

- data of 14 patients. *Nervenarzt*, 2011, 82(12): 1590-1595.
- [16] Koziolek MJ, Kitze B, Mühlhausen J, et al. Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14(1): 175-178.
- [17] Schimrigk S, Adibi I, Eberl A, et al. Immunoadsorption as relapse escalation therapy in multiple sclerosis. *Akt Neurol*, 2012, 39(5): 174-179.
- [18] Wagner D, Kitze B, Klingel R, et al. Immunoadsorption in 8 multiple sclerosis patients with optical neuritis refractory to corticosteroids. Abstracts of the Annual Meeting of the German Society for Nephrology, 2009, abstracts: 130.
- [19] Kobayashi M, Nanri K, Taguchi T, et al. Immunoadsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders long after the acute phase. *Clin Apher*, 2014, May 6. doi: 10.1002/jca.21324.
- [20] Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *Clin Apher*, 2011, 26(6): 347-355.
- [21] Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al. Multiple sclerosis Therapy Consensus Group (MSTGG): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Neurol*, 2008, 255(10): 1449-1463.
- [22] Szczepiorkowski Z, Winter J, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications: Committee of the American Society for Apheresis. *Clin Apher*, 2010, 25(9): 83-177.
- [23] Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Plasma exchange and Immunoadsorption for autoimmune neurologic disease current guidelines and future perspectives. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10(5): 129-132.
- [24] Koessler J, Kobsar A, Kuhn S, et al. The effect of immunoadsorption with the Immusorba TR-350 column on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sang*, 2014, Aug 14. doi: 10.1111/vox.12191.
- [25] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999, 46(6): 878-886.

非动脉炎性前部缺血性视神经病变的治疗进展

胡慧玲 孙良南 方敏 综述 陈青山 审校

暨南大学附属深圳眼科医院/深圳市眼科医院/深圳眼科学重点实验室 广东省深圳市 518000

摘要: 非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION) 是中老年人群中最常见的急性视神经病变。目前 NAION 的病因学和病理生理学机制还不很清楚。大部分有关 NAION 的治疗研究都是基于回顾性或者前瞻性病例报告研究, 疗效很确切的治疗方法尚未见报道。目前治疗主要针对溶栓、改善循环、减轻视盘水肿及神经保护这四个方面, 此外, 中医中药对 NAION 的治疗也有一定效果。本文就目前的主要治疗方法及研究结论作一综述, 以期对 NAION 的治疗提供循证医学依据。

关键词: 非动脉炎性前部缺血性视神经病变; 治疗; 预后

前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 是由于后睫状动脉循环障碍而引起的视盘急性缺血损伤, 分为动脉炎性 (arteritis) 和非动脉炎性 (non-arteritis), 前者继发于动脉炎, 以巨细胞性动脉炎最为常见; 后者常继发于非炎性的小血管病变^[1]。NAION 占 AION 的 95%, 是导致 50 岁以上人群急性视神经病变的最常见原

因。目前, 尚没有公认的 NAION 的治疗及二级预防方案。治疗方案主要采用激素, 辅以扩血管药物及营养神经治疗。

1 临床表现

NAION 的典型发病年龄在 45~65 岁之间, 临床症状包括单眼、急性、无痛性视力下降, 可持续数小时至数天。视力变化可在 1.0 至无光感之

收稿日期: 2014-07-07; 修回日期: 2014-09-20

作者简介: 胡慧玲 (1981-), 女, 医学博士, 主治医师, 主要从事视神经保护方向的研究。

间,约有2/3的病人视力在0.1以上。色觉丧失程度与视力同步。单眼发病者出现相对性瞳孔传入阻滞。视野检查常表现为与生理盲点相连的弓形或半侧视野缺损,以下方视野最为常见。眼底检查可发现视盘急性水肿,视盘周围毛细血管火焰状出血。4到6周后,视盘部分变苍白。对侧眼常见“危险视盘”:小视盘、小视杯、视盘拥挤^[2]。

2 发病机制

目前NAION较为公认的发病机制是视乳头小血管的循环障碍。视乳头是由来源于睫状后短动脉的相互吻合的动脉环供血,该动脉环有明显的上下两部分,与NAION半侧性视盘水肿、苍白及视野缺损相一致^[3]。荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)表明视盘周围睫状后短动脉分支灌注不足是NAION发生的首要原因^[1]。“危险视盘”、糖尿病、高血压、高胆固醇血症、动脉硬化^[4]、睡眠呼吸暂停、夜间低血压、血管痉挛、血管自主调节功能失常、严重贫血等都被认为是潜在的NAION危险因素^[5]。

3 预后

在大多数NAION患者中,视力在发病两周内进行性下降,两周后,视力趋于稳定或略有改善。约13%~42.7%的患者视力可提高三行或更多^[7],发作眼复发的几率小于5%^[8]。5年内,约有15%的病入对侧眼也发病。年轻人这一比例更高,在7个月内约有35%的对侧眼发病率^[9]。鉴于60%的NAION患者至少有1项血管性危险因素,应该考虑到全身性血管病变的发生并尽量做到提前预防^[10]。

4 NAION 的治疗

由于NAION的发病机制尚未明确,目前还没有公认的NAION治疗方案。治疗主要针对4个方面:溶栓、改善循环、减轻视盘水肿及神经保护。对动物模型的研究表明,NAION的治疗窗应为2到3周。

4.1 溶栓

4.1.1 阿司匹林和其他抗血小板药物 关于阿司匹林的使用,有一项回顾性病例对照研究。23例NAION病人发病前及发病中一直常规服用阿司匹林,55例未服用阿司匹林的NAION病人作为对照组。两组视力及视野均无显著性差别^[11]。

4.1.2 抗凝剂 目前,尚未有直接研究证据支持或反对抗凝剂治疗NAION急性发作^[1]。

4.1.3 栓溶药物 有1例病例报告显示,高剂量尿激酶联合星状神经节阻滞治疗可使NAION发作眼视盘水肿减轻、视力改善^[11]。由此可见,目前尚无确切证据表明单一溶栓治疗对NAION有效。

4.2 改善循环

4.2.1 血管收缩剂(去甲肾上腺素) 使用去甲肾上腺素的原因是改善视乳头灌注压。有1篇文献报道在3例急性NAION病人使用去甲肾上腺素^[11],其中两例在几分钟内随着血压的升高视力有所改善。

4.2.2 血管扩张剂 有1篇文献报道显示在NAION早期于球后或Tenon's囊下每2~3天联合注射血管扩张剂和甲强龙一个月,可提高患者视力^[11]。

4.2.3 肝素诱导体外低密度脂蛋白-纤维蛋白原沉淀分离术 肝素诱导体外低密度脂蛋白-纤维蛋白原沉淀分离术(heparin-induced extra-corporeal LDL-Lp(a)-fibrinogen precipitation, HELP)可降低血液中的纤维蛋白原、低密度脂蛋白、胆固醇和甘油三酯水平,改善血液流变学。1项为时3个月的前瞻性随机对照研究表明,HELP组和对照组NAION病人比较视力无明显改善,而视野有改善^[12]。综上所述,去甲肾上腺素、血管扩张剂、HELP可能对改善NAION的视力或视野有所帮助。

4.3 减轻视盘水肿

4.3.1 全身应用激素 激素可降低毛细血管通透性,从而减轻视盘水肿、改善视盘血供、恢复视神经轴突功能。Hayreh等对1973年~2000年613例NAION病人进行了连续性前瞻性研究,312例作为实验组全身应用激素治疗,301例作为对照组没有用激素。实验组在视盘水肿期给予泼尼松80 mg/d,2周后减至70 mg/d,5 d后减至60 mg/d,此后每5天递减5 mg,减至40 mg/d时,持续给药直至视盘水肿消退。实验组6.8周后视盘水肿消退,对照组需8.2周。6个月后,实验组视力改善69.8%,对照组改善40.5%;实验组视野改善40.1%,对照组改善24.5%。然而,该实验也有不足之处,病人并非随机分组,对照组病人拥有更多血管性危险因素^[13]。

4.3.2 玻璃体腔注射曲安奈德 玻璃体腔注射曲安奈德常用于治疗糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞引起的视网膜水肿。Kaderli等给予4例严重视力减退(视力低于0.1)的NAION病人玻璃

体腔注射 4 mg 曲安奈德,6 例对照组 NAION 病人未使用曲安奈德。实验组 3 周内视盘水肿完全消退,而对照组视盘水肿持续至 4~12 周。随访期为 9 个月,实验组 Snellen 视力表平均提高 6.2 行,对照组平均提高 1.3 行。然而,视野改善两组无显著性差别^[14]。

4.3.3 玻璃体腔注射抗血管内皮细胞生长因子药物 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管生成、增加血管通透性的信号蛋白。抗 VEGF 药物,如 Lucentis、Avastin,具有减轻血管源性水肿的作用,故可用于治疗渗出性老年黄斑变性及其他血管因素导致的黄斑水肿。Bennett 等^[15]给予 1 例 NAION 病人玻璃体腔注射 Avastin(1.25 mg/0.05 ml),9 d 后,视盘水肿明显减轻,视力从指数提高至 20/70,视野也有明显改善。然而,治疗 8 周后,仍有轻度的上下象限视盘水肿。

4.3.4 视神经减压术 视神经鞘是硬脑膜、蛛网膜、软脑膜三层脑膜的延续。人们原想通过降低蛛网膜下腔脑脊液压力来降低视神经鞘内压力,从而改善局部血流、增加轴浆运输,达到治疗 NAION 的目的^[16]。然而,由美国国立眼科研究所资助的随机、单盲的多中心临床研究显示,NAION 病人使用视神经减压术治疗非但无效,反而有害^[17]。

4.3.5 经玻璃体视神经切开术 经玻璃体在视盘鼻侧区刺切,以期降低筛板前区及筛板区视乳头压力,从而减轻视神经缺血及水肿。Soheilian 等^[17]以 8 例 NAION 病人作为手术组进行研究,在 6 个月的随访期内,手术组视力及视野改善率均比对照组高。然而,需要注意的是,这一研究仅为小样本量研究,视力改善程度也不大。

4.3.6 玻璃体切除术缓解视乳头表面玻璃体牵拉 Modarres 等^[17]对 16 例光学相干断层扫描表现为小视盘、部分玻璃体后脱离的发病一个月内的 NAION 病人进行了玻璃体切除术以缓解对视乳头表面的牵拉。15 例病人视力明显提高,其中 9 例 Snellen 视力表提高三行以上。

综合上述减轻视盘水肿治疗方案,全身应用激素、玻璃体腔注射曲安奈德、玻璃体切除术缓解视乳头表面玻璃体牵拉对 NAION 的治疗有效。

4.4 减轻视神经或轴突的损伤

4.4.1 苯妥英钠 由于苯妥英钠可改善缺氧条件下神经元的传导,Ellenberger 等^[11]对 15 例慢性

NAION 病人随机分组,实验组给予每天口服 300 mg 苯妥英钠,对照组口服安慰剂。每个月复查,随访 6 个月后,两组视力和视野均无明显改善。

4.4.2 左旋多巴 在弱视及帕金森病的研究中发现,左旋多巴可增强神经元可塑性、改变视网膜代谢环境。基于此,人们试图探索左旋多巴是否可用于 NAION 的神经保护。Johnson 等^[18]对 37 例发作 45 d 内的 NAION 病人进行的一项非随机、回顾性的病例对照研究表明,6 个月随访期内,实验组视力提高率明显高于对照组,且没有病人出现视力恶化。

4.4.3 酒石酸溴莫尼定(阿法根)滴眼液 在对视网膜及视神经损伤的研究中发现, α 受体激动剂可通过提高碱性成纤维细胞生长因子及脑源性神经生长因子的水平发挥神经保护作用^[19]。2000 年美国进行了一项多中心随机临床研究,然而由于纳入发病在 48 h 治疗窗内 NAION 病人的困难性而宣告失败。欧洲也进行了类似研究,他们将纳入标准扩大至发病 7 d 内,36 例病人随机分组,阿法根组与对照组治疗效果无明显差别。此外,Fazzone 等^[20]进行的一项回顾性研究表明,14 例出现视野缺损 14 d 内的 NAION 病人每天用 0.2% 阿法根点眼 4 次,视力及视野检查结果均比对照组还差。

4.4.4 高压氧治疗 高压氧治疗可以提高血液及组织中的含氧量,从而减轻轴突损伤。Arnold 等^[21]对 20 例出现视野缺损 3~20 d 的 NAION 病人进行了连续 10 d、每天 2 次、每次 90 min 的高压氧治疗(100% 氧浓度、2 个大气压),与 27 例病人的对照组相比,治疗组视力及视野无明显改善。

4.4.5 经角膜电刺激 Morimoto 等^[22]在成年大鼠视神经离断模型中发现经角膜电刺激可显著提高视网膜神经节细胞存活率。Fujikado 等^[23]对 3 例 NAION 患者进行了经角膜电刺激治疗,2 例患者有明显视力改善。

由此可见,左旋多巴、经角膜电刺激可改善 NAION 的发作眼视力预后。

4.5 中医中药治疗

4.5.1 复方樟柳碱 复方樟柳碱的组分为氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因,樟柳碱是从茄科植物唐左特山莨菪分离出来的一种生物碱,是 M 胆碱能受体阻断剂。国内学者报道了复方樟柳碱对 NAION 的治疗作用^[24]。

4.5.2 其他活血化瘀中药 中医学认为本病的基本病机是玄府闭塞、目络空虚、目系供血不足,

视力急降者属于“暴盲”范畴,视力下降程度较轻者属于“视瞻昏渺”的范畴。本病治疗的关键在于解除目系缺血状态。灯盏花素、葛根素、银杏叶、长春西汀、碟脉灵、丹参、田七、苦碟子等大都属于活血化瘀、行气通络、利水消肿类中药,有相关报道显示上述药物对 NAION 患者有治疗作用^[24]。

4.5.3 针刺配合穴位治疗 中医学认为本病病在目系,足厥阴肝经连目系,肝木又依赖肾水的滋养,故与肝、肾关系最密切。有学者取穴承泣、太冲、合谷等针刺、联合取穴球后、肝俞、肾俞注射妥拉苏林、地塞米松、利多卡因,治疗组总有效率为 92.11%^[25]。

5 NAION 的二级预防

NAION 的二级预防主要包括 3 个方面:预防发作眼的复发、预防对侧眼的发作、预防全身性血管疾病。目前二级预防策略主要有以下几点。

5.1 阿司匹林

目前有 4 项回顾性研究关于阿司匹林对 NAION 对侧眼发作的预防作用。2 项差异无统计学意义。2 项差异有统计学意义。尽管这些回顾性研究都没有为阿司匹林对 NAION 的预防作用提供直接证据,然而,由于 NAION 的发作与全身性血管因素密切相关,对于有全身性血管危险因素的 NAION 患者,可建议行阿司匹林预防治疗。

5.2 其他危险因素的预防

目前研究表明,糖尿病、高血压、高胆固醇血症、睡眠呼吸暂停、夜间低血压、血管痉挛、血管自主调节功能失常、严重贫血等都与 NAION 发病相关,积极治疗这些危险因素有助于预防 NAION 的复发及对侧眼发作^[1]。

6 结论

由于 NAION 的发病机制尚未完全明确,目前还没有 NAION 的病因治疗及预防方案。除使用激素外,国内外有许多药物被用于治疗 NAION,可使患者视力改善。希望今后随着研究水平及检查手段的提高,可以进一步明确 NAION 发病机制,给病人以个体化、有针对性、更加有效的治疗。

参 考 文 献

- [1] Chen T, Song D, Shan G, et al. The association between diabetes mellitus and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8(9): e76653.
- [2] Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies—where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(8): 1873–1884.
- [3] Luneau K, Newman NJ, Biousse V. Ischemic optic neuropathies. *Neurologist*, 2008, 14(6): 341–354.
- [4] Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 2003, 23(2): 157–163.
- [5] Archer EL, Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(6): 613–618.
- [6] Murphy MA, Murphy JF. Amiodarone and optic neuropathy: the heart of the matter. *J Neuroophthalmol*, 2005, 25(3): 232–236.
- [7] Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(1): 34–62.
- [8] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ipsilateral recurrence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132(5): 734–742.
- [9] Arnold AC, Costa RM, Dumitrascu OM. The spectrum of optic disc ischemia in patients younger than 50 years (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2013, 111: 93–118.
- [10] Giusti C. Bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION): case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(2): 141–144.
- [11] Hayreh SS. Management of ischemic optic neuropathies. *Indian J Ophthalmol*, 2011, 59(2): 123–136.
- [12] Hass A WM, Jesenik F. Application of HELP in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective, randomized, controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997, 235(1): 14–19.
- [13] Gonzalez-Garcia A, Mendoza-Santesteban CE, Mendoza-Santesteban EA, et al. Ischemic optic neuropathy. *Semin Ophthalmol*, 2010, 25(4): 130–135.
- [14] Kinori M, Ben-Bassat I, Wasserzug Y, et al. Visual outcome of mega-dose intravenous corticosteroid treatment in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy—retrospective analysis. *BMC Ophthalmol*, 2014, 14(1): 62.
- [15] Rootman DB, Gill HS, Margolin EA. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye (Lond)*, 2013, 27(4): 538–544.
- [16] 徐金山, 厉玉鹏, 马景鑑. 视神经管减压术. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(3): 51–53.
- [17] Dickerson K, Manheimer E, Li T. Surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD001538.
- [18] Johnson LN, Guy ME, Krohel GB, et al. Levodopa may im-

- prove vision loss in recent-onset , nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy . *Ophthalmology* , 2000 , 107 (3) : 521-526 .
- [19] Gessesse GW , Damji KF . Advanced glaucoma : management pearls . *Middle East Afr J Ophthalmol* , 2013 , 20 (2) : 131-141 .
- [20] Atkins EJ , Bruce BB , Newman NJ , et al . Treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy . *Surv Ophthalmol* , 2009 , 55 (1) : 47-63 .
- [21] Sabt BI . Anterior ischemic optic neuropathy and dialysis : Effect of hypotension . *Oman J Ophthalmol* , 2013 , 6 (1) : 64-65 .
- [22] Morimoto T , Miyoshi T , Sawai H , et al . Optimal parameter of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs ' in adult rats . *Exp Eye Res* , 2010 , 90 (2) : 285-291 .
- [23] Fujikado T , Morimoto T , Matsushita K , et al . Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy . *Jpn J Ophthalmol* , 2006 , 50 (3) : 266-273 .
- [24] 刘莉 , 何慧琴 . 缺血性视神经病变的中医治疗进展 . *世界中医药* , 2013 , 8 (6) : 692-695 .
- [25] 田国红 , 王敏 . 前部缺血性视神经病——非动脉炎性与动脉炎性 . *中国眼耳鼻喉科杂志* , 2014 , 23 (1) : 59-63 .

NAD(P) H 氧化酶基因多态性与血脂代谢及心脑血管疾病关系的研究进展

蒋萍 , 顾彬 综述 赵迎春 审校

南京医科大学附属上海松江中心医院神经内科 , 上海市 201699

摘 要: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAD(P) H) 氧化酶存在于多种细胞中 , 是血管系统中活性氧的主要来源 , 具有多个基因多态性位点。其中 C242T 基因多态性影响 NAD(P) H 氧化酶 p22^{phox} 亚基功能 , 与血脂代谢及心脑血管疾病有关。相关研究还发现 C242T 基因多态性改变了细胞的氧化应激水平 , 与血脂代谢相关 , 影响心脑血管疾病的发生。本文就 NAD(P) H 氧化酶基因多态性与血脂代谢及心脑血管疾病关系进行综述。

关键词: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶; C242T 基因多态性; 血脂代谢; 心脑血管疾病

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate , NAD(P) H) 氧化酶存在于多种细胞中 , 最早在吞噬细胞中被发现 , 又被称为吞噬细胞氧化酶(phagocyte oxidase , phox)。NAD(P) H 氧化酶系统是血管系统中活性氧的主要来源^[1]。氧化应激过程中产生的活性氧会损伤 DNA , 引起血管内皮细胞损伤 , 导致血管功能障碍^[2,3]。已有许多研究证实 NAD(P) H 氧化酶与动脉粥样硬化和缺血性损伤相关^[4,5] , 但与血脂代谢关系的研究报道不尽相同。其中 C242T 和 A930G 两个基因多态性位点由于对 NAD(P) H 氧化酶 p22^{phox} 亚基活性影响大而备受关注。

1 NAD(P) H 氧化酶的结构和功能

NAD(P) H 氧化酶存在于多种细胞中 , 带有细胞色素 C 和黄素腺嘌呤二核苷酸基团^[6] , 由催化亚基 gp91^{phox} (NOX2) 和调节亚基 p22^{phox}、p47^{phox}、p40^{phox}、p67^{phox} 以及相对分子质量较小的三磷酸鸟嘌呤核苷结合蛋白 Rac1 或 Rac2 这 6 种亚基组成^[7]。在吞噬细胞中 NAD(P) H 氧化酶未被激活的状态下 , gp91^{phox} 亚基和 p22^{phox} 亚基在细胞膜上结合形成细胞色素 b558 , p40^{phox}、p47^{phox}、p67^{phox} 这三个亚基以复合体形式存在于细胞浆中 , p47^{phox} 的 SH3 结构域和自身 C 末端的 SH3 结合位点相互结合。激活后各亚单位结构发生改变 , 亚基复合体与

收稿日期: 2014-07-02; 修回日期: 2014-09-19

作者简介: 蒋萍(1989-) , 女 , 在读硕士 , 主要从事脑血管病研究。

通讯作者: 赵迎春(1965-) , 男 , 教授 , 主任医师 , 硕士生导师 , 主要从事脑血管病和帕金森病研究。E-mail: zhaoyingchun9077@163.com。