

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.015

## A 型肉毒杆菌毒素治疗急性共同性内斜视疗效研究

杜 静,何勇川<sup>△</sup>,谭春华

(重庆爱尔眼科医院小儿眼科 400020)

**[摘要]** **目的** 评价 A 型肉毒杆菌毒素(BoNT-A)治疗早期急性共同性内斜视(ACE)的疗效。**方法** 回顾 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在该院治疗的 8 例早期 ACE 成人患者,发病时间不超过半年,平均年龄(22.9±5.83)岁。所有患者在明确诊断后,在手术室表面麻醉下接受 BoNT-A 注射治疗。根据患者术前检查斜视度的差异将不同剂量的 BoNT-A 注射入其斜视眼的内直肌肌腹内。于治疗后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月对患者复视和斜视改善情况定期门诊随访,随访三棱镜斜视度、同视机和 Hess 屏等检查结果。**结果** 患者治疗后 1 d 至 2 个月复视消失、眼位恢复正位( $< \pm 10$  PD),平均起效时间 7~14 d,效果维持最长 1 年以上,治愈率 100%。其中 3 例病例在早期出现轻中度上睑下垂,1 例病例出现过矫和小于 10 PD 的垂直斜视及球结膜下少量出血等并发症,均在 2 个月内消退。1 例病例在治愈 1 年后复发,接受再次治疗很快治愈。**结论** 用 BoNT-A 注射治疗早期 ACE 效果良好。

**[关键词]** 肉毒毒素类;斜视;急性共同性;治疗**[中图分类号]** R779.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3181-03

## Observation on effect of botulinum toxin type A for treating acute comitant esotropia

DU Jing, HE Yongchuan<sup>△</sup>, TAN Chunhua

(Department of Pediatric Ophthalmology, Chongqing AIER General Hospital, Chongqing 400020, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of botulinum toxin type A (BoNT-A) in the treatment of early acute comitant esotropia (ACE). **Methods** Eight patients with early ACE treated in this hospital from January 2017 to January 2018 were reviewed. The onset time did not exceed half a year with a mean age of 22.9 (22.9±5.83) years old. All cases received the BoNT-A injection treatment under topical anesthesia in the operating room after definite diagnosis. According to the differences of strabismus degree detected before operation, the different doses of BoNT-A were injected into the medial rectus muscles of oblique eyes. Then the patients were regularly followed up for observing the improvement of diplopia and strabismus at 1 week, 1 month, 3 months, 6 months and 12 months after treatment. The results of triple prism strabismus degree, synoptophore and Hess screen examinations were followed up. **Results** Diplopia in all cases disappeared in 1 day to 2 months after treatment, the ocular position recovered to orthotropia ( $< \pm 10$  PD), the average onset time was 7-14 days and the effect maintenance lasted for more than 1 year, the cure rate was 100%. Among them, 3 cases appeared mild to moderate ptosis; and 1 case had overcorrected and showed vertical strabismus ( $< 10$  PD) as well as subconjunctival hemorrhage, the complications disappeared within 2 months; One case recurred after 1 year of cure and was cured quickly by re-treatment. **Conclusion** BoNT-A injection in the treatment of early ACE has good effect without needing strabismus surgery.

**[Key words]** botulinum toxins; strabismus; acute comitant; treatment

肉毒杆菌毒素(BoNT)是肉毒杆菌产生的一种神经毒性蛋白,能阻断乙酰胆碱在神经肌肉接头处的释放,导致肌肉弛缓性麻痹<sup>[1]</sup>。根据毒素抗原谱分 BONT 为 A~G 7 种血清型,其中 A 型(BoNT-A)和 B 型广泛用于临床<sup>[2]</sup>。20 世纪 70 年代 ALAN 首次发现眼外肌注射 BoNT 可以安全有效地矫正斜视而无需手术<sup>[3]</sup>,40 年来其临床应用范围不断扩大,已成为现代医学中最多用途的临床治疗药物之一<sup>[2,4]</sup>。近年来随着智能手机的普及,急性共同性内斜视(ACE)

的发病率快速增长,但用 BoNT-A 治疗 ACE 在国内外文献中少见报道。本研究旨在评价 BoNT-A 注射治疗早期 ACE 的疗效,现将研究结果报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 2017 年 1 月至 2018 年 1 月共有 8 例早期 ACE 患者在本院接受了 BoNT-A 注射,平均年龄(22.9±5.83)岁,发病时间 1 周至 4 个月。所有患者发病前均长时间使用智能手机且不戴眼镜矫正近视,少数病例有长时间疲劳驾驶、化脓性扁桃体炎

导致的高热等诱发因素。本研究所有患者均知情同意,研究通过了本院伦理委员会审批(002/2017)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗前检查

完善眼部及全身检查,包括头颅 CT、裂隙灯及眼底检查、睫状肌麻痹验光、三棱镜斜视度及眼球运动检查、同视机检查、Hess 屏检查、复视像检查等。验光检查发现患者均有小于  $-5.00$  DS 的轻中度近视,屈光度  $-1.25 \sim -5.00$  DS,平均  $-3.25$  DS,且长期未戴镜矫正。三棱镜检查  $33$  cm 斜视度:  $+(23.1 \pm 9.6)$  PD,  $>6$  m 斜视度:  $+(38.1 \pm 19.9)$  PD,平均  $+(30.6 \pm 13.5)$  PD,同视机检查提示所有患者仍存在一定程度的双眼视及近立体视,但融合范围缩小。复视像检查提示各方向复像距离相等,结合 Hess 屏检查及眼底照片排除旋转斜视、麻痹性及限制性斜视。进一步排除了重症肌无力、眼部器质性病变、颅内病变、眼外伤及其他全身系统疾病和感染后,给予每位患者斜视眼的内直肌注射 BoNT-A 治疗,剂量依斜视度和 Hess 屏检查结果为  $1.5 \sim 10.0$  U(斜视度小于  $10$  PD 使用  $1.5 \sim 5.0$  U,  $10 \sim 30$  PD 用  $5.0 \sim 7.5$  U,  $>30$  PD 使用  $10.0$  U)。注射治疗后  $1$  d、 $1$  周、 $1$  个月、 $3$  个月、半年、 $1$  年门诊随访观察斜视及复视改善情况。

### 1.2.2 治疗方法

本研究使用的是兰州生物制品研究所有限责任公司生产的注射用 A 型肉毒毒素(BTXA),患者在眼科无菌手术室用盐酸丙美卡因( $15$  mL:  $75$  mg)眼液行结膜囊表面麻醉后,于术眼的内直肌止端附近球结膜做  $1$  个  $3$  mm 横向小切口,将生理盐水稀释配置成所需剂量药液,将  $0.1$  mL 药液注射入内直肌止端  $3$  mm 后的肌腹内,后用可吸收线缝合结膜切口  $1$  针。整个治疗过程用时  $10$  min,治疗过程均顺利,无一例诉不适。

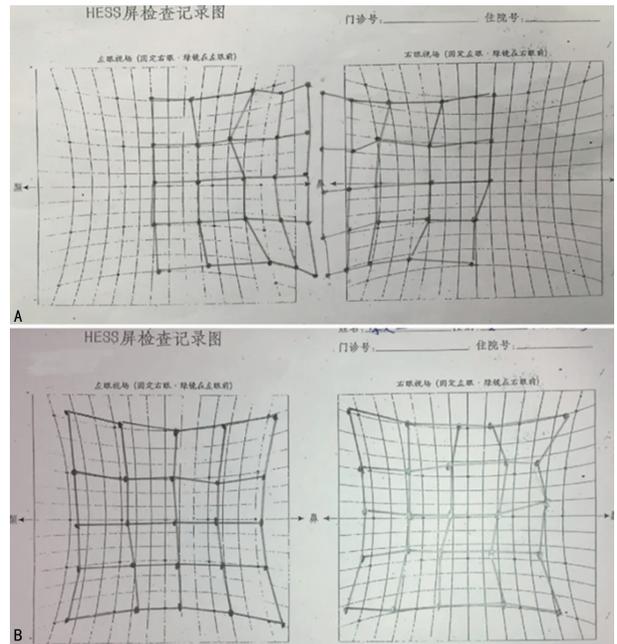
### 1.2.3 治愈标准

患者自觉复视症状消失,三棱镜检查斜视度正位  $\pm 10$  PD, Hess 屏检查基本正常。

## 2 结果

以上病例在接受 BoNT-A 注射治疗后,斜视及复视症状在  $1$  d 至  $2$  个月内消失,多在注射后  $7 \sim 14$  d 显现最大麻痹, Hess 屏检查示内直肌功能恢复正常(图 1),治疗效果维持在  $3$  个月至  $1$  年以上,至今均未再接受斜视矫正手术治疗,治愈率  $100\%$ 。其中  $1$  例轻度患者(术前检查内斜  $+15$  PD)术后第  $2$  天复视即完全消失,维持了  $1$  年。  $2018$  年  $2$  月复发,诱因是前一天连续十几个小时打麻将。该例患者再次接受了 BoNT-A 治疗,在治疗后第  $2$  天复视症状再次消失,眼位恢复正位。治疗后嘱患者注意休息和保持良好用眼习惯,直至目前未再复发。其余  $7$  例患者至今均未复发。另有  $1$  例患者术后  $1$  周出现过矫(外斜  $-20$

PD)和轻度垂直复视(垂直斜视  $10$  PD),  $1$  个月后其斜视逐渐减轻,  $2$  个月后眼位恢复正位、复视消失。  $8$  例患者中共有  $3$  例( $37.5\%$ )在治疗后出现轻中度上睑下垂,  $1$  例( $12.5\%$ )患者早期出现过矫和轻度垂直斜视,均在  $2$  个月内完全好转,全部患者仅在注射部位有少量球结膜下出血,  $2$  周后逐渐吸收,未出现其他不良反应。



A: 术前; B: 术后

图 1 Hess 屏检查图片

## 3 讨论

ACE 是一类发生于青少年和成人共同性的内斜视,其特点是急性发作、伴随复视和轻中度屈光不正,根据临床特点和发病原因分为  $3$  种类型<sup>[5]</sup>。  $1$  型(Swan 型):融合功能丧失型;  $2$  型(Franceschetti 型):伴轻度远视,无调节因素、融合阻断史;  $3$  型(Bielschowsky 型):与近视相关,发生于小于  $-5.00$  DS 近视的成人。通常是因未戴镜矫正,看书或使用手机时离屏幕太近,诱发过度的近感知集合和内直肌过度紧张,外融合力减弱不足以控制内直肌张力而导致的 ACE,参与本研究的患者皆属于此型。因此给患者斜视眼的内直肌注射 BoNT-A,在发病初期及时缓解内直肌张力,可获得眼位矫正。此次研究分析发现发病时间越早(不超过  $6$  个月),斜视程度越轻(不超过  $60$  PD),术前双眼视功能状态较好及用眼习惯好的病例治疗效果越好,起效越快。而治愈  $1$  年后复发的  $1$  例,提示在 BoNT-A 治疗后若坚持视功能训练完善双眼视和坚持戴眼镜,保持良好用眼习惯则效果更稳定。根据术前检查使用合理的剂量且药液准确注入内直肌肌腹者,能取得理想的效果。但也有个别病例可能因剂量使用过多出现了过矫,或因注射不到位

使药液少量扩散到附近的提上睑肌、垂直肌导致了上睑下垂和垂直斜视等并发症发生。目前学术界没有公认的 BoNT-A 与斜视度相关的剂量标准, 还需进一步研究。国内外同类研究多在患者的双眼内直肌注射 BoNT-A<sup>[6-12]</sup>, 而本研究只注射单眼(斜视眼)内直肌也获得双眼眼位矫正, 这可能与 BoNT-A 注射内直肌后使内、外直肌肌力得以重新调整分部有关, 其具体作用机制至今不明。

BoNT-A 治疗斜视已有 30 多年历史, 可用于垂直斜视<sup>[6]</sup>、麻痹性斜视<sup>[7]</sup>、婴幼儿内斜视<sup>[8]</sup>、伴有脑瘫的儿童内斜视<sup>[9]</sup>、急性共同性内斜视<sup>[10]</sup>和周期性内斜视<sup>[11]</sup>, 也可作为大角度婴幼儿内斜视手术中的增强治疗<sup>[12]</sup>, 是替代传统斜视手术的有效手段。它具有 3 大优势: (1) 对眼外肌及睫状前循环干扰小; (2) 可缩短疗程、节约医疗成本, 患者在发病初期即可接受治疗改善症状; (3) 操作简单、可重复注射、微创, 同时患者心理可接受度高。BoNT-A 治疗术后也有可能发生并发症, 如上睑下垂、瞳孔散大、过矫、垂直斜视等<sup>[8]</sup>, 这些大部分与药液弥散有关且都是暂时的, 随着 BoNT 在神经肌肉接头处逐渐消耗 3 个月后都能恢复。

虽然 BoNT 在神经肌肉接头处的直接作用 3 个月后会消失, 但在临床上对眼位调整持续产生效果, 这种长期效应的机制目前还不明确, 可能包含神经肌肉交界处微观解剖结构的变化、双眼视的重建和肌纤维的重塑等<sup>[13-14]</sup>。它还使注射肌肉萎缩同时通过改变肌筋膜力传递影响非注射的拮抗肌从而维持肌力平衡<sup>[15]</sup>。

总而言之, BoNT-A 能安全有效地治疗早期发病的 ACE, 对于恐惧和拒绝手术、要求尽快改善复视症状的患者, 尤其是儿童患者, BoNT-A 可作为首选治疗方案。

## 参考文献

- ERICKSON B P, LEE W W, COHEN J, et al. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2015, 23(2): 243-255.
- ORSINI M, LEITE M A, CHUNG T M, et al. Botulinum neurotoxin type a in neurology: update[J]. *Neurol Int*, 2015, 7(2): 5886.
- MONHEIT G D, PICKETT A. Abobotulinumtoxin A: a 25-year history[J]. *Aesthet Surg J*, 2017, 37 Suppl 1: S4-11.
- JANKOVIC J. Botulinum toxin: state of the art[J]. *Movement Disord*, 2017, 32(8): 1131-1138.
- ERKAN TURAN K, KANSU T. Acute acquired comitant esotropia in adults: is it neurologic or not? [J]. *J Ophthalmol*, 2016; 2856128.
- DAWSON E, ALI N, LEE J P. Botulinum toxin injection into the superior rectus for treatment of strabismus[J]. *Strabismus*, 2012, 20(1): 24-25.
- WONG E S, LAM C, LAU F, et al. Botulinum toxin as an initial therapy for management of sixth nerve palsies caused by nasopharyngeal carcinomas[J]. *Eye*, 2018, 32(4): 768-774.
- GURSOY H, BASMAK H, SAHIN A, et al. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia[J]. *J AAPOS*, 2012, 16(3): 269-273.
- MALGORZATA M, WOJCIECH K, ALINA B, et al. Botulinum toxin injection as primary treatment for esotropia in patients with cerebral palsy[J]. *Klin Oczna*, 2013, 115(1): 13-14.
- WAN M J, MANTAGOS I S, SHAH A S, et al. Comparison of botulinum toxin with surgery for the treatment of acute-onset comitant esotropia in children[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017(176): 33-39.
- WIPF M, BOK-BEAUBE C, PALMOWSKI-WOLFE A. Botulinum toxin for the treatment of cyclic strabismus in children: three case reports[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018, 235(4): 465-468.
- WAN M J, GILBERT A, KAZLAS M, et al. The effect of botulinum toxin augmentation on strabismus surgery for large-angle infantile esotropia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 189(18): 160-165.
- FRICK C G, RICHTSFELD M, SAHANI N D, et al. Long-term effects of botulinum toxin on neuromuscular function[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(6): 1139-1146.
- UGALDE I, CHRISTIANSEN S P, MCLOON L K. Botulinum toxin treatment of extraocular muscles in rabbits results in increased myofiber remodeling[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(11): 4114-4120.
- ATEŞ F, YUCESOY C A. Botulinum toxin type-A affects mechanics of non-injected antagonistic rat muscles[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018(84): 208-216.

(收稿日期: 2018-02-11 修回日期: 2018-05-03)