

A型肉毒杆菌毒素治疗眼睑痉挛的临床分析

张雅婷, 申洁, 代应辉, 尹群

蚌埠医学院第一附属医院眼科, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2024年8月23日; 录用日期: 2024年9月14日; 发布日期: 2024年9月25日

摘要

目的: 探讨眼睑局部注射A型肉毒杆菌对于眼睑痉挛的效果。方法: 收集2022年7月~2024年2月被我院确诊为特发性眼睑痉挛的患者资料, 筛选出其中符合条件者共78例作为研究对象。所有受试者均给予眼睑局部多点A型肉毒杆菌毒素治疗。本次研究中, 选取的观察指标包括药疗效果、维持时间与不良反应。结果: A型肉毒杆菌毒素眼睑局部注射后, 观察到痉挛症状大多1~7天完全缓解, 有效治疗率约为98.7%。药物疗效大多可以维持3~6个月左右, 并且并发症少。结论: A型肉毒杆菌毒素对于特发性眼睑痉挛患者进行眼睑局部注射治疗效果显著而且副作用少见, 值得在临床上推广使用。

关键词

A型肉毒杆菌毒素, 特发性眼睑痉挛

Clinical Analysis of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Blepharospasm

Yating Zhang, Jie Shen, Yinghui Dai, Qun Yin

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Received: Aug. 23rd, 2024; accepted: Sep. 14th, 2024; published: Sep. 25th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the effect of local injection of Botulinum Toxin Type A into eyelid for blepharospasm. **Methods:** Data of patients diagnosed with idiopathic blepharospasm in our hospital from July 2022 to February 2024 were collected, and a total of 78 eligible patients were selected as research objects. All subjects were treated with local eyelid multipoint Botulinum Toxin Type A. In this study, the observational indicators included therapeutic effect, maintenance time and adverse reactions. **Results:** The symptoms of spasmodic were completely relieved in 1~7 days with an

effective rate of 98.7%. The effect usually lasts for 3~6 mouths with few complications. Conclusion: Botulinum Toxin Type A given by local injection on multiple sites is more effective than acupuncture and moxibustion in the treatment of idiopathic ocular and facial spasmodic.

Keywords

Botulinum Toxin Type A, Blepharospasm

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性眼睑痉挛(BEB)这种病症是神经内科、眼科多见的颅面肌局部张力障碍疾病,通常双侧眼睑同时受累[1],患者存在基底神经核团的结构改变[2]。特发性眼睑痉挛(BEB)最早于1857年在西方医学文献中报道,每1万人中约有0.4~3.1个病例受到影响,这是一种令人痛苦和致残的疾病,女性比男性更常见(2:1)[3],主要的临床症状为眼轮匝肌不受控制的收缩,进而引起双眼睑闭合疾病[4]。这种综合征的共同特征是众所周知的,但它们的种类繁多。“Breughel 综合征”、“Wood 综合征”、“Blepharospasm plus”、“节段性颅肌张力障碍”和“节段性颅颈肌张力障碍”等不同的同名词已被用于描述具有多种解剖变异的实体[5]。它通常始于眼皮眨眼次数的增加,虽然过程是多种多样的,但许多病例会进展,最终可能导致严重的痉挛,因为眼睑的频繁加上眼睑不自主地痉挛性收缩从而导致眼轮匝肌肥大,并且提上睑肌松弛、睑外翻、倒睫等症状的发生风险较高。不仅影响美容,而且使睁眼困难,视物不方便,干扰了正常的学习和工作,甚至造成功能性和器质性视力障碍。一直以来,我院相继开展了局部注射A型肉毒毒素,手术等疗法并获得了满意的效果。其中手术治疗虽然具有一定效果[6],但对于患者创伤性大,通常有高复发率和相关的副作用[7],如局部感觉减退,角膜炎,麻痹性外翻、溢液和面部下垂等,此外,这些患者通常需要二次手术来矫正诱发的偏瘫眼睑错位。由于这些原因,大多数医生已经停止使用周围面神经切除术,并且部分患者不愿意接受手术治疗或者耐受不了手术,所以我们此次主要是探讨局部多点注射A型肉毒毒素的效果。数据统计结果表明,此方法实施后取得满意疗效,现分析报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

纳入自2022年7月~2024年2月蚌埠医学院第一附属医院患有眼睑痉挛病症的患者78名。其中男性26名,女性52名;年龄范围为46~72岁,中位值(59.2±14.8)岁。对收集的资料进行统计后,得出双侧、单侧眼睑痉挛患者人数分别有60名、18名。在这部分患者中,II级4名,III级47名,IV级27名。病程最短者3个月,最长者16个月。对数据进行初步统计后,得出受试者的性别、患病眼别、年龄等其他资料均不存在显著差异, $P > 0.05$,具备统计学意义。

2.2. 诊断标准

眼睑痉挛诊断标准[8]:多为双眼发病,眼部表现为频繁眨眼或不断加重的睁眼困难,随着病情进展可表现为间歇性、不自主及进行性加重的眼睑痉挛,间歇时间逐渐缩短,直至双眼睑阵挛性或强直性地

闭合而不能睁眼。可伴有眼干涩、疲劳、畏光等。

按照眼睑痉挛强度分级[8]: 1) 0级: 无痉挛; 2) I级: 各种刺激引起瞬目增多; 3) II级: 轻度, 眼睑面肌轻颤, 功能正常; 4) III级: 中度, 痉挛明显, 功能异常; 5) IV级: 重度, 严重痉挛有明显功能障碍, 生活质量下降。

2.3. 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 可耐受肉毒素眼周注射治疗; 3) 检查头颅 CT 和 MRI, 除眼睑不自主抽动外, 均未见明显异常和其他阳性体征; 4) 充分了解治疗方式并签署知情同意书。

2.4. 排除标准

1) 全身情况无法耐受患者; 2) 患有精神类疾病, 无法正常表达; 3) 资料不齐全; 4) 伴有其他排斥性疾病; 5) 对肉毒素过敏患者。

2.5. 方法

采用兰州生物制品研制的 A 型肉毒杆菌毒素, 该肉毒素外观表现为干燥结晶品, 需低温冷冻保存于 $-5^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$, 每安瓶上面标示量为 100 u。对患者治疗前用生理盐水稀释, 由此制备成可直接使用的 0.1 ml 含毒素 2.5 u 的药品。嘱患者卧位, 对患者常规眼部消毒后, 根据患者眼睑具体临床表现, 选用 1 ml 注射器, 4.5 号美容针头, 固定皮肤后在患侧眼上、下睑周围(距睑缘 2~3 毫米区域)实施皮下注射, 除此还有皱眉肌、眉毛上方提眉肌和距外眦 5 mm 的颞侧皮下眼轮匝肌, 一共注射 7 个点, 每点注射 0.1 ml (2.5 u)。如果仅存在下睑外侧痉挛这种症状, 那么则选择下睑外 1/3 和外眦颞侧进行皮下注射。其中注射的总剂量和各注射点量之和不超过 50 u。注射后观察 30 分钟, 嘱患者 1 小时内勿揉眼或洗脸, 防止肉毒素发生人为扩散造成相应不良反应。

所有病人至少随访 6 个月。

3. 结果

3.1. 观测指标

- 1) 分别观察所有患者注射 1 d, 7 d, 3 m 和 6 m 的肌肉痉挛强度分级, 并做统计学分析。
- 2) 记起效时间和疗效维持时间。具体地, 以 BEB 分级下降 1 个程度作为起效时间, 以 BEB 分级上升 1 个程度为疗效持续时间, 并记录病程中是否出现不良反应, 是否治疗及药效消失后眼睑痉挛程度是否加重。

3.2. 疗效评价标准[8]

- 完全缓解: 跟未进行肉毒杆菌注射治疗之前的痉挛强度相比, 且相应痉挛强度降至 0 级;
明显缓解: 跟未进行肉毒杆菌注射治疗之前的痉挛强度相比, 此时痉挛强度分级下降 2~3 个等级;
部分缓解: 跟未进行肉毒杆菌注射治疗之前的痉挛强度相比, 此时痉挛强度分级下降 1 个等级;
无效: 跟未进行肉毒杆菌注射治疗之前的痉挛强度相比, 相应痉挛强度分级无变化或病情进展。
复发标准: 痉挛强度跟未进行肉毒杆菌注射治疗之前相比提高至少一个等级。

3.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行卡方检验分析。

3.4. 效果分析

Table 1. Changes in intensity of blepharospasm before and after local Botox injection
表 1. 局部注射肉毒杆菌治疗前后眼睑痉挛强度变化

	0~1 级	2 级	3 级	4 级
治疗前	0	4	47	27
治疗后	49	22	6	1

注: ($P < 0.05$)。

对进行肉毒杆菌治疗的 78 例患者进行随访和相关性分析, 总有效率为 98.7%, 眼睑痉挛症状在治疗 24 小时后开始减轻, 1~7 天缓解。治疗效果见表 1。本组 78 例治疗前后眼睑痉挛强度有明显差异($P < 0.05$)。病情复发者若眼睑痉挛强度均较弱, 注射剂量和首次相比, 剂量相同或略减少; 若是存在残存痉挛患者, 则需要 1 周后追加注射, 注射的部位及剂量则需要根据受累肌肉考虑进行选择注射。再次需要注射的时候疗效不受影响, 且不影响日常学习、生活和工作。

3.5. 不良反应及副作用

本组病例在治疗后均无全身反应或药物过敏反应, 78 例治疗患者后有短暂上睑下垂 5 例, 眼睑闭合不全 2 例, 均无进行任何处理, 3~5 周自然恢复。4 例出现流泪, 予以左氧氟沙星, 普拉洛芬等眼药水症状后迅速缓解。如果存在痉挛复发情况, 患者可以重复之前治疗。在随访分析时发现肉毒杆菌治疗组存在 6 例需要重复注射治疗 2~3 次, 虽然再次注射剂量与首次相比相同或略减少, 但是仍获相同效果。

4. 讨论

虽然目前眼睑痉挛病症确切的病因和发病机制尚不清楚, 但是大多数学者认为心理的因素、药物、外伤等均可能诱发这类疾病[9] [10], 这些因素将导致患者的脑内神经介质, 如不及时有效的干预, 则引起乙酰胆碱及多巴胺的平衡失调[11], 进而表现为眼睑不自主阵发性痉挛或者强直性收缩及不自主眨眼; 也有部分学者认为, 眼睑痉挛是因血管压迫引起。具体地, 人体的椎动脉, 小脑前下动脉等压迫显著影响神经纤维, 并进一步诱发髓鞘脱失, 最终出现神经轴突间动作电流短路[12]。据不完全统计, 眼睑痉挛是最常见首发症状[13]大约有 25%患者是以单侧眼睑痉挛起病的, 因未能及时干预最终形成双侧眼睑痉挛[3], 此时不仅治疗难度增大, 预后效果也不理想。根据以往的临床经验来看, 本病通常为缓慢起病, 大部分患者在即将发病前伴有一系列眼部不适, 如眼干、眼涩、眼胀、畏光等表现。但是最常见的症状当属眼睑痉挛, 特殊情况下, 这部分患者还会出现下面部肌肉痉挛[14]。

赵敏[15]等分别采用 25 u/ml 和 40 u/ml 浓度肉毒素进行皮下注射, 该研究表明, 高浓度与低浓度肉毒素治疗眼睑痉挛起效时间和维持时间无明显差异, 但相对高浓度肉毒素注射, 低浓度肉毒素注射后出现不良反应概率更低。本研究使用 25 u/ml 浓度肉毒素进行注射, 发现数日后患者症状均不同程度的减轻。对研究所得数据进行统计后, 得出此方法干预后总有效率为 98.7%, 且持续时间久, 可长达半年, 并发症少且方便易行, 这些相关性分析充分说明了局部注射 A 型肉毒杆菌毒素治疗特发性眼睑痉挛是完全可行的。此疗法能够提高治疗效果, 快速缓解临床症状, 并且具有极高的安全性, 这与田林等研究结果相一致[16]。手术医师根据患者的临床表现选择在肌肉痉挛最明显的部位进行皮下注射。注射前需要标注注射点, 其中每点注射剂量为 2.5 u, 注射点数及总量医师需要根据患者病情而定。出现眼睑闭合不全者, 予以常规保护眼睛措施。对于复发痉挛者可以选择再次注射, 但需要注意的是如果多次注射可产生耐药性(其中本研究患者耐药性为 7%), 相关不良反应在治疗前告知病人, 均表示自愿参与治疗并配合随访,

签署一份书面同意书。

综上所述, 虽然目前尚没有可以治愈特发性眼睑痉挛的方法, 但是有许多医疗选择可以尝试, 以减轻受这种疾病影响的患者的严重功能残疾, 中医认为此病首归于脾受累[17], 认为补中益气汤可以部分患者患者症状, 而现今注射肉毒杆菌毒素来控制运动体征应该是几乎所有患者的一线治疗[18], 有研究表明肉毒毒素治疗 BTB 的同时联合干眼治疗会增加疗效[19]。尤其局部皮下注射 A 型肉毒杆菌毒素干预 BEB 存在以下优势: 第一, 对操作者专业技术要求不高, 易于实施, 可以推广使用; 第二, 干预后可在短时间内发挥药效, 使病情得以缓解, 提高患者生活质量; 第三, 局部或全身不良反应少, 更安全; 第四, 对于不能耐受手术的患者来说更有效可靠, 患者依从度、满意度更高。基于以上的分析可知, 对于特发性眼睑痉挛患者, A 型肉毒杆菌毒素治疗眼睑痉挛具有良好的效果, 值得在临床上推广使用。

参考文献

- [1] Titi-Lartey, O.A. and Patel, B.C. (2023) Benign Essential Blepharospasm. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [2] 张伟, 朱晓冬. 单纯型肌张力障碍的神经影像学研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 55-59.
- [3] 武佳玮, 靳韬. 眼睑痉挛型 Meige 综合征的治疗进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(3): 421-424.
- [4] 张鹏, 钟裕. 眼睑痉挛 A 型肉毒杆菌毒素注射不同点位的效果研究[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(22): 8-11.
- [5] Pandey, S. and Sharma, S. (2017) Meige's Syndrome: History, Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis and Treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, **372**, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.053>
- [6] Kent, T.L., Petris, C.K. and Holds, J.B. (2015) Effect of Upper Eyelid Myectomy on Subsequent Chemodenervation in the Management of Benign Essential Blepharospasm. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **31**, 222-226. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000263>
- [7] 徐晓红, 徐凯, 彭琦, 等. A 型肉毒毒素注射与眶周全肌切除术治疗特发性眼睑痉挛的比较[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(10): 1962-1964.
- [8] 杨安, 胡怀彬, 张志芳, 等. 针刺联合 A 型肉毒毒素治疗特发性眼睑痉挛的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(12): 1129-1133+1154.
- [9] 赵晶晶. 良性特发性眼睑痉挛的研究与治疗新进展[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(11): 1147-1150.
- [10] Kim, J.E. and Jung, J.W. (2020) Refractory Dry Eye Disease Associated with Meige's Syndrome Induced by Long-Term Use of an Atypical Antipsychotic. *BMC Ophthalmology*, **20**, Article No. 474. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01738-w>
- [11] Peciña, M., Sikora, M., Avery, E.T., Heffernan, J., Peciña, S., Mickey, B.J., et al. (2017) Striatal Dopamine D2/3 Receptor-Mediated Neurotransmission in Major Depression: Implications for Anhedonia, Anxiety and Treatment Response. *European Neuropsychopharmacology*, **27**, 977-986. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.427>
- [12] 徐国芬, 鲍晖, 王雪林, 等. A 型肉毒毒素治疗面肌和眼睑痉挛的临床研究[J]. 中国现代医生, 2008, 46(36): 174+176.
- [13] Wang, X., Mao, Z., Cui, Z., Xu, X., Pan, L., Liang, S., et al. (2020) Predictive Factors for Long-Term Clinical Outcomes of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Primary Meige Syndrome. *Journal of Neurosurgery*, **132**, 1367-1375. <https://doi.org/10.3171/2019.1.jns182555>
- [14] 尹豆, 王含, 张玉虎, 等. 功能性运动障碍的诊断与治疗中国专家共识[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(7): 732-736.
- [15] 赵敏, 孙重. 两种不同浓度的 A 型肉毒毒素注射治疗眼睑痉挛的观察对比[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(8): 1587-1589.
- [16] 田林, 杨全兴, 熊伟. A 型肉毒毒素治疗眼睑、面肌痉挛的临床观察[J]. 中国现代医药杂志, 2013, 15(1): 74-75.
- [17] 蒋真真, 汪美霞, 陶庄, 等. 汪美霞选用补中益气汤辨治 Meige 综合征临床经验[J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(4): 653-656.
- [18] 莫晔, 刘运宝. Meige 综合征的临床诊治[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2015, 32(1): 72-73.
- [19] 刘伟. 眼周局部注射 A 型肉毒杆菌毒素联合干眼 SPA 治疗特发性眼睑痉挛的效果[J]. 中国当代医药, 2023, 30(5): 130-133.