

视网膜激光损伤及其防护

郭锐¹, 王育良²

作者单位:¹(210006)中国江苏省南京市,南京中医药大学第一临床医学院眼科;²(210029)中国江苏省南京市,南京中医药大学附属江苏省中医院眼科

作者简介:郭锐,讲师,主治医师,研究方向:眼视光。

通讯作者:郭锐. swaying_leaf@163.com

收稿日期:2010-12-20 修回日期:2011-01-20

Retinal laser-induced damage and protection

Rui Guo¹, Yu-Liang Wang²

¹Department of Ophthalmology, the First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui Guo. Department of Ophthalmology, the First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. swaying_leaf@163.com

Received: 2010-12-20 Accepted: 2011-01-20

Abstract

• Nowadays laser is widely applied to clinical ophthalmology. Either its side effect or wrong operation can lead to severe results. The retinal laser-induced lesion is undoubtedly one of the most severe complications. This paper reviewed the character of lesion in retina laser coagulation, the factors which may affect the lesion, and the safety measures.

• **KEYWORDS:** retina lesion; laser-induced damage; photocoagulation

Guo R, Wang YL. Retinal laser-induced damage and protection. *Guji Yanke Zazhi(Int J Ophthalmol)* 2011;11(3):446-449

摘要

目前,激光广泛应用于眼科临床,其副作用抑或误操作都会给患者带来极大损伤,其中以视网膜损伤为甚,本文将对视网膜激光损伤的特点、影响因素以及防治办法等方面的研究作一综述。

关键词: 视网膜损伤;激光损伤;激光光凝

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.03.021

郭锐,王育良. 视网膜激光损伤及其防护. 国际眼科杂志 2011;11(3):446-449

0 引言

激光医学是近代重大科技成就之一,1960年 Maiman

发明激光,1961年 Zaret 将其引入眼科,目前激光器的种类繁多,从事激光工作的人员与日俱增,激光意外伤害事故也随之而来,有关视网膜激光损伤的研究不断见诸于文献报道中,这已成为眼科界亟待解决的课题之一;此外,利用不同波长激光治疗眼底疾病也非常常见,如视网膜光凝术、光动力疗法(PDT)等,如何发挥其治疗作用而降低其副作用,也是眼科工作者探索的课题。本文将主要针对视网膜激光损伤的特点、影响因素以及防治办法等方面的研究进展作一综述。

1 视网膜激光损伤的特点

1.1 易损伤 (1)眼是人的暴露器官,易受激光的损害;(2)眼球本身是一个完美的光学系统,外界的光经过屈光间质作用后聚焦在视网膜上,可使到达视网膜上的激光辐照量较之角膜入射量提高约 10^5 倍,加之眼组织又具有丰富的血管和色素,因而极低剂量的激光辐照就可能造成视网膜的损伤;(3)激光脉冲十分短暂,而瞬目反应时间要长得多,据测定,人的瞬目反应时间为150~250ms,而激光脉冲则短至微秒、纳秒。因此,未等瞬目,脉冲激光已射至眼底。

1.2 损伤重 激光是一种创伤性技术,在发挥治疗作用的同时,不仅破坏正常视网膜的结构,还引起视网膜屏障破坏、脉络膜缺血和炎症,进而导致黄斑囊样水肿和新生血管形成等医源性损伤。如果损伤发生在黄斑,视力就会受到严重损害,造成暂时性甚至永久性失明。此外,局部热扩散可引起 Bruch 断裂,激光斑扩大等^[1],这些并发症也是激光治疗邻近黄斑中心凹病变时,术后视力下降的主要原因^[2]。医学激光虽然有操作性能的稳定性和规范性的优点,但临床上仍有激光光凝治疗后误操作引起黄斑损伤及诱发视网膜下新生血管的报道^[3]。

2 视网膜激光损伤的影响因素

激光对人眼的伤害主要发生在视网膜和角膜。损伤程度受诸多因素的影响,可以把这些因素分为两大类:激光本身因素和机体因素。

2.1 激光本身因素

2.1.1 波长 在生物体进化过程中,已经形成保护视网膜的有效光化学系统,正常眼睛具有它固有的天然滤光器,180~315nm的中、远紫外激光及1400~ 10^6 nm的中、远红外激光的能量几乎被角膜全部吸收,而不能透过晶状体到达视网膜;315~400nm的近紫外激光能量可部分透过角膜,到达晶状体后几乎被全部吸收。波长在400~1400nm内的激光对人眼损伤严重^[4]。可见光的波长范围在380~780nm,它和红外线可几乎全部透过眼的屈光间质而到达视网膜,故是造成视网膜光损伤的重要因素,其中532nm激光对人眼损伤最严重,因其波段十分接近血红蛋白的吸收峰(542~576nm)。此外,不同眼介质具有不同的光谱透射、反射和吸收特性。透过眼睛光学系统到达视网膜的激光对视网膜的伤害还与视网膜的吸收率A有密切关系,即相同透射情况下,吸收率越大,视网膜损伤

越严重。因此,视网膜受损程度是由眼睛光学系统的透射率 T 和视网膜吸收率 A 的乘积——视网膜有效吸收率决定的,而此两者同激光波长又有着密切的关系,图 1 给出了兔眼光学系统的透过率和视网膜有效吸收率 A, T 与波长 λ 的关系^[5]。

2.1.2 功率 对特定波长的激光来说,它对眼睛的损伤程度,由其能量密度决定。能引起最小可见伤害的最低功率密度称作激光损伤阈值。超过损伤阈值时,就会造成损伤。

2.1.3 脉冲宽度 在激光功率密度相同的情况下,脉冲宽度越窄,视网膜上光斑处的热量就越不及向周围扩散,局部升温就越高,损伤也就越严重。因此, Q 开关激光脉冲比宽脉冲激光的致盲效果强。皮秒、超短激光脉冲致盲效果更强。

2.1.4 激光的辐照方式 激光发射方式不同,造成视网膜相同程度损伤所需的照射剂量水平可相差几个数量级,如巨脉冲(调 Q)与超短脉冲(锁模)激光较连续和长脉冲激光损伤所需的剂量低,且容易引起组织的爆破^[4]。Organisciak 等^[6]将接受多次间歇光照的大白鼠的视网膜损伤与接受连续光照组而造成的损伤加以比较,发现间歇光照比连续光照可导致更大的光感受细胞的损伤,视紫红质等物质的下降亦较连续光照组为甚。

2.1.5 照射时间 激光损伤阈值随照射时间而有差异,如连续激光照射时间越长,眼损伤阈值就越低。通常认为时间和强度能互换,即高强度短期和低强度长期照射能引起同等程度的损伤,但 Lawwill^[7]发现剂量和时间的相关是非线性的。O'steen 等^[8]进一步说明了低和高强度光照引起的损伤有区别,其损伤部位及先后严重程度有本质差异。

2.1.6 激光入射角度 光束垂直于角膜表面照射眼部比斜照所产生的损伤为重,入射角度愈小,视网膜上的光斑就愈小,能量密度愈集中,同时,由于角度越小,距离黄斑越近,故损害也越严重。

2.2 机体因素

2.2.1 种属 视网膜激光损伤存在着种系间的敏感性差异。猴及兔的视网膜损伤阈较小白鼠高,仓鼠较兔及猫更敏感,豚鼠对视网膜光损伤的反应则较轻。同种属动物视网膜对激光的耐受性也不同,人眼比猴眼耐受性高,而猴眼比兔眼耐受性高。

2.2.2 温度 光照同时升高动物体温,视网膜损伤范围和程度都加重。体温升高主要引起损伤程度即“量”的改变,但达到一定程度也有“质”的改变,表现为 RPE 受累。

2.2.3 年龄 动物年龄大者,对光损伤的敏感性愈大。这不同于随年龄增长而出现的视网膜变性。

2.2.4 营养状态 光损伤程度和视紫红质水平明显相关。维生素 A 可能通过影响视紫红质含量、改变垂体和靶器官激素水平,而起保护作用,小白鼠在维生素 A 缺乏时,视网膜光损伤反而减轻,这可能与视紫红质缺乏有关;局部缺血可降低光损伤的阈值^[9];缺乏维生素 C, E 时视网膜光损伤加重,但啮齿类动物缺乏维生素 E 时视网膜对光损伤的敏感度并无变化。

2.2.5 照射部位 视网膜照射部位也很重要,裸鼠的视网膜中央上方最敏感,在视乳头周围和锯齿缘部光感受细胞对光损伤的耐受性最强,小白鼠眼底的上区最为敏感,灵长类则以黄斑区最易感。

2.2.6 瞳孔直径 瞳孔直径在明视时约 2~3mm,视网膜上的像点很小,夜晚瞳孔面积约是白天的 10 倍,光能密度

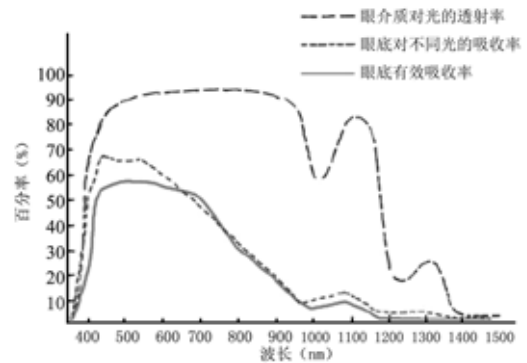


图 1 兔眼介质对不同波长光的透射率、眼底吸收率及有效吸收率。

更高。激光束大于瞳孔直径的情况下,部分激光束将为瞳孔周围的虹膜所拦截,进入眼的总能量和瞳孔面积成正比,亦即和瞳孔直径的平方成正比^[10]。

2.2.7 色素 激光主要被眼底以下几种不同色素组织所吸收^[11]:内外丛状层叶黄素、色素上皮和脉络膜色素细胞的黑色素、光感受器外节的锥细胞感光色素、老年人色素上皮的脂褐素、脉络膜血红蛋白和视网膜血管。色素由于可以减低视网膜所受的辐射而对视网膜具有保护作用^[12]。

3 视网膜激光损伤的防护

激光眼损伤后果严重,其治疗相关研究成为各国关注的焦点。针对视网膜激光损伤研究的现状,目前研究最多的几类西药如下。

3.1 激素类 目前普遍认为糖皮质激素类保护机制为直接扩张血管、改变肾上腺素受体敏感性、抑制前列腺素对血管作用和/或阻止内皮脂质过氧化作用阻止脂质过氧化,减少自由基的形成,保护膜结构,保护膜的稳定性功能;同时能阻止视网膜下新生血管的形成,加快血-视网膜屏障的形成,减轻荧光渗漏和视网膜水肿,提高光感受细胞存活率,加快外界膜的形成和脉络膜血管的开放,增加血流,减少视网膜组织的局部缺血,保存 RPE 细胞,减轻损伤。大剂量皮质激素类药物(甲基强的松龙,30mg/kg)对激光视网膜损伤有一定治疗防护作用^[13]。马效工等^[14]通过电生理方面的研究验证了甲基强的松龙对于视网膜激光损伤的保护作用。考虑到甲泼尼龙价格较高,在经济不发达地区和基层医院的应用受到一定的限制,亦可采用糖皮质激素类的其它药物,如地塞米松也能达到类似的作用^[15]。虽然大剂量皮质激素类药物对激光视网膜损伤有一定治疗防护作用,但副作用较大,而且,即使是在动物实验中,激素所表现的神经保护作用也往往比较温和。

3.2 神经保护剂及细胞因子 MK-801 是谷氨酸受体阻滞剂,在激光视网膜损伤中有保护神经的辅助作用。Unoki 等^[16]在对小白鼠进行持续性的光照实验前 2d,将 MK 注射入 1 眼的玻璃体腔中,7d 持续光照后对照组表现为光感受细胞外段的缩短和外核层的变薄,而用药组的光感受细胞却显示了良好的保护作用。另有实验者在光凝后立即予以腹腔内注射 MK-801(2mg/kg),结果表明 MK-801 治疗组大鼠眼的光感受器细胞减少与对照组有明显差异;由 RPE 和新生血管组成的增殖膜可见于对照组损伤的基底部,而少见于 MK-801 组^[17,18]。但 MK-801 由于副作用大,目前还只限于动物实验阶段。另外,玻璃体腔注射入重组纤维细胞生长因子(bFGF),可减少瘢痕形

成,促进血-视网膜屏障恢复,1~6mo 观察无不良反应。因此,bFGF 可能在不久的将来用于人眼激光损伤的临床治疗^[19],考虑 bFGF 可抑制视网膜神经元的细胞凋亡而维持光感受器细胞的生存^[20]。

3.3 抗氧化剂 二甲基硫脲(dimethylthiourea, DMTU)性质与谷胱甘肽(glutathione)相似,可以淬灭羟基、过氧化氢等自由基^[21],降低 MDA 含量^[22],对于视网膜细胞有一定的保护作用。Chen 等^[23]发现服用维生素 E 和胡萝卜素能有效阻止视网膜脂质氧化酶的增加,缓解光照致视网膜结构的损伤。但其效应有赖于这些药物的剂量和剂型。许多科研工作者利用抗坏血酸对大鼠实验模型进行研究后发现,光照前注射抗坏血酸的鼠,光照实验后视紫红质及光感受细胞减少的数量明显低于对照组,而且,在光照前给动物服用抗坏血酸能够有效地保护杆体细胞内的甘二碳六烯酸^[24]。这就证明在视网膜光损伤中,抗坏血酸具有重要作用。

除了药物治疗外,还有一些新兴的治疗手段尚处于研究探索中。(1)手术治疗:激光视网膜损伤的手术治疗主要是为了清除玻璃体和视网膜的积血,但积血一般会在 2wk 至几个月自发吸收^[25],而且术后有时也并不能达到预期的效果^[26]。因此,激光视网膜损伤并发症的手术治疗的时机和方法尚需进一步临床研究。(2)干细胞移植:干细胞移植治疗开辟了激光致视网膜重度损伤治疗的新途径^[27,28],但仍在探索性研究中。(3)基因治疗:激光致视网膜损伤有一共同的特征:视网膜细胞渐进性凋亡。当前还缺乏有效的治疗方法能阻止视网膜细胞凋亡的发生。而视觉的紊乱常进一步发展为全盲。基因治疗是一个很有前景的治疗视网膜激光损伤的方法^[29],但也处于试验阶段,还有很多问题有待解决。祖国医学没有对激光光损伤的探讨,探求激光光损伤的中医病因病机中,大部分借鉴了古代医籍对烧伤的有关认识。目前对中医药防治报道不多,但中医在视网膜激光损伤防治发面的作用不可忽视。一些中药中含天然抗氧化剂,如明目五子(枸杞子、菟丝子、五味子、茺蔚子、楮实子),可降低光损伤时视网膜游离氨基酸含量的异常升高,可降低视网膜中 NO 的含量,从而减轻视网膜的损伤^[30]。光复汤主要由生蒲黄、生地、丹参、葛根、早莲草等七味中药组成。方中生蒲黄凉血止血,活血消癖;生地凉血清热、滋阴补肾、生津止渴;丹参活血通经、祛癖止痛;葛根生津;早莲草凉血、止血、补肾、益阴。七药合用,共奏滋阴凉血,活血利水之功,余玲玲^[31]经研究证实光复汤对视网膜激光损伤后视力、视野平均光敏感度及 ERG 等的改善是有显著促进作用的。补阳还五汤加减由黄芪、生地、地龙、红花等中药组成,补阳还五汤加减能有效增强兔视网膜缝隙连接蛋白 Cx43 的表达,从而保持视网膜的正常生理功能^[32]。益气活血法复方(黄芪、当归、红花等)对于视网膜激光损伤早期干预后,能更早的出现和促进修复^[33],对于视网膜激光损伤有一定的保护作用。

通过组织学研究,詹宇坚等^[34]发现,健脾益气活血化痰组成的睛明二号具有良好地促进视网膜色素上皮细胞及视细胞的修复作用,其主要药物有五爪龙、党参、白术、大黄、丹参等。岳红云等^[35]研究发现,中药毓明方可改善治疗区相对三维视野视点的平均视阈值,提示其对治疗性视网膜损伤具有防治作用。其主要成分包括羚羊角、当归、白芍、川芎、防风、黄连、草决明等 9 味中药组成。该课题组之后又对复方樟柳碱治疗激光视网膜损伤进行了实

验研究,结果显示复方樟柳碱在视网膜激光损伤防治中有改善激光区视阈值平均高度(降低视阈值,提高视敏度)的作用^[36]。田丽珍^[37]认为视网膜激光损伤主要为热毒伤阴,阴虚火旺所致,采用滋阴降火法的代表方剂知柏地黄汤治疗,通过研究发现能抑制激光性视网膜损伤小鼠眼 ICAM-1 和 VEGF 在视网膜色素上皮、脉络膜血管内皮细胞和炎性细胞中的表达,减少炎性细胞浸润,从而保护视网膜。梁凤鸣等^[38]探讨了补肾活血复方:枸杞明目液对实验性视网膜光损伤病理光电镜的影响,证明了枸杞明目液对光损伤引起的视细胞凋亡有比较明显的改善作用。

参考文献

- 1 Dastgheib K, Bressler SB, Green WR. Clinicopathologic correlation of laser lesion expansion after treatment of choroidal neovascularization. *Retina* 1993;13(4):345-352
- 2 Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(9): 1220-1231
- 3 Nehemy M, Torqueti-Costa L, Magalhaes EP, et al. Choroidal neovascularization after accidental macular damage by laser. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33(3):298-300
- 4 高光煌,陈迹. 激光辐射伤医学防护. 北京:军事医学科学出版社 1998:74
- 5 胥杰,赵尚弘,占生宝,等. 高能激光视网膜损伤及致盲应用研究. *激光杂志* 2006;27(6):13-14
- 6 Organisciak DT, Jiang YL, Wang HM, et al. Retinal light damage in rats exposed to intermittent light. Comparison with continuous light exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(5):795-805
- 7 Lawwill T. Three major pathologic processes caused by light in the primate retina: a search for mechanisms. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982;80:517-579
- 8 O'Steen WK, Anderson KV. Photoreceptor degeneration after exposure of rats to incandescent illumination. *Z Zelfersch mikrosk Anat* 1972;127(3):306-313
- 9 McKechnie NM, Johnson NE, Foulds WS. The combined effects of light and acute ischemia on the structure of the rabbit retina: a light and electron microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22(4):449-459
- 10 Glickman RD. Phototoxicity to the retina: mechanisms of damage. *Int J Toxicol* 2002;21(6):473-490
- 11 Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation Tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology* 1986; 93(7):952-958
- 12 Rapp LM, Williams TP. The role of ocular pigmentation in protecting against retinal light damage. *Vision Res* 1980;20(12):1127-1131
- 13 Naveh N, Weissman C. Corticosteroid treatment of Laser retinal damage affects prostaglandin E2 response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(1):9-13
- 14 马效工,何守志,熊丽霞,等. 激光视网膜损伤前后视网膜电图改变的实验研究. *眼科新进展* 2002;22(3):176-178
- 15 Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, et al. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(7):1653-1659
- 16 Unoki K, Ohba N, Arimura H, et al. Rescue of photoreceptors from the damaging effects of constant light by midkine, a retinoic acid-responsive gene product. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(12):4063-4068
- 17 Solberg Y, Rosner M, Turetz J, et al. MK801 has neuroprotective and antiproliferative effects in retinal laser injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(7):1380-1389
- 18 Nakanishi S, Masu M, Bessho Y, et al. Molecular diversity of glutamate receptors and their physiological functions. *EXS* 1994;71:

71-80

- 19 Schuschereba ST, Bowman PD, Ferrando RE, *et al.* Accelerated healing of laser-injured rabbit retina by basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(3):945-954
- 20 杨春燕,许立军,王一,等. 激光视网膜损伤后神经元凋亡及bFGF作用的研究. 第三军医大学学报 1999;21(6):427-429
- 21 Organisciak DT, Darrow RA, Barsalou L, *et al.* Susceptibility to retinal light damage in transgenic rats with rhodopsin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2):486-492
- 22 金祥娜,万青. 二甲基硫脲对大鼠视网膜光损伤 MDA 水平的影响. 中国眼耳鼻喉科杂志 2005;5(2):79-80
- 23 Chen WH, Zhang HR. Photogenic retinal damage and its medicinal prevention: lipid peroxide studies. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1994;30(2):125-127
- 24 Organisciak DT, Wang HM, Li ZY, *et al.* The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(11):1580-1588
- 25 Gabel VP, Bimgruber R, Lorenz B, *et al.* Clinical observations of six cases of laser injury to the eye. *Health Phys* 1989;56(5):705-710
- 26 Ciulla TA, Topping TM. Surgical treatment of a macular hole secondary to accidental laser burn. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):929-930
- 27 Li X, Perissi V, Liu F, *et al.* Tissue-specific regulation of retinal and pituitary precursor cell proliferation. *Science* 2002; 297 (5584): 1180-1183
- 28 Tropepe V, Coles BL, Chiasson BJ, *et al.* Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science* 2000;287(5460):2032-2036
- 29 Lewin AS, Drenser KA, Hauswirth WW, *et al.* Ribozyme rescue of photoreceptor cells in a transgenic rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Med* 1998;4(8):967-971
- 30 刘爱琴,叶河江,路雪婧. 明目“五子”对大鼠光损伤视网膜一氧化氮水平的影响. 眼视光学杂志 2005;7(1):25-26
- 31 余玲玲. “光复汤”对治疗性视网膜激光损伤修复作用的观察. 成都中医药大学 2008;7:22-38
- 32 杨霞,彭清华,张波涛,等. 补阳还五汤加减对激光损伤兔视网膜后视网膜缝连接蛋白 Cx43 表达的影响. 湖南中医药大学学报 2008;28(5):27-29
- 33 江运长,彭清华,杨霞. 益气活血法干预兔视网膜激光损伤修复的组织形态学观察. 中华中医药学会第七次眼科学术交流会论文汇编 2008;64-66
- 34 詹宇坚,李景恒,余扬桂,等. 睛明二号丸治疗激光光凝损伤兔视网膜的超微结构初步观察. 中国中医眼科杂志 1994;4(4):222-223
- 35 岳红云,张百红,王润生,等. 毓明方对治疗性视网膜激光损伤防治作用的临床观察. 成都中医药大学学报 1999;22(3):12-13
- 36 岳红云,张雅莉. 复方樟柳碱修复视网膜的临床研究. 成都中医药大学学报 2002;25(1):12-13
- 37 田丽珍. 中药对激光诱导视网膜损伤的作用评价. 山东中医药大学 2008;10:1-38
- 38 梁凤鸣,邱波,欧扬,等. 枸杞明目液治疗视网膜光损伤的病理学研究. 陕西中医学院学报 2007;30(3):50