

中等剂量糖皮质激素治疗眉弓内侧型与颧骨型 外伤性视神经病变的疗效分析

朱捷¹ 徐毅¹ 郭建¹ 丁宁¹

[摘要] 目的:评价中等剂量激素治疗眉弓内侧型与颧骨型外伤性视神经病变(tramaumatic optic neuropathy, TON)的疗效。方法:收集 2014-02—2016-10 期间在我院收治的眉弓内侧型与颧骨型 TON 患者 83 例,根据是否采用激素治疗分为试验组和对照组,试验组 39 例给予中等剂量甲泼尼龙琥珀酸钠(500 mg/d)治疗 3 d 后,减量至 40 mg/d 治疗 4 d 并辅以改神经营养等药物治疗,对照组 44 例除外激素其余相同方法治疗,疗程均为 7 d,所有患者行视觉诱发电位检查。采用单因素和多因素分析的方法比较疗效,随访至 2019 年 2 月,分析所有患者视力维持情况。结果:单因素分析显示:组别($P=0.023$)、视力情况($P=0.001$)、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)($P=0.001$)和就诊时间($P=0.044$)对治疗效果有影响。患者所处的组别和就诊时间是治疗效果的独立影响因素,与对照组比,试验组可获得更好的疗效($OR=3.351, 95\%CI:1.186\sim9.473$),与就诊时间 >24 h 的患者比,就诊时间 ≤ 24 h 的患者能获得更好的治疗效果($OR=3.270, 95\%CI:1.117\sim9.575$)。两组随访 28~40 个月,随访中位数为 34 个月,试验组中 23 例视力有效者视力无明显变化,其余 13 例中视力提高者 1 例,下降者 3 例,视力无明显变化 9 例。对照组中 15 例视力有效者视力无明显变化,其余 29 例中视力提高者 2 例,下降者 4 例,视力无明显变化 23 例。结论:中等剂量激素治疗眉弓内侧型和颧骨型 TON 可获得较好的疗效,但仍需增加样本量和延长随访时间进行观察。

[关键词] 视神经损伤;眉弓内侧型;颧骨型;糖皮质激素;视觉诱发电位

doi:10.13201/j.issn.1009-5981.2019.07.007

[中图分类号] R774.6 **[文献标志码]** A

Clinical effect of medium-dose glucocorticoid therapy in traumatic optic neuropathy patients of medial superciliary arch type and zygomatic type

ZHU Jie XU Yi GUO Jian DING Ning

(Department of Emergency, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: DING Ning, E-mail: dingningab@163.com

Abstract Objective: To observe the clinical effect of medium-dose glucocorticoid therapy in traumatic optic neuropathy(TON) patients of medial superciliary arch type and zygomatic type. **Method:** A total of 83 TON patients who met the entry criteria at our hospital from February 2014 to October 2016 were enrolled in this study, and divided into the treatment group and the control group. 39 cases of the treatment group were treated with medium-dose corticosteroids(500 mg/d for 3 days, then 40 mg/d for 4 days), combined with neurotrophic drugs. 44 cases of the control group were treated with neurotrophic drugs for 7 days. Visual evoked potential(VEP) measurement was carried out in all cases. We evaluated the therapeutic effect with single factor analysis and multiple factors analysis. All patients were followed in February 2019. **Result:** Single factor analysis revealed: group($P=0.023$), vision situation($P=0.001$), VEP($P=0.001$) and clinic time($P=0.044$) had impacts on treatment

¹首都医科大学附属北京同仁医院急诊科(北京,100730)

通信作者:丁宁, E-mail: dingningab@163.com

- [15] DAlessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury[J]. J Clin Invest, 2009, 119(10): 2898—2913.
- [16] Wang L, Wang X, Tong L, et al. Recovery from acute lung injury can be regulated via modulation of regulatory T cells and Th17 cells[J]. Scand J Immunol, 2018, 88(5): e12715.

- [17] Kinsey GR, Huang L, Vergis AL, et al. Regulatory T cells contribute to the protective effect of ischemic preconditioning in the kidney[J]. Kidney Int, 2010, 77(9): 771—780.
- [18] Gandolfo MT, Jang HR, Bagnasco SM, et al. Foxp3+ regulatory T cells participate in repair of ischemic acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2009, 76(7): 717—729.

(收稿日期:2019-04-24)

effect. After revising patients' group, vision situation, VEP and clinic time, OR(95%CI) of vision improved rate of treatment group is 3.351(1.186, 9.473) compared with control group; compared to patients with clinic time > 24 h, patients with clinic time ≤ 24 h could get better vision improved rate(OR=3.270, 95%CI: 1.117-9.575). The follow-up time of 2 groups ranged from 28 to 40 months. The median follow-up was 34 months. In the experimental group, there were no significant changes in visual acuity in 23 patients with visual acuity. Among the other 13 patients, 1 had visual acuity improved, 3 cases descended, 9 cases had no change in visual acuity. In the control group, there were no significant changes in visual acuity in 15 patients with visual acuity. Among the other 29 patients, 2 patients had improved visual acuity, 4 patients had decreased and 23 patients had no significant changes in visual acuity. **Conclusion:** TON patients of medial superciliary arch type and zygomatic type received medium-dose glucocorticoid could get better vision improved rate. However, it is still necessary to increase the sample size and extend the follow-up time for further observation.

Key words optic nerve injuries; medial superciliary arch type; zygomatic type; glucocorticoid; visual evoked potential

外伤性视神经病变(tramaumatic optic neuropathy, TON)是外力对视神经的冲击导致的视力部分或全部丧失,在颅脑外伤中发病率达2%~5%,且发生率有逐年增多的趋势^[1-2]。由于解剖结构和生理学特点,超过90%的视神经损伤是视神经管段的间接性损伤^[3]。TON大致可分为眉弓外端受力(外侧型)、眉弓前方受力(内侧型)和颧骨受力(颧骨型)3类。

TON的治疗方法主要包括药物和手术,药物以大剂量糖皮质激素冲击为主联合脱水剂、能量合剂和改善循环和神经营养药物的综合药物治疗,手术以视神经管开放减压手术为主^[4],不同手术方式有效率临床报道各有差异^[5-6],且由于手术治疗相关的并发症和潜在风险及经济成本等问题,多数患者更倾向于药物保守治疗。大剂量的糖皮质激素容易发生应激性溃疡、心律失常、肺部及泌尿系感染、股骨头坏死/休克甚至死亡等不良反应^[7]。部分临床专家认为糖皮质激素可以减轻炎症和水肿,给予中等剂量甲基强的松龙(500 mg)是合理的^[8]。研究表明,TON患者接受激素和神经生长因子治疗,7 d内达到光感或视力改善的患者视力预后较好,而7 d内未恢复者视力预后较差^[9]。所以对于TON患者进行中等剂量糖皮质激素的治疗,可能在控制糖皮质激素相关风险的同时对后期疗效产生积极影响。本研究通过队列分析的方法探讨对于外伤较轻的眉弓内侧型和颧骨型TON患者采用中等剂量糖皮质激素治疗的疗效,以探索有效的治疗方案,为临床医生提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2014-02—2016-10期间在我院急诊外科收治的TON患者,根据是否应用激素分为两组:试验组(39例)和对照组(44例)。

1.2 入选标准和排除标准

入选标准:①年龄15~65岁,性别不限;②经CT确诊为TON的患者,结合头颅受力部位选择眉弓内侧型和颧骨型的患者;③眼球结构完整,患侧瞳孔直接光反应消失,间接光反应存在,视力完全丧失、明显减弱或视野缺损;④患者神志清醒,能配合检查;⑤患者不愿接受手术治疗。

排除标准:①颅脑CT检查存在中、重度颅脑损伤者;②眼科检查眼球损伤、动眼神经损伤,或眼底病变者;③无能力表达自己的主诉,如昏迷、精神病及严重神经官能症者;④依从性差不能合作者;⑤研究医师认为不适合入选。

1.3 治疗方法

试验组:①激素治疗:甲泼尼龙琥珀酸钠(规格:0.5 g/支)500 mg/d;治疗3 d后,减量至40 mg/d治疗4 d;②脱水治疗:20%甘露醇250 ml/d;③其他治疗:静滴脑苷肌肽20 ml/d,肌注腺苷钴胺1.5 mg/d。对照组:除激素治疗,其余相同。两组均治疗7 d后评估疗效。

1.4 研究指标

记录所有患者的性别、年龄、受伤情况、受伤时间、就诊时间、视力情况、合并疾病或症状等。记录所有患者的视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP),根据P100波幅将异常程度分为熄灭及非熄灭。记录所有患者治疗7 d后视力改善的有效率,随访截止日期2019年2月1日。

疗效判定指标:按焦氏评价法进行视力评价,将患者分为失明、有光感、眼前手动、眼前指数、能见视力表(视力>0.05)5个级别,经治疗提高≥1个等级为有效。

1.5 统计学方法

数据统计分析采用SPSS 22.0统计软件,计数资料以发生例数/总例数形式描述,其中两组基线

特征比较采用 χ^2 检验的 Pearson 法, 患者治疗效果的影响因素分析采用单因素和多因素的 logistic 回归分析, 统计学检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况比较

两组患者在性别、患眼、视力情况、VEP 和就诊时间的分布差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 在年龄和外伤受力部位特征上, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般情况比较

指标	试验组 ($n=39$)	对照组 ($n=44$)	χ^2	P
年龄/岁			4.070	0.044
>50	18	11		
≤50	21	33		
性别			0.051	0.821
男	33	38		
女	6	6		
患眼			2.506	0.113
左眼	20	15		
右眼	19	29		
受力部位			5.364	0.021
眉弓内侧型	25	17		
颧骨型	14	27		
损伤类型			0.039	0.843
单侧视神经损伤	16	19		
双侧视神经损伤	23	25		
视力情况			1.361	0.243
有光感	27	25		
无光感	12	19		
VEP			1.268	0.260
熄灭	13	20		
非熄灭	26	24		
就诊时间/h			1.674	0.196
≤24	14	22		
>24	25	22		

2.2 治疗效果的影响因素分析

单因素分析结果显示, 组别 ($P=0.023$)、视力情况 ($P=0.001$)、VEP ($P=0.001$) 和就诊时间 ($P=0.044$) 对治疗效果有影响, 其他因素无影响, 见表 2。根据单因素分析结果及临床医学专业知识,

将组别、视力情况、VEP 和就诊时间等因素纳入多因素分析, 结果显示, 患者所处的组别 ($P=0.023$) 和就诊时间 ($P=0.031$) 对治疗效果有影响, 试验组的治疗有效率为对照组的 3.351 倍 (95% CI: 1.186~9.473), 就诊时间 ≤24 h 的患者的治疗有效率为就诊时间 >24 h 的患者的 3.270 倍 (95% CI: 1.117~9.575), 见表 3。

2.3 随访

两组随访时间 28~40 个月, 随访中位数为 34 个月, 试验组中 23 例视力有效者视力无明显变化, 其余 13 例中视力提高者 1 例, 下降者 3 例, 视力无明显变化 9 例。对照组中 15 例视力有效者视力无明显变化, 其余 29 例中视力提高者 2 例, 下降者 4 例, 视力无明显变化 23 例。

3 讨论

外伤性视神经损伤是眼科一种严重的外伤, 常致患者视力严重下降甚至失明, 视神经损伤的原因主要包括^[10]: ①视神经本身挫伤或断裂; ②骨折片、视神经管破碎和出血引起的压迫; ③视神经鞘出血引起的压迫; ④营养血管循环障碍和临近组织水肿所致的局部缺血。从解剖学分析: ①眉弓外端受伤时, 外力经蝶骨小翼传导集中作用于视神经管, 眶壁骨折轻而视神经管骨折重, 视力预后差; ②眉弓前方受力时额骨、眉弓、眶顶、眶内侧壁广泛骨折, 而视神经管骨折相对轻; ③颧骨受力时, 外力传导至蝶骨大翼使其向内移位, 作用于视神经管外下壁, 后两种情况的预后相对较好^[4]。外伤性视神经损伤的治疗以手术和药物治疗。随着鼻内镜技术的开展, 鼻内镜下视神经管减压术逐渐成为主要的手术治疗方法之一, 但对其有效性的评价尚有争议。循证医学结果显示: 起初视力与最终视力显著相关, 无光感的患者预后最差; 没有任何确切证据能证明传统的视神经管减压术可以提高 TON 患者的视力^[11]。与手术治疗比, 药物疗法是常用的治疗手段, 药物又以糖皮质激素为主, 我国卫生部出台的 2011 版《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》中对于视神经挫伤的激素治疗指导方案为静脉大剂量糖皮质激素。但大剂量糖皮质激素治疗不仅可能对疗效无益, 还可带来各种药物相关的并发症。基于以上描述, 再加上临床治疗 TON 的效果差异较大, 本研究选择纳入未接受手术治疗, 且损伤较轻的眉弓内侧型和颧骨型 TON 患者, 试验组采用中等剂量糖皮质激素进行早期治疗, 对照组采用除外糖皮质激素的常规治疗, 分析治疗 7 d 后视力改善情况的影响因素, 考察随访至 2019 年 2 月时所有患者的视力维持情况。

表 2 影响 TON 疗效的单因素分析例

因素	视力总有效例数/总例数	统计量	<i>P</i>	非矫正 OR(95%CI)
组别				
试验组	23/39	5.157	0.023	2.779(1.139~6.781)
对照组	15/44			
年龄/岁				
>50	13/29	0.016	0.898	0.943(0.381~2.333)
≤50	25/54			
性别				
男	32/71	0.105	0.751	0.821(0.241~2.791)
女	6/12			
患眼				
左	17/35	0.190	0.663	1.214(0.506~2.911)
右	21/48			
受力部位				
眉弓内侧型	22/42	1.491	0.222	1.719(0.719~4.111)
颧骨型	16/41			
视力情况				
有光感	31/52	10.732	0.001	5.061(1.847~13.866)
无光感	7/31			
VEP				
熄灭	8/33	10.240	0.001	0.213(0.080~0.567)
非熄灭	30/50			
就诊时间/h				
≤24	21/36	4.034	0.045	2.471(1.014~6.019)
>24	17/47			

表 3 影响 TON 疗效的多因素分析

因素	Wald Chi-square	<i>P</i>	矫正 OR(95%CI)
组别(试验组 vs. 对照组)	5.204	0.023	3.351(1.186~9.473)
视力情况(有光感 vs. 无光感)	0.854	0.355	1.946(0.474~7.987)
VEP(熄灭 vs. 非熄灭)	2.585	0.108	0.319(0.079~1.284)
就诊时间(≤24 h vs. >24 h)	4.673	0.031	3.270(1.117~9.575)

单因素分析显示:组别、视力情况、VEP 和就诊时间对治疗效果都有影响,说明中等剂量糖皮质激素、伤后残留光感、VEP 未熄灭和尽早就诊治疗的患者,能获得更好的预后。中等剂量的糖皮质激素治疗轻症 TON 患者疗效确切,治疗过程中未见严重不良反应。胡卫群等^[12]的研究表明伤后无光感是 TON 的危险因素,其原因在于视网膜神经节细胞破坏后不能再生,而视网膜神经节细胞的损伤程度是视神经损伤后视力能否恢复和恢复程度的

关键因素^[13],如眉弓外端受伤时,视神经管骨折严重,光感不显著,预后较差,而眉弓前方或颧骨受力,视神经管骨折相对,伤后仍残留光感,所以预后相对较好。VEP 是图形或光刺激视网膜后,通过视路传递,在枕叶视皮层诱发的电活动,主要反映自视网膜神经节细胞到视觉中枢的形觉信息和传递功能,VEP 对早期诊断轻型视神经损伤非常敏感^[14],VEP 检查呈熄灭型的患者,预后较差。

经多因素模型校正患者的组别、视力情况、

VEP 和就诊时间后,结果显示患者所处的组别和患者的就诊时间是治疗效果的独立影响因素,与对照组比,试验组患者能获得更好的疗效,与就诊时间 $>24\text{ h}$ 比,就诊时间 $\leq 24\text{ h}$ 的患者能获得更好的治疗效果。该结论除进一步确证中等剂量糖皮质激素的疗效外,也提示受伤至就诊的间隔时间是影响疗效的重要因素,早期对患者进行激素治疗可显著改善预后,后期随访也获得了类似的结果。

总之,对于不接受手术治疗的眉弓内侧型和颧骨型 TON 患者,采用中等剂量的糖皮质激素进行早期治疗,可提高视力改善率,值得临床推荐使用。由于本研究患者数较少,且观察时间较短,缺乏长期随访的数据,仍需大样本、长期、随机对照试验,进行深入研究。

参考文献

- [1] Robba C, Donnelly J, Cardim D, et al. Optic nerve sheath diameter ultrasonography at admission as a predictor of intracranial hypertension in traumatic brain injured patients: a prospective observational study[J]. *J Neurosurg*, 2019, 8(3): 1-7.
- [2] Evanson N, Burke E, Cansler S. Indirect traumatic optic neuropathy: modeling optic nerve injury in the context of closed head trauma[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(4): 593.
- [3] Ibrahim AS, Elmasry K, Wan M, et al. a controlled impact of optic nerve as a new model of traumatic optic neuropathy in mouse[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(13): 5548-5557.
- [4] Selvaraj VK, Viswanathan R, Devanathan V. Traumatic Optic Neuropathy-A Conundrum[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(3): OD01-2.
- [5] Sosin M, De La Cruz C, Munding GS, et al. Treatment Outcomes following Traumatic Optic Neuropathy[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(1): 231-238.
- [6] Liu Y, Yu H, Zhen H. Navigation-assisted, endonasal, endoscopic optic nerve decompression for the treatment of nontraumatic optic neuropathy[J]. *J Cranio-maxillofac Surg*, 2019, 47(2): 328-333.
- [7] Sefi-Yurdakul N, Koç F. Risk factors affecting the visual outcome in patients with indirect traumatic optic neuropathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(4): 1647-1652.
- [8] 黎小明, 潘杏, 熊小林. 甲基强的松龙对急性外伤性视神经病变患者的疗效评价[J]. *抗感染药学*, 2015, 12(6): 978-979.
- [9] 王莉, 李鹏, 郭雄. 多种药物联合鼠神经生长因子治疗外伤性视神经挫伤[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(11): 2161-2163.
- [10] 马艳梅, 蔺笑萍, 丁丁. 苏肽生治疗视神经损伤的临床疗效探究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(13): 104, 106.
- [11] Yu-Wai-Man P. Traumatic optic neuropathy-Clinical features and management issues[J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2015, 5(1): 3-8.
- [12] 胡卫群, 刘钊臣, 张丹娜, 等. 创伤性视神经病变预后的相关因素研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(5): 64-65.
- [13] 崔红培, 崔龙江, 庄曾渊, 等. 血府逐瘀汤对视神经损伤大鼠视网膜、视神经形态结构的影响[J]. *中医学报*, 2018, 33(3): 430-435.
- [14] Sergeeva EG, Espinosa-Garcia C, Atif F, et al. Neurosteroid allopregnanolone reduces ipsilateral visual cortex potentiation following unilateral optic nerve injury[J]. *Exp Neurol*, 2018, 306(8): 138-148.

(收稿日期: 2019-04-17)