

视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的治疗新进展

郭宝, 陈雪艺

作者单位:(830054)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介:郭宝,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:陈雪艺,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。tmxk2589@126.com

收稿日期:2010-05-18 修回日期:2010-07-09

Therapy progress in the macular edema of central retinal vein occlusion

Bao Guo, Xue-Yi Chen

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Yi Chen. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. tmxk2589@126.com

Received:2010-05-18 Accepted:2010-07-09

Abstract

• Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common retinal vascular disease, macular edema is the major complication and main reason for decreased vision of CRVO. Currently, the most widely used and researched focuses in clinic are laser coagulation, intravitreal injection: triamcinolone acetonide (TA), vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody; surgery: radial optic neurotomy, etc.

• **KEYWORDS:** central retinal vein occlusion; macular edema

Guo B, Chen XY. Therapy progress in the macular edema of central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10(8):1524-1526

摘要

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是一种常见的视网膜血管性疾病,黄斑水肿是其主要并发症也是导致视力下降的主要原因。目前临床广泛应用及研究的热点主要有激光光凝,玻璃体注药治疗;曲安奈德、血管内皮生长因子抗体,手术治疗;放射状视神经切开术等。

关键词: 视网膜中央静脉阻塞;黄斑水肿

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.08.023

郭宝,陈雪艺. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的治疗新进展. 国际眼科杂志 2010;10(8):1524-1526

0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是最常见的视网膜病变,也是致盲眼病之一,黄斑水肿是指黄斑中心凹部位积存细胞外液,是其重要并发症也是导致视力下降的主要原因。至今尚未形成成熟有效的治疗方法,因此需要对视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的治疗进展有明确的认识。

1 激光光凝

激光光凝应用于视网膜静脉阻塞治疗已经有30a的历史。同时目前也是治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的重要方法之一。目前常用氩黄激光治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿,取得了肯定疗效。

格栅样光凝治疗黄斑水肿的机制是:通过破坏光感受器,封闭或者破坏扩张的毛细血管,减少耗氧,增加内层视网膜供氧,从而导致血管收缩,减少血管渗漏,减轻黄斑水肿;光凝造成的色素上皮损伤可使视网膜毛细血管和静脉内皮增殖,这将有利于血-视网膜屏障的修复;光凝后变薄的视网膜有利于脉络膜养分向视网膜渗透,从而改善局部代谢,使水肿消退。

美国CRVO小组进行了一系列多中心、随机对照临床试验研究,提出了一些指导方针^[1,2]:(1)对非缺血型CRVO的黄斑水肿应用格栅样光凝虽然可以使早期黄斑囊样水肿消退,但远期疗效不佳;对于晚期形成的黄斑水肿,格栅样光凝可以改善水肿程度,但在保存或改善中心视力方面并无帮助;(2)并非所有早期全视网膜光凝(pan-retinal photocoagulation, PRP)术都能防止虹膜和房角的新生血管形成,但对于已产生虹膜新生血管的患者接受PRP后虹膜新生血管可迅速消退,因此建议PRP仅在发生虹膜或房角新生血管后应用,不做常规治疗。过去主张黄斑水肿3mo不消退,可行激光治疗,水肿有消退,但是视力提高不明显。2007年蔡季平等临床研究,CRVO组对自觉中心视力减退病程1mo以内,视力检查<0.5,眼底黄斑部部分视网膜增厚,有时呈蜂窝状外观。FFA示黄斑区渗漏,呈不定型或囊样强荧光。自愿接受激光治疗患者,采用氩黄激光,对视网膜中央静脉阻塞引起的黄斑区水肿,采用格栅样光凝,光凝距黄斑中心小凹300 μ m以上,避开视盘黄斑束,功率60~200mW,光斑直径100 μ m,曝光时间0.1s,光凝168~287点,光斑反映Tso I-II,对光凝后3mo水肿未完全消退者,根据渗漏情况补充光凝。结论证明发病后早期采用氩黄激光治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿有效,但是不能提高视力^[3]。

2 药物治疗

2.1 玻璃体内注射曲安奈德 视网膜静脉阻塞致黄斑水肿的发生发展,是多因素参与的病理生理过程。动物实验表明,血栓在动静脉交叉处形成后,视网膜产生一个低氧环境,随后视网膜毛细血管在结构和功能上发生改变,致血-视网膜内屏障破坏。正常情况下,血-视网膜内屏障通过内皮细胞的紧密连接维持了神经网膜层的自我平衡。内屏障完整性的破坏导致渗出液在黄斑区积存,即为临床

所见的黄斑水肿。分子学水平研究表明, VEGF 能通过升高紧密连接蛋白的磷酸化来调节血管的通透性, VEGF 是一种对血管内皮特异的生长因子, 主要分布在血管内皮、RPE, MULLER 细胞和神经胶质。静脉阻塞发生时, 视网膜缺血缺氧, 诱发 VEGF 表达增加, 血管通透性增加, 黄斑水肿形成。曲安奈德(TA)是长效糖皮质激素, 具有疏水性, 动物实验表明 TA 眼内应用是安全的^[4,5], 人眼中重复给药剂量达到 25mg 仍然是安全的^[6,7]; 在玻璃体内药物的治疗量可维持到 3mo^[8]。这与临床观察到的黄斑水肿在 1~3mo 后复发的结果相一致。TA 治疗黄斑水肿的机制尚未完全明确。可能机制:(1)TA 通过抑制磷脂酶 A2, 抑制了前列腺素的生成, 降低了血管的通透性^[7]; (2)激素以剂量依赖的方式抑制了 VEGF 的表达^[9,10]: 激素结合辅助因子或基因启动子区, 阻止 VEGF mRNA 的转录; (3)激素抑制巨噬细胞的修复和吞噬作用, 从而减少炎症介质的释放, 减轻了视网膜损害^[11]。玻璃体内注射给药克服了血-眼屏障, 药物直接作用于病变处, 从而避免了全身应用糖皮质激素的副作用。

2003 年刘铁城等^[12]对 14 例 CRVO 所致 CME 患者 14 眼玻璃体内注入 4mg。治疗前后均进行最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜、荧光素眼底血管造影(FFA)和光相干断层扫描(OCT)检查。随诊观察 10.0~22.4(平均 15.9)mo。得出结论:玻璃体内注射 TA 短期内能有效改善黄斑水肿和明显提高视力^[12]。2004 年王丽丽等^[13]对 17 例 17 眼接受 IVTA(4mg)单次及重复注射的 CRVO 性黄斑水肿患者, 均为人工晶状体眼或无晶状体眼(男/女=10/7), 重复注射时间均为首次注射后 16wk。在术前及术后 1, 2, 3, 4mo, 分别测量单次注射组和重复注射组最佳矫正视力和黄斑中心凹厚度, 结果表明:单次注射组与重复注射组术前最佳矫正视力和黄斑中心凹厚度相比无显著差异。故虽然重复 IVTA 是安全的但是:在治疗视网膜中央静脉阻塞引起的黄斑水肿时, 4mg IVTA 重复注射效果要差于单次注射^[13]。

多项临床试验证明玻璃体内注射 TA 短期内能有效改善黄斑水肿和明显提高视力, 但是远期观察黄斑水肿的复发率较高, TA 产生的并发症主要有眼压升高和晶状体后囊膜下并发白内障。如果隧道做得不成功或玻璃体液化明显, 液化的玻璃体连同注入的药物造成返流, 可引起低眼压, 甚至导致低眼压性脉络膜脱离。所以注射药物后和次日检查眼压非常重要。

2.2 血管内皮生长因子抗体 目前有大量证据证明血管内皮生长因子(VEGF)在 CRVO 中 CME 和新生血管的发挥作用。VEGF 不仅是潜在的新生血管刺激物, 而且导致血管渗漏, 在 CME 的发生、发展中起着重要作用。美国食品和药物管理局(FDA)批准上市的用于眼部的 VEGF 抑制剂主要有 3 种: 哌加他尼钠(Pegaptanib sodium, Macugen)、兰尼单抗(Ranibizumab, Lucentis)和贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin), Bevacizumab 与 Ranibizumab 具有类似的结构和作用, 但因其较好的疗效和安全性以及相对低廉的价格, 被许多眼科专家尝试用于各类眼内新生血管疾病的治疗, 在眼科领域里广受关注。

激光光凝治疗已成为临床治疗视网膜中央静脉阻塞的重要方法, 但是黄斑部激光治疗会加重 ME, 而严格的黄斑部激光将导致视力永久性丧失。为解决这一严重并发症, 近年来临床使用玻璃体腔注射曲安奈德的方法控制 ME, 但效果不持久, 尤其是伴有新生血管的病例。Avastin

玻璃体腔注药可抑制新生血管的生成, 促进水肿消退, 提高患者视力。Iturraldet 等对 CRVO 激发黄斑水肿的患者行玻璃体腔内注射 Avastin 后 3mo 内平均 CFT 显著降低, 最佳矫正视力明显提高, 短期未发现安全性问题^[14]。据目前病例报道看, Avastin 玻璃体腔注药似乎比 TA 玻璃体注药, 以及格栅激光光凝优越, 短期内出现眼压升高及白内障均未有报道, 且注药后的全身不良反应也未有报道。

3 手术治疗

近年来一些学者认为, 视神经出口处解剖学结构的特异性可能是导致 CRVO 及黄斑水肿的原因, 从解剖学角度来看, 视神经从眼球后部进入巩膜处的直径 3.0mm, 而进入巩膜内达筛板处巩膜环的直径为 1.5mm, 为一明显的生理性狭窄, 筛板处有许多蜂窝状隔, 此处视网膜中央动脉、静脉壁的增厚, 巩膜组织水肿或其他因素影响均可使巩膜环出口处压力升高, 对视神经纤维、视网膜中央动脉、中央静脉造成压迫, 导致血流缓慢、血液淤滞或血栓形成, 进而继发视网膜内出血、视盘或黄斑水肿。基于上述理论 2001 年 Opremcak 等^[15]报告了放射状视神经切开术(radial optic neurotomy, RON)的手术疗法, RON 的可能作用机制:(1)视网膜中央动、静脉减压, 促进了视网膜血供及血液回流;(2)巩膜环切开使蛛网膜下隙与之相通, 缓解了对视盘的压力, 有利于静脉引流;(3)诱发了视网膜脉络膜血管吻合, 改善了视网膜静流;(4)玻璃体后皮质及后界膜切除, 有利于黄斑水肿的消退。然而反对者 Hayre 认为:(1)CRVO 阻塞的部位未必都在筛板, 切开一处筛板不能解决问题。(2)筛板巩膜环胶原纤维无弹性, 切开后并不能达到减压目的。(3)静脉血栓的栓子会在数天内发生机化, 静脉完全闭塞, 不可能通过减压使其再通。(4)术中容易伤及 Zinn-Haller 环及视网膜中央血管, 术后产生继发视神经萎缩的严重并发症。尽管如此 Nomoto 等^[16]采用吲哚青绿电视血管造影分析, 证实 RON 手术后在视盘边缘有脉络膜视网膜血管吻合者, 其视网膜循环时间减少, 视力提高; 而无吻合形成者则无明显改变。由此认为, RON 疗效可能与血管吻合的形成有关 RON 可诱发血管吻合, 与激光诱发的脉络膜视网膜血管吻合相比, 其部位更靠近视神经, 更容易促进静脉引流, 使水肿和出血改善。这种血管吻合也发生在 CRVO 的自然病程中, 静脉吻合的形成可防止眼前段新生血管的发生, 其预后比较乐观。RON 诱发血管吻合的发生率与 CRVO 自然病程相似, 但 RON 可能更早地诱发吻合, 改善视网膜循环, 避免不可逆的视网膜损害^[17]。

最近李伟等^[18]对 18 例缺血型 CRVO, 术前视力 < 0.2, 术前 FFA 示 > 10 个视盘直径的毛细血管无灌注区, 眼底照片显示严重的视网膜出血、后极部视网膜及黄斑明显水肿; 无视网膜新生血管和虹膜新生血管, 无糖尿病及其他血管病史; 经 2mo 以上系统药物治疗效果不满意患者行 RON 治疗, 施行标准三通道封闭式玻璃体切除手术, 显微玻璃体视网膜刀(MVR)鼻侧视盘切开, 向后垂直刺入视神经, 尖端对准视盘边缘, 确定放射状切口方向, 避开视网膜大血管、视网膜小动脉和小静脉的主要分支, 切口呈放射状, 与视神经纤维走向平行, 深度以刚好越过菱形刀刃最宽处(恰好达切口外缘)为最佳深度, 接近视网膜中央血管, 同时提高眼内灌注压防止出血, 术中均给予激光全视网膜光凝、黄斑部内界膜剥离、应用曲安奈德, 但未进行气体及硅油填充。术后 1wk; 1, 6mo 进行随访。随访时均进行视力、FFA 及 OCT 检查。3 例病程太长或黄斑变性视

力未恢复,其余15例视力在短期内均有不同程度的提高,眼底照相、OCT及FFA检查结果显示黄斑水肿均在1mo内明显消退,眼底出血3mo内吸收。RON能够改善缺血型CRVO合并的黄斑水肿。早期手术干预视力预后较好^[18]。虽然作用机制争议不断,但是国内外多项临床试验证实,RON可有助于CRVO患者改善患眼黄斑水肿,减少眼底出血,防止新生血管形成,并能一定程度地提高视力,对治疗CRVO具有一定可行性及临床价值。目前RON仍存在较多争议,但是,RON为CRVO的治疗提供了新的思路,其对CRVO的作用仍然值得肯定,故仍需要大样本的临床试验。

尽管治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿有以上方法,且许多非随机、缺乏对照的临床试验认为上述方法能明显改善视网膜静脉阻塞黄斑水肿疾病的预后,但仍需进行大规模、多中心、随机对照临床实验研究,以客观地评价这些疗法的治疗效果及其安全性。

参考文献

- 1 The Central Vein Occlusion Study Group M Report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102(10):1425-1433
- 2 The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115(4):486-491
- 3 蔡季平,李玉珍,程金伟,等. 氩黄激光格栅样光凝早期治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿. 第二军医大学学报 2008;29(1):111-112
- 4 Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992;110(2):259-266
- 5 McCuen BW, Bessler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91(6):785-788
- 6 Jonas JB, Kreissing I, Hugger P, et al. Intravitreal triamcinolone acetoinde for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-468
- 7 Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, et al. Intravitreal reinjection of

triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(2):218-222

- 8 Mcallister IL, Douglas JP, Constable IJ, et al. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998;126:219-229
- 9 Flach AJ, Stegman RC, Graham J, et al. Prophylaxis of aphakic cystoid macular oedema without corticosteroids: a paired-comparison, placebo-controlled, double-masked study. *Ophthalmology* 1990;97:1253-1258
- 10 Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:398-406
- 11 Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-315
- 12 刘铁城,王炜,金鑫. 玻璃体内注射曲安奈德治疗视网膜中央静脉阻塞引起的黄斑囊样水肿. 中华眼底病杂志 2005;21(4):213-216
- 13 王丽丽,宋虎平,刘蓓,等. 曲安奈德玻璃体腔重复注射治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的疗效评价. 国际眼科杂志 2008;8(9):1853-1856
- 14 Iturraldet D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26(3):279-284
- 15 Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21(5):408-415
- 16 Nomoto H, Shiraga F, Yamaji H, et al. Evaluation of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion by indo-cyanine green video angiography and image analysis. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):612-619
- 17 惠延年. 放射状视神经切开术治疗视网膜中央静脉阻塞及争议. 中华眼底病杂志 2005;21(1):1-2
- 18 李伟,郭小健,唐罗生,等. 放射状视神经切开术治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效评估. 眼科研究 2009;27(7):592-595