

改革课程设计及教学方法以提升学生综合能力的实践与思考：以“厌氧芽胞梭菌”教学为例

黎志东*

空军军医大学基础医学院微生物与病原生物学教研室，陕西 西安 710032

黎志东. 改革课程设计及教学方法以提升学生综合能力的实践与思考：以“厌氧芽胞梭菌”教学为例[J]. 微生物学通报, 2022, 49(4): 1483-1490

Li Zhidong. Practice and thinking of improving students' comprehensive ability through curriculum design and teaching method reform: a case of teaching *Clostridium*[J]. Microbiology China, 2022, 49(4): 1483-1490

摘 要：“医学微生物学”教学过程中，通过教材与教辅用书的合理选择和使用、理论课与实验课的优化配置提高学生对基本知识和技能的掌握能力。通过教学方法改革，运用类比比较法、归纳总结法、案例分析法提高学生分析思辨、融会贯通及学以致用能力，并引导学生通过自主学习法逐渐树立生物安全意识。本文以“厌氧芽胞梭菌”的教学为例进行阐述。

关键词：课程设计；教学教法；能力提升；厌氧芽胞梭菌

Practice and thinking of improving students' comprehensive ability through curriculum design and teaching method reform: a case of teaching *Clostridium*

LI Zhidong*

Department of Microbiology & Pathogenic Biology, Basic Medical Science Academy, Air Force Medical University of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi, China

Abstract: In the teaching of Medical Microbiology, students' understanding and assimilation of basic knowledge can be improved through the reasonable selection of textbooks and guidance books and the optimized arrangement of theoretical courses and experimental courses. Through the reform of teaching methods, analogy, induction and summary, and case analysis can be employed to improve students' ability to analyze, think, understand, and apply what they have learned. Further, students' awareness of biosecurity can be gradually cultivated through independent learning. This paper takes the teaching of

*Corresponding author: E-mail: lzdharbor@163.com

Received: 2021-11-10; Accepted: 2021-12-22; Published online: 2022-01-14

Clostridium as an example to expound such practice.

Keywords: curriculum design; teaching method; ability improvement; *Clostridium*

“医学微生物学”是医学生在基础医学学习阶段的一门主干课、必修课。课程内容分为三部分,即病原性的细菌、病毒及真菌。每一个部分又分为总论(包括形态与结构、营养与代谢、遗传与变异、感染与免疫、诊治与防控等)和各论(包括细菌中的球菌、肠杆菌、弧菌、厌氧性细菌、分枝杆菌、动物源性细菌、放线菌、螺旋体、支原体等,病毒中的呼吸道病毒、肠道病毒、肝炎病毒、虫媒病毒、出血热病毒、疱疹病毒、逆转录病毒等,真菌中的浅部感染真菌、皮下组织感染真菌、深部感染真菌等),然后再根据“三性两法”,即生物学特性、致病性、免疫性、微生物学检查方法及防治方法的层次来展开。这门课程的授课时间设置在大二第二学期,我校临床医学、口腔医学、航空航天医学、医学心理学、生物技术、药学、护理学和公共事业管理等8个专业每年有500余名学生学习这门课程。作者在多年的教学工作中发现,学生在本门课程的学习中存在一些共性问题:比如对课堂听讲比较重视,对精读、细度教材重视不够;对理论课学习比较重视,对实验课学习重视不够;对知识点的理解往往浅尝辄止,无法串联、并联形成知识网;比较习惯于死记硬背,往往缺乏灵活运用等。针对上述问题,教学组尝试通过优化课程设计、改革教学方法,提高学生对基本知识和技能的掌握能力,以及分析思辨、融会贯通、学以致用能力,并引导学生逐渐树立起生物安全意识。本文以破伤风梭菌、产气荚膜梭菌和肉毒梭菌3种厌氧芽胞梭菌的教学为例进行探讨。

1 通过优化课程设计提高学生对“双基本”的理解掌握能力

1.1 通过对教材和教辅用书合理选择及使用提高学生对基本知识的理解掌握能力

教材和教辅用书是学生理解和掌握基本知识的基本工具。学生在中学阶段知晓其重要性,特别是对教材能够做到逐字逐句地通读、细读。然而到了大学阶段,由于教材内容多、篇幅长,课堂教学中教师通常也只讲授具有代表性的章节,所以学生很少通读教材,有的甚至很少翻阅,认为只需听课、记笔记即可。“医学微生物学”由于知识点多且分散,知识点之间又相对独立,因此通读、细读教材尤为重要。通过对多种同类型教材进行比较,教研室选择李凡和徐志凯主编的《医学微生物学》^[1]作为本门课程教材。该教材为国家卫生健康委员会“十三五”规划教材、全国高等学校教材,供基础、临床、预防和口腔医学类专业使用,由来自全国23所著名医学院校的25位专家编写而成。编委所在院校覆盖面广,编委也多为行内知名专家。教材编写条理清楚、内容丰富、重点突出,使用10余年来受到学生和任课教师的一致好评,2021年10月还获得首届“全国优秀教材奖(高等教育类)”一等奖。教学过程中,教师要求学生通读、细读这本教材,重点章节要达到熟读的程度。与此同时,选用《病原生物的基础与防控》^[2]一书为教辅用书。该书紧密围绕教材编写,内容涵盖了细菌、病毒和真菌三大类21种主要病原微生物。该书在写法上以案例或者故事为引子,提炼叙述主线,随后逐渐将所述病原微生物的“三性两法”融入其中,同时加入新

方法、新技术和新进展的内容,并补充研究背景、思考和感悟。该书第1版于2021年2月获得“陕西省高等学校科学技术奖”。教学过程中,教师要求学生对于重点章节要补充阅读这本教辅用书。问卷调查显示,85% (97/113)的学生认为该书是教材的有益补充,对课程学习有较大帮助。此外,对于学有余力的学生,还推荐他们参考戚中田主编的《医学微生物学》(第3版)^[3]及李兰娟主编的《传染病学》(第9版)^[4]学习。

1.2 通过增加实验课课时和内容等方式提高学生对基本技能的理解和掌握能力

“医学微生物学”课程教学包含理论课和实验课两部分。学生往往习惯于被动接受知识,缺乏主动获取或验证知识的积极性,表现为重视理论课但不重视实验课,而学生熟悉和掌握“医学微生物学”基本技能的主要途径是实验课教学。针对这个问题,教研室通过增加实验课课时、内容等手段予以改善。传统“医学微生物学”实验课内容包括细菌分离培养、革兰染色、病原性球菌和肠杆菌的微生物学检查、显微镜下细菌形态结构观察、细菌生化反应鉴定(三糖铁和尿靛动实验)、血凝及血凝抑制、消毒灭菌、无菌操作等,一般为8课次(16个课时)。教研室在上述实验基础上增加了染色方法(芽胞染色、抗酸染色、墨汁负染)、抗生素敏感性检测、病毒的鸡胚接种和小鼠腹腔接种、酵母菌及霉菌培养鉴定、实验室生物安全及个人防护用品使用等多个内容。实施过程中部分内容穿插在原有实验中进行,或另辟课次单独开展。实验课增加为10课次(20课时),加上实验课考试的4课时,实验课课时数(24课时)占总课时数(74课时)的比例达32.43% (24课时/74课时)。本门课程考核时单独设置实验课考试,占总成绩的10% (10分/100分)。考试方式是教师提前

准备3~5个实验试题,由学生随机抽取1道题,当场操作。教师根据学生对实验流程的熟练程度、操作规范程度、实验结果等要素当场打分。通过上述方法,学生对实验课越来越重视,对于医学微生物学基本技能的掌握也越来越扎实。

2 通过教学方法改革提高学生多方面综合能力

2.1 通过类比比较法提高学生分析思辨能力

破伤风毒素和肉毒毒素的结构和作用机制是本次课的一个重点内容,两者既有相似又有不同。首先比较两者之间的相似点(表1)。在讲深讲透相似点的同时,又强调它们作用机制的区别:破伤风毒素作用于中枢神经系统,可以阻止抑制性神经介质的释放,使骨骼肌强烈痉挛;肉毒毒素作用于外周胆碱能神经,可以抑制神经肌肉连接处乙酰胆碱的释放,导致弛缓型麻痹。为了提高学生的思辨能力,提出问题:破伤风毒素的转运机制是其重链羧基端可与神经肌肉结点处运动神经元细胞膜上的受体结合,经受体介导的内吞作用、内化进入细胞质形成含毒素的突触小泡;小泡可沿神经轴突逆行向上,转运毒素至脊髓前角的运动神经元细胞体中。肉毒毒素是否具有沿神经轴突上行的转运特点?其转运模式与致病特点之间又有怎样的相关性?进一步启发学生:2种毒素分别导致痉挛和麻痹,能否用肉毒毒素拮抗破伤风毒素,或者反之?在运用类比比较法对破伤风梭菌及产气荚膜梭菌进行讲解时,首先分析它们致病条件的相似处,即伤口窄而深、伴有泥土或异物污染,或大面积创伤、烧伤,坏死组织多,局部组织缺血。随后分析它们在产生毒

表 1 破伤风毒素和肉毒毒素的相似点

Table 1 Similar point between tetanus toxin and botulinum toxin

比较点 Comparative point	破伤风毒素特点 Characteristics of tetanus toxin	肉毒毒素特点 Characteristics of botulinum toxin
结构组成 Structure and composition	一条轻链和一条重链连接而成。轻链为毒性部分，重链为结合部分 A light chain joins to a heavy chain. The light chain is the toxic part and the heavy chain is the binding part	
理化性质 Physicochemical property	蛋白质、不耐热、对蛋白酶敏感 Protein, heat labile, sensitive to protease	
毒素类型 Type of toxin	神经毒素 Neurotoxin	
毒性 Toxicity	毒性极强，毒性仅次于肉毒毒素，对人的致死量小于 1 μg Highly toxic, second toxic toxin only to botulinum toxin. The lethal dose to human is less than 1 μg	毒性极强，是人类已知毒性最强的毒素，对人的致死量是 0.1 μg Extremely toxic, the most toxic toxin known to humans. The lethal dose to humans is 0.1 μg
产生毒素的细菌形态 Morphological characteristics of toxin-producing bacteria	有芽胞、革兰阳性大杆菌 Large bacilli, Gram positive, with spore	
产生毒素的细菌分布 Distribution characteristics of toxin-producing bacteria	土壤中大量存在 Abundant in the soil	

素方面的差异，即破伤风梭菌可产生 2 种外毒素——破伤风溶血毒素及破伤风痉挛毒素，后者是主要致病物质；而产气荚膜梭菌可产生至少 12 种与致病相关的外毒素和酶，包括 α 毒素、 β 毒素、 ϵ 毒素、 ι 毒素和肠毒素等。通过类比较，使学生理清了容易混淆的知识点，提高了分析思辨的能力。

2.2 通过归纳总结法提高学生融会贯通的能力

由于破伤风毒素和肉毒毒素所致疾病均与神经系统相关，教师可启发学生总结归纳可导致神经系统疾病的病原微生物，并区分细菌性、病毒性和真菌性等不同类型，如表 2 所示。破伤风梭菌和产气荚膜梭菌导致的疾病与外伤和细菌感染密切相关，教师还可引导学生总结归

纳外伤的类型，如表 3 所示^[5]。此外，在归纳引起气性坏疽的细菌种类时，教师可引导学生总结主要菌种(产气荚膜梭菌，约占 80%)、次要菌种(如诺氏梭菌、败毒梭菌、溶组织梭菌、双发酵梭菌等)及较少见菌种(如索氏梭菌、诺氏梭菌、生孢梭菌、第三梭菌等)。在归纳气性坏疽发生的场景时，教师可引导学生结合文献总结具有代表性的手外伤合并产气荚膜梭菌和诺氏梭菌感染的案例^[6]、东日本大地震海啸沉积物中产气荚膜梭菌检出的案例^[7]，以及外军士兵遭遇炸弹袭击后因气性坏疽需截肢治疗的案例等。通过归纳总结，加深了学生对课本知识的理解记忆，而且使学生能够将前后章节、不同种类病原微生物的众多知识点有机地串联、并联起来，融会贯通形成知识网。

表 2 病原微生物及其导致的神经系统疾病

Table 2 Pathogenic microorganisms and neurological diseases caused by them

分类	病原微生物	神经系统疾病
Classification	Pathogenic microorganism	Neurological disease
细菌	脑膜炎奈瑟菌	流行性脑脊髓膜炎(流脑)
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Epidemic cerebrospinal meningitis
	单核细胞增多性李斯特菌	单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎
	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> meningitis
	结核分枝杆菌	结核性脑膜炎
病毒	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubercular meningitis
	梅毒螺旋体	脑膜血管梅毒、脑实质梅毒
	<i>Treponema pallidum</i>	Meningovascular syphilis, cerebral parenchymal syphilis
	日本脑炎病毒	日本脑炎(流行性乙型脑炎)
	Japanese encephalitis virus	Japanese encephalitis
	森林脑炎病毒	森林脑炎
	Forest encephalitis virus	Forest encephalitis
	西尼罗病毒 West Nile virus	西尼罗脑炎 West Nile encephalitis
	寨卡病毒 Zika virus	先天性小头症 Congenital microcephaly
	单纯疱疹病毒	单纯疱疹病毒脑炎
真菌	Herpes simplex virus	Herpes simplex virus encephalitis
	人类免疫缺陷病毒	艾滋病痴呆综合征
	Human immunodeficiency virus	AIDS dementia complex
	狂犬病病毒 Rabies virus	狂犬病 Rabies
	朊粒	库鲁病、克-雅病、变异克-雅病
真菌	Prion	Kuru disease, Creutzfeld-Jakob disease, variant Creutzfeld-Jakob disease
	白假丝酵母菌 <i>Candida albicans</i>	白假丝酵母菌脑膜炎 <i>Candida meningitis</i>
Fungus	新生隐球菌 <i>Cryptococcus neoformans</i>	隐球菌性脑膜炎 <i>Cryptococcal meningitis</i>

表 3 外伤的分类

Table 3 Classification of trauma

伤口类型	特点
Type of wounds	Characteristics
清洁伤口	位于身体细菌定殖较少区域的伤口
Clean wounds	Wounds located in areas of the body with less bacterial colonization
	受伤后立即得到处理的简单伤口, 如刀片割伤
	Simple wounds that are treated immediately after injury, such as blade cuts
不洁伤口	位于身体细菌定殖较多区域的伤口, 如腋窝、腹股沟、会阴等处的伤口
Not clean wounds	Wounds located in areas of the body with high bacterial colonization, such as the armpit, groin, perineum, etc.
	超过 6 h 未处理的简单伤口 Untreated simple wounds over 6 hours
污染伤口	被污物、有机泥土(如沼泽或丛林的土壤)、粪便或唾液(如动物或人咬伤)污染的伤口
Contaminated wounds	Wounds contaminated with dirt, organic soil (such as swamp or jungle soil), faeces or saliva (such as animal or human bites)
	已经感染的伤口 Infected wounds
	含有坏死组织的伤口(如发生坏疽、火器伤、冻伤、烧伤等)
	Wounds containing dead tissue (such as gangrene, firearm injuries, frostbite, burns, etc.)

2.3 通过案例分析法提高学生学以致用能力

无论是基础医学还是临床医学,其最终目的都是解决临床实际问题以治病救人。医学微生物学知识和临床应用密切相关。教师在教学过程中,可以广泛引用临床案例以提高学生学以致用能力。比如,在讲解“肉毒毒素”的临床应用时,可以告诉学生大约 2 个世纪前,德国人 Justinus Andreas Christian Kerner 就认识到肉毒毒素对骨骼肌和副交感神经功能的影响。后来,肉毒毒素陆续被批准用于治疗斜视、内收肌痉挛性发音障碍、口下颌肌张力障碍、颈肌张力障碍、面肌痉挛及眼睑痉挛^[8]等。其在美容中的广泛应用始于 2002 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 A 型肉毒毒素治疗眉间皱纹。随后数十年,注射 A 型肉毒毒素成为最常见的美容手术,祛除面部皱纹也被认为是其经典用途^[9]。近年来,肉毒毒素治疗的适应症进一步拓展,包括用于治疗 Meige 综合征、括约肌功能障碍、偏头痛、震颤麻痹、青少年脑瘫和其他痉挛性疾病。研究表明,肉毒毒素对于治疗带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、脑卒中后疼痛、脊髓损伤后神经性疼痛、周围神经痛、肌筋膜疼痛综合征等顽固性、神经性疼痛有较好疗效^[10],还可缓解帕金森病的一些临床症状^[11],甚至可以减少夜间磨牙症^[12]。与此同时,教师引导学生分析肉毒毒素治疗的安全性问题。首先给学生介绍一项回顾性研究,该研究随访了 943 例用肉毒毒素治疗上面部皱纹的患者,这些患者已经接受了 3 个或以上连续疗程,累计注射了 4 103 针。研究者发现无累积不良事件的证据,并且发现治疗周期后期事件发生率降低。如一例患者定期接受 A 型肉毒毒素治疗前额和眉间皱纹 13 年,无不良事件的报道,说明肉毒毒

素治疗的安全性较好^[13]。通过这些案例的讲解,使学生了解到肉毒毒素虽然是世界上毒性最强的毒素(毒性远高于蛇毒和氰化物),却依然能够被人类利用、造福人类。类似的还有剧毒“砒霜”被用于治疗急性早幼粒细胞白血病等,使学生领会到“理论可以指导实践、实践又可以丰富理论”的道理。

2.4 引导学生通过自主学习树立生物安全意识

在 3 种厌氧芽胞梭菌讲解时,可以引入这样一个典故:有些古代士兵作战前,要提前将箭头放在马粪里“滋养”;或者在使用箭头前先将箭头插在泥土中,用时再拔出。古人知道用这些方法能够增加箭头的杀伤力。随后提问学生,这种古代战争的“生物武器”主要利用的是哪些细菌?进一步可引导学生自主学习联合国《禁止生物武器公约》(The Biological Weapons Convention)的内容,强调禁止生物武器所需防范的多种病原微生物,也是传染病日常防控中需要防范的对象,因此也是“医学微生物学”教学中会涉及到的内容。比如:毒素类的肉毒毒素、葡萄球菌肠毒素等,细菌类的炭疽芽胞杆菌、鼠疫耶尔森菌、霍乱弧菌、野兔热杆菌、布鲁氏菌、Q 热柯克斯体等,病毒类的天花病毒、登革热病毒、埃博拉病毒、黄热病毒、委内瑞拉马脑炎病毒等,真菌类的球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等,立克次体类的流行性斑疹伤寒立克次体、立氏立克次体等,衣原体类的鹦鹉热衣原体等。此外,《中华人民共和国生物安全法》(以下简称《生物安全法》)已于 2021 年 4 月 15 日开始施行。该法律中“防控重大新发突发传染病、动植物疫情”“病原微生物实验室生物安全管理”“应对微生物耐药”“防范生物恐怖与生物武器威胁”等内容也与“医学微生物学”内容密切相关,但是《禁止生物武器公约》

及《生物安全法》都不属于本门课程教学大纲和课程标准规定的讲授内容。因此,教师在教学过程中可引导学生通过网络、电视、报刊、杂志和书籍等渠道自主学习上述公约和法律,特别是《生物安全法》。让学生了解生物安全是国家安全的重要组成部分,其核心要义是指国家有效防范和应对危险生物因子及相关因素威胁,生物技术能够稳定健康发展、人民生命健康和生态系统相对处于没有危险和不受威胁的状态,生物领域具备维护国家安全和持续发展的能力。通过这些学习,使学生逐渐树立起生物安全意识。

3 结束语

厌氧芽胞梭菌是一群只能在无氧或者低氧的条件下生长和繁殖,利用厌氧呼吸和发酵获取能量的细菌,为革兰阳性、有芽胞大杆菌。由于芽胞直径比菌体宽,使菌体膨大呈梭状而得名。芽胞侵入机体后,在适宜条件下发芽形成繁殖体,可产生强烈的外毒素,引起人类和动物疾病,对人类主要引起破伤风、气性坏疽和肉毒中毒等严重疾病。厌氧芽胞梭菌种类繁多(已知 227 个种和亚种)、分布广泛(主要分布于土壤、人和动物肠道及粪便中)。基于上述特点,“厌氧芽胞梭菌”一章内容在“医学微生物学”中具有一定代表性。教学过程中,在课程设计层面,通过合理选择和使用教材及教辅用书、强化实验课教学,突出基本知识和基本技能的重要性,提高学生对基本知识和基本技能的理解掌握能力。在课堂教学层面,由于 3 种厌氧菌既有相似又有不同;既可能导致日常常见疾病,又可能涉及战创伤救治、生物恐怖及生物武器威胁的防范、生物安全建设等重要问题,因此可采用类比比较、归纳总结、案例分析和引导学生自主学习等方法,增强学生分析思辨、

融会贯通、学以致用能力,并逐渐树立起生物安全意识。此外,还可以因人而异、因材施教,灵活采用启发式教学法、讨论式教学法、基于问题学习法、新文献推介法等多种教学方法,提升学生的科学思维能力、逻辑推理能力、跟踪学习新技术新方法的能力、创新创造能力等。实施过程中应注意以下几个问题:(1) 课程设计的优化要在符合执业医师考试大纲和本科生课程标准的前提下开展;(2) 教学教法的改革与学生能力的提升存在多样性与统一性的融合,既可以是一种方法提升多种能力,也可以是多种方法提升一种能力;(3) 要与时俱进、不断发展。随着“医学微生物学”学科不断发展,对学生的能力要求会越来越高、越来越多样。与此同时,随着新技术新手段的不断出现,教学教法也在不断改革和丰富。这就要求教师了解新需求、熟悉新方法,不断提高教学质量,全方位提升学生综合能力。

REFERENCES

- [1] 李凡,徐志凯. 医学微生物学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018
Li F, Xu ZK. Medical Microbiology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018 (in Chinese)
- [2] 黎志东. 病原生物的基础与防控[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2021
Li ZD. The Basic and Control of Pathogenic Organisms[M]. Xi'an: The Fourth Military Medical University Publishing House, 2021 (in Chinese)
- [3] 戚中田. 医学微生物学[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2017
Qi ZT. Medical Microbiology[M]. 3th ed. Beijing: Science Press, 2017 (in Chinese)
- [4] 李兰娟,任红. 传染病学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018
Li LJ, Ren H. Infectious Diseases[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018 (in Chinese)
- [5] 王传林,刘斯,邵祝军,尹遵栋,陈庆军,马霄,马超,王青,王凌航,邓继焄,等. 外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南[J]. 中国疫苗和免疫, 2020,

- 26(1): 111-115, 127
Wang CL, Liu S, Shao ZJ, Yin ZD, Chen QJ, Ma X, Ma C, Wang Q, Wang LH, Deng JG, et al. Guidelines for post-traumatic use of tetanus vaccines and passive immune preparations[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2020, 26(1): 111-115, 127 (in Chinese)
- [6] 刘颖, 张会英, 甄然, 李凤敏, 邱爽, 童静. 手外伤合并产气荚膜梭菌和诺氏梭菌感染一例[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(11): 1306-1307
Liu Y, Zhang HY, Zhen R, Li FM, Qiu S, Tong J. A case of hand trauma complicated with *Clostridium perfringens* and *Clostridium novyi* infection[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2007, 30(11): 1306-1307 (in Chinese)
- [7] Makino A, Xu J, Nishimura J, Isogai E. Detection of *Clostridium perfringens* in tsunami deposits after the Great East Japan Earthquake[J]. Microbiology and Immunology, 2019, 63(5): 179-185
- [8] Wabbels B. Botulinum toxin-new developments in ophthalmology[J]. Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde, 2018, 235(6): 721-724
- [9] Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles[J]. American Family Physician, 2014, 90(3): 168-175
- [10] Park J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain[J]. Toxins, 2017, 9(9): 260
- [11] Cardoso F. Botulinum toxin in Parkinsonism: the when, how, and which for botulinum toxin injections[J]. Toxicon, 2018, 147: 107-110
- [12] Tinastepe N, Küçük BB, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism[J]. Cranio, 2015, 33(4): 291-298
- [13] Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin[J]. Pharmacology, 2015, 95(1/2): 65-69