

偏侧面肌痉挛和良性特发性眼睑痉挛的临床与治疗特点

彭彬 张申起 董红娟 罗瑛 卢祖能

【摘要】目的 探讨偏侧面肌痉挛(HFS)和良性特发性眼睑痉挛(BEB)的临床特点、治疗现状以及对A型肉毒毒素(BTX-A)治疗的反应。**方法** 对2013年4~10月在武汉大学人民医院神经内科门诊就诊的HFS患者和BEB患者进行调查,其中HFS患者110例,BEB患者90例。所有的患者均接受了BTX-A局部注射治疗。注射后2周左右复诊,在每周二下午的专病门诊随访,并记录BTX-A的疗效持续时间。**结果** (1)入组200例患者中,BTX-A治疗起效时间0~30 d(中位数4 d),疗效持续时间2~128周(中位数16周),总有效率96.9%。HFS患者症状明显好转(完全和明显缓解)占99.3%,BEB患者占90.2%。总的来说,BEB患者的疗效持续时间[(13.6±5.5)周]与HFS患者[(20.3±10.2)周]相比较短。HFS患者所用BTX-A剂量[(53.2±15.8)U]较BEB患者[(74.8±20.2)U]少。(2)BTX-A注射(70.9%)、针灸(68.2%)和口服药(65.5%)是HFS患者曾经选择的最多的非手术治疗方法。针灸和口服药大部分效果不好而自行停用。BTX-A注射(88.9%)、口服药(86.7%)和眼轮匝肌切割术(31.1%)是BEB患者曾经选择的最多的治疗方法,但患者均反映手术无效。**结论** HFS和BEB是运动障碍门诊最常见的两种疾病,BTX-A治疗HFS和BEB安全、有效,对HFS效果更好,BEB患者需要更频繁的注射,其面部肌张力障碍的治疗更具挑战性。

【关键词】 A型肉毒毒素; 偏侧面肌痉挛; 良性特发性眼睑痉挛; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.006

Clinical and therapeutic features of patients with hemifacial spasm and benign essential blepharospasm
 PENG Bin, ZHANG Shen-qi, DONG Hong-juan, et al. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Objective To confirm the clinical features and therapeutic efficacy of botulinum toxin type A(BTX-A)for hemifacial spasm(HFS) and benign essential blepharospasm(BEB) patients. **Methods** Totals of 110 HFS patients and 90 BEB patients from Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University between April 2013 and October 2013 were included in this cross-section study. All patients were instructed to be reviewed in the second week after BTX-A injection. The duration of effects of BTX-A injection was recorded. **Results** (1) Of 200 patients who were included, the mean duration was 61.6 months. The onset time was 0-30 d (median 4 d). The duration of response was 2-128 weeks (median 16 weeks). Of all patients, the effective rate was 96.9%, while 99.3% for HFS patients and 90.2% for BEB patients. Patients with HFS received a lower mean dose of BTX than patients with BEB [(53.2±15.8)U vs (74.8±20.2)U]. And patients with HFS had a longer treatment duration than patients with BEB [(20.3±10.2)weeks vs (13.6±5.5)weeks]. (2) BTX-A injection was the most commonly used treatment (70.9%), followed by acupuncture (68.2%) and oral medication (65.5%) in HFS patients. Most patients gave up acupuncture and oral medication because of the ineffectiveness. In BEB patients, BTX-A injection was the most commonly used treatment (88.9%), followed by oral medication (86.7%) and orbicularis oculi myectomy (31.3%), whereas orbicularis oculi myectomy was not effective. **Conclusions** HFS and BEB are most common diseases in movement disorder clinic. BTX-A treatment is safe and effective for both BEB and HFS, with better effect for HFS. BEB patients require more frequent injections, highlighting that facial dystonia in patients with BEB is more challenging to manage.

【Key words】 Botulinum toxins, type A; Hemifacial spasm; Benign essential blepharospasm; Treatment

偏侧面肌痉挛(Hemifacial Spasm, HFS)是以第七对颅神经所支配肌肉间歇性不自主收缩为特点的

运动障碍^[1]。该疾病通常累及单侧,往往自眼轮匝肌始发,逐渐累及同侧口周、颈阔肌和其他面部表情肌,不属于肌张力障碍疾病。良性特发性眼睑痉挛(Benign Essential Blepharospasm, BEB)是一种特发性功能障碍,以双侧眼睑不自主痉挛,干扰视觉功能和导致眼部不适为特征,属于局灶性肌张力障碍。中

基金项目:湖北省卫计委重点项目(WJ2015MA007);武汉市科技局2015年应用基础研究计划项目(2015060101010047)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科(彭彬、董红娟、罗瑛、卢祖能),神经外科(张申起)

通讯作者:卢祖能 Email:13995672166@126.com

老年女性多见,可合并口、下颌肌张力障碍,表现为不自主张口、闭口、噘嘴等动作,进展为颅颈肌张力障碍(Craniocervical Dystonia)/Meige综合征^[2]。

自武汉大学人民医院神经内科1999年肌张力障碍门诊开设以来,HFS和BEB为两大类最常见疾病。很多患者被误诊,经历了诸多波折才确诊,最终得到有效的治疗。有的患者甚至花费了数万元才开始得到正规的治疗。A型肉毒毒素(Botulinum Toxin Type A, BTX-A)局部注射作为有效的疗法已有20余年^[3]。湖北地区相当大比例的HFS和BEB患者在我院就诊,我们积累了大量的临床经验和进行了很多电生理研究,对这两大疾病有了更深入的认识。本研究通过观察这些患者的临床特点和治疗现状,探讨BTX-A治疗的安全性和不良反应,期望对推动临床治疗这两种疾病的规范化有所帮助,让更多的患者得到有效的治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2013年4~10月在我院运动障碍专病门诊就诊的特发性HFS患者和BEB患者共200例,其中HFS患者110例,BEB患者90例。入组标准:(1)年龄为18~80岁。(2)HFS患者临床诊断为特发性HFS痉挛通常仅限于一侧,并排除继发性病因如面瘫后HFS,无神经系统其他疾病,或头颅CT/MRI未显示脑实质异常。(3)BEB患者诊断符合BEB的诊断标准^[4],可合并相邻部位的肌张力障碍,除眼睑痉挛及相邻部位肌张力障碍外无其他神经系统症状和体征,无其他神经系统疾病或继发性眼睑痉挛。(4)所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 登记患者一般资料 对这200例患者进行病史记录、神经系统检查和调查问卷。调查包括:病史摘要、治疗情况、既往史和家族史、危险/保护因素调查。**1.2.2 药物配制和注射方法** 采用美国Allergan公司生产的保妥适(Botox)或兰州生物制品研究所生产的衡力,规格100 U/amp、25 U/ng,于-20℃环境下保存。注射前先将BTX-A干粉制剂用无菌盐水稀释,调节浓度为33 U/ml。配好溶液后,一般应尽量4 h内使用;为便于疗效比较,两种制剂均用3 ml的0.9%氯化钠溶液稀释。HFS患者根据痉挛肌肉的分布进行注射,每例总量33~75 U,主要注射的肌肉包括额肌、眼轮匝肌、颧肌、颞肌、颊肌、咬肌、提上唇肌、颈肌等;原则是少量、多点。BEB患者主要涉及双侧的眼轮匝肌、降眉间肌、额肌和皱眉间肌等肌肉,每例用量50~100 U。应根据个体化原则以达到最佳疗效,可根据患者对治疗的反应、肌肉活动情况调整注射部位及用量。若首次注射反应欠佳的患者,可在1~2周后追加注射。患者要求且症状复发>

50%、间隔3个月以上,再行第2次注射。

1.2.3 随访评估 治疗前后在每周二下午的运动障碍专病门诊随访,并进行相关的摄像记录和追加注射,注射后2周左右复诊。由专门负责注射的熟练医生进行注射治疗。HFS及BEB患者按Cohen标准分级^[5],根据患者的主观感受、客观检查和摄像判定疗效,分为完全缓解、明显缓解、部分缓解和无效。记录BTX-A的疗效持续时间,即从最后一次注射起,到症状复发(症状程度患者不能接受)的时间间隔,以周(7 d)为单位。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床一般资料 见表1。200例患者中,男性68例,女性132例,平均年龄48.3岁,平均病程61.6个月。110例HFS患者中,左侧发病58例(52.7%),右侧发病52例(47.3%)。

表1 HFS和BEB患者的一般情况

项目	HFS(n=110)	BEB(n=90)
性别(例)		
男	40	28
女	70	62
家族史(例)	1	5
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.8 ± 11.5	54.2 ± 11.3
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.8 ± 11.5	51.1 ± 11.5
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	7.3 ± 3.8	5.2 ± 4.1

2.2 治疗方式的选择 HFS患者有78例(70.9%)曾经选择BTX-A注射治疗,75例(68.2%)选择针灸治疗,72例(65.5%)选择口服药物治疗;针灸和口服药大部分效果不好而自行停用。BEB患者中有80例(88.9%)曾经选择BTX-A注射治疗,78例(86.7%)选择口服药物治疗,28例(31.3%)曾行眼轮匝肌切割术,患者均反映该手术无效。其中最常用的药物是卡马西平,其次是B族维生素,其他包括中药、苯二氮革类、加巴喷丁、巴氯芬、硫必利、苯海索等。应用卡马西平的患者部分出现严重的皮疹。

2.3 BTX-A疗效 见表2。BTX-A治疗起效时间0~30 d(平均4 d),疗效持续时间2~128周(平均16周);总有效率96.9%。症状完全和明显缓解者,在HFS占96.3%,在BEB占90.0%。BEB患者9例对治疗不满意,1例患者无任何效果。与HFS患者[(20.3±10.2)周]相比,BEB患者的疗效持续时间[(13.6±5.5)周]更短;HFS患者所用BTX-A剂量[(53.2±15.8)U]较BEB患者[(74.8±20.2)U]更少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 BTX-A对HFS和BEB患者的疗效持续时间比较

BTX-A 剂量(U)	HFS		BEB	
	例数	疗效持续时间(周)	例数	疗效持续时间(周)
33	11	18.7	0	-
50	73	22.3	10	9.5
66	16	20.8	13	10.8
75	10	20.1	48	14.7
100	0	-	19	14.5

2.4 BTX-A不良反应 在HFS患者,出现口角歪斜者占19.1%(21/110),眼睑闭合不全占13.6%(15/110),是最常见的两种不良反应。HFS患者出现口角歪斜较明显时,随访时在对侧追加适当剂量。在BEB患者,多为对称注射,口角歪斜发生较少,最常见的不良反应是眼裂闭合不全和眼睑下垂,各占8.9%(8/90)和5.6%(5/90)。

3 讨论

运动障碍疾病主要表现为随意运动调节功能异常,肌力、感觉及小脑的功能是正常的。肌张力障碍属于运动障碍病变,其特征是持续性或间歇性肌肉收缩,从而引起异常运动和(或)姿势^[6]。根据其累及的部位,可以是全身的、节段的、偏身的、多灶的或局灶的。BEB属于局灶性肌张力障碍。HFS并不属于肌张力障碍,而是一种周围的运动障碍^[7]。我们对110例HFS患者和90例BEB患者进行研究,以评估其流行病学、临床特点和治疗上的异同,以及对BTX-A局部注射的反应。

两者的起病年龄比较接近,均为50岁左右,性别均为女性多见^[8]。美国一项研究评估了1960~1984年的患者数据^[9],他们观察得出HFS的平均患病率为11/10万,女性与男性的比例为2:1。1%~6%患者发病早于30岁^[10]。欧美流行病学调查显示^[11],眼睑痉挛女性患病率是男性的2.3倍。眼睑痉挛多在50岁以后起病,女性发病年龄比男性晚4.7年。我们研究中的数据与这些数据是相符的,HFS患者女性是男性的1.75倍,BEB患者女性是男性的2.21倍。

HFS多为单侧,双侧少见(<1%),有时需要与BEB鉴别,HFS往往发生不同时、不对称、不同步。HFS通常为散发,家族性病例有报道^[12]。还有一个不同点是,HFS患者闭眼时由于额肌的收缩使同侧眉毛上扬,称为“另一个Babinski征”^[13]。BEB患者不会出现这个体征。其敏感性25.3%,特异性100%,也有报道显示其敏感性86%,特异性100%^[14]。我们在临床诊治过程中也观察到HFS患者这一特征。

HFS的病因为面神经出脑干区受血管压迫所致,BEB的病因而发病机制尚不明确。多数学者认为其机制可能与脑基底节损害,黑质一纹状体的

γ-氨基丁酸(GABA)能神经元功能低下,以及多巴胺能受体超敏或多巴胺递质失衡、胆碱能作用失衡有关^[2]。有学者用PET研究提示BEB的临床表现可能与小脑和桥脑的异常代谢有关,而BEB可能与皮层的眼睑控制区域异常有关^[8]。与HFS不同的是,许多强烈的证据支持BEB发病很可能与遗传因素有关^[17]。有些眼睑痉挛患者呈家族性发病,但目前研究未能确定任何致病基因。对于眼睑痉挛来说需要进行基因筛查,尤其是有阳性家族史的时候^[18]。我们也观察到BEB有家族史的更多,并会做进一步的研究。

HFS和BEB常用的口服药物均为卡马西平、奥卡西平及安定类,备选药物为苯妥英钠、巴氯芬、托吡酯、加巴喷丁、氟哌啶醇等^[19]。我们观察到BTX-A注射(70.9%)、针灸(68.2%)和口服药(65.5%)是HFS患者曾经选择的最多的非手术治疗方法。而在BEB患者中,选择针灸的相对较少,88.9%曾经选择BTX-A注射治疗,86.7%选择口服药物治疗,35.6%曾行眼轮匝肌切割术。长期口服药物的患者较少,口服药物治疗效果欠佳,加大剂量症状可有改善,但患者出现不能耐受的不良反应。两者均可以用BTX-A局部注射治疗。上睑下垂曾是BTX-A治疗中最常见的不良反应,但随着经验积累,避开上睑中部注射可以明显降低眼睑下垂的发生率。大多数不良反应表现为轻微的面瘫症状,注射侧眼睑闭合无力,或是鼻唇沟较对侧稍浅,眉毛稍不对称等。有些患者出现局部皮肤血肿,可给予适当冰敷。通过提高注射技巧,能大大减少并发症。还有些患者为眼部刺激症状,这些症状不用特殊处理,多在2~12周自行好转,大多数患者都能接受。

HFS可以通过面神经显微血管减压术治疗,对于年轻的患者,我们会推荐去做手术。然而,在我国,大部分患者都担心手术的风险和复发等问题,选择手术的患者比例不高。而BEB可行的手术方式为脑深部电刺激术(Deep Brain Stimulation, DBS)^[20]。对于症状重或合并口下颌肌张力障碍,严重影响生活质量,对药物和BTX-A治疗效果不佳或无效的患者,可以作为治疗方法之一。DBS具有微创、可逆、可调控、个性化等特征,其存在的缺点是费用很昂贵,开展的医院较少。

Drummond和Hinz^[21]发现,BTX-A对HFS患者的疗效平均持续时间为15周,对BEB患者平均持续12周。我们的观察和以往的研究结果类似,HFS患者疗效持续时间为4~6个月,而BEB患者疗效持续时间为3~4个月。总体而言,我们观察到HFS患者的疗效持续时间的确比BEB患者要长。而增大BTX-A的使用剂量,BTX-A作用的持续时间并没有显著延长。

Mauriello等^[22]研究了长期使用BTX-A治疗面

部运动障碍的患者 50 例, 只有 26 例患者治疗时间在 7 年以上。BEB 患者平均注射次数为 15.3 次, HFS 患者平均注射次数为 11.3 次, 因这个研究样本量很小, 难以准确地反映真实情况。一项英国的研究持续了 7.5 年, 其中 BEB 患者平均注射 25 次, 而 HFS 患者平均注射 17 次, 体现了 BTX-A 治疗作用是可逆的和需要反复注射的。从结果也可以看出, HFS 患者的疗效持续时间较 BEB 长, 因此相同的时间 BEB 患者的注射要比 HFS 患者更加频繁。有文献报道, HFS 患者多潜在的伴有面肌无力^[23], 提示 BTX-A 治疗的剂量应当要减少, 推测单侧注射可能比双侧注射具有更好的耐受性。

Anderson 等^[24]发现高达 50% 的 BEB 患者曾行眼轮匝肌切割术。在 Ortisi 等^[25]的研究中, 这种比例更是高达 81%。我们观察到约 31.1% 的 BEB 患者曾行眼轮匝肌切割术, 这种手术也就是俗称“割双眼皮”, 患者均反映手术是无效的。这些患者接受了手术后再注射 BTX-A, 会由于瘢痕遭遇产生不适, 使用冰敷或局部麻醉剂可减轻不适。Ortisi 等^[25]还观察到, 接受眼轮匝肌切割术的患者, 需要 BTX-A 注射的剂量更低。在我们的患者中, 没有观察到这种趋势。但我们观察到 BEB 患者接受眼轮匝肌切割术明显多于 HFS 患者, 可能需要更大的样本量, 来进一步验证分析。

总之, HFS 和 BEB 是运动障碍门诊最常见的两种疾病, BTX-A 局部注射治疗 HFS 和 BEB 安全有效。大部分的研究都显示, 约 95% 的 HFS 患者经 BTX-A 治疗后症状改善^[26]。BEB 的病因和发病机制更复杂, 可能和遗传有关, 治疗的选择相对较少。一般来说, BEB 患者需要的 BTX-A 剂量更大, 而疗效持续时间较短, 相比 HFS 患者, 治疗可能不满意率更高, 对于这些情况, 我们在为 BEB 患者注射前应当交代清楚。由此, 需要更多和更进一步的研究来明确 BEB 的机制, 为患者提供更好的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Karp BI, Alter K. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm[J]. *Semin Neurol*, 2016, 36(1): 84-91.
- [2] Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, et al. Development and validation of a clinical scale for rating the severity of blepharospasm[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(4): 525-530.
- [3] Sorgun MH, Yilmaz R, Akin YA, et al. Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(8): 1 319-1 325.
- [4] Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia[M]// Fahn S, Marsden CD, Delong MR, eds. *Dystonia 3*, *Advanced Neurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1-10.
- [5] Cohen DA, Savino PJ, Stern MB, et al. Botulinum injection therapy for blepharospasm: a review and report of 75 patients[J]. *Clin Neuropharmacol*, 1986, 9(5): 415-429.
- [6] Ganos C, Crowe B, Stamelou M, et al. The clinical syndrome of dystonia with anarthria/aphonia[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24: 20-27.
- [7] Peeraully T, Hameed S, Cheong PT, et al. Complementary therapies in hemifacial spasm and comparison with other movement disorders[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(8): 801-806.
- [8] Czyn CN, Burns JA, Petrie TP, et al. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(1): 173-177; e2.
- [9] Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984 [J]. *Arch Neurol*, 1990, 47(11): 1 233-1 234.
- [10] Tan EK, Chan LL. Young onset hemifacial spasm[J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 114(1): 59-62.
- [11] Gazulla J, Garcia-Rubio S, Ruiz-Gazulla C, et al. Clinical categorization of psychogenic blepharospasm[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(3): 325-326.
- [12] Micheli F, Scorticati MC, Gatto E, et al. Familial hemifacial spasm[J]. *Mov Disord*, 1994, 9(3): 330-332.
- [13] Stamey W, Jankovic J. The other Babinski sign in hemifacial spasm[J]. *Neurology*, 2007, 69(4): 402-404.
- [14] Pawlowski M, Gess B, Evers S. The Babinski-2 sign in hemifacial spasm[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(9): 1 298-1 300.
- [15] Wu Y, Davidson AL, Pan T, et al. Asian over-representation among patients with hemifacial spasm compared to patients with cranial-cervical dystonia[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1/2): 61-63.
- [16] Chan LL, Ng KM, Fook-Chong S, et al. Three-dimensional MR volumetric analysis of the posterior fossa CSF space in hemifacial spasm[J]. *Neurology*, 2009, 73(13): 1 054-1 057.
- [17] Xiromerisiou G, Dardiotis E, Tsironi EE, et al. THAP1 mutations in a Greek primary blepharospasm series[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(3): 404-405.
- [18] Clarimon J, Brancati F, Peckham E, et al. Assessing the role of DRD5 and DYT1 in two different case-control series with primary blepharospasm[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(2): 162-166.
- [19] 上海交通大学颅神经疾病诊治中心. 面肌痉挛诊疗中国专家共识[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(11): 528-532.
- [20] Sobstyl M, Z?bek M, Mossakowski Z, et al. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2014, 48(3): 196-199.
- [21] Drummond GT, Hinz BJ. Botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm: stability of duration of effect and dosage over time[J]. *Can J Ophthalmol*, 2001, 36(7): 398-403.
- [22] Mauriello JA, Dhillon S, Leone T, et al. Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years[J]. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80(12): 1 073-1 076.
- [23] Colakoglu BD, Cakmur R, Uzunel F. Is it always necessary to apply botulinum toxin into the lower facial muscles in hemifacial spasm: a randomized, single-blind, crossover trial[J]. *Eur Neurol*, 2011, 65(5): 286-290.
- [24] Anderson RL, Patel BC, Holds JB, et al. Blepharospasm: past, present, and future[J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 1998, 14(5): 305-317.
- [25] Ortisi E, Henderson HW, Bunce C, et al. Blepharospasm and hemifacial spasm: a protocol for titration of botulinum toxin dose to the individual patient and for the management of refractory cases[J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20(8): 916-922.
- [26] Streitová H, Bareš M. Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A: retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years[J]. *Acta Neurol Belg*, 2014, 114(4): 285-291.

(收稿日期: 2017-01-13)