

·论著·

·斜视临床研究·

# 无需肌电仪引导的肉毒素联合或不联合透明质酸钠内直肌注射治疗外伤性外展神经麻痹

陈静嫦 邓大明 康瑛 林小铭 吴河坪 颜建华 麦光焕

**【摘要】** 目的 探讨无需肌电仪引导的A型肉毒素(BTA)联合或不联合透明质酸钠注射治疗外伤性外展神经麻痹的有效性及安全性。**方法** 前瞻性随机对照临床研究。采用抽签法将入选的27例年龄 $\geq 16$ 岁病程 $< 6$ 个月的外伤性外展神经麻痹患者随机分成2组,A组无需肌电仪引导直视下行患眼内直肌注射0.05 ml BTA 2.5~7.5 U联合透明质酸钠;B组无需肌电仪引导直视下行患眼内直肌注射0.03 ml BTA溶液2.5~7.5 U。分别于注射前、注射后2周、6个月测定患者斜视度、眼球运动功能及睑裂大小。数据采用配对 $t$ 检验、独立样本 $t$ 检验和卡方检验。**结果** 2组患者在注射后2周均出现斜视度明显下降( $t=8.75, 8.79, P$ 均 $< 0.01$ );A、B组的治愈率分别为62%及71%,2组比较差异没有统计学意义( $\chi^2=0.297, P>0.05$ );A、B组均未出现并发性上睑下垂及垂直斜视。**结论** 无需肌电仪引导的肉毒素联合或不联合透明质酸钠注射均能有效治疗外伤性外展神经麻痹,而且有良好的安全性。

**【关键词】** 肉毒毒素类; 外展神经麻痹; 肌电仪; 透明质酸; 手术后并发症

**Botulinum toxin injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography for the treatment of traumatic sixth nerve palsy** CHEN Jing-chang, DENG Da-ming, KANG Ying, LIN Xiao-ming, WU He-ping, YAN Jian-hua, MAI Guang-huan. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: MAI Guang-huan, Email: ghm44@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography for the treatment of traumatic sixth nerve palsy. **Methods** In this prospective, comparative, interventional case series, 27 patients with traumatic sixth nerve palsy who was older than 16 years old and presented within 6 months of trauma were randomly divided into 2 groups by drawing lots. In group A, 13 cases were treated with an injection of 2.5–7.5 U BTA combined with sodium hyaluronate in the antagonist medial rectus muscle. In group B, 14 cases were treated with an injection of 2.5–7.5 U BTA solution alone in the antagonist medial rectus muscle. Electromyography was not used in the study. All patients were evaluated preoperatively and 2 weeks and 6 months following the injections. Data were analyzed using paired  $t$  test, independent  $t$  test and chi-square test. **Results** The size of deviation was significantly reduced 2 weeks following the injections in both groups ( $t=8.75, P<0.01$  in group A,  $t=8.79, P<0.01$  in group B). The recovery rate in groups A and B were 62% and 71% respectively, which had no statistical significance ( $\chi^2=0.297, P>0.05$ ). No ptosis or vertical deviation was encountered in both groups. **Conclusion** BTA injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography demonstrated effectiveness and safety in the treatment of traumatic sixth nerve palsy.

**【Key words】** Botulinum toxins; Traumatic sixth nerve palsy; Electromyography; Hyaluronate acid; Postoperative complications

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.09.005

作者单位:510060 广州,中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者:麦光焕,Email:ghm44@163.com

多个研究表明,内直肌注射 A 型肉毒素 (botulinum toxin type A, BTA) 是早期治疗外伤性外展神经麻痹的有效手段<sup>[1-3]</sup>。传统的内直肌注射 BTA 需在肌电仪引导下进行,注射部位一般在肌止端后 25 mm<sup>[4]</sup>,以使药物能准确进入神经肌肉接头密集分布的肌腹并产生化学去神经支配的作用。本研究认为肌电仪引导下的注射部位偏后(靠近肌锥),不仅在注药时药液容易向邻近的肌肉扩散引起肌肉麻痹,而且非直视下注射也增加了操作的难度。基于 BTA 注射引起邻近肌肉麻痹提示肉毒素可能通过肌腹以外的神经肌肉接头起效,以及我们前期的动物实验显示 BTA 联合透明质酸钠注射后仍保留较好的生物活性<sup>[5]</sup>,并在注射后呈局限性分布等特点<sup>[6]</sup>,本研究拟通过改良肉毒素的注药方式,无需肌电仪引导以简化操作,将注射部位前移至肌止端后 6~10 mm,或联合透明质酸钠注射以减少药液向邻近肌肉扩散从而减少并发症的发生,并进行临床观察。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选标准:年龄 ≥ 16 岁;外伤性外展神经麻痹。剔除标准:合并眼眶骨折;病程超过 6 个月;曾接受手术或肉毒素治疗。

选取 2006 年 8 月至 2011 年 10 月就诊于我院斜视专科门诊并符合入选标准的患者 27 例,采用抽签法随机分成 2 组:A 组无需肌电仪引导直视下行患眼内直肌注射 BTA 2.5~7.5 U 联合透明质酸钠共 0.05 ml; B 组无需肌电仪引导直视下行患眼内直肌注射 0.03 ml BTA 溶液 2.5~7.5 U。参考文献报道<sup>[1,7]</sup>及结合前期临床观察结果,根据患者外直肌运动不足的程度给予不同剂量的肉毒素,外展不足 ≤ -2 注射肉毒素 2.5 U,外展不足 -3~-4 注射肉毒素 5 U,外展不足 > -4 注射肉毒素 7.5 U。患者在治疗前均签署知情同意书。本研究方案取得中山大学中山眼科中心伦理委员会同意。

### 1.2 BTA 溶液及 BTA 与透明质酸钠混合液的制备

用生理盐水将 BTA(A 型肉毒素,兰州生物制品公司,卫药准字(兰)S-01 号)稀释成不同浓度,然后按 1:3 体积比将 BTA 溶液与透明质酸钠(1.7%医用透明质酸钠凝胶,山东正大福瑞达制药有限公司)进行混合,在透明质酸钠的原装注射器中进行负压混合,置于 4℃ 冰箱保存 40 min,配备成不同浓度的 BTA 与透明质酸钠混合液(见表 1)。上述方法取得的 BTA 与透明质酸钠混合液的药物分布均匀性在我们前期研究中采用 <sup>125</sup>I 标记技术得到了证实。为

表 1 BTA 溶液及其与透明质酸钠混合液的制备

药物	BTA (U)	生理盐水 (ml)	透明质酸钠 (ml)
BTA 溶液(2.5 U/0.03 ml)	100	1.2	-
BTA 溶液(5 U/0.03 ml)	100	0.6	-
BTA 溶液(7.5 U/0.03 ml)	100	0.4	-
BTA+透明质酸钠(2.5 U/0.05 ml)	100	0.5	0.3
BTA+透明质酸钠(5 U/0.05 ml)	100	0.25	0.3
BTA+透明质酸钠(7.5 U/0.05 ml)	100	0.17	0.3

注:BTA 与透明质酸钠混合液的制备方法为抽取 0.1 ml 相应浓度 BTA 溶液后与 0.3 ml 透明质酸钠进行混合

使注射剂量更为精确,每例患者采用单独的备好剂量的注射器进行注射。以上药物配制由同一医生负责,在注射前进行无菌操作。

### 1.3 注药方法

先予爱尔卡因表麻药点眼 3 次,1%肾上腺素点眼 1 次。置入开睑器,嘱患者向注射肌肉的相反方向注视,显微有齿镊辅助固定眼球,采用破囊针头,于角膜缘后相当于肌止线位置进针,针尖斜面向上,进针后沿肌肉走向进针约 6~10 mm,缓慢注药,留针 5~10 s 后拔出。根据需要,注射相应剂量的 BTA 溶液或 BTA 与透明质酸钠混合液。以上操作均为同一医生。

### 1.4 观察时间、观察指标和评价标准

在注药前 1 d,注药后 2 周、6 个月观察患者症状、视力、裂隙灯、眼底、视远的斜视度(三棱镜+遮盖或 Krimsky)、眼球运动和睑裂大小。患者症状包括复视和异物感等不适,复视消失是指第一眼位的重影消失。外直肌运动功能的检查与判断:0 为正常,单眼外转时角膜外侧缘到达外眦角;-1 为单眼外转达正常外转范围的 75%;-2 为单眼外转达正常外转范围的 50%;-3 为单眼外转达正常外转范围的 25%;-4 为单眼外转至中线;-5 为单眼外转不过中线<sup>[8]</sup>。-4 或 -5 为完全性麻痹,-1~-3 为不完全性麻痹。并发性上睑下垂的分级:P0(正常)为和用药前相比,睑裂宽度没有变化;P1(轻度)为和用药前相比,睑裂宽度减少 2~3 mm;P2(中度)为和用药前相比,睑裂宽度减少 >3 mm,不影响视力;P3(显著)为睑裂宽度显著减少,视力下降;P4(严重)为完全闭合,视力下降<sup>[9]</sup>。并发性垂直斜视的分级:轻度为 5<sup>Δ</sup>~10<sup>Δ</sup>;中度为 10<sup>Δ</sup>~20<sup>Δ</sup>;重度为 >20<sup>Δ</sup>。正位标准:视远斜视度 ≤ 10<sup>Δ</sup>。治愈标准:末次注药后 6 个月第一眼位重影消失,而且视远斜视度 ≤ 10<sup>Δ</sup><sup>[10]</sup>。

### 1.5 统计学方法

前瞻性随机对照临床研究。采用统计软件 SPSS 19.0 进行分析。治疗前与治疗 2 周的视远

斜视度比较采用配对  $t$  检验; 2 组患者的年龄、发病至首次注射时间间隔及术前斜视度的比较采用独立样本  $t$  检验; 2 组患者治愈率、用药后 2 周的正位率及复视消失率的比较、性别构成比、单双侧麻痹构成比及麻痹程度构成比的比较采用卡方检验。以  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

共 27 例患者纳入研究, 临床资料见表 2, 2 组患者在发病年龄、性别构成比、麻痹程度构成比、单双侧发病构成比、发病至首次注射治疗时间间隔差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。27 例患者共接受 32 次注射治疗, 其中 A 组有 2 例接受二次注射, B 组有 3 例接受二次注射。

表 2 2 组患者临床资料的比较

临床资料	A(n=13)	B(n=14)	$t/\chi^2$ 值	P 值
发病年龄(岁)	34.1±13.1	32.7±10.5	0.299	>0.05
发病至治疗间隔(月)	2.6±1.6	2.5±1.6	0.113	>0.05
注射前斜视度( $^\Delta$ )	34.2±17.3	32.6±14.1	0.262	>0.05
男性(%)	77	72	0.106	>0.05
不完全麻痹(%)	62	64	0.022	>0.05
单侧麻痹(%)	92	100	1.118	>0.05

注: A 组为肉毒素联合透明质酸钠, B 组为肉毒素不联合透明质酸钠

2 组患者于用药后 2 周的斜视度较用药前下降, 差异有统计学意义 ( $t=8.75, 8.79, P$  均  $< 0.01$ ), 用药后 2 周 2 组患者的正位率分别为 69% 及 71%, 第一眼位复视消失率分别为 38% 及 36% (见表 3), 表明无肌电仪引导的肉毒素联合或不联合透明质酸钠注射均能早期改善外伤性外展神经麻痹患者的眼位及症状。末次注药后 6 个月的 A、B 组的治愈率分别为 62% 及 71% (见表 3), 2 组比较差异没有统计学意义 ( $\chi^2=0.297, P > 0.05$ )。

表 3 2 组患者的疗效观察

疗效指标	A 组(n=13)	B 组(n=14)	$\chi^2$ 值	P 值
用药后 2 周正位率(%)	69	71	0.016	>0.05
用药后 2 周复视消失率(%)	38	36	0.022	>0.05
治愈率(%)	62	71	0.297	>0.05

注: A 组为肉毒素联合透明质酸钠, B 组为肉毒素不联合透明质酸钠

2 组患者注药后均未出现并发症性上睑下垂及垂直斜视; 视力及眼底均未受影响; 2 例患者出现结膜下出血, 1~2 周后出血吸收。

## 3 讨论

外展神经麻痹是后天性眼外肌麻痹的最常见类型<sup>[1]</sup>, 其中外伤性外展神经麻痹较为常见。外伤性外

展神经麻痹有自愈可能, 关于自愈率各家报道不一, 从 12% 到 73%<sup>[12-13]</sup>, 因此, 患者需在外伤后 6~8 个月才能确定是否需要和进行手术治疗。在此期间, 患儿可能因斜视导致弱视或破坏双眼单视功能, 成年患者的重影和斜视外观则给其带来困扰, 而 BTA 有助于短期内改善眼位, 促进融合, 保护患儿视功能, 改善成人患者的复视症状和斜视外观<sup>[7-8]</sup>。另外, 有学者认为肉毒素治疗急性外展神经麻痹优于保守治疗, 可以降低外展神经麻痹的手术治疗率及减少手术量<sup>[1, 3, 8]</sup>。因此, BTA 不失为治疗外伤性外展神经麻痹的有效手段。但是, 传统的肉毒素注射治疗不仅有较高的并发症性上睑下垂及垂直斜视的风险 (24%~55.5%<sup>[14]</sup>), 而且需要长达 5 cm 的专用针头和肌电仪, 增加了注射操作的困难以及患者的紧张感, 本研究拟通过改良肉毒素的传统注射方式减少并发症及简化操作, 并进行临床疗效及安全性的观察。

本研究结果显示, 无需肌电仪引导肉毒素联合或不联合透明质酸钠对外伤性外展神经麻痹均有较好疗效, 一方面肉毒素注射治疗后 2 周患者的复视症状及眼位得到明显改善, 另一方面对外伤性外展神经麻痹的治愈率与传统注射途径相当<sup>[1, 3, 15]</sup>。因此, 本研究表明无需肌电仪引导在内直肌肌止端后约 6~10 mm 注射肉毒素治疗外伤性外展神经麻痹是可行而有效的, 这与其他 2 个类似的研究结果相似<sup>[7, 16]</sup>, 其机制可能是肉毒素通过眼外肌前部的长球层肌纤维扩散到后部的眶层肌纤维起效<sup>[17]</sup>。由于注射部位提前至近直视下进行, 故无需肌电仪引导, 大大简化了操作。另外, 肉毒素联合透明质酸注射并未延长或增强肉毒素的作用, 估计与注射后的肉毒素生物活性很快随着温度的改变而降低有关。

无需肌电仪引导的肉毒素联合或不联合透明质酸钠注射治疗外伤性外展神经麻痹均未出现并发症性上睑下垂或垂直斜视, 明显低于传统注射方法, 更有利于患者复视的消除和双眼视功能的恢复。并发症的降低估计与注射部位提前且远离肌锥、局部注射药液容积减少以及联合透明质酸钠有关, 上述机制均限制了药液向邻近肌肉扩散, 有助于降低并发症的发生。与我们过去的无需肌电仪引导肉毒素联合或不联合透明质酸钠治疗先天性内斜视研究结果不同的是<sup>[18]</sup>, 肉毒素联合或不联合透明质酸钠均可有效降低并发症的发生, 而且两者差异没有显著性, 这可能与成人眼球增大、眼眶变深, 即前部眼外肌与肌锥的距离拉远有关。也就是说, 对成人来说, 将注射部位提前以及将注射药液容积减少即可有效减少并发症, 无需联合透明质酸钠。

综上所述, 无需肌电仪引导的肉毒素联合或不联合透明质酸钠治疗外伤性外展神经麻痹, 不仅简化了传统操作, 而且显示了较好的疗效和安全性, 2 种方法的疗效和安全性相当。对成人外伤性外展神经麻痹患者而言, 不联合透明质酸钠的非肌电仪引导肉毒素注射治疗将更为简易和实用。

参考文献:

[1] Hung HL, Kao LY, Sun MH. Botulinum toxin treatment for acute traumatic complete sixth nerve palsy. *Eye*, 2005, 19:337-341.

[2] Merino P, Gómez de Liaño P, Villalobo JM, et al. Etiology and treatment of pediatric sixth nerve palsy. *J AAPOS*, 2010, 14:502-505.

[3] Chuenkongkaew W, Dulayajinda D, Deetae R. Botulinum toxin treatment of the sixth nerve palsy: an experience of 5-year duration in Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2001, 84:171-176.

[4] Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 1980, 87:1044-1049.

[5] 陈静嫦, 麦光焕, 余新平, 等. A 型肉毒杆菌毒素水凝胶去神经支配作用的定量研究. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24:104-107.

[6] 陈静嫦, 麦光焕, 余新平, 等. 兔眼内直肌注射肉毒杆菌毒素水凝胶的药物分布. *眼科新进展*, 2007, 27:193-195.

[7] Kao LY, Chao AN. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2003, 40:27-30.

[8] Scott AB, Kraft SP. Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology*, 1985, 92:676-683.

[9] Christine L, Burns CL, Gammon JA, et al. Ptosis associated

with botulinum toxin treatment of strabismus and blepharospasm. *Ophthalmology*, 1986, 93:1621-1627.

[10] Holmes JM, Beck RW, Kip KE, et al. Predictors of nonrecovery in acute traumatic sixth nerve palsy and paresis. *Ophthalmology*, 2001, 108:1457-60.

[11] Tiffin PA, MacEwen CJ, Craig EA, et al. Acquired palsy of the oculomotor, trochlear and abducens nerves. *Eye*, 1996, 10:377-384.

[12] Mutyala S, Holmes JM, Hodge DO, et al. Spontaneous recovery rate in traumatic sixth-nerve palsy. *Am J Ophthalmol*, 1996, 122:898-899.

[13] Holmes JM, Droste PJ, Beck RW. The natural history of acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*, 1998, 2:265-268.

[14] Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 15:2:CD006499.

[15] Holmes JM, Beck RW, Kip KE, et al. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*, 2000, 4:145-149.

[16] 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 AAPOS*, 2008, 12:259-262.

[17] Spencer RF, McNeer KW. Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. Structural alterations in orbital, singly innervated muscle fibers. *Arch Ophthalmol*, 1987, 105:1703-1711.

[18] Chen J, Deng D, Zhong H, et al. Botulinum toxin injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography for the treatment of infantile esotropia: a pilot study. *Eye*, 2013, 27:382-386.

(收稿日期:2013-05-06)

(本文编辑:季魏红,毛文明)

·读者·作者·编者·

医学名词术语规范(眼科学 8)

规范名词	英文名	曾用名(已淘汰)
埃迪瞳孔	Adie pupil	强直性瞳孔(tonic pupil)
哈钦森瞳孔	Hutchinson pupil	郝秦生瞳孔
人工瞳孔	artificial pupil	人造瞳孔
终位性眼球震颤	end-position nystagmus	终末位眼球震颤
视动性眼球震颤	optokinetic nystagmus, OKN	视旋转性眼球震颤
眼性偏头痛	ophthalmic migraine	眼型偏头痛
棱镜片	prismatic lens	三棱镜
球镜片	spherical lens, Sph	球面透镜
凸球镜片	convex lens	凸透镜
凹球镜片	concave lens	凹透镜
柱片镜	cylindrical lens, cyl	圆柱镜