

Terson 综合征临床研究进展

夏承志综述; 黄振平, 陈穗桦审校
(南京军区南京总医院眼科, 江苏南京 210002)

摘要: 随着眼科玻璃体切割技术的日臻完善,对 Terson 综合征的治疗也提出了一些新的观点。神经外科技术的发展使越来越多的蛛网膜下腔出血患者得以存活。现就 Terson 综合征的临床研究进展作一综述。

关键词: Terson 综合征; 蛛网膜下腔出血; 玻璃体积血

中图分类号: R776.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2009)07-0781-04

An update of the clinical researches on Terson syndrome

XIA Cheng-zhi reviewing, HUANG Zhen-ping, CHEN Sui-hua checking
(Department of Ophthalmology, Jinling Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract: With the development of modern vitrectomy, some new ideas have been proposed concerning the treatment of Terson syndrome. Developed neurosurgery has offered more chances of survival to patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). Terson syndrome, as the initial presentation, has gained more and more attention from ophthalmologists, though strict guidelines for its treatment have not yet been established. The paper reviews the progress in the clinical researches of Terson syndrome.

Key words: Terson syndrome; Subarachnoid hemorrhage; Vitreous hemorrhage

0 引 言

1881 年, Litten^[1]首次描述了蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 与玻璃体腔出血的关系。1900 年, Terson^[2]报道了颅内出血可能是玻璃体出血的原因, 认为这种眼脑综合征是蛛网膜下腔出血的征象, 并称为 Terson 综合征。Terson 综合征最初定义为玻璃体出血合并蛛网膜下腔出血, 但现已将其扩展为眼内出血合并任何形式的颅内出血伴颅内压升高。眼内出血可发生于视网膜下、视网膜、视网膜前、玻璃体后界透明膜下和玻璃体内。典型的临床表现在透明膜下间隙。Ness 等^[3]统计

Terson 综合征的发生与 SAH 的严重程度 (Hunt 与 Hess 分级) 有统计学关联, SAH 病例中 Terson 综合征的发生率在 10% ~ 40%。McCarron 等^[4]认为 Terson 综合征是 SAH 预后不良的信号。Hunt 与 Hess 分级较高的 SAH, 死亡率也较高。Schloff 等^[5]报道儿童颅内出血者的该病发生率偏低 (8%), 玻璃体出血的病例比例也较低 (3% ~ 13%)。典型病例多伴有意识丧失和视乳头水肿。随着医学技术的发展, 对各种原因所致的 SAH 的抢救成功率大幅提高, 因此对幸存的 Terson 综合征患者适时适当的诊疗显得尤为重要。现就 Terson 综合征的临床研究进展作一综述。

收稿日期: 2007-11-23; 修订日期: 2008-01-20

基金项目: 南京军区医药卫生科研项目基金资助 (批准号: 2006228)

作者简介: 夏承志 (1976-), 男, 江苏南京人, 主治医师, 医学硕士研究生, 从事眼科专业。

通讯作者: 陈穗桦 (1962-), 女, 江苏海门人, 主任医师, 医学学士, 从事眼科专业。E-mail: czxia4876@hotmail.com

1 发生率

Ness 等^[3]报道 SAH 患者的 Terson 综合征发生率约为 28%, 并建议所有 SAH 患者在条件允许的情况下应行眼部筛查。McCarron 等^[4]进行了大样本对比回顾性与前瞻性 SAH 病例分析, 前瞻性研究的病例中玻璃体出血率明显高于回顾性研究的病例, 差异有显著性意义, 提示神经外科对 SAH 病例中发生 Terson 综合征的病例记录不全或存在漏诊。因 Terson 综合征的 SAH 病情较凶险, 其死亡率也较高。目前, 未见有死亡 SAH 病例中 Terson 综合征发生率的研究报道。Davis 等^[6]运用目前较先进的眼内窥镜对 100 例死亡患者行眼底法医学检查, 也发现有 Terson 综合征的病例。故据此推测 SAH 发生 Terson 综合征的实际比例高于公布的统计数据。

2 病理生理

Terson 综合征发生的机理历来存在争论。早期有人认为脑内血液直接从蛛网膜下腔出血突破软脑膜进入视神经, 再从筛板漏出进入玻璃体腔^[7]。Khan 等^[8]用电镜对视神经进行观察, 未发现玻璃体腔与蛛网膜下腔间相通。另外有人检查了病理标本中 3 mm 球内段的视神经鞘, 未发现血液^[9,10]。另一种解释是突然升高的颅内压经蛛网膜下腔脑脊液和视神经鞘膜传导, 压迫视网膜中央静脉, 使视网膜静脉压骤然升高, 导致毛细血管、小静脉、静脉破裂出血^[8,11]。但实验研究证实, 静脉压并未升高至能使静脉破裂、眼内出血的程度, 考虑突然升高的颅内压可能是 Terson 综合征发生的最主要原因。颅内压通过视神经鞘传导至已肿胀的视乳头, 使视网膜、脉络膜的血管吻合支在筛板水平发生闭塞。骤然升高的静脉压使视网膜表层静脉血管破裂, 进而导致眼内出血^[12]。近年报道的 1 例 Terson 综合征, 在玻璃体切除术后行眼底荧光血管造影提示视乳头周围的荧光渗漏支持了这一理论^[13]。因为这一理论把 Terson 综合征的发病机理主要归结为颅内压的突然升高, 所以 Terson 综合征的定义就涵盖了所有颅内出血并发颅内压急剧升高而导致的眼内出血。有人试图将 Terson 综合征和婴儿摇晃综合征联系起来, 因两者在眼部和脑部的临床症状相似, 而急性的牵引力有可能在后者的眼内出血中起了作用^[5]。

3 临床表现

患者神经系统的症状主要是因颅内出血而产生。报道患者的视力范围从光感至中心视力 1.0,

但由于这些患者有神经系统受损, 难以随访检查视力。眼底出血早期通常表现为双眼或单眼近视乳头表层的出血, 病程较久者, 玻璃体混浊眼底无法窥清。视网膜内或视网膜下出血曾有报道, 但例数较少。视网膜前的出血大约在几周之内会突入玻璃体腔。缩小的红光反射对评估昏迷的患者有一定帮助, 眼部 B 超对玻璃体积血的范围也可作出判断。

典型 Terson 病例多为包括脑动脉瘤破裂、严重颅脑外伤等原因导致患者 SAH, 病程中患者多有昏迷史, 苏醒后发现视力急剧下降。虽然早期的研究试图把它的发生与大脑前部交通动脉瘤联系起来, 但统计学分析 Terson 综合征的发生与脑动脉瘤的部位并无相关性。其他如窒息、外伤、肿瘤和术后颅内出血等类似原因, 先后均被证实与 Terson 综合征的发生无相关性^[14]。眼科检查多为玻璃体混浊、积血, 屈光间质尚清的患者可见视乳头水肿、表层出血^[15]。散瞳三面镜检查, 后极部混浊, 自周边可见正常视网膜。

但近年也有对 Terson 综合征作为椎动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血的首发症状的报道, 椎动脉瘤首次破裂出血导致玻璃体腔出血, 患者神经检查无阳性体征, 眼底照相、眼部 B 超提示玻璃体积血, CT 提示蛛网膜下腔出血, 脑血管造影证实存在椎动脉瘤, 患者在保守治疗期间死于发病第 14 d 的动脉瘤再次出血^[16]。Choudhari 等^[17]报道 1 例以 Terson 综合征为单一表现的脑动脉瘤破裂患者。Murthy 等^[18]报道 1 例神经系统检查无任何阳性体征的 Terson 综合征患者, 在随后被证实有颅内动脉瘤。因此, 任何突发玻璃体出血而到眼科就诊的患者都具有潜在致命的颅脑动脉瘤破裂的可能性。典型 Terson 综合征的诊断多无困难, 但是对于神经系统检查无任何阳性体征的 Terson 综合征就存在漏诊的风险, 对此眼科医师应特别引起重视。

4 诊断

诊断上依据患者同时存在的颅内及眼内出血多可确诊。完整的病史采集要重点排除先前存在的眼内出血, 如糖尿病视网膜病变、湿性老年黄斑变性、视网膜静脉阻塞、眼内肿瘤、镰刀状红细胞贫血等, 合并外伤、玻璃体后脱离、视网膜破裂或视网膜脱离者也要鉴别排除。镰状细胞检查排除镰刀状红细胞贫血, 血糖检测和葡萄糖耐量试验排除糖尿病。神经影像学检查必须包括头颅 CT 扫描、MRI 或脑血管造影记录颅内出血。B 超用来检查玻璃体出血的严重程度并在后极部窥不清的情况下排除视网膜

脱离,特别是有外伤表现时。眼科 B 超检查往往表现为特征性、以后极部视乳头为中心的放射状混浊,病程较长患者因后极部增殖膜形成形似视网膜浅脱离的特征表现,不易鉴别。脑脊液检测多表现为血性,压力较高。详细的病史询问和针对性的临床检查都有助于得出正确的诊断。

5 治 疗

5.1 药物治疗 20 世纪 70 年代以前无玻璃体切除手术条件时多提出药物保守治疗,有报道半年以上大多可吸收^[6]。通常对于能自然吸收的玻璃体积血、小片状的眼内出血采取头高半躺卧位,避免使用抗凝血药(如阿司匹林片、非甾体类抗炎药、华法林等)会对病情缓解有所帮助。有报道,此类出血平均在 9 个月时间可完全吸收。也有个案报道,口服活血化瘀中药制剂 1 个月即吸收^[19]。

5.2 手术治疗 大量的玻璃体积血通常不能自然吸收干净,这需要通过玻璃体切割来帮助清除积血^[20]。积血长期存在可导致机化膜的形成。病理样本发现或者玻璃体内、内界膜、透明膜、视网膜下有大量的红细胞及少量白细胞。临床有报道出现视网膜下出血的病例。视网膜前膜经电镜及免疫组化研究确定主要为神经胶质细胞和基膜^[21]。增殖膜的牵引有时会造成视网膜裂孔^[22,23]。儿童 Terson 综合征考虑到有弱视形成的问题应尽早行玻璃体切除术^[24]。对病程久、视网膜有皱褶的病例行玻璃体切除和尽可能的视网膜前膜撕除术相当必要。患者术前须咨询神经科医师,以确认患者神经系统情况稳定适合手术,并在术前行 B 超检查。钇、铝、石榴石激光破后极部出血性囊肿,常被用于其他原因所致的后极出血性囊肿,但因玻璃体腔积血可导致视网膜前膜、视网膜黄斑区皱褶,故对 Terson 综合征不推荐使用^[25]。避免使用抗凝药,术后监护请脑外科随诊,主要并发症为视网膜前膜导致的视力下降。有报道视网膜前膜发生率在 27%~78%,出血间隙内纤维母细胞和神经胶质细胞增殖。其他并发症包括视网膜色素上皮层色斑、视神经萎缩、黄斑裂孔、视网膜皱褶、视网膜囊样改变、增殖性玻璃体视网膜病变、视网膜脱离和白内障等。

保守观察的患者通常能保留 0.05 以上的视力。眼科手术对于后期出现的并发症是必要的,如黄斑区视网膜前膜,不推荐即刻的玻璃体切除。除非患者有黄斑下出血、单眼视力严重下降、儿童患者在视觉发育期有患弱视风险及双眼视力严重下降的患者等情况,可考虑即时行玻璃体切除术。

6 展 望

Terson 综合征至今已有近 120 年的历史,但其确切的发病机制仍未能在组织学上加以阐明,特别是在当今相当多的疾病已在分子水平上得到解释的情况下。对于确切的病因机制依然要通过组织学或实验模型加以最终阐明。因眼与颅脑血管的特殊关系,在某些颅脑血管异常时均表现各种眼部的体征^[26]。应对这些早期的征象加以重视。如脑动脉瘤在未破裂前,主要表现为动脉瘤本身膨胀而出现的发作性头痛、颅神经或脑组织受损表现,有时会因动眼神经麻痹就诊于眼科,而造成漏诊。Terson 综合征的视功能损害也是多样化的,对不同的患者应具体分析,采取综合措施^[27]。近年发现,首诊于眼科的 Terson 综合征患者也不少见,及时准确的诊断是眼科医师面临的挑战。目前国内尚缺少对治疗 Terson 综合征的权威性临床诊治指南,对于玻璃体切除术的时机、适应征还存在争议。因此,这方面的大样本前瞻性研究值得进一步深入开展。

参考文献:

- [1] Litten M. Uebereinige von allgemein-klinischen standpunktaus interessante [J]. Augenveranetungen Berklin Wochnscher, 1881, 18:23-27.
- [2] Terson A. Delhemorrhagie dansle corps vitre au cours delhemorrhagie cerebrale[J]. Clin Ophthalmol,1900,6:309.
- [3] Ness T, Janknecht P, Berghorn C. Frequency of ocular hemorrhages in patients with subarachnoidal hemorrhage [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243(9): 859-862.
- [4] McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(3): 491-493.
- [5] Schloff S, Mullaney PB, Armstrong DC, et al. Retinal findings in children with intracranial hemorrhage [J]. Ophthalmology, 2002, 109(8): 1472-1476.
- [6] Davis NL, Wetli CV, Shakin JL. The retina in forensic medicine: applications of ophthalmic endoscopy: the first 100 cases [J]. Am J Forensic Med Pathol, 2006, 27(1): 1-10.
- [7] Shaw HE Jr, Landers MB, Sydnor CF. The significance of intraocular hemorrhages due to subarachnoid hemorrhage [J]. Am Ophthalmol, 1975, 9(11): 1403-1405.
- [8] Khan SG, Frenkel M. Intravitreal hemorrhage associated with rapid increase in intracranial pressure (Terson's syndrome) [J]. Am J Ophthalmol, 1975, 80(1): 37-43.
- [9] Heyreh SS. An experimental study of the central retinal vein occlusion [J]. Trans Ophthalmol Soc UK, 1964, 84: 586-598.
- [10] 薛飞, 曹云莉, 马驰原, 等. 外伤性视神经损伤动物模型的建立 [J]. 医学研究生学报, 2007, 20(4): 423-425.

- [11] Weingeist TA, Goldman EJ, Folk JC, *et al.* Terson's syndrome. Clinicopathologic correlations [J]. *Ophthalmology*, 1986, 93(11):1435-1442.
- [12] Keithn MAZ, Bennett SR, Cameron D, *et al.* Retinal fold in Terson syndrome [J]. *Ophthalmology*, 1993, 100(8):1187-1190.
- [13] Ogawa T, Kitaoka T, Dake Y, *et al.* Terson syndrome: a case report suggesting the mechanism of vitreous hemorrhage [J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(9):1654-1656.
- [14] Fahmy JA. Fundal hemorrhages in ruptured intracranial aneurysms. II. Correlation with the clinical course [J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1973, 51(3):299-304.
- [15] Weingoist TA, Goldman EJ, Folk JC, *et al.* Terson's syndrome [J]. *Ophthalmology*, 1986, 93: 1435-1442.
- [16] Inoue T, Tsutsumi K, Shigeeda T. Terson's syndrome as the initial symptom of subarachnoid hemorrhage caused by ruptured vertebral artery aneurysm [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2006, 46(7):344-347.
- [17] Choudhari KA, Pherwani AA, Gray WJ. Terson's syndrome as the sole presentation of aneurysmal rupture [J]. *Br J Neurosurg*, 2003, 17(4):355-357.
- [18] Murthy S, Salas D, Hirekataru S, *et al.* Terson's syndrome presenting as an ophthalmic emergency [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, 80(6):665-666.
- [19] 孙三成, 周喜岩. 头部外伤致失明治验 1 例 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(4):527-528.
- [20] Kuhn F, Morris R, Witherspoon CD, *et al.* Terson syndrome Result of vitrectomy and the significance of vitreous hemorrhage in patients with SAH [J]. *Ophthalmology*, 1988, 105(3):472-477.
- [21] Arroyo JG, Bula DV. Immunohistochemical study of the internal limiting membrane in Terson syndrome [J]. *Retina*, 2004, 24(1):155-157.
- [22] Rubowitz A, Desai U. Nontraumatic macular holes associated with Terson syndrome [J]. *Retina*, 2006, 26(2):230-232.
- [23] 王少华, 黄振平, 田 农, 等. 眼内直视下巩膜外冷凝膜网膜裂孔 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(3):281-282.
- [24] Meier P, Schmitz F, Wiedemann P. Vitrectomy for pre-macular hemorrhagic cyst in children and young adults [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243(8):824-828.
- [25] Ulbig MW, Mangouritsas G, Rothbacher HH, *et al.* Long-term results after drainage of premacular subhyaloid hemorrhage into the vitreous with a pulsed Nd:YAG laser [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(11):1465-1469.
- [26] Biousse V, Mendicino ME, Simon DJ, *et al.* The ophthalmology of intracranial vascular abnormalities [J]. *Am J Ophthalmol*, 1998, 125(4):527-544.
- [27] Chong CT, Chin KJ, Yip LW, *et al.* Case series: monocular visual loss associated with subarachnoid hemorrhage secondary to ruptured intracranial aneurysms [J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53(7):684-689.

(责任编辑:鲁立; 英文编辑:徐军)

(上接第 780 页)

- [12] D'Amours D, Stegmeier F, Amon A, *et al.* Cdc14 and condensin control the dissolution of cohesin-independent chromosome linkages at repeated DNA [J]. *Cell*, 2004, 117(4):455-469.
- [13] Xhemalce B, Seeler JS, Thon G, *et al.* Role of the fission yeast SUMO E3 ligase Pli1p in centromere and telomere maintenance [J]. *EMBO J*, 2004, 23(19):3844-3853.
- [14] Mo YY, Yu Y, Ee PL, *et al.* Overexpression of a dominant-negative mutant Ubc9 is associated with increased sensitivity to anti-cancer drugs [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(8):2793-2798.
- [15] Lin X, Liang M, Liang YY, *et al.* SUMO-1/Ubc9 promotes nuclear accumulation and metabolic stability of tumor suppressor Smad4 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33):31043-31048.
- [16] Wood LD, Irvin BJ, Nucifora G, *et al.* Small ubiquitin-like modifier conjugation regulates nuclear export of TEL, a putative tumor suppressor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(6):3257-3262.
- [17] Mo YY, Yu Y, Shen Z, *et al.* Nucleolar delocalization of human topoisomerase I in response to topotecan correlates with sumoylation of the protein [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4):2958-2964.
- [18] Ledl A, Schmidt D, Muller S. Viral oncoproteins E1A and E7 and cellular LxCxE proteins repress SUMO modification of the retinoblastoma tumor suppressor [J]. *Oncogene*, 2005, 24(23):3810-3818.
- [19] Lee MH, Lee SW, Lee EJ, *et al.* SUMO-specific protease SUSP4 positively regulates p53 by promoting Mdm2 self-ubiquitination [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(12):1424-1431.
- [20] Desterro JM, Rodriguez MS, Hay RT. SUMO-1 modification of IkkappaBalpha inhibits NF-kappaB activation [J]. *Mol Cell*, 1998, 2(2):233-239.
- [21] Kim JH, Choi HJ, Kim B, *et al.* Roles of sumoylation of a repressin chromatinremodelling complex in cancer metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(6):631-639.
- [22] Mo YY, Yu Y, Theodosiou E, *et al.* A role for Ubc9 in tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2005, 24(16):2677-2683.
- [23] Moschos SJ, Smith AP, Mandic M, *et al.* SAGE and antibody array analysis of melanoma-infiltrated lymph nodes: identification of Ubc9 as an important molecule in advanced-stage melanomas [J]. *Oncogene*, 2007, 26(29):4216-4225.
- [24] Lee JS, Chu IS, Heo J, *et al.* Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling [J]. *Hepatology*, 2004, 40(3):667-676.
- [25] Cheng J, Bawa T, Lee P, *et al.* Role of desumoylation in the development of prostate cancer [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(8):667-676.
- [26] 陈正堂. 肿瘤分子靶向治疗的临床应用及其思考 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(8):785-787.
- [27] 刘宝瑞. 努力探索肿瘤的个体化药物治疗 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(11):1121-1122.

(责任编辑:齐名; 英文编辑:朱维铭)