

## 视网膜静脉阻塞所致黄斑水肿的治疗进展

陈婕 孙丽萍 郑燕林

【关键词】 视网膜静脉阻塞 黄斑水肿

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)的并发症和后遗症较多,其中黄斑水肿(macular edema, ME)是 RVO 最常见,也是严重危害视力的并发症之一,因目前尚无有效的治疗方法而备受关注。本文拟就近年来对 RVO 所致 ME 的治疗研究进展进行综述

### 1. 药物治疗

(1)玻璃体内注射组织纤维蛋白溶酶原激活剂:目前研究发现 RVO 发病与血液粘度的改变有关,有报道认为本病患者全血粘度,血浆粘度及纤维蛋白原增高。目前大量研究认为玻璃体腔内注射 tPAs (tissue plasminogen activator) 可降低血液粘度,改善眼部微循环,减轻 ME,降低黄斑中心凹厚度,并部分改善视力,但是在临床应用上,剂量不统一,且对药物的持续时间、细胞毒性还有待明确。

Murakami 等<sup>[1]</sup>对 17 只视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)所致 ME 眼玻璃体腔注射 tPA。治疗前患者平均视力为  $0.603 \pm 0.327$ , 治疗一月,患者平均视力  $0.388 \pm 0.248$ , 六个月时为  $0.359 \pm 0.319$ , 平均黄斑中心凹厚度从  $738 \pm 156\mu\text{m}$  降至治疗后一个月时  $454 \pm 213\mu\text{m}$ , 六个月时  $253 \pm 164\mu\text{m}$ 。Weizer, Fekrat 等<sup>[2]</sup>对一视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)21 天的 58 岁高血压患者玻璃体腔内注射 tPA, 两周后矫正视力提高, OCT 证实中心凹厚度降低,认为玻璃体内注射 tPA 对治疗 CRVO 持续 21 天或者更短时间的患者可能有效。Chen 等<sup>[3]</sup>通过临床观察和动物试验发现玻璃体内注射 tPA 后后极部视网膜出现弥漫性色素变性,暗适应降低, P-ERG 的 a、b 波显著降低,认为 tPA 对人和动物模型具有相似的细胞毒性,当注射剂量达到  $50 \sim 100\mu\text{g}$  时可能对人视网膜有毒性作用。

(2)玻璃体腔内注射曲安奈德 玻璃体腔内药物注射已经成为内眼疾病药物治疗的主要方法之一。

曲安奈德作为一种长效糖皮质激素,具有较强消炎、抑制细胞增生和抗新生血管生成的作用,作为治疗眼内新生血管及水肿性疾病的药物,是玻璃体腔内注射最多的药物。大量临床研究认为曲安奈德能稳定血-视网膜屏障,明显减轻 ME 程度并改善视力<sup>[4-8]</sup>。至于剂量,目前临床上多用 4mg,亦有使用 20mg 的报道,如需重复注射,则 3~6 个月后进行<sup>[9]</sup>。同时,大量研究报道曲安奈德可导致白内障的发生发展。Thompson<sup>[10]</sup>通过对 93 只 ME 眼进行曲安奈德玻璃体腔注射证实,在绝大部分眼,曲安奈德可以提高视力,但是必须严密监控眼内压,且发现注射药物一年后发生后囊下白内障。Chen 等<sup>[11]</sup>通过对 BRVO 所致的 ME 患者的临床治疗证实曲安奈德可以有效的提高 BRVO 患者的视力,减少中心凹毛细血管无灌注区,眼内压升高及后囊下白内障是该治疗的主要缺点。Ergun<sup>[12]</sup>对 BRVO 所致 ME 患者玻璃体腔内注射曲安奈德 4mg,治疗后患者平均视力有显著提高,但是仅能持续一月。Kooij 等<sup>[13]</sup>报道曲安奈德用于治疗 RVO 所致 ME 持续时间短暂,需进行重复注射。且眼内压升高,对老年人进行曲安奈德治疗一年内发生后囊下白内障或核性白内障的几率在 15%~20%,且治疗后可能出现感染性或非感染性眼内炎。

(3)乙酰唑胺:乙酰唑胺可能是通过抑制碳酸酐酶,也可能是抑制了  $\gamma$ -谷氨酰(基)转移酶,从而改变了离子运输的极向,使视网膜下的液体经过视网膜色素上皮引流至脉络膜。国外有医生认为碳酸酐酶抑制剂可增加视网膜色素上皮层对液体的吸收,还诱导视网膜下间隙的酸化反应,降低视网膜静息电位和增加视网膜粘附性而直接作用视网膜和视网膜色素上皮层,从而促进 ME 的消退<sup>[14]</sup>。Arend 等<sup>[15]</sup>通过荧光造影证实口服乙酰唑胺可促进黄斑区循环而改善 ME。Cox 等<sup>[16]</sup>通过临床对照试验,发现 39.02% 的 ME 患者在口服乙酰唑胺治疗后 ME 部分或者完全消退,疗效和 ME 持续时间及范围没有关联。但是乙酰唑胺长期的全身毒副作用使其应用受限。

(4)免疫调节药贝伐他抗:Jaissle等<sup>[17]</sup>认为贝伐他抗有显著的消水肿作用,临床应用对ME的减轻和视力的改善有明显效果。但是单纯注射贝伐他抗作用不持久,用药后的持续作用时间不肯定,须再次注射以维持药物作用。Iturralde<sup>[18]</sup>提出从短期疗效来看,贝伐他抗有明显的减轻ME和改善视力的作用。Rosenfeld<sup>[19]</sup>对CRVO致ME眼进行玻璃体腔注射贝伐他抗1.0mg,通过OCT观察发现,治疗前后视网膜中心凹厚度明显降低。同时,Manzano<sup>[20]</sup>利用动物模型进行玻璃体腔注射贝伐他抗,未发现药物的视网膜毒性。

## 2. 手术治疗

(1)视神经放射状切开术:经睫状体平坦部行视盘鼻侧放射状视神经切开,目的在于减轻筛板对视神经的压力。目前普遍认为视神经放射状切开术可以减轻RVO患者ME,改善视力,但是对其作用机制尚存在争议。Garcia-Arumi等<sup>[21]</sup>对13只半侧视网膜静脉阻塞眼进行了后部玻切和视盘鼻侧视神经放射状切开术,术后69.2%患眼视力提高2行以上,30.8%患眼视力提高4行以上,OCT证实ME明显消退。Horio等<sup>[22]</sup>对7只CRVO眼玻切联合视神经放射状切开术的术前及术后6个月以OCT测量黄斑中心凹厚度,证实视神经放射状切开术对减轻ME有明显效果,认为视神经放射状切开和视网膜脉络膜血管吻合都不能改变视网膜血流,但却能改善ME,不过不能排除这种改变是否为疾病的自然过程。Pateli<sup>[23]</sup>对5只CRVO眼行视神经放射状切开术术前,术后1、3、6个月分别进行了观察,发现术后6个月时OCT检查视网膜平均厚度从术前858um减少到289um,所有眼均有视网膜ME的消退,但是这种消退并不总伴随着视力的改善,手术的有效性还需要进一步研究证实。Tsujikawa等<sup>[24]</sup>通过临床研究发现多数RVO患者行视神经放射状切开术后,视力及ME都有一定程度的改善,但是大多数患眼出现了与视神经切开部位相对应的颞侧视野缺损,然而,这种视野缺损能被大部分患者很好的耐受。Spaide<sup>[25]</sup>通过临床研究认为行视神经放射状切开术可以减低RVO患者的黄斑厚度,而黄斑厚度的改变同视网膜脉络膜吻合支有密切的联系,认为就视神经放射状切开术减轻ME而言,除了简单的释放筛板压力外,也许还存在着其他的机制。Weizer<sup>[26]</sup>发现部分患眼术后在视神经切开部位出现脉络膜玻璃体新生血管,但不影响患者ME的消退和视力的改善。

(2)玻璃体切割术与动静脉交叉鞘膜切开术:玻璃体切割联合动静脉交叉鞘膜切开,分离交叉处动静脉,从而达到对下方静脉减压的目的。但是目前对

于动静脉交叉鞘膜切开减压治疗ME存在较大争议。Lakhanpal等<sup>[27,28]</sup>通过临床对照试验发现玻璃体切割联合/不联合动静脉交叉处壳膜切开术和单纯的后部玻璃体切割术均能改善RVO眼的ME和视力,二者没有显著差别,并提出术后RVO部位侧支循环的建立是视网膜循环改善和再灌注的因素之一。Asensio等<sup>[29]</sup>提出玻璃体切割联合/不联合动静脉交叉处壳膜切开减压术对RVO导致的ME有明确的疗效,联合后界膜剥离对视力恢复更有效,但是动静脉交叉壳膜切开对非缺血性ME是否有效还需进一步研究明确。Fujimoto<sup>[30]</sup>通过临床观察提出视网膜动静脉交叉鞘膜切开对RVO所致的ME的吸收没有附加效应。

## 3. 视网膜光凝与极管激光器红外线微脉冲

激光治疗RVO所致ME是通过清除异常的视网膜色素上皮细胞,促进新生细胞的生长,重建视网膜外屏障,同时通过对黄斑区渗漏的微血管瘤及毛细血管光凝,可使视网膜血管自动收缩以终止渗漏,促使水肿消退,改善视网膜的内屏障。目前多使用氩激光,但在激光参数设置上存在不同意见。

张淑萍等<sup>[31]</sup>通过对RVO患者进行氩激光光凝治疗,发现经过氩绿激光在黄斑血管拱环外围形成“C”形的2~3排激光屏障,有效的促进ME的吸收,使黄斑部功能得以部分或全部的恢复,总有效率89.52%。对RVO眼ME的黄斑区选择氩绿激光,做黄斑颞侧“C”形格栅样光凝,并严格选择激光能量,光斑大小等激光指数,把光凝斑反应限制在Ⅱ级以内,可避免和减少氩绿激光对乳斑束神经纤维的直接光损伤。王兰惠等<sup>[32]</sup>以氦离子黄光与红光联合治疗RVO所致ME,术后三个月,ME消退17.1%,水肿明显减轻63.4%,水肿不变14.6%,加重4.9%。Parodi等<sup>[33]</sup>对17例接受了亚阈值格栅样光凝和19例接受了阈值格栅样光凝的RVO眼ME患者进行了24个月的跟踪随访,认为二者对患者ME和视力的改善效果相同,但是接受亚阈值格栅样光凝的患者未进行显微镜活检和血管造影,进一步证实亚阈值格栅样光凝对BRVO所致ME的疗效及其参数设置还需要进行多中心的随机临床试验。Friberg<sup>[34]</sup>回顾性研究接受了二极管激光治疗的患者30个月,发现92%RVO眼的ME在6个月时临床消退,其中76%近期治疗的及67%早期治疗的患者ME出现临床消退,新近治疗及重复治疗患者在6个月时视力提高和稳定率分别为91%和73%。认为810nm二极管激光器连续微脉对于治疗RVO有一定临床疗效。

## 4. 结语

临床对于RVO所致ME的治疗,还包括抗血小

板聚集剂, 前列腺素抑制剂、血液稀释疗法及中药治疗等方法。从目前研究结果来看, 多种对 RVO 所致 ME 的治疗方法均有新的发展, 并取得一定的效果, 但其有效性、作用持续时间、毒副作用及对疾病预后的影响还需深入研究。

编者按: Tenon 氏囊下的球后注射曲安奈德是一种较安全而有效的疗法, 应引起注意。

### 参 考 文 献

- Murakami T, Takagi H, Kita M, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006 Aug;142(2):318-20
- Weizer JS, Fekrat S. Intravitreal tissue plasminogen activator for the treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003 Jul-Aug;34(4):350-2
- Chen SN, Yang TC, Ho CL, et al. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):704-8
- Nicolo M, Nasciuti F, Lai S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular edema: a prospective noncomparative interventional case series. *Eur J Ophthalmol*. 2006 Jan-Feb;16(1):129-33
- Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Nov-Dec;15(6):751-8
- Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2005 Oct-Nov;25(7):846-50
- Tewari HK, Sony P, Chawla R, et al. Prospective evaluation of intravitreal triamcinolone acetonide injection in macular edema associated with retinal vascular disorders. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Sep-Oct;15(5):619-26
- Williamson TH, O'Donnell A. Intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2005 May;139(5):860-6
- Cheng KC, Wu WC. Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006 Jul;22(7):321-30
- Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Apr;141(4):629-37
- Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):876-883. Epub 2006 Mar 9
- Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Oct;83(5):600-4
- van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Apr;14(2):73-85
- Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol*. 1999;97(3-4):387-97
- Arend O, Remky A, Solbach U, et al. Digital fluorescein angiography in follow-up of the clinical course in therapy of patients with central vein occlusion and cystoid macular edema. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1996 Aug-Sep;209(2-3):163-70
- Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol*. 1988 Sep;106(9):1190-5
- Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologie*. 2006 Jun;103(6):471-5
- Iturralde 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 Mar;26(3):279-84
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug;36(4):336-9
- Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006 Mar;26(3):257-61
- Garcia-Arumi J, Boixadera A, Martinez-Castillo V, et al. Radial optic neurotomy for management of hemiretinal retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2006 May;124(5):690-5
- Horio N, Horiguchi M. Retinal blood flow and macular edema after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):31-34
- Patelli F, Radice P, Zumbo G, et al. Optical coherence tomography evaluation of macular edema after radial optic neurotomy in patients affected by central retinal vein occlusion. *Semin Ophthalmol*. 2004 Mar-Jun;19(1-2):21-4
- Tsujikawa A, Hangai M, Kikuchi M, et al. Visual field defect after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr;50(2):158-60
- Spaide RF, Klancnik JM Jr, Gross NE. Retinal choroidal collateral circulation after radial optic neurotomy correlated with the lessening of macular edema. *Retina*. 2004 Jun;24(3):356-9
- Weizer JS, Stinnett SS, Fekrat S. Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov;136(5):814-9
- Lakhanpal RR, Javaheri M, Ruiz-Garcia H, et al. Transvitreal limited arteriovenous-crossing manipulation without vitrectomy for complicated branch retinal vein occlusion using 25-gauge instrumentation. *Retina*. 2005 Apr-May;25(3):272-80
- Yamamoto S, Saito W, Yagi F, et al. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):907-14
- Asensio Sanchez VM, Rodriguez Bravo I, Botella Oltra G. Adventitial sheathotomy in branch retinal vein occlusion with non ischemic macular edema. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004 Jul;79(7):347-52
- Fujimoto R, Ogino N, Kumagai K, et al. The efficacy of arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004 Mar;108(3):144-9
- 张淑萍, 高君镇, 闫爱珍. 氩激光治疗 RVO 性 ME 的临床观察. *中国实用眼科杂志* 18: 79
- 王兰惠, 魏景文, 陈松等. 氩离子黄光与红光联合治疗视网膜血管病致黄斑水肿. *中国实用眼科杂志* 21: 28
- Parodi MB, Spasse S, Iacono P, et al. Subthreshold Grid Laser Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion with Micropulse Infrared (810 Nanometer) Diode Laser. *Ophthalmology*. 2006 Sep 21; [Epub ahead of print]
- Friberg TR, Karatzas EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*. 1997 Dec;104(12):2030-8

(收稿时间: 2006-12)