

眼睑痉挛型 Meige 综合征的治疗进展

武佳玮, 靳 韬

引用: 武佳玮, 靳韬. 眼睑痉挛型 Meige 综合征的治疗进展. 国际眼科杂志 2023;23(3):421-424

作者单位: (050082) 中国河北省石家庄市, 中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院眼科

作者简介: 武佳玮, 毕业于河北医科大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 神经眼科、眼底病。

通讯作者: 靳韬, 毕业于第四军医大学, 硕士, 副主任医师, 眼科主任, 研究方向: 神经眼科、眼外伤、眼眶及泪道疾病。2287213165@qq.com

收稿日期: 2022-04-06 修回日期: 2023-02-06

摘要

Meige 综合征是一种节段性的颅颈部肌张力障碍性的锥体外系疾病, 属于成人多动症的一种。发病原因不明, 常见于中老年女性, 多与抑郁、外伤、药物、手术等危险因素相关, 眼睑痉挛是 Meige 综合征最早也是最常见的临床症状, 尽管有自发缓解的可能, 但亦有致盲风险, 临床上多因对此病认识不足而延误治疗影响预后, 随着其发病率的增长, 尤其以眼睑痉挛就诊于眼科的人数增长, 全面认识 Meige 综合征有利于提高眼科医师诊治本病的能力以及指导临床合理用药。本文就眼睑痉挛型 Meige 综合征的治疗进展予以综述, 总结了药物、手术和中医疗法的利弊, 以期提高眼科医师对此类疾病的诊治水平。

关键词: 眼睑痉挛; Meige 综合征; 肌张力障碍; 针刺; 治疗
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.3.14

Advances in the treatment of Meige's syndrome with blepharospasm

Jia-Wei Wu, Tao Jin

Department of Ophthalmology, No. 980 Hospital of Joint Logistic Support Force of People's Liberation Army of China, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Correspondence to: Tao Jin. Department of Ophthalmology, No. 980 Hospital of Joint Logistic Support Force of People's Liberation Army of China, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China. 2287213165@qq.com

Received: 2022-04-06 Accepted: 2023-02-06

Abstract

• Meige's syndrome is a segmental craniocervical dystonia extrapyramidal disorder, which belongs to a type of adult attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD). The cause is unknown and is commonly seen in

middle-aged and elder women, and is often associated with depression, trauma, drugs, surgery and other risk factors. Blepharospasm is the earliest and most common clinical symptom of Meige's syndrome, although there is a possibility of spontaneous remission, the risk of blindness still exists. Clinically, treatment is often delayed and the prognosis is influenced due to insufficient understanding of Meige's syndrome. As the incidence of Meige syndrome increases, particularly blepharospasm in ophthalmology, a comprehensive understanding of Meige's syndrome is needed to improve the ability of ophthalmologists to treat the condition and to guide the appropriate use of clinical medication. In this paper, we review advances in the treatment of Meige's syndrome with blepharospasm and summarize the pros and cons of pharmacotherapy, surgery and traditional Chinese medicine, with a view to improving the diagnosis and treatment of this disease by ophthalmologists.

• KEYWORDS: blepharospasm; Meige's syndrome; dystonia; acupuncture; treatment

Citation: Wu JW, Jin T. Advances in the treatment of Meige's syndrome with blepharospasm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(3):421-424

0 引言

Meige 综合征是一种节段性的颅颈部肌张力障碍性的锥体外系疾病, 属于成人多动症的一种, 其特点是上、下颅骨同时受累, 主要表现为眼睑痉挛 (blepharospasm, BSP) 和下颌肌肉的不自主运动 (oromandibular dystonia, OMD), 主要分为眼睑痉挛型、口下颌肌张力障碍型和两者并发型。目前发病机制尚不明确, 发病年龄通常为 40~70 岁, 女性多发, 男女比例约为 1:2^[1-2], 发病率为 (5~10)/100 000^[3]。近年来其患病人数呈明显上升趋势, 引起眼科和神经科医师的高度关注^[2]。

1 临床表现

BSP 是 Meige 综合征最早也是最常见的临床症状^[4], 可先为单侧, 后变为双侧, 继而引起眼轮匝肌强直性痉挛或痉挛性收缩直至眼睑完全闭合, 导致功能性失明^[5-7]。在 BSP 患者中, 眼部肌张力障碍扩散到临近肌肉是普遍现象 (>50%), 常发生在发病最初的 3~5a 内, 近 50% 发生在发病最初的 1a, 发病 1~4a 后可观察到涉及其他颅骨和颅外肌肉的完全疾病状态^[5-7]。本病常见 Tricks 现象, 即通过患者学习感官刺激, 以减轻肌张力障碍所致痛苦的现象, 如睡觉、放松、说话、吹脸颊、散步、接触冷水、打呵欠或喝饮料都可以缓解肌张力障碍。50% 以上的 BSP 患者有 1 个或多个 Tricks 现象, 最常见的是触摸眼睑、唱歌、哼唱

和说话^[7]。此病自发缓解少见,仅见于不到10%的患者,通常只发生在发病之初的5a^[7]。其起病隐匿,症状不典型,可表现为眼涩、眼干、畏光和瞬目增多等眼部不适症状^[8]。Meige综合征的诊断主要基于临床表现,尚无特异性辅助诊断方法,一线临床医师对其认识不足,容易漏诊和误诊误治。多数患者发病时患有BSP,常以眼部不适就诊于眼科^[9]。鉴于此,眼科医师学习关注Meige综合征十分必要,尤其针对主诉为伴或不伴有口下颌肌张力障碍的BSP患者,要警惕Meige综合征。

2 危险因素

多数病例是原发性或特发性的,但也有继发性病例,常由于长期接触神经安定剂或脑部病灶所致^[5]。此病发病平均年龄为60岁,预示年龄是Meige综合征的独立风险^[5]。抑郁因素也是诱发和影响BSP的重要因素,Meige综合征患者所致BSP往往在压力大、精神紧张、情绪不佳时症状加重^[10]。另外,鼻骨骨折等头面部外伤可能会引起BSP^[11]。除此之外,部分抗精神病药物(如利培酮、布洛南色林、氟哌啶醇和氯丙嗪)、止吐药(如甲氧氯普胺)、多巴胺激动剂(如左旋多巴和溴隐亭)、部分抗抑郁药(如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂)、抗组胺药和中药槟榔可诱发Meige综合征^[5,12-13]。考虑以上因素可影响脑内多种神经递质分泌而引起多巴胺受体超敏,中枢多巴胺能活动增强而引起颈面部肌张力障碍,在服用多巴胺能消耗剂后得到改善,因此预防Meige综合征须重视以上因素。

3 治疗方法

3.1 药物治疗

3.1.1 口服药物 口服药物可有效改善Meige综合征的BSP,该类药物包括:(1)多巴胺受体拮抗剂,如氟哌啶醇;(2)抗胆碱能药,如苯海索;(3)苯二氮卓类药,如喹硫平、地西泮和氯硝西泮;(4)抗抑郁药,如舍曲林^[2]。研究显示氯硝西泮对Meige症状有轻微改善作用^[14]。5~20mg/d奥氮平的正常剂量可用于治疗其他非经典型抗精神病药物引起的特发性BSP^[15]。但Zhao等^[16]发现每晚0.5~10mg氯硝西泮和每晚1.25~3.75mg的奥氮平可使Meige综合征加重,而右佐匹克隆可减轻其症状。尽管奥氮平可能诱发Meige综合征,但奥氮平仍被认为是Meige综合征的治疗药^[17]。另有报道指出舍曲林和氟氯哌啶醇可致Meige综合征的BSP^[13]。鉴于药物治疗涉及眼科、神经科、药剂科等多学科专业,且很多药物具有双面作用,既有治疗作用,同时也是发病诱因,临床使用须谨慎小心。建议早期病情较轻的患者可以首选单一药物治疗,如喹硫平、氯氮平等,谨慎联合用药,避免药量叠加引发副作用加重^[18]。

3.1.2 局部注射 A型肉毒素(botulinum toxin-A, BTX-A)是肉毒杆菌产生的一种有毒蛋白质,局部注射能阻止乙酰胆碱在胆碱能突触中释放从而治疗局部肌肉痉挛^[14]。其注射剂在被批准使用30a后,仍然是治疗BSP的一线疗法^[19]。临床一般选择在BSP最明显的部位进行局部注射,亦可多点注射,即每眼5个位点,每点注射2.5IU BTX-A^[20]。一般约1wk起效,约2wk达疗效高峰,可持续3~6mo^[2]。Jochim等^[19]研究发现在长达29a的观察中用BTX-A治疗BSP和Meige综合征是安全有效的。Saito

等^[14]研究使用阿立哌唑(aripiprazole, ARP) 3~6mg/d、苯海索(trihexyphenidyl, THP) 2~8mg/d和每3mo注射1次BTX 40IU,此联合疗法获得长期良好疗效且无不良反应。猜想ARP极大可能改善肌张力障碍,THP可能具有提高ARP的疗效并延长BTX-A有效作用时间的功效。虽然局部注射BTX-A可以有效缓解肌肉痉挛,但随着神经的再生和毒素的代谢,递质传递和肌肉功能可以逐渐恢复,导致肌张力障碍症状的复发^[18],其平均有效时间3~4mo,需要长期反复注射^[20]。最常见的不良反应包括眼睑下垂、局部组织肿胀、复视和面瘫,其他副作用包括视力下降、眼红灼灼感、眼疼、眼睑水肿和松弛等^[19]。另外,对于不同位点痉挛肌肉的注射剂量尚无统一标准,注射剂量偏大,易浸润临近组织,造成面瘫、眼睑闭合不全、复视等症状;注射剂量过小,则达不到明显治疗效果,且增加注射次数后,不仅造成注射部位的肿胀痛苦,还增加患者的治疗周期和经济负担。

3.2 手术治疗

3.2.1 眶周全肌切除术 徐晓红等^[20]分别采用BTX-A注射治疗和眶周全肌切除术治疗BSP患者60例120眼,随访观察6mo发现,对于初发BSP患者或轻中度患者可选择BTX-A注射治疗,短期疗效显著,但BTX-A注射6mo后容易复发,而眶周全肌切除术长期疗效稳定,并可作为BTX-A注射后复发的有效治疗途径。但眼轮匝肌切除术易出现睑裂闭合不全、眶上神经受损、眶上感觉缺失、眼睑水肿、皮下血肿及皮瓣坏死、角膜炎等并发症,对手术操作者要求较高,所以临床应用并不广泛^[10]。

3.2.2 面神经、三叉神经微血管减压术+梳理术 上海交通大学医学院附属新华医院神经外科专家首先提出了“面神经、三叉神经微血管减压术+梳理术”治疗Meige综合征,且对200例采用此种治疗方式的患者进行长达2a的随访发现总体缓解率高达75%^[21]。但此法样本量较小,随访时间较短,仍需有效的大样本研究证实其疗效。

3.2.3 脑深部电刺激术 早在2010年,Inoue等^[22]报道了1例难治性Meige综合征患者接受双侧大脑苍白球内侧(globus pallidus internus, GPi)-脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS),随访研究10a证实此手术安全有效。2016年,Wang等^[23]研究表明GPi和丘脑下核(subthalamic nucleus, STN)的DBS是治疗药物难治性颅颈部肌张力障碍的有效方法,且在年轻发病的患者中,较短的病程与长期GPi-DBS疗效呈正相关。2018年,日本学者Horisawa等^[24]进行了一项研究,纳入16例Meige综合征患者接受GPi-DBS治疗,收集术前、术后3mo和末次随访结果,进一步证明GPi-DBS对多数Meige综合征患者的长期疗效。2019年,Wang等^[4]进行的一项回顾性研究再次证明以上结论,并发现初始阶段和术前疾病的严重程度是DBS治疗Meige综合征临床疗效的独立预测因素。但即使确认了正确的电极位置,GPi-DBS在治疗肌张力障碍中的无反应率仍可达17%^[25]。Ouyang等^[9]研究发现STN-DBS治疗可改善Meige综合征患者的症状,且无严重并发症,证明STN和GPi均可作为电极植入位置^[26]。2021年,Tian等^[26]和Liu等^[18]随访1a发现STN-DBS和

GPI-DBS 对原发性 Meige 综合征的治疗效果相似(改善率为 50%~84.6%),且 STN-DBS 对抑郁和焦虑症状的改善更好。这可能是 STN 临近影响情绪的大脑结构,所以 STN-DBS 会改善抑郁症^[27]。以上研究均表明 GPI-DBS 或 STN-DBS 是治疗 Meige 综合征的有效且安全的方法,但 Aragão 等^[28]研究表明,STN-DBS 治疗后效果良好,而双侧 GPI-DBS 治疗后效果不佳,未来仍需更多更大的样本研究证实。临床使用的脉冲宽度为 60~120 μ s,振幅为 1.5~4.0V,频率为 60~185Hz^[22],既往研究显示,更高的电压刺激可以达到更好的临床效果,但副作用也可能增加^[26]。手术并发症包括术后早期癫痫发作和精神异常、电极移位、颅内出血、切口感染和脑脊液漏等。目前此类研究缺乏一些前瞻性研究,有必要对 DBS 治疗 Meige 综合征进行大规模、双盲、多中心的临床试验。在未来应考虑更好的临床结果和副作用之间的平衡,另外其昂贵的治疗费用限制了其应用。

3.3 中医疗法 传统中医认为 Meige 综合征属于“痉证”范畴,究其病因的根本是肝肾阴虚、水不涵木,阴液不足致使血不荣络,筋脉不能得到濡养,而至虚风内动,主张本病应以熄肝风、调和阴阳为治法。中医汤剂包括天麻钩藤饮加减、四君子汤合知柏地黄丸、泻心导赤汤合泻黄散、益气聪明汤加减、杞菊地黄丸加减或养肝熄风汤加减、解痉缓急汤等。可平肝熄风、理气活血从而治疗 Meige 综合征^[29]。2010 年,杨薇等^[30]采用益气聪明汤加减治疗 5 例 Meige 综合征患者,4 例痊愈,1 例好转。丁忠辉等^[31]用黄芪注射液、复方丹参注射联合口服左旋多巴治疗 Meige 综合征患者 25 例,总有效率 100%,证实中西医结合治疗 Meige 综合征的有效性。考虑中药活血祛淤、通络止痉、补气升阳;能扩张血管,改善脑部微循环,并有镇静、解痉、镇痛作用,可改善皮肤血液循环及营养状况;同时左旋多巴能抑制神经传递,控制震颤;说明中西药结合既可提高药物的协同治疗作用,又可减少西药的不良反应。庄礼兴教授认为情志因素是 Meige 综合征的最主要诱因,故针刺应从情治出发,选用具有安神、调神作用的四神针,百会、神庭、印堂等穴位为主的“调神针法”治疗^[32]。中医认为“凡刺之法,先醒其神”,然后才能调神导气。以养血平肝、镇静熄风,安神定痉、舒筋活络为法治疗 Meige 综合征,邹伟教授以安神理气为主,采用头体针配合面部穴位毛刺治疗多例 Meige 综合征均获满意效果^[33]。姜颖等^[34]研究使用针刺治疗 BSP 型 Meige 综合征患者 17 例,随访 6mo 发现,BSP 总缓解率达 88.2%,分析可能是由于针刺可刺激神经功能、疏通气血,改善眼周局部循环、促进组织细胞的新陈代谢而达到消除痉挛的目的。在针刺治疗的同时,庄礼兴教授还配合耳穴压豆进行治疗,将通常 30min 的针刺疗效延长到 2~3d,从而延长治疗的作用时间,提高了治疗效果^[32]。Zou 等^[35]研究发现针刺和当归补血祛风汤单独或联合使用治疗 BSP 均有一定临床疗效,联合使用的疗效优于单独使用。Meta 分析显示针刺或配合其他疗法治疗 BSP 的疗效高于常规西医治疗,但因其方法及选穴的多样性,且暂无研究显示其远期疗效及安全性,降低了针刺治疗的可靠性^[36]。尽管尚缺乏大样本、多中心的随机对照试验验证,但结合近年国内发表的

相关文献发现中医疗法是治疗 Meige 综合征毒副作用较小的有效措施。

4 小结与展望

目前关于 Meige 综合征的研究多集中于神经科,既往研究报道发现眼科医师对其关注尚少,而 BSP 是 Meige 综合征最早、最常见的临床症状,必然导致很大一部分患者首诊于眼科,因此提高眼科医师对此病的诊治水平十分必要。针对其治疗,原则上对早期患者首选口服单一药物治疗,结合局部注射 BTX-A;中医针灸和中西医结合治疗亦是很好的选择;对于效果不佳及迁延不愈严重影响生活的患者,可考虑手术治疗。Meige 综合征是一种涉及多学科的交叉性疾病,往往需要眼科、神经科和药剂科协同治疗,目前多数医师对其认识不足,增加此类报道学习就显得尤为重要。另外关于 BSP 的发病机制、治疗药物类别选择、用药剂量和疗效之间的关系等尚不明确的现状,为未来研究提供了方向。

参考文献

- 1 王宁,陈国强,王林. Meige 综合征的临床诊治进展. 中华神经外科杂志 2020; 36(7): 744-748
- 2 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 我国 Meige 综合征诊断和治疗专家共识(2018 年). 中华眼科杂志 2018; 54(2): 93-96
- 3 Czyn 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. e2
- 4 Wang X, Mao ZQ, Cui ZQ, et al. Predictive factors for long-term clinical outcomes of deep brain stimulation in the treatment of primary Meige syndrome. *J Neurosurg* 2019; 132(5): 1367-1375
- 5 Pandey S, Sharma S. Meige's syndrome: history, epidemiology, clinical features, pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci* 2017; 372: 162-170
- 6 Markaki E, Kefalopoulou Z, Georgiopoulos M, et al. Meige's syndrome: a cranial dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(4): 344-346
- 7 Ma HY, Qu J, Ye LJ, et al. Blepharospasm, oromandibular dystonia, and Meige syndrome: clinical and genetic update. *Front Neurol* 2021; 12: 630221
- 8 Yardimci N, Karatas M, Kilinc M, et al. Levetiracetam in Meige's syndrome. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(1): 63-66
- 9 Ouyang J, Hao QP, Zhu RZ, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary Meige syndrome: a 1-year follow-up study. *Neuromodulation* 2021; 24(2): 293-299
- 10 邓蒙蒙,张月强,高雅晴. 眼睑痉挛型 Meige 综合征中西医研究进展. 中国中医眼科杂志 2020; 30(7): 511-514
- 11 Jacome DE. Posttraumatic mid-facial pain and Meige's syndrome relieved by pressure on the nasion and retrocollis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(6): 496-497
- 12 Kim JE, Jung JW. Refractory dry eye disease associated with Meige's syndrome induced by long-term use of an atypical antipsychotic. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 474
- 13 莫雅婷,陈尽好,马琴,等. 抗精神病药物致 Meige 综合征的研究进展. 中国中医眼科杂志 2021; 31(1): 55-59
- 14 Saito T, Katayama T, Sawada J, et al. Combination therapy for segmental craniocervical dystonia (Meige syndrome) with aripiprazole, trihexyphenidyl, and botulinum toxin: three cases reports. *Neurol Sci* 2015; 36(2): 243-245

- 15 Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, *et al.* Successful treatment of Meige's syndrome induced by risperidone and fluvoxamine with olanzapine monotherapy in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(6): 702-703
- 16 Zhao SM, Zhang YC, Xu LY, *et al.* A case report of psychoactive drugs aggravating and alleviating Meige syndrome. *Shanghai Arch Psychiatry* 2016; 28(4): 222-226
- 17 Kiliç A, Erten E, Özdemir A. Tardive blepharospasm and Meige syndrome during treatment with quetiapine and olanzapine. *Noro Psikiyatry Ars* 2015; 52(2): 207-209
- 18 Liu JY, Ding H, Xu K, *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Meige syndrome: a retrospective study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 8742
- 19 Jochim A, Meindl T, Huber C, *et al.* Treatment of blepharospasm and Meige's syndrome with abo- and onabotulinumtoxin A: long-term safety and efficacy in daily clinical practice. *J Neurol* 2020; 267(1): 267-275
- 20 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
- 21 赵华, 李世亭. Meige 综合征的最新治疗评价. *医学与哲学(B)* 2015; 36(7): 68-70
- 22 Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, *et al.* Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation: a 10-year follow-up study. *Mov Disord* 2010; 25(11): 1756-1758
- 23 Wang X, Zhang C, Wang Y, *et al.* Deep brain stimulation for craniocervical dystonia (Meige syndrome): a report of four patients and a literature-based analysis of its treatment effects. *Neuromodulation* 2016; 19(8): 818-823
- 24 Horisawa S, Ochiai T, Goto S, *et al.* Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. *J Neurosurg* 2018; 130(1): 84-89
- 25 Pauls KAM, Krauss JK, Kämpfer CE, *et al.* Causes of failure of pallidal deep brain stimulation in cases with pre-operative diagnosis of isolated dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 43: 38-48
- 26 Tian H, Xiong NX, Xiong N, *et al.* Similar long-term clinical outcomes of deep brain stimulation with different electrode targets for primary Meige syndrome: one institution's experience of 17 cases. *Neuromodulation* 2021; 24(2): 300-306
- 27 Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor symptoms and subthalamic deep brain stimulation in parkinson's disease. *J Mov Disord* 2015; 8(2): 83-91
- 28 Aragão VT, Barbosa Casagrande SC, Listik C, *et al.* Rescue subthalamic deep brain stimulation for refractory Meige syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 2021; 99(5): 451-453
- 29 张向阳. 中医治疗 Meige 综合征的临床研究综述. *中西医结合心血管病电子杂志* 2016; 4(18): 22, 24
- 30 杨薇, 宋剑涛, 尹连荣, 等. 益气升阳法治疗 Meige 综合征 5 例. *中国中医眼科杂志* 2010; 20(6): 329-330
- 31 于忠辉, 陈方焘, 王璞. 中西药合用治疗老年 Meige 综合征 25 例. *实用中医药杂志* 2001; 17(5): 29
- 32 韩熠, 庄礼兴. 庄礼兴教授运用“调神针法”治疗 Meige 综合征经验举隅. *针灸临床杂志* 2018; 34(2): 64-66
- 33 李响, 邹伟. Meige 综合征案. *中国针灸* 2016; 36(11): 1146
- 34 姜颖, 王长海. 针刺治疗眼睑痉挛型 Meige 综合征 17 例. *中国针灸* 2016; 36(6): 564
- 35 Zou YL, Kong XH, Guo XC, *et al.* Clinical study of acupuncture plus Dang Gui Bu Xue Qu Feng Tang for benign essential blepharospasm. *J Acupunct Tuina Sci* 2022; 20(1): 79-86
- 36 叶姗姗, 樊华, 王家宁, 等. 针刺治疗眼睑痉挛的 Meta 分析. *中国中医眼科杂志* 2021; 31(8): 608-612