

A型肉毒毒素治疗特发性眼睑痉挛的研究进展

姜静怡*, 李 蒙, 邓雪娟, 李紫菀

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月15日

摘 要

良性特发性眼睑痉挛(Benign Essential Blepharospasm, BEB)是常见的局灶性颅肌肌张力障碍之一,其特征是不自主的、反复发作的眼轮匝肌和眼周其他肌肉阵挛性痉挛。因其病因病机尚无统一说法,目前无明确的治愈方法。A型肉毒杆菌毒素(Botulinum Toxin type A, BoNT-A)是治疗BEB的一线药物,在临床应用广泛。本篇对BEB的病因与发病机制,以及BoNT-A治疗BEB的作用机理与临床应用进展进行综述。

关键词

A型肉毒毒素, 良性特发性眼睑痉挛, 综述

Research Progress of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Benign Essential Blepharospasm

Jingyi Jiang*, Meng Li, Xuejuan Deng, Ziwan Li

Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 15th, 2023

Abstract

Benign Essential Blepharospasm (BEB) is a common one of the focal cranial muscle dystonia, characterized by involuntary, repeated attacks of the orbicularis oculi muscle and other eye week myoclonic seizures. Because of its etiology and pathogenesis has not been unified, there is no clear cure. Botulinum Toxin type A (BoNT-A) is a first-line drug in the treatment of BEB and has been widely used in clinic. This paper reviews the etiology and pathogenesis of BEB, as well as the mechanism of action and clinical application of BoNT-A in treating BEB.

*通讯作者。

Keywords

Botulinum Toxin Type A, Benign Essential Blepharospasm, Summary

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

良性特发性眼睑痉挛(Benign Essential Blepharospasm, BEB)是常见的局灶性颅肌肌张力障碍之一[1]。一项横跨 8 个欧洲国家的多中心研究显示[2], BEB 的患病率约为 36 例/百万人, 发病情况女性多于男性[3], 60 岁为老年女性的发病高峰, 这可能与更年期有关。其特征是[3]不自主的、反复发作的眼轮匝肌和眼周其他肌肉阵挛性痉挛, 导致眼睑不自主闭合, 可伴随出现眨眼频率增加和开眼睑失用症, 典型累及双侧眼轮匝肌, 少数单侧发病。因其病因病机尚无统一说法, 目前无明确的治愈方法。A 型肉毒杆菌神经毒素(Botulinum Toxin type A, BoNT-A)是治疗 BEB 的一线药物[4], 超过 90%的有效率使眼睑痉挛成为 BoNT-A 最成功的适应症之一[5]。本篇对 BEB 的病因与发病机制, 以及 BoNT-A 治疗 BEB 的作用机理与临床应用进展进行综述。

2. BEB 的病因

超过 25%的 BEB 患者家族中, 有曾患肌张力障碍相关疾病的家庭成员这一事实[3], 使越来越多的研究者开始关注 BEB 患者的遗传倾向。在对 20 例中国 BEB 患者进行 151 个运动障碍相关的基因测序分析发现[6], 部分基因尤其是 SYNE1 和 CIZ1 的突变可能与 BEB 的易感性有密切关联。结合样本量为 1325 例亚洲 BEB 患者的流行病学调查显示[7], 城市化水平、工作压力、睡眠程度和部分基础病(包括精神障碍、眼部疾病、帕金森等)均为 BEB 的可能危险因素。综合考虑, 可以将 BEB 定义为一种多因素疾病[3], 包括基因突变和环境因素等共同作用, 达到疾病的发病阈值, 引起发病。

3. BEB 的发病机制

BEB 的发病机制尚不明确, 推测其病理生理机制的研究种类多样, 广泛的认为与基底神经节损伤及多巴胺等神经递质紊乱有关, 各种原因引起胆碱能神经过度活跃或是脑皮质抑制性降低, 导致眼轮匝肌过度激活, 具体包括:

3.1. 基底节区器质性功能障碍

当前多数学者认为 BEB 的发病, 可能与基底神经节损伤有关[8], 脑内基底节中黑质纹状体通路异常, γ -氨基丁酸能神经元功能低下, 使多巴胺递质生成减少或多巴胺能受体超敏, 与多巴胺相拮抗的胆碱能神经相对活跃, 最终导致眼轮匝肌过度激活。许多对比健康人与 BEB 患者基底节区结构的研究, 也观察到相应改变。Etgen 等人研究中[9], 借助磁共振加权成像观察到, BEB 患者双侧壳核灰质增加, 显示出更强的激活, 推测基底节部壳核的变化可能与 BEB 发病有关; Suzuki 等人[10]也检测到 BEB 患者丘脑葡萄糖代谢增加这一事实。以上学者的研究均可以支持基底节区的异常与 BEB 的产生有密切关系。

半数以上的患者在 BEB 发病 5 年内, 肌张力问题会扩散到其他的颅外肌肉[11], 以眼睑痉挛和口下颌肌张力障碍同时出现最为常见(Meige 综合征), 该病的发病机制也符合基底神经节损害学说。

3.2. 大脑皮层的结构与功能发生变化

通过影像学设备观察 BEB 患者[9], 与正常人对比可发现患者左侧顶下小叶中灰质减少, 并且经线性回归分析得出, 顶叶灰质减少与 BEB 的持续时间相关, 可以推测 BEB 的发病可能与大脑皮质结构改变有关。

BEB 患者的大脑皮质功能, 也可以通过功能性磁共振成像进行评估。与健康受试者相比, 在自发的眨眼动作时, BEB 患者前视觉皮层、前扣带皮层、初级运动皮层、丘脑中央区域和上小脑呈现出更大的激活[12], 代表连接视觉皮层、边缘系统、辅助运动皮层、小脑和支配眶周肌肉的核上运动通路的过度活跃可能会导致 BEB 的产生。一项对比原发性眼睑痉挛患者与健康人全脑功能网络连接的研究发现[13], BEB 患者的右侧上顶叶存在功能连接强度和连接数量的减少, 虽然这种现象不具有特异性, 但是在未来的研究中可以通过补充相关纵向研究, 继续探索 BEB 的可能机制。

大脑皮层的结构与功能发生变化均为 BEB 的可能机制, 这种变化被认为是一起发生的, 最终导致神经递质分泌失调, 引起眼睑痉挛。

3.3. 三叉神经角膜反射过度兴奋

角膜反射是一种生理反应, 由两个阶段组成: ① R1 期从角膜刺激开始, 将信号通过三叉神经的眼支传递到脑干中的三叉神经核, 到达三叉神经核后, 信号被发送到双侧面神经核; ② R2 期将面神经核接受的刺激信号沿面神经分支, 传递给表情肌, 引起肌肉收缩。与健康受试者相比[14], BEB 患者的角膜反射表现出更强烈的 R2 期。研究者分析三叉神经瞬目反射的兴奋性增强[15], 可能是大脑黑质致密部中多巴胺细胞的缺失所导致。

40%~60% 的 BEB 患者在眼睑痉挛发生之前会出现角膜结膜炎、睑缘炎等眼科症状[16], 间接证明眼部原发病与增加眼睑痉挛的风险之间存在关联。由于眼部原发病的影响, 角膜反射无法正常调节导致三叉神经过度兴奋, 发展成不自主的眼睑闭合的。这也可以成为推测“继发性眼睑痉挛”发病机制的证据。要注意的是, 对于继发性的 BEB 患者, 当基础疾病得到适当治疗时病情会得到改善。

4. BoNT-A 治疗 BEB 的作用机理

4.1. BoNT-A 治疗 BEB 的经典作用机理

肉毒杆菌毒素是由一条重链(H 链)和一条轻链(L 链)通过与辅助蛋白(血凝素和非血凝素)结合组成的双链多肽, 具有强力的神经毒性。其中, 辅助蛋白有助于中和抗体的形成, 起保护作用; 神经毒素表达毒性功能。BoNT-A 是肉毒毒素在临床上最常用的一种(A~G, 共 7 种), BoNT-A 经注射进入体内后, H 链与神经肌肉接头处的突触前膜结合, 使 L 链胞饮性内转, 进入神经元胞质, 发挥神经毒性, 特异性切割神经突触相关 SNARE 蛋白的 SNAP 25 位点[17], 干扰细胞外的钙离子进入神经元, 抑制胞吐过程, 减少神经肌肉接头处神经递质的释放[18] [19] [20], 从而引起眼周肌肉迟缓性麻痹。

4.2. BoNT-A 治疗 BEB 的其他作用机理

除上述经典的化学去神经支配效应外, BoNT-A 还可以① 作用于感觉神经末梢[21], 抑制感觉神经的周围神经递质和炎症介质的释放, 减少刺激输入, 这也侧面支持三叉神经角膜反射过度兴奋导致眼睑痉挛的相关机制; ② 不仅影响肌肉外的化学物质, 还作用于肌肉纺锤波上[22], 可以从肌肉的肌丝内阻断肌纤维, 从而阻抑肌肉收缩; ③ 有动物研究表明[23], BoNT-A 能够被中枢神经元和运动神经元逆行运输, 而作用于中枢神经系统。然而, 还没有证据证实 BoNT-A 能穿透人类的血脑屏障, 其对人体中枢

系统的影响仅作为可能机制，需要进一步验证。

5. BoNT-A 治疗 BEB 的临床应用进展

5.1. 有效性

研究已证实使用 BoNT-A 的 BEB 患者生活质量有所改善[24]，BoNT-A 也成为美国神经病学学会治疗 BEB 的推荐药物[4]，其有效性被普遍认可。BoNT-A 在注射后 2~7 d 方可起效，随着时间推移，神经末梢恢复胞吐，与肌肉重新建立联系，显示出 BoNT-A 的消退反应，加上在麻痹期间新生的突触加速其复原过程，故在 3~4 个月后肌肉麻痹退去[14]，新生的突触也会随着原始突触的恢复而回归。因此，大多数的患者需要重复注射。Duarte GS 等人[17]分析三个多中心随机对照试验，在纳入的 313 例 BEB 患者中，并未发现他们在最佳治疗时间间隔和剂量的共性。故学者们在日后可以丰富相关研究，找到 BoNT-A 治疗 BEB 的用药规律。

BoNT-A 在使用前，需用 0.9%生理盐水的稀释，配制的比例很多，不同的浓度可能会影响 BoNT-A 在特定肌肉的扩散，但似乎不会干预疗效[25]，仍需更多的临床试验来探讨不同配制方案对 BEB 患者眼周肌肉的影响。

5.2. 安全性

目前，国内外关于 BoNT-A 治疗 BEB 的临床研究中，均表现良好的耐受性和安全性，仅有少数病例报道效果欠佳或出现副作用。在关于相对少数的不良事件中，以上睑下垂和视力不佳最为常见，一般均可以在几周内恢复[26]。

为预防副作用的产生，就需要严格控制 BoNT-A 的剂量与注射部位。一项回顾性分析中[26]，总结 BoNT-A 治疗 BEB 常见初始剂量为 1.25~2.5 U/部位，看到最小的副作用计量为 5 U/部位，剂量大于 10 U/部位通常不会产生更好的疗效。随着反复注射的次数增多，治疗剂量是否需要增减，还有待进一步研究[27]。在选择注射部位时，要注意避开眉毛中线以下，上眼睑的部位，以避免提上睑肌无力引起上睑下垂。同样地，要避开鼻梁附近的内下眼睑处，防止 BoNT-A 扩散到下斜肌引起的复视。

6. 结语

BEB 是局灶性肌张力障碍最常见的形式[1]，可以极大地阻碍视力，甚至导致功能性失明，限制患者的工作和自理能力，目前其发病机制仍不明确，需要学者补充相关纵向研究，继续深入探讨。BoNT-A 可以通过减少肌肉不自主的异常运动来减轻眼睑痉挛，广泛应用于治疗 BEB，其有效性和安全性均有保障。研究者在日后的实践中，仍需细化治疗方案，分析稀释浓度与疗效的关系，确定最佳治疗间隔与剂量。

参考文献

- [1] Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S.B., *et al.* (2013) Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update. *Movement Disorders*, **28**, 863-873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- [2] The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group (2000) A Prevalence Study of Primary Dystonia in Eight European Countries. *Journal of Neurology*, **247**, 787-792. <https://doi.org/10.1007/s004150070094>
- [3] Defazio, G., Hallett, M., Jinnah, H.A., Conte, A. and Berardelli, A. (2017) Blepharospasm 40 Years Later. *Movement Disorders*, **32**, 498-509. <https://doi.org/10.1002/mds.26934>
- [4] Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., *et al.* (2016) Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **86**, 1818-1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>

- [5] Bhidayasiri, R., Cardoso, F. and Truong, D.D. (2006) Botulinum Toxin in Blepharospasm and Oromandibular Dystonia: Comparing Different Botulinum Toxin Preparations. *European Journal of Neurology*, **13**, 21-29. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01441.x>
- [6] Dong, H., Luo, Y., Fan, S., et al. (2019) Screening Gene Mutations in Chinese Patients with Benign Essential Blepharospasm. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1387. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01387>
- [7] Sun, Y., Tsai, P.-J., Chu, C.-L., Huang, W.-C. and Bee, Y.-S. (2018) Epidemiology of Benign Essential Blepharospasm: A Nationwide Population-Based Retrospective Study in Taiwan. *PLOS ONE*, **13**, e0209558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209558>
- [8] 赵晶晶. 良性特发性眼睑痉挛的研究与治疗新进展[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(11): 1147-1150.
- [9] Etgen, T., Mühlau, M., Gaser, C. and Sander, D. (2006) Bilateral Grey-Matter Increase in the Putamen in Primary Blepharospasm. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **77**, 1017-1020. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.087148>
- [10] Suzuki, Y., Mizoguchi, S., Kiyosawa, M., et al. (2007) Glucose Hypermetabolism in the Thalamus of Patients with Essential Blepharospasm. *Journal of Neurology*, **254**, 890-896. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0468-5>
- [11] Pandey, S. and Sharma, S. (2017) Meige's Syndrome: History, Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis and Treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, **372**, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.053>
- [12] Baker, R.S., Andersen, A.H., Morecraft, R.J. and Smith, C.D. (2003) A Functional Magnetic Resonance Imaging Study in Patients with Benign Essential Blepharospasm. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, **23**, 11-15. <https://doi.org/10.1097/00041327-200303000-00003>
- [13] 严志聪, 郭耀敏, 刘颖, 欧紫琳, 刘刚. 原发性眼睑痉挛患者脑网络中心度改变研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(9): 536-539.
- [14] 王喜喜, 万新华. 眼睑痉挛的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(5): 404-408+413.
- [15] 蒋怡, 周华祥, 陈家利, 等. 特发性眼睑痉挛的中西医治疗进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29(5): 424-427.
- [16] Conte, A., Berardelli, I., Ferrazzano, G., et al. (2016) Non-Motor Symptoms in Patients with Adult-Onset Focal Dystonia: Sensory and Psychiatric Disturbances. *Parkinsonism & Related Disorders*, **22**, S111-S114. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.001>
- [17] Duarte, G.S., Rodrigues, F.B., Marques, R.E., et al. (2020) Botulinum Toxin Type A Therapy for Blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, Article ID: CD004900. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004900.pub3>
- [18] Zanetti, G., Azarnia Tehran, D., Pirazzini, M., et al. (2015) Inhibition of Botulinum Neurotoxins Interchain Disulfide Bond Reduction Prevents the Peripheral Neuroparalysis of Botulism. *Biochemical Pharmacology*, **98**, 522-530. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.09.023>
- [19] Durand, P.D., Couto, R.A., Isakov, R., et al. (2016) Botulinum Toxin and Muscle Atrophy: A Wanted or Unwanted Effect. *Aesthetic Surgery Journal*, **36**, 482-487. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv208>
- [20] 童庭辉, 黄文博, 侯海鑫, 黄丽容. 两种稀释度 A 型肉毒毒素治疗腋臭的疗效比较研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(2): 220-223.
- [21] Matak, I. and Lacković, Z. (2014) Botulinum Toxin A, Brain and Pain. *Progress in Neurobiology*, **119-120**, 39-59. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.06.001>
- [22] Rosales, R.L. and Dressler, D. (2010) On Muscle Spindles, Dystonia and Botulinum Toxin. *European Journal of Neurology*, **17**, 71-80. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03056.x>
- [23] Antonucci, F., Rossi, C., Gianfranceschi, L., Rossetto, O. and Caleo, M. (2008) Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A. *Journal of Neuroscience*, **28**, 3689-3696. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0375-08.2008>
- [24] Tang, M., Li, W., Ji, F., et al. (2019) Impact of Botulinum Toxin Injections on Quality of Life and Self-Esteem in Patients with Blepharospasm. *Psychology, Health & Medicine*, **24**, 513-518. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1549740>
- [25] Boyle, M.H., McGwin Jr., G., Flanagan, C.E., Vicinanza, M.G. and Long, J.A. (2009) High versus Low Concentration Botulinum Toxin A for Benign Essential Blepharospasm: Does Dilution Make a Difference? *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **25**, 81-84. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31819946c4>
- [26] Hassell, T.J.W. and Charles, D. (2020) Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. *Toxins*, **12**, Article No. 269. <https://doi.org/10.3390/toxins12040269>
- [27] Dabrowski, E., Bonikowski, M., Gormley, M., et al. (2018) AbobotulinumtoxinA Efficacy and Safety in Children with Equinus Foot Previously Treated with Botulinum Toxin. *Pediatric Neurology*, **82**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.12.013>