

急性视网膜坏死综合征临床研究

赵越娟

(南京中医药大学 江苏南京 210029)

关键词:急性视网膜坏死综合征;临床研究;综述

中图分类号:R 774.1

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2005)05- 0091-02

急性视网膜坏死综合征 (acute retinal necrosis syndrome, ARNS) 是一种由病毒感染引起的眼病, 表现为灶状视网膜坏死、以视网膜动脉炎为主的视网膜血管炎, 中度以上的玻璃体混浊和后期发生视网膜脱离, 严重者可致盲。本病于 1971 年由日本 Urayama 首次报道, 以后逐渐引起人们的广泛关注和研究。

1 病因及流行病学

视网膜组织病理检查、眼内容物的病毒培养、免疫细胞

化学研究、血清及眼内液血清学分析等提示水痘一带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV)、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 1 型及 2 型和巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 是 ARNS 的病因, 大多数 ARNS 发生在潜伏的 VZV 状态或 HSV-1 或 2 型再度活化过程中, 少数病例发生在这些病毒原发感染的过程中。发病机制尚不清楚, 可能是病毒沿逆向视神经轴浆运转向下播散到视网膜或通过感染的淋巴细胞穿过视视网膜屏障或血源性播散到视网膜, 病毒直接侵

低密度脂蛋白受体 (LDL-R) mRNA 表达, 促进含载脂蛋白 B 脂蛋白的降解与清除, 起降脂作用。对抑制肾病综合征肾脏固有细胞的增生及改善肾血流量可发挥积极的作用。国内外著名专家一致认为降脂药的降脂幅度以 20% 左右为宜^[3], 幅度再大易引起代谢变异, 血府逐瘀汤的降脂幅度正好在此要求范围具有明确的降脂功效, 而且温和、安全、可靠、价廉, 这为降脂治疗开辟了一条新路。

3 有明显持久的降压、改善相关症状的作用

肾病综合征进程为 10~25 年, 随着早期肾脏损害而出现轻度高血压, 随着肾脏损伤因素的持续作用, 并进展为明显高血压和肾功能进行性下降后出现终末期肾衰。血液静压和血管平滑肌的紧张性是血压的两大决定因素。通过肾病综合征病例血液流变学测定, 证实有患者血浆粘度升高致血液静压增高。血府逐瘀汤中有效成分阿魏酸、川芎嗪、丹参酮及白芍水煎剂能抑制血小板聚集和抗血栓形成, 使血液粘度降低, 川芎嗪、丹参酮、山楂总提取物、生地黄水煎物、白芍中提取的芍药甙均能改善微循环解除血管平滑肌痉挛, 明显降低动脉、冠脉及外周血管阻力, 从理论及临床实践都说明血府逐瘀汤能降低因血粘度增高为主因的血压升高^[4]。

根据中医理论认为, 肾病综合征属于“久病多虚”, “久病多瘀”的范畴。血府逐瘀汤为主辨证治疗高血压, 其降压作用明显优于对照组, 具有改善高血压头痛、头晕之症状, 降低血脂、血粘度及改善微循环的作用, 并能通过扩张血管降低血压^[5]。从症识证, 从瘀血论治, 辨证治疗肾病综合征导致的高血压疗效满意, 有明显持久的降压、改善相关症状的作用^[6]。但是血府逐瘀汤治疗肾病综合征伴随高血压治疗机制还需要深入研究。血府逐瘀汤多靶点、多功能治疗肾病综合征, 可以减缓肾脏病进展对肾脏有保护作用。在肾脏局部通过抑制巨噬细胞浸润减轻组织损伤, 肾小球硬化和小管间质纤维化, 明显减轻肾功能恶化和组织学损伤, 整体起着调节蛋白质和脂质代谢紊乱作用。

4 结论

综上所述, 血府逐瘀汤可以改善血液流变学、局部微循环, 调节血管内皮细胞内分泌功能, 改善高聚、高粘、高凝的病理状态, 使血液的动力学发生了根本的变化, 从而达到了调整肾脏肾小球毛细血管球微循环, 对治疗肾病综合征意义

重大。在降脂方面, 血府逐瘀汤的降脂幅度临床要求并具有明确的降脂功效, 且温和、安全、可靠、价廉, 这为降脂治疗开辟了一条新路, 值得临床推广应用。另一方面, 血府逐瘀汤治疗肾病综合征的机制是非常复杂的, 还需对肾脏肾小球毛细血管球的保护作用进一步深入研究, 还需要从基因水平, 应用生化、放免、同位素示踪、分子生物学等技术探讨血府逐瘀汤对肾病综合征脂代谢的影响和降血压作用的机制。

参考文献

[1]陈灏珠. 实用内科学[M].第 10 版.北京:人民卫生出版社,1997.1 812~1 819
[2]王奇,郑忠,梁伟雄,等.免血瘀证模型的组织形态观察[J].中国中西医结合杂志基础理论研究特集,1993(S0): 306
[3]董德长,陈庆荣.肾小球疾病中的高凝状态[J].中华内科杂志, 1982, 21(2): 99
[4]王海燕.肾脏病学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,1996.610
[5]樊巧玲.中成药[M].北京:人民卫生出版社,1998.29~31
[6]徐雅琴,张均华,唐朝枢.氧化低密度脂蛋白和血管内皮损伤[J].心血管病学进展,2000,21(1): 26~29
[7]王奇,陈云波.血瘀证免模型血管内皮细胞内分泌功能变化及血府逐瘀汤作用的影响[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(6): 31~34
[8]Chin JH, Azhar S, Hoffman BB[J].Inactivation on endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins [J].Clin Invest,1992,89: 10~18
[9]孙中诚,董尚朴.肾病综合征的现代医学认识[J].河北中医,2003, 25(2): 154~157
[10]张国莹.甘油三酯“肾毒性”研究进展[J].临床儿科杂志, 2003, 3 (3): 322
[11]花根才,李敏.血府逐瘀汤和辛伐他丁对高脂血症调脂作用的比较[J].实用新医学,2002,4(2): 119~121
[12]Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger D, et al. Lipoprotein (a) in nephrotic syndrome[J].Kidney Int,1993,(44): 16
[13]温建华,王文信,方树青,等.降血脂药[J].中国新药杂志,1998, 15 (7): 41~42
[14]丁宇炜,徐瑛.血府逐瘀汤治疗高血压病 151 例疗效观察[J].新中医,2001,33(11): 38~39
[15]付继鸿,庞兆荣,桑晔,等.血府逐瘀汤合尼莫地平治疗原发性高血压 68 例[J].吉林中医药,2003,23(5): 12~13
[16]陈介柄.略论血府逐瘀汤的组方原理与临床验证[J].中医药学报, 1989,18(3): 35~36

(收稿日期: 2005-04-18)

犯或是病毒感染引起的免疫应答导致视网膜的坏死。不同病毒类型可在不同年龄人群中引起 ARNS。有研究发现 HSV-1 感染的患者年龄多在 40 岁左右,其诱发的视网膜血管炎主要侵袭视网膜小动脉,引起明显的毛细血管脱落和大血管弓的闭塞;而 HSV-2 感染的患者年龄多小于 25 岁,主要影响视网膜静脉并伴有渗出性视网膜脱离;VZV 感染的患者年龄常在 50 岁左右^[1]。和 CMV 一样常引起免疫缺陷和免疫低下者患病,如非何杰金氏淋巴瘤、AIDS 等^[2]。

临床上,高的疱疹病毒感染率与罕见的 ARNS 发生率形成鲜明的对比,这说明 ARNS 的发生存在个体差异,可能与特殊类型的人白细胞抗原免疫遗传因素有关。ARNS 也可发生在细胞免疫反应减弱、体液免疫反应正常或增强状态时^[3]。

2 临床表现及并发症

根据病毒繁殖的程度、不同的病程时期、宿主的反应能力、以及病毒累及眼部组织结构的不同情况,临床表现差异较大,但都具有迅猛进展的特点。ARNS 多为单眼发病,偶有双眼先后或同时发病者,患者可有眼红眼痛、异物感或刺激感、视物模糊、眼前黑影等非特异症状。检体可见轻度到中度的前葡萄膜炎表现:前房闪辉和前房炎症细胞、睫状或混合充血、细小或羊脂状 KP 等。与一般的急性虹膜睫状体炎不同的是,它常引起眼压升高。免疫缺陷患者可伴发病毒性角膜炎,眼后段改变最为显著:黄色或黄白色的视网膜坏死灶;严重和阻塞性的视网膜血管炎,主要累及小动脉,血管管径变细,旁有白鞘,累及静脉者可有出血;玻璃体混浊和炎性细胞浸润;还可表现为视神经病变。多数患者无全身表现,一些患者有病毒性皮肤病变或中枢神经系统病变。ARNS 晚期常并发视网膜脱离,发生率为 70%~85%^[4],是其致盲的主要原因。发病因素有:(1)多发性全层视网膜裂孔形成。ARNS 晚期,坏死性炎症致视网膜萎缩变薄,溶解脱落,形成大小不等、形态不一的多发性全层视网膜裂孔,甚至视网膜呈鱼网状。裂孔多位于坏死区视网膜或坏死区与正常视网膜交界处。(2)严重增殖性玻璃体视网膜病 (proliferative vitreoretinopathy,PVR) 形成。大量裂孔的形成,使大面积的色素上皮暴露,色素上皮细胞通过视网膜裂孔移行至视网膜表面,而玻璃体本身的炎症也导致了玻璃体内细胞浸润及继发的纤维化和与周边区域的粘连,从而导致严重的 PVR。炎症时血眼屏障的破坏也使某些血清来源的生长因子得以进入眼内,更加刺激 PVR 的发展,甚至有前部 PVR 及新生血管膜的形成。

3 诊断

多数研究者同意根据 ARNS 的临床特征做出诊断。美国葡萄膜协会推荐的主要诊断依据^[5]为:(1)周边视网膜单个或多个病灶边缘模糊(主要位于临近或在颞侧主枝血管弓区)、黄斑区病损虽然少见,如伴有周边视网膜病损则不应排除 ARNS 诊断;(2)如不经抗病毒治疗,病灶进展迅速(边缘进展或出现新病灶);(3)病变沿周边缘扩大;(4)闭塞性血管病变,累及视网膜小动脉;(5)前房及玻璃体显著炎症反应。此外巩膜炎及视乳头病变或视神经萎缩均支持 ARNS 的诊断,但非必备体征。一些患者借助眼内获取物的实验室检查可确定诊断,方法有电镜、病毒培养、抗原及抗体测定、眼内液聚合酶链反应 (PCR) 等。培养及电镜组织学检查可直接显示病毒,但成功率较低;抗体免疫荧光技术可测定局部 VZV 及 HSV 抗体;PCR 是一种高度敏感及特异性强、快速检测眼内病毒 DNA 的方法,但应警惕假阳性。PCR 基本滴度法已被用来帮助 ARNS 的诊断及鉴定引起该病的特异性病毒^[6]。在疾病进程中的诊断方法有荧光素眼底血管造影、B 超等,荧光素眼底血管造影可显示血管炎所致的荧光素渗漏现象、视盘

视神经炎等病变。当玻璃体炎症影响眼后节检查时,B 超对明确视网膜脱离及视神经炎的诊断意义较大,但缺乏特异性。

ARNS 的早期误诊率高达 70% 以上^[6],易与葡萄膜炎、眼内炎、视网膜炎、交感性眼炎等疾病混淆。除了对本病的认识不足外,忽略了散瞳后对周边视网膜的检查是 1 个重要原因。所以对合并玻璃体炎的前葡萄膜炎患者应常规散瞳,行眼底和三面镜检查,特别是对经散瞳、热敷、糖皮质激素治疗无效或反而加重者,应考虑本病。

4 治疗

4.1 药物治疗

4.1.1 无环鸟苷 (Acyclovir,ACV 阿昔洛韦)是目前公认的治疗活动期 ARNS 的首选抗病毒药物,可静滴、口服或玻璃体内给药。ACV 可选择性作用于疱疹类病毒感染的细胞,抑制复制阶段病毒 DNA 的合成,加速活动期 ARN 坏死病变的消退,防止坏死病变范围不断扩大,并可减少健眼发病的机会。静脉途径给药一般用量为每次 15mg/kg,在 1h 内输完,每日 3 次,连用 10d~3 周^[7]。ACV 对潜伏期病毒无效,治疗停止后处于潜伏期的病毒可能恢复活性进入复制期,导致 ARN 复发或健眼发病,故要改为口服,每次 400mg~800mg,1d 5 次,连续用药至 14 周。因为此药半衰期短,缓释装置将是很有有效的局部治疗方法^[8]。ACV 对巨细胞病毒效较差,有人用磷甲酸治疗本病获效^[9]。有人在发生视网膜脱离前作预防性的玻璃体切除加环扎术,术中灌注液内加入 ACV (10μg/ml~40μg/mL)可有效预防视网膜脱离^[10]。此外抗病毒药物尚有丙氧鸟苷 (Ganciclovir,更昔洛韦)和泛昔洛韦 (Famciclovir)

4.1.2 糖皮质激素可抑制病毒所引起的免疫应答,有助于玻璃体混浊的吸收和抑制免疫应答所致的视网膜炎症和坏死的进展,对早期视力的提高有帮助。但可促进病毒的复制,其给予应在抗病毒药物应用后,和抗病毒药物同用,剂量为泼尼松 1~1.2mg/kg/d,1 周后逐渐减量,总的疗程为 2~6 周。对于有前房炎症者还应给予糖皮质激素和睫状肌麻痹剂点眼治疗。对于白细胞增高、以中性粒细胞增高为主的病人,不能排除细菌感染,需同时应用广谱抗生素^[11]。

4.1.3 抗凝血药一般认为它可以预防 ARNS 的血管闭塞性并发症,可口服小剂量的抗凝药如阿斯匹林 (50~200mg,1d 2 次)。

4.2 激光及手术治疗 预防性光凝由 Han 等^[12]提出,通过对已发生或未发生视网膜裂孔患者的炎症坏死区视网膜及其与正常视网膜交界处进行激光光凝,造成局部视网膜脉络膜粘连瘢痕形成,能使脱离局限于周边部有利于视网膜复位,且能毁坏视网膜的缺氧区,防止新生血管的形成或促使其萎缩。但激光在大片渗出区很难取得有效光斑,故要早期进行,且激光治疗前应接受足量有效的药物治疗,以减少激光损伤对原有炎症的加剧作用。由于 ARNS 产生的裂孔边缘视网膜溶解菲薄,激光斑应保持广泛而适度,不可过强,以免造成激光性医源孔。玻璃体视网膜联合手术 由于 ARNS 晚期多发性裂孔和严重 PVR 的存在,常规巩膜外手术成功率极低。玻璃体视网膜联合手术有以下优点:(1)可彻底清除病变的玻璃体,包括基底部玻璃体,利于控制炎症;(2)可清除视网膜前或视网膜下的增殖膜,解除牵引;(3)必要时可行视网膜切开或切除术以恢复视网膜活动度,利于视网膜完全复位;(4)术中可直视下行激光治疗,且可放出视网膜下液,清除部分病源;(5)玻璃体腔常效填充物的应用可提高视网膜复位率^[13]。有报道对紧贴视网膜的渗出灶不必苛求取尽,以免造成医源性裂孔,随着术后时间延长大多会在术后半年至 1

年逐渐吸收^[4]。手术时机选择应及时,否则,视网膜脱离所致的感光细胞的损伤和凋亡将大大影响患者术后获得有用视力。

4.3 中药治疗 本病属于中医眼科“瞳神紧小”、“瞳神干缺”范畴,发病机理是肝胆火炽,热毒亢盛,火邪燔灼,循经上传,上犯于目或挟风热痰湿所致。早期多属肝胆湿热,治宜清热解毒,化湿利水,用养阴清热汤合五味消毒饮加减,药用生地、生石膏、知母、天花粉、芦根、龙胆草、黄芩、金银花、蒲公英、野菊花、天葵、连翘等;晚期多属肝肾阴虚,治宜滋阴降火,补益肝肾,用三仁五子汤加减,药用薏苡仁、炒枣仁、柏子仁、五味子、菟丝子、覆盆子、车前子、枸杞子、茯苓、肉苁蓉、熟地、当归、黄芪等。活血化瘀及明目药物应用在整个治疗过程中。病情稳定可服中药丸剂,如明目地黄丸或杞菊地黄丸^[15,16]。

5 总结与展望

急性视网膜坏死综合征的病因与病毒感染有关。但病毒感染后所诱发的免疫机制改变尚不完全清楚,这将是今后基础研究的重点。本病临床表现复杂,误诊现象严重,治疗以抗病毒药和手术为主,但预后较差,今后临床研究的热点将放在如何提高早期诊断率和手术时机的选择上,尽可能挽救患者的视功能。

参考文献

[1] Ganatra JB,Chandler D,santos C,et al.Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome [J].Am J Ophthalmol, 2000 , 129(2): 166~172
[2] Akpek EK ,Kent C,Jakobiec F,et al.Bilateral acute retinal necrosis caused by cytomegalo virus in an immunocompromised patient [J]. Am J Ophthalmol ,1999 , 127(1): 93~95
[3] Rochat C,Polla BS,Herbort CP.Immunological profiles in patients with acute retinal necrosis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996,234: 547~552

(上接第 82 页)5d 后,分泌物及耳廓疼痛消失,10d 全部拆线,耳廓局部轻度塌陷畸形。

2.5 C 组 9 例术后静点第 3 代头孢抗生素,每日 2 次,每日静点能量含剂丹参及红外线照射理疗(15min/ 次,每日 2 次)及 0.5%碘伏换药 1 次。术后第一二日耳廓皮肤略苍白较对侧皮温低,至第 3 日始皮肤颜色及皮温逐渐接近正常耳廓。其中 8 例 7d 间断拆线,10d 完全拆线,耳廓无畸形,合并腮区及颊部绞伤 1 例,由于腮、颊区感染,术后第 3 日部分离断耳廓下部出现黄褐色干痂,及其下有黄色脓液,每日予生理盐水、3%双氧水、雷佛奴尔、庆大霉素等换药同时修剪去干缩痂皮,直至耳廓下部部分坏死,创缘瘢痕形成,耳廓下部部分缺如畸形。

2.6 D 组:4 例术后治疗同 C 组,但时间视情况延长,同时加强心理治疗及支持疗法,术后第 2 日整个耳廓肿胀潮湿表面发黑,明显肿胀处,间断拆线后有淡黄色渗液流出少许,予生理盐水、3%双氧水、0.5%碘伏换药,术后第 4 日起耳廓肿胀始逐渐成轻度干燥并表面结 1 层厚厚的坏死性干硬黑褐色干痂,触之无痛,未强行剥除之,术后 25d 左右干痂逐渐变薄,至 40d 左右完全自行脱落,耳廓厚度明显变薄,耳轮及耳垂小,耳廓呈畸形,其余耳廓标志尚清,无软骨坏死。

3 疗效评估

接术后耳廓形态恢复正常及畸形评价疗效,203 例耳廓

[4]Duker JS,Blumenkranz MS,Culbertson WW,et al. Retinal detachment following the acute retinal necrosis syndrome [J].Surv Ophthalmol, 1991,35: 327~342
[5] 张承芬.眼底病学[M].北京:人民卫生出版社,1998.463~465
[6] 王永强,宋维贤,李向明.急性视网膜坏死综合征误诊分析[J].眼科, 2003,12(3): 192
[7] 杨培增.临床葡萄膜炎[M].北京:人民卫生出版社,2004.610~620
[8] 高永峰,郭希让,黄爱国.急性视网膜坏死综合征的临床特征与药物治疗[J].眼科研究,2003,21(3): 272
[9] Domingo Gordo B,Luezas Morcuende J J,Vidal Fernandez P,et al. Bilateral acute retinal necrosis due to herpes simplex virus in immunocompetent people and acyclovir resistance[Article in Spanish with English abstract] [J].Arch Soc Esp Ophthalmol,2002,77 (6): 327~330
[10] 贾松.16 例急性视网膜坏死的诊治体会 [J]. 伤残医学杂志, 2002,10(1): 22~24
[11] 明月,庞利民,吴雅臻,等.急性视网膜坏死 31 例临床分析[J].中国实用眼科杂志,2002,20(9): 688~690
[12] Han DP Lewis,H Williams GA, et al.Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome[J]. Arch Ophthalmol,1987,105(8): 1 051~1 054
[13] 董卫红,毕宏生,王兴荣.玻璃体视网膜联合术治疗急性视网膜坏死性视网膜脱离 [J]. 山东医大基础医学院学报,2000,14(5): 267~269
[14] 吴又凯,曹建琴,张洁.玻璃体切割治疗急性视网膜坏死的手术时机及疗效分析[J].中国实用眼科杂志,2004,22(11): 899~901
[15] 鲍丽玲,丁璐琪,杨惠,等.中西医结合治疗急性视网膜坏死[J].中国中医眼科杂志,2004,14(2): 93~95
[16] 庞润晖,庞朝善.中西医结合治疗急性视网膜坏死[J].中国中医眼科杂志,2004,14(1): 22

(收稿日期: 2004-03-07)

外伤中 184 例术后形态正常 (184/203=90. 64%),19 例耳廓畸形(19/203=9.36%)。

4 讨论

耳廓富有软骨,软骨与软骨膜皮肤间粘连甚紧,血运不丰富,抵抗力差。耳廓外伤后伤口周围皮肤肿胀,部分血管断裂,特别是全层耳廓断裂,部分及完全离断耳廓合并感染,这种肿胀更明显。耳廓血管受压血运更差,不及时清创,间断拆线,换药特别是用 0.5%碘伏扩血管等处理,耳廓极易感染,且与耳廓血运差,0.5%碘伏是广谱杀菌剂,能杀死细菌、芽孢、真菌、病菌等,且细菌对之不易产生耐药性^[4],适合用于耳廓外伤清创及换药之用。本组病例还说明耳廓撕裂伤或有割伤中,只要还有部分皮肤相连,尤其是耳后动脉总干未被切断时,经清创后,将其撕脱部分缝合回原位,则其成活的可能性大^[4],但 D 组耳廓断缘缝合断后缘血管随肌再生相连,显然不足以营养耳廓表面致耳廓表面干性坏死结痂脱落畸形,有碍美观,显微镜下耳廓断裂血管确切吻合值得进一步探讨。

参考文献

[1]陈建文,蔡思波.灭菌、消毒与抗菌技术——基础生产应用[M].北京:化学工业出版社,2004.95
[2]姜泗长,顾端,王正敏.耳鼻喉科学全书.耳科学[M].第 2 版.上海:上海科学出版社,2002.36

(收稿日期: 2005-04-01)