

- 12 Altinors DD, Akca S, Akova YA, *et al.* Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2013; 141(6):1016-1021
- 13 Lee BH, Kim EJ, Kim JH, *et al.* Changes in corneal sensation, tear film stability and ocular surface after advanced surface ablation. *J Korean Ophthalmol Society* 2013; 54(3):408-415
- 14 Van Bijsterveld OP. Diagnostic test in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82(1):10-14
- 15 占慧琴. 超声乳化联合房角粘连分离术治疗慢性闭角型青光眼合并白内障的体会. *中国医药指南* 2013;22(26):140-141
- 16 Dupont - Monod S, Labbe A, Chassignol A, *et al.* *In vivo*

- thermographic analysis of clear corneal incision during phacoemulsification; comparison for coaxial, microcoaxial and bimanual techniques. *Acta Ophthalmol* 2014;86(75):190-195
- 17 Wang J, Tang X, Zhang S, *et al.* Changes in high order aberrations of anterior and posterior surfaces of cornea before and after phacoemulsification. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2014;44(12):1066-1071
- 18 Agarwal A. Case study: Progression of ocular surface squamous neoplasia after clear corneal phaco. *Ocular Surg News* 2014;21(11):34-35
- 19 Xu JJ, Sun XH, Chen YH. Ocular surface changes after phacoemulsification. *Chin J Pract Ophthalmol* 2014;89(67):120-122

· 临床报告 ·

两种不同浓度的 A 型肉毒素注射治疗眼睑痉挛的观察对比

赵敏, 孙重

作者单位: (430000) 中国湖北省武汉市, 武汉爱尔眼科医院
 作者简介: 赵敏, 女, 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: 眼整形、眼睑病。
 通讯作者: 孙重, 毕业于武汉大学医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼整形、眼睑病. Sunzhongzhong@sina.com
 收稿日期: 2016-04-26 修回日期: 2016-07-04

Clinical efficacy of two concentrations of diluted botulism toxin A for blepharospasm

Min Zhao, Zhong Sun

Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China
Correspondence to: Zhong Sun. Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China. Sunzhongzhong@sina.com
 Received: 2016-04-26 Accepted: 2016-07-04

Abstract

• **AIM:** To assess the efficacy and adverse reactions of two concentrations of diluted botulism toxin A (BTX-A) for blepharospasm.

• **METHODS:** Totally 220 patients (440 eyes) confirmed as blepharospasm in our department (from January 2013 to January 2015), were divided randomly into two groups: 110 in high concentration group and 110 in low concentration group. The two groups were given local injections with 25 U/mL or 40 U/mL concentration of botulism toxin type A to the upper and lower eyelids orbicular muscle, corrugator, reducing eyebrow muscle and procerus respectively. We observed dosage of two groups, the treatment effect, the duration of the effect

and the incidence of adverse reactions.

• **RESULTS:** The high concentration group was given the BTX-A with 48.33 ± 4.02 U, the low concentration group was given the BTX-A with 28.51 ± 3.42 U, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The differences of post-operative evaluation of curative effect, onset time and duration of the effect between the groups were not statistically significant ($P > 0.05$). Sixteen cases had ptosis in different levels in the high concentration group, and 2 in the low concentration group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). There were no serious complications such as intoxication, drug allergy in both groups. Ptosis relieved after using naphcon-A and disappeared in 2-3 wk.

• **CONCLUSION:** The efficacy of local injection with two concentrations of diluted botulinum toxin A for blepharospasm was positive. Considering the high incidence of ptosis in high concentration group, we recommended the 25U/mL botulism toxin A for blepharospasm.

• **KEYWORDS:** botulism toxin A; blepharospasm; dilution; ptosis

Citation: Zhao M, Sun Z. Clinical efficacy of two concentrations of diluted botulism toxin A for blepharospasm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1587-1589

摘要

目的: 观察两种不同浓度的 A 型肉毒素 (BTX-A) 治疗眼睑痉挛的疗效及不良反应。

方法: 将 220 例 440 眼患者 (2013-01/2015-01 来我科确

诊为眼睑痉挛患者)随机分为高浓度组 110 例和低浓度组 110 例,分别采用 40U/mL 和 25U/mL 浓度局部注射到上下眼睑轮匝肌、皱眉肌、降眉肌、降眉间肌。观察两组 BTX-A 的用量、治疗效果、维持时间及不良反应。

结果:高浓度组 BTX-A 的用量为 $48.33 \pm 4.02U$,低浓度组 BTX-A 的用量为 $28.51 \pm 3.42U$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而高浓度组与低浓度组术后疗效评估、起效时间和疗效持续时间无统计学意义 ($P > 0.05$),高浓度组出现不同程度上睑下垂 16 例,低浓度组出现 2 例,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组均未出现中毒和药物过敏症状,上睑下垂发生后通常在 3~6wk 内逐渐恢复,严重可以给予盐酸奈甲唑林点眼缓解。

结论:两种不同浓度的 BTX-A 局部注射治疗眼睑痉挛的疗效是肯定的,鉴于对上睑下垂并发症的评估,推荐使用低浓度注射。

关键词:A 型肉毒素;眼睑痉挛;浓度;上睑下垂

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.52

引用:赵敏,孙重.两种不同浓度的 A 型肉毒素注射治疗眼睑痉挛的观察对比.国际眼科杂志 2016;16(8):1587-1589

0 引言

眼睑痉挛属于局限性肌张力障碍性疾病,目前病因不明确。A 型肉毒素(BTX-A)注射在眼睑痉挛治疗中已经使用多年,疗效显著,但上睑下垂仍是这一治疗的重要并发症^[1],上睑下垂的出现可能与药物的浓度在眶隔周围的毒素弥散有关,为寻求较佳的 BTX-A 药物浓度应用于临床治疗眼睑痉挛,将 2013-01/2015-01 来我科确诊为眼睑痉挛患者 220 例采用不同的浓度注射,并将其效果进行对比观察,报告结果如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-01/2015-01 来武汉爱尔眼科医院眼险眼眶病科门诊就诊的 220 例 440 眼眼睑痉挛患者,注射前先行头部 CT 检查,排除颅内疾病及全身疾病,常规眼部检查,眼压、眼前节及眼底检查,排除因倒睫、炎症及其他疾病引起的继发性眼睑痉挛。常规照相及痉挛时录像。依据《眼整形外科学》关于眼睑痉挛提出的诊断标准确诊^[1]。将其随机分为两组:高浓度组 110 例 220 眼,其中男 67 例,女 43 例,年龄 35~68(平均 43.53 ± 8.32)岁,病程 3mo~6a,平均 $2.53 \pm 6.84a$;低浓度组 110 例 220 眼,其中男 58 例,女 52 例,年龄 32~70(平均 48.74 ± 7.92)岁,病程 1mo~8a(平均 $3.92 \pm 5.73a$),部分患者曾在外院接受过肉毒素治疗和复方樟柳碱颞浅动脉皮下注射治疗,均无明显疗效或疗效不显著。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据 BTX-A 局部注射的浓度不同,将 220 例 440 眼患者分为高浓度组(40U/mL)110 例 220 眼和低浓度组(25U/mL)110 例 220 眼。注射前均签署知情同意书。

1.2.2 治疗方法 选用 BOTOX,每瓶含量为 100U,使用时

分别用 0.9% 氯化钠 2.5mL 稀释成 40U/mL(高浓度组)和 0.9% 氯化钠 4mL 稀释成 25U/mL(低浓度组),眼睑注射于上下眼睑的内 1/3 和外 1/3(注射点距睑缘 2mm)及外上眶部轮匝肌处,距外侧眶缘 1cm 处多点注射,每一注射点注射剂量为 0.06mL,每次注射前要求回抽,确认无回血后方能注射,注射后用棉签压迫止血,冰敷防止皮下淤青,观察 20min 后无不适方能离院,注射后 24h 内不能洗脸,防止药物弥散使不良反应提高^[2]。

疗效评定^[3]:采用 Shorr 等和 Cohen 等将眼睑痉挛临床分级法分为 5 个等级:0 级:无痉挛;I 级:外界刺激时瞬目增多;II 级:轻度眼睑轻微颤动,无功能障碍;III 级:眼睑痉挛明显,轻度功能障碍;IV 级:严重眼睑痉挛和功能障碍,影响正常工作与生活。**疗效判定标准:**治疗后眼睑痉挛由 I~IV 级降到 0 级者为完全矫正,由 II~III 级者降低到 I~II 级者为明显矫正,IV 级降低到 III 级者为部分矫正,治疗后无改善为无效。两组患者临床分级均为 III 级以上,起效时间以患者自觉症状减轻开始为准,专职人员电话回访持续时间,上睑下垂并发症一般出现在注射后 2~3d。

统计学分析:采取 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料均以均数±标准差表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 *U* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

高浓度组 110 例,随访 92 例(83.6%);低浓度组 110 例,随访 87 例(79.1%)。BTX-A 用量,两组差异有统计学意义 ($P < 0.001$),但两组患者治疗效果及疗效起始时间和维持时间差异无明显统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。术后发生上睑下垂,两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),上睑下垂发生后通常在 3~6wk 内逐渐恢复,严重可以给予盐酸奈甲唑林点眼缓解。因其为拟肾上腺素药,可以作用于交感神经,刺激 muller's 肌,短时间内改善眼睑下垂。

3 讨论

眼睑痉挛是指眼睑和眶周轮匝肌的非自主性痉挛收缩,但眼睑痉挛的病因和发病机制尚不清楚,目前肉毒素局部注射是治疗眼睑痉挛最主要的方法^[4]。肉毒素的临床应用起于 1970 年代,起初作为一种斜视手术的替代疗法。由于它在一些神经肌肉疾病的治疗中具有安全有效和简便易行的优点,1989 年开始将肉毒杆菌毒素 A 局部注射用于治疗眼睑痉挛。BTX-A 属于生物制品,作用于横纹肌运动终板,抑制神经突触前膜释放乙酰胆碱,阻止神经递质的传递,从而抑制了肌肉的收缩,使相关肌肉出现废用性萎缩。但这种去化学神经作用是暂时的,一旦旁生新芽形成新的神经连接,建立新的神经肌肉传导,形成新的运动终板,保持支配肌肉的原有特性,又可出现眼睑痉挛的症状,这个过程一般要经历 12~24wk,恰好与临床疗效维持时间相吻合^[4-5]。如何增加治疗效果而减少并发症的发生是目前探索的主要方向之一。BTX-A 对肌肉的麻痹效果一般在注射后 1~5d 内出现,7~14d 达到高峰,3~6mo 内逐渐消失而不产生永久性的神经损伤。人的半数致死剂量从猴的实验数据类推,估计大约为 40U/kg,即一个 70kg 的成年人半数致死范围在 2 500~3 000U 之间,也有研究证明,应用于眼睑痉挛的肉毒素剂量是微量

表1 两种不同浓度的A型肉毒素注射治疗眼睑痉挛的疗效对比

组别	例数	BTX-A 用量 ($\bar{x}\pm s$, mL)	治疗效果(例)				疗效起始 时间($\bar{x}\pm s$, d)	疗效维持 时间($\bar{x}\pm s$, d)	上睑下垂 发生率(%)
			完全缓解	明显缓解	部分缓解	无效			
高浓度组	92	48.33±4.02	52	28	11	1	6.52±1.27	5.72±0.23	14.5
低浓度组	87	28.51±3.42	48	24	12	3	6.23±1.38	5.69±0.53	0.2
统计值		35.432		1.373			1.464	0.496	11.26
P		<0.001		0.712			0.145	0.621	0.001

的,单次注射剂量<100U 没有危险^[6-8]。用两组不同浓度的BTX-A 治疗眼睑痉挛发现,采用25U/mL 浓度和40U/mL 浓度治疗效果及疗效起始时间和维持时间差异无明显差异,但可以显著减少BTX-A 用量,而高浓度组出现并发症的例数比例14.5%,低浓度组出现并发症的例数比例为0.2%,高浓度组比低浓度组明显增多,两组并发症发生率有明显统计学差异($P<0.05$)。本组研究表明,高浓度组注射不但疗效不增加反而易产生上睑下垂并发症,提示注射BTX-A 治疗眼睑痉挛以低浓度(25U/mL)为宜,再根据痉挛的程度决定注射的剂量。本组研究还发现,患者出现的上睑下垂并发症均可在2~4wk 内逐渐消失,无任何不良反应。注射前掌握准确的注射部位与适当的注射剂量是取得良好效果的关键,根据眼睑痉挛的等级,在上睑及下睑轮匝肌处,小剂量多点注射,远离中央眼睑部位,防止肉毒素弥散到上睑提肌,较小的剂量可以取得同样的效果,而不良反应率明显下降。注射1wk 后有残存痉挛的患者可以追加注射,病情复发的可以原剂量注射,但一次注射总量最好不要超过55U,1mo 内注射总剂量不要超过200U。如今单纯的肉毒素治疗还是存在欠矫和无效的病例,且肉毒素需反复注射,给患者带来了一些经济负担和不便,我们可以研究探讨手术联合治疗,减少肉毒素使用

剂量,延长肉毒素注射周期,让患者得到满意的治疗效果^[9-10]。

参考文献

- 1 范先群. 眼整形外科学. 北京:科学技术出版社2009:167-174
- 2 刘文阁. 肉毒素注射应用须知. 中华医学美容美容杂志2010;16(2):143
- 3 Pariseau B, Worley MW, Anderson RL. Myectomy for blepharospasm 2013. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(5):488-493
- 4 Fujikawa R, Muroi Y, Unno T, et al. Ouabain exacerbates botulinum neurotoxin-induced muscle paralysis via progression of muscle atrophy in mice. *J Toxicol Sci* 2010;35(6):795-805
- 5 Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology* 2002;59(9):1306-1312
- 6 金云波, 林晓曦. 应用A型肉毒毒素的并发症和安全性研究进展. 中华医学美容美容杂志2010;16(6):425-427
- 7 周元林, 黄明春, 朱向香, 等. 不同稀释浓度A型肉毒素治疗偏侧面肌痉挛的对照研究. 现代实用医学2012;24(7):812-814
- 8 朱麟, 孙波. 两种稀释浓度A型肉毒毒素治疗动力性额横纹的疗效观察. 中华医学美容美容杂志2015;21(6):354-356
- 9 张继忠, 陈辉, 曹丽娜. 特发性眼睑痉挛在美容外科临床中的诊治. 中华医学美容美容杂志2015;2(21):53-54
- 10 廖琼, 李灿, 刘翔. A型肉毒素治疗特发性眼睑痉挛的临床报告. 临床眼科杂志2011;19(1):80-81