

# A 型肉毒杆菌毒素局部注射在斜视治疗中的应用

吕瑞娟 刘陇黔

四川大学华西医院眼科 四川大学华西医院眼视光学与视觉科学研究室, 成都 610041

通信作者: 刘陇黔, Email: b. q15651@hotmail. com

**【摘要】** A 型肉毒杆菌毒素(BTA)是肉毒杆菌产生的一种嗜神经外毒素,能通过化学性去神经作用使肌肉麻痹,在眼科、皮肤科及医疗整形方面应用广泛。在眼科领域,BTA 早期被用于治疗婴儿型内斜视、急性共同性内斜视、神经麻痹性斜视等少数类型的斜视。近年来,有眼科医师尝试将 BTA 应用于部分调节性内斜视、限制性斜视及外斜视,并发现 BTA 在急性共同性内斜视、部分调节性内斜视、 $\leq 30$  棱镜度的婴儿型内斜视的治疗中可替代眼外肌手术,在超大度数婴儿型内斜视、知觉性外斜视的治疗中可辅助增强手术矫正效果,这为不同类型斜视的治疗提供了新思路。同时,通过改进注射技术、使用剂量增量方法控制药量,增加了局部药物利用率,减少了并发症。本文就 BTA 治疗斜视的机制、有效性、安全性及应用剂量进行探讨,重点对其在各种类型斜视治疗的效果进行分析比较,以期为 BTA 在斜视领域的应用提供参考。

**【关键词】** A 型肉毒杆菌毒素; 斜视; 治疗

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231107-00163

## Application of local injection of botulinum toxin A in the treatment of strabismus

Lyu Ruijuan, Liu Longqian

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Laboratory of Optometry and Vision Sciences, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Liu Longqian, Email: b. q15651@hotmail. com

**【Abstract】** Botulinum toxin A (BTA), a kind of botulinum exotoxin, which may cause muscular paralysis by the impact of chemical denervation, is commonly utilized in ophthalmology, dermatology, and medical plastic surgery. In the field of ophthalmology, it was first employed to address infantile esotropia, acute concomitant esotropia, nerve paralytic strabismus, and other kinds of strabismus. In recent years, some ophthalmologists have attempted to use BTA to correct partial accommodative esotropia, restrictive strabismus and exotropia, and found that BTA may be used as an alternate approach for extraocular muscles surgery in specific forms of strabismus, such as acute concomitant esotropia, partial accommodative esotropia and infantile esotropia ( $\leq 30$  prism diopter), and can enhance the effect of surgical correction in the correction of large-angle infantile esotropia and sensory exotropia. This provides a new notion for the treatment of different types of strabismus. At the same time, by improving the injection technique and using the dose increment to control the drug dosage, the local drug utilization rate has been increased, and the complications has been reduced. The mechanism, efficacy, safety, and dosage of BTA in the correction of strabismus are discussed in this article, and the efficacy of BTA in correction of various types of strabismus is analyzed and compared to provide references for the use of BTA in strabismus.

**【Key words】** Botulinum toxins, type A; Strabismus; Therapeutic

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231107-00163

1980 年, Scott 首次将 A 型肉毒杆菌毒素 (botulinum toxin type A, BTA) 用于斜视的治疗, 1989 年, 其应用获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准。既往研究表明, BTA 治疗小度数婴儿型内斜视、急性共同性内斜视及神经

麻痹性斜视的安全性、有效性已受到眼科医师认可<sup>[1]</sup>。BTA 的眼外肌注射与眼外肌移位术相比, 操作简单、创伤小、恢复快, 因此被许多眼科医师和患者选择作为斜视治疗的手段。近年来, 许多研究尝试在多种类型斜视的治疗中应用 BTA, 同时在注射技术、注

射剂量等方面进行改进,本文就 BTA 局部注射在斜视治疗中的应用进行介绍,为临床医师提供参考。

## 1 BTA 的作用机制

在正常神经-肌肉接头处的信号传递中,乙酰胆碱囊泡与突触前膜融合后释放神经递质,触发肌肉收缩活动,神经末梢内可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(soluble NSF attachment protein receptors, SNARE)复合物可促进正常神经递质的释放。BTA 属于嗜神经毒素,由轻链(L 链)和重链(H 链)组成,H 链可识别并与神经末梢突触前膜上的特异性受体结合,介导 BTA 在突触前膜的内吞<sup>[2]</sup>;L 链作为金属蛋白酶,可切割 SNARE 复合体上的特定位点,从而影响突触囊泡与突触前膜的融合,阻滞乙酰胆碱的释放,产生化学性去神经作用<sup>[3]</sup>。在小鼠骨骼肌单次注射 BTA 产生的肌肉麻痹作用持续 3~4 个月可被逆转,重复注射后麻痹效应延长,其机制尚不明确,可能与神经-肌肉接头新突触的形成有关<sup>[4]</sup>。因此,肌肉注射 BTA 用于眼睑痉挛、上睑退缩等的治疗时,每 3~4 个月须重复注射以维持疗效<sup>[5]</sup>。

但有研究者分析 BTA 在眼外肌中产生的效应是长期或永久的,其机制为 BTA 麻痹某一眼外肌后 8~12 周斜视“过矫”,后期拮抗肌收缩变短,经 BTA 麻痹的肌肉被拉长,肌肉的长度-张力曲线改变,舒缩运动重新平衡以达到治疗斜视的目的<sup>[6]</sup>。同时有研究发现,BTA 能引起兔和人眼外肌肌节密度改变,重复注射会导致严重、持久的肌肉结构变化,这可能是 BTA 治疗斜视具有长期有效性的结构基础<sup>[7-8]</sup>。另外,双眼正常融合功能的重建有益于眼位维持,其产生的效应在药物代谢后依旧存在<sup>[9]</sup>。神经学相关研究发现,BTA 能在运动轴突中逆行转运,产生比外周麻痹更持久的中枢效应,这可能与大脑的可塑性相关<sup>[10]</sup>。结合 BTA 治疗斜视的临床研究,其是否具有长期效应仍不明确,需要从基础结构及临床应用 2 个方面对该问题进行阐述。

## 2 BTA 注射可矫治的斜视类型

### 2.1 外展神经麻痹性斜视

外展神经麻痹性斜视多由全身病变、邻近组织疾病及外伤引起,以往认为糖尿病、高血压等微血管病变导致的外展神经麻痹性斜视可在起病 3 个月内自行恢复,因此不主张早期干预<sup>[11]</sup>。但也有研究者认为应早期干预以改善症状,一项前瞻性研究对 2 型糖尿病引起外展神经麻痹的斜视患者在发病 2 个月内行 BTA

注射,随访至 2 个月,90.3% 的患者症状完全缓解,83.9% 眼位达到成功标准<sup>[12]</sup>,但该研究随访时间短,无法评价其长期效果。Kim 等<sup>[13]</sup>在一项随访时间超过 6 个月的回顾性研究中,根据病因将患者分为血管病变、肿瘤、外伤和特发性病变组,组内又亚分 3 个月内治疗组和 3 个月后治疗组,各组结果均显示早期注射的患者双眼视功能恢复情况更好。对于鼻咽癌所致此类斜视,患者常因全身情况差、长期的局部放射治疗会增加眼前节缺血的风险而不适合手术,此时 BTA 眼外肌注射可作为首选<sup>[14]</sup>。因此,各种病变引起的外展神经麻痹性斜视,在全身条件允许时,应尽早行 BTA 眼外肌注射治疗,可有效缓解复视,提高生活质量。

### 2.2 婴儿型内斜视

BTA 在婴儿型内斜视治疗中的应用颇具争议,因注射操作同样需要全身麻醉且并发症发生率高<sup>[15]</sup>。一项 2 年随访的研究中,46.7% 的病例在注射 BTA 后残留微小度数斜视[ $< 8$  棱镜度(prism diopter, PD)],90% 的患儿在 2 年时平均斜视度降低 50%,研究者提出注射 BTA 后达到微小度数斜视的患者,可显著减少二次手术的需要<sup>[16]</sup>。临床上常见的婴儿型内斜视患儿内斜视度数大,Gallo 等<sup>[17]</sup>在 BTA 治疗大度数( $\geq 40$  PD)婴儿型内斜视疗效评估的研究中发现,单次注射矫正眼位的成功率非常低,仅为 6.7%,可见其对大度数婴儿型内斜视的治疗效果并不好。在对比注射 BTA 与双侧内直肌后徙术治疗大度数( $\geq 40$  PD)婴儿型内斜视的效果时,虽然手术组效果优于注射组,但对于年龄 $< 2$ 岁、斜视度 $\leq 60$  PD、医疗资源匮乏地区患者,注射 BTA 治疗的可行性更高<sup>[18]</sup>。Wan 等<sup>[19]</sup>将单纯内直肌后徙术与手术联合 BTA 注射的方式对比,发现 BTA 注射增加了单位手术量可矫正的斜视度,降低了晚期过矫的风险。另外,近期一项研究表明 BTA 治疗失败的婴儿型内斜视病例接受眼外肌手术后,获得与初次进行手术治疗病例相似的成功率<sup>[20]</sup>。目前,婴儿型内斜视的治疗仍首选手术治疗,但当患儿年龄过小、家长过度担忧手术创伤及无手术条件地区的患儿,BTA 可作为一线选择,为早期视功能的建立创造条件,并且失败病例仍可在有手术意愿时再次进行眼外肌手术治疗;当斜视度过大单次无法完全矫正时,其可作为手术的辅助方式,减少手术次数及降低超常量手术的过矫率。

### 2.3 急性共同性内斜视

急性共同性内斜视的发生率逐年上升,其急性起病引起的复视症状严重影响患者生活<sup>[21]</sup>,已有的治疗方式包括在排除神经系统疾病后佩戴三棱镜缓解症状

或手术矫正眼位、消除复视。Dawson 等<sup>[22]</sup>最早将 BTA 用于治疗急性共同性内斜视,其认为该方式安全、有效且操作简单。国外的早期研究对急性共同性内斜视患者随访 6 个月后发现,注射 BTA 与眼外肌徙位术效果相同,且费用低、全身麻醉时间短<sup>[23]</sup>。之后 Lang 等<sup>[24]</sup>和 Shi 等<sup>[25]</sup>的研究表明,注射 BTA 在斜视度改善和视功能恢复上与手术效果相当。一项观察性研究对比了 BTA 注射前、注射后 3 个月患者的远、近斜视度及视功能,包括集散功能、调节功能、梯度性调节性集合与调节比值 (accommodation convergence/accommodation, AC/A) 和立体视锐度,发现注射后视功能明显改善<sup>[26]</sup>。近期我国的 2 项研究对发病时间 6 个月内的患者行 BTA 注射,发病时间 >6 个月的患者行眼外肌手术治疗,结果发现随访至 6 个月时 2 个组手术效果相当<sup>[27-28]</sup>。且有研究表明,早期 BTA 注射干预(症状出现后 3 个月内)与治疗成功率显著相关<sup>[29]</sup>。

无论是儿童还是成人急性共同性内斜视,注射 BTA 后眼位及视功能恢复情况均满意<sup>[30]</sup>,在与双侧内直肌后徙术对比时,两者疗效相似<sup>[31]</sup>。与其他起病隐匿、就诊时视功能损伤严重的斜视,如间歇性外斜视 (intermittent exotropia, IXT)、婴儿型内斜视和部分调节性内斜视相比,急性共同性内斜视因复视症状明显而就诊及时,多数患者有潜在视功能,斜视矫正后短期内视功能得以重建,因此眼位维持效果优于其他类型斜视,目前认为注射 BTA 可作为急性共同性内斜视早期治疗的首选方式。但既往研究中有斜视度回退病例,需多次注射或再行眼外肌手术矫正<sup>[32-34]</sup>。当下仍缺乏对需多次注射病例的长期随访研究,对于术后斜视度回退的危险因素、出现时间,之后的治疗时机、方式选择及长期预后等问题,需进一步探讨。

#### 2.4 部分调节性内斜视

以往对部分调节性内斜视的治疗一般是在远视全矫后行眼外肌手术以治疗剩余斜视。泰国一项研究对 BTA 治疗部分调节性内斜视的患者随访 6 个月发现,66.67% 获得满意结果,且良好的预后与发病年龄、注射年龄、屈光不正和偏斜角度均无显著相关性<sup>[35]</sup>。Tejedor 等<sup>[36]</sup>对比了 BTA 与手术对高 AC/A 型部分调节性内斜视的治疗效果,结果显示 2 个组 6 个月时残余斜视度、立体视结果相似,1 年时 BTA 组优于手术组。为了提高成功率,有研究以剂量增量(即药物剂量水平随斜视度数增加而增加)的注射方式与手术对比,发现前者效果更优<sup>[37]</sup>。虽仍有研究发现手术成功率高于注射 BTA<sup>[38]</sup>,但现有研究表明 BTA 注射对部

分调节性内斜视的疗效较好,尤其对于发病年龄较早 ( $\leq 2.5$  岁) 的患者<sup>[39]</sup>,可作为手术治疗的替代方式。

#### 2.5 甲状腺相关眼病所致限制性斜视

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 累及眼外肌时引起的限制性斜视手术治疗效果往往不理想,因此有研究试图从 BTA 眼外肌注射方面寻找改善患者症状的突破口。早期研究认为 TAO 行斜视矫正应在疾病静止期进行,但 Granet 等<sup>[40]</sup>提出,非静止期或斜视度 < 20 PD 的 TAO 患者,在棱镜不耐受时,眼外肌注射 BTA 可避免手术干预。另有研究者主张在疾病活动期干预,早期注射 BTA 后眼外肌厚度较注射前明显变薄,因静止期眼外肌已纤维化,药物的渗透和吸收效果差,矫治效果不佳<sup>[41]</sup>。研究表明, BTA 可通过抑制转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad 信号通路抑制 TGF- $\beta$  诱导的成纤维细胞激活<sup>[42]</sup>,因此早期注射可能会抑制眼外肌纤维化的过程,预后更好。BTA 注射后部分患者短期内复视消失,但需要重复注射 2~4 次以维持疗效<sup>[43]</sup>。

TAO 所致限制性斜视以往认为应在静止期行手术治疗,但在此之前,斜视所致的复视严重影响患者生活质量,早期注射 BTA 可有效缓解症状、改善外观,但注射后的疗效持续时间不确定。

#### 2.6 其他类型的斜视

婴儿及成人眼球后退综合征患者注射 BTA 后,能改善眼位和代偿头位<sup>[44-45]</sup>。一些眼部疾病,如婴儿型青光眼、视网膜脱离术后继发的斜视,因原发疾病可能需多次手术,患者为减少眼部手术史,更倾向于选择 BTA 局部注射治疗斜视,其可缓解复视症状、改善外观并能重复操作<sup>[46-47]</sup>。对于大度数的知觉性斜视,眼外肌 BTA 注射联合手术可避免超常量手术导致的并发症<sup>[48]</sup>。

BTA 对 IXT 的治疗效果不明确,2017 年美国眼科学会《眼科临床指南》指出,没有足够的证据推荐使用 BTA 治疗外斜视<sup>[49]</sup>。有研究显示,注射 BTA 矫正 IXT 的成功率约为 50%,且注射前的斜视度数越小,成功率越高<sup>[50]</sup>。Su 等<sup>[51]</sup>的前瞻性研究将注射 BTA 与手术对 IXT 的治疗效果进行对比,随访至少 6 个月后,发现 2 个组在斜视度改善上无明显差别,注射组融合力的恢复差于手术组,但术后并发症少于手术组。还有研究者对比了双侧外直肌后徙联合单侧内直肌缩短与双侧外直肌后徙联合 BTA 注射治疗大度数 IXT ( $\geq 50$  PD) 的效果,结果显示后者欠矫率较高<sup>[52]</sup>。BTA 治疗外斜视的成功率低,可能与注射后早期形成的“过矫”状态持续时间过长有关,连续性内斜视不利

于早期融合功能的建立,导致远期正位率低。当下 BTA 在 IXT 治疗的应用仍处于探索阶段,已有研究并未显示出其相对于手术的绝对优势,不推荐作为首选。

### 3 BTA 注射治疗斜视的并发症

BTA 眼部注射常见的并发症有上睑下垂、干眼、垂直斜视等,注射的局部风险包括结膜下出血、巩膜穿孔,有个案报道可发生玻璃体积血和视网膜脱离<sup>[53-54]</sup>。

BTA 注射的方式有传统肌电图引导下的眼外肌注射和非肌电图引导的(显微镜辅助下)Tenon 囊下或眼外肌注射。肌电图辅助可精准定位目标肌肉,但操作不便,因此有研究行结膜微切口后以肌钩固定眼外肌,直视下将 BTA 注入目标肌肉<sup>[22]</sup>。目前常用的是非肌电图引导的 Tenon 囊下注射,其与传统方式效果相当且安全易操作<sup>[55]</sup>,在肌电图设备难以获得时可以替代肌电图引导的肌内注射<sup>[56]</sup>。

BTA 眼部注射术后并发症主要由药物向注射区周围组织间隙扩散引起,Tenon 囊下注射部位距肌锥更远,可减少药物弥散对其他眼外肌功能的影响。可能由于粘弹剂提高了药物的局部利用率,研究表明联合玻璃酸钠注射组上睑下垂及垂直斜视的发生率为 16%,而单纯注射 BTA 组为 33.3%<sup>[57]</sup>。玻璃酸钠常规用于内眼手术,可被吸收代谢,联合使用无安全隐患。药物使用剂量也与并发症的发生相关,有研究表明 BTA 注射剂量最小(2.5 IU)时上睑下垂发生率最低,以剂量增量的方式注射并发症更少<sup>[58]</sup>。另外,减少药液容积、抬高头位等方法也可减少药物的弥散<sup>[38]</sup>。

虽然 BTA 注射后出现的并发症具有可逆性,但短期的上睑下垂和垂直斜视也会对患儿心理和学习生活产生不容忽视的影响,可通过改良注射方式及联合使用粘弹剂来减少并发症,同时术者应熟练掌握眼外肌定位,谨慎操作。

### 4 BTA 注射治疗斜视的量-效关系

目前对 BTA 治疗斜视的使用剂量仍缺乏共识和指南,多数医师依经验或参考既往研究来选择药物剂量,不同研究中每条肌肉的注射剂量为 2.5~25 IU<sup>[59]</sup>。一项前瞻性研究根据斜视度大小(11~19、20~29、30~39、≥40 PD),予以不同剂量 BTA(2.5、5、7.5、10 IU)注射,结果显示 2.5 IU BTA 矫正斜视度 11~19 PD 组的成功率最高,为 75%,且部分调节性内斜视对剂量增量的反应最好<sup>[58]</sup>。一项横断面研究发现,首次注射 BTA 1 IU 可矫正斜视(2.7±2.4)PD,重

复注射时降为(2.1±1.9)PD<sup>[60]</sup>,但不同类型斜视对 BTA 的反应有差异,该研究未予分类讨论,因此所得数据参考性有限。因为 BTA 在眼外肌的作用效果受肌肉量、注射位置和给药技术的影响,因此无法根据不同研究中的剂量反应关系给出指导性结论,但根据斜视度大小不同进行剂量增量设计更加合理。

### 5 BTA 注射治疗斜视的注意事项

结合既往研究及临床现状,应用 BTA 治疗斜视患者时应注意以下几点:(1)BTA 本质为异体蛋白,具有免疫原性,对 BTA 制品中任何成分存在变态反应者禁忌注射,不主张对妊娠期及哺乳期妇女使用(FDA 孕期药物安全分级 C 级);(2)临床使用的 BTA 应严格把控药品质量和药物使用量,以免出现药物中毒;(3)BTA 中毒常表现为急性、对称性、下行性迟缓性瘫痪,对治疗过程中疑似中毒患者应监测生命体征,做好呼吸支持,最好在暴露于 BTA 24 h 以内使用抗毒素;(4)向就诊患者详细说明 BTA 治疗斜视的基本原理、适用条件、治疗过程、并发症及费用情况,强调治疗可能需反复多次以维持疗效,在了解患者病情、严格控制适应证的基础上使其充分理解该治疗方式的利弊,在患者同意后再进行治疗。

### 6 总结与展望

虽然目前注射 BTA 治疗斜视因其经济、方便的特点被多数患者接受,但作为临床医师,更应该考虑治疗方式的安全性和有效性,尽量做出最适合的选择。当眼外肌手术治疗效果不佳或以缓解症状为主要诉求时,如外展神经麻痹性斜视、TAO 所致限制性斜视、继发于内眼术后的斜视、眼球后退综合征及不能耐受斜视手术者,注射 BTA 能及时改善症状及外观,避免手术;当注射 BTA 与手术疗效相当时,如急性共同性内斜视、部分调节性内斜视、≤30 PD 的婴儿型内斜视,前者可凭其经济、操作简单、恢复时间短等优势取代手术;若首选手术但术后疗效不佳,其可辅助手术增强矫正效果,如超大度数的婴儿型内斜视、知觉性外斜视。通过改进注射技术减少药物外溢,可降低短期并发症的发生率。目前对于药物使用的量-效关系、重复注射的次数、长期疗效及远期不良反应等问题仍不明确,期待今后大样本、高质量的研究提供证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Bort-Martí AR, Rowe FJ, Ruiz Sifre L, et al. Botulinum toxin for the

- treatment of strabismus [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 3(3): CD006499 [2024-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36916692/>. DOI: 10.1002/14651858.CD006499. pub5.
- [2] Ayyar BV, Aoki KR, Atassi MZ. The C-terminal heavy-chain domain of botulinum neurotoxin a is not the only site that binds neurons, as the N-terminal heavy-chain domain also plays a very active role in toxin-cell binding and interactions [J]. *Infect Immun*, 2015, 83(4): 1465-1476. DOI: 10.1128/IAI.00063-15.
- [3] Rummel A. The long journey of botulinum neurotoxins into the synapse [J]. *Toxicon*, 2015, 107(Pt A): 9-24. DOI: 10.1016/j.toxicon.2015.09.009.
- [4] Rogozhin AA, Pang KK, Bukharaeva E, et al. Recovery of mouse neuromuscular junctions from single and repeated injections of botulinum neurotoxin A [J]. *J Physiol*, 2008, 586(13): 3163-3182. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.153569.
- [5] 王杨宁致, 邵珺, 张杰. 结膜下注射 A 型肉毒毒素与眶周注射曲安奈德联合地塞米松在甲状腺相关眼病上睑退缩治疗中的疗效分析 [J]. *临床眼科杂志*, 2023, 31(5): 450-455. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2023.05.014.  
Wang YNZ, Shao J, Zhang J. Observations on the efficacy of botulinum toxin type A and triamcinolone acetonide combined with dexamethasone in the treatment of thyroid upper eyelid retraction [J]. *J Clin Ophthalmol*, 2023, 31(5): 450-455. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2023.05.014.
- [6] Gómez de Liaño R. The use of botulinum toxin in strabismus treatment [J]. *J Binocul Vis Ocul Motil*, 2019, 69(2): 51-60. DOI: 10.1080/2576117X.2019.1601973.
- [7] Ugalde I, Christiansen SP, McLoon LK. Botulinum toxin treatment of extraocular muscles in rabbits results in increased myofiber remodeling [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(11): 4114-4120. DOI: 10.1167/iovs.05-0549.
- [8] Li J, Allende A, Martin F, et al. Histopathological changes of fibrosis in human extra-ocular muscle caused by botulinum toxin A [J]. *J AAPOS*, 2016, 20(6): 544-546. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.04.009.
- [9] Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1981, 79: 734-770.
- [10] Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: unexpected consequences [J]. *Toxicon*, 2018, 147: 73-76. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.08.011.
- [11] Alghofaili RS, Sesma G, Khandekar R. Strabismus surgery outcomes and their determinants in patients with chronic sixth nerve palsy [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2021, 28(2): 104-110. DOI: 10.4103/meajo.meajo\_510\_20.
- [12] Ganesh S, Anilkumar SE, Narendran K. Botulinum toxin A in the early treatment of sixth nerve palsy in type 2 diabetes [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(7): 1133-1136. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1267\_18.
- [13] Kim M, Lew H. Binocular visual rehabilitation in paralytic strabismus by botulinum A toxin chemodenervation [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2022, 36(1): 60-65. DOI: 10.3341/kjo.2021.0054.
- [14] Wong ES, Lam C, Lau F, et al. Botulinum toxin as an initial therapy for management of sixth nerve palsies caused by nasopharyngeal carcinomas [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(4): 768-774. DOI: 10.1038/eye.2017.276.
- [15] Cole GA, Camuglia JE. Chapter 74: Infantile esotropias [M]//David T, Simmons CH. *Pediatric ophthalmology and strabismus*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences. 2012: 764-782.
- [16] Koudsie S, Coste-Verdier V, Paya C, et al. Long term outcomes of botulinum toxin injections in infantile esotropia [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2021, 44(4): 509-518. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.07.023.
- [17] Gallo FG, Plaitano C, Esposito Veneruso P, et al. Long-term effects of botulinum toxin in large-angle infantile esotropia [J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 3399-3402. DOI: 10.2147/OPTH.S266652.
- [18] Mayet I, Ally N, Alli HD, et al. Botulinum neurotoxin injections in essential infantile esotropia-a comparative study with surgery in large-angle deviations [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(11): 3071-3076. DOI: 10.1038/s41433-020-01300-4.
- [19] Wan MJ, Gilbert A, Kazlas M, et al. The effect of botulinum toxin augmentation on strabismus surgery for large-angle infantile esotropia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 189: 160-165. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.02.010.
- [20] Yigit DD, Kockar A, Gurez C, et al. A comparative analysis of surgical outcomes for infantile esotropia with and without prior botulinum toxin A injection [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2024, 61(4): 245-251. DOI: 10.3928/01913913-20240102-02.
- [21] Neena R, Remya S, Anantharaman G. Acute acquired comitant esotropia precipitated by excessive near work during the COVID-19-induced home confinement [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(4): 1359-1364. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2813\_21.
- [22] Dawson EL, Marshman WE, Adams GG. The role of botulinum toxin A in acute-onset esotropia [J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(9): 1727-1730. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90360-3.
- [23] Wan MJ, Mantagos IS, Shah AS, et al. Comparison of botulinum toxin with surgery for the treatment of acute-onset comitant esotropia in children [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 176: 33-39. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.12.024.
- [24] Lang LJ, Zhu Y, Li ZG, et al. Comparison of botulinum toxin with surgery for the treatment of acute acquired comitant esotropia and its clinical characteristics [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13869 [2024-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554874/>. DOI: 10.1038/s41598-019-50383-x.
- [25] Shi M, Zhou Y, Qin A, et al. Treatment of acute acquired comitant esotropia [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 9 [2024-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407264/>. DOI: 10.1186/s12886-020-01787-1.
- [26] Tong L, Yu X, Tang X, et al. Functional acute acquired comitant esotropia: clinical characteristics and efficacy of single botulinum toxin type A injection [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 464 [2024-07-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238930/>. DOI: 10.1186/s12886-020-01739-9.
- [27] 张桂鸥, 张璐, 赵润泽, 等. A 型肉毒毒素注射与眼外肌移位术对不同意时期急性共同性内斜视患者的疗效分析 [J]. *眼科新进展*, 2023, 43(4): 303-307. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2023.0062.  
Zhang GO, Zhang L, Zhao RZ, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection versus transposition of extraocular muscle on acute acquired comitant esotropia in different stages [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2023, 43(4): 303-307. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2023.0062.
- [28] 秦素英, 慕同禄, 李嵩, 等. 急性共同性内斜视儿童早期应用 A 型肉毒毒素注射治疗的临床观察 [J]. *中国斜视与小兒眼科杂志*, 2024, 32(3): 33-34, 57-58. DOI: 10.3969/J.ISSN.1005-328X.2024.03.011.  
Qin SY, Mu TL, Li H, et al. Clinical observation of botulinum toxin type A in the treatment of acute comitant esotropia in early childhood [J]. *Chin J Strabismus Paediatr Ophthalmol*, 2024, 32(3): 33-34, 57-58. DOI: 10.3969/J.ISSN.1005-328X.2024.03.011.
- [29] Pawar N, Shyam P, Ravindran R, et al. Botulinum toxin-A in acute acquired comitant esotropia during COVID pandemic in children and young adolescents [J/OL]. *Indian J Ophthalmol*, 2024 [2025-01-03] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39297475/>. DOI: 10.4103/IJO.IJO\_2540\_23. [Published online ahead of print].
- [30] Xu H, Sun W, Dai S, et al. Botulinum toxin injection with conjunctival microincision for the treatment of acute acquired comitant esotropia and its effectiveness [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 1702695 [2024-07-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520294/>. DOI: 10.1155/2020/1702695.
- [31] Song D, Qian J, Chen Z. Efficacy of botulinum toxin injection versus bilateral medial rectus recession for comitant esotropia: a meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(5): 1247-1256. DOI: 10.1007/s00417-022-05882-5.
- [32] Suwarnaraj S, Rojanasaksothron C, Methapissittikul Y, et al. Botulinum toxin injection versus extraocular muscle surgery for acute acquired comitant esotropia [J]. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17: 413-420. DOI: 10.



- 2147/OPHTH. S401019.
- [33] Huang XQ, Hu XM, Zhao YJ, et al. Clinical efficacy of botulinum toxin type A on acute acquired comitant esotropia [J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(11): 1845-1851. DOI: 10.18240/ijo.2022.11.16.
- [34] Badakere A, Badrinath V, Dhillon HK, et al. Botulinum toxin A as a treatment modality for acute acquired comitant esotropia - an Indian perspective [J/OL]. *Indian J Ophthalmol*, 2024 [2025-01-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39186638/>. DOI: 10.4103/IJO.IJO\_2198\_23. [Published online ahead of print].
- [35] Wangtiraumnay N, Surukrattanakul S, Surakiatchanukul T, et al. Outcomes of pediatric accommodative esotropia with botulinum toxin A treatment in Thailand [J]. *Strabismus*, 2021, 29(1): 26-33. DOI: 10.1080/09273972.2020.1871379.
- [36] Tejedor J, Gutiérrez-Carmona FJ. Botulinum toxin in the treatment of partially accommodative esotropia with high AC/A ratio [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229267 [2024-07-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109950/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0229267.
- [37] Alshamlan FT, Alghazal F. Comparison of dose increments of botulinum toxin A with surgery as primary treatment for infantile esotropia and partially accommodative esotropia [J]. *Clin Ophthalmol*, 2022, 16: 2843-2849. DOI: 10.2147/OPHTH.S382499.
- [38] Alshammari S, Alaam M, Alfreih S. Conventional surgery versus botulinum toxin injections for partially accommodative esotropia [J/OL]. *J AAPOS*, 2022, 26(1): 16. e1-16. e6 [2024-07-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017084/>. DOI: 10.1016/j.jaapos.2021.08.308.
- [39] Wang Y, Jiang J, Li L. Long-term effects of botulinum toxin A versus incisional surgery for management of partially accommodative esotropia in children; comparison of three approaches [J]. *Am J Ophthalmol*, 2024, 265: 289-295. DOI: 10.1016/j.ajo.2024.05.024.
- [40] Granet DB, Hodgson N, Godfrey KJ, et al. Chemodeneration of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(5): 999-1003. DOI: 10.1007/s00417-016-3281-6.
- [41] 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. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.11.014.
- Xu HY, Li H, Xu DD, et al. Effect of botulinum toxin type A injection on restrictive strabismus of thyroid associated ophthalmopathy under ultrasound monitoring [J]. *Chin J Med Ultrasound (Electronic Edition)*, 2018, 15(11): 864-868. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.11.014.
- [42] Qi X, Luo B, Deng M, et al. Botox-A improve the thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) orbital fibroblast activation through inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad signaling [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2022, 217: 108971 [2024-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108585/>. DOI: 10.1016/j.exer.2022.108971.
- [43] 刘新华, 裴重刚, 邵毅, 等. 高频超声引导下 A 型肉毒杆菌毒素注射在甲状腺相关眼病限制性斜视中的应用 [J]. *国际眼科杂志*, 2011, 11(6): 1070-1071. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.06.044.
- Liu XH, Pei CG, Shao Y, et al. Application of botulinum toxin A injection guided by high-frequency ultrasound in the treatment of restrictive strabismus in thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2011, 11(6): 1070-1071. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.06.044.
- [44] Sener EC, Yilmaz PT, Fatihoglu ÖU. Botulinum toxin-A injection in esotropic Duane syndrome patients up to 2 years of age [J/OL]. *J AAPOS*, 2019, 23(1): 25. e1-25. e4 [2024-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654143/>. DOI: 10.1016/j.jaapos.2018.10.011.
- [45] Anand K, Hariani A, Kumar P, et al. Duane retraction syndrome; the role of botulinum toxin A injection in adults and its impact on quality of life in an indian population [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2023, 60(1): 46-51. DOI: 10.3928/01913913-20220324-01.
- [46] Güemes Villahoz N, Morales Fernández L, Narváez Palazón C, et al. Management of strabismus related to infantile glaucoma: case series [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*, 2021, 96(6): 293-298. DOI: 10.1016/j.oftale.2020.09.004.
- [47] Moorthy S, Theodorou M, Hancox J, et al. Evolving trends in strabismus following retinal surgery; is there still a role for botulinum toxin? [J]. *Strabismus*, 2020, 28(2): 79-84. DOI: 10.1080/09273972.2020.1752263.
- [48] Chen CY. Using botulinum toxin A as an adjunct in the surgery of large-angle sensory exotropia and abducens nerve palsy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2019, 34(7-8): 541-542. DOI: 10.1080/08820538.2019.1685551.
- [49] Wallace DK, Christiansen SP, Sprunger DT, et al. Esotropia and exotropia preferred practice pattern® [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(1): P143-P183. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.10.007.
- [50] Kunduracı MS, Kantarcı B, Araz Erşan HB, et al. Use of botulinum toxin A in the treatment of intermittent exotropia; factors affecting treatment outcome [J]. *Semin Ophthalmol*, 2022, 37(5): 626-630. DOI: 10.1080/08820538.2022.2048031.
- [51] Su H, Fu J, Wu X, et al. Comparison of botulinum toxin type A with surgery for the treatment of intermittent exotropia in children [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1): 53 [2024-07-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35114960/>. DOI: 10.1186/s12886-022-02285-2.
- [52] Mattout HK, Fouda SM, El-Haig WM. Botulinum toxin augmented bilateral lateral rectus recession versus three muscles surgery in large-angle intermittent exotropia [J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(10): 1665-1670. DOI: 10.18240/ijo.2022.10.15.
- [53] Lee DH, Han J, Han SH, et al. Vitreous hemorrhage and rhegmatogenous retinal detachment that developed after botulinum toxin injection to the extraocular muscle; case report [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 249 [2024-07-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237498/>. DOI: 10.1186/s12886-017-0649-2.
- [54] Aljohani S, AlJaloud A, Alsakran WA, et al. Inadvertent globe penetration and subretinal injection of botulinum toxin in a patient with oculocutaneous albinism [J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2023, 17(3): 302-304. DOI: 10.1097/ICB.0000000000001160.
- [55] Yang HK, Kim DH, Hwang JM. Botulinum toxin injection without electromyographic guidance in consecutive esotropia [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241588 [2024-07-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180838/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0241588.
- [56] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2018.06.005.
- Su H, Fu J. Application of botulinum toxin type A in ophthalmology [J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2018, 42(6): 381-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2018.06.005.
- [57] Pandey N, Agrawal S, Srivastava RM, et al. Short-term outcome of botulinum neurotoxin A injection with or without sodium hyaluronate in the treatment of infantile esotropia-a prospective interventional study [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(8): 1600-1603. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1552\_19.
- [58] Alshamlan FT, Al Abdullhadi HA, Alwalmany MM, et al. The efficacy of dose increments of botulinum toxin A in the treatment of childhood esotropia [J]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15: 113-120. DOI: 10.2147/OPHTH.S294396.
- [59] Alhejaili AL, Alkayyal AA, Alawaz RA, et al. Dose-effect relationship of botulinum toxin type A in the management of strabismus; a review [J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(10): e71271 [2025-01-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39399280/>. DOI: 10.7759/cureus.71271.
- [60] Niyaz L, Yeter V, Beldagli C. Success rates of botulinum toxin in different types of strabismus and dose effect [J]. *Can J Ophthalmol*, 2023, 58(3): 239-244. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.12.002.

(收稿日期:2024-07-20 修回日期:2025-01-05)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)