

# A型肉毒毒素在甲状腺相关眼病治疗中的应用

崔好好, 邵庆

引用: 崔好好, 邵庆. A型肉毒毒素在甲状腺相关眼病治疗中的应用. 国际眼科杂志 2023;23(7):1120-1125

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81672673)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 崔好好, 在读硕士研究生, 研究方向: 斜视弱视、眼眶病眼肿瘤、眼整形。

通讯作者: 邵庆, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 斜视弱视、眼眶病眼肿瘤、眼整形. 13913862499@139.com

收稿日期: 2022-08-29 修回日期: 2023-05-26

## 摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是一种累及多种眼眶组织的自身免疫性炎症性疾病, 临床表现多样, 严重影响患者的生活质量。TAO的治疗主要包括稳定甲状腺功能、抗炎、免疫调节等内科治疗以及缓解眼部症状的手术治疗。A型肉毒毒素通过阻断神经肌肉接头处的神经冲动传导起到麻痹肌肉的作用, 对于TAO患者因眼外肌受累出现的限制性斜视以及因提上睑肌和Müller肌受累出现的上睑退缩具有一定的治疗价值, 特别是当患者存在手术禁忌证、缺乏手术时机及手术意愿时。本文就A型肉毒毒素在TAO治疗中的应用作一综述, 着重总结A型肉毒毒素治疗TAO限制性斜视和上睑退缩的作用机制、剂量、有效性及可能的并发症, 并探讨A型肉毒毒素对于TAO患者出现的眼外肌压迫所致眼压升高、眉间皱纹、干眼等潜在的治疗价值, 以期临床干预提供参考。

关键词: A型肉毒毒素; 甲状腺相关眼病; 斜视; 上睑退缩; 眼外肌

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.11

## Clinical application of botulinum toxin type A in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy

Hao-Hao Cui, Qing Shao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81672673)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qing Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 13913862499@139.com

Received: 2022-08-29 Accepted: 2023-05-26

## Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune inflammatory disease involving multiple orbital tissues with a variety of clinical manifestations, which has serious effects on the life quality of patients. Interventions of TAO mainly include medical treatment to stabilize thyroid function, reduce inflammation and regulate immune function, as well as surgical treatment to relieve ocular symptoms. Botulinum toxin type A can paralyze muscles by blocking nerve impulse conduction at the neuromuscular junction, which is of certain therapeutic value for restrictive strabismus due to extraocular muscle involvement and upper eyelid retraction due to involvements of levator palpebrae superioris and Müller's muscle in TAO patients, especially when they have surgical contraindications, lack surgical opportunity, or refuse surgery. This paper reviews the application of botulinum toxin type A in the treatment of TAO, focusing on its pharmacological mechanism, dosage, effectiveness, and possible complications when treating restrictive strabismus and upper eyelid retraction, and discussing potential therapeutic values of botulinum toxin type A for intraocular pressure elevation, glabellar frown lines and dry eye caused by extraocular muscle compression in TAO patients, in order to provide a reference for clinical intervention.

• KEYWORDS: botulinum toxin type A; thyroid-associated ophthalmopathy; strabismus; upper eyelid retraction; extraocular muscle

Citation: Cui HH, Shao Q. Clinical application of botulinum toxin type A in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(7):1120-1125

## 0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种累及眼睑、眼外肌、泪腺、眶脂肪等多种眼眶组织的炎症性疾病。其临床表现多样, 包括软组织肿胀、眼睑退缩、眼球突出、眼球运动受限、复视、压迫性视神经病变等。TAO多出现于毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)患者中, 研究表明约40%的Graves病患者会发生TAO<sup>[1]</sup>; 但此病也可出现于甲状腺功能减低或正常者中<sup>[2]</sup>。TAO的病因和发病机制较为复杂, 由遗传、环境、免疫等多种因素共同参与, 至今仍未完全阐明。既往研究显示, TAO发病机制的核心是对促甲状腺激素受体和机体其他一些蛋白质的免疫耐受缺失, 继而导致自身免疫反应和组织重

塑<sup>[3]</sup>。TAO 的治疗依据其活动性和严重程度有不同的选择。对于轻度 TAO, 推荐控制危险因素、补硒、局部治疗等方式; 对于中-重度 TAO, 活动期主要采用糖皮质激素冲击、免疫抑制剂、单克隆抗体等内科治疗, 非活动期采用缓解眼部症状的手术治疗<sup>[4]</sup>。A 型肉毒毒素 (botulinum toxin type A, BTX-A) 是由肉毒杆菌产生的一种神经毒素, 能够可逆性地抑制胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱, 阻断神经冲动的传导。1984 年, Scott<sup>[5]</sup> 首次报道了将 BTX-A 应用于治疗 TAO 引起的限制性斜视以及眼睑退缩。随后陆续有研究证实 BTX-A 在 TAO 治疗中的临床价值, 特别是对于存在手术禁忌证、缺乏手术时机及手术意愿的 TAO 患者<sup>[6-7]</sup>。本文就此类研究的相关进展做一综述。

## 1 BTX-A 的作用机制

BTX-A 属于肉毒杆菌神经毒素 (botulinum neurotoxins, BoNTs) 的 7 种血清型之一, 也是在临床上应用最为广泛的一种类型。BTX-A 已被证明能安全有效地治疗各种胆碱能亢进状态, 其适应证包括局灶性痉挛、肌张力障碍、自主神经过度活跃、美容等。BoNTs 主要依靠总分子量约 150kDa 的 3 个功能结构域发挥作用, N 端结构域称为轻链 (light chain, LC, 约 50kDa), 其他 2 个结构域构成重链 (heavy chain, HC, 约 100kDa)。LC 是一种锌依赖性蛋白酶, HC 则是运载工具, HC 的 C 端结构域 (约 50kDa) 负责识别特定的细胞表面受体, HC 的 N 端结构域 (约 50kDa) 负责将 LC 递送至细胞质溶胶中。神经肌肉接头处的运动神经末梢上存在能与 HC 的 C 端结构域特异性结合的细胞表面受体, 当其与 HC 的 C 端结构域结合后, BoNTs 可通过受体介导的内吞作用进入运动神经末梢, 由此形成的内体发生酸化并引发 BoNTs 发生构象变化, 使得 LC 通过内体膜转移至细胞质中。细胞膜上存在一组被称为 SNARE 的特定蛋白, 包括 syntaxin 1、SNAP-25、VAMP1、VAMP2、VAMP3 等, 可介导神经元中突触小泡膜与突触前膜相融合, 使得突触小泡中的乙酰胆碱能够释放至突触间隙, LC 通过特异性地酶切 SNARE 蛋白阻止这一过程进行, 从而阻止神经冲动的传导, 引起肌肉麻痹<sup>[8-10]</sup>。BTX-A 的 LC 主要酶切 SNAP-25 蛋白。BoNTs 对肌肉的麻痹作用出现于注射后 2~4d, 并维持 8~12wk。

## 2 BTX-A 治疗 TAO 引起的限制性斜视

TAO 患者因眼外肌肥大与纤维化常伴发限制性斜视, 由此引起的复视症状和外貌改变会严重影响患者的生活质量<sup>[11]</sup>。TAO 引起的限制性斜视多可通过手术矫正, 然而若患者的病情尚处于活动期, 此时斜视度数多不稳定, 斜视矫正手术的方案较难制定, 术后也易出现斜视复发; 此外, 若患者存在行眶减压手术的指征, 由于眶减压手术后眼眶和眼球的相对位置会发生改变, 斜视类型与斜视度可随之改变, 故需先行眶减压手术, 等病情稳定后 (一般需 6mo) 再行斜视矫正手术<sup>[12]</sup>。对于此类需要等待手术时机的患者, 更适合采用非手术治疗。三棱镜是缓解斜视引起的复视症状的常用非手术治疗方法, 但由于 TAO 患者大多同时具有水平和垂直斜视, 且斜视度数常超过三棱镜的矫正范围, 故三棱镜在 TAO 斜视治疗中通常难以取得令人满意的效果<sup>[13]</sup>。而 BTX-A 的应用为处于病情

活动期或需等待手术时机的 TAO 斜视患者提供了一种治疗选择。

BTX-A 治疗 TAO 斜视的原理是 BTX-A 注射至增粗眼外肌的肌腹中, 以降低该条眼外肌对眼球运动的限制, 进而改善斜视。可在心电图引导下经结膜沿眼外肌走行方向将 BTX-A 注射入眼外肌肌腹中<sup>[5]</sup>, 亦可通过相关解剖学标志和对眼外肌走行的了解, 直接经结膜注射, 无需心电图引导。对于眼球运动受限明显的 TAO 斜视患者, 若结膜暴露困难, 可经眼睑沿眼外肌走行进行注射<sup>[14]</sup>。Gair 等<sup>[15]</sup> 对接受 BTX-A 治疗的 60 例 TAO 斜视患者进行研究, 发现 BTX-A 对于病程较短、斜视度数较小的患者效果较好; Akbari 等<sup>[16]</sup> 对 20 例 TAO 斜视患者的 BTX-A 治疗效果进行了影响因素分析, 结果发现内斜视、较小的斜视度以及较低的旋转斜视程度与较高的治疗成功率有关。尽管多数研究推荐在病程早期应用 BTX-A 进行治疗, 但对于病程较长的患者, BTX-A 仍可能有效。Dunn 等<sup>[17]</sup> 报道了 8 例注射 BTX-A 的 TAO 斜视患者, 其中 1 例患者的斜视病程长达 2a, 结果显示所有患者的眼球运动均较前改善, 复视症状也均有减轻。该研究认为 BTX-A 治疗 TAO 斜视的效果取决于以下 3 种因素在限制性斜视形成中的作用, 即肌肉痉挛、肌肉结构重塑、肌肉纤维化。在 TAO 病程早期, 眼外肌主要表现为炎症反应所致的肌肉痉挛, 此时注射 BTX-A 可使痉挛的眼外肌松弛, 患者在融合功能的帮助下可消除或明显缓解原在位的复视症状, 此阶段 BTX-A 治疗效果较佳。随着病程的延长, 长时间痉挛会导致眼外肌出现结构 (包括肌节数量和排列) 重塑, 但这一变化仍具有可逆性, 此时注射 BTX-A 消除肌肉痉挛后可使肌肉结构重塑改善, BTX-A 治疗仍有效。至病程后期, 眼外肌因长期痉挛和炎症会出现纤维化改变, 对 BTX-A 治疗将不再有反应。上述斜视病程长达 2a 的患者, 眼外肌可能并未完全纤维化, 尚存在肌肉结构重塑的因素, 故 BTX-A 治疗后仍有一定的效果。徐海燕等<sup>[18]</sup> 采用超声对活动期和静止期 TAO 患者注射 BTX-A 后的眼外肌厚度进行评估, 结果发现活动期患者的眼外肌厚度在注射后 1、3mo 均较注射前明显下降, 而静止期患者的眼外肌厚度注射前后无明显变化。该研究结果进一步支持了 Dunn 等<sup>[17]</sup> 的推测, 认为活动期患者的眼外肌由于炎症水肿出现痉挛、厚度增加, BTX-A 注射可解除痉挛、降低厚度; 静止期患者的眼外肌主要为纤维化改变, BTX-A 注射无法缓解纤维化, 故眼外肌厚度无明显变化。

BTX-A 存在多种制剂, 常用的包括保妥适、吉适、衡力等, 不同制剂的效果并不相同, 且换算关系并不明确。以吉适和保妥适为例, 既往文献推算的换算比例为 2.5:1~4:1<sup>[16,19]</sup>。关于 TAO 斜视患者 BTX-A 注射剂量的讨论伴随整个斜视治疗史延续至今, 但直至今日仍无定论。不同研究采用的 BTX-A 制剂类型各异, 注射方式不统一, 以致注射剂量存在较大差异, 但多在 5~15U (保妥适) 的范围内。Scott<sup>[5]</sup> 提出, TAO 斜视患者因其眼外肌肥大和纤维化, 注射剂量应大于同斜视度的共同性斜视的治疗剂量; 此外, 由于发生了纤维化, 眼外肌即使已被 BTX-A 麻痹, 也较难被拮抗肌拉长, 因此需要更长的疗程。Dunn 等<sup>[17]</sup> 在 8 例患者中应用 1.25~5U (研究者配

制)的注射剂量,发现注射 5U 时治疗效果较佳且多能保持数月,而注射 1.25、2.5U 的患者均因眼位不佳接受了 2 次及以上的注射。Gair 等<sup>[15]</sup>则认为更大的注射剂量会带来更多的局部并发症,因此应该选用有效范围内的最小剂量。Akbari 等<sup>[16]</sup>选择了较大注射剂量(吉适 25U),但并未发现注射后出现视神经病变等严重并发症。目前尚无研究探讨 BTX-A 注射剂量与眼外肌增粗程度和患者症状之间的相关性,考虑到 BTX-A 的作用具有可逆性、副作用会随时间自然缓解,且尚未见严重并发症报道,因此临床上对于斜视程度较大的患者,多酌情选择较大的注射剂量。

小角度斜视通常仅需单独应用 BTX-A 即可获得较满意的结果,对于大角度斜视,BTX-A 也能起到辅助手术治疗的作用。已有研究报道 BTX-A 能够减少 TAO 斜视手术需求以及降低手术量。Granet 等<sup>[20]</sup>对 22 例患者根据眼眶 CT 上是否存在眼外肌肥大的表现分别应用了每条眼外肌注射 15U 或 5~10U(保妥适)的治疗方案,结果显示 6 例患者达到正位或 6PD 以内的隐斜视,1 例患者尚存 12PD 内斜视,该 7 例患者均无需手术;另有 6 例患者的斜视度得到较大改善,明显降低了斜视手术量。该研究还发现斜视度小于 20PD 的患者行 BTX-A 治疗的成功率显著高于斜视度大于 20PD 的患者,与既往文献<sup>[5,15]</sup>中 BTX-A 更适合治疗小度数 TAO 斜视的结论一致。对于其他类型的斜视,如先天性内斜视、调节性内斜视、外展神经麻痹等,BTX-A 同样能够降低手术量、提高手术成功率,甚至可取得优于斜视矫正手术的治疗效果<sup>[21-23]</sup>。

一般认为 BTX-A 阻碍神经冲动传导的作用能够维持 3mo,但考虑到肌肉麻痹期间发生的肌节改变与肌肉重塑,其效果可能会延长到 6mo。但目前尚无研究明确 BTX-A 治疗 TAO 斜视的疗效维持时间及其与注射剂量和次数的相关性。研究者常根据对患者症状和体征的判断决定是否以及何时进行再次注射。Duun 等<sup>[17]</sup>观察到 1 例斜视患者在注射时肌电图信号较弱,症状无改善,判断为注射失败,仅 1wk 后就进行了追加注射。Akbari 等<sup>[16]</sup>则观察患者注射后 1mo 时斜视度的变化,若降低幅度小于 20%,则予二次注射;对于症状改善后再次复发的患者,则根据其意愿选择再次注射或手术治疗。Gardner 等<sup>[24]</sup>观察 57 例注射过 25 次以上 BTX-A 的患者发现,注射间隔时间会随时间推移而延长,斜视角也会随时间推移减小。由此可见,BTX-A 可反复多次应用,疗效维持时间可能随注射次数增加而逐渐延长,最终可能取得稳定的眼位改善效果。

### 3 BTX-A 治疗 TAO 引起的上睑退缩

上睑退缩(upper eyelid retraction, UER)是 TAO 的主要体征和诊断标准之一,如未及时治疗,不仅影响美观,而且会因睑裂闭合不全导致结膜与角膜暴露,引发干眼、角膜损伤、结膜炎等,严重者可导致暴露性角膜炎,最终威胁视力<sup>[1]</sup>。UER 的发病机制尚不完全清楚,可能与以下 3 点有关:(1)交感神经过度兴奋,刺激 Müller 肌出现功能亢进;(2)提上睑肌或 Müller 肌发生炎症和退行性改变;(3)当下直肌存在限制时,上直肌的神经冲动将增加以维持眼位,同时提上睑肌的神经冲动也增加<sup>[25]</sup>。

如前所述,眶减压手术需先于斜视矫正手术进行;由于斜视矫正术后眼险位置会发生相应改变,故斜视矫正术后需再隔 6mo,且停止药物或其他保守治疗的情况下再考虑行眼险手术<sup>[26]</sup>。因此,手术治疗 UER 的时机有时较难寻觅,且在等待手术期间,角膜与结膜持续处于暴露状态,患者常有明显眼部不适,甚至出现严重并发症。此外,部分 TAO 患者的 UER 具有随时间自然缓解的倾向。研究发现,37%患者的上睑位置可于 UER 出现后 1a 内恢复正常,49.4%于 2a 内恢复正常<sup>[27]</sup>。因此与直接手术相比,采用注射诸如曲安奈德、肉毒毒素、填充剂等暂时性措施更为明智。大量研究表明 BTX-A 对绝大多数 UER 具有良好的治疗效果。Scott<sup>[5]</sup>认为 BTX-A 对于多数 UER 可作为首选治疗,但若患者存在上睑迟滞,提示其提上睑肌已发生纤维化,此时 BTX-A 的治疗效果可能不佳。Uddin 等<sup>[28]</sup>首次应用在睑结膜面从睑板上缘进针将 BTX-A 注入结膜下的注射方法,结果显示所有患者的 UER 均有改善,且无垂直斜视等并发症出现。相较于经皮注射,结膜下注射的优势在于对眼轮匝肌和上直肌的影响更小,从而减少了并发症的可能,此后的研究也多采取结膜下注射。

BTX-A 治疗 UER 的注射剂量尚无定论,多数研究采用的剂量为 2.5~10U(保妥适或衡力)。Morgenstern 等<sup>[29]</sup>对 18 例活动期 TAO 患者的 UER 进行 BTX-A 治疗(保妥适 2.5~10U),结果显示 17 例(94.4%)患者上睑位置明显下降,同时也发现 3 例患者对侧眼出现上睑位置抬高,分析认为 BTX-A 对治疗活动期 TAO 患者的 UER 具有确切疗效,对侧眼上睑抬高可能是由于疾病进展,也可能是由于注射眼行 BTX-A 治疗后,支配其上睑抬起的神经冲动增加,根据 Hering 法则,对侧眼的神经冲动也同等增加,从而发生对侧眼上睑位置增高。因此进行单侧眼治疗时应及时评估对侧眼的睑缘高度。韩媛媛等<sup>[30]</sup>对 17 例(眼)患者进行注射治疗(衡力 2.5~10U),其中 16 例(94%)患者的 UER 有明显改善。尽管目前的研究多显示 BTX-A 治疗 UER 的有效率达 90%以上,但因多数研究缺乏对照组,考虑到部分 TAO 患者的 UER 具有自然缓解的趋势,尚不清楚上睑位置降低是否完全归功于 BTX-A,因此 BTX-A 治疗的实际有效率或许低于文献报道。另外,目前尚无研究明确 BTX-A 注射量与上睑位置降低量之间是否存在剂量效应关系。Castañeda 等<sup>[31]</sup>对两组活动期 TAO 患者分别注射 5U 和 10U(保妥适)的 BTX-A,发现注射后第 4wk 两组患者上睑位置均较注射前明显降低,但两组间无明显差异。对于相同的注射剂量,不同个体的上睑位置降低量也不尽相同。研究认为 BTX-A 对 UER 的改善程度与上直肌群是否增粗有关<sup>[30]</sup>。另有研究采用超声生物显微镜对提上睑肌-Müller 肌复合体的厚度进行测量,并未发现 BTX-A 治疗 UER 的效果与提上睑肌-Müller 肌复合体的厚度具有相关性,与年龄、性别、甲状腺病史、症状持续时间、BTX-A 注射剂量也无相关性,但与上睑退缩值是否大于 3mm 有关<sup>[32]</sup>。故对于上睑退缩值大于 3mm 的患者,酌情增加 BTX-A 注射剂量可能效果更佳。与 TAO 斜视类似,目前仍无研究关注 BTX-A 治疗 UER 的疗效维持时间,临床上多通过结合 BTX-A 的药效时间和患者的症状和体征决定是否以及何时再次注射。

除 BTX-A 外, UER 的局部治疗用药还包括皮质类固醇曲安奈德和填充剂透明质酸等。相较于曲安奈德, BTX-A 的优势在于起效更为迅速, 注射方式更简便, 其副作用如上睑下垂、复视、斜视等具有可逆性, 而曲安奈德具有升高眼压、影响胃肠道、升高血压和血糖等一系列副作用, 增加患者的心理负担。BTX-A 的不足之处在于维持时间不够长久, 并且由于 BTX-A 的作用机制是通过减弱提上睑肌复合体的功能以降低上睑高度, 患者治疗后常有眼睑沉重感。而曲安奈德能够同时减轻目标肌肉和眶周组织的炎症水肿, 因此治疗后患者常有睁眼轻松感<sup>[33-34]</sup>。Hassan Hussien 等<sup>[35]</sup>对比 BTX-A 与透明质酸治疗 UER 的效果, 结果显示二者在 10wk 内对患者上睑位置的改善程度无明显差异, 但 10wk 以后, BTX-A 作用逐渐消退, 透明质酸的作用则更为稳定持久。此外, BTX-A 单次注射成本较曲安奈德更高, 不具有价格优势。

在欧美人群中, TAO 引起的眼睑退缩常见于上睑, 因此治疗策略多关注 UER, 但不同种族的流行病学有些许差异。研究发现, 在中国中-重度 TAO 患者中发生下睑退缩的比例约 19.77%, 高于欧美人群, 因此研究者认为对于亚洲人群, 下睑退缩也应被纳入诊断标准<sup>[36]</sup>。目前下睑退缩多采取手术治疗, BTX-A 在下睑退缩中的应用尚待探究。

#### 4 BTX-A 注射的并发症

BTX-A 注射最常见的并发症是眼睑下垂, 此外还可能致垂直斜视、欠矫过矫、眼球穿通伤、视神经病变、瞳孔散大等<sup>[37]</sup>。BTX-A 需以溶液形式给药, 因此即使注入目标肌肉, 也可弥散至周围组织从而引起并发症。一项关于 BTX-A 治疗先天性内斜视的 Meta 分析发现, 注射后发生眼睑下垂的概率为 27%, 发生垂直斜视的概率为 12%, 且与患者年龄和注射剂量无关<sup>[38]</sup>。这两种副作用一般都是暂时的, 会随着 BTX-A 作用的消退而消失<sup>[39]</sup>。然而, 对于存在 UER 的 TAO 患者, 上睑下垂恰好能够改善过分开大的脸裂。TAO 斜视患者注射 BTX-A 后早期出现过矫多提示远期眼位较好, 但少数患者可能会一直处于过矫状态<sup>[40]</sup>。Leung 等<sup>[41]</sup>曾报道 1 例 67 岁的 TAO 患者注射 BTX-A 引起眼球穿通伤, 患者全身麻醉后非肌电图引导下接受 7.5U (保妥适)、总体积为 0.15cm<sup>3</sup> 的 BTX-A 注射, 注射后即刻出现注射眼瞳孔散大至 8mm, 眼内压升至 50mmHg, 急性房角关闭; 当即予降眼压处理, 术后 1wk 发现鼻上方视网膜裂孔, 行激光光凝, 术后 2wk 瞳孔和视力恢复至基线。分析认为瞳孔散大的原因是 BTX-A 进入玻璃体腔引起的眼压升高所致, 而 BTX-A 本身对视网膜无毒性。视神经病变是 BTX-A 引起的罕见严重并发症, 目前仅有个案报道。注射 BTX-A 前患者的视力、色觉、视野和瞳孔均正常, 但注射后出现了视神经病变的表现, 口服皮质类固醇治疗后基本恢复至基线状态<sup>[42-43]</sup>。瞳孔散大仅在 BTX-A 治疗儿童内斜视中报道过 1 例, TAO 患者中目前尚无相关报道。

#### 5 小结与展望

既往研究多注重 BTX-A 对 TAO 的对症治疗, 最近 BTX-A 的应用方面有了新的突破。TGF- $\beta$  是一种多功能细胞因子, 通过其跨膜受体丝氨酸/苏氨酸激酶激活细胞

质中的 Smad 蛋白。其中, Smad2 和 Smad3 被 TGF- $\beta$  受体 I 型磷酸化, 随后分别与 Smad4 形成异质复合物, 进而促进成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 并合成 I 型和 III 型胶原以及纤维连接蛋白。Qi 等<sup>[44]</sup>发现 BTX-A 能够抑制 TGF- $\beta$  刺激的 TAO 眼眶成纤维细胞中 Smad2 的磷酸化, 从而改善成纤维细胞的过度活化、抑制其增殖以及减少细胞外基质的沉积。这提示 BTX-A 可用于缓解眶内软组织肿胀和眼外肌纤维化的可能性, 或有助于从根源减轻 TAO 的限制性因素, 为病因治疗提供了新思路。已有研究利用 BTX-A 抑制成纤维细胞增殖的功能, 将其用于减少术后瘢痕以及病理性瘢痕的形成<sup>[45-47]</sup>。

TAO 患者常伴眼压升高, 其机制包括巩膜上静脉压增高导致房水回流障碍、眼外肌压迫眼球壁、黏多糖在小梁网和眼外肌沉积、激素类药物的应用、眼表暴露继发前房炎症等<sup>[48]</sup>。TAO 最常累及的眼外肌是下直肌, 因此在向上注视时眼球最易受到纤维化的眼外肌压迫, 眼压明显高于第一眼位。Kikkawa 等<sup>[49]</sup>首次报道了 BTX-A 对眼压的影响, 发现 BTX-A 对第一眼位眼压的降低作用有限, 但能明显改善向上注视时的眼压, 并且这种改善效果的持续时间能够超过 BTX-A 的作用时间。眶减压手术、斜视矫正手术、眼眶放疗、局部降眼压药物都能够直接或间接降低眼压, 因此 BTX-A 并不作为常规的降眼压疗法。但对于 Bell 征阳性的 TAO 患者, BTX-A 可能有助于防止其睡眠时出现眼压过高; 对于下直肌增粗明显的患者, BTX-A 也可能具有一定的意义。

BTX-A 是治疗眉间皱纹的常用方法<sup>[50]</sup>。伴上睑退缩的 TAO 患者通过眉间肌过度活动辅助闭合眼睑并由此产生眉间皱纹。有学者尝试在明显伴有皱眉肌亢进的 TAO 患者中应用 BTX-A, 发现所有患者注射后均能维持 4~6mo 的眉间区平坦, 且所有患者均对外貌改善表示满意<sup>[50]</sup>。介于 TAO 患者因疼痛、眼球运动障碍、视物模糊和外貌变化有沉重的社会心理健康负担<sup>[51]</sup>, BTX-A 在美容方面的作用可能缓解对外貌要求较高的患者的心理负担, 提升其生活质量。

眼球突出、眼睑退缩、上睑迟滞、眨眼频率降低、限制因素导致的 Bell 征不明显等多种因素使得 TAO 患者常伴有干眼, 此前研究多通过 BTX-A 注射改善 UER 的方法缓解干眼<sup>[52]</sup>。新近研究发现, 在上、下眼睑的鼻侧注射 BTX-A 也可显著改善干眼的症状和体征, 其可能的机制为: (1) 通过麻痹眼轮匝肌以降低泪液泵的功能, 从而减少泪液引流; (2) 通过降低眨眼时眼睑对眼球的压力, 从而减少角结膜上皮的摩擦损伤; (3) BTX-A 具有降低泪液中血清素水平的作用, 可减轻干眼患者的眼痛症状<sup>[53-54]</sup>。

随着生物—心理—社会医学模式的发展, 现代医疗越来越注重患者的主观感受。研究显示, TAO 严重影响患者的生活质量<sup>[55]</sup>, 对于激素冲击效果不佳的患者, 手术治疗因指征严格常常不能及时缓解症状。BTX-A 治疗则填补了这一空缺, 且因其作用的暂时性与可逆性, 往往不会留下永久的器质性改变, 也避免了对后期手术产生负面影响。在治疗效果持续期间, BTX-A 能够有效缓解 TAO 的各种症状与体征, 提升患者的生活质量, 降低社会心理健康负担。此外, BTX-A 治疗可能使患者免于手术, 从而避

免了手术造成的创伤和可能并发症,是值得继续开发的领域。对于全身情况不佳、存在手术禁忌证、缺乏手术意愿的患者,BTX-A的应用将为其提供一种安全的选择。然而,BTX-A疗效的影响因素、注射剂量如何选择、疗效的维持时间、再次注射的时机等问题尚未被完全阐明,有待进一步研究探索,以期为临床上应用BTX-A治疗TAO提供更多理论依据和实践指导。

#### 参考文献

1 Chin YH, Ng CH, Lee MH, *et al.* Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol* 2020;93(4):363-374

2 Du BX, Wang YJ, Yang M, *et al.* Clinical features and clinical course of thyroid-associated ophthalmopathy: a case series of 3620 Chinese cases. *Eye* 2021;35(8):2294-2301

3 Kurian DE, Kalra S, Kapoor N. Understanding the pathogenesis of Graves' orbitopathy: a new age paradigm. *J Pak Med Assoc* 2022;72(4):767-770

4 王星, 叶慧菁, 杨华胜. 甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1288-1292

5 Scott AB. Injection treatment of endocrine orbital myopathy. *Doc Ophthalmol* 1984;58(1):141-145

6 Akbari MR, Mirmohammadsadeghi A, Mahmoudzadeh R, *et al.* Management of thyroid eye disease-related strabismus. *J Curr Ophthalmol* 2020;32(1):1-13

7 Osaki TH, Monteiro LG, Osaki MH. Management of eyelid retraction related to thyroid eye disease. *Taiwan J Ophthalmol* 2022;12(1):12-21

8 Zhou QJ, Zhou P, Wang AL, *et al.* The primed SNARE-complexin-synaptotagmin complex for neuronal exocytosis. *Nature* 2017; 548(7668):420-425

9 Dong M, Masuyer G, Stenmark P. Botulinum and tetanus neurotoxins. *Annu Rev Biochem* 2019;88:811-837

10 Hok P, Veverka T, Hluštík P, *et al.* The central effects of botulinum toxin in dystonia and spasticity. *Toxins* 2021;13(2):155

11 沈玲, 竺慧, 李萧萧, 等. 甲状腺相关眼病患者生存质量的影响因素研究. *中华眼科杂志* 2017;53(8):575-582

12 吴元. 甲状腺相关斜视的治疗策略. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2021;29(1):42-45, 23, 26

13 Anilkumar S, Narendran K. Prisms in the treatment of diplopia with strabismus of various etiologies. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70(2):609-612

14 Lyons CJ, Vickers SF, Lee JP. Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. *Eye* 1990;4(4):538-542

15 Gair EJ, Lee JP, Khoo BK, *et al.* What is the role of botulinum toxin in the treatment of dysthyroid strabismus? *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;3(5):272-274

16 Akbari MR, Ameri A, Keshtkar Jaafari AR, *et al.* Botulinum toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-associated orbitopathy: success rate and predictive factors. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2016;20(2):126-130. e1

17 Dunn WJ, Arnold AC, O'Connor PS. Botulinum toxin for the treatment of dysthyroid ocular myopathy. *Ophthalmology* 1986;93(4):470-475

18 徐海燕, 李辉, 徐冬冬, 等. 超声监测下注射A型肉毒毒素对甲状腺相关眼病限制性斜视的疗效观察. *中华医学超声杂志(电子版)* 2018;15(11):864-868

19 Escuder AG, Hunter DG. Therole of botulinum toxin in the treatment of strabismus. *Semin Ophthalmol* 2019;34(4):198-204

20 Granet DB, Hodgson N, Godfrey KJ, *et al.* Chemodenervation of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(5):999-1003

21 Wan MJ, Chiu H, Shah AS, *et al.* Long-term surgical outcomes for large-angle infantile esotropia. *Am J Ophthalmol* 2018;189:155-159

22 Lee YH, Lambert SR. Outcomes after superior rectus transposition and medial rectus recession versus vertical recti transposition for sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol* 2017;177:100-105

23 Tejedor J, Gutiérrez-Carmona FJ. Botulinum toxin in the treatment of partially accommodative esotropia with high AC/A ratio. *PLoS One* 2020; 15(2):e0229267

24 Gardner R, Dawson EL, Adams GG, *et al.* Long-term management of strabismus with multiple repeated injections of botulinum toxin. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;12(6):569-575

25 Byun JS, Lee JK. Relationships between eyelid position and levator-superior rectus complex and inferior rectus muscle in patients with Graves' orbitopathy with unilateral upper eyelid retraction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(10):2001-2008

26 李玉珍, 沈亚, 张韵, 等. 甲状腺相关性眼病上睑退缩的治疗. *上海医学* 2017;40(7):439-443

27 Lee DC, Young SM, Kim YD, *et al.* Course of upper eyelid retraction in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 2020;104(2):254-259

28 Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection 1. *Ophthalmology* 2002;109(6):1183-1187

29 Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, *et al.* Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20(3):181-185

30 韩媛媛, 孙斌, 罗燕, 等. 经结膜注射A型肉毒毒素治疗甲状腺相关眼病上睑退缩的临床研究. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(12):938-941

31 Castañeda AN, Tovilla Canales JL, Hayashi LG, *et al.* Management of upper eyelid retraction associated with dysthyroid orbitopathy during the acute inflammatory phase with botulinum toxin type A. *J Fr Ophtalmol* 2017;40(4):279-284

32 Kandasamy S, Agrawal S, Pushker N, *et al.* Correlation of levator-muller's complex thickness on ultrasound biomicroscopy to botulinum toxin A injection in thyroid-related upper eyelid retraction. *J Ultrasound Med* 2023;42(2):399-408

33 黎冬平, 吕航, 王育红. 两种方法治疗甲状腺相关眼病上睑退缩的效果观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(12):887-891

34 Li DP, Sun FY. Observations on the efficacy of two methods for the treatment of upper eyelid retraction in thyroid-associated ophthalmopathy. *Biomed Res Int* 2021;2021:9514279

35 Hassan Hussien M, Abd El-Wahed Hassan E, El-Haddad NSEM. Comparison between hyaluronic acid filler and botulinum toxin type A in the treatment of thyroid upper eyelid retraction. *Ther Adv Ophthalmol* 2020;12:2515841420979113

36 Li Q, Ye HJ, Ding YG, *et al.* Clinical characteristics of moderate-to-severe thyroid associated ophthalmopathy in 354 Chinese cases. *PLoS One* 2017;12(5):e0176064

37 Binenbaum G, Chang MY, Heidary G, *et al.* Botulinum toxin injection for the treatment of strabismus. *Ophthalmology* 2021;128(12):1766-1776

38 Issaho DC, Carvalho FRS, Tabuse MKU, *et al.* The use of botulinum toxin to treat infantile esotropia: a systematic review with meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5468-5476

39 Yang HK, Kim DH, Hwang JM. Botulinum toxin injection without

- electromyographic guidance in consecutive esotropia. *PLoS One* 2020;15(11):e0241588
- 40 Niyaz L, Yeter V, Beldagli C. Success rates of botulinum toxin in different types of strabismus and dose effect. *Can J Ophthalmol* 2023;58(3):239–244
- 41 Leung AK, Keyhani K, Ashenurst M. Retinal tear and raised intraocular pressure following unintentional intraocular botulinum toxin type A injection. *Can J Ophthalmol* 2007;42(5):746–747
- 42 Korn BS, Seo SW, Levi L, et al. Optic neuropathy associated with botulinum A toxin in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2007;23(2):109–114
- 43 Reza Khalili M, Hosseini S, Shirvani M, et al. Optic neuropathy following botulinum toxin injection into the medial rectus muscle for diplopia. *J Ophthalmic Vis Res* 2022; 17(2): 296–302
- 44 Qi X, Luo B, Deng M, et al. Botox-a improve the thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) orbital fibroblast activation through inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad signaling. *Exp Eye Res* 2022;217:108971
- 45 Huang RL, Ho CK, Tremp M, et al. Early postoperative application of botulinum toxin type A prevents hypertrophic scarring after epicanthoplasty: a split-face, double-blind, randomized trial. *Plast Reconstr Surg* 2019;144(4):835–844
- 46 Chen ZY, Chen Z, Pang R, et al. The effect of botulinum toxin injection dose on the appearance of surgical scar. *Sci Rep* 2021;11(1):13670
- 47 Wang WD, Liu GJ, Li XB. The efficacy and safety of botulinum toxin type A injections in improving facial scars: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacology* 2022;107(5–6):241–249
- 48 Betzler BK, Young SM, Sundar G. Intraocular pressure and glaucoma in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021;38(3):219–225
- 49 Kikkawa DO, Cruz RC, Christian WK, et al. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):427–431
- 50 Yi KH, Lee JH, Hu HW, et al. Anatomical proposal for botulinum neurotoxin injection for glabellar frown lines. *Toxins* 2022;14(4):268
- 51 Cockerham KP, Padnick-Silver L, Stuertz N, et al. Quality of life in patients with chronic thyroid eye disease in the United States. *Ophthalmol Ther* 2021;10(4):975–987
- 52 Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43–G67
- 53 Choi EW, Yeom DJ, Jang SY. Botulinum toxin A injection for the treatment of intractable dry eye disease. *Medicina* 2021;57(3):247
- 54 Choi MG, Yeo JH, Kang JW, et al. Effects of botulinum toxin type A on the treatment of dry eye disease and tear cytokines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(2):331–338
- 55 Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, et al. Physician-perceived impact of thyroid eye disease on patient quality of life in the United States. *Ophthalmol Ther* 2021;10(1):75–87