

特发性眼睑痉挛的发病机制和治疗研究进展

陈曦, 杨薇, 李丹玉, 杨潇楠, 陈一娜

引用: 陈曦, 杨薇, 李丹玉, 等. 特发性眼睑痉挛的发病机制和治疗研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(7): 1105-1110.

基金项目: 北京中医药薪火传承“新3+3”工程示范案例项目(No.2023-ZYSF-08); 北京市薪火传承“3+3”工作室项目(No.2019-SZ-B-39); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(No.ZZ11-040)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院

作者简介: 陈曦, 在读博士研究生, 研究方向: 神经眼科疾病、眼底病。

通讯作者: 杨薇, 毕业于中国中医科学院, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 神经眼科疾病. 184950196@qq.com

收稿日期: 2024-11-26 修回日期: 2025-05-20

摘要

特发性眼睑痉挛(BEB)是一种以眼周肌肉不自主收缩为特征的神经系统疾病,可造成双眼功能性失明,严重影响患者生活质量。文章系统综述了BEB的流行病学、临床表现、发病机制及治疗进展。流行病学数据显示,BEB全球患病率约1/200000,好发于50岁以上人群,女性发病率显著高于男性。其发病机制尚未完全阐明,目前认为与神经递质功能紊乱、大脑皮层抑制性减弱及遗传易感性等机制密切相关。治疗方面,多以对症治疗为主,A型肉毒杆菌毒素(BTX-A)局部注射仍是首选方案,但需进行重复注射,其余治疗手段包括口服药物、手术、重复经颅磁刺激等,同样存在较大局限性。文章对近年来国内外学者关于特发性眼睑痉挛的研究进展进行梳理总结,期望能为特发性眼睑痉挛患者的治疗提供新思路。

关键词: 特发性眼睑痉挛; 发病机制; 肌张力障碍

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.7.12

Research progress on the pathogenesis and treatment of benign essential blepharospasm

Chen Xi, Yang Wei, Li Danyu, Yang Xiaonan, Chen Yina

Foundation items: Beijing Traditional Chinese Medicine Flame Inheritance “New 3+3” Project Demonstration Case Project (No. 2023-ZYSF-08); Beijing Flame Inheritance “3+3” Workshop Project (No. 2019-SZ-B-39); Independent Topic Selection for Basic Scientific Research Operating Expenses from China Academy of Chinese Medical Sciences (No.ZZ11-040)

Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Correspondence to: Yang Wei. Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. 184950196@qq.com

Received: 2024-11-26 Accepted: 2025-05-20

Abstract

• Benign essential blepharospasm (BEB) is a neurological disorder characterized by involuntary contractions of periorcular muscles, which can lead to functional blindness and significantly impair patients' quality of life. This article systematically reviews the epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis, and therapeutic advances in BEB. Epidemiological data indicate that the global prevalence of BEB is approximately 1 in 200000, with a predilection for individuals over 50 years of age and a significantly higher incidence in female than in male. The exact pathogenesis of BEB remains incompletely understood, though current evidence suggests close associations with neurotransmitter dysfunction, reduced cortical inhibition, and genetic susceptibility. Therapeutic strategies primarily focus on symptomatic management. Botulinum toxin type A (BTX-A) injection remains the first-line treatment but requires repeated administrations due to transient efficacy. Other treatments, including oral drugs, surgery, and repetitive transcranial magnetic stimulation, also have major limitations. By synthesizing recent research progress from domestic and international studies, this review aims to provide novel insights for the clinical management of BEB, ultimately improving patient outcomes.

• KEYWORDS: benign essential blepharospasm; pathogenesis; dystonia

Citation: Chen X, Yang W, Li DY, et al. Research progress on the pathogenesis and treatment of benign essential blepharospasm. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(7): 1105-1110.

0 引言

眼睑痉挛(blepharospasm, BSP)^[1]是局灶性肌张力障碍性疾病,属于神经系统疾病。眼睑痉挛根据病因可以分为继发性眼睑痉挛(secondary blepharospasm, SB)和原发性眼睑痉挛(benign essential blepharospasm, BEB)。SB多继发于角结膜炎、倒睫、外伤、脑血管病、药物、多发性硬化以及迟发性运动障碍等疾病。BEB又称特发性眼睑痉挛,症状不典型,发病前通常无法发现与发病相关因素,神经影像学检查也无法解释临床症状改变。BEB在全球各

地区的患病率略有差异,平均约为1/200000^[2],好发年龄为50岁以上,女性发病年龄比男性晚4.7 a,女性患病率约为男性的2.3倍。我国流行病学研究的数据表明,BEB的年发病率约为0.1%,明显高于全球平均发病率,发病年龄高峰在50-59岁^[3]。BEB的治疗一直被国内外研究人员和临床医生广泛关注,研发有效的措施治疗BEB至关重要。本文旨在系统综述BEB的研究进展,重点分析当前研究的争议问题,并探讨未来研究方向。

1 临床表现

BEB早期可能出现眼睛干涩、流泪、频繁瞬目、双眼睑发沉等症状,随着疾病的进展,患者出现单侧或双侧眼睑周围肌肉规律性、不自主痉挛跳动或眼睑抬起困难。研究显示约有1/4的患者,发病部位是单侧,快速进展为双侧眼睑痉挛^[4]。而大约一半的患者眼睑痉挛症状会累及面、口、颌、舌部的肌肉,甚至有少部分患者痉挛会累及身体邻近部位,如躯干和四肢^[5]。虽然BEB一般不会致命,但随着症状加重,能够引起功能性盲^[6],降低患者生活质量。此外,随着对该病的深入研究,发现患者常出现情绪障碍、睡眠障碍、认知障碍等非运动症状,需要我们关注,并进一步研究^[7]。由于本病起病隐匿,症状不典型,临床诊断困难,易误诊为干眼、过敏性结膜炎、重症肌无力、抽动障碍等疾病^[8-9]。日本一项研究结果显示,约60%的患者就诊不少于5位医生后才可明确诊断^[10]。这说明临床医生需细心排查,以尽早明确诊断,避免失治误治,贻误病情。

2 BEB 发病机制

BEB的发病机制,一直是研究者们探索的重点之一^[11],遗憾的是尚未探明。目前,国内外学者认为BEB可能与多巴胺、胆碱能递质功能紊乱、大脑皮层抑制性减弱、遗传易感性^[12-13]等机制有关,也确实有被不同的神经生理和神经影像学证实。

2.1 递质功能紊乱 瞬目反射属于先天性反射,由R1波和R2波组成。一侧三叉神经受到刺激后,在同侧的眼轮匝肌产生R1波,经过脑干三叉神经核,传至双侧面神经核,引出R2波,完成双侧面肌收缩。倘若信号传递异常,可能诱发BEB。研究显示,BEB患者的R2波明显强于正常人^[14],说明可能与参与信号传导过程的神经递质具有密切关系。练莘等^[15]研究显示BEB发病可能与压力、疲劳等原因令大脑基底神经节异常代谢,导致面神经电活动过多有关,证明了神经递质功能紊乱极有可能导致BEB。Evinger^[16]研究发现,眼睑痉挛患者感觉皮层和纹状体的 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric acid, GABA)水平存在明显降低,他们的研究说明GABA与BEB存在关联,可能是由于GABA含量减少,其抑制性降低,导致纹状体DA、NA能神经元失抑制而过度活跃,出现运动控制失调,引发眼睑痉挛。而使用激动GABA受体的药物氯硝西洋治疗眼睑痉挛患者,的确可以缓解其肌肉痉挛的症状,恰好证实这一推断,验证了GABA水平与眼睑痉挛之间的关系^[17]。尽管多项研究证实BEB患者GABA水平降低,但GABA能神经元功能障碍是BEB的病因还是继发现象仍存争议。

2.2 大脑皮层抑制性减弱 大脑皮层协调抑制性和兴奋性神经元之间的关系,令其维持平衡。人体长期劳累,或精神紧绷、情绪焦虑等,会降低体内多巴胺水平。大脑黑质致密部中的多巴胺含量减少,导致大脑皮层抑制性减弱,令三叉神经兴奋性神经元的活性增强,降低瞬目反射的抑制作用,出现瞬目反射异常增加,可能诱发BEB^[18]。此外,随着年龄增长,大脑中多巴胺分泌逐渐减少,这也可以解释为何BEB常见于中老年患者。Dresel等^[19]运用静息态功能磁共振技术检查BEB患者大脑皮层,发现患者在症状发作时,本体感觉和腹侧前运动皮层的活动呈现增强的趋势,而大脑皮层的沉默期缩短,且与正常人相比,亦是缩短,提示大脑皮层抑制性神经元的活性存在降低,可能导致此类疾病。Huang等^[20]研究显示,眼睑痉挛患者运动和认知相关的神经网络存在异常,可能有助于疾病的早期诊断,并通过调控神经靶点进行治疗。Luo等^[21]研究发现眼睑痉挛患者的初级运动皮层在动态活动和功能连接方面存在异常,这可能是导致BEB的重要原因之一。这种异常反映了大脑神经网络的功能紊乱,为进一步研究眼睑痉挛的神经机制提供了线索。他们的研究均表明递质功能紊乱有可能导致神经反射回路功能出现异常,从而诱发BEB。

2.3 基因易感性 大量临床研究显示,眼睑痉挛发病与基因存在显著关联,存在遗传可能性^[22-23]。一项病例对照试验发现,TOR1A的rs1182与眼睑痉挛存在联系^[24]。还有研究发现TOR2与眼睑痉挛的发病有关系^[25]。而在对具有眼睑痉挛家族史患者进行基因二代测序分析时,也发现了CIZ1和SYNE1基因突变的情况^[26]。Fayers等^[27]研究证明BEB患者存在易感基因,说明具有易感基因的患者,更可能被诱发大脑功能异常,导致BEB。Peckham等^[28]观察了240例BEB患者,发现32%的患者存在肌张力障碍家族史。以上研究皆证明BEB存在基因易感性,且相关基因较大可能遗传,但研究的样本量相对有限,未来需扩大样本量验证现有基因靶点,并探索表观遗传调控的作用。对患者基因进行深入研究,或许可帮助我们通过基因筛查进行BEB防治。

3 BEB 治疗现状

由于BEB缺乏统一的诊断标准,主要依靠临床症状诊断。因此BEB的治疗,多以对症治疗为主,具体治疗因患者个体情况及具体症状而有所不同。包括口服药物治疗、手术治疗及其它治疗3类。

3.1 口服药物 目前用于治疗BEB的药物选择有多巴胺能药、抗胆碱能药、GABA受体激动剂、抗组胺药、抗抑郁药、抗癫痫药等^[29],通过控制原发病,以达到治疗BEB的目的。

多巴胺能药:如左旋多巴、阿扑吗啡等;左旋多巴是治疗多巴反应性肌张力障碍的首选药物^[30],但患者服用后可能会出现不良反应,如恶心、头晕等。**抗胆碱能药:**如苯海索等;可以阻断中枢神经系统胆碱能受体,改善眼睑痉挛。Tanner等^[31]研究显示抗胆碱药物对眼睑痉挛患者具有效果。但抗胆碱能药物会出现视力模糊、口干认知障碍等副作用。**GABA受体激动剂:**如苯巴比妥、巴氯芬等;患

者服用此类药物可能出现嗜睡、头晕、恶心等副作用。抗组胺药:如赛庚啶。抗抑郁药:如舍曲林、氟西汀、阿米替林等。抗癫痫药:如拉莫三嗪、氯硝西泮等。这些口服药物大多属于中枢性药品,通过抑制多巴胺能和胆碱能神经元的过度活跃^[17]、增强 GABA 能神经元等方式^[32-33],降低神经兴奋性,达到缓解眼睑痉挛的作用。

早期的 BEB 患者可以尝试口服药物改善症状,但口服药物疗效存在不确定性,很多患者症状改善不明显,且改善效果往往是暂时的。而长期服用此类药物,可能出现副作用,如嗜睡、眩晕、运动障碍、共济失调、直立性低血压、无力、胃肠道不适等,因此多属于辅助治疗手段,难以有效治疗 BEB。探索靶向 GABA 能神经元的新型药物递送系统,如纳米载体或可增强口服药物疗效,提高治疗有效率。

3.2 局部注射药物

3.2.1 A 型肉毒杆菌毒素 A 型肉毒杆菌毒素 (botulinum toxin-A, BTX-A) 疗效明显,临床中应用普遍^[34]。局部注射 BTX-A 是公认治疗 BEB 的首选方案,已达 30 余年^[35]。肉毒毒素作用于外周胆碱能神经元末梢突触前的神经膜,通过拮抗钙离子与胆碱能受体的结合,抑制乙酰胆碱释放,令注射部位肌肉短暂性松弛麻痹^[36],减轻 BEB 症状。其具有起效快速、疗效明显、安全性高的优点^[37]。研究显示其起效时间一般为 2-7 d,2-3 wk 时疗效最明显,药效可维持 3-4 mo,临床应用中,大约 90% 的患者可以得到中度及以上的症状改善^[38]。Lai 等^[39]所做的长达 29 a 的临床研究表明,BTX-A 是治疗 BEB 比较安全的方式。需要注意的是,目前有研究^[2]表明 BEB 患者中存在焦虑、抑郁状态的比例明显升高,对患者的生理和心理健康产生不良影响,而 Kako 等^[40]研究观察 88 例经过 BTX-A 局部注射治疗的患者,其生活品质和心理健康状况均有显著提升。BTX-A 局部注射治疗 BEB 极少会引起全身不良反应,虽可能会引起上睑下垂、视力模糊或复视症状,但一般在几周内便会消失^[41]。

遗憾的是,此治疗方式无法长期奏效。随着神经末梢新生轴突芽的生长,突触功能开始逐渐复原,并重新释放乙酰胆碱,这可能导致眼睑痉挛症状再次出现。因此大部分使用该方式治疗 BEB 的患者需反复注射以维持疗效。一些研究者指出,长时间使用 BTX-A 治疗可能导致机体产生中和抗体,从而降低治疗效果。此担心不无道理,Rahman 等^[42]研究了 8 834 例接受 BTX-A 局部注射治疗的患者,结果显示,中和抗体产生与接受 A 型肉毒杆菌毒素注射治疗的时间显著相关。

目前尚无有力的临床研究证明 BTX-A 治疗 BEB 的最佳治疗剂量和注射间隔,对于眼周不同位点的注射剂量也没有统一标准。倘若注射剂量不足,不仅无法达到治疗效果,增加患者痛苦,还会增加其经济负担。若注射剂量过多,又容易浸润临近组织,可能出现面瘫、复视、眼睑闭合不全等症状^[35]。因此,还需要进一步探索研究,确定最优治疗剂量。

3.2.2 复方樟柳碱 复方樟柳碱的主要成分是氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因,可调节眼周血流^[43]。在治疗过程中,

通常选择将其注射于颞浅动脉附近的皮下组织,这样做可以促进局部微循环的改善,或者阻断神经冲动的传导,进而达到缓解眼睑痉挛症状的效果。张丽剑^[44]的研究表明,采用复方樟柳碱局部注射并结合药物治疗的患者总有效率为 95.12%,显著高于单纯使用口服药物治疗患者的总有效率 73.17%。说明对于 BEB 患者来说,复方樟柳碱是一种效果显著的治疗方法。提示我们可以通过局部联合全身用药,加强控制 BEB。

3.2.3 眼轮匝肌局部封闭疗法 眼轮匝肌局部封闭疗法主要是使用利多卡因与其他镇静或营养神经药物联合。在眼睑周围发生痉挛的肌肉皮下注射药物,阻断神经冲动的传导,缓解症状。陈淑香等^[45]临床研究发现,采用眼轮匝肌局部封闭疗法的患者的有效率可达 88%,明显高于西药治疗的有效率 66.75%,可见局部封闭疗法具有一定的疗效,值得进一步研究应用。

3.3 手术治疗

3.3.1 选择性面神经划开术 眼部周围肌肉受面神经的终末支颞面支支配,该手术切开局部面神经终末支,能够减轻 BEB 患者症状,同时不损伤眼睑闭合的能力。卓晓等^[46]通过划切面神经的终末支,减少神经兴奋传导,减轻眼睑痉挛,疗效比较明显。但由于该神经解剖位置的复杂,存在出现面瘫等后遗症的风险^[47],而且面神经具有再生性,故患者症状容易复发。目前此疗法已被淘汰。

3.3.2 眼周肌肉切除术 眼周肌肉包括:眼轮匝肌、额肌、皱眉肌、降眉肌等,通过眼周肌肉协同作用完成瞬目运动。切除痉挛的眼周肌肉,可以减轻甚至消除痉挛,又可以保留维持眼睑闭合功能的睑板前轮匝肌。对于重度眼睑痉挛、BTX-A 注射后复发的患者,疗效较好,可以明显改善患者眼部症状,提高视物功能^[48]。Timlin 等^[49]研究显示,采用眼轮匝肌切除术的患者约 83% 的患者症状会得到明显改善,JRS 和 BSDI 量表评分能够降低,但也存在 17% 患者病情加重。徐晓红等^[50]临床研究了 60 例特发眼睑痉挛患者,结果显示 6 mo 内 BTX-A 注射治疗的效果更佳,但 6 mo 后选择 BTX-A 注射治疗的患者复发率为 93.3%,而选择眼周全肌切除术患者的复发率为 20.0%。说明眼周全肌切除术的长期疗效更稳定,不易复发。

对于那些对口服药物和 BTX-A 局部注射反应不佳的患者,眼周肌肉切除手术可能是一个更合适的选择。尽管这种手术有 25% 的复发概率,但它可以重复进行^[51]。目前因手术难度较高,在手术过程中,眶上神经容易受到损伤,而在手术后,患者可能会遇到诸如感觉丧失和眼睑闭合障碍等并发症,所以临床应用并不广泛。

3.3.3 面神经和三叉神经微血管减压术与梳理术 面神经、三叉神经微血管减压术与梳理术,是一种新提出的治疗 BEB 措施。该治疗措施会先把患者症状更严重的一侧面神经、三叉神经微血管减压与梳理,然后一般建议观察 6 mo,具有良好效果的情况下,再对另一侧面神经、三叉神经微血管进行减压术与梳理术。赵华等^[52]对采用此治疗方法的 200 例患者随访 2 a,结果发现总体缓解率能够达到 75%,疗效颇佳。但因其样本量较小,随访时间较短,此法的安全性和有效性还有待更多大样本随机对

照试验进一步验证。

3.3.4 脑深部电刺激术 脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS), 是现在国际上最先进的神经调控手术之一, 可用于治疗其他治疗方式效果无效或欠佳的 BEB。其在大脑中植入电极, 通过电极发放的高频电, 将电信号传导至脑深部。临床使用的脉冲宽度为 60–120 μ s, 振幅为 1.5–4.0 V, 频率为 60–185 Hz^[53], 此手术采用微创操作, 具有可逆、可调控、疗效稳定等优点。对于 BEB 患者, 作用的经典靶点一般选择内侧苍白球 (GPi) 和丘脑底核 (STN), 通过控制神经电活动, 使紊乱的神经递质逐渐恢复正常, 达到消除或减轻眼睑痉挛的效果。Tian 等^[54] 研究发现 STN-DBS 治疗可缓解 Meige 综合征患者症状, 证明了 STN 和 GPi 均可作为电极植入位置。Liu 等^[55] 研究随访 BEB 患者 1 a, 结果显示 STN-DBS 和 GPi-DBS 对 BEB 的治疗有效率超过 50%, 还发现 STN-DBS 对抑郁和焦虑症状具有更好的效果。可能是 STN 距离大脑中影响情绪的结构更近, 可以减轻抑郁症。

目前, 一些研究证明了深部电刺激术对于 BEB 的疗效良好, 且并发症较少。Wang 等^[56] 在 2016 年的研究发现 DBS 刺激内侧苍白球和丘脑底核, 对于使用药物治疗效果不明显的颅颈部肌张力障碍患者, 疗效确切。在 2019 年, Wang 等^[57] 研究了 115 例接受脑深部电刺激术患者, 结果发现, 患者的症状改善十分明显。Reese 等^[58] 研究了 12 例采用 DBS 刺激双侧苍白球的患者, 随访 78 mo, 结果显示平均在 4.4 mo 时, 患者可以改善大约 45.00% 的症状, 而到 38.8 mo 时, 症状改善程度可达 53.00%。

现有研究表明 GPi-DBS 或 STN-DBS 治疗 BEB 有效, 但 DBS 也存在局限性, 首先是价格昂贵, 维护成本高, 手术还可能导致颅内出血、切口感染、癫痫发作、感觉异常、肌肉痉挛等异常, 设备的长期植入可能出现电极移位、电线破损、组件故障等问题^[57], 需权衡获益与风险。

3.4 其他疗法

3.4.1 重复经颅磁刺激 重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种神经调控技术, 使用一定频率的磁信号作用于大脑与眼睑痉挛相关的皮层和皮层下网络以治疗该病^[59], 具有无痛、非创伤性的优点。

Kranz 等^[60] 选择扣带回皮层为刺激靶点, 研究显示低频 rTMS 可明显减轻眼睑痉挛症状。Yin 等^[61] 进行的研究显示, BTX-A 局部注射与 rTMS 联合治疗不仅能明显延长眼睑痉挛症状的缓解期, 还能显著减轻患者的抑郁和焦虑症状。rTMS 联合其他疗法治疗 BEB 具有可观的疗效, 可以作为治疗方式之一, 但还需大量的研究试验验证其是否存在副作用, 建议开展大样本多中心随机对照试验比较脑深部电刺激术 rTMS 与 BTX-A 的长期疗效, 确定 rTMS 的长期疗效。

3.4.2 光调色法 BEB 患者早期多存在畏光症状, 他们的光容忍度低于正常人群, 明亮的光线会导致其症状加重, 许多患者即使在阴天也需要戴墨镜^[62]。有研究发现使用光调色法可以改善患者的畏光症状。Blackburn 等^[63] 采用随机对照试验, 通过彩色镜片改善患者畏光程度。研究结

果表明大部分配戴 FL-41 镜片患者对光的忍受程度和眼睑痉挛症状都有所好转。FL-41 是一种与玫瑰色比较相近的颜色, 它可以阻挡光谱中绿色到蓝色的可见光。可以推测部分可见光可能加重 BEB 患者的症状。因此, 配戴一些如 FL-41 等可过滤可见光的镜片辅助治疗眼睑痉挛, 可能效果更佳。光调色法显示出一定的潜力, 但仍需更多临床研究验证其长期疗效和安全性。遗憾的是近年来未发现学者进行相关研究, 希望未来可以有更多学者推进光调色法治疗 BEB 的研究, 此法不仅可以辅助治疗, 或许也能够在疾病早期帮助筛查, 将疾病及早治愈。

4 小结

BEB 作为一种局灶性肌张力障碍性疾病, 发病机制复杂, 临床表现多样。尽管近年来在 BEB 的病因、发病机制及治疗手段方面取得了一定进展, 但仍不明确。进一步探究该病发病机制并研发有效治疗 BEB 的药物意义重大。此外, 由于 BEB 缺乏统一的诊断标准, 临床中常常需要排除法来明确诊断。而目前关于 BEB 的研究多为神经科医师, 进行该病研究的眼科医师相对较少, 但 BEB 的早期常见症状多表现为眼部, 因此, 广大临床眼科医师需要精进专业技能, 重视 BEB 疾病, 提高对 BEB 的认识。同时, 还可开发基于人工智能的早期诊断模型辅助诊断, 减少该病的误诊率, 实现早发现早治疗。值得注意的是, 近年研究发现 BEB 患者可能合并焦虑或抑郁, 但情绪障碍与眼睑痉挛的因果关系仍存在争议, 是疾病导致的心理问题, 还是心理因素诱发疾病还需要进一步研究。通过多学科协作, 优化诊疗策略, 我们有望实现 BEB 的精准诊疗。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 陈曦论文选题与修改, 初稿撰写, 文献检索; 李丹玉、杨潇楠、陈一娜文献检索, 数据分析; 杨薇选题指导, 论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Hast MA, Kong AM, Desai S, et al. Patient characteristics and real-world use of botulinum toxins for the treatment of cervical dystonia, blepharospasm, and hemifacial spasm. *Toxins (Basel)*, 2024, 16(8): 362.
- [2] Fernandez HH, Pagan F, Danisi F, et al. Prospective study evaluating IncobotulinumtoxinA for cervical dystonia or Blepharospasm: interim results from the first 145 subjects with Cervical Dystonia. *Tremor Other Hyperkinetic Mov*, 2013, 3:tre-03-139-2924-1.
- [3] Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, et al. Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209558.
- [4] Tomic S, Petkovic I, Pucic T, et al. Cervical dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116(4): 589-592.
- [5] Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, et al. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Res*, 2015, 229(1-2): 583-585.
- [6] Ma HY, Qu J, Ye LJ, et al. Blepharospasm, oromandibular dystonia, and meige syndrome: clinical and genetic update. *Front Neurol*, 2021, 12: 630221.

- [7] Zhang HN, Gao Q, Xie JJ, et al. Correlation between blepharospasm and psychological diseases: the anxiety, depression and sleep disorder study. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(11):2007-2013.
- [8] 王喜喜, 万新华. 眼睑痉挛的研究进展. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022,29(5):404-408,413.
- [9] Kilic - Berkmen G, Defazio G, Hallett M, et al. Diagnosis and classification of blepharospasm: recommendations based on empirical evidence. *J Neurol Sci*, 2022,439:120319.
- [10] Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M. Blepharospasm in Japan: a clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology*, 2018,42(5):275-283.
- [11] 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.
- [12] Zhu LX, Meng HM, Zhang WQ, et al. A pilot exploratory study for analysis of clinical features and plasma catecholamines in blepharospasm. *Sci Rep*, 2025,15:2471.
- [13] Zhu L, Meng H, Zhang W, et al. The pathogenesis of blepharospasm. *Front Neurol*, 2024,14:1336348.
- [14] Titi-Lartey OA, Patel BC. Benign Essential Blepharospasm. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [15] 练莘, 叶秀兰, 赵惠清. 眼睑痉挛的临床治疗进展. *中国实用眼科杂志*, 2002,20(11):803-806.
- [16] Evinger C. Benign essential blepharospasm is a disorder of neuroplasticity. *J Neuro Ophthalmol*, 2015,35(4):374-379.
- [17] Ransmayr G, Kleedorfer B, Dierckx RA, et al. Pharmacological study in Meige's syndrome with predominant blepharospasm. *Clin Neuropharmacol*, 1988,11(1):68-76.
- [18] Hirabayashi KE, Vagefi MR. Oral pharmacotherapy for benign essential blepharospasm. *Int Ophthalmol Clin*, 2018,58(1):33-47.
- [19] Dresel C, Haslinger B, Castrop F, et al. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain*, 2006,129(1):36-46.
- [20] Huang XF, Hao XQ, Yin XX, et al. Functional connectivity alterations in the frontoparietal network and sensorimotor network are associated with behavioral heterogeneity in blepharospasm. *Front Neurol*, 2023,14:1273935.
- [21] Luo YH, Guo YM, Zhong LC, et al. Abnormal dynamic brain activity and functional connectivity of primary motor cortex in blepharospasm. *Eur J Neurol*, 2022,29(4):1035-1043.
- [22] Teng XQ, Qu Q, Shu Y, et al. Genetic screening in patients of Meige syndrome and blepharospasm. *Neurol Sci*, 2022,43(6):3683-3694.
- [23] Siokas V, Kardaras D, Aloizou AM, et al. CYP1A2 rs762551 and ADORA2A rs5760423 polymorphisms in patients with blepharospasm. *J Mol Neurosci*, 2020,70(9):1370-1375.
- [24] Yoshida K. Development and validation of a disease - specific oromandibular dystonia rating scale (OMDRS). *Front Neurol*, 2020,11:583177.
- [25] Saeirad S, LeDoux MS. TOR2A variants in blepharospasm. *Tremor Other Hyperkinetic Mov*, 2023,13(1):44.
- [26] Dong HJ, Luo Y, Fan SH, et al. Screening gene mutations in Chinese patients with benign essential blepharospasm. *Front Neurol*, 2020,10:1387.
- [27] Fayers T, Shaw SR, Hau SC, et al. Changes in corneal aesthesiometry and the sub - basal nerve plexus in benign essential blepharospasm. *Br J Ophthalmol*, 2015,99(11):1509-1513.
- [28] Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, et al. Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol*, 2011,18(3):382-386.
- [29] LeDoux MS. Meige syndrome: what's in a Name? *Parkinsonism Relat Disord*, 2009,15(7):483-489.
- [30] Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol*, 2015,11(7):414-424.
- [31] Tanner CM, Glantz RH, Klawans HL. Meige disease: acute and chronic cholinergic effects. *Neurology*, 1982,32(7):783.
- [32] Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*, 2006,5(10):864-872.
- [33] Zesiewicz TA, Louis ED, Sullivan KL, et al. Substantial improvement in a Meige's syndrome patient with levetiracetam treatment. *Mov Disord*, 2004,19(12):1518-1521.
- [34] Gusev VV, Makarov EA, Lvova OA. Comparative analysis of the effectiveness of Botulinum toxin type A - hemagglutinin preparations of the Relatox and Botox complex in the treatment of patients with primary idiopathic blepharospasm. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2025,125(2):86-90.
- [35] Jochim A, Meindl T, Huber C, et al. Treatment of blepharospasm and meige's syndrome with abo - and onabotulinumtoxinA: long - term safety and efficacy in daily clinical practice. *J Neurol*, 2020,267(1):267-275.
- [36] Anandan C, Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update. *Toxins (Basel)*, 2021,13(1):42.
- [37] Hu X, Xia Y, Li J, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: An Update on Systematic Review With Meta - analyses. *Clin J Pain*, 2024;40(6):383-392.
- [38] 江伟, 何传斌. A 型肉毒毒素在神经系统疾病中的应用研究进展. *中国医药导报*, 2011,8(31):12-14.
- [39] Lai KKH, Tsang A, Kuk AKT, et al. A review of tolerance and safety profiles of long-term botulinum neurotoxin type A in Asian patients with hemifacial spasm and benign essential blepharospasm. *Neuro - Ophthalmology*, 2021,45(5):293-300.
- [40] Kako T, Nokura K, Kaneko H, et al. Subjective assessment of effectiveness, quality of life, and psychological status of patients receiving botulinum toxin therapy for hemifacial spasm, blepharospasm, or cervical dystonia. *Fujita Med J*, 2021,7(1):12-17.
- [41] Hassell TJW, Charles D. Treatment of blepharospasm and oromandibular dystonia with botulinum toxins. *Toxins (Basel)*, 2020,12(4):269.
- [42] Rahman E, Alhitmi HK, Mosahebi A. Immunogenicity to botulinum toxin type A: a systematic review with meta-analysis across therapeutic indications. *Aesthet Surg J*, 2022,42(1):106-120.
- [43] 安鑫, 焦剑, 魏文斌, 等. 复方樟柳碱联合视网膜激光光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜膜病变. *国际眼科杂志*, 2024,24(5):790-794.
- [44] 张丽剑. 复方樟柳碱注射液皮下注射治疗眼睑痉挛的临床研究. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017,5(33):81.
- [45] 陈淑香, 哈芸, 李静, 等. 眼轮匝肌局部封闭治疗眼睑痉挛的临床观察. *宁夏医学杂志*, 2014,36(7):648-649.
- [46] 卓晓, 陈武. 眼睑外侧眶缘面神经终末支划切术治疗眼睑痉挛. *眼外伤职业眼病杂志. 附眼外科手术*, 2002,24(5):578-579.
- [47] Weller C, Leyngold I. The facial nerve and selective neurectomy for treatment of benign essential blepharospasm. *Int Ophthalmol Clin*, 2018,58(1):89-95.

- [48] Yen MT. Surgical myectomy for essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Int Ophthalmol Clin*, 2018,58(1):63-70.
- [49] Timlin HM, Jiang KL, Ezra DG. Impact of upper eyelid surgery on symptom severity and frequency in benign essential blepharospasm. *J Mov Disord*, 2021,14(1):53-59.
- [50] 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.
- [51] Nüssgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997,235(4):197-199.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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 Technol Neural Interface*, 2016,19(8):818-823.
- [57] Wang X, Zhang ZB, Mao ZQ, et al. Deep brain stimulation for meige syndrome: a meta-analysis with individual patient data. *J Neurol*, 2019,266(11):2646-2656.
- [58] Reese R, Gruber D, Schoencker T, et al. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Mov Disord*, 2011,26(4):691-698.
- [59] Rosset-Llobet J, Fàbregas-Molas S, Pascual-Leone Á. Effect of transcranial direct current stimulation on neurorehabilitation of task-specific dystonia: a double-blind, randomized clinical trial. *Med Probl Perform Art*, 2015,30(3):178-184.
- [60] Kranz G, Shamim EA, Lin PT, et al. Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology*, 2010,75(16):1465-1471.
- [61] Yin B, Peng B, Luo Y, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with botulinum toxin type A for benign essential blepharospasm patients accompanied by anxiety and depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021,17:2707-2711.
- [62] Girard B, Begnaud S. Sécheresse oculaire et altération qualitative des larmes dans le blépharospasme essentiel [Dry eye and qualitative tear alteration in essential blepharospasm]. *J Fr Ophthalmol*, 2022,45(3):288-297.
- [63] Blackburn MK, Lamb RD, Digre KB, et al. FL-41 tint improves blink frequency, light sensitivity, and functional limitations in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalmology*, 2009,116(5):997-1001.