

论著·临床研究

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

代书英 王亚楠 徐红佳 孙卫锋

(河北省眼科医院,河北省眼科学重点实验室,河北省眼病治疗中心斜视与小儿眼科,
邢台市 054001,电子邮箱:daisy1981@163.com)

【摘要】 目的 探讨注射 A 型肉毒杆菌毒素治疗急性共同性内斜视的临床疗效。**方法** 选择 72 例急性共同性内斜视患儿,根据治疗方法的不同分为手术组 32 例与注射组 40 例。手术组给予手术治疗,注射组给予 A 型肉毒杆菌毒素注射治疗。比较治疗前后两组患儿的斜视度及视觉质量,评价两组患儿的疗效与安全性。**结果** 治疗后 3 个月,手术组与注射组的总有效率分别为 96.9% 和 95.0%,两组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);两组的斜视度均低于治疗前($P < 0.05$),但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);两组的视觉质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。注射组治疗后的并发症发生率低于手术组($P < 0.05$)。**结论** 注射 A 型肉毒杆菌毒素治疗急性共同性内斜视患儿可改善患儿的斜视度,有利于重建患儿的视觉质量,且安全性更好。

【关键词】 急性共同性内斜视;A 型肉毒杆菌毒素;疗效;斜视度;视觉质量;并发症

【中图分类号】 R774.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2020)21-2821-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2020.21.16

Clinical efficacy of injection of botulinum toxin type A for treatment of acute concomitant esotropia

DAI Shu-ying, WANG Ya-nan, XU Hong-jia, SUN Wei-feng

(Department of Strabismus and Pediatric Ophthalmology, Hebei Ophthalmic Treatment Center, Hebei Key Laboratory of Ophthalmology, Hebei Eye Hospital, Xingtai 054001, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of injection of botulinum toxin type A (BTXA) for the treatment of acute concomitant esotropia. **Methods** Seventy-two children with acute concomitant esotropia were enrolled and divided into 32 cases in the operation group and 40 cases in the injection group according to the treatment approaches. The operation group received surgical treatment, whereas the injection group received injection of BTXA. Degree of strabismus and visual quality of the children were compared between the two groups before and after treatment, and the efficacy and safety of the children were assessed in the two groups. **Results** Three months after treatment, the total effective rates of the operation group and the injection group were 96.9% and 95.0%, respectively, there were no statistically significant difference in total effective rate between the two groups ($P > 0.05$); degree of strabismus was lower in both groups as compared with that before treatment ($P < 0.05$), but no statistically significant difference was found between the two groups ($P > 0.05$); there was no statistically significant difference in visual quality between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the injection group had a lower incidence rate of complications than the operation group ($P < 0.05$). **Conclusion** For children with acute concomitant esotropia, BTXA injection can improve degree of strabismus, in favor of visual quality reconstruction, and has better safety.

【Key words】 Acute concomitant esotropia, Botulinum toxin type A, Efficacy, Degree of strabismus, Visual quality, Complication

斜视是眼科的常见病之一,其中共同性斜视占 80% 以上^[1]。共同性斜视是一种眼外肌及其支配神经无器质性病变的眼位偏斜,多为急性发病,其斜视角度不因注视眼别的改变而变化,也不随注视方向的改变而变化^[2-3]。共同性斜视多发病于 6 岁以下儿童,其中 3 岁以下儿童最为常见^[4]。手术治疗是共同

性斜视的主要治疗方式,可以矫正眼位,改善外观,恢复或重建双眼视觉,达到功能性治愈的目的^[5-6]。但是很多共同性斜视患儿年龄太小,手术治疗创伤较大,并发症较多^[7]。A 型肉毒杆菌毒素 (botulinum toxin type A, BTXA) 是梭状芽孢杆菌属肉毒杆菌产生的一种嗜神经外毒素,可使受累肌肉发生去神经样改

作者简介:代书英(1981~),女,硕士,副主任医师,研究方向:斜弱视。

变,激活酶促反应,平衡拮抗肌力量,从而矫正眼位^[8-9],其也能增加药物局部粘附性和局部停留时间,并在注射后呈局限性分布,使药物作用范围局限化,达到减少邻近肌肉受累的目的^[10-11]。本研究探讨 BTXA 治疗急性共同性内斜视的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 9 月到 2018 年 5 月在我院住院的急性共同性内斜视患儿 72 例。纳入标准:(1)年龄 2~10 岁,智力发育正常;(2)符合急性共同性内斜视的诊断标准^[2],单眼发病;(3)双眼均可以中心注视,双眼球在各方向运动不受限;(4)既往无斜视手术及其他眼科手术病史;(5)无神经系统及全身器质性疾病等;(6)无眼部器质性病变,无弱视;(7)检查资料完整。排除标准:(1)合并麻痹性斜视、旋转斜视患儿;(2)合并其他系统疾病者。根据治疗方法的不同分为手术组 32 例与注射组 40 例,两组患儿的发病位置、性别、年龄、发病到治疗时间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。患儿家长均对本研究知情同意,本研究已经过医院医学伦理委员会批准。

表 1 两组患儿临床资料的比较

组别	n	发病位置(n)	性别(n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病到治疗 时间($\bar{x} \pm s$, 月)
		左侧/右侧	男性/女性		
手术组	32	18/14	18/14	5.33 ± 0.68	2.76 ± 0.31
注射组	40	20/20	22/18	5.26 ± 1.00	2.72 ± 0.33
t/χ^2 值		0.279	0.011	0.338	0.525
P 值		0.598	0.916	0.736	0.601

1.2 治疗方法 手术组:手术组患儿给予手术治疗。根据斜视度大小行单眼内直肌后徙术(16 例)、双眼内直肌后徙术(10 例)、单眼内直肌后徙联合外直肌缩短术(6 例)治疗。注射组:注射组患儿给予 BTXA 注射治疗。BTXA 购自兰州生物制品公司(每瓶含量 50 单位或 100 单位,批号:201942224),用 0.9% 氯化钠注射液稀释 BTXA 至 2~4 mL。本研究采用显微镜直视下操作。儿童全身麻醉后,开睑器开睑,于鼻下方球结膜作 2 mm 微小切口,分离结膜下组织至巩膜面,勾取内直肌,自勾起处经结膜进针至针尖达内直肌附着点后 15 mm 肌腹内注射 BTXA,注射剂量取决于斜视度数。注射标准为:斜视度为 15~<30 PD 者注射非主导眼内直肌 2.5~3 mL;斜视度为 30~<40 PD 者注射双眼内直肌 2.5~3 mL;斜视度为 ≥ 40 PD 者注射双眼内直肌 3~3.5 mL^[4]。

1.3 观察指标 (1)疗效:在治疗后 3 个月对两组

患儿进行疗效判定。治愈(正位):注射后第一眼位残留斜视度 ≤ 5.7 PD;好转:注射后第一眼位残留斜视度 > 5.7 PD 但 ≤ 11.4 PD;无效:注射后第一眼位残留斜视度 > 11.4 PD。总有效率 = (治愈 + 好转)例数/总例数 $\times 100.0\%$ 。(2)斜视度:比较所有患儿治疗前与治疗后 3 个月的斜视度,行斜视眼部照相,用计算机软件程序检测患儿斜视度。(3)视觉质量:治疗前及治疗后 3 个月,患儿戴矫正镜使用同视机检查视觉三级功能。I 级:用车门图片记录有无同时视、自觉斜视角和他觉斜视角;II 级:用青蛙图片记录有无融合功能及融合范围;III 级:用圆圈图片记录有无远立体视。(4)术后随访 3 个月,记录两组治疗后并发症发生情况,包括结膜下出血、上睑下垂等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.00 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗总有效率比较 治疗后 3 个月,手术组与注射组的总有效率分别为 96.9% 和 95.0%,两组总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.039, P = 0.842$)。见表 2。

表 2 两组患儿总有效率的比较[n(%)]

组别	n	治愈	好转	无效	总有效率
手术组	32	28(87.5)	3(9.4)	1(3.1)	31(96.9)
注射组	40	34(85.0)	4(10.0)	2(5.0)	38(95.0)

2.2 两组患儿治疗前后斜视度的比较 治疗前,两组患儿斜视度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 3 个月,两组的斜视度均低于治疗前(均 $P < 0.05$),但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后斜视度的比较($\bar{x} \pm s$, PD)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	t 值	P 值
手术组	32	20.33 ± 6.83	5.63 ± 1.48	15.305	<0.001
注射组	40	20.11 ± 3.85	5.58 ± 1.22	14.782	<0.001
t 值		0.173	0.157		
P 值		0.864	0.876		

2.3 两组患儿视觉质量比较 治疗前,两组患儿的视觉质量差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 3 个月,两组的视觉质量比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表4 两组治疗前后患儿视觉质量比较[$n(\%)$]

组别	n	治疗前			治疗后		
		I级	II级	III级	I级	II级	III级
手术组	32	29(90.6)	3(9.4)	0	20(62.5)	8(25.0)	4(12.5)
注射组	40	35(87.5)	5(8.0)	0	23(57.5)	10(25.0)	7(17.5)
z 值			-0.416			-0.517	
P 值			0.677			0.605	

2.4 两组患儿并发症发生情况比较 注射组治疗后的并发症发生率低于手术组($\chi^2 = 5.667, P = 0.017$)。见表5。

表5 两组患儿治疗后并发症发生率的比较[$n(\%)$]

组别	n	结膜下出血	上睑下垂	感染	合计
手术组	32	3	0	6	9(28.1)
注射组	40	0	1	1	2(5.0)

3 讨论

共同性内斜视是一类多发生于儿童、青少年的斜视性疾病,其特点是急性发作和伴随轻中度屈光不正,该病是导致儿童视觉功能异常最常见的原因。该病发生于新生儿期时斜视度较小,故不易被发现,多在3岁左右被发现^[12-13]。早期治疗是保证共同性内斜视患儿视力和视功能正常发育的关键,其中最有效的治疗方法是手术治疗^[14]。斜视手术属于创伤性操作,不恰当的操作会造成眼外肌运动受限^[15-16]。BTXA可选择性作用于周围胆碱能神经末端,阻止乙酰胆碱释放,致肌肉暂时性麻痹,产生去神经作用^[17],从而使得被注射的眼部肌肉在足够长的时间内力量充分减弱,增强拮抗肌收缩力,使得患眼的融合功能得以重建或恢复^[18]。本研究结果显示,治疗后3个月两组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后3个月两组的斜视度均低于治疗前($P < 0.05$),表明注射BTXA可有效改善共同性内斜视患儿的斜视度,效果与手术治疗相当。

新生儿出生时立体视功能并不存在,正常情况下出生后3~4个月立体视功能开始发育,4岁左右时立体视功能已经发育成熟^[19]。立体视功能的建立受多种因素影响,其中以斜视最为主要,由于双眼视轴不平行可引起交叉注视、旁中心注视、复视、视混淆、弱视等,导致双眼视觉功能异常^[10]。特别是急性共同性斜视患儿可能同时存在双重视网膜对应,外斜眼出现不同程度、不同范围的黄斑抑制,可导致双眼视觉消失^[20]。由于儿童眼球小,常规手术治疗虽然有很好的效果,但是手术操作易累及邻近肌肉,常引起复视,而肉毒杆菌毒素注射并不改变肌肉的解剖位置,能暂时改善眼位,具有可逆性,有利于视力的提

高^[21-22]。本研究结果显示,治疗后3个月,两组的视觉质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明在重建患儿的视觉质量方面,注射BTXA与手术治疗的效果相当。

共同性斜视患儿宜尽早进行治疗,缩短病程,使患儿的双眼视觉最大限度的恢复重建^[23]。手术治疗的并发症发生率较高,且须在全身麻醉下进行手术,有一定的风险。BTXA注射治疗也有一定的并发症,最常见的是上睑下垂、垂直性斜视^[24]。本研究结果显示,注射组治疗后的并发症发生率为5.0%(2/40),低于手术组的28.1%(9/32)($P < 0.05$),表明BTXA注射治疗的安全性更好。特别是BTXA注射过程仅需3min左右,简化了操作,降低了技术要求,从而减少了并发症的发生。但是BTXA注射治疗也具有一定局限性,BTXA稳定期较长,即使在药物消退后仍存在眼位变化;且部分患儿需重复注射^[25]。此外,本研究的观察时间较短,远期效果仍有待进一步观察。

综上所述,BTXA注射治疗急性共同性内斜视患儿可改善患儿的斜视度,有利于重建患儿的视觉质量,且安全性更好。

参 考 文 献

- [1] 张静楷. A型肉毒杆菌毒素治疗斜视与手术治疗之对比[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2018, 40(11): 875-880.
- [2] Abdel-Meguid TA, Mosli HA, Farsi H, et al. Treatment of refractory category III nonbacterial chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with intraprostatic injection of onabotulinumtoxin A: a prospective controlled study [J]. Can J Urol, 2018, 25(2): 9273-9280.
- [3] 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.
- [4] Bao X, Tan JW, Flyzik M, et al. Effect of therapeutic exercise on knee osteoarthritis after intra-articular injection of botulinum toxin type A, hyaluronate or saline: a randomized controlled trial [J]. J Rehabil Med, 2018, 50(6): 534-541.
- [5] 欧吉兵, 姚黎清, 敖丽娟, 等. A型肉毒毒素注射治疗Meige综合征1例报告[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(9): 871-872.
- [6] Caldera MC, Senanayake SJ, Perera SP, et al. Efficacy of

- botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia in a South Asian cohort [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2018, 9 (1): 100 – 105.
- [7] Chen H, Pan W, Zhang J, et al. The application of W-plasty combined Botox-A injection in treating sunk scar on the face [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11427.
- [8] 王文莹, 吴晓. A型肉毒毒素治疗先天性内斜视的疗效观察 [J]. *眼科*, 2014, 23(3): 192 – 197.
- [9] Cianca J, Dy R, Chiou-Tan FY, et al. Torsional anatomy of the lower limb: the appearance of anatomy in hemispastic position [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(6): 982 – 985.
- [10] De Groef A, Devoogdt N, Van Kampen M, et al. Effectiveness of botulinum toxin A for persistent upper limb pain after breast cancer treatment: a double-blinded randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(7): 1342 – 1351.
- [11] Diomande I, Gabriel N, Kashiwagi M, et al. Subcutaneous botulinum toxin type A injections for provoked vestibulodynia: a randomized placebo-controlled trial and exploratory subanalysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(4): 993 – 1000.
- [12] 张燕, 崔燕辉, 白大勇, 等. A型肉毒毒素治疗儿童斜视术后残余性斜颈的短期效果 [J]. *眼科*, 2015, 24(4): 258 – 262.
- [13] Erbil D, Tugba G, Murat TH, et al. Effects of robot-assisted gait training in chronic stroke patients treated by botulinum toxin-A: a pivotal study [J]. *Physiother Res Int*, 2018, 23(3): e1718.
- [14] Filipovic B, de Ru JA, Hakim S, et al. Treatment of frontal secondary headache attributed to supratrochlear and supraorbital nerve entrapment with oral medication or botulinum toxin type A vs endoscopic decompression surgery [J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2018, 20(5): 394 – 400.
- [15] 王贝贝, 胡依博, 王素萍, 等. A型肉毒毒素在斜视治疗中的应用 [J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2016, 24(1): 46 – 48, 插图 8.
- [16] Hu L, Zou Y, Chang SJ, et al. Effects of botulinum toxin on improving facial surgical scars: a prospective, split-scar, double-blind, randomized controlled trial [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 141(3): 646 – 650.
- [17] Lee Y, Lee CJ, Choi E, et al. Lumbar sympathetic block with botulinum toxin type A and type B for the complex regional pain syndrome [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(4): 164.
- [18] Samotus O, Lee J, Jog M. Personalized botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia based on kinematic guidance [J]. *J Neurol*, 2018, 265(6): 1269 – 1278.
- [19] 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 [J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2018, 15(11): 864 – 868.
- [20] Sürmelioglu Ö, Dağkiran M, Tuncer Ü, et al. The effectiveness of botulinum toxin type A injections in the management of sialorrhea [J]. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 56(2): 111 – 113.
- [21] 苏寒, 付晶. A型肉毒毒素在眼部的应用 [J]. *国际眼科纵览*, 2018, 42(6): 381 – 387.
- [22] Thomas N, Harper DE, Aronovich S. Do signs of an effusion of the temporomandibular joint on magnetic resonance imaging correlate with signs and symptoms of temporomandibular joint disease? [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 56(2): 96 – 100.
- [23] 周丽丽, 赵正卿, 王文昭. 偏侧面肌痉挛注射 A型肉毒毒素致过敏性休克 1 例报告 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(6): 375 – 377.
- [24] 钟华红, 陈静嫦, 麦光焕, 等. 肉毒杆菌毒素 A 水凝胶治疗婴幼儿型内斜视 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2016, 34(8): 868 – 871.
- [25] Villa S, Raoul G, Machuron F, et al. Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2019, 120(1): 2 – 6.
(收稿日期: 2020-06-10 修回日期: 2020-09-26)
- (上接第 2820 页)
- [23] Sharshar T, Polito A, Checinski A, et al. Septic-associated encephalopathy--everything starts at a microlevel [J]. *Crit Care*, 2010, 14(5): 199.
- [24] Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, et al. Brain perfusion in sepsis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(2): 170 – 186.
- [25] Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, et al. The encephalopathy of sepsis [J]. *Can J Neurol Sci*, 1985, 12(4): 303 – 307.
- [26] Molnár L, Fülesdi B, Németh N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a review of literature [J]. *Neurol India*, 2018, 66(2): 352 – 361.
- [27] Szatmári S, Végh T, Csomós A, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2): R50.
- [28] Pierrakos C, Antoine A, Velissaris D, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion in critically ill septic patients: a pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3: 28.
- [29] Pierrakos C, Attou R, Decorte L, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 45.
- [30] de Azevedo DS, Salinet AS, de Lima Oliveira M, et al. Cerebral hemodynamics in sepsis assessed by transcranial Doppler: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Monit Comput*, 2017, 31(6): 1123 – 1132.
- [31] Hernanz R, Alonso MJ, Briones AM, et al. Mechanisms involved in the early increase of serotonin contraction evoked by endotoxin in rat middle cerebral arteries [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(4): 671 – 680.
- [32] Fülesdi B, Szatmári S, Antek C, et al. Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 337 – 343.
(收稿日期: 2020-06-16 修回日期: 2020-09-21)