

我国 Meige 综合征诊断和治疗专家共识 (2018 年)

中华医学会眼科学分会神经眼科学组

Meige 综合征是 1910 年由法国神经病学家 Henry Meige 首先描述并以其名字命名的疾病,以眼睑痉挛-口下颌肌张力障碍为主要症状。近年来有学者建议将本病命名为“节段性颅颈部肌张力障碍”^[1]。平均发病年龄 60 岁,男女性别比例约为 1:2。尽管其总体发病率目前国内外尚无确切报道,但近年来研究发现其患病人数呈明显上升趋势,引起眼科、神经内外科的高度重视。鉴于此,中华医学会眼科学分会神经眼科学组经过集体讨论,提出本共识,以期指导临床诊治工作和研究。

一、病因和发病机制

迄今为止,Meige 综合征确切的病因和发病机制尚不清楚。目前认为心理因素、药物(抗精神病药物、抗震颤麻痹药物、抗组胺药物等)、创伤及口腔操作或手术等因素导致的脑内神经介质,尤其乙酰胆碱及多巴胺的平衡失调,可能与本病的发生有关^[2-4]。

二、临床表现及分型

本病通常缓慢起病,发病前多有眼部不适,如眼干、眼涩、眼胀、畏光等。最常见的首发症状为眼睑痉挛,部分患者从眼睑痉挛开始逐渐累及下面部、口、下颌、舌部的肌肉,累及咽喉肌和呼吸肌时可导致构音障碍、呼吸困难。少数患者伴有颈部、躯干或中线部位肌肉痉挛性肌张力异常。上述症状在疲劳、日光刺激、注视、紧张时加重,睡眠时消失。Tricks 现象是本病的临床特征之一,表现为患者在讲话、打哈欠、咀嚼、吹口哨、唱歌、敲打颈后时,临床症状可以明显缓解。

根据累及部位,本病可分为以下类型^[5]。

1. 眼睑痉挛型:表现为眼睑阵发性不自主痉挛或强直性收缩或不自主眨眼。约 25% 患者以单侧眼睑痉挛起病,逐渐发展为双侧^[6]。

2. 眼睑痉挛合并口下颌肌张力障碍型:在表现眼睑痉挛的同时,口唇及颌面部肌肉亦呈痉挛性收缩,表现噘嘴、缩唇、张口、伸舌、嘴角及面肌不自主抽动,患者呈怪异表情。

3. 口下颌肌张力障碍型:仅有口唇及颌部肌肉痉挛性抽动。

4. 其他型:在上述 3 个类型的基础上合并颈、躯干、肢体肌张力障碍。

三、诊断和鉴别诊断

(一) 诊断

1. 主要依据眼睑痉挛和(或)口面部肌肉对称性、不规则收缩,Tricks 现象以及睡眠时消失等临床特点,可诊断本病。

2. 目前尚无确诊本病的特异性检查。

(二) 鉴别诊断

1. 特发性面肌痉挛:面肌痉挛与 Meige 综合征是不同的两种疾病。面肌痉挛表现为阵发性单侧面肌的不自主抽搐,即一种间歇、不随意、不规则的阵发样面部肌肉收缩。大多数限于一侧,常发于眼睑,可波及面部肌肉,发作严重者终日抽搐不停。常在疲倦、精神紧张、自主运动时加剧。1 次抽搐短则数秒,长至 10 余分钟,间歇期长短不定。不少患者于抽搐时伴有面部轻度疼痛,一些患者可伴有同侧头痛、耳鸣。双侧面肌痉挛更需要与 Meige 综合征鉴别,一般情况下前者异常肌反应呈阳性。

2. 三叉神经痛:三叉神经痛是一种面部阵发性短暂的剧烈疼痛,疼痛严重时可伴有面部肌肉抽搐。Meige 综合征严重时也会出现面部疼痛症状,但是疼痛感没有三叉神经痛强烈。

3. 布鲁热综合征:布鲁热综合征有张大口症状,在肌张力障碍发作间歇期阵发性呼吸深快,同时伴发眼球震颤,其发病机制定位在丘脑。

4. 重症肌无力:Meige 综合征与重症肌无力均有睁眼困难症状,但后者为提上睑肌肌力异常,常有晨轻暮重现象,新斯的明试验阳性;而前者为眼

DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.02.005

通信作者:魏世辉,100853 北京,解放军总医院眼科,Email: weishihui706@hotmail.com

轮匝肌阵发性挛缩或强直性收缩导致的眼睑闭合, 提上睑肌肌力正常。

5. 抽动秽语(综合征): 抽动一般首发于面部, 表现为眼和面肌迅速、反复不规则的抽动, 如眨眼、鼻子抽动、扮鬼脸, 以后出现其他部位的运动性抽动, 如甩头、点头、颈部快速而短促伸展、耸肩, 症状可逐渐向上肢、躯干或下肢发展, 出现肢体或躯干短暂的、暴发性的不自主运动, 如上肢投掷运动、踢腿、下跪、屈膝、顿足或躯干弯曲、扭转动作等。时常在抽动时不自主发声, 呈现为咒骂状。易与 Meige 综合征鉴别。

6. 干眼: 指任何原因造成的泪液分泌的质或量异常, 泪膜稳定性下降, 伴有眼部不适和(或)眼表组织病变的多种疾病的总称。常见症状包括眼干涩、眼疲劳、眼痒、异物感、灼热感、分泌物黏稠、怕风、畏光、对外界刺激敏感, 但不表现为眼部肌张力障碍。

四、治疗方法

目前尚无根本治疗方法, 临床以对症治疗、提高生活质量为主要目的。治疗方法包括口服药物、A 型肉毒杆菌素(botulinum toxin, BTX)局部注射、手术等。原则上一般对早期患者首先采取口服药物治疗, 并可结合局部注射治疗; 对病程较长、口服及局部注射治疗效果不佳、患者日常生活明显受到影响者, 可考虑手术治疗。方法的选择建议逐步升级, 循序渐进。

(一)口服药物治疗

口服药物可用于治疗各种类型 Meige 综合征, 对眼睑痉挛的疗效优于对口下颌肌张力障碍的疗效。药物包括: (1)多巴胺受体拮抗剂, 如氟哌啶醇、泰必利、肌苷等; (2) γ 氨基丁酸类药, 如佳静安定、丙戊酸钠等; (3)抗胆碱能药, 如苯海索等; (4)安定类药, 如地西洋、氯硝西洋等; (5)抗抑郁药, 如阿米替林、阿普唑仑、舍曲林等; (6)其他药物: 如 γ 氨基丁酸受体激动剂巴氯芬, 抗癫痫药物托吡酯、左乙拉西坦, 中医中药等。个案报道和小样本研究结果显示, 口服上述药物治疗对部分 Meige 综合征患者有效^[7-10]。

由于目前尚缺乏有力证据证实口服药物的疗效, 因此临床可尝试应用上述药物, 从小剂量起始, 也可联合应用不同种类的药物。

(二)A 型 BTX(BTX-A)局部注射治疗

BTX 也被称为肉毒素或肉毒杆菌素, 是由肉毒杆菌在繁殖过程中所产生的一种神经毒素蛋白。

局部注射的 BTX-A 可与突触前膜内胆碱能内膜蛋白结合, 有效抑制钙离子内流而暂时阻断乙酰胆碱的释放, 从而明显缓解肌肉麻痹以及局部肌肉的痉挛症状^[11]。BTX-A 注射可以与口服药物同时进行, 也可以在口服药物疗效不满意时选用。该方法对眼睑痉挛的疗效优于对口下颌肌张力障碍的疗效。

根据临床表现选择在肌肉痉挛最明显的部位进行注射。注射前标注注射点, 每点注射剂量为 2.5 IU, 注射点数及总量根据患者病情而定。一般 1 周左右开始起效, 两周左右药物效果达到高峰, 残存痉挛症状者两周后可追加注射。该方法的不良反应包括注射局部组织肿胀、面瘫、眼睑下垂等; 症状缓解一般持续 3~6 个月; 复发者可选择再次注射, 但多次注射可产生耐药性^[12]。不良反应必须在治疗前告知患者。

(三)外科手术治疗

1. 脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS): DBS 是随着立体定向技术的发展应运而生的一种新型的治疗 Meige 综合征的方法^[13-15]。对于口服和(或)注射药物疗效不满意或对药物不良反应不耐受, 症状较重影响日常生活的患者, DBS 是一个有益的治疗选择, 具有微创、可逆、可调控、个性化等特征^[16-17]。国际上多选择苍白球内侧部(GPi)作为治疗靶点, 已获得较为理想的疗效。也可采用丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)DBS 治疗, 术后疗效虽有差异, 但多数患者获得较好效果。

2. DBS 术后的程序性控制及患者管理: DBS 术后患者需要开机(首次程序性控制), 随着对刺激的耐受需要几次随访及程序性控制。首次程序性控制时间一般 4 周左右为宜。程序性控制参数的设置: 植入 GPi 电极患者的刺激剂量略高于植入 STN 电极患者; 一般选择单极刺激, 根据术后影像资料及术中微电极记录、临时刺激测试记录, 每侧电极选择 1 或 2 个电极触点作为负极, 临床较常使用的脉冲宽度为 60~120 μ s, 振幅为 1.5~4.0 V, 频率为 60~185 Hz^[18]。反复程序性控制效果不理想的患者可以尝试使用变频刺激或其他刺激模式。

患者需了解并认同 DBS 的改善率, 了解术后生活中的注意事项和随访时间。一般首次程序性控制后症状改善会有波动, 需要几次程序性控制, 个体间存在差异。由于对 Meige 综合征的 DBS 疗法推广不够, 地方医院暂无独立程序性控制能力。为了偏远地区的患者能及时随访和获得程序性控制, 可以配合使用患者全程管理网络平台和远程程序

性控制的综合方案对患者进行治疗干预。症状改善有限的患者可以配合药物治疗。

3. DBS 的手术并发症: (1) 手术相关并发症: 包括术后早期癫痫发作和精神异常、电极移位、颅内出血、切口感染、脑脊液漏等^[19]; (2) 设备相关并发症: 包括电极导线断裂等, 尤其对于累及颈部的肌张力障碍患者, 术中要妥善固定电极和延长导线连接头, 建议使用钛片压紧; (3) 与刺激相关的并发症: 包括感觉异常、肌肉抽搐、头晕、视幻觉、发音困难、异动症等, 通常通过程序性控制可消除或得到缓解^[20]。

形成共识意见的专家组成员:

魏世辉 解放军总医院眼科(神经眼科学组组长, 执笔)
钟勇 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科(神经眼科学组副组长)
姜利斌 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(神经眼科学组副组长)
张晓君 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(神经眼科学组副组长)
(以下神经眼科学组委员按姓氏拼音排序)
陈长征 武汉大学人民医院眼科中心
陈洁 温州医学院附属眼视光医院
付晶 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
范珂 河南省人民医院眼科
黄小勇 第三军医大学西南医院全军眼科医学专科中心
江冰 中南大学湘雅二医院眼科
李宁东 首都医科大学附属北京儿童医院眼科
李平华 重庆医科大学附属第一医院眼科
李志清 天津医科大学眼科医院
卢艳 首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科
陆方 四川大学华西医院眼科
陆培荣 苏州大学附属第一医院眼科
马嘉 昆明医科大学第一附属医院眼科
邱怀雨 首都医科大学附属北京朝阳医院眼科
曲进锋 北京大学人民医院眼科
施维 首都医科大学附属北京儿童医院眼科
宋鄂 苏州大学附属理想眼科医院
孙传宾 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心
孙艳红 北京中医药大学东方医院眼科
王敏 复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科
王欣玲 中国医科大学附属第四医院眼科
王艳玲 首都医科大学附属北京友谊医院眼科
徐玲 沈阳何氏眼科医院
游思维 第四军医大学西京医院眼科
张秀兰 中山大学中山眼科中心

赵晨 复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科
朱丹 内蒙古医学院附属医院眼科
(参与讨论的其他成员按姓氏拼音排序)
陈礼刚 西南医科大学附属医院神经外科
贺晓生 空军军医大学西京医院神经外科
宋维贤 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
孙洪涛 武警后勤学院附属医院神经外科
陶英群 沈阳军区总医院神经外科
田宏 中日友好医院神经外科(执笔)
王丽 中日友好医院神经内科
韦企平 北京中医药大学东方医院眼科
徐全刚 解放军总医院眼科(执笔)
徐淑军 山东大学齐鲁医院神经外科
于炎冰 中日友好医院神经外科(执笔)

声明 本文仅为专家意见, 为临床医疗服务提供指导, 不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准, 也不是为个别特殊个人提供的保健措施; 本共识内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

参 考 文 献

- [1] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(7): 863-873. DOI: 10.1002/mds.25475.
- [2] Mendhekar DN, War L. Olanzapine induced acute Meige's syndrome[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2009, 21(2): 225. DOI: 10.1176/jnp.2009.21.2.225.
- [3] Shimizu E, Otsuka A, Hashimoto K, et al. Blepharospasm associated with olanzapine: a case report[J]. *Eur Psychiatry*, 2004, 19(6): 389. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.06.010.
- [4] Jacome DE. Posttraumatic mid-facial pain and Meige's syndrome relieved by pressure on the nasion and retrocollis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(6): 496-497. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.01.007.
- [5] Pandey S, Sharma S. Meige's syndrome: history, epidemiology, clinical features, pathogenesis and treatment[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 162-170. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.053.
- [6] Tolosa ES, Klawans HL. Meiges disease: a clinical form of facial convulsion, bilateral and medial[J]. *Arch Neurol*, 1979, 36(10): 635-637.
- [7] Yardimci N, Karatas M, Kilinc M, et al. Levitracetam in Meige's syndrome[J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 114(1): 63-66. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00624.x.
- [8] An JY, Kim JS, Kim YI, et al. Successful treatment of the Meige syndrome with oral zolpidem monotherapy[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(11): 1619-1621. DOI: 10.1002/mds.22179.
- [9] Hattori H, Yoshikawa F, Sato H, et al. Spasmodic dysphonia in Meige syndrome responding to clonazepam[J]. *Intern Med*, 2011, 50(18): 2061-2062.
- [10] 刘光健, 何国厚, 王云甫. 合并应用托吡酯治疗 Meige 综合征 16 例的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(5): 332-332. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2006.05.026.
- [11] Sabesan T. Meige syndrome: a rare form of cranial dystonia that was treated successfully with botulinum toxin[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46(7): 588-590. DOI: 10.1016/j.bjoms.2008.02.002.
- [12] Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal

dystonias[J]. J Neurol Sci, 2012, 316(1-2): 9-14. DOI: 10.1016/j.jns.2012.01.019.

[13] Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2007, 13(3): 362-368. DOI: 10.1016/S1353-8020(08)70031-2.

[14] Markaki E, Kefalopoulou Z, Georgiopoulos M, et al. Meige's syndrome: a cranial dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(4): 344-346. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.12.005.

[15] Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome[J]. Acta Neurol Scand, 2008, 118(3): 198-202. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.00999.x.

[16] Lyons MK, Birch BD, Hillman RA, et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome[J/OL]. Neurosurg Focus, 2010, 29(2): e5. DOI: 10.3171/2010.4.FOCUS1067.

[17] Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(2): 123-125. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.013.

[18] Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, et al. Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation: a 10-year follow-up study[J]. Mov Disord, 2010, 25(11): 1756-1758. DOI: 10.1002/mds.23166.

[19] Reese R, Gruber D, Schoenecker T, et al. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation[J]. Mov Disord, 2011, 26(4): 691-698. DOI: 10.1002/mds.23549.

[20] Sobstyl M, Ząbek M, Mossakowski Z, et al. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome[J]. Neurol Neurochir Pol, 2014, 48(3): 196-199. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.05.008.

(收稿日期:2017-10-17)
(本文编辑:黄翊彬)

·读者·作者·编者·

本刊可直接使用的公知公认外文缩略语

为了方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语,本刊特公布公知公认的部分外文缩略语,作者在撰写文章时可于摘要及正文中直接使用以下外文缩略语而不必再注明其全称。未公布的名词术语请于首次出现时写出中文全称,在括号内写出外文全称及其缩略语,如:肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)。

以下括号内为缩略语的全称(按首字母顺序排序)。本说明从2018年开始执行。

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| AMD(年龄相关性黄斑变性) | PBS(磷酸盐缓冲液) |
| bFGF(碱性成纤维细胞生长因子) | PACG(原发性闭角型青光眼) |
| BUT(泪膜破裂时间) | PCR(聚合酶链反应) |
| C/D(视杯视盘直径比) | PD(视盘直径) |
| CNV(脉络膜新生血管) | POAG(原发性开角型青光眼) |
| DAB(二氨基联苯胺) | PRK(准分子激光角膜切削术) |
| EDTRS 视力表(糖尿病视网膜病变治疗研究视力表) | RGC(视网膜神经节细胞) |
| ELISA(酶联免疫吸附试验) | RGPCl(硬性透气性接触镜) |
| FFA(荧光素眼底血管造影) | RPE(视网膜色素上皮) |
| HE染色(苏木精-伊红染色) | RR(相对危险度) |
| ICGA(吲哚青绿脉络膜血管造影) | RT-PCR(逆转录聚合酶链反应) |
| IL(白细胞介素) | TAO(甲状腺相关眼病) |
| IOL(人工晶状体) | TGF(转化生长因子) |
| LASIK(准分子激光原位角膜磨镶术) | TUNEL(核苷酸末端转移酶介导的dUTP缺口标记) |
| LEC(晶状体上皮细胞) | UBM(超声生物显微镜) |
| MMP(基质金属蛋白酶) | VEGF(血管内皮生长因子) |
| MTT(噻唑蓝) | VEP(视觉诱发电位) |
| OCT(相干光层析成像术) | α-SMA(平滑肌肌动蛋白) |

本刊编辑部