

局部注射肉毒毒素 A 治疗干眼症疗效分析

李芳芳^{1,2},姚进¹,周林²,严晓腾²

(1. 南京医科大学附属眼科医院 眼底病科,江苏 南京 210009;2. 淮安市第二人民医院 眼科,江苏 淮安 223001)

[摘要] 目的 评价局部注射肉毒毒素 A 治疗干眼症的疗效。方法 收集 2018 年 1—12 月在淮安市第二人民医院就诊的双眼干眼症患者 71 例,依据随机数字表法分别在患者的两只眼下泪小点周围眼轮匝肌注射肉毒毒素 A(观察组)或生理盐水(对照组),随访 6 个月,分别在注射前、注射后 2 周、4 周、3 个月和 6 个月比较两组患者泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、基础泪液分泌试验(schirmer I test, SIt)、角膜荧光素(fluorescein, Fl)染色和中央泪河高度(tear meniscus height, TMH)。结果 治疗前两组患者 BUT、SIt、Fl、TMH 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。注射后 2 周、4 周、3 个月,观察组 TMH、BUT、SIt 大于对照组,Fl 小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。注射后 6 个月,观察组 Fl 小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);TMH、BUT、SIt 两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 局部注射肉毒毒素 A 治疗干眼症疗效肯定,但并非永久有效。

[关键词] 局部注射;肉毒毒素 A;干眼症;泪膜

[中图分类号] R777.2 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2019)04-0338-04

[引用本文] 李芳芳,姚进,周林,等.局部注射肉毒毒素 A 治疗干眼症疗效分析[J].大连医科大学学报,2019,41(4):338-341.

Therapeutic effect of local injection of botulinum toxin A on dry eye disease

LI Fangfang^{1,2}, YAO Jin¹, ZHOU Lin², YAN Xiaoteng²

(1. Department of Ocular Fundus, Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an 223001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of local injection of botulinum toxin A in the treatment of dry eye disease. **Methods** Totally 71 patients with dry eye disease (DED) were enrolled from January 2018 to December 2018. In this prospective study, patients were randomly assigned to Botulinum toxin A group (observation group) and saline group (control group). Before and at 2 weeks, 4 weeks, 3 months, and 6 months after injection, the tear meniscus height (TMH), break-up time (BUT), fluorescein (Fl) stain and schirmer I test (SIt) were assessed. **Results** There were no significant differences between the two groups in the index of TMH, BUT, Fl and SIt before injection ($t=0.808$, $P=0.422$; $t=0.894$, $P=0.374$; $Z=-1.265$, $P=0.206$; $t=-1$, $P=0.321$, respectively). TMH, BUT and SIt were higher, and Fl was better at 2 weeks, 4 weeks and 3 months in observation group. No significant differences were observed in TMH, BUT and SIt at 6 months. But Fl was still lower in observation group at 6 months. **Conclusions** Local injection of botulinum toxin A is effective in the treatment of DED, but the effect is not permanent.

[Keywords] local injection; botulinum toxin A; dry eye disease; tear film

干眼症是一种多因素眼表疾病,常表现为眼表炎症、泪液渗透压增高、泪膜稳定性降低,患者伴有视物不清,视疲劳,异物感,干涩感,畏光等症^[1]。

随着互联网及视频终端的发展、人口老龄化日益显著、隐形眼镜的使用增加等,干眼症发病率逐年升高,已发展成眼科门诊最常见的疾病之一。传统治

疗干眼症的方法有人工泪液替代治疗、物理治疗等^[2],但治疗周期长,需长期、多频次治疗。近年来泪道塞被临床推广使用,但其泪小管炎症、溢泪等各种并发症也逐渐表现出来,引起眼科学者的重视。临床期待能有更安全,单次治疗效果更持久的方法处理干眼症。1855 年 Arlt^[3] 发现许多面瘫患者的首诊主诉是溢泪,提示我们面部肌肉麻痹或许能减少泪液经泪道的引流。J Horwath - Winter 等^[4] 在应用眼轮匝肌注射肉毒毒素 A 治疗眼睑痉挛时发现,患者眼周轮匝肌麻痹的同时,患眼的干眼症状得到了改善。Isshiki 等^[5] 也发现经肉毒毒素治疗的眼睑痉挛患者, BUT、SIt 结果均有明显改善。但目前尚缺乏局部注射肉毒毒素 A 治疗干眼症的临床研究。本研究的旨在评价下泪小点周围眼轮匝肌内注射肉毒毒素 A 治疗干眼症的疗效, 以期为临床治疗提供依据和更多选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组

本研究采取为期 12 个月的随机、双盲、对照研究方法。选取 2018 年 1—12 月在淮安市第二人民医院眼科门诊就诊的双眼干眼症患者 71 例,其中男 32 例,女 39 例,年龄 19~55 岁。治疗前告知患者治疗方法,取得患者同意后签署知情同意书,所有治疗计划与试验方案均经过医院伦理委员会审批。

通过随机数字表对患者的左右眼进行分组,尾数为单数者,右眼接受肉毒毒素 A (规格:100 U/支) 注射,左眼接受安慰剂注射,尾数为双数者,左眼接受肉毒毒素 A 注射,右眼接受安慰剂注射。接受肉毒毒素 A 注射眼纳入观察组,接受安慰剂注射眼纳入对照组。对患者分组后,由同一名医师分别对患者的左右眼进行注射治疗,患者和检查者均不知晓各眼别对应的治疗方案。患者双眼均接受不含防腐剂的人工泪液(聚乙烯醇,0.5 mL:7 mg,台湾信东生)治疗,1 支/d。

纳入标准:(1)明确诊断双眼干眼症的患者;(2)能按照规定时间进行随访;排除标准:(1)合并其他影响治疗结果评价的眼部疾病,如泪道阻塞、眼睑位置异常、眼睑痉挛、倒睫,活动性角膜炎或结膜炎等;(2)过去 6 个月内,有肉毒毒素注射病史的眼科手术史;(3)合并重症肌无力等神经肌肉病变。

1.2 方法

对纳入本研究的患者,详细医患沟通后开始治疗,在门诊治疗室对患者的双眼各注射 1 次肉毒毒素 A 或者生理盐水。观察组:参考相关文献^[4,6-7],

配置肉毒毒素 A 溶液,将 100 U 的肉毒毒素 A 溶解于 4 mL 生理盐水中,配置成 25 U/mL 的肉毒毒素 A 溶液。注射部位常规碘伏消毒 3 次,用带 30G 针头的注射器于下泪小点下 2 mm 皮下注射,回抽无血后,推注 0.1 mL 上述肉毒毒素 A 溶液。对照组:在对侧眼同样的注射部位用同样的方法注射相同容积的生理盐水。注射后观察 30 min,无明显不适方可离院。

1.3 观察指标

于治疗前及治疗后 2 周、4 周、3 个月、6 个月观察患眼,依次行 TMH、BUT、Fl 和 SIt 共 4 项检查:(1)TMH:采用 Keratograph 5M 眼表综合分析仪拍摄患者双眼泪河图像,并对瞳孔中央正下方的泪河高度进行测量,记录为 TMH。(2)BUT:采用 Keratograph 5M 眼表综合分析仪,患者取坐位,双眼平视前方,中心位点对准瞳孔,瞬目 2 次后维持睁眼状态,系统记录首次泪膜破裂时间,记为 BUT。(3)Fl:在被检者下穹隆部结膜囊内滴 1 滴 10 g/L 荧光素钠,在裂隙灯钴蓝色光下观察角膜上皮着色情况。采用 0~12 分制记录染色结果,将角膜划分为 4 个象限,每个象限根据染色程度记 0~3 分,无角膜荧光素染色者记为 0 分,散在点状染色记为 1 分,密集点状染色记为 2 分,染色呈片状为记为 3 分。(4)SIt:受检者双眼滴表麻药,取 5 mm×35 mm 的滤纸,一端反折 5 mm,轻轻置于被检者下睑结膜囊中内 1/3 交界处,另一端自然下垂,嘱患者向下看或轻轻地闭眼,5 min 后取下滤纸,测湿长。

所有检查均在同一个暗室,由同一个有经验的医师检查,平均温度(20±2.5)℃,平均湿度(42±6.5)%,关闭空调、电扇,保持环境安静。

1.4 统计学方法

本研究使用 SPSS 22 软件进行统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对样本 *t* 检验对两组 TMH、BUT、SIt 进行统计分析,采用 Wilcoxon 符号秩和检验对两组 Fl 进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前两组患者 BUT、SIt、Fl、TMH 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。注射后 2 周、4 周、3 个月,观察组 TMH、BUT、SIt 大于对照组,Fl 小于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。注射后 6 个月,观察组 Fl 小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);TMH、BUT、SIt 两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组眼表资料比较

Tab 1 Comparison between two groups in the index of TMH, BUT, Fl and Slit

	观察组	对照组	t/Z	P
TMH(mm)				
注射前	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.03	-0.808	0.422
注射后 2 周	0.29 ± 0.05	0.22 ± 0.03	12.995	<0.001
注射后 4 周	0.34 ± 0.06	0.21 ± 0.02	25.777	<0.001
注射后 3 月	0.34 ± 0.06	0.23 ± 0.02	19.797	<0.001
注射后 6 月	0.23 ± 0.04	0.24 ± 0.02	-1.605	0.113
BUT(Sec)				
注射前	2.73 ± 1.55	2.61 ± 1.35	0.894	0.374
注射后 2 周	5.11 ± 2.46	3.90 ± 1.90	6.591	<0.001
注射后 4 周	7.20 ± 2.11	6.07 ± 2.27	4.947	<0.001
注射后 3 月	8.32 ± 1.97	6.31 ± 1.88	10.274	<0.001
注射后 6 月	6.37 ± 1.89	6.20 ± 1.87	1.757	0.083
Fl				
注射前	3.00 ± 1.66	3.06 ± 1.57	-1.265	0.206
注射后 2 周	1.68 ± 0.87	2.54 ± 1.44	-5.497	<0.001
注射后 4 周	0.68 ± 0.53	1.89 ± 1.14	-6.370	<0.001
注射后 3 月	0.18 ± 0.42	1.65 ± 0.90	-6.862	<0.001
注射后 6 月	0.30 ± 0.64	1.69 ± 1.10	-6.648	<0.001
Slit(mm)				
注射前	3.24 ± 1.26	3.3 ± 1.14	-1.000	0.321
注射后 2 周	4.93 ± 1.70	4.44 ± 1.57	4.047	<0.001
注射后 4 周	5.77 ± 1.61	4.93 ± 1.81	5.220	<0.001
注射后 3 月	5.21 ± 1.26	4.90 ± 1.47	2.150	0.035
注射后 6 月	4.89 ± 1.46	5.03 ± 1.62	-0.815	0.418

3 讨论

根据 2007 年国际泪膜和眼表协会在 DEWS I 报告中对干眼的定义,干眼是一组与泪液和眼表有关的多因素疾病,常见症状有眼部不适、视觉障碍及泪膜不稳定,常伴随泪膜渗透压的升高及眼表炎症的发生。2017 年,在 DEWS I 共识的基础上,国内外学者重新将干眼定义为以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病^[8-9]。其主要的病理生理机制是泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症与损伤及神经感觉异常。干眼的治疗原则是改善患者眼部不适症状和保护患者视功能,通过补充或恢复正常泪液成分、恢复眼表正常解剖结构及抑制眼表炎症,最终恢复泪膜稳态。治疗手段主要是刺激泪液分泌,补充替代性人工泪液,和减少泪液排出。

肉毒毒素 A 是一种相对分子量为 150000 的大分子蛋白毒素,由 1 条轻链和 1 条重链组成,重链能识别并与神经末梢突触前膜上的特异性受体结合,轻链能影响突触囊泡与突触前膜的融合,阻止乙酰胆碱等神经递质的释放,引起化学性去神经作用。

局部注射肉毒毒素 A 后,药物会弥散于肌肉组织中,并与神经肌肉接头的乙酰胆碱能前突受体进行有机结合,抑制神经突触接头传导的钙离子内流,抑制胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱,促使肌肉松弛麻痹,降低肌肉的收缩能力。这种作用在注射后数天内生效,维持 3~6 个月后消失。根据抗原性不同,目前已知的肉毒毒素有 8 种(A-H),已经进入商品化运用的是 A 型和 B 型,我国目前上市的只有 A 型^[10]。肉毒毒素 A 最早被引入到眼科是用来治疗斜视,后来适应症逐渐扩大,现在被更多地用于眼睑痉挛、眼周除皱等,但肉毒毒素用于治疗干眼症国内尚无报道。

根据本研究的结果,下泪小点周围眼轮匝肌注射肉毒毒素 A,可以改善干眼症的体征,这与国外一些研究结果一致^[11-12]。其改善干眼症原因可能是:注射后眼轮匝肌麻痹,肌肉收缩乏力导致瞬目时泪小管泵出眼泪的功能减弱,泪液排出减少,进而延长了眼泪在结膜囊滞留的时间;同时,由于下睑张力下降,下泪小点未能一直紧贴泪湖,暂时性泪小点外翻导致泪小管虹吸作用减弱,从而也进一步减少了泪液的排出;下泪小点周围注射肉毒毒素 A 后,下睑

张力下降,眼睑与眼球之间的剪切力下降,减小了眼睑对眼球的摩擦力,减轻了角膜、结膜上皮的摩擦和微创伤,改善了眼表炎症;泪液中含有各种溶菌酶等,随着泪液在结膜囊的滞留时间延长,能促进角膜上皮和眼表炎症修复。

Horwath - Winter 等^[4]的研究中,在应用肉毒毒素 A 眼轮匝肌注射治疗眼睑痉挛合并干眼症时,干眼症状和体征未得到任何改善,分析可能为:该研究中采用了上下睑同时注射肉毒毒素 A,存在上睑外侧的药物向泪腺扩散的风险,从而抑制泪液的产生。高伟等^[13]的动物实验也发现,小鼠泪腺注射肉毒毒素可成功创建动物干眼症模型。Salin 等^[14]研究证明,在上下睑同时注射肉毒毒素 A,会增加溢泪、化脓性结膜炎等风险,而仅在下睑注射则并发症减少,患者满意度提高。本研究中未发生严重不良反应,可能是因为充分考虑了注射部位和剂量的影响,因此在治疗中要应重视注射部位和注射剂量,以避免不良反应的发生。局部注射肉毒毒素 A 最常见和最严重的不良反应是注射后肌无力,以及毒素弥散引起的邻近的非靶肌肉麻痹,不良反应一般可逆。肉毒毒素 A 极少能通过局部注射扩散入循环系统,故而全身不良反应鲜有报道。

鉴于本研究的局限性,未能量化患者泪小管泪液排出功能和眼睑肌张力,由于样本量有限,未根据干眼症病情程度进行系统分类,随访时间间隔长,后期还需多中心、大样本临床试验研究眼睑内侧部注射肉毒毒素 A 治疗干眼症的副作用和疗效。同时本研究结果也显示,随着时间延长,眼轮匝肌注射肉毒毒素 A 对干眼症的优势逐渐消失,疗效并非永久有效,考虑到可能与肉毒毒素 A 的药代动力学有关^[10]。如何尽量延长药物疗效,降低重复注射频率也将成为下一步研究重点。

在眼睑内侧部注射肉毒毒素 A 可改善干眼症状和体征,为干眼症患者提供了一种新的选择。肉毒毒素 A 眼轮匝肌注射操作简单,可重复操作,副作用少。更好地理解肉毒毒素 A 在眼科治疗中的作用机制,有助于为患者提供微创的治疗方案,充分意识到肉毒毒素 A 可能产生的副作用,以及积极预防并发症的发生对疗效至关重要。后期我们将根据患者干眼症严重程度、干眼症病因,确定更加个性化、精细化注射剂量、浓度和频率。

参考文献:

[1] 张正,李银花,丁亚丽,等. 干眼症的发病机制及治疗

现状[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2014, 4(2): 44 - 46.

[2] 麻凯,李青松,张振永,等. 干眼症的物理治疗研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(4): 660 - 663.

[3] Arlt F. Über den Thränen Schlauch[J]. Arch Ophthalmol, 1855, 1: 135 - 160.

[4] Horwath - Winter J, Bergloeff J, Floegel I, et al. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(1): 54 - 56.

[5] Isshiki Y, Ishikawa H, Mimura O. Changes in ocular higher - order aberrations following botulinum toxin treatment in patients with blepharospasm; BTX improves dry eye in patients with BEB[J]. Jpn J Ophthalmol, 2016, 60(6): 486 - 491.

[6] Fouda SM, Mattout HK. Comparison between botulinum toxin A injection and lacrimal punctal plugs for the control of post - LASIK dry eye manifestations: A prospective study[J]. Ophthalmol Ther, 2017, 6(1): 167 - 174.

[7] Sahlin S, Linderth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye[J]. Dev Ophthalmol, 2008, 41: 187 - 192.

[8] 马佰凯,刘容均,齐虹. 基于国际干眼新共识的干眼研究进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2018, 8(1): 36 - 43.

[9] Clayton JA. Dry eye[J]. N Engl J Med, 2018, 378(23): 2212 - 2223.

[10] 肉毒毒素治疗应用专家组,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J].《中华神经科杂志》,2018,51(10): 779 - 786.

[11] Diel RJ, Kroeger ZA, Levitt RC, et al. Botulinum toxin A for the treatment of photophobia and dry eye[J]. Ophthalmology, 2018, 125(1): 139 - 140.

[12] Choi MG, Yeo JH, Kang JW, et al. Effects of botulinum toxin type A on the treatment of dry eye disease and tear cytokines[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(2): 331 - 338.

[13] 高伟,程燕,吴洁,等. 肉毒杆菌 B 诱导大鼠干眼模型中泪腺 Lacritin 蛋白表达的研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(1): 21 - 24.

[14] Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, et al. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage[J]. Am J Ophthalmol, 2000, 129(4): 481 - 486.

(收稿日期:2019 - 04 - 25;修回日期:2019 - 07 - 12)