

A 型肉毒毒素不同注射位置治疗眼睑痉挛的疗效观察

陆秀兰, 蔡春艳, 涂惠芳

作者单位: (430062) 中国湖北省武汉市, 武汉爱尔眼科医院眼睑眼眶病眼整形专科

作者简介: 陆秀兰, 毕业于华中科技大学同济医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼睑眼眶病。

通讯作者: 蔡春艳, 毕业于温州医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 小儿眼病. 2633228022@qq.com

收稿日期: 2016-08-15 修回日期: 2016-11-09

Effects of different injection sites of type A botulinum toxin in the treatment of blepharospasm

Xiu-Lan Lu, Chun-Yan Cai, Hui-Fang Tu

Department of Eye Surgery Specialist Eyelid Orbital Disease, Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430062, Hubei Province, China

Correspondence to: Chun-Yan Cai. Department of Eye Surgery Specialist Eyelid Orbital Disease, Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430062, Hubei Province, China. 2633228022@qq.com

Received: 2016-08-15 Accepted: 2016-11-09

Abstract

• **AIM:** To compare the effects of different injection sites of type A botulinum toxin in the treatment of blepharospasm.

• **METHODS:** Eighty-five patients (136 eyes) with blepharospasm treated in our hospital between June 2012 and June 2015 were selected as the study subjects and were divided into group A (43 cases, 66 eyes) and group B (42 cases, 70 eyes) by the random number table method. Both groups were treated with type A botulinum toxin injection. Complete injection model was adopted in group A while injection sites except lower eyelid was adopted in group B. The Jankovic rating scale (JRS) scores, blepharospasm disability index (BSDI), break-up time (BUT) and tear meniscus height (TMH) before treatment and at 3wk after treatment, incidence of side effects and recurrence rate in 90d of follow-up were compared between the two groups.

• **RESULTS:** There were no significant differences in JRS score and BSDI between two groups before treatment (all $P > 0.05$); 1 week after treatment, BUT and TMH increased in both groups. Three weeks after treatment, JRS scores and BSDI were lower than those before treatment ($P < 0.05$) but there were no significant differences between groups ($P > 0.05$). After treatment, there were no significant differences in JRS scores, BSDI and BUT between groups ($P > 0.05$). TMH of group A was higher than that of groups B ($P < 0.05$). Ninety days of follow-up showed that the recurrence rates in group A and group B

were 14.0% and 11.9%, respectively, and the incidence rates of side effects were 23.3% and 16.7%, respectively ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Both of complete injection and injection sites except lower eyelid of botulinum toxin type A in the treatment of blepharospasm can effectively relieve symptoms and the effects on daily life. The 90 d recurrence rates are similar. Injection sites except lower eyelid can reduce the interference to the stability of tear film and lacrimal fluid drainage, with slight advantage.

• **KEYWORDS:** blepharospasm; botulinum toxin type A; recurrence; injection site

Citation: Lu XL, Cai CY, Tu HF. Effects of different injection sites of type A botulinum toxin in the treatment of blepharospasm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(12):2351-2353

摘要

目的: 比较 A 型肉毒毒素不同注射位置治疗眼睑痉挛的治疗效果。

方法: 选择我院 2012-06/2015-06 收治的 85 例 136 眼眼睑痉挛患者作为研究对象, 按随机数字表分为 A 组 (43 例 66 眼) 与 B 组 (42 例 70 眼)。两组患者均应用注射用 A 型肉毒毒素进行治疗, A 组采取完全注射模式, B 组采取豁免下睑内侧组模式。比较两组患者治疗前、治疗后 3wk 的 Jankovic 评定量表 (Jankovic Rating Scale, JRS) 评分、眼睑痉挛残疾指数 (Blepharospasm Disability Index, BSDI) 指数、泪膜破裂时间 (break-up time, BUT)、前段 OCT 泪河高度 (tear meniscus height, TMH)、副反应发生率及随访 90d 复发率。

结果: 两组患者治疗前的 JRS 评分、BSDI 指数、BUT 与 TMH 无统计学差异 (均 $P > 0.05$); 治疗后 1wk 两组患者 BUT 与 TMH 均增大, 治疗后 3wk 两组患者 JRS 评分、BSDI 指数均下降, 组内前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组患者 JRS 评分、BSDI 指数、BUT 的组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组 TMH 高于 B 组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。90d 随访结果显示, A 组和 B 组复发率分别为 14.0%、11.9%, 副反应发生率分别为 23.3% 和 16.7%, 两组比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

结论: A 型肉毒毒素采取完全注射模式及豁免下睑内侧注射模式治疗眼睑痉挛均可有效缓解患者症状, 并减轻其对日常生活的影响, 随访 90d 复发率接近, 豁免下睑内侧注射模式可减轻对泪膜稳定及泪液引流的干扰, 具有微小优势。

关键词: 眼睑痉挛; A 型肉毒毒素; 复发; 注射位置

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.50

引用: 陆秀兰, 蔡春艳, 涂惠芳. A 型肉毒毒素不同注射位置治疗眼睑痉挛的疗效观察. *国际眼科杂志* 2016;16(12):2351-2353

0 引言

眼睑痉挛属于颅面肌张力障碍性疾病,表现为眼睑频繁及不自主痉挛性收缩,病因尚不明确,多认为与大脑内肌张力障碍致环路功能下降有关^[1]。眼睑痉挛的传统治疗方法较多,包括药物治疗、针灸、理疗等,但效果均不理想^[2]。A型肉毒杆菌毒素为近年新型治疗方法,已被大量临床研究证实有效^[3-4],被认为是迄今最确实有效的方法,逐渐在临床上得到广泛应用。随着研究的深入,有学者指出^[5],眼轮匝肌的注射位置对疗效有较大影响,其中尤以是否应该注射下睑内侧位点成为争议热点。本研究以我院收治的眼睑痉挛患者为例,比较眼睑痉挛A型肉毒毒素注射位置的不同对治疗效果及随访90d复发情况的影响,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 选取对象 选择我院2012-06/2015-06收治的85例136眼眼睑痉挛患者作为研究对象,按随机数字表分为A组(43例66眼)与B组(42例70眼)。A组男13例18眼,女30例48眼;年龄48~77(平均61.7±6.8)岁;病程1~5(平均2.6±0.7)a。B组男14例21眼,女28例49眼;年龄46~75(平均61.4±7.2)岁;病程1~6(平均2.8±0.9)a。两组患者年龄、性别、病程等基线资料的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.2 纳入标准 (1)符合《眼科学(第7版)》^[6]中眼睑痉挛诊断标准;(2)经药物、针灸、理疗治疗后疗效不佳者;(3)经神经系统检查确认无面部肌肉抽搐之外的其他神经系统阳性体征,颅脑CT或MRI检查确认未合并脑肿瘤等疾病;(4)患者对研究知情,均签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)习惯性眼肌痉挛者;(2)由癔症、癫痫、运动神经元病等原因所引起的眼肌痉挛;(3)干眼症患者;(4)合并半侧面肌痉挛者;(5)对BTX或人血清白蛋白过敏者;(6)合并糖尿病、酒精中毒、自身免疫性疾病、周围神经疾病者。

1.2 方法

1.2.1 分组情况 两组患者均应用注射用A型肉毒毒素(规格:100U/支)进行治疗;用生理盐水将A型肉毒毒素稀释成50U/mL。应用1mL皮试注射器(4.5号针头)进行注射治疗,A组采取完全注射模式,包括上、下眼睑的内外侧及外眦部颞侧眼轮匝肌内共5个位点,B组采取豁免下睑内侧组模式,在A组基础上不注射下睑内侧位点。结合患者实际情况可适当增加眉头部、下颜面部的注射位点,每个位点的注射剂量为2.5U。

1.2.2 观察指标和疗效判定 (1)应用Jankovic评定量表(Jankovic Rating Scale, JRS)对患者治疗前后痉挛水平进行评价。包括严重程度与频率两方面内容,各0~4分,量表最高分8分,评分越高痉挛越严重。评估时间为治疗前及治疗后3wk。(2)应用眼睑痉挛残疾指数(Blepharospasm Disability Index, BSDI)评价治疗前后眼睑痉挛患者日常生活活动的影响,共包括走路、阅读、开车、购物、看电视、一般活动等6个项目,每个项目均为0~4分,由患者自评,BSDI总分为24分,评分越高患者日常生活与活动受到影响越大。评估时间为治疗前及治疗后3wk。(3)记录两组患者泪膜破裂时间(break-up time,

表1 两组患者治疗前后JRS评分的比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	眼数	治疗前	治疗后3wk	t	P
A组	66	5.79±1.51	1.18±0.83	21.735	<0.001
B组	70	5.90±1.24	1.31±1.30	21.376	<0.001
t		0.465	0.690		
P		0.642	0.491		

注:A组:采取完全注射模式;B组:采取豁免下睑内侧组模式。

表2 两组患者治疗前后BSDI指数的比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	眼数	治疗前	治疗后3wk	t	P
A组	66	13.02±3.61	2.13±0.75	23.995	<0.001
B组	70	13.20±4.14	2.30±0.92	21.503	<0.001
t		0.270	1.177		
P		0.788	0.241		

注:A组:采取完全注射模式;B组:采取豁免下睑内侧组模式。

BUT)、前段OCT泪河高度(tear meniscus height, TMH)并进行比较。检测时间为治疗前及治疗后1wk。(4)对两组患者进行随访,时间为90d,行电生理检查,比较两组患者复发率。复发标准:医师结合症状复发及电生理检查等综合情况认为需预约再次注射,且注射时间与末次注射的时间间隔少于3mo。(5)记录两组患者治疗期间副反应发生率。

统计学分析:采用统计学软件SPSS 19.0处理有关数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内差异的比较采用配对样本t检验,组间差异的比较采用独立样本t检验;计数资料采用n(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后眼睑痉挛水平变化 两组患者治疗前的JRS评分无统计学差异($P>0.05$);治疗后3wk,两组患者JRS评分均大幅下降,组内前后差异有统计学意义($P<0.01$),A组和B组患者治疗后的JRS评分的组间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗前后日常生活活动情况 两组患者治疗前的BSDI指数无统计学差异($P>0.05$);治疗后3wk两组患者BSDI指数均降低,组内前后差异有统计学意义($P<0.01$),A组和B组治疗后BSDI指数的组间差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗前后BUT变化 两组患者治疗前的BUT无统计学差异($P>0.05$);治疗后1wk,两组患者BUT均增大,组内前后差异有统计学意义($P<0.05$),BUT的组间差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.4 两组患者治疗前后TMH变化 两组患者治疗前的TMH无统计学差异($P>0.05$);治疗后1wk,两组患者TMH均增大,组内前后差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后1wk时A组TMH高于B组,组间差异有统计学意义($P<0.01$,表4)。

2.5 两组患者复发率与副反应发生率情况 随访后结果显示,A组患者共6例9眼复发,复发率为13.6%(9/66);B组共5例8眼复发,复发率为11.4%(8/70),差异无统计学意义($\chi^2=0.151, P=0.697>0.05$)。A型肉毒毒素的常见副反应包括流泪、眼干、复视、面瘫、眼睑下垂等。其

表3 两组患者治疗前后 BUT 的比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	66	7.12±2.01	8.40±3.32	2.679	0.008
B 组	70	7.06±2.23	8.24±3.07	2.602	0.010
<i>t</i>		0.164	0.292		
<i>P</i>		0.870	0.771		

注:A 组:采取完全注射模式;B 组:采取豁免下睑内侧组模式。

表4 两组患者治疗前后睑裂闭合不全最大高度的比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	66	0.31±0.14	0.45±0.10	6.611	<0.001
B 组	70	0.27±0.18	0.37±0.13	3.768	<0.001
<i>t</i>		1.441	4.005		
<i>P</i>		0.152	<0.001		

注:A 组:采取完全注射模式;B 组:采取豁免下睑内侧组模式。

中 A 组患者出现 5 眼流泪、4 眼闭合力弱、4 眼眼干、2 眼视物模糊,发生率为 22.7% (15/66);B 组出现 4 眼流泪、3 眼眼干、3 眼视物模糊、2 眼闭合力弱,发生率为 17.1% (12/70),差异无统计学意义($\chi^2=0.666, P=0.415>0.05$)。

3 讨论

眼睑痉挛为常见神经科肌张力障碍疾病,属难治性疾病之一,对患者开车、读书、工作、社交等均会造成一定影响。眼睑痉挛的传统治疗包括口服镇静剂、抗癫痫药物、神经阻滞及中药针等,但效果甚微。

肉毒毒素为由肉毒梭状芽胞杆菌合成的一种神经毒素,目前已分离出 8 种不同亚型,可致肌肉麻痹^[7]。A 型肉毒毒素在部分临床疾病中的应用已经获得美国食品及药物管理局的批准。A 型肉毒毒素主要作用于胆碱能运动神经末梢突触前的神经膜,局部注射 A 型肉毒毒素于周围运动神经末梢可对神经介质-乙酰胆碱的释放进行抑制而发挥肌肉松弛性麻痹,可有效缓解肌肉痉挛^[8]。大量研究显示^[9-10],A 型肉毒毒素治疗局灶型肌张力障碍病的疗效与注射剂量、位点有较大关系,其中注射浓度与剂量相对固定,注射位点却可因医生操作的不同而出现差异。早期由于注射位点与提上睑肌较为接近,注射后易出现上睑下垂等副作用,临床通过对比研究对不同注射位点对症状的控制效果及副作用比例进行探索,注射位点逐渐由眶前眼轮匝肌向睑板前轮匝肌转移,更靠近睑缘^[11]。

本研究将患者分为 A、B 两组,分别采取完全注射模式及豁免下睑内侧注射模式,结果显示两组患者治疗后 1wk 与 3wk 的 JRS 评分和 BSDI 指数与治疗前比较均明显降低,且组间比较均无明显差异,提示两组患者 JRS 评分和 BSDI 指数下降幅度接近。JRS 评分为眼睑痉挛严重程度与频繁程度得分之和,BSDI 指数为眼睑痉挛对患者日常生活的影响评估指标,两组患者注射 1、4wk 后 JRS 评分均降低,提示 A 型肉毒杆菌毒素对于患者眼睑痉挛症状的缓解有切效果,患者日常生活所受负面影响也随之得到减轻。治疗后 1wk,两组患者 BUT 和 TMH 均升高,其中 BUT 的升高幅度接近,而 TMH 则为 A 组的升高幅度更大,由 0.31±0.14mm 升高至 0.45±0.10mm,提示豁免下睑内侧注射模式更利于避免治疗后 TMH 的升高。

有研究指出^[12],与完全注射模式相比,豁免下睑内侧注射模式减少了靠近下泪小管及泪囊的注射位点,因而可

减轻对泪膜稳定及泪液引流的干扰。本研究为验证这一说法,选取 BUT 和 TMH 作为泪液动力学观察指标,发现注射位点的不同对患者 TMH 的影响有一定差异。泪河为积聚于下眼睑与眼球表面之间的泪液,包含 90% 的泪液量,其高度为泪液量、泪液系统功能及病理变化的综合反映^[13],可用于评估患者的干眼严重程度。A 组治疗后 1wk 的 TMH 高于 B 组,提示泪河高度增宽,表明眼轮匝肌松弛后泪液引流受到较大影响。而 B 组患者减少靠近下泪小管及泪囊的注射位点后,眼轮匝肌松弛后泪液引流所受影响更轻,TMH 增大幅度较小,与以上研究结论保持一致。也有发现眼轮匝肌注射 A 型肉毒毒素引起类似现象的研究^[14-15],患者泪膜稳定性及前节 OCT 的 TMH 均增大,但放射性核素泪囊显影时间检测结果显示泪液引流速度未受影响,提示眼轮匝肌注射 A 型肉毒杆菌毒素对泪液引流的影响较轻。A 组和 B 组随访 90d 的结果显示,复发率分别为 13.6%、11.4%,差异无统计学意义,表明 A 型肉毒毒素注射部位的不同在复发方面也无明显差异。两组患者治疗期间副反应发生率分别为 22.7%、17.1%,无统计学差异。两组患者症状均较轻微,且在几天至几周内自行缓解,提示 A 型肉毒毒素注射不同部位治疗眼睑痉挛具有较高安全性。

综上所述,A 型肉毒毒素采取完全注射模式及豁免下睑内侧注射模式治疗眼睑痉挛均可有效缓解患者症状,并减轻其对日常生活的影响,随访 90d 显示复发率无明显差异,豁免下睑内侧注射模式由于减少了靠近下泪小管及泪囊的注射位点,因而可减轻对泪膜稳定及泪液引流的干扰,具有微小优势。

参考文献

- 赵敏,涂惠芳,许荣,等.眶周肌肉切除术与 A 型肉毒毒素治疗特发性眼睑痉挛的选择与评估.国际眼科杂志 2014;14(11):2091-2093
- 焦永红,王乙迪,潘哲,等. 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
- 曾莉. A 型肉毒毒素治疗眼睑及面肌痉挛的临床研究.中国斜视与小兒眼科杂志 2012;20(4):151-153,156
- 娄小波,戴守,李应钊,等. A 型肉毒杆菌治疗眼睑痉挛的临床观察.医学临床研究 2004;21(7):824-825
- 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
- 赵堪兴,杨培增.眼科学(第 7 版).北京:人民卫生出版社 2008:113-114
- 韩晓丽,曾宗圣,徐国兴,等.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):742-744
- 李会会,罗曙光.眼睑痉挛的研究进展.临床神经病学杂志 2014;27(4):317-319
- 王亚娟,李婵,陈丽平,等. A 型肉毒毒素治疗眼睑痉挛患者的护理.陕西医学杂志 2015;44(10):1435-1436
- 廖琼,李灿,刘翔,等. A 型肉毒毒素治疗特发性眼睑痉挛临床报告.临床眼科杂志 2011;19(1):80-81
- 刘睿,李钦涛,齐平建,等. A 型肉毒毒素对比面神经显微血管减压术治疗面肌痉挛的疗效观察研究.重庆医学 2016;45(3):417-419
- 李卫华,李德水,高玉伟,等. A 型肉毒毒素可抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原蛋白的合成.中国组织工程研究 2012;16(20):3667-3670
- 焦岩,江恒,周振华,等. A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的临床疗效分析.重庆医学 2010;39(6):653-655
- 郁正红,李建华. A 型肉毒毒素用于治疗旋转型痉挛性斜颈的表面肌电分析.中国康复医学杂志 2014;29(4):343-347
- 李圣华,陈来明,羊文娟,等. A 型肉毒毒素局部注射治疗偏侧面肌、眼睑痉挛及 MEIGE 综合征 164 例分析.实用临床医药杂志 2011;15(24):170