

# A型肉毒素注射与眶周全肌切除术治疗特发性眼睑痉挛的比较

徐晓红<sup>1</sup>, 徐凯<sup>2</sup>, 彭琦<sup>1</sup>, 薛迎春<sup>1</sup>, 潘雪飞<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(210002)中国江苏省南京市,解放军454医院眼科;<sup>2</sup>(430000)中国湖北省武汉市,广州军区武汉总医院皮肤整形美容科

作者简介:徐晓红,医学博士,副主任医师,研究方向:眼部整形美容及眼底病。

通讯作者:徐凯,医学硕士,副主任医师,研究方向:颜面部整形美容。jolkman@sina.com

收稿日期:2016-04-01 修回日期:2016-09-05

## Comparison of effects of botulinus toxin of type A and complete resection of the periorbital muscle for idiopathic blepharospasm

Xiao-Hong Xu<sup>1</sup>, Kai Xu<sup>2</sup>, Qi Peng<sup>1</sup>, Ying-Chun Xue<sup>1</sup>, Xue-Fei Pan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, 454<sup>th</sup> Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Plastic Surgery of Skin, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Kai Xu. Department of Plastic Surgery of Skin, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430000, Hubei Province, China. jolkman@sina.com

Received:2016-04-01 Accepted:2016-09-05

### Abstract

• AIM: To compare the effectiveness of botulinus toxin of type A and complete resection of the periorbital muscle on idiopathic blepharospasm.

• METHODS: Patients with idiopathic blepharospasm and having undergone either of two procedures from Dec. 2010 to Jun. 2015 were selected (60 patients). Among them, group A (30 patients, 60 eyes) underwent botulinus toxin of type A, group B (30 patients, 60 eyes) underwent complete resection of the periorbital muscle.

• RESULTS: In group A, the patients with complete response, obvious response, partial response, and no response were 36(60.0%), 20(33.3%), 2(3.3%) and 2(3.3%) cases respectively. In group B, the patients with complete response, obvious response, partial response, and no response were 16(26.7%), 24(40.0%), 12(20.0%) and 8(13.3%) cases respectively. The difference was statistically significant ( $Z = -2.968, P = 0.003$ ). The relapse rate of group A and group B were 93.3% and 20.0% after 6mo, the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 32.851, P < 0.001$ ).

• CONCLUSION: The botulinus toxin injection of type A is effective for idiopathic blepharospasm. But recurrence rate is high after 6mo. Complete resection of the periorbital muscle have long-term efficacy for idiopathic blepharospasm. It's a supplementary therapy after idiopathic blepharospasm recurrence.

• KEYWORDS: idiopathic blepharospasm; botulinus toxin of type A; complete resection of the periorbital muscle; effect

Citation: Xu XH, Xu K, Peng Q, et al. Comparison of effects of type A botulinus toxin and complete resection of the periorbital muscle for idiopathic blepharospasm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(10):1962-1964

### 摘要

目的:比较A型肉毒素注射与眶周全肌切除术治疗特发性眼睑痉挛的疗效。

方法:前瞻性非随机对照试验。选取2010-12/2015-06间在我院实施A型肉毒素注射治疗的特发性眼睑痉挛患者30例60眼,同时选取年龄匹配的眶周全肌切除术治疗的特发性眼睑痉挛患者30例60眼,随访观察6mo,比较两组的疗效和复发率。

结果:A型肉毒素注射治疗组完全缓解、明显缓解、部分缓解和无效的眼数分别为36眼(60.0%),20眼(33.3%)、2眼(3.3%)和2眼(3.3%)。眶周全肌切除术治疗组为16眼(26.7%),24眼(40.0%)、12眼(20.0%)和8眼(13.3%),两组比较差异有统计学意义( $Z = -2.968, P = 0.003$ )。治疗6mo后两组的复发率为93.3%和20.0%,比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 32.851, P < 0.001$ )。

结论:A型肉毒素注射治疗对于特发性眼睑痉挛疗效好,但6mo后容易复发。眶周全肌切除术疗效确定且长期疗效稳定,可作为A型肉毒素注射治疗后复发的有效治疗途径。

关键词:眼睑痉挛;肉毒素;眶周全肌切除术;疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.10.47

引用:徐晓红,徐凯,彭琦,等.A型肉毒素注射与眶周全肌切除术治疗特发性眼睑痉挛的比较.国际眼科杂志2016;16(10):1962-1964

### 0 引言

眼睑痉挛指一侧或双侧的眼、眶和眶周眼轮匝肌的间歇性、自发性痉挛性收缩,引起不自主闭眼,伴有眼周不适感,该疾病多发生于中老年女性患者<sup>[1]</sup>,原发性、特发

性和自发性眼睑痉挛统称为良性特发性眼睑痉挛(BES),发病原因尚未明确,而继发性眼睑痉挛一般有眼科或神经科疾病的明确病因<sup>[2]</sup>。迟发性肌张力障碍(TD)是包括眼睑痉挛在内的继发性肌张力障碍的最常见原因。良性特发性眼睑痉挛表现为频繁不自主的瞬目运动,包括双眼紧皱、双眼睑强直性闭睑等,不能正常的视物和行走,需要用手撑开双眼睑,做怪异样表情,同时伴发功能性视力障碍。针对特发性眼睑痉挛,目前临床最为普遍的治疗方法是进行A型肉毒杆菌毒素局部注射,平均有效时间3~4mo,患者需要反复注射<sup>[3]</sup>,反复应用A型肉毒杆菌毒素注射后作用逐渐减弱,并且有部分患者对该药物无反应。根据国内外文献报道,严重的眼睑痉挛采用眶周全肌切除术(睑板前、眶隔前及上、下眼睑的眶部轮匝肌、皱眉肌及降眉肌)有良好疗效,为此我们分别采用A型肉毒毒素注射与眶周全肌切除术对60例特发性眼睑痉挛患者进行治疗,疗效满意,现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

前瞻性非随机对照试验。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。随机选取2010-12/2015-06间就诊于我院并住院治疗的60例双眼特发性眼睑痉挛患者,均为双眼发病,其中男35例,女25例,年龄45~72(平均55.0±1.3)岁。病程6mo~15a。所有患者在接受手术前均尝试过其他治疗,如A型肉毒杆菌毒素局部注射、中医针灸、镇静肌松药物、局部封闭、复方樟柳碱注射液局部注射等,停止其他治疗12mo后,纳入研究范围内。纳入标准:按Cohen分级将特发性眼睑痉挛程度分级<sup>[4]</sup>。0级:无痉挛;I级:受外部刺激后,眼睑不自主的瞬目次数明显增多;II级(轻度):眼睑肌肉的轻微颤动,无功能障碍;III级(中度):可见明显的眼睑肌肉的痉挛,伴有轻度功能障碍;IV级(重度):除明显的眼睑肌肉痉挛外,常伴有严重的功能障碍,影响阅读和驾驶。本研究纳入研究的60例患者均为II级~IV级特发性眼睑痉挛患者,表现为频繁而无法自控的眨眼,双侧眼轮匝肌不停地抽动伴双眼紧闭。A型肉毒毒素注射治疗30例60眼,其中男17例,女13例,年龄45~69(平均54.0±3.0)岁;眶周全肌切除术30例60眼,其中男16例,女14例,年龄47~70(平均54.7±4.3)岁。两组年龄、性别构成比、病情、病程等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),两组基线资料具有可比性。

## 1.2 方法

### 1.2.1 A型肉毒毒素注射治疗组

应用A型肉毒毒素1支,计100U,2mL生理盐水稀释为2.5U/0.1mL,于距上、下睑缘2~3mm的内外1/3侧眼轮匝肌内,距外眦部眼睑边缘1cm皮下注射,每眼5个位点,每点注射2.5UA型肉毒毒素,双眼计10点,注射前常规回抽,无回血方可注射,注射完毕后灭菌棉签轻压注射点,防止出血。注射后8h内禁止平卧,防止药物弥散至周边眼外肌。所有患者随访6mo。

### 1.2.2 眶周全肌切除术组

采用局部浸润麻醉,双眼眼轮匝肌浸润麻醉,局部注射加有适量肾上腺素的利多卡因1mL,于上睑缘5mm处作上睑双重睑切口,向上、向下钝性分离皮下的眼轮匝肌,向上分离至眉下缘,内至内眦与眉头之连线,外至外眦与眉尾之连线,完整地保留睑板前一条约2~3mm眼轮匝肌,保证术后闭眼。切除余眶

隔前,睑板前眼轮匝肌,充分止血,切除松弛皮肤,6-0丝线带睑板进行间断缝合。于下睑缘2mm作下睑眼袋切口,向外跨过眶缘及颧弓,切开皮肤,向下钝性分离至眶下缘,完整保留下睑板前一条约2~3mm眼轮匝肌,保证术后闭眼,切除余眶部、眶隔前轮匝肌。做眉弓内侧切口,向眉部的鼻内侧分离,电刀切除皱眉肌和降眉间肌,6-0丝线间断缝合皮肤。双眼加压包扎,1wk拆线。术后24h内间断歇用冰袋冷敷双眼眼睑,减轻术后眼睑水肿,半卧位休息。术后每日换药,局部结膜囊内涂抗生素眼膏,广谱抗生素全身使用3~5d预防感染。所有患者随访6mo。

疗效判定标准<sup>[5]</sup>:完全缓解:II~IV级降低至0级;明显缓解:II~IV级降低至I~II级;部分缓解:IV级降低至III级;无效:完全无缓解

统计学分析:采用SPSS 18.0统计学软件进行数据统计分析,两组疗效的比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,两组复发率的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

A型肉毒毒素注射治疗组完全缓解、明显缓解、部分缓解和无效的眼数分别为36眼(60.0%),20眼(33.3%)、2眼(3.3%)和2眼(3.3%)。眶周全肌切除术治疗组为16眼(26.7%),24眼(40.0%)、12眼(20.0%)和8眼(13.3%),两组比较差异有统计学意义( $Z=-2.968$ ,  $P=0.003$ )。注射A型肉毒毒素后3~7d起效,1wk后症状逐步改善,疗效持续12~24wk,24wk后28例56眼复发,复发率为93.3%,其中6眼患者治疗后出现上睑下垂,2眼患者出现角膜炎。眶周全肌切除术治疗组术后24眼患者出现不同程度的眶上区和额部麻木以及局部感觉减退,可能是由于术中损伤了眶上神经及其分支,2眼患者出现角膜炎。24wk后12眼复发,复发率为20%。A型肉毒毒素注射治疗组复发率高于眶周全肌切除术治疗组,差别有统计学意义( $\chi^2=32.851$ ,  $P<0.001$ )。

## 3 讨论

特发性眼睑痉挛的发病机制目前尚不明确,可能与多种因素有关,既往研究认为可能是面神经出脑干段受血管压迫和脱髓鞘改变,导致眼睑痉挛<sup>[6]</sup>,近年来随着临床影像学技术的飞速发展,通过脑干磁共振血管成像技术(MRA)和血管影像学检查,证实是面神经在脑桥小脑角被血管和肿瘤压迫所致,脑干旁面神经根出口处血管病变压迫面神经,或见颅后窝肿瘤(脑桥小脑角的表皮样瘤和胆脂瘤)压迫面神经。特发性眼睑痉挛发生的两个必要条件是面神经受血管压迫和脱髓鞘病变,出现神经轴突间的动作电流的短路现象,面部神经兴奋性不断增强,最终暴发异常的生物电<sup>[7]</sup>,最终导致眼部肌肉持续、快速强直性收缩,引发频繁眨眼,重症患者伴有功能障碍、影响生活和工作<sup>[8]</sup>。

特发性眼睑痉挛的治疗包括非手术治疗和手术治疗。其中非手术疗法中,既往临床采用抗精神病药物,如氟哌丁醇、卡马西平、安定等进行治疗,临床疗效不显著<sup>[9]</sup>。90年代国内外相继采用A型肉毒毒素局部治疗肌张力障碍,取得良好疗效,A型肉毒毒素是一种为厌氧梭状芽胞杆菌属,肉毒毒素产生的一种大分子蛋白嗜神经毒素,作用于突触前膜,它的底物为突触前膜的突触相关膜蛋白:3NAP-25,毒素通过对这些膜联系蛋白或跨膜

蛋白的裂解,阻断神经介质传递,抑制乙酰胆碱释放,导致肌肉松弛<sup>[10]</sup>。本研究中A型肉毒毒素注射治疗组患者应用A型肉毒毒素注射治疗,患者均在注药后48~72h后开始起效,1wk后症状逐步改善,疗效持续12~24wk,总有效率96.7%,24wk后56眼复发,复发率为93.3%,其中6眼患者治疗后出现上睑下垂,2眼患者出现角膜炎,术后上睑下垂患者2wk后自行好转,考虑是由于A型肉毒毒素的扩散作用,作用至提上睑肌,导致上睑下垂。2眼角膜炎患者考虑由于眼轮匝肌麻痹,眼睑闭合不全,造成暴露性角膜炎并发症,予以5g/L左氧氟沙星眼液滴眼抗感染治疗后,症状好转。我们体会到注射时A型肉毒毒素剂量不宜过大,以2.5U较为适中,注射部位为眼轮匝肌内,老年、瘦弱者及眼轮匝肌肥厚不明显者,为了尽量减少注射后上睑下垂,暴露性角膜炎等并发症的发生,应适当减少肉毒毒素剂量,为1.5U适宜,注射深度皮下注射为宜。A型肉毒毒素治疗特发性眼睑痉挛疗效显著,并发症少,患者容易接受。但是效果不能持久,注射6mo后复发率高,难以根治<sup>[11]</sup>,有研究证实,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,恢复神经支配,因此患者会出现复发<sup>[12]</sup>,复发后可考虑重新注射肉毒毒素或手术治疗。

对不能接受A型肉毒杆菌毒素或对该药无反应的患者可选择眶周全肌切除术治疗。上世纪70年代,临床上认为治疗眼肌痉挛唯一有效的手术方式是面神经切断术。因为面神经的再生,大部分患者手术失败,手术成功的患者都遗留双侧面部瘫后遗症<sup>[13]</sup>。1980年代初,Gillum和Anderson采用眼睑和眉部切口,切除睑板前轮匝肌、皱眉肌和降眉肌治疗眼睑痉挛,同时矫正上睑下垂、眉下垂、眼睑皮肤松弛、睑裂横径缩短等继发性改变,手术疗效良好。本研究中眶周全肌切除术治疗组患者即采用该手术方式,总有效率达86.7%,术后有4例8眼患者症状较术前没有改善,术后有12例24眼患者出现不同程度的眶上区和额部麻木和局部感觉减退,推测可能是由于手术中损伤了眶上神经及其分支,术后1例2眼患者出现角膜炎,6mo后随诊,6例12眼患者复发,复发率为20%。

通过本研究,我们体会到由于长期眼部肌肉频繁抽搐,反射性引起额肌、降眉肌、皱眉肌及眼轮匝肌明显肥厚,手术中尽可能将此部分肌肉切除,减低其功能。闭睑肌(环形眼轮匝肌、皱眉肌、降眉肌)在切除的过程无法做到完全切除,因为做上睑切口,距离上睑缘5mm处,上睑皮下总是留下少许眼轮匝肌,术中眶部轮匝肌暴露不是很充分,无法完全切除,所以不用担心闭眼功能的消

失,保留越少眼轮匝肌(1~2mm左右),术后眼睑痉挛症状减轻越明显。

A型肉毒毒素和眶周眼轮匝肌切除术均是特发性眼睑痉挛的有效治疗方式。既往认为局部注射A型肉毒毒素对眼睑痉挛治疗的安全性和有效性较高<sup>[14]</sup>,对于初发眼肌痉挛患者或轻中度患者可选择A型肉毒毒素注射治疗,短期疗效显著,且无明显全身毒副反应,并发症少且均可在2~4wk内自行恢复<sup>[15]</sup>,患者易于接受;对于A型肉毒毒素注射后复发或重度眼睑痉挛患者可选用眶周眼轮匝肌切除术,能显著改善眼部肌肉痉挛性抽搐的症状,中远期疗效可靠,可作为注射治疗后复发的有效补充治疗方式。

#### 参考文献

- 1 张雷,闻华明,赵芳,等.复方樟柳碱颞浅动脉旁皮下注射联合针灸治疗眼睑痉挛的疗效.国际眼科杂志 2013;13(5):1032-1033
- 2 汪晓楠,万新华.眼睑痉挛研究及治疗进展.中国现代神经疾病杂志 2009;9(3):302-304
- 3 李田,华雪萍,杨乾军,等.眶周全肌切除术治疗特发性眼睑痉挛的有效性和安全性.中华眼视光学与视觉科学杂志 2014;16(1):52-54
- 4 Shorr N. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am Ophthalmol* 1985;99(7):542-546
- 5 戴壮,卢炜,吴晓,等. A型肉毒杆菌毒素治疗眼睑及面肌痉挛的临床研究.中华眼科杂志 1993;29(3):144-145
- 6 汪晓楠,万新华,王琳,等.良性特发性眼睑痉挛的发病危险因素分析.中华神经科杂志 2011;44(6):395-399
- 7 廖文雄,吴艺,古爱平,等. A型肉毒杆菌毒素联合复方樟柳碱治疗特发性眼睑痉挛.中国美容医学 2011;8(20):374
- 8 阴秀霞,杨新光,朱赛林,等.肉毒毒素治疗眼睑,面肌痉挛的临床疗效.中国眼科实用杂志 2005;23(10):1128-1129
- 9 罗正容,康前雁,周芳. A型肉毒毒素治疗眼睑,面肌痉挛的临床研究.中华眼科杂志 2001;37(3):161
- 10 胡兴越,蔡华英,邵宇权,等. A型肉毒毒素重复治疗特发性眼睑痉挛剂量及长期疗效探讨.中国新药与临床杂志 2004;23(1):40-42
- 11 Dressier D. Complete secondary botulinum toxin therapy failure in blepharospasm. *J Neurol* 2000;247(10):809-810
- 12 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
- 13 Pariseau B, Worley MW, Anderson RI. Myectomy for blepharospasm 2013. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(5):488-493
- 14 韩晓丽,曾宗圣,徐国兴.中重度眼睑痉挛的临床特征及治疗体会.中国实用眼科杂志 2012;30(6):742-743
- 15 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