

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201302031

· 综述 ·

# 外伤性视神经病的治疗

于龙刚 综述,李娜 审校

(青岛大学医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科,山东青岛 266003)

关键词:视神经损伤;药物治疗;外科手术治疗

中图分类号:R774 文献标识码:C 文章编号:1007-1520(2013)02-0176-05

外伤性视神经病(trumatic optic neuropathy, TON)是指外力经眶骨或眼球的传导对视神经造成间接性损伤,导致急剧而显著的视力下降,可伴或不伴有眼底出血等改变。其发生率在闭合性颅脑外伤中约占0.5%~5.0%<sup>[1]</sup>。主要的致伤原因为交通伤、坠落伤和击打伤<sup>[2]</sup>。外伤性视神经病临床诊断的主要依据有:典型的外伤史;患眼视力急剧下降,伴有患眼的相对性传入功能障碍,即Marcus-Gunn瞳孔;视觉诱发电位潜伏期延长、波幅降低或波形消失<sup>[3]</sup>;影像学检查如CT显示视神经管骨折或蝶、筛窦骨折等<sup>[4]</sup>。迄今为止,外伤性视神经病的损伤机制尚不完全清楚。目前国际上比较公认的是Walsh的二次损伤学说<sup>[5]</sup>。

视神经损伤后视网膜神经节细胞生存的微环境发生了改变,同时由于轴突的损伤,轴浆运输发生障碍,神经营养功能丧失,诱导视网膜神经节细胞发生凋亡<sup>[6]</sup>。一旦细胞发生凋亡,视神经功能则发生不可逆的损伤。在挽救残存视力的基础上进一步促进损伤神经的修复是临床医生的治疗目标。外伤性视神经病的治疗方法主要有药物治疗、手术治疗及药物联合手术的综合治疗。目前尤以后者被广大临床医生所采用。虽然有文献报道认为最多48%的患者视力可能会有自然的改善<sup>[7]</sup>,但在实际的临床工作中,单纯的观望而不采取任何治疗手段是令人难以接受的<sup>[8]</sup>。

## 1 手术治疗

手术治疗即视神经减压术。手术方式主要有经颅视神经管开放减压术、经鼻外眶筛蝶径路视神经管减压术、经上颌窦筛蝶窦径路视神经管减压术、经鼻内镜筛蝶窦径路视神经减压术。随着鼻内镜技术的日臻成熟,经鼻内镜视神经减压术因其安全、损伤小、面部不留手术瘢痕、术后恢复快等优点逐渐成为治疗的首选术式<sup>[9-10]</sup>。为了达到手术效果,Sofferman<sup>[11]</sup>提出了视神经减压的“三要素”,即开放眶尖至视神经管颅内口全程,除去视神经管壁周径的1/2,切开总腱环及视神经鞘膜。但是关于术中是否切开视神经鞘膜目前国内外尚有争议。许多学者认为开放视神经骨管、切开总腱环已基本可以达到减压目的,切开视神经鞘膜反而容易破坏视神经表面细小的营养血管、对神经纤维造成额外的损伤或引起神经鞘膜内脑脊液外漏等,导致视神经进一步受损或妨碍其修复。但是这并不意味着切开视神经鞘膜是手术的禁忌,术中应根据实际情况灵活处理,如术中发现存在神经鞘膜下积血等情况时,切开鞘膜是必需的,而且临床上相当一部分患者由于视神经管骨折,骨折片等已经造成了视神经鞘膜的破损,此时亦无需行鞘膜切开。

手术对继发性视神经损伤患者有效,对原发性视神经损伤患者无效;对伤后有残余视力或迟发性视力丧失者效果较好,对即发性视力丧失者效果较差<sup>[12-13]</sup>。临床上一旦诊断本病,应全面评估患者病情,在排除颈内动脉假性动脉瘤、颈内动脉海绵窦瘘及其他严重颅脑损伤后,理论上应尽早手术以挽救患者的视力<sup>[14]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金(81170895);山东省自然科学基金(ZR2009CM053)。

作者简介:于龙刚,男,硕士研究生。

通讯作者:李娜, Email:dr.lina@163.com.

近年来,药物联合手术的综合治疗方法越来越受到广大学者的青睐,诸多非对照、回顾性的临床研究均表明治疗可获得一定的疗效。左可军等<sup>[12]</sup>报道了155例外伤性视神经病患者给予综合治疗,总体有效率为44.5%。黄谦等<sup>[13]</sup>报道67例外伤性视神经病患者行综合治疗后30例有视力改善,有效率达44.8%。Yang等<sup>[15]</sup>报道96例外伤性视神经病患者的治疗有效率为40.6%。此外,手术治疗也被用于儿童患者的治疗,Peng等<sup>[16]</sup>报道通过视神经减压联合激素冲击治疗,41例儿童外伤性视神经病患者中有34例视力获得了改善。

## 2 药物治疗

药物治疗临床上常用的药物主要是大剂量糖皮质激素以及营养神经剂、脱水剂、血管扩张药物等。其中尤以糖皮质激素被广泛应用于外伤性视神经病的治疗中。1982年,Ander-son等<sup>[17]</sup>最早将大剂量糖皮质激素冲击疗法引入外伤性视神经病的治疗,并取得了良好的效果。此后不断有学者将这一方法应用到外伤性视神经病的治疗当中,但一直缺乏相关的基础理论及治疗机制的研究。1990年的第2次美国急性脊髓损伤研究(NASCIS II)<sup>[18]</sup>及1997年第3次美国急性脊髓损伤研究(NASCIS III)<sup>[19]</sup>显示对于伤后8h以内的急性脊髓损伤的患者给予大剂量甲泼尼龙冲击治疗,患者的运动和感觉功能有明显的改善。此后糖皮质激素冲击治疗在相当一部分国家被作为急性脊髓损伤的治疗指南。借鉴于此,大剂量糖皮质激素冲击疗法逐渐在外伤性视神经病的治疗中得到了推广。然而不同医疗机构的治疗方案却不尽相同,以甲泼尼龙为例,根据每日激素的应用剂量方案<sup>[20]</sup>有小剂量(小于100 mg)、中等剂量(100~499 mg)、大剂量(500~1 999 mg)、较大剂量(2 000~5 399 mg)和超大剂量(大于5 400 mg)之分。

随着激素在神经保护方面研究的逐渐深入。不少学者对NASCIS II和NASCIS III的结论提出了质疑,并获得了有说服力的研究结果。Hurlbert<sup>[21]</sup>认为甲泼尼龙作为急性脊髓损伤的标准治疗是不合适的,他的研究表明对于脊髓损伤后8h内给予激素治疗的患者有较好的疗

效,而对于伤后超过8h的患者给予激素治疗反而比安慰剂对照组的预后要差。日本学者Ito等<sup>[22]</sup>对此进行了前瞻性研究结果表明大剂量糖皮质激素冲击治疗对于患者神经功能的恢复无改善作用,且明显增加肺部并发症的发生。

在颅脑损伤的研究方面,CRASH<sup>[23]</sup>是一个大剂量甲强龙冲击治疗急性颅脑外伤的多中心、随机对照研究。研究者将患者随机分为2组,一组伤后8h内给予大剂量糖皮质激素治疗,另一组给予安慰剂。研究原计划纳入20 000例患者,但研究在纳入了10 008例患者后便戛然而止。原因是一系列监测数据显示糖皮质激素治疗组较安慰剂对照组不但没有更好的治疗效果反而有更高的死亡危险性<sup>[23]</sup>。基于此研究,大剂量激素冲击治疗在颅脑外伤的治疗中已被完全弃用。

近年来许多学者在对外伤性视神经病的激素治疗进行着基础和临床方面的研究,遗憾的是难以获得一致性的结论。Kircher等<sup>[24]</sup>的研究显示大剂量的泼尼松可以轻度的增加视神经的血流,可能促进损伤视神经的修复;Heiduschka等<sup>[25]</sup>的研究认为糖皮质激素可以促进视网膜神经节细胞的存活和再生;在国内的临床研究方面,黄波<sup>[26]</sup>总结了42例外伤性视神经病患者的病例并进行分析比较认为大剂量糖皮质激素冲击治疗外伤性视神经病效果优于常规剂量糖皮质激素;岳红云等<sup>[27]</sup>的临床研究认为大剂量糖皮质激素冲击治疗能够有效减轻外伤性视神经炎症,可以预防创伤后远期视神经萎缩发生。然而国际视神经外伤研究<sup>[28]</sup>通过对16个国家1994~1997年206例外伤性视神经病患者采取非随机对照的方法,依照不同研究者各自的经验给予相应的处理方案,最终得出的结论为糖皮质激素与视神经管手术对于外伤性视神经病的预后没有明显改善。Entezari等<sup>[29]</sup>对31例患者进行大剂量糖皮质激素和安慰剂的双盲对照研究发现早期应用糖皮质激素冲击对视力改善无明显疗效;Steinsapir等<sup>[30]</sup>通过动物实验得出了甲泼尼龙会加速视神经损伤后轴突的进一步损失的结论。但Ohlsson等<sup>[31]</sup>研究认为甲泼尼龙对视神经损伤后轴突的变形及再生无显著影响。Dimitriu等<sup>[32]</sup>通过建立大鼠眼部缺血的动物模

型给予 20 mg/kg 的甲强龙治疗得出的结果显示,甲泼尼松对缺血造成的视网膜损伤没有保护作用,但也不会对视功能造成损伤或导致视网膜神经节细胞的进一步减少。Huang 等<sup>[33]</sup>通过对视神经损伤动物模型视网膜神经节细胞的计数和闪光诱发电位的潜伏期的监测比较证实局部或全身应用糖皮质激素对损伤的视神经没有保护作用,也没有发挥其“理论上”的抗凋亡和抗炎的作用。有学者<sup>[34]</sup>对相关文献进行 Cochrane 系统评价得出的结论为外伤性视神经病患者的视力有相对较高的自行恢复的几率,没有具有说服力的数据表明全身应用糖皮质激素对外伤性视神经病患者的视力恢复有额外的改善作用,反而最近的证据表明激素可能对视功能的恢复有害。

现如今国内对于外伤性视神经病的保守治疗仍大力推崇“大”剂量激素冲击治疗,诸多国内报道均认为激素冲击对于患者视力的恢复有积极作用。而且长久以来各家医院对于糖皮质激素的用量及用药时间都不尽相同,缺乏规范的用法。2011年2月,我国卫生部出台了《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》,其中对于视神经挫伤的激素治疗给予的指导方案为静脉大剂量糖皮质激素:①于伤后3d内启用治疗的患者首次甲泼尼龙 30 mg/kg,静脉滴注 8 h,以后 5.4 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>,静脉滴注,用药至 23 h;24 ~ 48 h 内用 250 mg/6h 静脉滴注,第3天起改口服 50 mg/d,逐渐减量至14 d。②3d后开始治疗的患者:首次甲泼尼龙 1 g 静脉滴注,然后改为 500 mg 静脉滴注,2次/d,滴注 2 d,后改为口服 50 mg/d,逐渐减量至 14 d。口服泼尼松:1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,分2次口服,共3 d,继续口服 7.5 mg/d,逐渐减量,用药 14 d。很明显该指导方案基本源于国际上以前治疗急性脊髓损伤的方案。应用如此巨大剂量的激素我们应保持谨慎,不能忽视其带来的不良反应与风险,如应激性溃疡、心律失常、肺部及泌尿系感染、股骨头坏死/休克甚至死亡等<sup>[35-36]</sup>。

### 3 思考与展望

由于医学伦理学等原因的限制,国内外并没有外伤性视神经病的前瞻性的临床随机对照研究,所以激素冲击治疗与疾病的自然转归

相比究竟有无积极的疗效,我们不得而知。在基础研究方面各国学者也众说纷纭,没有一致性的观点。虽然我国卫生部推出的《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》给出了外伤性视神经病的指导方案,然而采用如此大剂量的激素冲击治疗是否能得到确切的疗效,是否安全,是否需要加强监护以防大剂量糖皮质激素所带来的可能的心律失常、消化道出血等副作用,且考虑到如此大剂量应用甲强龙等糖皮质激素所带来的经济负担,权衡这诸多方面的因素,对于该指导方案的临床实际应用仍值得进一步商榷。

外伤性视神经病的治疗,目前临床上主要依靠两方面的治疗,一是视神经减压手术,越来越多的研究证明通过合理规范的操作,外科减压的效果是确切的<sup>[37-38]</sup>;另一方面是糖皮质激素等药物治疗,因为缺乏具有说服力的研究结果和实验数据,激素治疗一直存在争议,所以今后需要更多基础与临床研究为我们对该病的治疗提供指导,不仅在疗效的可靠性方面,也在治疗时机的选择方面。遗憾的是目前仍然缺乏这两种治疗对视力恢复有效的 I 级证据<sup>[39]</sup>。

对外伤性视神经病的研究我们尚处于初级阶段,其损伤的病理生理、临床治疗等方面还存在诸多未知,临床医生和学者仍然任重道远。今后我们还需进一步研究疾病的损伤机制,探索有效或创新性的治疗手段,争取最大限度挽救患者的视力,提高患者的生存质量。

### 参考文献:

- [1] Steinsapir KD, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy [J]. *Surv Ophthalmol*, 1994, 38(6):487-518.
- [2] Kline LB, Morawetz RB, Swaid SN. Indirect injury of the optic nerve [J]. *Neurosurgery*, 1984, 14(16):756-764.
- [3] 李娜,张念凯,袁先道,等.鼻内镜视神经减压术治疗外伤性视神经病与 VEP 的诊断价值 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2005, 11(3):165-169.
- [4] Go JL, Vu VN, Lee KJ, et al. Orbital trauma [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002, 12(2):311-324.
- [5] Walsh FB. Pathological-clinical correlations. Indirect trauma to the optic nerves and chiasm. II. Certain cerebral involvements associated with defective blood supply [J]. *Invest Ophthalmology*, 1966, 5(5):433-455.

- [6] Levin LA, Louvhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy [J]. *Arch ophthalmol*, 1996, 114(4):488-491.
- [7] Lee V, Ford RL, Xing W, et al. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK [J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(2):240-250.
- [8] Ott I, Schwager K, Hagen R, et al. Traumatic optic neuropathy: a review of the literature in the light of personal experiences [J]. *Laryngorhinotologie*, 2010, 89(11):647-652.
- [9] 李娜,张念凯,田英,等.鼻内镜下视神经减压术治疗外伤性视神经病72例[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2006,41(3):181-183.
- [10] Kong DS, Shin HJ, Kim HY, et al. Endoscopic optic canal decompression for compressive optic neuropathy [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(11):1541-1545.
- [11] Sofferman RA. Sphenoid approach to the optic nerve [J]. *Laryngoscope*, 1981, 91(2):184-196.
- [12] 左可军,史剑波,文卫平,等.经鼻内镜视神经减压术治疗外伤性视神经病变分析[J].*中华医学杂志*. 2009,89(6):389-392.
- [13] 黄谦,周兵,宋维贤,等.外伤性视神经病变经鼻内镜下视神经管减压及综合治疗[J].*眼科*,2010,19(6):372-375.
- [14] 李娜,陈敏,姜彦,等.外伤性视神经病的并发症分析[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2009,23(16):743-745.
- [15] Yang QT, Zhang GH, Liu X, et al. The therapeutic efficacy of endoscopic optic nerve decompression and its effects on the prognoses of 96 cases of traumatic optic neuropathy [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5):1350-1355.
- [16] Peng A, Li Y, Hu P, et al. Endoscopic optic nerve decompression for traumatic optic neuropathy in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(8):992-998.
- [17] Anderson RL, Panje WR, Gross CE. Optic nerve blindness following blunt forehead trauma [J]. *Ophthalmology*, 1982, 89(5):445-455.
- [18] Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(20):1405-1411.
- [19] Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial [J]. *JAMA*, 1997, 277(20):1597-1604.
- [20] Steinsapir KD, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy: an evolving understanding [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151(6):928-933.
- [21] Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care [J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(1 Suppl):1-7.
- [22] Ito Y, Sugimoto Y, Tomioka M, et al. Does high dose methylprednisolone sodium succinate really improve neurological status in patient with acute cervical cord injury? A prospective study about neurological recovery and early complications [J]. *Spine*, 2009, 34(20):2121-2124.
- [23] Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial [J]. *The Lancet*, 2004, 364(9442):1321-1328.
- [24] Kircher K, Weigert G, Resch H, et al. Effects of high-dose prednisolone on optic nerve head blood flow in patients with acute optic neuritis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246:1423-1427.
- [25] Heiduschka, Thanos. Cortisol promotes survival and regeneration of axotomized retinal ganglion cells and enhances effects of aurointricarboxylic acid [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(11):1512-1521.
- [26] 黄波.大剂量糖皮质激素治疗外伤性视神经病变疗效观察[J].*中国眼耳鼻喉科杂志*,2003,3(5),320.
- [27] 岳红云,燕振国,徐朝晖.非手术治疗外伤性视神经病变[J].*中华眼视光学与视觉科学杂志*,2010,12(3):234-236.
- [28] Levin LA, Beck RW, Joseph MP, et al. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study [J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(7):1268-1277.
- [29] Entezari M, Rajavi Z, Sedighi N, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in recent traumatic optic neuropathy; a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(9):1267-1271.
- [30] Steinsapir KD, Goldberg RA, Sinha S, et al. Methylprednisolone exacerbates axonal loss following optic nerve trauma in rats [J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2000, 17(4):157-163.
- [31] Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA, et al. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat [J]. *J Neuro-Ophthalmol*, 2004, 24(1), 11-18.
- [32] Dimitriu C, Bach M, Lagrèze WA, et al. Methylprednisolone Fails to Preserve Retinal Ganglion Cells and Visual Function after Ocular Ischemia in Rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(11):5003-5007.
- [33] Huang TL, Chang CH, Lin KH, et al. Lack of protective effect of local administration of triamcinolone or systemic