

## 视网膜中央静脉阻塞的治疗现状

司冰心 综述,张卯年 审校

[关键词] 视网膜;中央静脉;阻塞;综述

中图分类号:R744.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)04-0314-03

[本文著录格式] 司冰心,张卯年.视网膜中央静脉阻塞的治疗现状[J].中国康复理论与实践,2006,12(4):314-316.

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是常见的高致盲率视网膜血管病之一,仅次于糖尿病视网膜病变,常因黄斑囊样水肿和新生血管生成等并发症而使视力下降,严重影响患者的生活质量。现有的 CRVO 治疗方法,包括药物治疗、激光治疗和手术治疗虽有一定的临床效果,但均存在不同程度的争议。笔者就目前 CRVO 的各种治疗方法及疗效作一简要综述。

## 1 药物治疗

1.1 药物溶栓 越来越多的研究证明,血液的高凝状态是 CRVO 主要的发病机制之一。因此,应用溶栓药物治疗 CRVO 是合理的<sup>[1]</sup>。以往全身应用传统溶酶治疗 CRVO 对视力的长期改善未被证实,且有增加全身和眼部出血的危险<sup>[2]</sup>,故已不被推荐。目前,众多学者积极寻找不良反应小且溶栓效果好的药物,并采用各种局部用药的方式减少并发症的产生,以求获得更好的临床效果。

组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)是一种相对特异的新型纤溶剂,无抗原性,对陈旧血栓有效,对纤维蛋白有高度选择性,与链激酶和尿激酶等非选择性溶酶相比,有较高的溶解再通率,较少引起出血性并发症,因此有较高的治疗价值<sup>[1,3]</sup>。

在玻璃体内注射 t-PA 的研究较多,并取得了一定的疗效,其作用机制可能是注射到玻璃体内的 t-PA 弥散通过内界膜(视盘处内界膜不完整,更易扩散),经受损的毛细血管进入视网膜血液循环后被运送到血栓形成处溶解血栓<sup>[4]</sup>。虽然临床研究结果都提示部分患者视力有不同程度的改善<sup>[4-6]</sup>,然而这些研究均未设立对照组,且 CRVO 的自然病程变化多样,很难证实该方法是否真正有效。另外,有学者研究发现,在没有视网膜裂孔的情况下,玻璃体内注射的 t-PA 并不能扩散到完整的视网膜神经上皮层<sup>[7]</sup>。

Weiss 等尝试视网膜分支静脉插管注射 t-PA 治疗 CRVO,在玻璃体切割的基础上,利用显微操纵器控制微导管于视网膜上方分支静脉,向视盘方向注入 t-PA,有一定的疗效<sup>[8]</sup>。但该方法操作难度大,并发症较多,如视网膜静脉及视网膜撕裂、玻璃体出血和视网膜脱离等,故难以推广。

Vallee 和 Paques 等相继报道了眼动脉注入溶栓药物治疗 CRVO,结果显示,某些患者可以在很短的时间内获得显著的视力和视网膜灌注的改善,特别对新近的 CRVO 合并视网膜中央动脉阻塞者效果突出<sup>[9,10]</sup>,但这种治疗方法对术前视力差的患者效果并不明显。Paques 对 15 例术前视力 0.1 以下的患者观

察发现,11 例(73%)最终视力低于 0.1,而 6 例术前视力 0.4 或以上的患者,最终也获得同术前相近的视力预后,因此认为与 CRVO 自然病程的视力预后相似,而且该方法有玻璃体出血、偏瘫和高血压危象等严重并发症发生的报道<sup>[10-12]</sup>。

1.2 糖皮质激素 糖皮质激素治疗对有血管炎症或合并有黄斑水肿或有自身免疫疾病的部分患者有效。玻璃体内注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)治疗黄斑水肿可避免全身应用激素的并发症,疗效也已得到证实<sup>[13]</sup>,但治疗过程中应密切观察眼压变化。另外,继发性青光眼、白内障、视网膜脱离及眼内炎等并发症均有报道,应引起注意。

1.3 基因药物 近年来,针对 CRVO 新生血管的发生机制,基因药物的研究得到重视。Akiyama 等在猴眼 CRVO 模型中,研究 Von Hippel Lindan(VHL)蛋白对 VEGF 基因在糖蛋白上表达的作用,发现腺病毒介导的 VHL 眼内基因转录体在低氧或正常氧环境中可有效抑制 VEGF 基因表达<sup>[14]</sup>。Bhisitkul 等在同样的模型中玻璃体内注射反义少脱氧核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, AS-ODN),观察其对 VEGF 的作用,结果发现相对于对照组,治疗组的新生血管被显著抑制<sup>[15]</sup>。这些资料表明,基因疗法在 CRVO 新生血管的治疗中具有潜在价值。

## 2 激光治疗

2.1 激光光凝 激光光凝主要是针对 CRVO 的后果和并发症进行治疗,目的是减轻视网膜和黄斑水肿,预防新生血管形成。美国视网膜中央静脉阻塞小组(Central Vein Occlusion Study Group, CVOS)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<sup>[16,17]</sup>: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,但在保存或改善中心视力方面并无帮助;②并非所有做过早期全视网膜光凝(pan-retinal photocoagulation, PRP)的患者术后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马上应用,不做常规治疗。但由于我国一些地区医疗条件相对较差,定期随访困难,所以我国学者主张对有大片无灌注区(超过 20 DD)者,哪怕尚无新生血管,也要行 PRP,以预防新生血管的发生<sup>[18]</sup>。Hayreh 认为,PRP 防治新生血管青光眼缺乏确凿证据,指出不应忽视 PRP 对缺血型 CRVO 患者残存的周边视力的破坏<sup>[19]</sup>,所以应用 PRP 应当慎重,治疗时还应考虑到缺血型 CRVO 发生新生血管性青光眼的可能性最高为 45%,而且绝大多数发生在 8 个月内(此后发生新生血管性青光眼的可能性非常小)。

2.2 激光诱导 激光诱导脉络膜视网膜膜吻合(chorioretinal anastomosis, CRA)的基本原理是用激光光凝的方法在视网膜分支静脉旁同时将视网膜静脉、视网膜色素上皮层和 Bruch 膜穿

作者单位:解放军总医院眼科,北京市 100853。作者简介:司冰心(1979-),女,山东聊城市人,医师,硕士研究生,主要研究方向:眼底病的诊断与治疗。通讯作者:张卯年。

破,从而使瘀滞的血液绕过视网膜静脉阻塞处引流到脉络膜内,以减轻或消除 CRVO 造成的静脉回流障碍及由此引发的一系列眼底损害,提高视力,改善预后。

McAllister 等对 24 例非缺血型 CRVO 患者用氩激光击穿视网膜静脉壁和 Bruch 膜进行 CRA,成功率为 38%,所有手术成功的患者,视力均有改善,视网膜水肿和出血吸收<sup>[20]</sup>。随后他们又报道了 91 例,其中部分患者在氩激光的基础上又作了 Nd:YAG 激光以增强穿透能力,成功率提高至 54%<sup>[21]</sup>。后续研究者报道的吻合成功率均低于前述报道<sup>[22]</sup>。Quiroz-Mercado 等首次报道了应用 Li:YAG 激光诱导 CRA 治疗 2 例缺血型 CRVO,治疗后视力有改善<sup>[23]</sup>。多数研究者认为,成功的吻合能减轻黄斑水肿提高视力,但由于该方法主要应用于非缺血型 CRVO 患者,而此类患者的预后本来就好,所以缺乏证明该方法优于自然病程的证据,而且该方法晚期并发症较多,包括远端静脉闭塞、纤维血管增生、脉络膜视网膜新生血管形成、牵拉性视网膜脱离和玻璃体积血等<sup>[20-23]</sup>,故应慎重开展。

### 3 手术治疗

**3.1 经玻璃体微穿刺术** 由于激光诱导 CRA 成功率较低,而且不适合于治疗缺血型 CRVO,因此,有人提出经玻璃体微穿刺术诱导 CRA,由此减轻 CRVO 造成的静脉回流障碍。Fekrat<sup>[24]</sup>和 Peyman<sup>[25]</sup>1999 年相继报道了采用不同的手术方法诱导 CRA 成功的个案病例。Mirshahi 等在一个有 28 例 CRVO 患者的临床实验中,把 18 例不愿意做手术的患者作为对照组,余下 10 例行标准玻璃体切割术后,在视网膜主要静脉旁做切口至脉络膜,缝线放入切口处以诱导 CRA 形成,中等量眼内光凝切口周围,吻合成功率高达 90%,随访 6~18 个月,手术组 80% 的患者视力明显提高,无 1 例有新生血管形成,而对照组只有 28% 的患者视力有提高,39% 有新生血管形成,由此作者认为在缺血型 CRVO 中,手术诱导 CRA 能使视力提高并阻止新生血管的形成<sup>[26]</sup>。该方法的成功率虽然较激光诱导提高,但也有较高的玻璃体出血、视网膜脱离及白内障等并发症发生率,需要进行随机对照研究以及并发症防治的进一步探讨才能确定其在临床上应用的可能性。

### 3.2 放射状视神经切开术 (radial optic neurotomy, RON)

RON 是近年来争议最大的 CRVO 治疗方法,由 Opremac 等 2001 年首次提出,是针对巩膜环视神经出口处生理性狭窄的解剖学特征而设计的术式,手术目的是切开视盘处巩膜环,降低视神经内压及筛板内压,缓解视网膜中央静脉内的压力<sup>[27]</sup>。此后陆续有学者证明,RON 能够改善视网膜血液循环,促进视网膜出血及黄斑水肿的吸收,提高视力<sup>[28,29]</sup>。但 Hayreh 却对此提出异议,认为 RON 治疗 CRVO 缺乏任何的科学理由,是有害和危险的,并从以下几方面提出质疑:①筛板是坚韧、致密的胶原组织,不具弹性,切开一处并不能减压,而且可能伤及 Zinn-Haller 动脉环、神经纤维和中央血管;②临床和实验研究均表明,CRVO 阻塞的部位大多位于筛板后,而不是筛板处,所以切开筛板处不能减压;③栓子会在形成后的数天内机化,静脉被完全关闭,不可能被减压打开<sup>[19]</sup>。目前对 RON 的作用机制有 3 种假设,除了对中央静脉“减压”改善血流之外,重要的是诱发血管吻合<sup>[30]</sup>,另外可能是通过玻璃体手术切除玻璃体后皮质以消除黄斑水肿。RON 并发症一般不多,术中的出血可通过升高灌注压处理,术后并发症有迟发性玻璃体积血、视网膜下出血、虹膜新生血管、周边视野丧失、视网膜脱离、白内障等。尽管有争议且可出现并发症,但临床上 RON 治疗有效的患者占多数,

而且已逐渐被不同的术者重复,其手术安全性问题也经过离体眼球及动物实验验证。目前,美国和欧洲已对 RON 进行多中心的临床随机对照试验,相信不久的将来,其研究结果将会在有效性这个关键问题上给出明确答案。

**3.3 视乳头筛板穿刺术 (lamina puncture)** 出于同样的考虑,Lit 等设计了一种特殊的器械进行视乳头筛板穿刺术以治疗 CRVO<sup>[31]</sup>。该器械的刀尖一侧边缘锐利,一侧边缘较钝,将该器械刺入视乳头,锐缘可分离中央静脉周围的组织形成一个静脉周围的空间,钝缘则可减少对视神经的损害。通过尸眼和动物实验,他们认为该方法可以缓解对血管的压迫,并通过扩张的血管腔使已经形成的血栓被血流冲走,恢复血流灌注,并且对视神经的损害不大,是有发展前途的一种治疗 CRVO 的方法,但目前尚未见到该方法应用于人类的有关报道。

**3.4 视神经鞘减压术 (optic nerve sheath decompression, ONSD)** 早在 1972 年,Vasco-Posada 等就对 22 例 CRVO 患者进行了后巩膜环和视神经鞘膜切开术,旨在解除对视网膜中央动静脉的压力,恢复视网膜灌注,结果患者视力由术前的 FC~0.2 提高至 0.25~1.0<sup>[32]</sup>。Dev 等采用 ONSD 治疗 8 例有明显视乳头水肿且视力进行性下降的 CRVO 患者,方法是经鼻侧路径,术中打开内直肌,行视神经鞘窗式切除或减压术,术后随访 12.4 个月,结果平均视力由 0.13 提高到 0.29,视乳头水肿改善<sup>[33]</sup>,他们推测是由于手术消除了膨胀的视乳头对 CRV 的压力,从而改善了视网膜血流。该术式操作较复杂,术后会出现眼球运动障碍、斜视等并发症。

综上所述,CRVO 至今尚无公认的被各国学者普遍接受的治疗方法。“没有治疗的疾病有许多疗法”,这是人类在认识疾病的历史中常有的现象。相信随着手术设备及技术的不断完善、基因药物的应用和各种方法更大样本的临床对照研究,国内外研究者在寻求安全有效的治疗方法方面会有所突破。

### [参考文献]

- [1] Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach [J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2002, 32(5-6): 308—311.
- [2] Fong AC, Schatz H, McDonald HR, et al. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis) [J]. Retina, 1992, 12(1): 3—11.
- [3] Williamson TH, Rumley A, Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study [J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80(3): 203—208.
- [4] Lahey JM, Fong DS, Keamey J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion [J]. Ophthalmic Surg Lasers, 1999, 30(6): 427—434.
- [5] Ghazi NG, Noureddine B, Haddad RS, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion [J]. Retina, 2003, 23(6): 780—784.
- [6] Weizer JS, Fekrat S. Intravitreal tissue plasminogen activator for the treatment of central retinal vein occlusion [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2003, 34(4): 350—352.
- [7] Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits [J]. Am J Ophthalmol, 1999, 128(6): 739—746.
- [8] Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion [J]. Ophthalmology, 2001, 108(12): 2249—2257.
- [9] Vallee JN, Missin P, Aymard A, et al. Superselective ophthalmic arterial fibrinolysis with urokinase for recent severe central retinal venous occlusion: initial experience [J]. Radiology, 2000, 216(1): 47—53.
- [10] Paques M, Vallee JN, Herbreteau D, et al. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal

- vein occlusion[ J ]. Br J Ophthalmol, 2000, 84(12) : 1387—1391.
- [ 11 ] Richard G, Lerche RC, Knospe V, et al. Treatment of retina arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator[ J ]. Ophthalmol, 1999, 106(4) : 768—773.
  - [ 12 ] Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK. Intra-arterial fibrinolytic therapy in central artery occlusion[ J ]. Neuroradiol, 1993, 35(8) : 600—605.
  - [ 13 ] Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema due to central retinal vein occlusion[ J ]. Acta Ophthalmol Scand, 2005, 83(1) : 71—75.
  - [ 14 ] Akiyama H, Tanka T, Itakara H, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by an adenovirus carrying human Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in vivo[ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(5) : 1289—1296.
  - [ 15 ] Bhisitkul RB, Robinson GS, Mouton RS, et al. An antisense oligodeoxynucleotide against vascular endothelial growth factor in nonhuman primate model of iris neovascularization[ J ]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(2) : 214—219.
  - [ 16 ] Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report [ J ]. Ophthalmol, 1995, 102(10) : 1425—1433.
  - [ 17 ] Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group [ J ]. Arch Ophthalmol, 1997, 115(4) : 486—491.
  - [ 18 ] 吕林, 张静林. 正确看待视网膜静脉阻塞的各种治疗[ J ]. 眼科, 2005, 14(4) : 224—227.
  - [ 19 ] Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion[ J ]. Ophthalmologica, 2003, 217(3) : 167—188.
  - [ 20 ] McAllister IL, Constable IJ. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion[ J ]. Arch Ophthalmol, 1995, 113(4) : 456—462.
  - [ 21 ] McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ, et al. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors[ J ]. Am J Ophthalmol, 1998, 126(2) : 219—229.
  - [ 22 ] Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D, et al. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion[ J ]. Arch Ophthalmol, 1998, 116(1) : 43—52.
  - [ 23 ] Quiroz-Mercado H, Sanchez-Buenfil E, Guerrero-Naranjo JL, et al. Successful erbium: YAG laser-induced chorioretinal venous anastomosis for the management of ischemic central retinal vein occlusion [ J ]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2001, 239(11) : 872—875.
  - [ 24 ] Fekrat S, de Juan E Jr. Chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion transvitreal vitreopuncture[ J ]. Ophthalmic Surg Lasers, 1999, 30(1) : 52—55.
  - [ 25 ] Peyman GA, Kishore K, Conway MD. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion[ J ]. Ophthalmic Surg Lasers, 1999, 30(8) : 605—614.
  - [ 26 ] Mirshahi A, Rohipoor R, Lashay A, et al. Surgical induction of chorioretinal venous anastomosis in ischemic central retinal vein occlusion: a non-randomised controlled clinical trial[ J ]. Br J Ophthalmol, 2005, 89(1) : 64—69.
  - [ 27 ] Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot[ J ]. Retina, 2001, 21(5) : 408—415.
  - [ 28 ] Nomoto H, Shiraga F, Yamaji H, et al. Evaluation of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion by indocyanine green videoangiography and image analysis[ J ]. Am J Ophthalmol, 2004, 138(4) : 612—619.
  - [ 29 ] 张卯年, 刘铁城. 视神经切开术治疗视网膜中央静脉阻塞的初步报告[ J ]. 中华眼科杂志, 2004, 40(3) : 170—174.
  - [ 30 ] Garcia-Arumii J, Boixadera A, Martinez-Castillo V, et al. Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion[ J ]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(10) : 1385—1391.
  - [ 31 ] Lit ES, Tsilimbaris M, Gotzaris E, et al. Lamina puncture: pars plana optic disc surgery for central retinal vein occlusion[ J ]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(4) : 495—499.
  - [ 32 ] Vasco-Posada J. Modification of the circulation in the posterior pole of the eye[ J ]. Ann Ophthalmol, 1972, 4(1) : 48—59.
  - [ 33 ] Dev S, Buckley EG. Optic nerve sheath decompression for progressive central retinal vein occlusion[ J ]. Ophthalmic Surg Lasers, 1999, 30(3) : 181—184.

(收稿日期: 2006-03-24)