

小兒呼吸道問題及牙科之相關性概論

文 / 黃榆鈞 醫師

- 國立台灣大學牙醫系
- 國立台灣大學臨床牙醫學研究所
- 齒顎矯正研究所碩士
- 衛福部齒顎矯正學會專科醫師
- Tufts University 睡眠牙科學研究
- 中華民國口腔肌功能學會理事長
- 台灣口腔矯正醫學會學術委員會 主委

小兒常見的呼吸道問題中，除去了短期的呼吸道感染，長期的鼻炎過敏以及睡眠呼吸中止，往往會對身體健康帶來更長遠的影響。因為工業化生活的繁盛，前者因為過敏性體質的孩童比例逐年升高，台灣都會區的孩童過敏體質可達八成以上，而其中鼻炎症狀的孩童又佔了50%以上，這些鼻炎症狀的孩子，可能會因為鼻塞、鼻粘膜腫脹，造成鼻子呼吸不通暢，而長期改用嘴巴呼吸。

口呼吸與呼吸道發育的惡性循環

在正常鼻呼吸的狀況下，舌位會保持貼緊上顎的正確位置，同時上下唇緊閉，維持足夠的口唇肌肉張力，這樣的口唇肌肉動作能夠幫助上顎骨有理想的生長。舌頂上顎的動作可以持續促進上顎骨的橫向發展，也同時可以將上顎維持在理想的垂直方向上，鼻呼吸也能促使中臉部與鼻竇區域有良好的發展，進而發展出健康協調的臉型。

另一方面，若是因為鼻炎而造成口呼吸的習慣，則會破壞這個自然平衡。口呼吸的孩子，舌頭將會離開理想舌位，沒有緊貼上顎骨，失去了這個支撐，上顎骨將會無法往水平方向變寬，也無法維持在理想的垂直向位置。這樣將會發展出一序列的腺樣體臉型，其中包含了：眼角下垂、彎曲的鼻樑、過度平坦的中臉部、臉型狹窄、上顎狹窄、下顎後縮或是過度生長，同時也會造成呼吸道的狹窄。甚至也會因此而有姿勢體態上的改變，孩子會變得駝背，頸椎前傾等等。

上顎狹窄，通常也代表鼻道空間也會有發育上的阻礙，這表示鼻道在成長的過程中也會變窄，繼之讓呼吸道阻塞的問題持續或是越加嚴重，所以這些孩子的過敏問題往往會從幼兒期一直持續到學齡期。下顎後縮造成的呼吸道狹窄，主要則是在咽喉區，同時也會伴隨舌骨位置過低的問題。

口呼吸也會讓更多的過敏原直接刺激免疫系統，所以這些孩子往往伴隨有腫脹的扁桃腺、過度生長的腺樣體組織等問題，這個狀況除了讓免疫系統更為亢進、過敏指數居高不下之外，同時也因為這些腺體組織進一步的阻塞了呼吸道，而讓呼吸道問題的進程變得更加的嚴重，最終造成孩童睡眠呼吸中止的問題。



兒童睡眠呼吸中止的症狀

兒童阻塞型睡眠呼吸中止指的是，因為呼吸道的過度狹窄，在睡眠時，兒童的呼吸道因為肌肉張力下降，而有近一步的塌陷，繼而造成睡眠中呼吸道的阻塞，呼吸中止等現象。呼吸中止時，會造成體內血氧濃度下降，持續下降超過閥值之後，就會引發大腦醒覺，讓個體可能透過改變姿勢、提高呼吸道肌肉張力，而能夠進行下一次的呼吸運動。

在兒童身上，睡眠呼吸中止的主觀症狀包括有：打呼、或是過重的呼吸聲音、口呼吸、淺眠易醒、睡眠時間長卻仍感疲倦、早上叫不起床、夜尿、生長發育遲緩、白天沒精神、或是過動、注意力不集中等等。

夜晚的症狀與睡眠穩定性有關，因為血氧下降造成的大腦覺醒，會讓大腦難以維持在熟睡期，降低睡眠的修復效力，容易出現兒童的神經認知發展遲緩。熟睡期才能分泌的生長激素也會因此大幅的下降，所以兒童的身高及體重都會明顯有發育不足，個體偏小的狀態。同時也因為大腦的修復不足，兒童在白天生活中，容易出現過動或是注意力不集中等症狀。

要確認孩子是否有睡眠呼吸中止的問題，需要透過多項性生理數值之睡眠檢查，採用標準為AHI（呼吸暫停低通性指數 apnea-hypopnea index），若是數值大於1，則認為兒童有睡眠呼吸中止的問題。

牙科成為治療的另一個選項

美國睡眠醫學會現今所提供的醫療指引中，兒童阻塞型的睡眠呼吸中止治療的黃金指標是進行腺樣體及扁桃腺的摘除手術。所以兒童在經診斷之後，多半會被建議執行手術。但後來他們發現，手術後的睡眠呼吸中止復發率，會受到上顎骨型態的影響，所以近期在美國睡眠醫學界，轉而向牙科尋求進一步的解決方案。

上顎骨擴張是近年來被討論的重點。透過牙科的裝置，打開上顎正中骨縫，增加上顎骨的寬度，變成另外的治療選項。根據研究，採用快速上顎擴張裝置，能夠有效的降低AHI，治療睡眠呼吸中止的問題，同時也在長期的追蹤中發現，這樣的治療方式可以有長期的效果。

而原本患者因為扁桃腺肥大及腺樣體腫脹的問題，而建議手術切除，經過最新的研究發現，未接受手術切除腺體的患者，透過上顎擴張裝置的治療之後，也能夠有效的減少腺體的尺寸，所以成為一個新的治療選擇方案。

案例分享

我們透過一個實際的臨床案例，展示一個來牙科求診於矯正治療的孩童，他經診斷有睡眠呼吸中止及腺樣體肥大的問題，在經過上顎擴張裝置及隱形牙套的治療之後，讓齒列恢復正常排列，也讓臉型及體態恢復健康，同時也改善了其睡眠呼吸中止的症狀，同時也觀察到腺樣體問題的改善。

案例為一名9歲3個月的男生，來院的主訴是因為齒列擁擠，多顆恆牙沒有萌發空間，經其他醫師轉介，家長希望進行早期的矯正治療及評估。根據臨床檢查及資料收集，我們有以下發現：

臨床檢查及診斷

過去病史：患者一直有過敏性鼻炎問題，但未積極求診，家長對於其鼻塞或是鼻子症狀並沒有特別關注，也未做任何相關治療。夜間會有打呼及磨牙的情形，但家長及孩子並未主觀認為有白天嗜睡或是精神不良的狀況。臨床觀察，並沒有明顯口呼吸之習慣，舌頭及口腔肌肉功能檢查發現，舌頭肌力略差，但活動範圍正常。

口外觀（圖一）：

正面觀：患者臉部之上中下比例均等，沒有明顯顏面左右不對稱的問題

微笑觀：微笑時上門牙露出的量少，上顎中線偏斜

側面觀：臉型輪廓線正常，中顏面部平坦

姿勢評估：明顯駝背，頭部前傾



圖一 口外觀



圖二 口內觀



口內觀（圖二）：

正面觀：上顎門牙中線偏移左側1公釐，咬合平面為水平無偏斜，水平覆蓋及垂直覆蓋皆在正常範圍內。

咬合面觀：為混合齒列期之晚期。上顎嚴重齒列空間不足，左上犬齒萌發空間完全喪失，右上及左上第二小白齒萌發空間完全喪失，右上及左上第一大白齒有近心往內之旋轉。下顎無明顯空間缺失，但下顎門牙區有兩個門牙的先天缺失，仍有乳白齒留存。

側面咬合觀：上顎寬度略顯不足，雙側後牙區之水平覆蓋稍顯不足，左右兩側之犬齒關係因為犬齒尚未萌發而無法定義，雙側白齒皆為安格氏二級咬合關係。

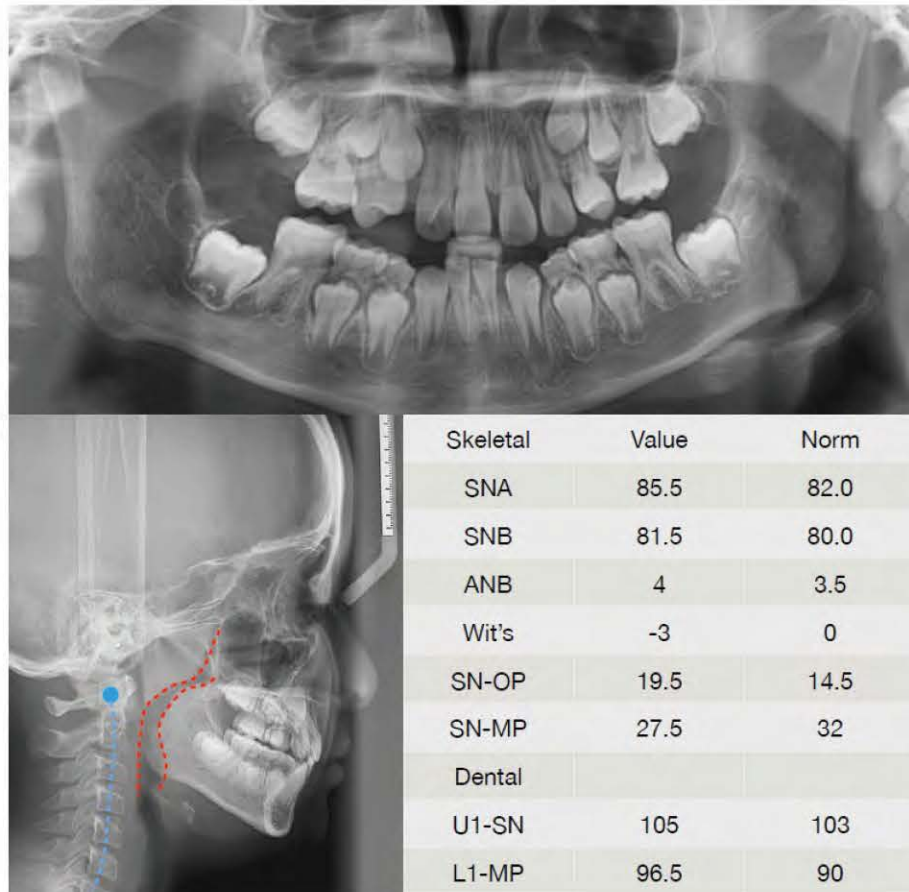
X光檢查：

環口片（圖三 A）：為混合齒列期後期，右上第二小白齒、左上犬齒、左上第二小白齒為阻生齒，方向正常。下顎雙側側門牙先天缺牙。四顆第二大白齒的牙胚方向正常，隱約可見下顎兩側的智齒牙胚形成。

側顱片（圖三 B. C.）：SNA 85.5° ，SNB 81.5° ，ANB 4° ，骨骼為一級咬合關係，SN-MP 為 27.5° ，為中低顏面角。上下門牙角度仍在正常範圍內。特別需注意的是，患者的腺樣體腫大，嚴重壓迫到呼吸道（如圖三 B.上紅線所示）。扁桃腺體則不明顯。

睡眠檢查（圖四）：患者經居家型睡眠檢查儀檢查後所得到的報告如下：其有睡眠呼吸紊亂指數 5.9次/小時，100%為阻塞型而非中樞型，睡眠結構大致正常，並未有熟睡期不足的現象。但在比對呼吸事件發生及睡眠深度變動之相關性時，確實可以發現呼吸事件的發生，會擾動睡眠，使其脫離熟睡期。

診斷：這個患者為混合齒列期後期，有正常臉型，診斷有睡眠呼吸中止及腺樣體增生。為一級骨性關係，齒列為安格氏二級咬合關係，嚴重齒列空間不足，造成多顆上顎牙齒阻生。下顎缺少兩顆側門牙。



圖三 A. 環口 X 光片，B. 側顱 X 光片，C. 測顱分析

治療計畫：因考量到患者之睡眠呼吸中止問題，採用不拔牙治療，降低因為拔牙造成上顎骨寬度減少的問題。透過擴弓及上顎門牙前推，進而增加水平覆蓋後，再做功能性顎矯正治療，使下顎骨向前生長，恢復正常的水平覆蓋。以達成增加呼吸道寬度，減輕睡眠呼吸中止的問題。治療結束時，雙側臼齒將維持在三級咬合關係上。

治療步驟：

- 1.先使用上顎快速擴張裝置，增加上顎骨的寬度，解決上顎水平方向寬度不足的問題
- 2.觀察上顎撐寬後，上下顎的相對位置是否改變
- 3.使用隱形牙套 (Invisalign 隱適美) 做上顎撐寬，同時使上顎門牙前移，增加水平覆蓋，同時得到空間讓上顎阻生的犬齒及側門牙得以萌發。
- 4.使用隱形牙套之下顎生長引導工具 (mandibular advancement) 來達成下顎之功能性骨矯正，促進下顎骨生長，同時減少先前所增加之水平覆蓋。



治療過程

日期	裝置	治療時間
109.1.8	Impression RPE (Hass type)	
109.1.30	RPE delivery, 2 turns/day	0M
109.2.19	RPE fixation, total 42 turns	1M
109.5.13	RPE remove (圖五)	3.5M

採集資訊

ECG採集期間：	9小時 48分鐘	2020-01-30 22:15 ~ 2020-01-31 08:03
在床期間(TIB)：	9小時 43分鐘	2020-01-30 22:18 ~ 2020-01-31 08:01
在床期間的採集有效性：	88.7%	37分鐘 (訊號不良) 29分鐘 (脫落或未配戴)

睡眠檢測資訊

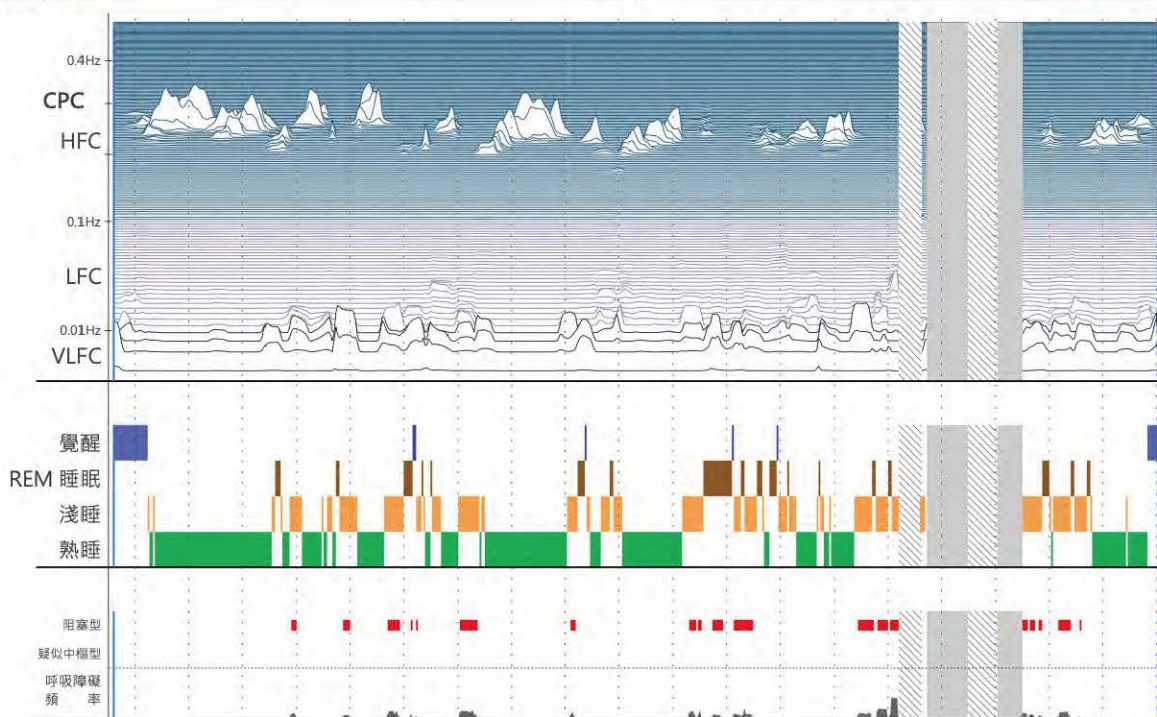
睡眠期間(SPT = TST + W + U)：	9小時 18分鐘	2020-01-30 22:37 ~ 2020-01-31 07:55
睡眠總時間(TST)：	8小時 7分鐘	低於參考值 (9小時)
覺醒時間(W)：	5分鐘	正常
訊號無效時間(U)：	1小時 6分鐘	
睡眠效率(TST/TIB)：	83.5%	低於參考值 (90%)

睡眠呼吸

睡眠呼吸紊亂指數 ^{※1}	5.9 次/小時	共 48 次
阻塞型 ^{※2} (Obstructive)	100 %	共 48 次
疑似中樞型 ^{※3} (Central)	0 %	共 0 次

睡眠分期(分鐘)

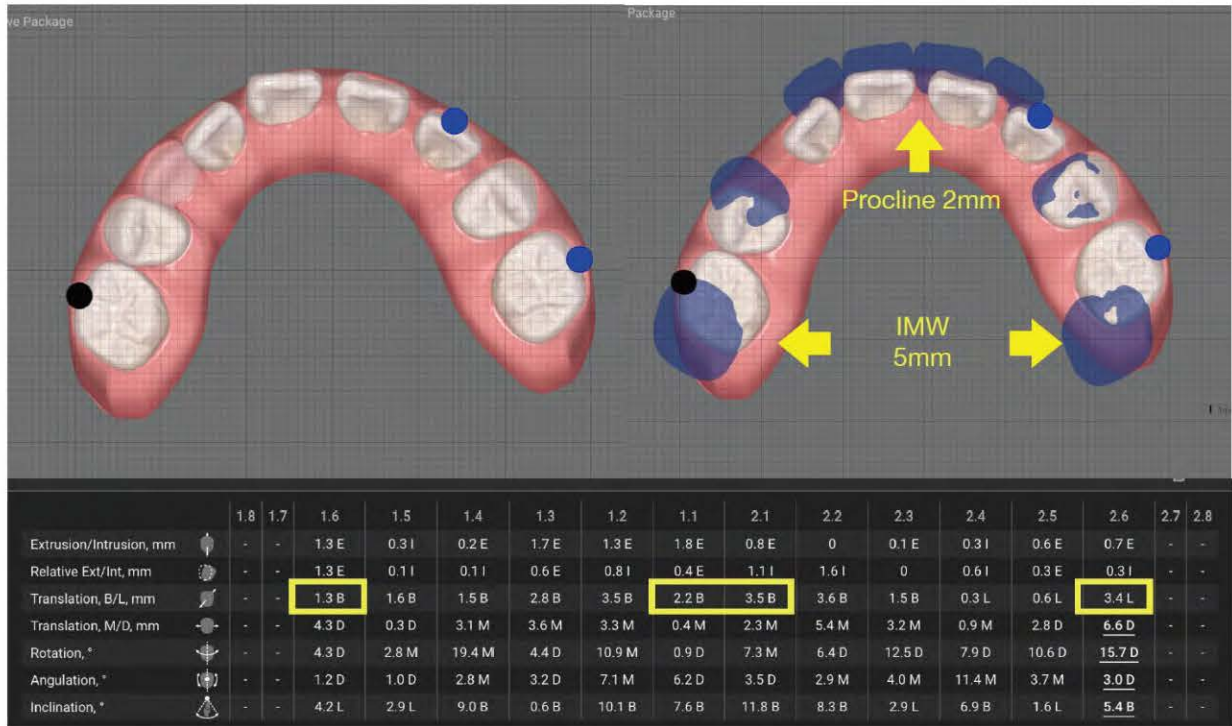
睡眠階段 Stage	初入時間(分鐘) Latency	總時長(分鐘) Duration	所佔比例(%) Percentage	參考值 Reference	備註 Note
覺醒		5	1%	<24 分鐘	符合參考值
淺睡	19	170	34.5%	20% ~ 35%	符合參考值
熟睡	20	260	52.8%	43% ~ 56%	符合參考值
REM 睡眠	90	57	11.5%	20% ~ 25%	低於參考值



圖四 睡眠檢查報告 (本報告採用LARGAN CPC"大立雲康科技"睡眠品質監測暨管理系統)



圖五 移除RPE當天之紀錄，可見上顎寬度增加，同時下顎之二級咬合嚴重度降低。

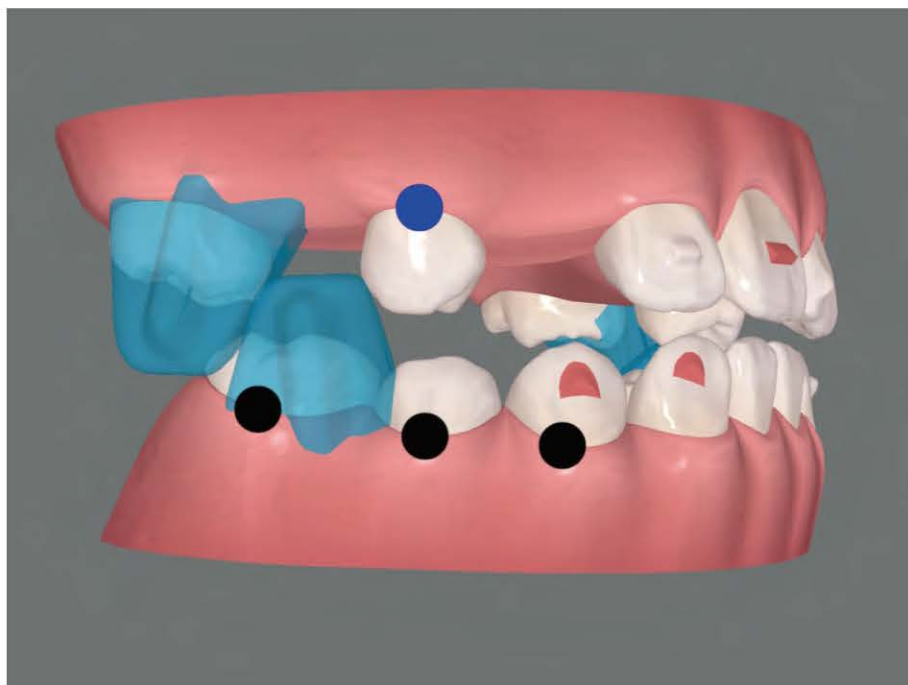


圖六 隱形牙套第一階段之治療計畫、預計的移動量及移動方向





日期	裝置	治療時間
109.6.12	Oral scan for aligner: (圖六) 1. Upper anterior proclination and arch expansion to gain space for 13, 15, 23, 25 2. place elastic jump to correct the AP relationship.	4.5M
109.7.30	Aligner delivery	6M
110.2.01	Refinement 1 and oral scan: (圖七) 1.place MA feature for mandible advancement (圖八) 2.gain space for upper impacted tooth.	12M
110.7.30	Refinement 2 and oral scan: (圖九) 1.lower anterior intrusion for vertical bite jump to close posterior openbite 2.finish and detailing.	18M
111.1.10	D&D (圖十) and Hawley retainer delivery	24M
111.4.11	Follow up and 23 eruption	27M
111.10.17	Follow up	33M
112.4.18	Follow up (圖十二)	39M



圖八
第二階段的隱形牙套設計，採用mandible advancement
達到讓下顎往前生長，減少水平覆蓋



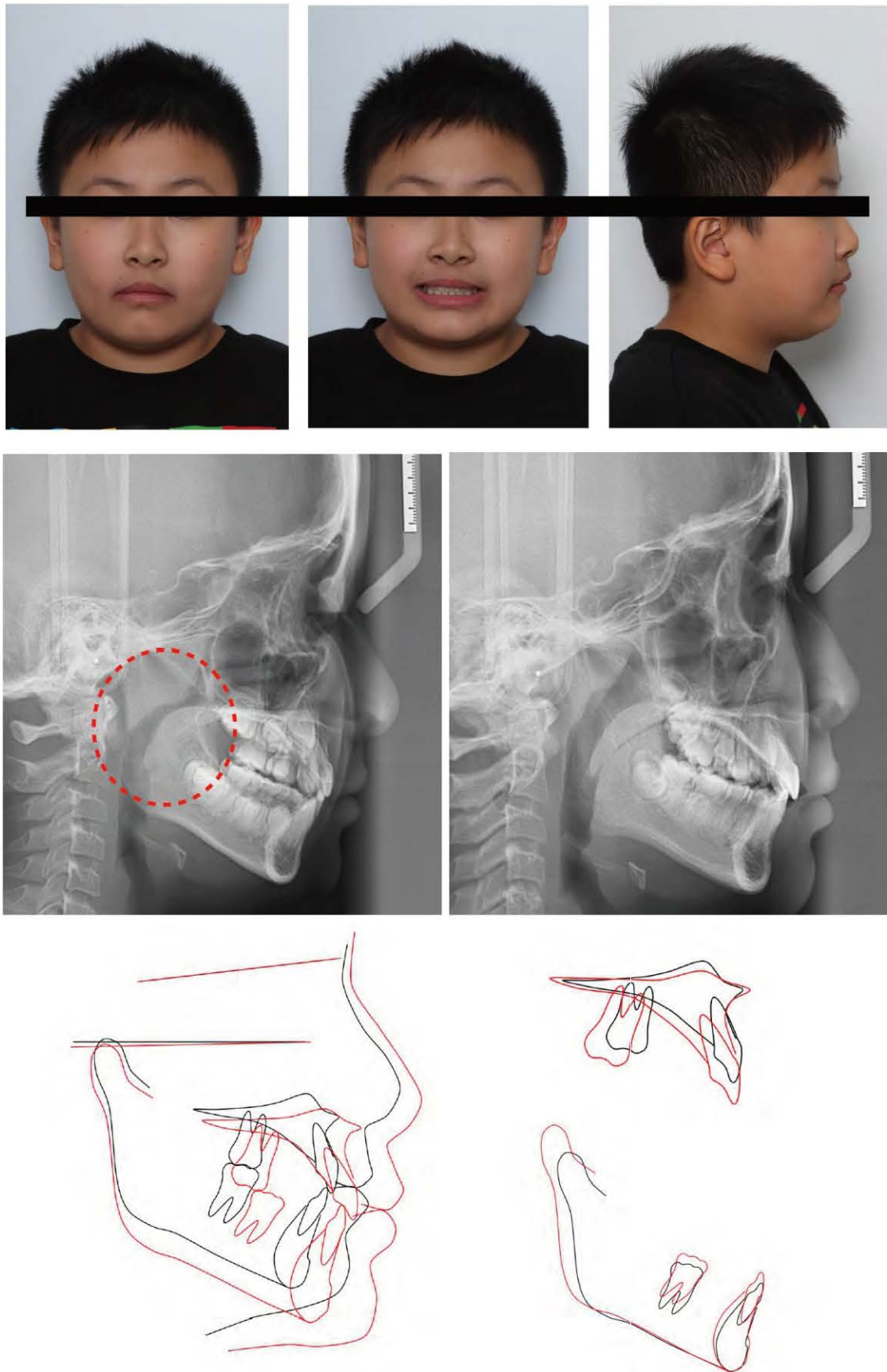
圖九 隱形牙套第二階段配戴後



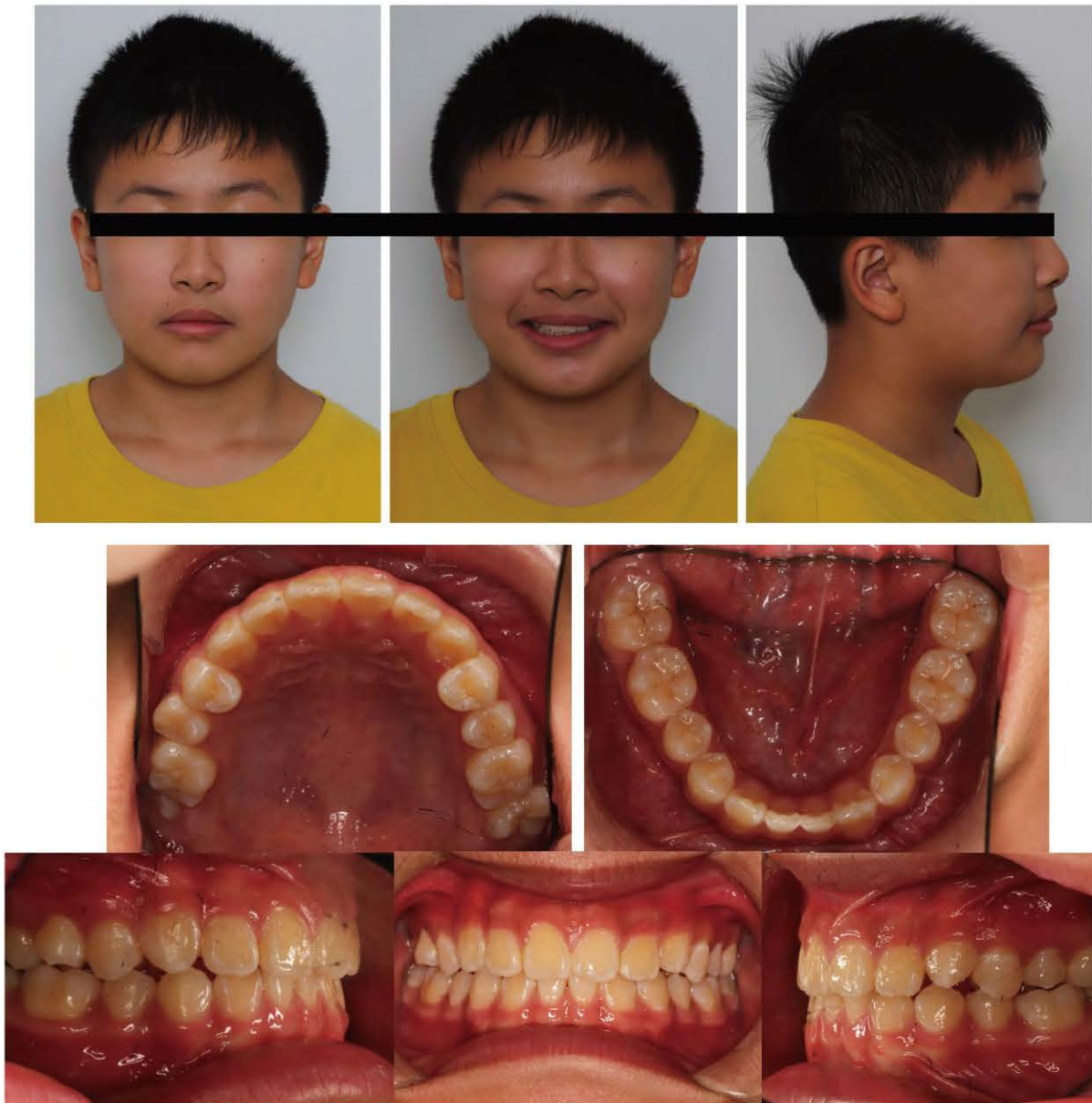
圖十 隱形牙套第三階段配戴後

討論

小兒睡眠呼吸中止問題，常被家長所忽略，少有患者會因為相關主訴而求診。但在患者進入換牙期之後，家長始會開始注意到孩子牙齒排列問題，或是臉型發展不佳，而來尋求治療。患有小兒睡眠呼吸中止問題的孩童，常有類似的特徵：上顎骨狹窄與中臉部發育不足，上顎牙齒生長空間不足，下顎前凸或後縮，頭部前傾或是駝背等相關問題。如果牙醫師能在初步檢查之時，能夠注意到此特徵，則將可以引導患者進行進一步的檢查，讓家長有更多的了解，一同釐清睡眠問題。



圖十一 治療前後側顱X光片之比較及重疊。紅圈處為腺樣體，治療前腺樣體組織腫大，在治療後組織明顯縮小。X光重疊，參考線分別為SN平面、顎平面、下顎骨下緣。



圖十二 維持期及治療後追蹤（治療開始後39個月，為12歲9個月）

雖然在現今的兒童睡眠檢查的標準上，建議採用睡眠多項生理功能檢查（polysomnography, PSG）為診斷標準，但在牙科診所的實務上有其困難，因為PSG檢查多半在醫學中心及睡眠中心裡，冗長的就診程序及轉診手續易讓家長抗拒，加上需要在醫院住院一晚，在原本缺乏病識感的情況下，很難讓家長有足夠的動機去就診。採用居家睡眠檢測方式，則可以簡化檢查流程。台灣現有的居家睡眠檢測廠商儀器分成兩類，一種採用胸腹帶式外加血氧機，另外一種則採用胸前黏貼配戴式裝置。前者所採用的原理與PSG相同，藉由紀錄胸廓起伏來監測呼吸頻率，比對血氧狀況，即可記錄到當呼吸阻礙發生時，血氧下降超過3%，即為所發生之呼吸事件，此為AHI值。後者採用之原理則為心肺耦合理論（CardioPulmonary Coupling, CPC），這是哈佛團隊所發明的睡眠分析方式，胸前佩戴式裝置主要紀錄心率及心電圖，運用傅立葉變化之計算，使心率及呼吸訊號耦合，而得到呼吸事件的紀錄，進而



得以評估睡眠呼吸中止病症之嚴重度。此數值與傳統AHI數值之間之相關性及準確性，目前台灣已有多個醫學中心研究驗證，是一可信賴的診斷工具。

做矯正治療之時，我們會拍攝患者的側顱X光片，可以依此影像觀察到腺樣體及扁桃腺的大小，也可以觀察到呼吸道的側面寬度，雖然2D影像無法完全反應呼吸道全貌，但仍足以在診所有限的條件下作為治療參考。在前文中有提到，現今的研究已經指出，上顎快速撐寬裝置可以再打開上顎骨縫後，能有效地縮小腺樣體及扁桃腺之尺寸，在此案例中，我們也有觀察到這樣的結果。但因為腺樣體原本也會在10-12歲左右退化，本案例的生理年齡也在這個範圍內，所以在此案例中的戲劇性變化，一部分來自於治療的成效，另外一部分也基於成長階段的自然傾向。

此患者在治療後，並未再次施行睡眠檢查，主要是因為家長初期對於睡眠問題的症狀並無明顯感受，所以沒有意願進行術後的睡眠檢查，在研究的資料上無法完善稍嫌可惜，但患者對於治療後的齒列臉型，甚或體態姿勢，都有顯著的改變。

結論

在台灣，雖然兒童的睡眠呼吸中止問題對生長發育的影響甚巨，但是家長對於這個疾病的警覺性卻極低，許多過敏兒在兒童時期的反覆發作，一般藥物治療與控制卻很難有穩定的成效，常常讓家長因為心力耗竭而不積極處理，許多孩童也因為鼻子長期阻塞，而默許自己採用口呼吸的策略，身體長期處於亞健康狀態下。

但這些孩童到了學齡期，會開始歷經換牙期，乳牙替換成恆牙的過程中，會需要更多的顎骨空間才足以排列牙齒，但是這些口呼吸的孩童，因為上下顎的發育不足，開始出現咬合不正的問題，這時很容易被家長發現，才能被帶往就醫，開始積極治療。

這時，擁有早期矯正觀念的牙醫師們就變得相形重要，以咬合不正或是牙齒排列不佳作為出發點，檢查與評估孩子的呼吸道問題的嚴重程度，做出正確之診斷。這個階段的治療，並非著眼於牙齒的排列，而應該考慮孩子顎骨生長發育的是否合乎理想，調整骨骼的發育關係、恢復正常的牙弓寬度，將可以為未來的恆牙齒列提供更好的生長環境及空間，同時也將更全面的恢復孩子的身體健康。

本篇文章稿費捐贈賴向華司長捐款專戶

匯款資訊如下

【郵政劃撥】

戶名：臺灣大學牙醫校友總會
帳號：50036243

【玉山銀行和平分行】

戶名：臺灣大學牙醫校友總會
帳號：0576-440-002875

肉毒桿菌素的原理

BOTULINUM TOXIN

文 / 任杏嫦 醫師

- 德國明斯特大學 口腔醫學院碩士、秘書長
- 台灣世界臨床雷射醫學會國際講師
- 隱適美保提拉肉毒課程講師
- 日本Morita原廠水雷射美學講師
- Virtuoso瑞士日內瓦美學貼片微笑重建國際認證醫師
- 美國功能性美學全口重建認證醫師



大家好，我是任杏嫦醫師！柏拉圖在《費德魯斯篇》中將「寫作」比喻為對人類同時有益亦有害的藥物 (pharmakon)：寫作對人類有益之處在於它能寫下很多不可能記住的人事物，但另一方面，當習慣把所有事情都用寫作去作記錄後，記憶需求也會被削弱，記憶也會慢慢的變得模糊。

Pharmakon (源自古希臘文 φάρμακον)：既是「毒藥」、也是「解藥」的意思。而帕拉塞爾蘇斯醫師 (1493-1541) 的名言："Only the dose makes a remedy poisonous"，藥物有毒與否取決於劑量。

今天我們來談肉毒桿菌素(botulinum toxin, 以下簡稱BTX)，它在1977年由美國眼科醫生Dr. Alan B.Scott 首次用於治療人類的斜視，減少特定眼睛肌力的張力，只需微少劑量效果便非常好，而2010年台灣正式引進BTX，用於治療各種肌肉相關的疾病，大家亦可參考我製作的簡圖。

有土壤，就有肉毒桿菌

肉毒桿菌素(botulinum toxin, 以下簡稱BTX) 為肉毒桿菌所分泌的蛋白質，肉毒桿菌屬於革蘭氏陽性的厭氧芽胞桿菌，肉毒桿菌的芽胞廣泛存在於大自然中，例如在泥土、灰塵、動物的糞便中都能找到。它適合在缺氧的環境下生存，肉毒桿菌在繁殖的過程中能產生令人類致命的毒素，未經正當滅菌處理的罐頭、醃製食品中都可能大量繁殖。

肉毒桿菌素是怎麼被發現的呢？食物中毒最早可追溯到9世紀拜占庭帝國利奧六世發布「血香腸」的禁令，但當時醫學不發達，症狀等沒有被詳細記載下來。直到18世紀時，人們用文字詳細記載後，有關中毒的事件才被記錄起來，當時德國人熱愛吃血香腸，就跟台灣人喜歡吃烤香腸一樣，血香腸主要成分是豬或牛的血，混合了



肉、脂肪、燕麥等。因為外面被腸衣包覆，厚厚的肉形成了缺氧的環境。而當時德國因戰爭衛生條件不好，民眾食用未經徹底加熱的血香腸造成中毒而意外發現了肉毒桿菌素，後來差點被製成生化武器用在二戰中，所幸最後變成治療人類疾病的藥物，用於治療多種肌肉痙攣，後來被用於治療局部多汗症等，美容除皺的效果也是因為治療眼科患者時被意外發現的。



1735

肉毒中毒(botulism)的第一個案例。18世紀德國南部的第一個案例。18世紀德國南部經常出現食物中毒。'botulus'是拉丁詞，意思是香腸



1793

德國南部Wildbad村發生食物中毒造成13人中有6人死亡，肇因為這些人共食的一批未經徹底加熱的血香腸，當時稱為「香腸毒」(sausage poisoning)



1817

德國詩人兼醫師的Dr. Justinus Christian Kerner描述了230個案例中關於肉毒中毒(botulism)的症狀，而當時香腸毒又被稱為「克納氏症」



1895

比利時細菌學家E. Van Ermengem分析了火腿引起的中毒致死案中，都出現了類似肉毒中毒的麻痺症狀，並從屍體及火腿中找到一種厭氧性梭狀芽胞桿菌，可以產生毒素，並將其正式命名為Bacillus botulinum



1943

在第二次世界大戰期間，德國納粹試圖把肉毒桿菌毒素(BTX)變成生化武器



1949

英國Arnold Burgen博士(1922-2022)發現肉毒桿菌毒素(BTX)可以阻斷神經和肌肉的聯繫



1968

美國Alan B. Scott (1932-2021)眼科醫師把BTX注射入猴子，觀察其治療斜視的效果



1977

Alan B. Scott 眼科醫師把BTX用於臨床治療，成功治療了19位斜視患者



1989

美國食品藥物管理局(FDA)正式核准BTX用於治療眼球運動障礙，後來被FDA批准用於其他治療項目



2010

台灣正式引進BTX

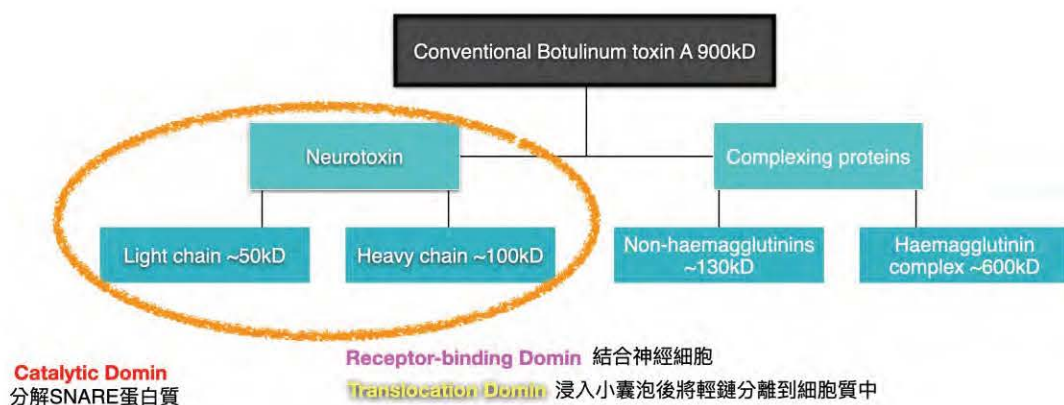


分子構造

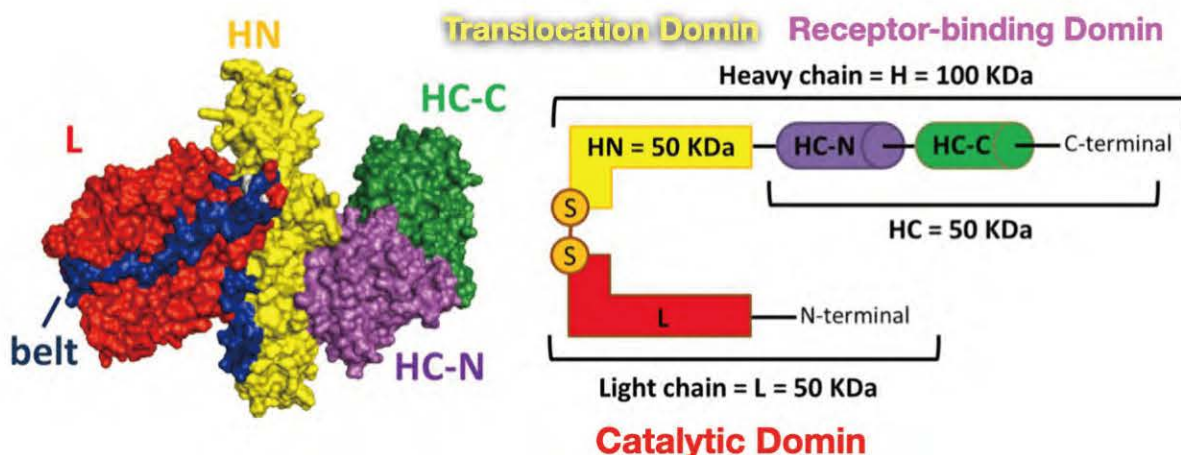
BTX由梭狀芽孢桿菌屬的多種細菌產生，根據其不同的免疫學特性，被分為A、B、Ca、Cb、D、E、F、G這7個血清型。其中A、B、E、F對人類有毒性，而當中又以A、B型最常見，而A型則最具毒性，也是最常被研究及使用的血清型。而B型則可用於治療對A型有抗藥性的患者。

BTX由多種蛋白質所組成，稱之為肉毒桿菌素複合體，此包含一個神經毒素分子 (neurotoxin)、一個非神經毒素非紅血球凝集素分子 (nontoxic non-hemagglutinin; NBP) 及多個分子量不同的紅血球凝集素 (hemagglutinin; HA) 分子。

Neurotoxin原本為150 kDa之單一條肽鏈，經切割後，產生兩條肽鏈，其分別為分子量約100 kDa之重鏈 (heavy chain) 與分子量50 kDa之輕鏈 (light chain)；具有三個功能基 (domain) 分別負責不同的功能。



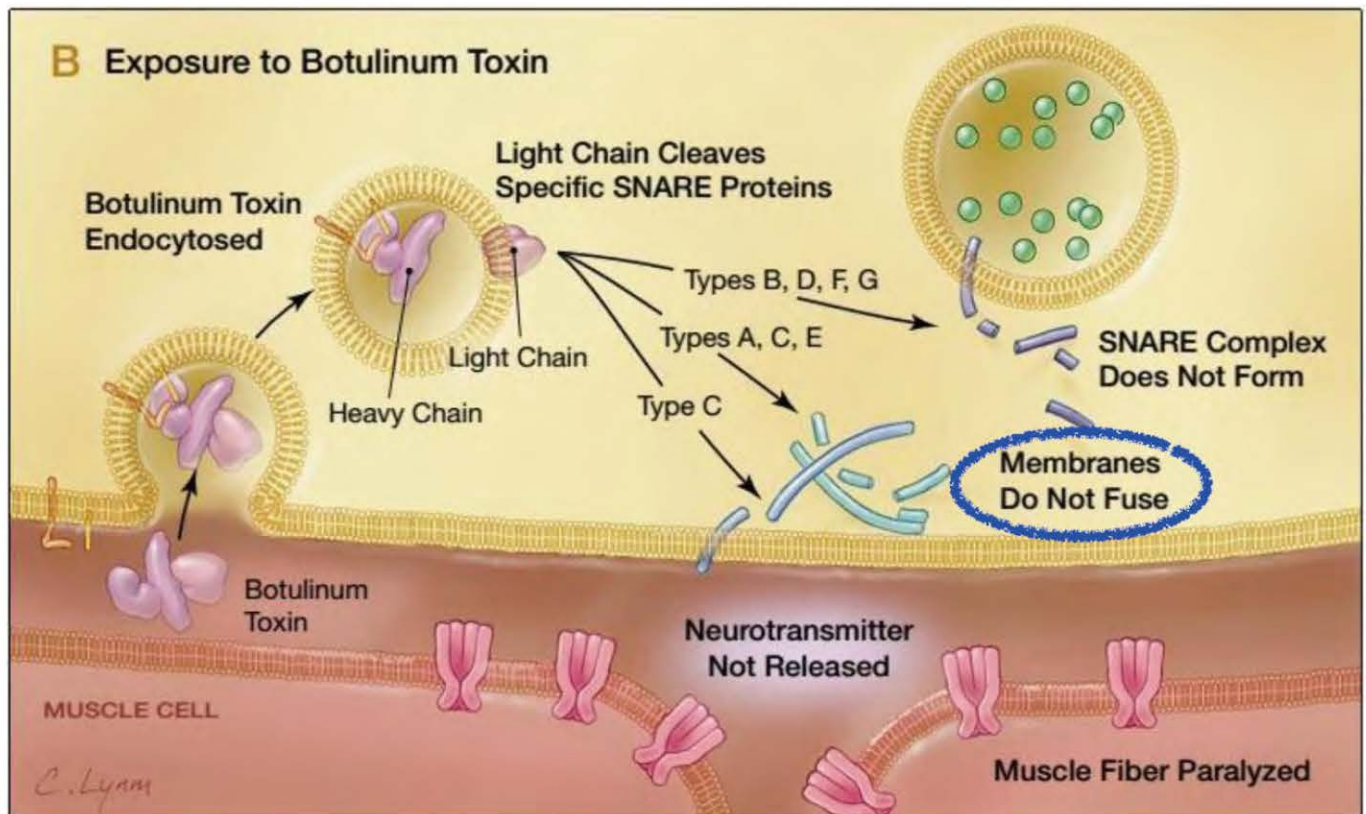
Neurotoxin



圖：神經毒素分子結構，及三個功能基的位置。紫色綠色的 Receptor binding domin 中 HC-N及 HC-C 結合神經細胞膜；黃色的 Translocation domin 把紅色的輕鏈易位到細胞質中，而輕鏈則具有具有金屬蛋白酶 (metalloprotease) 活性；(Tehran, D. A., & Pirazzini, M. (2018). Novel botulinum neurotoxins: Exploring underneath the iceberg tip. *Toxins*, 10(5), 190.)



肉毒桿菌素 (BTX) 的作用機制

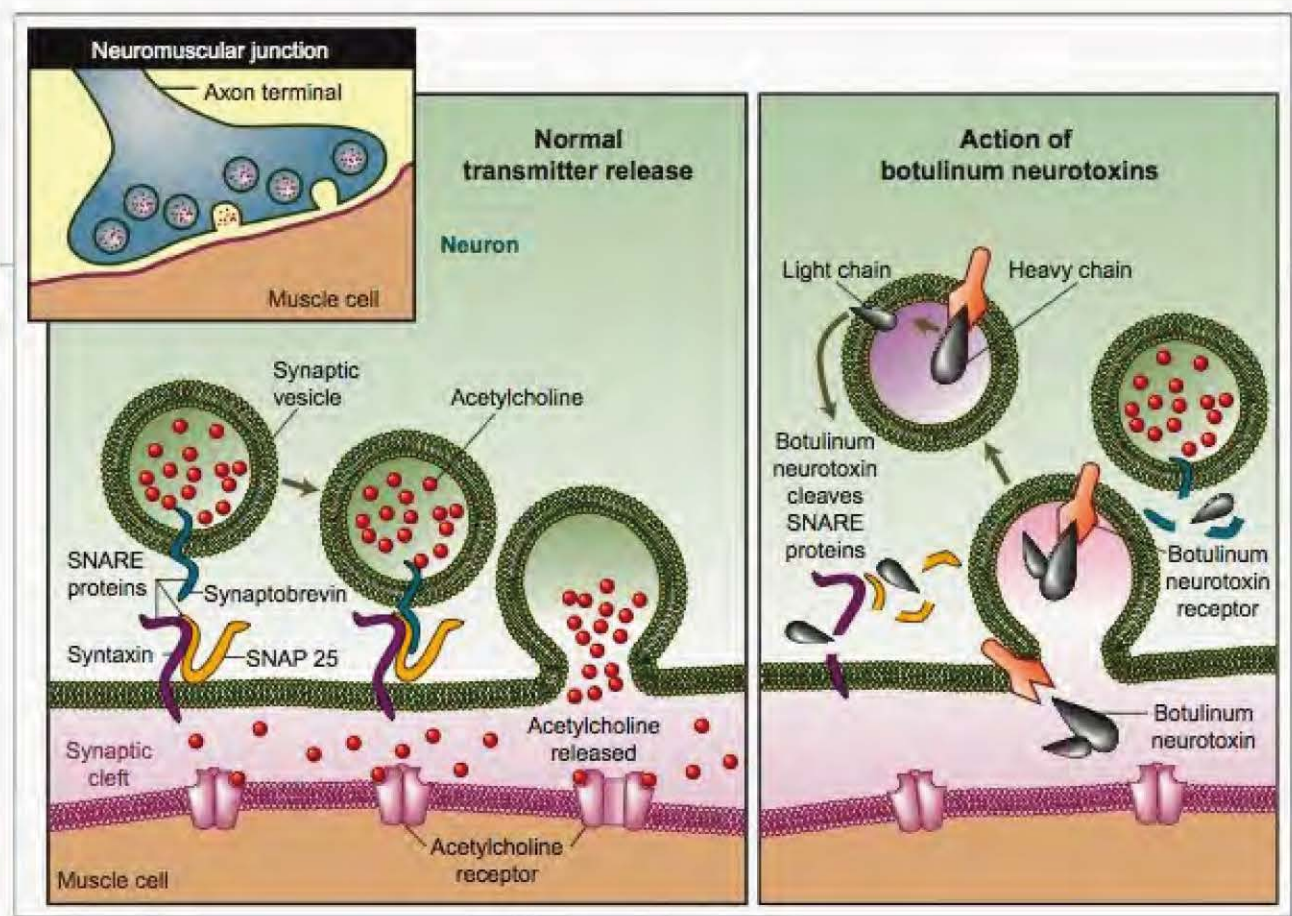


圖：肉毒桿菌素抑制乙酰膽鹼分泌的作用機制。BTX-A、C、E 切割 SNAP-25；BTX-C 切割 Syntaxin；BTX-B、D、F、G 切割 Synaptobrevin

(Arnon, S. S., Schechter, R., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., ... & Working Group on Civilian Biodefense. (2001). Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*, 285(8), 1059-1070.)

A型肉毒桿菌素的作用機制：

1. 注射 BTX-A 至肌肉纖維，擴散到神經末梢
 2. BTX-A 解離成神經毒素 (Neurotoxin) 及非毒素蛋白質
 3. 神經毒素與神經細胞膜中的高親和力的接受體產生不可逆的結合
 4. 神經毒素透過內吞作用 (Endocytosis) 傳達到神經細胞內
 5. 輕鏈被釋放到細胞質中
 6. 輕鏈裂解 乙酰膽鹼突觸前目標蛋白 SNAP-25
 7. 內含乙酰膽鹼 (Acetylcholine) 的囊泡無法與 SNAP-25 結合
 8. 阻斷了囊泡與神經終端的接觸
 9. 抑制乙酰膽鹼的釋放，不會釋放到肌肉
- 如果在神經末梢沒有乙酰膽鹼的釋放，肌肉則不會收縮



圖：BTX-A的輕鏈把 SNAP-25切斷，無法形成 SNARE proteins後，抑制了乙酰膽鹼的分泌 (Al-Ghamdi, Ali S., et al. "Botulinum toxin: Non cosmetic and off-label dermatological uses." *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 19.1 (2015): 1-8.)

輕鏈：具有金屬蛋白酶 (metalloprotease) 活性，不同血清型的BTX作用在不同的地方，如 BTX-A可切斷 SNAP-25，導致SNARE proteins無法形成，受到破壞的SNARE proteins無法讓囊泡與 presynaptic membrane融合，造成乙酰膽鹼的分泌受阻，最後產生肌肉無力收縮的症狀。

BTX 對咀嚼肌的作用時間

24 ~ 72小時慢慢產生效果

效果平均持續時間：2 ~ 4個月 (range 2.5 ~ 17周)

Tan, E. K., & Jankovic, J. (2000). Treating severe bruxism with botulinum toxin. *The Journal of the American Dental Association*, 131(2), 211-216.

本篇文章稿費捐贈賴向華司長捐款專戶