

视神经炎药物治疗新进展

李迎春^{1,2}, 樊映川²

作者单位:¹(646000)中国四川省泸州市,泸州医学院临床医学学院眼科;²(610072)中国四川省成都市,四川省医学科学院 四川省人民医院眼科

作者简介:李迎春,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:樊映川,男,主任医师,硕士研究生导师,眼科主任,四川省学术及技术带头人,中华医学会眼科分会委员、防盲学副组长,四川省康复医学会眼科专委会主任委员,研究方向:眼底病。
fanycw@126.com

收稿日期:2010-01-16 修回日期:2010-03-01

New progress in the medication treatment of optic neuritis

Ying-Chun Li^{1,2}, Ying-Chuan Fan²

¹Department of Ophthalmology, Luzhou Medical College Clinical Medicine, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying-Chuan Fan. Department of Ophthalmology Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. fanycw@126.com

Received:2010-01-16 Accepted:2010-03-01

Abstract

• Optic neuritis (ON) is a kind of optic neuropathy which can obstruct the conduction of optic nerve and result in a series of changes in visual functions. The main treatment of the ON is the medication, especially, the application of glucocorticosteroid in a combined therapy. The present paper summarized the recent advance of medicines which had been used in ophthalmologic clinic, including glucocorticosteroid, antiviral drugs and other medicines.

• **KEYWORDS:** optic neuritis; glucocorticosteroid; antiviral drug

Li YC, Fan YC. New progress in the medication treatment of optic neuritis. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10(4): 715-717

摘要

视神经炎(optic neuritis, ON)指能够阻碍视神经传导功能,引起视功能一系列改变的视神经病变。其治疗以药物治疗为主,且大多采用以糖皮质激素为主的综合治疗方案,我们对目前已经应用于眼科临床的药物,包括糖皮质激素、抗病毒药物及其它药物的治疗现状作一综述。

关键词:视神经炎;糖皮质激素;抗病毒药物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.034

李迎春,樊映川. 视神经炎药物治疗新进展. 国际眼科杂志 2010; 10(4): 715-717

0 引言

视神经炎(optic neuritis, ON)病因复杂,最常见由脱髓鞘、感染及自身免疫性疾病等引起^[1,2],近年有文献报道病毒感染与视神经炎发病密切相关^[3-5]。其发病机制主要与神经组织肿胀致视神经内部压力增高,轴浆运输受阻局部缺血缺氧相关,神经纤维失代偿而出现部分或全部视神经萎缩,严重影响视功能。近年来,抗病毒药用于视神经炎及其它颅神经病变的临床治疗也有个案报道^[6,9]。采用以激素为主的抗炎、改善微循环、营养神经支持、必要时联用抗生素、抗病毒药等综合治疗方案,文献报道在定期随访时间内显示了良好的安全性和有效性。

1 糖皮质激素

美国国家卫生研究所组织的多中心视神经炎治疗研究小组 1988/1992 年进行的一项前瞻性随机研究即视神经炎治疗试验(optic neuritis treatment trial, ONTT)^[10]得出结论^[11]:(1)大剂量静脉注射糖皮质激素再换为口服糖皮质激素可加速视力恢复,但无改善视力的长期效果。(2)仅仅口服糖皮质激素并不改善视力,且能增加复发率。(3)静脉注射皮质类固醇再换为口服类固醇 2a 可减少 MS(多发性硬化),但在 3a 后的治疗作用减退。因此,糖皮质激素治疗 ON 历经近 60a,尽管其疗效及预防国内外眼科学界对此仍争论不断,但目前大多数国家仍普遍认为其为治疗 ON 的首选药物^[10]。就激素治疗 ON 疗效等评估,国内外采用大剂量甲基强的松龙冲击疗法(成人 1000mg/d 静脉点滴连用 3~5d),治疗重症神经系统、自身免疫性疾病获得较好疗效^[12-14]。Hickman 等^[15]采用 Meta-分析方法系统评价了视神经炎相关临床研究指出,激素治疗降低了 30d 病程内临床症状没有好转的患者的数量,但最终不会引起视力长期的改善。推测视力不能长期改善可能是因为激素治疗太迟而不能提供保护视神经的作用,但有待对超急性期视神经炎进行进一步临床治疗试验来证明。对于单眼患者或者视力丢失轻微的儿童患者,通常采取观察的策略。对于双眼视力丧失严重的儿童不推荐进一步观察,建议予每天 15mg/kg 甲基强的松龙冲击治疗 3d,之后不是必需要口服激素法治疗,但需密切监测病情动态。关于儿童应用大剂量糖皮质激素的安全性,有儿童短期激素治疗后感染水痘死亡病例报道^[16]。另外,Brunker 等^[17]研究了大剂量糖皮质激素治疗对急性视神经炎($n=9$)和多发性硬化症($n=21$)患者短期和长期记忆功能的影响,结果显示:所有患者表现为长期记忆功能的可逆性损害,然而对短期记忆、注意力和警觉性无影响。关于地塞米松与甲基强的松龙治疗 ON 的疗效文献报道不一。印度 Sethi 等^[18],Menon 等^[19]进行了二者的前瞻性实验研究,用地塞米松冲击疗法(每日 100mg/200mg,连用 3d)治疗非特异性视神经炎,视力迅速恢复,未见严重副作用。其结论为:地塞米松疗法与美国 ONTT 推荐的大剂量甲基强的松龙疗法在治疗 ON 的效果上无显著性差异,但其副作用少,并提出与甲基强的松龙相比,地塞米松更廉价,作为 ON

的有效治疗药物值得在临床上应用推广,但需大量进一步实验研究证明。国内文献多报道甲基强的松龙疗效好于地塞米松,但缺乏大样本随机对照试验,尚需更有力证据。

国内外报道采用大剂量、长疗程强的松清晨顿服治疗急性 ON,初次剂量为 100~200mg 不等每天 2~2.5mg/kg,使体内糖皮质激素浓度维持较高水平,疗程至少 3mo,已超过其自然病程 49d^[20],有效地控制了炎症,取得满意疗效。故认为口服大剂量强的松是治疗急性 ON 合理而有效的方案。这些研究均将其疗效与 ONTT 的研究结论进行比较,认为 ONTT 采用的强的松剂量较小,每天 1mg/kg,疗程较短仅 14d,因而难以控制炎症,易出现视神经炎复发。而他们采用大剂量、长疗程,有效地控制了炎症。而 Murphy^[21]指出,ONTT 研究小组对参与试验的患者随访 10a 后发现,视神经炎复发率单独口服激素组为 27%,而用甲基强的松龙冲击疗法后改为口服激素组及口服安慰剂组为 13%,因此,ONTT 及美国神经眼科协会仍然建议不单独口服激素治疗视神经炎。Pulido 等^[22]报道对 2 例双侧免疫相关性视神经炎及玻璃体炎患者 4 眼玻璃体内注射曲安奈德作为辅助治疗,术后视乳头水肿及玻璃体炎症明显减轻,视力稳定或提高。国内刘素芝等给予视乳头无明显变化的急性 ON 患者曲安奈德、利多卡因球后注射治疗视神经炎,总有效率为 97.8%,停药后无反跳现象,认为:曲安奈德治疗急性视神经炎合理有效,且安全性高,副作用小。但均无多中心大样本随机对照试验,需要大量进一步实验研究证明^[23]。而 Vedula 等^[20]对糖皮质激素治疗视神经炎相关文献进行了 Cochrane 系统评价,得出结论,无论以文献中提到的那种激素剂量,予口服或静脉用,都没有确凿证据证明激素治疗视神经炎对恢复视力、视野、对比敏感度有益。

2 抗病毒药

国内已有报道,病毒感染、自身免疫反应是视神经炎发病的重要原因^[4,5]。但需更有力证据证明。抗病毒药用于治疗视神经炎最近已有个案报道。Roelandt 等^[6]报道了 1 例 3 岁男童在水痘的侵入期表现有视神经炎的病例,认为这一临床罕见的表现可直接由病毒所导致或继发于自身免疫机制。进行眼底检查、脑脊液检查、MRI 和测量视觉诱发电位等能作出诊断并确定损害类型。在患水痘期间也可见到有小脑炎、脑膜炎,它们可迅速好转而不需要另外的检查。白质的自身免疫性损害可导致脑炎,因此需要在应用抗病毒药物的同时加用类皮质激素。尽管此篇报道对这一类型视神经炎的治疗没有一致意见,因认为其可迅速自行改善,当时我们的看法是避免治疗。Pless 等^[7]也报道:1 例 13 岁男孩发热后出现视乳头水肿,随后视力急剧下降,用激素治疗病情好转,在随后 1a 的维持量治疗期间,病情反复 3 次,通过系统检查及神经影像学检查未发现异常,在后来的一次血清学及脑脊液检查中,发现水痘-带状疱疹病毒抗体滴度阳性,明确了水痘-带状疱疹病毒感染是最主要和最具说服力的病因。即给予阿昔洛韦口服 10d,同时继续给予激素治疗。历经 18mo 治疗,患者出现视乳头苍白色,但视野基本正常,双眼视力 20/20,神经病学检查正常。因此,作者指出,水痘-带状疱疹病毒相关性视神经炎可致视力严重丧失及视乳头水肿,建议对于激素治疗后病情反复发作、忽轻忽重的儿童视神经炎患者,医生应仔细反复检测水痘-带状疱疹病毒抗体滴度,以期指导抗病毒及联合激素治疗。Mechai 等^[8]报道,1 例患艾滋病 18a 的 59 岁女性患者,因严重的代谢性并发症等,

曾中断抗病毒治疗,后来出现了双眼的球后视神经炎及脑脊液中 HHV-6(人类疱疹病毒 6 型)负荷量的增高。开始,他们静脉联用膦甲酸和更昔洛韦抗病毒治疗,接着换成西多福韦及长效的缙更昔洛韦,患者视功能逐渐改善,随后,他们再对患者进行了抗病毒的补救治疗,随即出现了免疫学和滤过性微生物学的显著反应,相应地促进了视力更进一步明显的改善。

有关抗病毒药联合激素治疗颅神经病变如贝尔氏面瘫也出现了新的证据。de Almeida 等^[9]检索了截至 2009-03-01 在 MEDLINE, EMBASE, CENTRAL 等数据库中关于激素及激素联合抗病毒药治疗贝尔氏面瘫的随机对照临床试验,对其进行系统评价和 META 分析显示:用皮质类固醇治疗贝尔氏面瘫,可降低面部康复不理想的危险,而皮质类固醇联合抗病毒药可能有附加疗效。该 META 分析纳入符合条件的研究共 18 项,涉及 2786 例患者。结果显示:回归分析证实皮质类固醇和抗病毒药联合应用存在协同效应(OR=0.54; P=0.004),用随机效应模型进行的 META 分析显示,单用皮质类固醇与面部康复不理想的危险降低有关(RR=0.69; P=0.001),与连带和自主神经功能障碍的危险降低有关(RR=0.48; P<0.01),而不良反应并未增加。单用抗病毒药与面部康复不理想的危险降低无关(RR=1.14; P=0.48)。皮质类固醇与抗病毒药联用比单用抗病毒药疗效更好(R=0.48; P=0.004),比单用皮质类固醇更能降低面部康复不理想的危险(RR=0.75; P=0.005)。

膦甲酸是无机焦磷酸盐的有机同系物,能抑制 HSV(人单纯疱疹病毒)-1, HSV-2, HSV-6, EBV(e-b 病毒)和 VZV(水痘带状疱疹病毒)。它选择性抑制病毒特异性 DNA 多聚酶和逆转录酶,它不被病毒胸苷激酶磷酸化,故对阿昔洛韦耐药的 HSV/VZV 均对之有效。同样,对更昔洛韦耐药的 CMV(巨细胞病毒)对膦甲酸敏感。膦甲酸在治疗和延缓 CMV 视网膜炎进程上的作用与更昔洛韦相似,而副作用不同;同时,它对 HIV(人体免疫缺陷病毒)也有一定作用。静脉用膦甲酸的副作用显著,包括肾毒性、全身性低钙血症、低镁血症、磷酸盐血症、低钾血症和中枢神经系统反应。西多福韦是一种广谱抗 DNA 病毒活性的无环磷酸胞苷药物。1996 年美国食品与药品管理局(FDA)批准其治疗艾滋病患者巨细胞病毒(CMV)性视网膜炎。它通过竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶而阻止病毒 DNA 的合成。另有研究显示其具有诱导细胞凋亡和抑制血管生成的作用。缙更昔洛韦是瑞士罗氏公司研制开发,2001-03 获准美国 FDA 许可,2001-05 首次在美国上市。用于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者 CMV 性视网膜炎。目前缙更昔洛韦是预防 CMV 感染的标准治疗药物。

干扰素分 α , β , γ 三类,既有免疫调节作用,又有广谱抗病毒作用,作用机制可能是作用于抑制蛋白质合成阶段。大量可致可逆性血细胞减少,以血小板、白细胞减少为主,偶见过敏反应和肝肾功障碍。临床研究已明确 MS 患者尽早给予干扰素 β (INF2 β)可减少复发和延缓进展,而尽早给予免疫调节剂治疗则有助于延缓 MS 发生^[24]。Atkins 等^[25]提出对患 MS 高风险的患者应选择性地使用干扰素。但在 ON 治疗中免疫调节剂应用较少,尚不成熟,免疫调节剂是否可以阻止 ON 的发生有待进一步研究。

3 其它药物

关于免疫球蛋白类报道不一, Roed 等^[26]报道:静脉使用 IV 免疫球蛋白(IVIG)治疗 ON 无效。他们将 68 例患

者在出现症状后 4wk 内随机分组,其中 34 例为 0.4g/kg IVIG 治疗组,另 34 例为安慰剂治疗组,研究在视神经炎急性期应用 IVIG 治疗能否改善预后视力及在疾病后 6mo 减轻 MRI 显示的病变严重程度,得出结论:IVIG 对改善急性视神经炎的远期视功能,降低视觉诱发电位的潜伏期及保持视神经轴突的功能无效。但 Tselis 等^[27]报告:对激素耐药的有 ON 的 MS(多发性硬化)的患者,在激素冲击疗法后静脉注射免疫球蛋白治疗,可能有助于病情改善,但需大量的临床对照实验来证明其实验结果。Murphy^[21]也报道,几个大规模的多中心 III 期临床试验正力图证明静脉用免疫蛋白调节剂,能降低 ON 转化为 MS 的风险,指出对 MRI 提示有病损及有高风险发展为 MS 的患者建议用免疫调节剂,但考虑患者的依从性、昂贵的费用、药物副反应等,该项治疗应个体化。

中药如复方樟柳碱注射液、丹参、血栓通、葛根素、银杏叶等注射液。作用机制主要通过扩血管,改善脉络膜血供,促进眼部组织细胞的新陈代谢。有报道采用血栓通、复方樟柳碱注射液、丹参联合激素治疗本病,所治患者视功能有不同程度恢复。其他有维生素 B 族类、活性维生素 D、免疫抑制剂(甲氨喋呤、环磷酰胺、环孢霉素 A)等。

4 小结和展望

对于视神经炎,由于病因复杂,至今虽无统一有效能够改变视觉功能长期预后的标准治疗方案,但仍应首先强调病因的探寻和及早进行治疗。现今大多数眼科医师仍然以 ONTT 研究结果作为指南,即运用甲基强的松龙冲击疗法后口服激素为主的联合运用维生素、能量合剂、血管扩张剂,必要时联用抗生素或抗病毒药等综合治疗方法已成为视神经炎治疗的主流方案。尽管越来越多的临床试验表明上述治疗方案显示了良好的有效性和安全性,也使全世界治疗 ON 的方法得到了改变,但很多问题有待进一步研究。首先,激素治疗 ON 存在诸多问题^[28,29]。许多眼科医师和神经科医师没有根据临床研究获得的最佳证据来评估和治疗视神经炎,激素使用指征、种类、剂量、疗程不一,有学者建议,应通过那些被证明了的主要临床试验(例如 ONTT 等)的影响力来正确评估激素干预治疗疗效,提出激素治疗应当遵循一定的治疗指南,即怎样去评估每个患者发展为 MS、视神经脊髓炎的个体风险,怎样去治疗才符合当前的病原学、诊断学、治疗学知识水准。其次,由于自然环境、人种等因素所造成视神经炎的病因、发病机制、流行病学等可能的差异,及不同类型激素不同给药途径,均可能造成疗效的差异,虽然我国文献多报道激素治疗有效,但多属回顾性分析及观察实验,尚需更有力的证据。我们认为,未来的研究中应该借鉴其它国家成熟的研究方法,进行跨地区多中心合作的 ON 的流行病学调查,对病因学、发病机制、致病机制、临床特点、MRI、免疫学检查及 HLA 等特点进行研究,按照循证医学的要求设计大规模多中心对照临床试验、系统评价和分析势在必行。最后,视神经移植、保护视神经药物的运用、髓鞘再生的诱导等方法尽管还处于实验室研究阶段,但无疑为临床治疗视神经炎开辟了新思路。

参考文献

- Mittal A, Mittal S, Bharati MJ, et al. Optic neuritis associated with chikungunya virus infection in South India. *Arch Ophthalmol* 2007;125(10):1381-1386
- Sawaya RA, Sidani C, Farah N, et al. Presumed bilateral optic nerve sheath meningiomas presenting as optic neuritis. *Neuroophthalmol* 2008;28(1):55-57

- Lalitha P, Rathinam S, Banushree K. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 2007;144(4):552-556
- 蔡莉,王雨生,胡丹. 视神经炎 98 例病因学临床分析. *国际眼科杂志* 2007;7(3):734-735
- 韦企平,孙艳红,宫晓红. 儿童视神经炎 83 例的病因和预后. *国际眼科杂志*,2005;5(1):123-125
- Roelandt V, Fayol L, Hugoncq C, et al. Retrobulbar optic neuritis and chicken pox: A case report in a child ARCH. *PEDIATR* 2005;12(3):278-280
- Pless ML, Malik SI. Relapsing-remitting, corticosteroid-sensitive, varicella zoster virus optic neuritis. *Pediatric Neurology* 2003;29(5):422-424
- Mechai F, Boutolleau D, Manceron V, et al. Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J Med Virol* 2007;79(7):931-934
- de Almeida JR, Al Khabori M, Guyatt GH, et al. Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302(9):985-993
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(9):581-588
- Beck RW, Probe JD. What we have learned from the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 1995;102(10):1504-1508
- Shupak A, Issa A, Golz A, et al. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2008;29(3):368-374
- Bujak K, Kasacka I. Vestibular neuritis-a case description. *Otolaryngol Pol* 2007;61(3):329-330
- Lüke C, Dohmen C, Dietlein TS, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for treatment of optic neuritis in Guillain-Barré syndrome. *Clin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224(12):932-934
- Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, et al. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002;360(9349):1953-1962
- Reynolds J, Jones T, Madden J, et al. Chickenpox and steroid cards. Amended card is used in Oxford. *BMJ* 1996;312(7046):1608-1609
- Brunner R, Schaefer D, Hess K. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *NEUROLOGY* 2005;64(2):335-337
- Sethi HS, Menon V, Sharma P, et al. Visual outcome after intravenous dexamethasone therapy for idiopathic optic neuritis in an Indian population: a clinical case series. *Indian J Ophthalmol* 2006;54(3):177-183
- Menon V, Mehrotra A, Saxena R, et al. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(5):355-359
- Vedula SS, Brodney-Folse S, Gal RL, et al. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):CD001430
- Murphy MA. Clinical update on optic neuritis and multiple sclerosis. *Med Health R I* 2008;91(2):57-59
- Pulido J, Cross SA, Lennon VA, et al. Bilateral autoimmune optic neuritis and vitreitis related to CRMP-5-IgG: intravitreal triamcinolone acetonide therapy of four eyes. *Eye* 2008;22(9):1191-1193
- 刘素芝,王洪祥. 球后注射曲安奈德治疗急性视神经炎的疗效观察. *中华综合临床医学杂志* 2007;9(3):27-28
- Kinkel RP, Kollman C, O'connor P, et al. IM interferon delays beta-1a definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678-684
- Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ. Optic neuritis. *Seminars in Neurology* 2007;27(3):211-220
- Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005;64(5):804-810
- Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol* 2008;15(11):1163-1167
- Biousse V, Calvetti O, Drews-Botsch CD, et al. Management of optic neuritis and impact of clinical trials: an international survey. *J Neurol Sci* 2009;276(1-2):69-74
- Vedula SS, Brodney-Folse S, Gal RL, et al. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):CD001430