涕症状改善显著优于曲安奈德组,且疗效可维持约 20 周。Hashemi 等<sup>[24]</sup>比较了 BoNT-A 下鼻甲注射与西替利嗪口服治疗 AR 的疗效,结果发现两者疗效相当,BoNT-A 对眼部症状更有效,而西替利嗪对鼻痒更有效;BoNT-A 不

良反应主要包括鼻腔干燥(4%)和鼻出血(4%),西替利嗪不良反应主要为嗜睡(44%)和视力模糊(4%);作者认为 BoNT-A 价格昂贵,不建议将其作为 AR 的一线治疗,可作为常规药物耐药或依从性差的患者的替代疗法。Sarhan 等<sup>[25]</sup>比较了 BoNT-A 鼻甲注射与皮质类固醇鼻甲注射联合抗组胺药口服的疗效,结果显示两组患者的症状评分在 12 周内均较治疗前显著改善,4 周时改善最为明显;组间比较,BoNT-A 组症状评分改善显著优于对照组,尤其对流涕症状改善更为显著。Shemshadi 等<sup>[26]</sup>对 44 例 AR 患者分别予以 BoNT-A 或生理盐水湿润的海绵填塞,发现 BoNT-A 在 12 周内能显著改善流涕、打喷嚏及鼻痒症状,其中流涕和打喷嚏改善更为显著。蒙逊航等<sup>[27]</sup>对比了 BoNT-A 鼻甲注射联合氯雷他定(治疗组)与生理盐水鼻甲注射联合氯雷他定(对照组)的疗效,发现治疗组总有效率为 82.5%,高于对照组的 60.0%;治疗后,两组鼻部症状评分均显著低于本组治疗前,且治疗组鼻痒、打喷嚏症状评分均显著低于对照组,而两组鼻塞、流涕症状评分无显著差异;两组不良反应发生率无显著差异,均未发生严重不良反应,研究显示 BoNT-A 能增加氯雷他定对 AR 症状的控制效果。

表 1 总结了近年来 BoNT-A 治疗 AR 随机对照研究的结果,其中 3 项研究比较了 BoNT-A 与生理盐水之间的疗效,结果显示 BoNT-A 改善 AR 鼻部症状显著优于生理盐水;部分研究将 BoNT-A 与其他传统药物治疗(如皮质类固醇、抗组胺药)的有效性进行比较,结果显示 BoNT-A 疗效不亚于常规药物治疗,两者疗效无差异或 BoNT-A 优于常规药物;与皮质类固醇注射相比,BoNT-A 注射的疗效持续时间更长<sup>[28]</sup>;针对单个鼻部症状评分进行疗效分析,发现 BoNT-A 改善流涕、鼻塞及打喷嚏症状的效果好,对于改善鼻痒效果不明显。

## 2 BoNT-A 治疗 NAR 的研究进展

NAR 被定义为一类无变态反应证据,以间歇性或持续性鼻黏膜炎性反应和(或)鼻功能紊乱为特征的鼻部疾病<sup>[30]</sup>,包括特发性鼻炎或称血管舒缩性鼻炎、NAR 伴嗜酸粒细胞增高征、药物性诱导性鼻炎、激素性鼻炎、职业性鼻炎等多种分型<sup>[31-33]</sup>。其中特发性鼻炎是最常见的 NAR 类型,其发病机制尚不完全清楚,目前认为与支配鼻黏膜的交感神经、副交感神经和伤害感受神经失调有关<sup>[34]</sup>,介质之间的不平衡导致鼻黏膜的血管通透性和黏液分泌增加。乙酰胆碱是副交感神经递质,主要调节黏液分泌;去甲肾上腺素和神经肽 Y 是副交感神经递质,可调控鼻黏膜血管的血管张力并可调节副交感神经系统。其临床特征以流涕、鼻塞为主,打喷嚏和鼻痒较少见<sup>[35]</sup>,目前缺乏有效的治疗方法。

表 1 BoNT-A 治疗 AR 的随机对照临床研究

纳入研究	例数	给药方法	BoNT-A 品 牌和剂量(每 侧)	对照	随访	结果	不良反应
Unal 等 <sup>[22]</sup>	34	中、下鼻甲 注射	Botox <sup>®</sup> , 20 U 或 30 U	生理盐水	8 周	两种剂量 BoNT-A 在 8 周 内均能有效减轻除鼻痒外 的其他鼻部症状, 显著优 于生理盐水	无
Yang 等 <sup>[23]</sup>	39	下鼻甲注射	Botox <sup>®</sup> , 25 U	曲安奈德、生理 盐水	20 周	BoNT-A 组及曲安奈德组 疗效显著优于生理盐水 组; 8 周后 BoNT-A 组鼻塞 和流涕评分显著优于曲安 奈德组; BoNT-A 组疗效长 达 20 周	无
Hashemi 等 <sup>[24]</sup>	50	下鼻甲注射	Dysport <sup>®</sup> , 75 U	口服西替 利嗪	8 周	两组患者症状严重程度评 分、生活质量评分均显著 改善	鼻出血(4%)、 鼻腔干燥(4%)
Shemshadi 等 <sup>[26]</sup>	44	浸润的海绵 填塞 30 min	Dysport <sup>®</sup> , 100 U	生理盐水	12 周	治疗组症状严重程度评分 改善显著高于对照组	无
Sarhan 等 <sup>[25]</sup>	90	中、下鼻甲 注射	Botox <sup>®</sup> , 5 U	皮质类固 醇鼻甲注 射联合口 服抗组胺 药	12 周	BoNT-A 可显著缓解 AR 症状, 尤其是流涕症状	无
蒙逊航等 <sup>[27]</sup>	80	中鼻甲注射 联合氯雷他 定口服(10 mg/d)	衡力 <sup>®</sup> , 12 U	生理盐水 鼻甲注射 联合氯雷 他定口服	2 周	治疗组总有效率显著高于 对照组; 治疗组鼻痒、打喷 嚏症状评分及总评分改善 显著低于对照组; 鼻塞、流 涕症状评分无差异	鼻出血、疼痛、 嗜睡
Piromchai 等 <sup>[29]</sup>	17	下鼻甲注射	Dysport <sup>®</sup> , 40 U, 30 U 或 20 U	不同剂量 BoNT-A	12 周	40 U 组鼻塞、流涕、打喷嚏 和嗅觉丧失显著改善, 30 U 组鼻塞、打喷嚏和嗅 觉丧失显著改善, 20 U 组 仅鼻塞和嗅觉丧失显著改 善; 40U 和 30 U 组鼻腔通 畅率显著改善	鼻出血(11.8%)、 鼻腔干燥(23.5%)

Kim 等<sup>[36]</sup>首次证明了 BoNT-A 对特发性鼻炎的疗效, 60 例患者随机予以 BoNT-A 或生理盐水中、下鼻甲注射, 治疗后 4 周, BoNT-A 组的流涕严重程度(减少 24.1%~41.5%)和纸巾使用量(减少 54.3%)与对照组相比显著降低, 但对鼻塞、打喷嚏无改善, 无明显不良反应。Sapci 等<sup>[37]</sup>比较了 BoNT-A 鼻甲注射、异丙托溴铵喷鼻剂与生理盐水对特发性鼻炎患者症状改善的效果, 结果发现 BoNT-A 与异丙托溴铵喷鼻剂均能显著改善流涕症状, 且两种药物耐受性良好, 无严重不良反应。Rohrbach 等<sup>[38]</sup>对 20 例特发性鼻炎患者分别予以浸润 BoNT-A 或生理盐水的海绵填塞, 发现使用浸润 BoNT-A 的海绵鼻腔填塞代替注射方法, 可以在 12 周内有效减少特发性鼻炎患者鼻腔黏膜的

分泌。王锦玲等(2003)对 32 例特发性鼻炎患者予以 BoNT-A 中、下鼻甲注射, 结果发现, BoNT-A 明显减轻了流涕症状, 疗效持续 4 周至半年, 平均 6 周, 未发生严重不良反应。同时通过动物实验发现, 豚鼠鼻腔局部应用 BoNT-A 7、14 d, 鼻黏膜下腺上皮及导管上皮退化、变性, 部分腺细胞呈不可逆变性, 28 d 后大部分腺细胞恢复正常。

表 2 总结了 BoNT-A 治疗特发性鼻炎随机对照研究的结果, 可以看出, BoNT-A 能减轻特发性鼻炎的临床症状, 尤其是显著减轻流涕症状。

### 3 BoNT-A 治疗慢性鼻炎的相关问题

#### 3.1 治疗的可能机制

BoNT-A 对鼻黏膜影响的可能机制有: ①抑制鼻胆碱能神经末梢乙酰胆碱的释放; ②抑制蝶腭神

经节突触前胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱;③诱导鼻黏膜腺细胞的凋亡;④抑制鼻黏膜中炎症介质,

如 P 物质、血管活性肠肽等的释放;⑤减少鼻黏膜中的嗜酸粒细胞浸润和毛细血管扩张<sup>[40]</sup>。

表 2 BoNT-A 治疗特发性鼻炎的随机对照临床研究

纳入研究	例数	给药方法	BoNT-A 品牌和剂量(每侧)	对照	随访	结果	不良反应
Kim 等 <sup>[36]</sup>	60	中、下鼻甲注射	Botox <sup>®</sup> , 4 U	生理盐水	24 周	BoNT-A 在 4 周内流涕显著减少,但对鼻塞、打喷嚏无改善	无
Ozcan 等 <sup>[39]</sup>	35	中、下鼻甲注射	Botox <sup>®</sup> , 5 U 或 10 U	生理盐水	12 周	两个剂量 BoNT-A 组都能显著改善流涕、鼻塞、打喷嚏症状	无
Sapci 等 <sup>[37]</sup>	38	中、下鼻甲注射	Botox <sup>®</sup> , 5 U	异丙托溴铵、生理盐水	12 周	BoNT-A 与异丙托溴铵均能显著改善流涕症状	无
Rohrbach 等 <sup>[38]</sup>	20	海绵鼻腔填塞 30 min	Botox <sup>®</sup> , 40 U	生理盐水	12 周	BoNT-A 在 12 周内能显著改善流涕、打喷嚏症状	无

### 3.2 给药剂量

迄今为止,BoNT-A 治疗慢性鼻炎的推荐剂量没有统一的标准。既往研究中单侧鼻腔注射剂量 Botox<sup>®</sup> 为 4~30 U, Dysport<sup>®</sup> 为 20~75 U, 衡力<sup>®</sup> 为 4~12 U, 这 3 种产品虽然都为 BoNT-A, 但目前不认为计量单位标识相同的 BoNT-A 产品之间是等效的, 也不建议进行不同 BoNT-A 产品之间简单的剂量单位换算, 而应根据说明书和各个产品的特点及推荐剂量制定合适的治疗方案。Piomchai 等<sup>[29]</sup>通过剂量递增随机对照试验探索了 BoNT-A (Dysport<sup>®</sup>) 治疗 AR 的最低有效注射剂量, 结果显示 40 U 组鼻塞、流涕、打喷嚏和嗅觉丧失显著改善, 30 U 组鼻塞、打喷嚏和嗅觉丧失显著改善, 20 U 组仅鼻塞和嗅觉丧失显著改善; 40 U 组和 30 U 组治疗后 2 周鼻塞显著改善, 因此认为单侧治疗最低剂量为 30 U BoNT-A (Dysport<sup>®</sup>), 可有效减轻绝大部分鼻部症状, 且认为包括鼻出血和鼻腔干燥的不良反应发生率可能与剂量无关。这一程度上解释了由于各项研究使用的 BoNT-A 剂量不同, 所以产生了疗效的差异。BoNT-A 治疗慢性鼻炎的单次使用总剂量一般在 100 U (Botox<sup>®</sup>) 以下, 远低于中毒剂量(约 3000 U)<sup>[41]</sup>, 也低于《注射性肉毒中毒专家共识》(2019 版) 建议的单次最大注射剂量(300 U)<sup>[42]</sup>, 因此是安全的, 常见的不良反应都是短暂、轻微及可逆的。

### 3.3 给药途径

BoNT-A 鼻腔给药有注射和局部海绵填塞两种途径, 注射部位主要包括鼻甲、鼻中隔和鼻腔后侧壁<sup>[43-44]</sup>。Abtahi 等<sup>[45]</sup>在一项随机对照研究中比较了 BoNT-A 鼻中隔与下鼻甲注射对 AR 患者的疗效和安全性, 结果显示两种注射方法均可有效改善鼻塞、流涕、打喷嚏症状, 对鼻痒或眼部症状无显

著改善, 两组治疗后症状评分改善无显著差异; 不良反应发生率鼻甲组为 16% (3 例鼻出血及 1 例黏膜干燥), 鼻中隔组为 4% (1 例鼻出血), 由此认为鼻中隔注射可能更安全、更简单。Mozafarinia 等<sup>[46]</sup>也证明了 BoNT-A 鼻中隔黏膜下注射是治疗鼻炎的一种有前景的选择, 与其他注射技术相比, 操作简单、不良反应少、疗效维持时间更长、耐受性更好。

鼻腔给药方式除了黏膜下注射, 还有学者采用浸润 BoNT-A 的海绵鼻腔填塞。Zand 等<sup>[47]</sup>评估了中鼻道填塞浸润 BoNT-A 的明胶海绵治疗 AR 的疗效, 发现用浸润 BoNT-A 的明胶海绵填塞治疗是一种有效且安全的方法, 与注射 BoNT-A 相比, 不良反应和疼痛更少。由于这种方式是无创的, 因此减少了鼻出血或疼痛的发生率, 但局部海绵填塞给药的需要剂量比注射给药更高, 且无法精确估算鼻黏膜局部吸收的剂量。

### 3.4 安全性

BoNT-A 鼻腔给药治疗慢性鼻炎没有报告严重的局部或全身不良反应。轻微不良事件包括疼痛、轻度鼻出血和鼻腔干燥等。两项随机对照研究比较了 BoNT-A 与对照药物之间的不良反应发生率, 结果显示 BoNT-A 低于西替利嗪<sup>[24]</sup>, 与异丙托溴铵之间无显著差异<sup>[38]</sup>。

## 4 结论

BoNT-A 鼻腔给药对于改善 AR 和特发性鼻炎的鼻部症状, 尤其是流涕症状安全有效、疗效持久。但鉴于 BoNT-A 的最佳给药方式、最佳剂量、作用持续时间等问题尚未明确, 暂不推荐其作为慢性鼻炎的一线治疗方法, 可作为对常规治疗方法疗效不佳或不耐受患者的替代或联合治疗选择。综上所述, BoNT-A 鼻腔给药作为一种慢性鼻炎的新

型治疗方法,已展现出其良好的应用前景,值得进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Tiotiu A, Novakova P, Guillermo G, et al. Management of adult asthma and chronic rhinitis as one airway disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15(9): 1135-1147.
- [2] Mullol J, Del Cuvillo A, Lockey RF. Rhinitis Phenotypes[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5): 1492-1503.
- [3] Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, et al. Turbinate-Specific IgE in Normal and Rhinitic Patients[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(2): 178-183.
- [4] Crisci CD, Arduoso L. A Precision Medicine Approach to Rhinitis Evaluation and Management [J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2020, 7(1): 93-109.
- [5] Agnihotri NT, McGrath KG. Allergic and nonallergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(6): 376-379.
- [6] Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment[J]. *Toxins(Basel)*, 2019, 11(9): 491.
- [7] Rossetto O, Pirazzini M, Fabris F, et al. Botulinum Neurotoxins; Mechanism of Action[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 263: 35-47.
- [8] Drinovac Vlah V, Filipovic B, Bach-Rojecky L, et al. Role of central versus peripheral opioid system in antinociceptive and anti-inflammatory effect of botulinum toxin type A in trigeminal region[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(3): 583-591.
- [9] Ozcan C, Ismi O. Botulinum Toxin for Rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(8): 58.
- [10] 徐亚丽. A 型肉毒毒素在耳鼻咽喉科的应用现状及前景[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(1): 88-91.
- [11] Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 21(1): 2.
- [12] Meng Y, Wang C, Zhang L. Advances and novel developments in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2020, 75(12): 3069-3076.
- [13] Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(4): 721-767.
- [14] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2): 106-129.
- [15] Rohrbach S, Olthoff A, Laskawi R, et al. Botulinum toxin type A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(11): 1045-1050.
- [16] 陈福权, 王锦玲, 刘顺利, 等. A 型肉毒杆菌毒素降低豚鼠鼻黏膜腺细胞乙酰胆碱酯酶浓度的研究[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2005, 19(8): 370-372.
- [17] 陈福权, 王锦玲, 刘顺利, 等. A 型肉毒杆菌毒素对豚鼠鼻黏膜腺细胞凋亡的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2005, 11(1): 8-10.
- [18] Güneş MS, Kulaçlı I, Kökoğlu K, et al. Evaluation of the effect of intranasal infiltrated botulinum toxin-A on a model of allergic rhinitis in rabbits: An Experimental Study [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 83: 51-56.
- [19] Aoishi K, Takahashi H, Hato N, et al. Treatment of allergic rhinitis with intranasal infusion of botulinum toxin type A in mice[J]. *Life Sci*, 2016, 147: 132-136.
- [20] 刘莉, 汪斌如, 梁耕田, 等. A 型肉毒毒素拮抗变应性鼻炎大鼠鼻黏膜 VIP/PACAP 表达的实验研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(1): 49-53.
- [21] 汪斌如, 杨丽萍, 梁耕田, 等. 变应性鼻炎模型大鼠翼腭神经节和鼻黏膜中垂体腺苷酸环化酶激活多肽的表达观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(33): 35-38.
- [22] Unal M, Sevim S, Doğu O, et al. Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis; a double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Acta Otolaryngol*, 2003, 123(9): 1060-1063.
- [23] Yang TY, Jung YG, Kim YH, et al. A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139(3): 367-371.
- [24] Hashemi SM, Okhovat A, Amini S, et al. Comparing the effects of Botulinum Toxin-A and cetirizine on the treatment of allergic rhinitis [J]. *Allergol Int*, 2013, 62(2): 245-249.
- [25] Sarhan N, Fathallah M, Wahba A, et al. Comparative Study between Intranasal Injection of Botulinum Toxin-A and Combined Intranasal Medical Treatment for Allergic Rhinitis [J]. *Int J Med Arts*, 2020, 2(3): 590-598.
- [26] Shemshadi H, Azimian M, Kamrani AAK, et al. Botulinum Toxin Type A on an Intranasal Sponge for Chronic Allergic Rhinitis: Randomized Clinical Trial [J]. *Iran Rehabil J*, 2013, 11: 5-11.
- [27] 蒙逊航, 黄浩, 马聪. 氯雷他定联合 A 型肉毒毒素治疗变应性鼻炎的疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(20): 15-18.
- [28] Huang CC, Chen KW, Twu CW, et al. Comparison between botulinum toxin and steroid septal injection in the treatment of allergic rhinitis [J]. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2022, 7(1): 12-21.
- [29] Piromchai P, Pornumnouy W, Saeseow P, et al. The minimum effective dose of abobotulinum toxin A injection for allergic rhinitis; A dose-escalation randomized controlled trial [J]. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2021, 6(1): 6-12.
- [30] Sur D, Plesa ML. Chronic Nonallergic Rhinitis [J]. *Am*

- Fam Physician, 2018, 98(3):171-176.
- [31] Vandenplas O, Hox V, Bernstein D. Occupational Rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(10): 3311-3321.
- [32] Meng Y, Wang C, Zhang L. Diagnosis and treatment of non-allergic rhinitis: focus on immunologic mechanisms[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021, 17(1): 51-62.
- [33] Avdeeva KS, Fokkens WJ, Segboer CL, et al. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study[J]. Allergy, 2022, 77(7): 2163-2174.
- [34] Yan CH, Hwang PH. Surgical Management of Nonallergic Rhinitis[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2018, 51(5): 945-955.
- [35] Hamizan AW, Azer M, Alvarado R, et al. The Distinguishing Clinical Features of Nonallergic Rhinitis Patients[J]. Am J Rhinol Allergy, 2019, 33(5): 524-530.
- [36] Kim KS, Kim SS, Yoon JH, et al. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis[J]. J Laryngol Otol, 1998, 112(3): 248-251.
- [37] Sapci T, Yazici S, Evcimik MF, et al. Investigation of the effects of intranasal botulinum toxin type A and ipratropium bromide nasal spray on nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophilia[J]. Rhinology, 2008, 46(1): 45-51.
- [38] Rohrbach S, Junghans K, Köhler S, et al. Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis[J]. Head Face Med, 2009, 5: 18.
- [39] Ozcan C, Vayisoglu Y, Doğu O, et al. The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis [J]. Am J Otolaryngol, 2006, 27(5): 314-318.
- [40] Rinzin K, Hoang MP, Seresirikachorn K, et al. Botulinum toxin for chronic rhinitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2021, 11(11): 1538-1548.
- [41] 肉毒毒素治疗应用专家组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(10): 779-786.
- [42] 中华医学会整形外科学分会微创美容学组, 中华医学会医学美学与美容学分会微创美容学组, 中国中西医结合学会医学美容专业委员会微创整形专家组, 等. 注射性肉毒中毒专家共识[J]. 中华医学美容美容杂志, 2019, 25(5): 351-353.
- [43] Braun T, Gürkov R, Kramer MF, et al. Septal injection of botulinum neurotoxin A for idiopathic rhinitis: a pilot study[J]. Am J Otolaryngol, 2012, 33(1): 64-67.
- [44] Zhang EZ, Tan S, Loh I. Botulinum toxin in rhinitis: Literature review and posterior nasal injection in allergic rhinitis [J]. Laryngoscope, 2017, 127(11): 2447-2454.
- [45] Abtahi SM, Hashemi SM, Abtahi SH, et al. Septal injection in comparison with inferior turbinates injection of botulinum toxin A in patients with allergic rhinitis [J]. J Res Med Sci, 2013, 18(5): 400-404.
- [46] Mozafarina K, Abna M, Khanjani N. Effect of Botulinum Neurotoxin A Injection into the Submucoperichondrium of the Nasal Septum in Reducing Idiopathic Non-Allergic Rhinitis and Persistent Allergic Rhinitis [J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2015, 27(81): 253-259.
- [47] Zand V, Baradaranfar M, Dadgarnia M, et al. The Effect of Gelfoam Impregnated With Botulinum Toxin on Allergic Rhinitis [J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2019, 31(105): 203-208.

(收稿日期: 2022-02-14)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊关键词著录规范

关键词是科技论文的文献检索标志,是表达文献主题概念的词或词组。关键词应准确并充分揭示论文主题内容,重要的可检索内容不应遗漏。根据学术论文研究的深度和广度,宜选择 3~8 个关键词,和研究主题没有必然的联系,不宜标引。按照反映主题的重要性排序,表达核心主题因素的关键词排在前面,表达非核心主题因素的关键词排在后面,各词之间用分号“;”隔开。关键词应尽量从美国国立医学图书馆编印的“Medical Subject Headings (MeSH)”中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译《医学主题词注释字顺表》。不得使用缩略语作关键词。中、英文关键词应在数目、概念、排序上保持一致。