

A型肉毒毒素治疗眼睑痉挛的临床研究

焦永红,王乙迪,潘哲

作者单位:(100730)中国北京市,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室
作者简介:焦永红,毕业于天津医科大学,眼科学博士,副主任医师,副教授,研究方向:小儿眼科、斜视。
通讯作者:王乙迪,毕业于首都医科大学,眼科学硕士,主治医师,研究方向:小儿眼科、斜视。trwangyd@126.com
收稿日期:2014-04-21 修回日期:2014-06-09

Clinical study on botulinum toxin A injections for blepharospasm

Yong-Hong Jiao, Yi-Di Wang, Zhe Pan

Beijing Tongren Eye Centre, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology and Visual Science Key Lab, Beijing 100730, China

Correspondence to: Yi-Di Wang. Beijing Tongren Eye Centre, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology and Visual Science Key Lab, Beijing 100730, China. trwangyd@126.com

Received:2014-04-21 Accepted:2014-06-09

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of using botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm.

• **METHODS:** Totally 113 patients with blepharospasm were managed with a local injection of botulinum toxin A, and the therapeutic effect was evaluated.

• **RESULTS:** Fifty-nine cases (52.2%) had a complete remission of symptoms, 49 patients (43.4%) presented with obvious relieved spasm, 4 cases (3.5%) were partially relieved and the 1 patient (0.9%) remained unchanged. The total effective rate was 99.1%. The time of beginning effect was 1-14d. The recover time was mostly in 14d. The average of therapeutic effect lasted 1-9mo. Adverse reactions such as mild palpebra dysraphism, palpebra ptosis and local subcutaneous blood stasis were found in 23 patients, and the symptoms disappeared in 2-4wk.

• **CONCLUSION:** Botulinum toxin A can effectively control medium and severe blepharospasm by injecting a little dose on local muscle.

• **KEYWORDS:** botulinum toxin A; local injection; blepharospasm

Citation: Jiao YH, Wang YD, Pan Z. Clinical study on botulinum toxin A injections for blepharospasm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(7):1350-1351

摘要

目的:探讨 A 型肉毒毒素治疗中重度眼睑痉挛的临床疗效。

方法:选取本院眼科门诊诊断明确的眼睑痉挛的患者 113 例,采用 A 型肉毒毒素局部注射治疗,并对治疗疗效进行评估。

结果:患者 59 例(52.2%)症状完全缓解,49 例(43.4%)明显改善,4 例(3.5%)部分改善,1 例无效(0.9%),总有效率达到 99.1%。起效时间 1~14d,大多于 14d 内达到最佳效果,疗效持续 1~9mo。不良反应可出现轻度眼睑闭合不全、上睑下垂、局部皮下瘀血等共 23 例,均在 2~4wk 内恢复。

结论:局部注射 A 型肉毒毒素治疗中重度眼睑痉挛安全、有效。

关键词: A 型肉毒毒素;局部注射;眼睑痉挛

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.07.53

引用:焦永红,王乙迪,潘哲. A 型肉毒毒素治疗眼睑痉挛的临床研究. *国际眼科杂志* 2014;14(7):1350-1351

0 引言

眼睑痉挛是眼科和神经科常见而难治的一组疾病。好发于中老年女性,常为双侧病变,呈进行性进展。表现为眼睑肌肉不自主的收缩,重度患者不能睁眼,造成功能性盲。以往针灸、抗痉药物治疗疗效差,肌肉切除或面神经手术复杂,并发症较多,患者往往难以接受。1990 年代以来,国内外逐渐开展 A 型肉毒毒素治疗运动障碍性疾病,并取得良好的疗效。我们于 2013-01/10 应用 A 型肉毒毒素治疗中重度面肌痉挛和眼睑痉挛患者共 113 例,总结分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象 面肌痉挛和眼睑痉挛患者 113 例中,男 29 例,女 84 例,男女比例 1:2.9。年龄 25~84(平均 59.92±11.71)岁。病程 6mo~35a。全部患者经眼科检查除外眼部其他病变,神经内科检查除外神经系统疾病,行头颅 CT 或 MRI 检查均无异常。全部患者曾分别服用维生素、卡马西平、安坦、中药及针灸等治疗,无明显疗效。A 型肉毒毒素治疗前按 Cohen 分级,Ⅲ级 33 例、Ⅳ级 80 例。

1.2 方法 使用兰州生物制品研究所研制的 A 型肉毒毒素,为冻干结晶制品,每瓶含量 100U。使用前生理盐水稀释至 25U/mL。根据病情需要,在眼轮匝肌进行多点注射。注射点位于上、下睑的中内 1/3 和中外 1/3,外眦角,眉弓处各 1 点,每点注射 2.5U^[1]。注射后 1,2wk;1,3,6mo 复查。复发标准:完全缓解患者眼睑出现肉眼可见痉挛;部分缓解患者痉挛强度加重 1 级或 1 级以上。

统计学分析:采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析。治疗前后 Cohen 分级数据采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效判定标准 眼睑痉挛疗效评价参照 Cohen 分级^[2]。0级:无痉挛;I级:外部刺激引起瞬目增多;II级:轻度,眼睑轻微颤动,无功能障碍;III级:中度,痉挛明显,有轻微功能障碍;IV级:重度,严重痉挛和功能障碍,睑裂变小甚至引起功能性失明,严重影响工作及行动。完全缓解:治疗后痉挛程度由III~IV级降为0级;明显缓解:痉挛分级下降2级及2级以上;部分缓解:痉挛分级下降1级;无效:痉挛分级无降低。

2.2 疗效 患者113例经首次肉毒毒素注射,达到最佳效果时评价疗效,完全缓解59例(52.2%),明显缓解49例(43.4%),部分缓解4例(3.5%),无效1例(0.9%),总有效率达99.1%。治疗前后肌肉痉挛强度变化卡方检验, $P<0.001$ 。

2.3 注射治疗起效时间和最佳效果时间及疗效持续时间 患者74例(65.5%)于注射后3d内起效,29例(25.7%)于注射后3~7d内起效,9例(8.0%)于注射后7~14d内起效,1例(0.9%)无效。48例(42.5%)于注射后7d内达到最佳疗效,38例(33.6%)于注射后7~14d内达到最佳疗效,26例(23.0%)于注射后14d以上达到最佳疗效,1例(0.9%)无效。所有治疗有效的患者均出现复发,复发时间1~9mo,其中维持时间3mo以内的13例(11.5%),效果维持时间3~6mo的58例(51.3%),6~9mo有41例(36.3%),1例无效(0.9%)。

2.4 不良反应 未发现全身肉毒毒素中毒或过敏反应。7例出现注射部位皮下瘀血,4例出现轻度上睑下垂,12例出现轻度眼睑闭合不全,均于治疗后2~4wk内恢复。

3 讨论

眼睑痉挛是眼科和神经内科的一种难治性疾病,病因和发病机制至今不甚明确。有人推测可能是大脑基底或间脑器质性功能异常,导致神经递质失调。发病率约万分之三,多见于50~60岁,女性多见,男:女约3:1^[3]。我们的研究显示,男女比例1:2.9,年龄段50~69岁占64.6%。与此相符。

眼睑痉挛可因疲劳、紧张而加重,患者在开车、读书和工作时感到困难,严重影响患者的社交、工作和生活,严重者造成功能性盲。以往这类疾病常给予口服镇静剂、抗癫痫药物治疗、神经阻滞及中药针灸治疗,但效果较差。1990年代国内外相继开始使用A型肉毒毒素局部注射治疗肌张力障碍,取得良好效果。肉毒毒素是肉毒梭状芽胞杆菌合成的一种神经毒素,迄今已分离出8种具有不同免疫活性的亚型。A型肉毒毒素作用于胆碱能运动神经末梢突触前的神经膜,抑制神经介质-乙酰胆碱的释放,从而引起肌肉松弛性麻痹,缓解肌肉痉挛。局部注射A型肉毒毒素于周围运动神经末梢,产生肌肉松弛性麻痹达到缓解痉挛的目的^[4]。

患者113例中完全缓解59例(52.2%),明显缓解49例(43.4%),总有效率达99.1%。74例(65.5%)于注射后3d内起效,91.2%患者于7d内起效,48例(42.5%)于

注射后7d内达到最佳疗效,76.1%患者于注射后14d内达到最佳疗效。持续时间3~6mo的58例(51.3%),6~9mo有41例(36.3%)。总体有效率高,治疗效果肯定,与国内外相关报道结果相近^[5-9]。治疗起效快,最佳疗效时间在7~14d左右,与肉毒毒素可进一步指导特定需求的患者,提前用药,在药物达到最佳疗效期间进行工作安排。

A型肉毒毒素注射副作用轻微,其中7例出现注射部位皮下瘀血,4例出现轻度上睑下垂,12例出现轻度眼睑闭合不全,均于治疗后2~4wk内恢复。眼睑闭合不全是由于注射时肉毒毒素过量使轮匝肌过于松弛所致,对于年老妇女剂量要适当减小。上睑下垂考虑为注射进针偏深偏上,使提上睑肌麻痹所致,提示在注射治疗过程中需准确定位,小剂量注射,减少并发症的出现。轻度并发症均可在2~4wk内自行恢复^[10]。

注射肉毒毒素后神经轴突末端又开始重新生长,逐渐形成新的运动终板,恢复其神经支配^[11]。因此,患者均出现复发。3mo以上可再次注射,剂量没有增加。

A型肉毒毒素治疗眼睑痉挛操作简单,安全有效,患者易于接受,是目前治疗眼睑痉挛的首选方法。操作过程准确定位,小剂量多点注射可减少局部并发症。根据患者个体差异指导制订个性化治疗将进一步提高治疗疗效。

参考文献

- 1 吴晓. 肉毒杆菌毒素在眼科的应用(三). 中国斜视与小儿眼科杂志 1999;7(1):50
- 2 Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacological Rev* 1981;33(3):155-182
- 3 Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008;115(4):585-591
- 4 Cohen DA, Savino PJ, Stern MB, et al. Botulinum injection therapy for blepharospasm: a review and report of 75 patients. *Clin Neuropharmacology* 1986;9(5):415-429
- 5 吴晓. 肉毒杆菌毒素在眼科的应用. 中国斜视与小儿眼科杂志 1998;6(3):138-141
- 6 曾莉. A型肉毒毒素治疗眼睑及面肌痉挛的临床研究. 中国斜视与小儿眼科杂志 2012;20(4):151-153
- 7 陶斐, 余腾, 吴桂明. A型肉毒杆菌毒素治疗特发性眼睑痉挛的临床疗效. 现代实用医学 2011;23(12):1348-1349
- 8 Cysz CN, Burns JA, Petrie TP, et al. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):173-177
- 9 Gil Polo C, Rodríguez Sanz MF, Berrocal Izquierdo N, et al. Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin. *Neurologia* 2013;28(3):131-136
- 10 Kim BW, Park GH, Yun WJ, et al. Adverse events associated with botulinum toxin injection: a multidepartment, retrospective study of 5310 treatments administered to 1819 patients. *J Dermatolog Treat* 2014;25(4):331-336
- 11 de Paiva A, M eunier FA, Molgo J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin A poisoning: Bi-phasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(6):3200-3205