

激素治疗脉络膜脱离型视网膜脱离的研究现状

姜 华,程 岩,刘早霞

引用:姜华,程岩,刘早霞. 激素治疗脉络膜脱离型视网膜脱离的研究现状. 国际眼科杂志 2019;19(2):256-259

作者单位:(130000)中国吉林省长春市,吉林大学第二医院眼科
作者简介:姜华,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:刘早霞,毕业于吉林大学,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病.liuliu15898@sina.com
收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-24

摘要

糖皮质激素作为脉络膜脱离型视网膜脱离手术前后的辅助治疗药物,其控制炎症、改善脉络膜脱离效果明显,为手术的开展创造良好的条件,但其对术后视网膜复位率和视功能改善的作用眼科学者各持己见。关于术前激素使用与否、使用时间和使用方式,眼科界一直存在争议。本文将对相关知识进行综述,以期临床治疗提供更加准确、可行的参考依据。

关键词:视网膜脱离;脉络膜脱离;糖皮质激素;玻璃体手术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.16

Research status of glucocorticoid therapy for retinal detachment associated with choroidal detachment

Hua Jiang, Yan Cheng, Zao-Xia Liu

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Correspondence to: Zao-Xia Liu. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China. liuliu15898@sina.com

Received:2018-09-21 Accepted:2018-12-24

Abstract

• Glucocorticoid as adjunctive drug before and after the surgery for retinal detachment associated with choroidal detachment. It has obvious effects in controlling inflammation and improving choroidal detachment, which creates favorable conditions for the operation. However, the ophthalmologists have different opinions on the effects of postoperative retinal reattachment rate and improvement of visual function. There has been controversy about whether to use hormones before surgery, the time of use and the way they are used. This article will review the relevant knowledge. In order to provide a more accurate and feasible reference for clinical treatment.

• **KEYWORDS:**retinal detachment; choroidal detachment; glucocorticoid; vitreous surgery

Citation: Jiang H, Cheng Y, Liu ZX. Research status of glucocorticoid therapy for retinal detachment associated with choroidal detachment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(2):256-259

0 引言

脉络膜脱离型视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment,RRDCD)是一种复杂的合并脉络膜、睫状体脱离的原发性孔源性视网膜脱离。早期国外报道,在孔源性视网膜脱离的患者中RRDCD约占2.0%~4.5%^[1],而国内可高达18.1%^[2]。其多见于老年人、高度近视眼、无晶状体眼、人工晶状体眼患者,也可见于视网膜巨大裂孔、黄斑裂孔和脉络膜血液循环障碍的患者^[3-5]。RRDCD起病急骤、发展迅速,涉及眼内组织广泛,治疗难度大、预后欠佳。患者常因结膜充血、眼部疼痛、视力急剧下降而就诊;眼部查体常有严重的葡萄膜炎和低眼压,表现为角膜后沉着物(keratic precipitate,KP)、前房闪辉、前房加深、虹膜后粘连、玻璃体混浊等,如不及时治疗,可导致增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy,PVR)的迅速形成,致使其手术难度加大,预后极差,且复发率高^[6]。国外早期报道巩膜扣带术的解剖复位率仅有35.4%~52.4%^[1],复位率低的原因包括:(1)高度隆起的脉络膜和术前视网膜皱褶影响了术中视网膜裂孔的发现;(2)脉络膜上腔渗出液影响了术中视网膜裂孔的冷凝效果,使裂孔无法完全封闭;(3)眼底血管屏障的破坏导致视网膜下和脉络膜上腔液体吸收困难;(4)术后眼内炎症控制不佳,PVR继续发展,视网膜脱离复发率高。有报道^[7-8]称玻璃体手术成功率高于巩膜扣带术,原因包括:(1)切除玻璃体后眼内替代物填充,纠正低眼压状态,阻止脉络膜脱离-低眼压-脉络膜脱离的恶性循环;(2)切除眼内炎性介质内容物,阻止PVR的形成进程;(3)直视下发现视网膜裂孔并将其封闭。玻璃体手术通过直接纠正低眼压、切除炎症内容物提高手术成功率。有学者^[9]提出,激素能控制葡萄膜炎,为进一步的手术开展创造条件。Mao等^[10]发现术前Tenon囊注射曲安奈德(triamcinolone acetonide,TA)联合玻璃体切割术一次性手术成功率可达到95.7%,可见激素治疗该病的有效性。

1 发病机制

RRDCD的发病机制尚未明确,目前主要存在三种理论:(1)“炎症-低眼压联合”理论^[5,7,11]:该理论在起始阶段上尚存争议。大多数学者认为视网膜脱离突发的低眼压是脉络膜脱离的起始阶段^[5,7],机制为脉络膜血管在低眼压状态下失去支撑而扩张,血管屏障破坏,使富含蛋白

质的液体渗出到脉络膜和睫状体上腔后造成脱离。此刻睫状体水肿致房水生成减少,眼压继续下降,导致了脉络膜血管的继续扩张,液体渗出增加,脉络膜脱离进一步加重,形成恶性循环。但部分学者认为视网膜脱离后的眼内炎症启动了这一过程^[11],机制为液化的玻璃体刺激色素上皮、脉络膜后产生一些细胞因子,如前列腺素、血管内皮生长因子(VEGF)、组胺等造成血-眼屏障破坏,血管通透性改变,液体渗出到脉络膜或睫状体上腔后形成脱离,而低眼压为第二阶段。(2)“玻璃体牵拉-低眼压-炎症联合”理论:有学者^[12]认为,脉络膜的脱离是一个多因素共同作用的结果,低眼压状态、液化玻璃体黏附于脉络膜表面形成的牵拉以及脉络膜血管的炎症三者共同导致了脉络膜和睫状体的脱离。(3)“脉络膜上腔压力学说”理论:段安丽等^[13]认为:正常情况下,脉络膜与巩膜相贴,眼内压高于脉络膜上腔内的压力至少2mmHg,眼内压降低时,脉络膜血管壁两侧压力变化,血管通透性改变导致液体渗出而产生分离。

2 糖皮质激素和眼科疾病

糖皮质激素为临床上最常见的肾上腺皮质激素,其种类多样,常根据激素作用时间分为短、中、长效3型,各型抗炎效果各异,对HPA(下丘脑-垂体-肾上腺)轴的抑制作用也不一样。短效激素包括氢化可的松、可的松,其抗炎效果弱,作用时间短,不适宜治疗慢性的自身免疫性疾病,常用于激素替代疗法;中效激素包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙琥珀酸钠,对HPA轴有中度抑制作用,全身用药时需顺应激素自身分泌的生理曲线特征,即一般于早晨8:00给药;长效激素包括地塞米松和倍他米松,其抗炎效果强,作用时间长,但全身用药时对HPA轴的抑制作用较严重,长期使用会导致肾上腺的萎缩,故不宜长疗程全身给药。糖皮质激素的药理作用包括抗炎作用、抗过敏与免疫作用、抗毒素作用、抑制纤维母细胞生成和抗新生血管作用。近年来逐渐用于多种眼科疾病的治疗,如黄斑区水肿、葡萄膜炎、视网膜血管性疾病、过敏性眼表炎症、玻璃体手术中的染色标记、术后消炎及眼部的各种免疫性病变等。其机制为:(1)抑制炎症介质的释放,使脉络膜血管收缩,稳定血-眼屏障,抑制渗出,控制炎症;(2)抑制血管内皮生长因子以防止新生血管的形成,治疗眼内出血性病变;(3)抑制纤维母细胞的增生以延缓眼内增殖性病变的进程;(4)通过其抗过敏作用治疗眼前节的各种过敏性疾病。糖皮质激素的常用眼科剂型包括眼药水、眼药膏、口服剂、注射剂、缓释剂等,其中缓释剂常用于需长效激素治疗的疾病。眼科医生常根据患者的病情和患者的耐受能力选择合适的激素和激素剂型。

3 糖皮质激素在脉络膜脱离型视网膜脱离治疗中的应用现状

严重的葡萄膜炎、低眼压和PVR是造成RRDCD病情复杂的主要原因,糖皮质激素的药理作用肯定了其在治疗RRDCD中的合理性,其作用主要有:(1)抑制炎症因子的释放,收缩血管,改善血-眼屏障,促进脉络膜、睫状体上腔液体的吸收,进而升高眼压,促进脉络膜复位,为手术开展创造条件,减少术中医源性损伤;(2)抑制玻璃体和视网膜增生,抑制PVR的形成;(3)通过改善眼底血管微循环以控制术后视网膜水肿的发生,改善术后视功能。但

是,在RRDCD患者的治疗中,关于激素的使用与否、使用时间和使用方式的选择一直存在争议。

3.1 术前是否使用激素 Seelefreund等^[1]认为激素的作用有限,且易引起各种全身和局部不良反应,在等待脉络膜复位的同时,PVR也急速发展,最终影响手术复位率。Denwattana等^[14]认为术前使用糖皮质激素对术后视网膜复位率和术后视功能均没有明显的影响,但可以促使术前脉络膜的复位,缩短手术等待时间,降低手术的难度。Wei等^[9]和Mao等^[10]则认为,糖皮质激素通过控制葡萄膜炎、稳定血-视网膜屏障、抑制成纤维细胞的增生以促进术前脉络膜的复位,抑制术中和术后PVR的形成,不仅能缩短手术等待时间、降低手术难度,还能提高一次性手术复位率和降低复位后再脱离的概率。而有学者认为^[15],对于RRDCD,决定预后的关键在于尽早确立手术方式并实施手术,术前炎症的控制及脉络膜脱离是否改善与手术疗效之间并没有相关性,术前激素的应用无较大作用。总结以上学者的观点发现,激素在控制炎症、改善脉络膜脱离、升高眼压上的作用是确定的,故对于RRDCD患者,有必要通过使用激素为手术铺平道路。

3.2 激素的使用时间 早期多数学者^[7]主张手术前激素治疗直至脉络膜上腔液体完全或大部分吸收后再进行手术治疗,此过程多需数周。对于RRDCD患者,PVR发展迅速,最终导致视网膜复位情况和视功能改善差,而激素治疗脉络膜脱离作用有限,且需长时间的等待,故后来多数学者主张尽量缩短激素使用时间,尽快施行手术,打破恶性循环才是关键。有学者^[16]认为,随着玻璃体视网膜手术技术的提高和处理方法的多样性,不再刻意强调术前炎症的控制和脉络膜脱离的消失,因此可先保守治疗3~10d后立即行手术治疗。也有研究^[8]发现早期手术干预有助于视功能恢复,建议术前激素治疗时间缩短至2~3d。更有学者^[17]认为提前1d将TA注入即将行玻璃体手术的眼内,可取得与全身应用激素后行玻璃体手术相当的一次手术成功率,此方法不仅可以控制炎症,还明显缩短了手术等待时间。综上所述,缩短激素的使用时间越来越被大多数学者接受,建议在使用激素时密切观察病情变化,切不可错过最佳手术时间。

3.3 激素的使用方式 糖皮质激素的使用方式包括局部用药和全身用药两种:局部用药包括局部滴眼和涂眼、结膜下、Tenon囊下、球旁和球后注射、玻璃体腔注射;全身用药包括静脉给药或口服两种方式。每种用药方式有自己的优缺点,现总结如下。

3.3.1 局部滴眼和涂眼 Samadre等^[18]研究证实,外眼滴用激素对眼前节炎症有良好的抗炎作用,具有操作简捷、全身无副作用的特点,但由于眼表泪液的稀释和冲洗作用加上角膜本身的吸收能力差,使得结膜囊中的药物大部分流出眼外或从泪道排出,在眼前节难以达到预期药物浓度,玻璃体、眼后节组织药量更是极低,加强点眼频率可提高玻璃体内药物浓度,故对RRDCD患者术前可加强点眼频率。但有学者发现^[19],相对于全身使用激素者,局部频繁点眼后行玻璃体手术的视网膜一次性复位率明显降低,故在治疗眼后节疾病时,还需选择能保障玻璃体药物浓度的用药方式。

3.3.2 球周注射 韩林峰等^[20]认为交替球周注射中效和

长效激素是一种 RRDCD 玻璃体切割术前良好的治疗方法,甲泼尼龙琥珀酸钠联合地塞米松交替球周注射后能取得较静脉给药一样的手术成功率,且可避免并发症;Mao 等^[10]和 Shen 等^[21]认为 Tenon 囊下注射 TA 与静脉使用地塞米松相比,前者升高眼压及改善术前脉络膜脱离的作用更有效,且术后黄斑水肿情况也更轻微,血浆中激素水平也更低。球周注射激素起效快,且可达到较高的药物浓度,既克服了局部激素滴眼时眼后节药物浓度低的不足,又防止了全身使用激素带来的大量并发症,对不适宜全身使用激素者是必然选择。但球周注射激素后常常因激素的后遗作用而出现剧烈的疼痛,给患者带来痛苦;同时球周注射属于有创操作,需要技术娴熟的专科医生完成,以免因操作失误而造成严重的副损伤;另外球周注射会造成术后短期内眼压升高^[10],导致严重的不良后果。

3.3.3 术前曲安奈德玻璃体腔注射 近年眼内直接注射 TA 治疗眼后节疾病逐渐被眼科学者所青睐,TA 是一种人工合成的长效皮质类固醇激素,其抗炎作用突出,能恢复血-视网膜屏障。且 TA 为非水溶性激素,眼内注射后吸收缓慢,在血管内停留时间较长,作用充分,即使玻璃体腔少量的 TA 也能起到良好的抗炎作用,其效果明显且毒副作用小^[22-23]。段安丽等^[24]也认为,TA 术前玻璃体腔注射可减轻炎症反应,降低 PVR 的发生率,提高手术的治愈率;宋学英等^[25]发现术前 TA 玻璃体腔注射的患者玻璃体纤维增生与视网膜粘连得以松解,手术时可更容易剥离切除。由此看来 TA 玻璃体腔注射为不宜全身激素治疗、局部强化激素点眼治疗执行力差、球周注射激素有恐惧感的患者带来了福音。但是此方法也存在不足,玻璃体腔注射 TA 要求严格无菌,故需进手术室完成,这样也增加患者的经济负担;严重的脉络膜脱离患者,脉络膜高度隆起呈漏斗状,玻璃体腔注药时易造成视网膜和脉络膜损伤;TA 玻璃体腔内注射容易出现并发症,例如眼压升高、白内障加重、眼内炎、玻璃体出血等。其中高眼压和白内障加重较常见^[26],且高眼压的发生几率和白内障加重程度与注射的 TA 剂量呈正相关,所以必须明确掌握注射的剂量。

3.3.4 术中曲安奈德的使用 研究表明^[27],玻璃体切割术中辅以 TA 注射,TA 颗粒附着于透明玻璃体,使玻璃体和玻璃体后皮质得以更好地暴露,利于手术时彻底切除,同时节省了手术时间,降低了医源性损伤发生的概率。另外残存的 TA 颗粒也能起到继续抗炎、抑制细胞增殖的作用,从而降低术后 PVR 的发生,降低视网膜再脱离的发生。

3.3.5 硅油眼中注射曲安奈德 水溶性激素单次眼内注射 1d 后会代谢,而在硅油眼中注射 TA 后,10%的注射眼在 3mo 后还能检测到 TA 颗粒的存在,故在硅油眼中,硅油可以起到载体的作用,延迟了激素的排空^[28-29]。Kivileim 等^[28]对玻璃体切除硅油填充的兔眼注射 TA 后观察数月未发现明显的视网膜毒性。同时,TA 硅油眼内注射后的血浆中未发现 TA 颗粒的存在,提示注射 TA 后,不会因为反馈抑制的出现导致皮质类固醇激素分泌失调而出现全身副作用。再一次证实了 TA 在硅油眼内长期存在的安全性和有效性。魏勇等^[30]发现将 TA 注入到 RRDCD 术后的硅油眼内,术后 PVR 发生率明显降低,同

时具有更高的一次性手术成功率。

3.3.6 全身用药 这是目前治疗 RRDCD 最常见的使用方法。有文献^[19,31]报道全身给药组的手术成功率高于局部给药组,该方法能保证较高的玻璃体腔药物浓度,治疗效果较佳。同时能避免球旁或球后注射激素给患者带来的疼痛和恐惧感。但该方法也存在一些明显的缺点:(1) 受血-眼屏障、血浆蛋白载体等因素影响,进入眼内的药量有限,难以快速达到有效的治疗浓度,导致其起效慢,治疗时间相对较长;(2) 长期全身使用激素易导致高血压、高血糖、消化道溃疡和出血、骨质疏松、向心性肥胖等全身副作用;(3) 因全身使用激素后血浆中的生理性皮质醇水平被显著抑制^[21],术后不能骤停药物,以免出现停药反应。

4 小结

RRDCD 是一种临床上较为常见而又复杂的疾病,虽然国内外眼科学者对于其病因、发病机制、治疗尚未完全统一,但葡萄膜炎在该病程中表现明显,故治疗中应用激素是合理的。至于应用何种激素、使用方式和激素使用时间应该结合患者的病情、耐受能力、各种激素自身的药理特点以及各种用法的优缺点等情况进行决定。使用激素只是 RRDCD 的辅助治疗方式,学者们逐渐认为应该缩短激素的使用时间,且尽量采用效果明显且副作用小的局部给药方式。术前根据 PVR 的分级确定手术方式并尽早手术才是该病治疗的关键。治疗 RRDCD 尚存在诸多盲区,有待我们进一步探索。

参考文献

- 1 Seelefreund MH, Kraushar MF, Schepens CL, et al. Choroidal detachment associated with primary retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1974;91(4):254-258
- 2 Li Z, Li Y, Huang X, et al. Quantitative analysis of rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment in Chinese using UBM. *Retina* 2012;32(10):2020-2025
- 3 Yu Y, An M, Mo B, et al. Risk factors for choroidal detachment following rhegmatogenous retinal detachment in a Chinese population. *BMC Ophthalmol* 2016;16(9):140
- 4 Sun J, Zhou J, Zhao P, et al. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(12):7504-7509
- 5 Kang JH, Park KA, Shin WJ, et al. Macular Macular hole as a risk factor of choroidal detachment in rhegmatogenous retinal detachment. *Korean J Ophthalmol* 2008;22(2):100-103
- 6 Adelman RA, Parnes AJ, Michalewska Z, et al. Clinical variables associated with failure of retinal detachment repair; the European vitreo-retinal society retinal detachment study report number 4. *Ophthalmology* 2014;121(9):1715-1719
- 7 Sharma T, Gopal L, Badfinath SS. Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment. *Ophthalmology* 1998;105(12):2282-2285
- 8 Sharma T, Gopal L, Reddy RK, et al. Primary vitrectomy for combined rhegmatogenous retinal detachment and choroidal detachment with or without oral corticosteroids; a pilot study. *Retina* 2005;25(2):152-157
- 9 Wei Y, Wang N, Chen F, et al. Vitrectomy combined with periocular intravitreal injection of steroids for rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment. *Retina* 2014;34(1):136-141
- 10 Mao JB, Wu SL, Chen YQ, et al. The efficiency of 23G vitrectomy combined with preoperative subtenon injection of triamcinolone acetonide for treatment of retinal detachment associated with choroidal detachment. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2018;54(4):252-257

- 11 Jarrett WH. Rheumatogenous retinal detachment complicated by severe intraocular inflammation, hypotony, and choroidal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79(10):664-683
- 12 Yu M, Wu Z, Zhang Z, *et al.* Metabolomic analysis of human vitreous in rheumatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5706-5713
- 13 段安丽,王宁利,王景昭. 脉络膜脱离型视网膜脱离. 国外医学:眼科学分册 2005;29(4):279-283
- 14 Denwattana A, Prakhunhungsit S, Thoongsuwan S, *et al.* Surgical outcomes of preoperative steroid for rheumatogenous retinal detachment with associated choroidal detachment. *Eye* 2018;32(3):602-607
- 15 吴淑凤,李玉涛,刘淑伟,等. 伴脉络膜脱离的黄斑裂孔性视网膜脱离术前皮质类固醇激素的治疗作用研究. 中国实用眼科杂志 2009;27(2):137-139
- 16 Gui JM, Jia L, Liu L, *et al.* Vitrectomy, lensectomy and silicone oil tamponade in the management of retinal detachment associated with choroidal detachment. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(3):337-341
- 17 龚凌,姜德咏. 曲安奈德玻璃体腔内注射辅助治疗脉络膜脱离型视网膜脱离. 国际眼科杂志 2009;9(4):777-778
- 18 Samadre SS, Lattanzio FA Jr, Williams PB, *et al.* Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(6):533-547
- 19 桂君民,王一. 伴脉络膜脱离的原发性孔源性视网膜脱离术前局部和全身用皮质类固醇效果比较. 第三军医大学学报 2007;11(29):1105-1107
- 20 韩林峰,柯根杰,顾永昊,等. 甲强龙联合地塞米松交替球周注射治疗脉络膜脱离型视网膜脱离. 眼科新进展 2015;35(10):935-938
- 21 Shen L, Mao J, Sun S, *et al.* Perioperative pharmacological management of choroidal detachment associated with rheumatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol* 2016;94(4):391-396
- 22 Ober MD, Valijan S. The duration of effect of centrifuge concentrated intravitreal triamcinolone acetonide. *Retina* 2013;33(4):867-872
- 23 Acar N, Kapran Z, Altan T, *et al.* Pars plana vitrectomy with and without triamcinolone acetonide assistance in pseudophakic retinal detachment complicated with proliferative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54(4):331-337
- 24 段安丽,王景昭,王宁利. 曲安奈德玻璃体腔注射治疗脉络膜脱离型视网膜脱离的初步研究. 中华眼科杂志 2005;41(7):606-609
- 25 宋学英,齐绍文,王浩,等. 脉络膜脱离型视网膜脱离术前玻璃体腔注射曲安奈德的临床疗效. 国际眼科杂志 2017; 17(10):1949-1951
- 26 Yuksel - Elgin C, Elgin C. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: a Meta - analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9(1):139-144
- 27 Allam G, Ellakkany R, Ellayeh A, *et al.* Outcome of pediatric cataract surgery with intraocular injection of triamcinolone acetonide: Randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(6):633-638
- 28 Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, *et al.* Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(6):474-478
- 29 Jonas JB. Concentration of intravitreally injected triamcinolone acetonide in intraocular silicone oil. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(12):1450-1451
- 30 魏勇,毕春潮,朱忠桥,等. 球周及眼内注射曲安奈德对脉络膜脱离型视网膜脱离预后的影响. 眼科新进展 2013;33(10):968-970
- 31 Akkoyun I, Pınarcı EY, Yesilirmak N, *et al.* Choroidal thickness after scleral buckling surgery in macula - off rheumatogenous retinal detachment. *Ophthalmologie* 2014;111(10):954-960