

加巴喷丁胶囊联合小剂量泼尼松对带状疱疹神经痛患者免疫功能及疼痛物质的影响

王远志, 蒙秉新, 谭 茜

海南省人民医院 皮肤科, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 探讨加巴喷丁胶囊联合小剂量泼尼松治疗对带状疱疹患者血清神经肽 Y (NPY)、P 物质 (SP) 及 T 细胞亚群的影响及近期临床疗效。**方法** 选择海南省人民医院 2015 年 1 月—2016 年 12 月期间收治的带状疱疹患者 128 例, 随机数表法分为对照组与观察组, 每组各 64 例。其中对照组患者给予小剂量泼尼松治疗, 观察组患者给予加巴喷丁胶囊联合小剂量泼尼松治疗。比较两组患者近期疗效, 治疗前后患者视觉模拟尺评分 (VAS)、T 淋巴细胞亚群变化情况 (CD3⁺和 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺) 及 NPY 和 SP 水平。**结果** 经不同方案治疗后, 观察组的总有效率为 95.31%, 对照组总有效率为 85.94%, 两组相比差异显著且具有统计意义 ($\chi^2=8.67, P<0.05$)。与治疗前相比, 两组患者治疗后的 VAS 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组 VAS 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与治疗前相比, 两组患者治疗后 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺和 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗后 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺和 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组增加更显著, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组 NPY 和 SP 水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组 NPY 和 SP 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 加巴喷丁胶囊联合小剂量泼尼松治疗对带状疱疹患者能够有效改善患者临床症状, 减轻患者的神经疼痛, 改善患者机体免疫功能, 降低外周血 NPY、SP 水平, 值得临床推广和应用。

关键词: 加巴喷丁胶囊; 泼尼松; 带状疱疹; T 细胞亚群; 血清神经肽 Y; P 物质

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)01-0109-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.020

Effect of gabapentin capsules with low dosage of prednisone on immunologic function and pain-producing substances in patients with shingles

WANG Yuanzhi, MENG Bingxin, TAN Xi

Department of Dermatology, The People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570102, China

Abstract: Objective To investigate the effect of gabapentin capsules with low dosage of prednisone on T lymphocyte subsets and serum NPY and SP levels in the patients with shingles, and its recent therapeutical effect. **Methods** 128 cases of patients with shingles were selected from Jan. 2015 to Dec. 2016 in our hospital. Patients were divided into control group and observation group according to random number table method with 64 cases, respectively. Patients in control group were treated with low dosage of prednisone. Patients in observation group were treated with gabapentin capsules with low dosage of prednisone. The recent therapeutical effect, the VAS scores, the change of T lymphocyte subsets (including CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺) and the serum NPY and SP levels were observed in the two groups before and after treatment. **Results** The recent therapeutical effect rate of observation group was 95.31%, and the recent therapeutical effect rate of control group was 85.94% after treatment with different options, and the difference was statistically significant between two groups ($\chi^2=8.67, P<0.05$). After treatment, the VAS scores of two groups were significantly lower than the pre-therapy, and the observation group were significantly lower than the control group. The indexes of T lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in two group were significantly increased compared with pre-therapy, and the observation group were significantly increased compared with control group. And the serum NPY and SP levels were significantly decreased compared with pre-therapy, and the observation group were significantly decreased compared with the control group. The difference was statistically significant between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** gabapentin capsules with low

收稿日期: 2017-08-02

第一作者: 王远志 (1982—), 男, 医学硕士, 研究方向为皮肤性病学。

dosage of prednisone can effectively improve the recent therapeutical effect in the treatment of the patients with shingles, and reduce the nerve pain, and improve the immune function, and decrease the serum NPY and SP levels. And it is worthy of clinical promotion and application.

Key words: gabapentin capsules; prednisone; shingles; T lymphocyte subsets; neuropeptide Y; substance P

带状疱疹是临床常见的神经性皮肤病, 主要由疱疹病毒感染引起, 其临床表现为沿单侧神经排列的红斑、水疱和丘疹等, 以及伴有不同程度的疼痛, 对患者的生活质量和睡眠质量产生严重的影响^[1]。该病好发于春秋两季, 且患者多见于老年人, 患者年龄越大发病率越高^[2]。目前, 临床中常用阿昔洛韦等抗病毒药物治疗带状疱疹, 但治疗效果仍不理想^[3]。加巴喷丁是临床治疗神经性疼痛的抗癫痫药物; 据报道, 其对带状疱疹后遗神经痛的治疗效果要优于其他抗抑郁及抗癫痫药物^[4]。报道显示, 对患病早期的患者使用糖皮质激素, 可使患者患病局部的神经水肿、炎症反应及疼痛得到有效缓解, 促进临床皮疹症状的恢复^[5]。但这两种药物联合应用治疗带状疱疹临床报道较少。研究指出, 带状疱疹患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺ T 淋巴细胞分布异常, 使患者自身免疫功能紊乱, 患者神经细胞的功能受到抑制或发生损伤而引起疼痛^[6]; 而加巴喷丁可以有效的抑制机体免疫功能的紊乱及降低患者的神经疼痛^[7]。血清神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY) 是参与机体多种生理活动的重要神经递质, 也是神经元损伤的重要标志物; P 物质 (substance P, SP) 由神经末梢释放, 能激活多种免疫反应及炎症的发展, 二者均参与带状疱疹疼痛发生与发展, 并在其中发挥重要的作用^[8]。因此, 本研究通过观察加巴喷丁胶囊联合小剂量泼尼松治疗带状疱疹患者的临床疗效, 探讨其对带状疱疹患者 NPY、SP 及 T 细胞亚群的影响, 以期为该病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择 2015 年 1 月—2016 年 12 月海南省人民医院收治的 128 例带状疱疹患者为研究对象。将患者按照随机数表法平均分为对照组 (64 例) 与观察组 (64 例)。观察组男 38 例, 女 26 例; 年龄 53~79 岁, 平均 (62.2±3.04) 岁, 平均病程 (7.1±1.9) d, 皮疹分布: 四肢 5 例, 腰腹部 14 例, 胸背部 27 例, 头面部 15 例, 会阴部 3 例; 对照组男 37 例, 女 27 例; 年龄 53~80 岁, 平均 (62.7±3.11) 岁, 平均病程 (6.9±2.1) d, 皮疹分布: 四肢 6 例,

腰腹部 13 例, 胸背部 28 例, 头面部 15 例, 会阴部 2 例。两组患者的年龄、性别、病程等一般方面资料比较无显著性差异, 具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

入选标准: (1) 所有患者临床症状及实验室诊断均符合带状疱疹的诊断标准^[9]; (2) 所有患者均为初诊为神经痛的患者, 且疼痛视觉模拟评分 (VAS) 均高于 5 分; (3) 患者无精神病史, 认知功能完整; (4) 入院前未接受过任何治疗者; (5) 对本研究均知情同意并签署知情同意书者。

排除标准: (1) 有心、肝、肾等严重功能障碍者; (2) 有自身免疫性、糖尿病、精神病、心血管疾病者; (3) 恶性肿瘤者; (4) 有恶性病变、结核病等影响血清 T 细胞亚群指标变化疾病者; (5) 对本研究方案药物过敏患者。

1.2 治疗方法

两组患者均给予抗病毒及营养神经等基础治疗, 主要包括: 盐酸伐昔洛韦胶囊 (四川明欣药业有限责任公司), 300 mg, 2 次/d, 共 7 d; 维生素 B1 片 (辅仁药业集团有限公司), 10 mg, 3 次/d; 甲钴胺片 (卫材药业有限公司), 0.5 mg, 3 次/d。对照组给予小剂量泼尼松片口服 (遂成药业股份有限公司), 10 mg, 3 次/d。观察组在对照组基础上, 即除口服泼尼松外, 加用加巴喷丁胶囊口服 (江苏恩华药业股份有限公司), 起始剂量 0.1 g, 顿服, 第 2 天服用 0.3 g, 2 次/d, 第 3 天服用 0.3 g, 3 次/d, 根据疼痛缓解情况, 增加剂量, 最高可至每天 1.8 g。两组患者均进行 2 周的治疗。对比分析两组患者的治疗效果, 定期随访, 密切观察患者的用药反应, 若发生不良反应应及时采取治疗措施。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 在治疗 2 周后, 参照《临床皮肤病学》^[9]拟定的带状疱疹疗效标准判断临床疗效, 其中, 痊愈: 结痂脱落超过 90%, 仅为轻度疼痛或无疼痛, 对患者生活质量和睡眠无影响; 显效: 结痂脱落在 60%~90%, 对患者生活质量和睡眠有轻度影响, 疼痛较治疗前减轻 50%; 有效: 结痂脱落在 30%~59%, 对患者生活质量和睡眠有影响, 但

可忍受,疼痛较治疗前减轻 25%;无效:结痂脱落小于 30%,疼痛未减轻或加重。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数。疼痛指标采用 VAS 法进行评分,包括 0~10 分,其中,0 分为无疼痛;10 分为疼痛最强。疼痛评分在治疗前、治疗后 1 周和 2 周进行。同时观察患者服药期间有无皮肤过敏反应、嗜睡、恶心、黑便等药物不良反应。

1.3.2 T 淋巴细胞亚群 两组患者分别于治疗前及治疗后,用肝素抗凝采血管空腹抽取肘静脉血 8 mL,采用流式细胞仪测定两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化情况,包括 CD3⁺和 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺,并作统计分析。

1.3.3 血清 NPY、SP 水平检测 两组患者分别于治疗前及治疗后,非抗凝管空腹 12 h 采集外周静脉血,3 000 r/min 离心 10 min。离心后取血清于-80℃保存待检,采用人 NPY、SP 酶联免疫吸附试剂盒对血清中 NPY、SP 水平进行定量测定。试剂由 Sigma-Aldrich 公司提供。对样本 NPY、SP 水平的检测均需严格按照 NPY、SP 酶联免疫吸附试剂盒说明书进行。

1.3.4 不良反应 记录两组患者不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 对本研究涉及的数据行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 n (%) 的形式表示;计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示; Ridit 法分析患者的等级资料。

2 结果

2.1 临床疗效和疼痛评分

经不同方案治疗后,观察组和对照组的总有效率分别为 95.31%和 85.94%,且与对照组相比,观察组的总有效率显著升高,具有统计意义 ($\chi^2 = 8.67, P < 0.05$)。两组患者在治疗前的 VAS 评分相比,差异不显著。在患者治疗 1、2 周后分别进行 VAS 评分,结果显示,两组 VAS 评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗 2 周后 VAS 评分显著低于治疗 1 周后,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与对照组相比,观察组的两次 VAS 评分均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1 和表 2。

2.2 T 细胞亚群水平比较

治疗前两组各 T 淋巴细胞亚群之间对比,差异均无统计学意义。对照组治疗后 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺和 CD4⁺与同组治疗前对比明显增高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);与同组治疗前及对照组同期对比,观察组治疗后 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺和 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显增高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 NPY 和 SP 水平检测比较

两组患者治疗前血清 NPY 和 SP 水平比较均无显著差异。经不同方案治疗后,两组 NPY 和 SP 水平较治疗前均显著下降,组内比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且与对照组相比,观察组 NPY 和 SP 水平均较显著减低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	15	18	22	9	85.94
观察	64	26	22	13	3	95.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS score before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
对照	64	7.25±1.34	4.63±1.44*	3.52±1.34*#
观察	64	7.31±1.87	3.51±1.75* [△]	2.29±1.18*# [△]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗 1 周后比较: # $P < 0.05$; 与同时期对照组比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group after one week treatment; [△] $P < 0.05$ vs control group at same time

表3 两组患者治疗前后 T 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on T cell subclassification before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/ 例	CD3 ⁺ %		CD4 ⁺ %		CD8 ⁺ %		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	57.24±2.01	61.35±1.32*	29.63±1.61	32.15±2.07*	30.15±2.15	29.32±2.87	1.32±0.15	1.41±0.19*
观察	64	56.92±1.58	66.80±1.71*#	30.01±1.23	38.46±2.11*#	30.24±2.44	29.05±3.01	1.35±0.17	1.78±0.21*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者治疗前后的血清 NPY 和 SP 水平检测比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum NPY and SP levels before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NPY/ (ng·L ⁻¹)		SP/ (ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	301.04±12.32	253.44±13.71*	175.86±17.25	115.32±13.29*
观察	64	303.20±23.47	239.56±11.28*#	171.21±16.56	102.43±9.25*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应

两组患者治疗期间,因口服小剂量泼尼松,6例表现出轻微胃肠道不适的临床症状,患者在经对症治疗或改饭后服用,患者胃肠道不适症状消失。观察组患者在服用加巴喷丁出现轻微的嗜睡、乏力和头晕等症状,但可以耐受,但随治疗时间的延长,不适症状减轻或消失,未出现神经水肿和肝肾功能损伤等严重的不良反应。

3 讨论

带状疱疹是由水痘带状疱疹病毒引起的急性疱疹性皮肤病,其发病特点为沿身体一侧神经带状分布的簇集性水疱,并伴有明显的神经性疼痛和淋巴结肿大。虽然带状疱疹在发病后2~3周即可自愈,但其导致的后遗神经痛可持续数月,乃至数年之久,严重影响患者的生活质量^[9]。

加巴喷丁可通过干预 GABA 释放及其受体的活性的调节,对电压依赖性钙离子通道产生抑制作用,减少钙离子内流,减少大脑去甲肾上腺素的释放及抑制兴奋性氨基酸和 SP 的释放,达到治疗带状疱疹神经痛的作用^[10-11]。已有的报道证实,加巴喷丁对多种原因引起的神经疼痛病变具有良好的疗效^[12]。在带状疱疹患病早期,对患者使用糖皮质激素泼尼松可有效降低患者的神经疼痛^[13-14]。本研究使用加巴喷丁联合小剂量泼尼松治疗带状疱疹,结果显示,加巴喷丁联合小剂量泼尼松对带状疱疹的治疗效果要优于单用小剂量泼尼松,且两组患者

VAS 均较治疗前显著降低,治疗后观察组 VAS 评分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示加巴喷丁联合小剂量泼尼松有助于改善患者临床症状,减轻患者疼痛,提高患者生活质量。小剂量泼尼松对纤维细胞和毛细血管的增生具有抑制作用,可有效的防止患者治疗后患处瘢痕的形成,并有效减轻患者神经痛的强度;加巴喷丁通过抑制神经反射中枢的信号传递,减轻患者的疼痛;因此,二者作用协同,可以有效抑制缓解患者神经疼痛,提高患者生活质量。

正常情况下,机体 T 淋巴细胞亚群之间相互作用,共同维持机体的动态平衡;当机体受到带状疱疹刺激时,患者神经节中积蓄大量抑制 CD8⁺活性的毒性淋巴细胞,导致患者体内 CD3⁺和 CD4⁺ T 淋巴细胞大量减少^[15]。有关研究表明,机体 CD3⁺和 CD4⁺ T 淋巴细胞水平的降低会引起患者自身免疫功能紊乱,而 CD8⁺淋巴细胞水平升高则表明患者此时的免疫功能被抑制^[16];本研究结果显示,与治疗前及对照组同期对比,观察组治疗后 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺和 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显增高($P < 0.05$),提示联合治疗能够明显改善机体的免疫功能阻止病情进展,缩短病程。分析认为,疼痛与患者神经-内分泌-免疫调节网络密切相关,患者体内淋巴细胞的重新分布与 SP 和 β -内啡肽的释放是影响机体免疫功能的关键,其中 β -内啡肽的释放能引起 CD4⁺明显减少^[17]。这可能是恢复机体免疫功能阻止病情

进展和疼痛的重要原因。

SP是由神经末梢释放的一种伤害性神经肽,具有激活多种免疫细胞剂及促进机体炎性反应的作用,其在坐骨神经和三叉神经性疼痛及炎性疼痛发挥重要作用^[18]。NPY是一种参与机体内多种生理活动并在体内分布广泛的重要的神经递质。已有研究发现,NPY在多种疼痛性疾病中发挥重要作用^[8]。研究发现,带状疱疹患者血清NPY及SP表达量显著高于健康人群^[6]。本文研究结果表明,两组NPY和SP水平较治疗前均显著下降($P<0.05$),且观察组NPY和SP水平显著低于对照组($P<0.05$),充分表明加巴喷丁联合小剂量泼尼松能够降低血清NPY和SP水平,从而缓解神经疼痛,阻止病情进展。任长和等^[8]发现中重度疼痛患者血清中SP和NPY水平显著高于轻度疼痛,血清NPY和SP水平与患者的疼痛程度密切相关。与本研究结果相似,其原因可能是:(1)降低炎症因子释放,减轻其诱导的免疫炎症反应,降低嗜酸性粒细胞参与的局部炎症反应;(2)增强患者的免疫功能及启动患者免疫功能尚未自我修复;(3)促进巨噬细胞对疱疹病毒吞噬能力,避免潜伏疱疹病毒继续损害神经而导致后遗神经痛。此外,两组均未出现严重不良反应,所有不良反应经对症处理后患者均可耐受,未影响治疗。

综上所述,加巴喷丁胶囊联合小剂量泼尼松治疗对带状疱疹患者能够有效改善患者临床症状,减轻患者的神经疼痛,改善患者机体免疫功能,降低外周血NPY、SP水平,安全性较好,有效改善了患者的预后,值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] Chen J Y, Wang L K, Feng P H, et al. Risk of shingles in adults with Primary Sjogren's Syndrome and treatments: A nationwide population-based cohort study [J]. PloS One, 2015, 10(8): e0134930.
- [2] 姜燕生. 解析带状疱疹辨证论治要点 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 111-112.
- [3] 王雅, 刘金锋. 带状疱疹后神经痛药物治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 755-758.
- [4] Friesen K J, Jamie F, Silvia A S, et al. Price of pain: population-based cohort burden of disease analysis of medication cost of herpes zoster and post herpetic

neuralgia [J]. J Pain Res, 2016, 9(1): 543-550.

- [5] Nordgaard-Lassen I, Dahlerup J F, Belard E, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment [J]. Danish Med J, 2012, 59(7): C4480.
- [6] Smith-Norowitz T A, Josekutty J, Lev-Tov H, et al. IgE anti-varicella zoster virus and other immune responses before, during, and after shingles [J]. Ann Clin Lab Sci, 2009, 39(1): 43-50.
- [7] 胡湛歆, 蒋亦秀, 黄池清, 等. 龙胆泻肝汤联合刺血疗法治疗老年带状疱疹后遗神经痛的临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 36(2): 408-410.
- [8] 任长和, 尹利, 张悦, 等. 神经肽Y及P物质在带状疱疹后神经痛中的临床意义研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(12): 900-902.
- [9] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010.
- [10] 马冰洁, 马柯. 带状疱疹后神经痛的药物治疗 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(18): 2091-2095.
- [11] 张挺杰, 倪家骧. 加巴喷丁药理学及其在神经痛治疗方面的研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2006, 12(1): 50-52.
- [12] 冯洁, 李丽, 耿立成. 加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(14): 2167-2169.
- [13] Kobayashi Y, Kiguchi N, Fukazawa Y, et al. Macrophage-T cell interactions mediate neuropathic pain through the glucocorticoid-induced tumor necrosis factor ligand system [J]. J Biol Chem, 2015, 290(20): 12603.
- [14] 孙小云, 梁虹. 不同剂量糖皮质激素在缓解带状疱疹患者神经疼痛疗效研究 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(11): 1146-1147.
- [15] 陈丽. 不同年龄段带状疱疹患者外周血T淋巴细胞亚群的变化探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 1431-1432.
- [16] Couturier J, Suliburk J W, Brown J M, et al. Human adipose tissue as a reservoir for memory CD4⁺ T cells and HIV [J]. Aids, 2015, 29(6): 667-74.
- [17] 吕大治. 益气通络汤联合银质针导热治疗仪治疗中老年带状疱疹后遗神经痛64例临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015(13): 194-198.
- [18] Shao Y F, Xie J F, Ren Y X, et al. The inhibitory effect of botulinum toxin type A on rat pyloric smooth muscle contractile response to substance P *in vitro* [J]. Toxins, 2015, 7(10): 4143-4156.