

引用本文: 万茜茜, 刘贺婷, 王家凤, 等. A型肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视20例的早期疗效观察[J]. 安徽医药, 2022, 26(9): 1884-1887. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.044.

◇ 药物与临床 ◇



A型肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视20例的早期疗效观察

万茜茜, 刘贺婷, 王家凤, 郑雨薇, 许育新

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院眼科, 安徽 合肥 230071

通信作者: 许育新, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为眼整形及眼眶病, Email: xuyuxin1168@sina.com

基金项目: 安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(201904d07020003)

摘要: **目的** 评价A型肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视的临床疗效。**方法** 纳入2020年1月至2021年2月就诊于安徽医科大学第二附属医院的35例急性共同性内斜视病人, 根据治疗方法的不同分为注射组20例和手术组15例, 其中注射组又分为结膜微切口组(注射组a)和无结膜切口组(注射组b), 每组各10例。手术组根据术前三棱镜度数设计手术方案, 注射组予以内直肌A型肉毒毒素注射, 比较各组间3个月时的有效性和安全性。**结果** 治疗后3个月时注射组与手术组治愈率分别为75.0%和86.7%, 两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 注射组a与注射组b治愈率分别为70.0%和80.0%, 两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。注射组治疗后出现上睑下垂2例, 轻度外斜视1例, 均于1个月之内恢复, 1例复发, 予以重复注射。均未出现结膜淤血、瘢痕、组织粘连等并发症。**结论** A型肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视效果较好, 安全性、可重复性高, 可作为急性共同性内斜视早期治疗的首选治疗方案。

关键词: 内斜视; A型肉毒毒素; 眼外科手术; 动眼肌; 有效性; 并发症

Observation of the early curative effect of botulinum toxin type A injection in the treatment of 20 cases of acute concomitant esotropia

WAN Qianqian, LIU Heting, WANG Jiafeng, ZHENG Yuwei, XU Yuxin

Author Affiliation: Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230071, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of botulinum toxin type A injection in the treatment of acute concomitant esotropia. **Methods** Thirty-five patients with acute concomitant esotropia who visited the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2020 to February 2021 were included. According to different treatment methods, they were divided into an injection group ($n = 20$) and an operation group ($n = 15$). The injection group was further divided into the conjunctival microincision group (injection group A) and the nonconjunctival incision group (injection group B), with 10 cases in each group. In the operation group, the operation plan was designed according to the preoperative prism degree, and the injection group was injected with botulinum toxin type A in the medial rectus muscle. The efficacy and safety of each group at 3 months were compared. **Results** At 3 months after treatment, the cure rates of injection group and operation group were 75.0% and 86.7%, respectively, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The cure rates of the injection group A and the injection group B were 70% and 80%, respectively, and there was no difference between the two groups ($P > 0.05$). In the injection group, 2 cases of ptosis, 1 case of mild exotropia occurred after treatment; all recovered within 1 month, and 1 case recurred, and the injection was repeated. There were no complications such as conjunctival congestion, scarring or tissue adhesion. **Conclusion** Botulinum toxin type A injection has good effects in the treatment of acute concomitant esotropia, with high safety and repeatability, and can be used as the first choice for the early treatment of acute concomitant esotropia.

Key words: Esotropia; Botulinum toxin type A; Ophthalmologic surgical procedures; Oculomotor muscles; Efficacy; Complications

急性共同性内斜视(acute concomitant esotropia, ACE)是一种突然出现的共同性内斜视, 大多伴有复视。其特点为眼球运动正常, 各方向斜视角度一

致, 无眼外肌麻痹, 神经系统检查无明显器质性病变^[1]。据统计, ACE的发病率占儿童斜视的0.3%^[2], 随着电子产品的应用和网络的发达, 发病率有逐年

升高的趋势。传统的治疗方法包括佩戴三棱镜和手术治疗^[3]。大多数斜视手术需要等待一段时间,斜视度数稳定后才能手术,而且容易导致结膜和肌肉的瘢痕。

A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTXA)是梭状芽孢杆菌分泌的一种神经毒素,能阻断神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放,减弱肌肉收缩,1980年Scott^[4]首次将BTXA应用于斜视治疗,取得了良好的效果。现在,越来越多的临床医师将BTXA作为ACE的一线治疗方案^[5-6]。

关于BTXA注射的方法及剂量众说纷纭,有学者建议肌电图引导下内直肌BTXA注射^[7],也有学者建议做结膜小切口直视下注射^[8]。本研究的目的是探讨肉毒毒素注射的方法和剂量,并将其与手术治疗相比,比较其有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2020年1月至2021年2月就诊于安徽医科大学第二附属医院眼科并且资料完整的ACE病人35例。根据治疗方案不同,分为注射组20例和手术组15例。其中注射组又分为结膜微切口组(注射组a),和无结膜切口组(注射组b),每组各10例。所有病人治疗前均签署知情同意书,并配合记录病史,包括一般健康状况、出生史、家族史和既往眼部病史,检查项目包括视力、屈光度、斜视度、眼球运动、眼底检查、头颅CT或磁共振成像(MRI)等检查。

纳入标准:(1)发病年龄>5岁;(2)符合ACE的诊断标准;(3)眼球运动正常;(4)最佳矫正视力≥0.8;(5)屈光度<+2.5 D,戴镜前后斜视度无变化;(6)既往无眼部疾病史、眼部手术史;(7)无神经系统及全身疾病史。排除标准:(1)患有眼疾病史;(2)神经系统异常或急性麻痹性斜视等。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 注射组:(1)BTXA注射设计。肉毒毒素注射组分为注射组a和注射组b,注射组a为结膜微切口注射,注射组b为无结膜切口注射。≤10岁病人在全麻下进行治疗,>10岁病人表面麻醉下治疗。(2)肉毒毒素药物简介。注射使用的BTXA(兰州生物制品研究所,批号S10970037,100单位冻干瓶)溶解于2 mL或4 mL生理盐水中。斜视角度≤20 PD,单眼注射2.5 U;斜视角度为>20~40 PD,单眼注射4.0 U;斜视角度为40~60 PD,双眼分别注射3.0 U;斜视角度>60~80 PD,双眼分别注射4.0 U;斜视角度>80 PD,双眼分别注射5.0 U。每条肌肉注射量不超过0.1 mL。(3)具体方法。结膜微切口注射(注射组a)方法是鼻下方结膜半月襞处做约2 mm的微

切口,斜视钩勾取内直肌,使用27G针头,针的斜面平行巩膜进入内直肌肌腹,沿着肌腹潜行约10 mm。无结膜切口直接注射(注射组b)方法是嘱病人往外侧注视,使用有齿镊在结膜表面夹取内直肌,27G针头直接穿破结膜进入内直肌肌腹,针的斜面平行于巩膜。注射时可上下移动针尖,确保针尖在肌肉内,防止穿破巩膜。注入相应剂量的肉毒毒素,结膜切口自闭。

手术组:根据病人内斜度数大小设计手术方案,手术方式包括单眼内直肌后徙术、双眼内直肌后徙术、单眼内直肌后徙联合外直肌缩短,所有手术操作均由两名技术熟练的医生完成。

1.3 评价指标 有效性指标:治疗后3个月治愈:复视消失,残留斜视度≤10 PD,好转:复视明显好转,残留斜视度>10~20 PD;无效:复视无改善,斜视度较前无变化。安全性指标(并发症):出现上睑下垂、过矫、垂直斜视、感染和视力下降等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行统计。计量资料均为偏态数据,以中位数(下、上四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数秩检验。计数资料以例数或百分比表示,普通资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,等级资料采用秩检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组年龄、性别、左/右眼等效球镜度(SE)均差异无统计学意义($P>0.05$),病程、33 cm斜视度、6 m斜视度等3个指标差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。差异有统计学意义的3个指标是基于适应证的考量,由医师选择决定各病人的治疗处理方案所致,并不违背一般的临床实践和规范。

2.2 有效性 治疗后3个月,注射组15例(75.0%)治愈(典型病例注射前后第一眼位见图1),3例(15.0%)好转,2例(10.0%)无效;手术组13例(86.7%)治愈,2例(13.3%)好转。两组治愈率比较差异无统计学意义($U_c=0.91, P=0.363$)。

注射组a和注射组b治愈率分别为70%(7例)和80%(8例),好转人数比例分别为20%(2例)和10%(1例),各组均有1例治疗无效(10%)。其组间治愈率亦差异无统计学意义($U_c=0.40, P=0.690$)。

2.3 安全性 注射组a(结膜微切口)治疗后发生上睑下垂合并外斜视1例,1个月内自行好转。注射组b(无结膜切口)治疗后发生轻度上睑下垂1例,仅病人自述睁眼困难,但睑裂大小正常,1个月内恢复;还有1例病人治疗后3个月内复视明显改善,3个月后出现斜视度+10 PD,视远时有重影,予以肉毒毒素再次注射,目前复查状态稳定。总之注射组发生

表1 两组急性共同性内斜视病人一般资料比较

组别	例数	年龄/[岁, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	性别(男/ 女)/例	病程/[月, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	右眼 SE/ [<i>D</i> , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	左眼 SE/ [<i>D</i> , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	33 cm斜视度/ [<i>PD</i> , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	6 m斜视度/ [<i>PD</i> , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
手术组	15	20(12,29)	9/6	24(12,36)	-4.00(-4.75,0)	-4.00(-4.50,0)	40.0(25.0,70.0)	45(30,75)
注射组	20	23(19,30)	11/9	3(2,12)	-4.00(-5.00,-2.62)	-4.25(-5.00,-3.12)	22.5(20.0,40.0)	30(20,40)
Z值		1.00		66.50	129.00	118.50	86.00	84.00
P值		0.324	1.000 ^①	0.004	0.499	0.298	0.033	0.028

注:ACE为急性共同性内斜视,SE为等效球镜度。

①采用 Fisher 确切概率法。

3例并发症,手术组术未发生严重并发症,两组并发症资料经 Fisher 确切概率法检验,差异无统计学意义($P=0.244$)。

3 讨论

ACE多发生于大龄儿童和成年人,表现为无明显诱因下突然出现的内斜和同侧复视,眼球运动正常,各个方位斜视角相等。大多数病人患病前有正常立体视,眼位恢复后可恢复正常立体视功能。根据 Burian、Miller^[1]的报道,将ACE分为3型,I型是Swan型,其原因可能是由于单眼遮盖或视力丧失,双眼融合被打破而出现的;II型是Franceschetti型:病人多伴有轻度远视,内斜角度大,常由于身体或精神刺激有关;III型是由 Bielschowsky 提出,其发病原因可能是过度近距离用眼,伴有中高度近视且未完全矫正,大多病人视远斜视度>视近斜视度。其中临床上以III型ACE最多见,且随着电子产品普及和移动网络的发展,III型ACE有逐年增长的趋势^[9]。

ACE病人发病前视力发育正常,大多有一定的双眼视功能,但是如果长时间眼位偏斜可能导致异常视网膜对应。ACE的治疗目标是恢复病人正常的视功能及外观,传统的治疗方案就是斜视矫正术。斜视手术通过减弱内直肌肌张力,加强外直肌力量,改善眼位,从而恢复正常视功能。但是对于急性发作的斜视不能急于手术,要等待6个月以上度数稳定后方可手术。这半年内病人需忍受复视和外观带来的影响,低龄儿童也可能会影响立体视的恢复。有学者提出可以先验配三棱镜,三棱镜适应后手术治疗,对视功能恢复有益^[10],但是需要额外增加一定的时间和经济负担。

BTXA作用于胆碱能神经末梢,抑制乙酰胆碱的释放,使受累肌肉发生去神经样改变,以减轻肌肉的痉挛,使眼球恢复到正常的位置。BTXA注射后一般3~5 d起效,1周左右斜视度稳定。1980年 Scott 首次报道了肉毒杆菌毒素可以治疗成人斜视^[4]。此后有学者对BTXA治疗斜视进行了不断的尝试。Spencer等^[11]对间歇性外斜视病人双侧外直

肌注射BTXA 2.5 U,获得了良好的效果。对于大角度的斜视,可以行眼外肌后徙术联合BTXA注射增加常规水平直肌手术矫正效果^[12]。此外,对于麻痹性斜视,注射BTXA也可以促进麻痹肌的恢复,缩短病程^[13]。20世纪末,Dawson等^[7]将BTXA应用于ACE病人,86%的病人在注射后获得明显的改善,免于手术治疗。由于ACE发病原因较特殊,常规三棱镜加交替遮盖实验可能没有完全暴露斜视度,手术容易欠矫^[14]。越来越多的学者将BTXA作为ACE的一线治疗方案^[6,15-16]。

目前临床上对于BTXA注射剂量尚未统一,杜静等^[15]报道采用的剂量为斜视度<10 PD使用1.5~5.0 U,10~30 PD用5.0~7.5 U,>30 PD使用10.0 U。Tejedor、Rodríguez^[5]根据偏斜角度做了更详细地划分,<20 PD使用2.5 U,20~30 PD使用5.0 U,>30~50 PD使用7.5 U,>50 PD使用10.0 U。也有学者提出,无论偏斜角度大小,直接注射5U BTXA,同样能取得良好效果^[17]。我们治疗组结合自身临床经验,使用以上剂量对病人进行注射,效果良好且并发症相对较少。对于注射BTXA的方法也各有千秋,Dawson等^[7]认为在肌电图监测下行注射治疗效果较好。也有学者认为无结膜切口直接注射可取得相似的效果,由于肌电图监测下注射风险较大费用较高,建议可不用肌电图辅助^[18-19]。还有医师在临床工作中总结得出建议做结膜微切口直视内直肌的情况下注射,风险更小,更适合初学者^[8]。另外,有报道证实BTXA无眼内毒性,若初学者不慎将BTXA注入眼内,只要及时发现及时处理,不会造成严重的后果^[20-21]。

本研究发现,ACE病人大多是属于III型,有过度近距离用眼史,视远斜视度>视近斜视度,与之前学者研究^[9]一致。此外,本研究结果显示,ACE病人注射BTXA治疗治愈率为75%,与手术治疗治愈率差异无统计学意义,BTXA注射组中2例治疗无效病人发病时间均较长,长达3年以上。本研究同时将两种注射BTXA方法进行了比较,治疗的有效性差异无统计学意义,危险性由于例数较少未做比较,

操作者可根据自身经验选择治疗方法。本研究并未发现 BTXA 注射有严重并发症,仅 2 例出现了上睑下垂,1 例出现轻度外斜,并于 1 个月之内自行恢复。对于注射后复发的病人可以重复注射,未增加手术瘢痕及操作难度,BTXA 注射的可重复性及安全性相对较高。

本研究仍存在一些不足,如病例数较少,治疗后观察时间较短等,在日后工作中仍需扩大样本量进行更深入的研究。

根据本次研究结果,发现 BTXA 注射安全性、方便性、经济性以及可重复性较高,可作为 ACE 早期的首选治疗。对于发病时间较长、斜视角度较大病人,注射效果不良的情况下可行手术。在注射方法的选择上,术者可根据自身的经验选择结膜微切口或无结膜切口注射。

(本文图 1 见封三)

参考文献

- [1] BURIAN HM, MILLER JE. Comitant convergent strabismus with acute onset[J]. *Am J Ophthalmol*, 1958, 45(4 Pt 2):55-64.
- [2] MOHNEY BG. Common forms of childhood strabismus in an incidence cohort[J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(3):465-467.
- [3] REPKA MX, CONNETT JE, SCOTT WE. The one-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia[J]. *Ophthalmology*, 1996, 103(6):922-928.
- [4] SCOTT AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery[J]. *Ophthalmology*, 1980, 87(10): 1044-1049.
- [5] TEJEDOR J, RODRÍGUEZ JM. Long-term outcome and predictor variables in the treatment of acquired esotropia with botulinum toxin[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(11):2542-2546.
- [6] WAN MJ, MANTAGOS IS, SHAH AS, 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.
- [7] DAWSON EL, MARSHMAN WE, ADAMS GG. The role of botulinum toxin A in acute-onset esotropia[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(9):1727-1730.
- [8] XU H, SUN W, DAI S, et al. Botulinum toxin injection with conjunctival microincision for the treatment of acute acquired comitant esotropia and its effectiveness [J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020:1702695.DOI: 10.1155/2020/1702695.
- [9] 孟艳芳,周炼红,熊雪薇,等. 急性获得性共同性内斜视发病原因及临床特点探讨[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2019, 27(4):9-12.
- [10] 彭静,田蕴霖,周荣乐. 急性共同性内斜视治疗体会[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2018, 26(2):18-19,9.
- [11] SPENCER RF, TUCKER MG, CHOI RY, et al. Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia[J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(11): 1762-1767.
- [12] OZKAN SB, TOPALOĞLU A, AYDIN S. The role of botulinum toxin A in augmentation of the effect of recession and/or resection surgery[J]. *J AAPOS*, 2006, 10(2):124-127.
- [13] KAO LY, CHAO AN. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2003, 40(1):27-30.
- [14] REPKA MX, CONNETT JE, SCOTT WE. The one-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia[J]. *Ophthalmology*, 1996, 103(6):922-928.
- [15] 杜静,何勇川,谭春华. A 型肉毒杆菌毒素治疗急性共同性内斜视疗效研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(24):3181-3183.
- [16] 代书英,王亚楠,徐红佳,等. 注射 A 型肉毒杆菌毒素治疗急性共同性内斜视的临床疗效[J]. *广西医学*, 2020, 42(21):2821-2824.
- [17] 张莹,邵新香,司明宇. 肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视的临床效果[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2020, 42(12):942-945.
- [18] BENABENT EC, GARCÍA HERMOSA P, ARRAZOLA MT, et al. Botulinum toxin injection without electromyographic assistance [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2002, 39(4):231-234.
- [19] SANJARI MS, FALAVARJANI KG, KASHKOULI MB, et al. Botulinum toxin injection with and without electromyographic assistance for treatment of abducens nerve palsy: a pilot study[J]. *J AAPOS*, 2008, 12(3):259-262.
- [20] LIU M, LEE HC, HERTLE RW, et al. Retinal detachment from inadvertent intraocular injection of botulinum toxin A [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(1):201-202.
- [21] LEUNG AK, KEYHANI K, ASHENHURST M. Retinal tear and raised intraocular pressure following unintentional intraocular botulinum toxin type A injection [J]. *Can J Ophthalmol*, 2007, 42(5):746-747.

(收稿日期:2021-05-07,修回日期:2021-08-27)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。