

# 环咽肌失弛缓症的 A 型肉毒毒素注射研究进展

张祎辰<sup>1</sup> 高正玉<sup>1</sup> 王强<sup>1</sup> 孟萍萍<sup>1</sup> 杨迪<sup>1</sup> 胡佳利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院康复医学科, 山东 266003

通信作者: 高正玉, Email: 0532gzheng@163.com

**【摘要】** 环咽肌失弛缓症(CPA)是导致吞咽障碍的主要机制之一。神经系统疾病、肌源性疾病及头颈部疾病等均可引起 CPA。A 型肉毒毒素注射作为治疗 CPA 的有效手段,因其疗效明显、微创、可重复注射、并发症少,在康复科医师中得到重视和应用。本文主要针对 A 型肉毒毒素注射治疗 CPA 的患者选择、不同肉毒毒素制剂的剂量、注射方法、疗效和并发症的国内外研究进行综述,并罗列了 Pubmed 及中文数据库目前检索到的 A 型肉毒毒素注射治疗 CPA 的相关文献,以期为此技术的临床应用提供指导和帮助。

**【关键词】** 吞咽困难; 环咽肌失弛缓症; 食管上括约肌; A 型肉毒毒素

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.024

环咽肌、下咽缩肌和近端颈部食管共同组成了食管上括约肌,其中环咽肌是主要组成部分<sup>[1]</sup>。根据起止点和肌纤维的走行,环咽肌可分为斜行部和水平部两部分<sup>[2]</sup>。环咽肌的斜行部纤维同其上方的下咽缩肌纤维混合在一起,水平部肌纤维的解剖结构更具有括约肌的功能<sup>[3]</sup>。神经系统疾病、肌源性疾病及头颈部疾病等各种病因引起的环咽肌不能有效开放,称为环咽肌失弛缓症(cricopharyngeal achalasia, CPA)。CPA 可引起吞咽困难、吸入性肺炎、脱水 and 营养不良,降低患者的生活质量。目前针对 CPA 的干预措施包括康复训练、电刺激、球囊扩张和手术切开<sup>[4-5]</sup>。A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)注射具有疗效明显、微创、可重复注射、安全等优势,作为一种新的治疗技术,近年来在国内外广泛用于 CPA 的治疗<sup>[6-7]</sup>。本文主要针对用 BTX-A 注射治疗 CPA 的国内外相关情况进行综述。

## CPA 的肉毒毒素治疗

A 型肉毒毒素是一种神经毒素,可抑制突触前膜胆碱能神经末梢的乙酰胆碱释放,导致神经肌肉接头处传导阻滞,使肌肉出现暂时性的、剂量相关的、可逆性的松弛。由于其不良反应少,疗效可靠,近年来, BTX-A 注射作为 CPA 的干预措施越来越受欢迎。表 1 罗列了 Pubmed 及中文数据库目前检索到的 BTX-A 注射治疗 CPA 的相关文献,供读者参考。

### 一、BTX-A 注射的患者选择

目前, BTX-A 注射用于治疗 CPA 的适应证和禁忌证尚无指南指导或一致意见。BTX-A 注射主要用于传统的康复训练、球囊扩张治疗等疗效不佳、有手术禁忌证或不愿接受环咽肌切开的患者。值得注意的是,对于出现咽部憩室的患者,与手术切开术相比,肉毒毒素注射时间及患者住院时间更短,并发症发生率较低,是一种安全而有效的方法<sup>[37]</sup>。

最近,研究发现一些指标可以作为 BTX-A 注射疗效的预测指标。有研究表明<sup>[12, 16]</sup>, BTX-A 注射对神经源性的 CPA 疗效较好,即电生理学检查显示为单纯的环咽肌过度活跃预示患者可能对 BTX-A 注射有良好反应。Alfonsi 等<sup>[26]</sup>研究显示,电生理学检查舌骨上肌群的 EMG 活动持续时间异常延长或缩短的患者, BTX-A 治疗不佳。因此,舌骨上肌群肌力或肌电评估可

能对预测 BTX-A 注射疗效有帮助。多项研究表明,吞咽延迟时间延长的患者对 BTX-A 注射反应不佳<sup>[25-26]</sup>。吞咽延迟时间延长主要与前额叶皮质运动前区和辅助运动区相关的随意吞咽运动规划障碍、脑中枢模式发生器吞咽序列的编程和协调障碍及小脑运动准确性和协调障碍等有关。因此,吞咽的协调在 BTX-A 治疗反应中是至关重要的。既往认为 CPA 伴有咽肌无力的患者对 BTX-A 效果不佳,但 Woisard-Bassols 等<sup>[24]</sup>认为,这类患者 BTX-A 注射也有较好的效果,其原因可能是 BTX-A 注射后,环咽肌松弛,减少了吞咽的阻力。Zaninotto 等<sup>[16]</sup>研究发现, BTX-A 注射失败的患者中,环咽肌肌纤维含量显著减少,表明存在环咽肌纤维化的患者, BTX-A 注射效果差。上述研究可以为 BTX-A 注射的患者选择提供一些参考。

### 二、BTX-A 注射技术

由于环咽肌解剖位置较深,周围毗邻许多重要结构,如甲状腺、颈部大血管、颈丛神经等,且应避免注射到咽缩肌等其它肌群,因此需要引导技术对其准确定位。目前的主要注射引导技术包括内镜引导、EMG 引导、CT 引导、超声引导。

自 Schneider<sup>[8]</sup>首次介绍内镜下注射 BTX-A 治疗 CPA 的方法后,内镜成为了最常用的 CPA BTX-A 注射定位技术。目前文献中使用的内镜注射方法主要有 2 种:①硬性内窥镜——患者全身麻醉后,使用末端分叉的硬性喉镜插入食管上段,连接 Lewy 悬吊装置,将配好的 BTX-A 溶液注射到环咽肌背内侧及两侧腹侧部分<sup>[8, 10]</sup>;②软性内窥镜——患者在静脉镇静及局部喷洒麻醉剂后,使用软性胃食管镜,在环咽肌背内侧及双侧腹侧部分选取 3~4 个位点进行注射<sup>[12]</sup>。

EMG 引导下的 BTX-A 注射技术应用也比较多。患者在环状软骨水平进行局部皮肤麻醉,表面电极连接到胸骨区域(接地电极)和颈部(参比电极),将针插入环状软骨下缘附近,沿环状软骨轮廓向后方进针。嘱患者发声以排除刺入喉部肌肉;同时患者拉紧颈部并倾斜头部(转向对侧)以排除刺入椎旁肌肉,经 EMG 验证针尖位置后,选取 2~3 个部位进行注射<sup>[9, 16]</sup>。

由于具有辐射风险,CT 引导下 BTX-A 注射技术相对较少。具体方法:患者取仰卧位,对患者颈部进行 CT 平扫,确定环咽肌平面位置,其与第 5 颈椎的位置关系在体表进行定位,或可

表 1 CPA 患者 A 型肉毒毒素注射文献报道检索汇总

作者	出版年份	例数	BTX-A 制剂 (剂量 U)	有效例数/总例数 (有效率)	注射方法	患者病因
Schneider 等 <sup>[8]</sup>	1994	7	Dysport (80~120 U)	5/7(71%)	内镜	脑卒中;声门或口咽肿瘤;反流病
Blitzer <sup>[9]</sup>	1997	6	Botox (10 U)	6/6(100%)	EMG、内镜	环咽肌痉挛或不伴 Zenker 憩室
Ahsan <sup>[10]</sup>	2000	5	Botox (40~100 U)	5/5(100%)	内镜	脑卒中;颈内膜切除术后
Haapaniemi <sup>[11]</sup>	2001	4	Botox (100 U)	4/4(100%)	内镜	脑卒中、包涵体肌炎、外周运动神经病
Shaw <sup>[12]</sup>	2001	12	Botox (25~50 U)	10/12(83%)	EMG 结合内镜	周围神经病变;咽切除;单纯性 CPA;脑血管病
Moerman <sup>[3]</sup>	2002	4	Botox (100 U)	4/4(100%)	内镜	头颈部肿瘤
Restivo <sup>[13]</sup>	2002	4	Dysport (30 U)	4/4(100%)	EMG	帕金森病
Parameswaran <sup>[14]</sup>	2002	12	Botox (10~30 U)	11/12(92%)	内镜	咽喉肿瘤放疗后、脑血管病、肌萎缩侧索硬化、帕金森病
Chiu <sup>[2]</sup>	2004	1	Dysport (500 U)	1/1(100%)	内镜	脑干动静脉畸形
Liu <sup>[15]</sup>	2004	2	Botox (100 U)	2/2(100%)	内镜	包涵体肌炎
Zaninotto <sup>[16]</sup>	2004	21	Botox (5~10 U)	9/21(43%)	EMG	脑血管病、脑外伤、颅内肿瘤、周围神经病
Restivo <sup>[17]</sup>	2006	2	Dysport (30 U)	2/2(100%)	EMG	破伤风
Masiero <sup>[18]</sup>	2006	2	Botox (25 U、30 U)	2/2(100%)	EMG	小脑出血、大面积顶叶梗死
Kim <sup>[19]</sup>	2006	8	Botox (100 U)	6/8(75%)	内镜	脑卒中
Suzukia <sup>[20]</sup>	2007	1	Botox (5 U)	1/1(100%)	经皮注射	脊髓型肌萎缩 2 型
Krause <sup>[21]</sup>	2008	1	Dysport (180 U)	1/1(100%)	内镜	蛛网膜下腔出血
Natt <sup>[22]</sup>	2010	15	Botox (100 U)	13/15(87%)	X 线	喉癌
Restivo <sup>[23]</sup>	2011	14	Botox (20 U)	14/14(100%)	EMG	多发性硬化
Woisard-Bassols <sup>[24]</sup>	2013	11	Botox (25~60 U) 或 Dysport (70~160 U)	7/11(64%)	EMG	脑血管病、颅神经麻痹
Terre <sup>[25]</sup>	2013	23	Botox (100 U)	19/23(83%)	内镜	脑卒中
Alfonsi <sup>[26]</sup>	2013	34	Botox (15 U)	17/34(50%)	EMG	多发性硬化、帕金森病、脑卒中
Kelly <sup>[27]</sup>	2013	49	Botox (15~100 U)	32/49(65%)	EMG 或内镜	脑血管病、脊柱手术、多发性硬化、头颈部肿瘤放疗后、
Sharma <sup>[28]</sup>	2015	12	Botox (100 U)	10/12(83%)	内镜	脑血管病、颈部肿瘤放疗后、颅神经麻痹
Murry <sup>[29]</sup>	2015	13	Botox (100 U)	12/13(92%)	EMG	脑卒中、头颈部肿瘤、外伤、多发性颅神经病、化学吸入暴露史
岳寿伟 <sup>[7]</sup>	2017	1	Lantox (100 U)	1/1(100%)	食管球囊联合 CT	小脑占位术后脑干损伤
Battel <sup>[30]</sup>	2017	1	Botox (15 U)	1/1(100%)	EMG	脑梗死
Kim <sup>[31]</sup>	2017	36	Botox (50 U、100 U)	23/36(64%)	EMG	头颈部肿瘤、神经源性疾病、头颈部炎症、特发性 CPA
Alfonsi <sup>[32]</sup>	2017	67	Botox (15~20 U)	54/67(81%)	EMG	脑卒中、帕金森综合征、多发性硬化、创伤后痉挛性肌张力障碍
林晓婷 <sup>[33]</sup>	2018	1	Botox (25 U)	1/1(100%)	超声	脑干梗死
Wang 等 <sup>[34]</sup>	2018	1	Botox (50 U)	1/1(100%)	超声	颈部肿瘤
Jeong <sup>[35]</sup>	2018	14	Botox (100 U)	11/14(79%)	内镜	脑血管病
张学敏 <sup>[36]</sup>	2019	1	Botox (100 U)	1/1(100%)	超声	脑干梗死

注:表中 Dysport 为英国 Ipsen 公司生产的 BTX-A 丽舒妥;Botox 为美国艾尔建公司生产的 BTX-A 保妥适;Lantox 为中国兰州生物制品研究所生产的 BTX-A 衡力

在 CT 激光定位线处做标记,选择进针路径,可在胸锁乳突肌前面或通过胸锁乳突肌进针,同时触诊避开颈部大血管。CT 扫描确认针尖位置位于环咽肌后,选取 2~3 个位点进行注射<sup>[7,38]</sup>。

超声引导下注射是一种可视化、实时动态、简便易行、无辐射、安全的 BTX-A 注射引导新技术。具体方法:患者将头转向注射侧对侧,探头横向置于第 6 颈椎水平,可使用注水球囊或饮水进行进一步定位,仔细辨认环咽肌位置,彩色多普勒显示靶点周围血管及神经等重要结构。选择合适进针路径,一般在胸锁乳突肌前方,避开颈部血管进行穿刺;穿刺过程中,通过超声实时动态显示可视情况调整位置;确认针尖位置位于环咽肌后,选取 1~2 个点进行注射<sup>[33]</sup>。

无论选择哪种注射引导技术,BTX-A 的有效注射需要注意 2 点:①注射在环咽肌的水平部分,而不是下咽缩肌的下部纤维;②注射在肌肉组织上,而不是纤维组织<sup>[39]</sup>。

### 三、BTX-A 注射的剂量和持续有效时间

如表 1 中所示,大多数研究报道的 BTX-A 剂量为 50~100 U,每单位 BTX-A 相当于在限定条件下小鼠腹腔内注射配制后 BTX-A 溶液的半数致死量(median lethal dose, LD50)。目前,临床使用的 BTX-A 制剂主要有 3 种:美国艾尔建公司生产的保妥适(Botox)、英国 Ipsen 公司生产的丽舒妥(Dysport)及中国兰州生物制品研究所生产的衡力(Lantox)。根据近年来系统回顾及高质量研究证据,Botox 和 Dysport 剂量换算比例为 1:2.5~1:3<sup>[40]</sup>。尽管有几篇报道<sup>[8-9,12]</sup>认为,较高的剂量可能会有更高的成功率及较长的疗效持续时间,但由于标准差较大及患者数量有限,没有统计学证据证实 BTX-A 注射总剂量与注射的有效率相关<sup>[2]</sup>。一些研究仅使用 5~10 U 的 BTX-A,患者吞咽功能仍有改善。100 U 是目前研究中的最大使用剂量,也未见有证据表明高剂量 BTX-A 会增加并发症的发生率<sup>[41]</sup>。由于并发症发生

率较低且可能存在剂量相关的益处,因此可以考虑起始注射相对较高的剂量<sup>[39]</sup>。

从理论上讲,BTX-A 注射的作用不是永久性的,其疗效平均持续 3~4 个月,即新的神经肌肉接头突触再生和肌肉活动重新建立的时间。表 1 报道的研究中,BTX-A 治疗效果的持续时间为 1~14 个月,许多患者治疗的有效时间超过 1 年或更长,其可能的原因是 BTX-A 减少了 UES 基础压力,咽部肌肉收缩相对增强,使吞咽功能整体改善,患者可进行经口进食,从而更加强了咽部肌肉力量,形成良性循环,维持了吞咽功能<sup>[25]</sup>。

#### 四、BTX-A 注射的有效率

BTX-A 注射的报道有效率范围在 43%~100%,这可能与患者的选择、采取的注射技术等不同有关<sup>[41]</sup>。一项系统回顾<sup>[41]</sup>比较了球囊扩张、BTX-A 注射和环咽肌切开术治疗 CPA 的有效率,经分析后 BTX-A 注射的有效率为 69%,虽然低于球囊扩张有效率的 73%和环咽肌切开术的 78%,但统计学上存在有效率上升的趋势。BTX-A 注射无效的原因可能为:①吞咽反射过程中其他环节的问题没有改善,即使 BTX-A 降低了环咽肌张力,吞咽功能仍未恢复;②目前为止没有方法可以检测人体肌肉中的 BTX-A,且注射技术及剂量没有标准化,这意味着 BTX-A 可能不能完全到达环咽肌中,且无法确定 BTX-A 剂量是否足够;③可能一些患者对 BTX-A 具有抗药性;④患者环咽肌本身结构变化,如环咽肌纤维含量减少<sup>[16]</sup>。

一些患者在 BTX-A 失效后进行 1~2 次重复注射,仍有吞咽功能的改善,其中一部分患者重复注射后恢复经口进食,未再复发,不能恢复的患者进一步进行了环咽肌切开术。值得注意的是,Alfonsi 等<sup>[32]</sup>发现,帕金森综合征患者的治疗效果随时间的推移而降低,并且在重复注射时效果较差,可能与中枢神经系统的进行性退化有关,因此,对帕金森综合征患者重复注射可能应慎重,可选择进行环咽肌切开术。

#### 五、BTX-A 注射的并发症

文献中报道的 BTX-A 注射治疗 CPA 并发症发生率为 0%~25%<sup>[41]</sup>,主要包括短暂性吞咽困难恶化、暂时性声带瘫痪、颈部蜂窝织炎、疼痛和吸入性肺炎等。最常见的并发症为短暂性吞咽功能恶化,并伴暖气或反流增加,原因可能是 BTX-A 扩散到邻近的咽部肌肉。大部分并发症在使用 EMG 或经皮直接注射的治疗中出现,这可能与这 2 种注射方法的准确性差有关。大部分并发症在几周内好转或消失,严重的并发症通常与患者的潜在疾病有关。值得注意的是,有研究报道<sup>[32]</sup>,第 1 次注射无反应患者进行第 2 次注射时出现严重的吸入性肺炎及轻微发音困难,这可能不仅只与患者原发疾病有关,与 BTX-A 注射也有一定关系。因此,在无反应患者中重复注射治疗时应谨慎,仔细权衡风险与获益。

#### 六、BTX-A 注射的优缺点

与其它治疗方式相比,BTX-A 注射的优点为:①微创,可采用局部麻醉或不用麻醉;②并发症发生率低,安全;③简单易行;④费用较低;⑤可重复注射。缺点是其效果维持时间相对较短,且目前患者的选择、最佳剂量等均未明确。一些研究<sup>[27,41]</sup>认为,环咽肌注射 BTX-A 可用于识别可能从环咽肌肌切开术中获益的患者。但 Zaninotto 等<sup>[16]</sup>报道了 12 例未能通过 BTX-A 注射改善的 CPA 患者进行环咽肌肌切开术,73%的患者吞咽功能得到改善,这表明 BTX-A 注射可能无法准确预测 CPA

手术治疗的效果。

#### 总结与展望

CPA 在神经系统或肌肉疾病中很常见。CPA 的主要治疗方式包括球囊扩张、环咽肌切开术和 BTX-A 注射。BTX-A 注射因其安全、有效、创伤小等优点被广泛应用,但 BTX-A 注射的患者选择、注射技术、剂量和结果评估以及其他因素在各项研究之间存在差异,这导致不同研究之间很难进行比较。因此,对 CPA 的 BTX-A 注射的适应证、最合适的注射部位、注射位点的数量、溶液的浓度、理想的剂量和预测效果指标仍不明确,将来需要进一步进行大样本、多中心、随机对照的临床研究,来规范 CPA 的 BTX-A 注射治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Oezcelik A, DeMeester SR. General anatomy of the esophagus [J]. Thorac Surg Clin, 2011, 21(2):289-297. DOI:10.1016/j.thorsurg.2011.01.003.
- [2] Chiu MJ, Chang YC, Hsiao TY. Prolonged effect of botulinum toxin injection in the treatment of cricopharyngeal dysphagia: case report and literature review [J]. Dysphagia, 2004, 19(1):52-57. DOI:10.1007/s00455-003-0029-3.
- [3] Moerman M, Callier Y, Dick C, et al. Botulinum toxin for dysphagia due to cricopharyngeal dysfunction [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2002, 259(1):1-3. DOI:10.1007/PL00007520.
- [4] 金琳娜,廖志平,邹朝君.导管球囊扩张术治疗脑卒中患者环咽肌功能障碍的研究进展 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(12):957-960. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.12.022.
- [5] Allen JE. Cricopharyngeal function or dysfunction: what's the deal [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 24(6):494-499. DOI:10.1097/MO0.0000000000000307.
- [6] Kuhn MA, Belafsky PC. Management of cricopharyngeus muscle dysfunction [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2013, 46(6):1087-1099. DOI:10.1016/j.otc.2013.08.006.
- [7] 岳寿伟,怀娟,关家文,等.食管球囊造影联合 CT 引导下环咽肌肉毒毒素注射治疗脑干损伤后吞咽障碍 1 例报告 [J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(9):1046-1048. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.09.016.
- [8] Schneider I, Thumfart WF, Pototschnig C, et al. Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, noninvasive method [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1994, 103(1):31-35. DOI:10.1177/000348949410300105.
- [9] Blitzer A, Brin MF. Use of botulinum toxin for diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 116(3):328-330. DOI:10.1016/S0194-59989770267-5.
- [10] Ahsan SF, Meleca RJ, Dworkin JP. Botulinum toxin injection of the cricopharyngeus muscle for the treatment of dysphagia [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 122(5):691-695. DOI:10.1067/mhn.2000.105997.
- [11] Haapaniemi JJ, Laurikainen EA, Pulkkinen J, et al. Botulinum toxin in the treatment of cricopharyngeal dysphagia [J]. Dysphagia, 2001, 16(3):171-175. DOI:10.1007/s00455-001-0059-7.
- [12] Shaw GY, Searl JP. Botulinum toxin treatment for cricopharyngeal dysfunction [J]. Dysphagia, 2001, 16(3):161-167. DOI:10.1007/

- s00455-001-0074-8.
- [13] Restivo DA, Palmeri A, Marchese-Ragona R. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(15):1174-1175. DOI:10.1056/NEJM200204113461517.
- [14] Parameswaran MS, Soliman AM. Endoscopic botulinum toxin injection for cricopharyngeal dysphagia[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111(10):871-874. DOI:10.1177/000348940211101002.
- [15] Liu LW, Tarnopolsky M, Armstrong D. Injection of botulinum toxin A to the upper esophageal sphincter for oropharyngeal dysphagia in two patients with inclusion body myositis[J]. *Can J Gastroenterol*, 2004, 18(6):397-399. DOI:10.1155/2004/360537.
- [16] Zaninotto G, Marchese-Ragona R, Briani C, et al. The role of botulinum toxin injection and upper esophageal sphincter myotomy in treating oropharyngeal dysphagia[J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(8):997-1006. DOI:10.1016/j.gassur.2004.09.037.
- [17] Restivo DA, Marchese-Ragona R. Botulinum toxin treatment for oropharyngeal dysphagia due to tetanus[J]. *J Neurol*, 2006, 253(3):388-389. DOI:10.1007/s00415-005-0975-9.
- [18] Masiero S, Briani C, Marchese-Ragona R, et al. Successful treatment of long-standing post-stroke dysphagia with botulinum toxin and rehabilitation[J]. *J Rehabil Med*, 2006, 38(3):201-203. DOI:10.1080/16501970500515840.
- [19] Kim DY, Park CI, Ohn SH, et al. Botulinum toxin type A for post-stroke cricopharyngeal muscle dysfunction[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(10):1346-1351. DOI:10.1016/j.apmr.2006.06.018.
- [20] Suzukia Y, Sano N, Shinonaga C, et al. Successful botulinum toxin treatment of dysphagia in a spinal muscular atrophy type 2 patient[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(10):662-665. DOI:10.1016/j.braindev.2007.04.003.
- [21] Krause E, Schirra J, Gurkov R. Botulinum toxin a treatment of cricopharyngeal dysphagia after subarachnoid hemorrhage[J]. *Dysphagia*, 2008, 23(4):406-410. DOI:10.1007/s00455-007-9132-1.
- [22] Natt RS, McCormick MS, Clayton JM, et al. Percutaneous chemical myotomy using botulinum neurotoxin A under local anaesthesia in the treatment of cricopharyngeal dysphagia following laryngectomy[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2010, 37(4):500-503. DOI:10.1016/j.anl.2009.11.008.
- [23] Restivo DA, Marchese-Ragona R, Patti F, et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3):486-490. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03189.x.
- [24] Woisard-Bassols V, Alshehri S, Simonetta-Moreau M. The effects of botulinum toxin injections into the cricopharyngeus muscle of patients with cricopharyngeus dysfunction associated with pharyngo-laryngeal weakness[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(3):805-815. DOI:10.1007/s00405-012-2114-4.
- [25] Terre R, Panades A, Mearin F. Botulinum toxin treatment for oropharyngeal dysphagia in patients with stroke[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(11):896-e702. DOI:10.1111/nmo.12213.
- [26] Alfonsi E, Merlo IM, Ponzio M, et al. An electrophysiological approach to the diagnosis of neurogenic dysphagia; implications for botulinum toxin treatment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(1):54-60. DOI:10.1136/jnnp.2009.174698.
- [27] Kelly EA, Koszewski IJ, Jaradeh SS, et al. Botulinum toxin injection for the treatment of upper esophageal sphincter dysfunction[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2013, 122(2):100-108. DOI:10.1177/000348941312200205.
- [28] Sharma SD, Kumar G, Eweiss A, et al. Endoscopic-guided injection of botulinum toxin into the cricopharyngeus muscle: our experience[J]. *J Laryngol Otol*, 2015, 129(10):990-995. DOI:10.1017/S0022215115002327.
- [29] Murry T, Wasserman T, Carrau RL, et al. Injection of botulinum toxin A for the treatment of dysfunction of the upper esophageal sphincter[J]. *Am J Otolaryngol*, 2005, 26(3):157-162. DOI:10.1016/j.amjoto.2004.11.010.
- [30] Battel I, Koch I, Biddau F, et al. Efficacy of botulinum toxin type-A and swallowing treatment for oropharyngeal dysphagia recovery in a patient with lateral medullary syndrome[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, 53(5):798-801. DOI:10.23736/S1973-9087.17.04499-9.
- [31] Kim MS, Kim GW, Rho YS, et al. Office-based electromyography-guided botulinum toxin injection to the cricopharyngeus muscle: optimal patient selection and technique[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2017, 126(5):349-356. DOI:10.1177/0003489416689469.
- [32] Alfonsi E, Restivo DA, Cosentino G, et al. Botulinum toxin is effective in the management of neurogenic dysphagia. clinical-electrophysiological findings and tips on safety in different neurological disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:80. DOI:10.3389/fphar.2017.00080.
- [33] 林晓婷,杨海云,栗晓,等.超声引导肉毒毒素注射治疗环咽肌功能障碍探讨[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(3):472-476. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2018.0073.
- [34] Wang YC, Shyu SG, Wu CH, et al. Ultrasound-guided injection of botulinum toxin for cricopharyngeal dysphagia[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(10):e102-e103. DOI:10.1097/PHM.0000000000000959.
- [35] Jeong SH, Kim YJ, Kim YJ, et al. Endoscopic botulinum toxin injection for treatment of pharyngeal dysphagia in patients with cricopharyngeal dysfunction[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(10-11):1201-1205. DOI:10.1080/00365521.2018.1506820.
- [36] 张学敏,毕胜,许亚飞,等.超声引导下 A 型肉毒毒素注射治疗脑干梗死环咽肌失弛缓症 1 例报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(2):216-218. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.02.020.
- [37] Lau K, Watson MG. Pharyngeal pouch: comparison of surgical treatment with botulinum toxin injection to the cricopharyngeus[J]. *J Laryngol Otol*, 2019, 133(2):125-128. DOI:10.1017/S0022215119000124.
- [38] Atkinson SI, Rees J. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysphagia: case reports of CT-guided injection[J]. *J Otolaryngol*, 1997, 26(4):273-276.
- [39] Moerman MB. Cricopharyngeal Botox injection: indications and technique[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(6):431-436. DOI:10.1097/MOO.0b013e328010b85b.
- [40] Orlova OR, Timerbaeva SL, Khatkova SE, et al. Conversion ratio between different botulinum neuroprotein product in neurological practice[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, 117(9):132-141. DOI:10.17116/jnevro201711791132-141.
- [41] Koedor P, Siegel ER, Tulunay-Ugur OE. Cricopharyngeal dysfunction: a systematic review comparing outcomes of dilatation, botulinum toxin injection, and myotomy[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(1):135-141. DOI:10.1002/lary.25447.