

外伤性视神经病变的研究进展

袁璇, 蒋卫红

(中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008)

摘要: 外伤性视神经病变(TON)为头部或颅面部外伤的严重并发症之一,患者多为青壮年,是一种发病率不高但可导致严重视力减退的颅脑外伤并发性疾病,可对患者心理健康及社会适应性产生严重的不良影响。其发病机制尚未明确,临床上易延误确诊,且缺乏统一的治疗指导方案,各治疗手段临床治疗效果各异。本文通过查阅最新相关文献,对 TON 的病因及发病机制、诊断、治疗等方面的最新研究进展进行综述。

关键词: 鼻内镜手术;外伤性视神经病变;治疗;视神经减压术;神经保护及再生

中图分类号: R745. 1

Research progress of traumatic optic neuropathy

YUAN Xuan, JIANG Weihong

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: Traumatic optic neuropathy(TON) is one of the serious complications of head or craniofacial trauma. The patients with traumatic optic neuropathy are mostly young adults. It is a complication of craniocerebral injury with low incidence but severe vision loss. It can produce cruel adverse effects on patients' mental health and social adaptation. The pathogenesis of traumatic optic neuropathy has not been clearly defined. It is easy to delay diagnosis clinically. And there is a lack of unified treatment guidelines of TON. Therefore, the clinical benefits of various treatment methods are different. This paper reviewed the progress in etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of traumatic optic neuropathy by referring to the latest relevant literatures.

Keywords: Endoscopic sinus surgery; Traumatic optic neuropathy; Treatment; Optic nerve decompression; Neuroprotection and regeneration

外伤性视神经病变(traumatic optic neuropathy, TON)是继发于外伤直接性或间接性导致视神经损伤而致视力减退或丧失的疾病^[1]。该病可见于 0.5% ~ 5% 的闭合性头部创伤^[2],是闭合性脑损伤较少见但很严重的并发症^[3],多发于交通事故中的青壮年男性。目前争议点主要在于 TON 的治疗方案,由于缺乏多中心随机对照试验,目前尚无说服力的统一治疗方案。

1 病因及发病机制

TON 病因多为外力直接或间接作用于视神经,引起视神经受损。该病基本损伤机制可分为直接损伤和间接损伤^[4],直接损伤多为开放性颅颌面部外伤直接致视神经解剖断裂、撕脱等,直接损伤可导致

严重的不可逆性视力减退,甚至丧失,其治疗反应和预后十分不佳;而 TON 主要由间接损伤引起,间接损伤则由开放性或闭合性颅颌面部外伤产生的能量传达至视神经,间接性引起骨性视神经管骨折或其周围结构如视神经鞘的反应性水肿等形成压迫,可损害视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的血管供应和神经营养供应等,以引发其凋亡程序;而 RGCs 凋亡引起的原发性和继发性损伤所导致轴突运输障碍、炎症反应和电化学障碍等最终也导致视神经损伤^[5-6]。但由于 TON 病理生理机制复杂,各种相关分子发病机制仍须进一步探索。

2 临床诊断

TON 的诊断主要基于临床症状及相关辅助检

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770985)。
第一作者简介:袁璇,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:蒋卫红,Email:jiangwh@126.com

查。TON 多为颅脑外伤患者并发疾病,其临床表现有视力障碍、色觉异常、视野缺损、相对性瞳孔传入性障碍等^[1],其中相对性瞳孔传入性障碍是视神经明显萎缩前其功能障碍唯一的客观临床体征,即一眼存在瞳孔传入障碍而另一眼正常或两眼瞳孔传入障碍程度不对称。

首先通过视力检查快捷的评估患者视力残存情况,初步的眼底镜检查也有助于排除先前存在的视神经病变和视网膜病变等,并可发现伴有视神经乳头肿胀和邻近视网膜出血患者。在大多数情况下,不需要视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)来确诊,但不确定时 VEP 可协助诊断;VEP 是判断视神经功能的客观指标,并可作为长期预后的预测指标,其波幅降低和潜伏期增加与视力障碍有密切联系^[7]。此外,CT 扫描是显示视神经管骨折和确定治疗方案的最佳成像方式^[1],可同时诊断如颅内出血等合并症,其中视神经管薄层 CT 靶扫描可显示视神经管是否骨折、骨折部位及骨折形态,对治疗方案的确定有很大帮助。磁共振成像特别是弥散张量成像, Bodanapally 等^[8]认为其平均弥散系数及部分各向异性指数的降低是 TON 患者视神经轴突损伤的生物标志,且有望作为潜在视力恢复的预测指标。

3 治疗

现 TON 的常见治疗包括保守治疗、激素和视神经手术减压治疗等。由于缺乏相关治疗标准,TON 的治疗基本上取决于临床医生所偏好的首选治疗模式,而不是来自可靠的临床证据。

3.1 保守治疗

保守治疗即采取临床观察方法,拒绝激素或手术的应用,以尽量减少有争议的治疗所带来的潜在危害。据报道,保守治疗的间接 TON 病例视力自然恢复率为 40% ~ 60%,这与激素、手术或两者结合治疗的视力恢复率非常相似。且激素或视神经手术减压并不比保守治疗获得更好的视力改善效果^[9]。但我们仍认为仅临床观察是有较高预后不良风险的,特别对于受伤后初始即无光感的患者,早期的医疗干预更有可能对其预后有积极作用。

3.2 激素

激素用于 TON 的基本原理是其可减少创伤后水肿、损伤坏死和血管痉挛等^[10];其预期作用是减轻视神经管封闭范围内的炎症和水肿,从而减少继发的压迫性损伤,并通过降低自由基诱导的脂质过

氧化等而提供神经保护^[11]。临床常见 TON 的大剂量糖皮质激素冲击疗法即结合患者自身条件可使用 500 ~ 1 000 mg/d 的大剂量甲泼尼龙或甲基强的松等糖皮质激素,加入 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液 500 ml 静脉滴注,1 次/d,持续 3 ~ 5 d。TON 的激素治疗借鉴于一项国际急性脊髓损伤研究^[12],在损伤后 8 h 内通过使用激素,发现可显著改善急性脑脊髓损伤患者的神经功能。但由于脊髓和视神经间的组织学差异,两者的作用机理及临床效果差异却是值得思考的。

关于 TON 激素治疗的使用,不同的报道有不同的见解。有的学者主张积极应用激素^[13],也有研究结论提示其与保守治疗临床收益无差别^[14-15];没有令人信服的数据表明激素比保守治疗提供任何额外的视觉益处^[4]。一项随机双盲安慰剂对照临床试验认为静脉注射大剂量激素与安慰剂治疗对 TON 患者视力改善无差异^[15]。另外一项大型严重颅脑外伤随机安慰剂对照研究显示使用大剂量激素的颅脑外伤患者死亡风险显著增加^[16]。在 TON 动物模型研究中也显示激素会加剧视神经轴突丢失,且随着激素剂量的增加,轴突数量有明显的剂量依赖性下降^[17]。

总之,激素的应用具有争议性,对 TON 患者的激素治疗必须以个体为基础,评估可能的风险和收益;在伴有颅脑损伤和其他禁忌证的 TON 患者中使用大剂量激素冲击治疗时更应该慎重。

3.3 视神经手术减压

视神经手术减压的理论是通过去除压迫视神经的骨碎片以减轻血肿或去除部分周围结构对管内视神经的机械压力以逆转缺血状况等。用于 TON 视神经减压治疗的多种手术入路有弊有利,其中经鼻内镜下视神经减压手术因创伤小、术后恢复时间短、有优越的手术视野等优点,现已成为视神经手术减压优先考虑的手术方式^[18]。

目前视神经减压术疗效是否确切仍有争议。有的观点表明视神经减压术可改善预后,强调手术的重要性^[19];Dhaliwal 等^[3]也认为手术治疗似乎比观察或激素治疗有更好的疗效。相对的观点是视神经手术减压并不能给患者带来良好的临床收益,而且手术本身为一种创伤,加上手术相关风险,并不推荐行视神经减压术^[14]。此外对于视神经减压手术效果,其很大程度上明确受相关预后因素的影响,如伤后患者意识状况、合适的手术减压时间等^[20]。

对于合适的减压手术时机也是争论的焦点。

Dhaliwal 等^[3]认为尽管时间延迟至 7 d 以上仍可积极手术干预,并超过一半患者均可获得积极的结果;但多数临床医生提出了早期干预(即伤后 7 d 内甚至 3 d 内)的建议,并被认为是早期干预是重要的良好预后因素^[18, 21-22]。如 Gupta 等^[22]认为伤后 3 d 内及时行视神经减压被认为是获得良好术后矫正视力收益的重要因素;Peng 等^[18]认为创伤 7 d 后行手术减压治疗的患儿预后明显比 7 d 内其他患儿差。在动物模型中也发现,小鼠闭合性颅脑损伤合并间接 TON 在创伤后 7 d 内,损伤的视神经已发生部分轴突变性及神经炎症等继发损害^[23]。

目前视神经管减压 3 个原则被广泛接纳:①至少切除管壁周径的 1/2;②全程减压即开放视神经骨管全长,范围约 5.5~11.5 mm;③鞘膜内减压即全程纵行切开视神经鞘膜和眶尖减压即切开眶口的总键环。随着对其解剖学的进一步了解,特别对鞘膜是否需要切开尚有争议;有学者认为去除管壁骨质已能有效缓解管腔压力,切开鞘膜则有误伤神经及致神经鞘膜内脑脊液外漏的可能^[24];且 TON 预后影响因素分析也发现神经鞘膜切开后不影响疗效^[25]。

对于视力损失严重、延迟性视力下降、药物治疗无效者均可尽量争取手术机会,外伤至手术的时间延迟较长不应作为手术禁忌证。总结相关文献,视神经减压术有以下适应证:头面部外伤史并伤后视力进行性减退患者^[18, 22, 26],通过眼部体查,结合眼眶、头颅 CT、脑神经功能磁共振等辅助检查明确视神经损伤情况,未出现解剖断裂、撕脱等^[22];术前 VEP 检查提示潜伏期延长或振幅下降以客观评价视神经功能^[27];在全身条件满足手术要求前提下:①前期激素治疗无效为获得更理想矫正视力可酌情考虑行视神经减压术^[22, 26, 28];②视神经管骨折或明确显示压迫视神经的骨碎片或血肿靠近视神经,可尽快考虑行视神经减压术^[22, 27]。视神经减压术的禁忌证^[29]有:①完全性视交叉神经断裂;②完全性视神经萎缩;③颈动脉海绵窦瘘;④全身麻醉的医疗条件不足等。

3.4 新的神经保护及再生

新的神经保护及再生疗法可通过促进视神经损伤后 RGCs 存活、激活其固有的再生能力等方面来促进视神经保护与再生。一方面,现已证明多种药物可通过抗凋亡、抗氧化应激及抗炎等途径缓解对视神经的重要损害以实现对视神经保护。如 Valapala 等^[30]认为晶状体蛋白对于维持视神经星形胶质细胞的存活和视网膜血管稳态发挥重要作用。另

外,促红细胞生成素对 RGCs 有显著的抗凋亡及促受损轴突新生作用,也可部分抵消细胞凋亡所带来的继发性损伤^[31-32]。加兰他敏具有抗氧化和抗炎作用,在爆炸性间接 TON 模型中可缓解视觉功能缺损、轴突变性等^[33]。此外,中药对视神经保护、抗 RGCs 凋亡等也有积极表现;如枸杞多糖可修复视神经损伤造成的视神经超微结构的改变,提高视网膜中超氧化物歧化酶活性,从而保护 RGCs^[34]。另一方面,多种物质对于视神经再生也展现出积极作用。如 Kurimoto 等^[35]认为视神经损伤会激活炎症反应,而中性粒细胞可通过表达癌调蛋白来促进视神经再生。刘爱琴^[36]认为鼠神经生长因子作为一种神经保护剂,也可促进神经系统损伤后的再生修复。

4 展望

TON 所带来的视力损害是严重而深刻的,目前很难确凿地证明或反驳使用激素或手术等治疗手段能改善预后的说法,因而对 TON 的治疗进行前瞻性多中心随机对照试验显得十分重要。总之,我们认为对于激素或视神经手术减压等治疗均需在充分保障患者知情权情况下,排除相关禁忌证且对个体进行充分评估,合理应用。

参考文献:

- [1] Yu-Wai-Man P. Traumatic optic neuropathy-Clinical features and management issues[J]. Taiwan J Ophthalmol, 2015, 5(1): 3-8.
- [2] Steinsapir KD, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy[J]. Surv Ophthalmol, 1994, 38(6): 487-518.
- [3] Dhaliwal SS, Sowerby LJ, Rotenberg BW. Timing of endoscopic surgical decompression in traumatic optic neuropathy: a systematic review of the literature[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6(6): 661-667.
- [4] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG. Steroids for traumatic optic neuropathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): CD006032.
- [5] Li HY, Chan HH, Chu PH, et al. Secondary degeneration after partial optic nerve injury and possible neuroprotective effects of Lycium barbarum (wolfberry) [J]. Lycium Barbarum and Human Health, 2015, 6(4): 135-151.
- [6] Giacchi MK, Wheeler L, Lovett S, et al. Differential effects of 670 and 830 nm red near infrared irradiation therapy: a comparative study of optic nerve injury, retinal degeneration, traumatic brain and spinal cord injury[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104565.
- [7] Tabatabaei SA, Soleimani M, Alizadeh M, et al. Predictive value of visual evoked potentials, relative afferent pupillary defect, and

- orbital fractures in patients with traumatic optic neuropathy[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5(1): 1021–1026.
- [8] Bodanapally UK, Kathirkamanathan S, Geraymovych E, et al. Diagnosis of traumatic optic neuropathy: application of diffusion tensor magnetic resonance imaging[J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(2): 128–133.
- [9] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG. Steroids for traumatic optic neuropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 6(1): D6032.
- [10] Yip CC, Chng NW, Au Eong KG, et al. Low-dose intravenous methylprednisolone or conservative treatment in the management of traumatic optic neuropathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2002, 12(4): 309–314.
- [11] Saxena R, Singh D, Menon V. Controversies in neuro-ophthalmology: Steroid therapy for traumatic optic neuropathy[J]. *Ind J Ophthalmol*, 2014, 62(10): 1028–1030.
- [12] 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 acute spinal cord injury study[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(20): 1405–1411.
- [13] Lai IL, Liao HT, Chen CT. Risk factors analysis for the outcome of indirect traumatic optic neuropathy with steroid pulse therapy[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 76(1): S60–S67.
- [14] Sosin M, De La Cruz C, Mundinger GS, et al. Treatment outcomes following traumatic optic neuropathy[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(1): 231–238.
- [15] 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.
- [16] Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months[J]. *Lancet*, 2005, 365(9475): 1957–1959.
- [17] Steinsapir KD, Goldberg RA, Sinha S, et al. Methylprednisolone exacerbates axonal loss following optic nerve trauma in rats[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2000, 17(4): 157–163.
- [18] 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.
- [19] He ZH, Lan ZB, Xiong A, et al. Endoscopic decompression of the optic canal for traumatic optic neuropathy[J]. *Chin J Traumatol*, 2016, 19(6): 330–332.
- [20] Ma YJ, Yu B, Tu YH, et al. Prognostic factors of trans-ethmoidal optic canal decompression for indirect traumatic optic neuropathy[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(7): 1222–1226.
- [21] Emanuelli E, Bignami M, Digilio E, et al. Post-traumatic optic neuropathy: our surgical and medical protocol[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(11): 3301–3309.
- [22] Gupta D, Gadodia M. Transnasal endoscopic optic nerve decompression in post traumatic optic neuropathy[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 70(1): 49–52.
- [23] Evanson NK, Guillaume-Correa F, Herman JP, et al. Optic tract injury after closed head traumatic brain injury in mice: A model of indirect traumatic optic neuropathy[J]. *PLOS One*, 2018, 13(5): e197346.
- [24] Onofrey CB, Tse DT, Johnson TE, et al. Optic canal decompression: a cadaveric study of the effects of surgery[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2007, 23(4): 261–266.
- [25] 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, (6): 389–392.
- [26] Otani N, Wada K, Fujii K, et al. Usefulness of extradural optic nerve decompression via trans-superior orbital fissure approach for treatment of traumatic optic nerve injury: important surgical procedures and techniques from experience with 8 consecutive patients[J]. *World Neurosurg*, 2016, 90(1): 357–363.
- [27] He Z, Li Q, Yuan J, et al. Evaluation of transcranial surgical decompression of the optic canal as a treatment option for traumatic optic neuropathy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 134(4): 130–135.
- [28] Chen F, Zuo K, Feng S, et al. A modified surgical procedure for endoscopic optic nerve decompression for the treatment of traumatic optic neuropathy[J]. *N Am J Med Sci*, 2014, 6(6): 270–273.
- [29] Johnstone, Bruce. Submental artery island flap for head and neck reconstruction[J]. *Anz Journal of Surgery*, 2003, 72(2): 121–124.
- [30] Valapala M, Edwards M, Hose S, et al. β A3/A1-crystallin is a critical mediator of STAT3 signaling in optic nerve astrocytes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8755.
- [31] Entezari M, Esmaili M, Yaseri M. A pilot study of the effect of intravenous erythropoietin on improvement of visual function in patients with recent indirect traumatic optic neuropathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(8): 1309–1313.
- [32] Kashkouli MB, Yousefi S, Nojomi M, et al. Traumatic optic neuropathy treatment trial (TONTT): open label, phase 3, multicenter, semi-experimental trial[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(1): 209–218.
- [33] Naguib S, Bernardo-Colón A, Cencer C, et al. Galantamine protects against synaptic, axonal, and vision deficits in experimental neurotrauma[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134(1): 104695.
- [34] 胡瑾, 杨静, 张开云, 等. 枸杞多糖对大鼠视神经损伤的保护作用[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(1): 30–33.
- [35] Kurimoto T, Yin Y, Habboub G, et al. Neutrophils Express Oncomodulin and Promote Optic Nerve Regeneration[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(37): 14816–14824.
- [36] 刘爱琴. 鼠神经生长因子对外伤性视神经病变患者视力影响及预后相关因素分析[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(6): 969–972.

(收稿日期: 2020–08–05)

本文引用格式: 袁璇, 蒋卫红. 外伤性视神经病变的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(3): 361–364. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103174

Cite this article as: YUAN Xuan, JIANG Weihong. Research progress of traumatic optic neuropathy[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(3): 361–364. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103174