

· 病例报告 ·

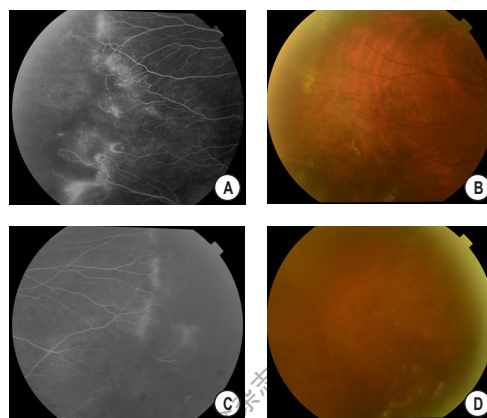
中医药综合疗法治疗以玻璃体积血首诊的
家族性渗出性玻璃体视网膜病变 1 例陈雁君[△] 刘 红 刘求红 余杨桂

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是由 Criswick VG 等^[1]于 1969 年首次报道, 其特点为双眼终身性、慢性进展的周边视网膜血管发育异常, 类似早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 的眼底改变, 但无早产及吸氧史, 其临床表现及遗传特点多样化。现将我科收治的以玻璃体积血首诊使用中医药综合疗法治疗后由眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 确诊为 FEVR 患者 1 例报告如下。

病例简介 患者何某某, 女性, 48 岁, 因“左眼视物不见 4 天”于 2019 年 4 月 10 日就诊于广州中医药大学第一附属医院。患者于 4 天前无明显诱因出现左眼视物不见, 遂就诊于本院。既往 2 型糖尿病病史 4 年, 自诉规律口服降糖药, 规律监测血糖, 空腹血糖波动在 6~7 mmol/L, 就诊时随机血糖 7.6 mmol/L。眼科检查: 视力, 右眼 0.8, 左眼 CF/20cm (矫正无法提高); 眼压: 右眼 20.0 mmHg, 左眼 18.7 mmHg, 双眼前节 (-), 右眼玻璃体清, 眼底可见视盘色淡红, 边界清, 杯盘比值 (C/D) 约 0.3, 血管管径正常, 动静脉管径比值约 2:3, 血管行径正常; 视网膜平伏, 黄斑中心凹反光可见。左眼玻璃体血性浑浊, 眼底窥不清。患者神志清, 精神良好, 面色正常, 对答切题, 未闻及异常声响及气味, 左眼视物不见, 平素心情急躁易怒, 舌质暗, 苔薄白, 脉弦。诊断: 左眼玻璃体积血。中医诊断: 暴盲, 血瘀证。

治疗经过 由于左眼玻璃体积血, 眼底窥不清, 眼底病变诊断不明, 予丹参离子导入治疗以活血化瘀, 促进出血吸收, 每日 1 次, 治疗 1 周后门诊复查, 视力: 右眼 1.0、左眼 0.6, 左眼玻璃体积血较前有所

吸收, 眼底仍窥不清, 继续予丹参离子导入治疗, 每日 1 次。治疗 2 周 (12 次) 后复查视力右眼 1.0, 左眼 1.0, 左眼玻璃体积血大部分吸收, 下方玻璃体少许积血, 眼底可见视盘色常, 边界清, C/D 0.3, 视网膜平伏, 后极部未见渗出及出血, 予完善 FFA 检查示: 双眼视网膜颞侧周边部大片无灌注区, 颞侧血管呈树枝状向周边分枝延伸, 右眼颞侧周边视网膜可见新生血管及异常血管伴荧光渗漏; 左眼颞侧周边部可见异常血管伴荧光渗漏及散在点片状遮蔽荧光 (见图 1、2)。追问病史, 无早产及吸氧史, 既往体健, 家族遗传病史不详, 诊断: 双眼 FEVR, 予双眼周边视网膜激光光凝治疗, 并予口服丹红化瘀口服液 (由丹参、当归、川芎、桃仁、红花、柴胡及枳壳组成, 10 mL/支, 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 生产批号: F19A005) 1 支, 每天 3 次; 滋肾健脾化瘀片 (由山萸肉、黄芪、石决明、葛根、僵蚕、干地、制乳香、田七片、蕤仁肉、鸡血藤、山楂及大黄组成, 0.25 g/片, 广州中医药大学第一附属医院, 生产批号: 20190201), 每日 3 次, 其后随访半年视力仍保持 1.0。患者及其近亲属拒绝行基因检测, 对其近亲属进行眼部检查, 父母均未患本病, 但其一兄弟及姐姐均为无临床症状轻型 FEVR。



注: A、B 为右眼颞侧周边; C、D 为左眼颞侧周边

图 1 患者双眼视网膜激光光凝前

讨论 FEVR 是临床罕见的家族性、遗传性眼

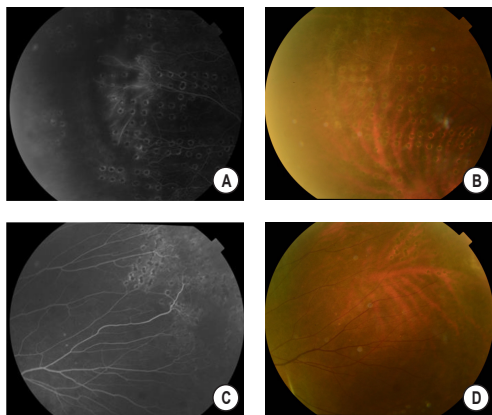
作者单位: 广州中医药大学第一临床医学院 (广州 510000)

通讯作者: 刘 红, Tel: 15920382782, E-mail: liuhongtry100@

sina.com

作者现在广州中医药大学附属中山中医院眼科 (广东 528400)

DOI: 10.7661/cjim.20210830.245



注: A、B 为右眼颞侧周边; C、D 为左眼颞侧周边

图 2 患者双眼视网膜激光光凝前

病,其遗传方式多样,已知有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传以及 X 性染色体连锁遗传,但有部分病例是散发存在的,以往的研究发现存在 55% 的患者无明确家族史^[2]。目前已发现其存在 FZD4、TSPAN12、ZNF408、LRP5、KIF11 和 NDP 等突变基因,且具有一定遗传性,但其遗传性、外显性和表达性是高度可变的^[3],这些基因的突变只解释了 50% 的 FEVER 病例^[4],提示可能仍存在某些未知的遗传因素。Chen C 等^[5]在无症状的轻度 FEVER 队列研究中,发现只有近一半(48.4%)患者可检测到已知 FEVER 相关基因的致病性突变,其中 FZD4 占优势,占有个体的 21.0%。因此,基因检测结果为阴性时,尚未能否定其诊断。

FEVR 的眼底特征是以视网膜血管异常为主的一系列病变,早期表现为周边部视网膜血管异常,包括血管近直线分枝、走行迂曲、动静脉吻合、无血管形成等。因此当基因检测未能诊断时,FEVR 的 FFA 特征性表现即是本病诊断的金标准,具有确诊及筛查价值^[6]。根据 FFA 的特征性表现:眼底血管分枝密集,周边网膜毛细血管无灌注,异常血管及其荧光渗漏,新生血管相关荧光形态,再结合无吸氧早产史、家族史即可诊断。本病例 FFA 检查可见双眼周边大片毛细血管无灌注区,周边异常血管及荧光渗漏,视网膜新生血管,考虑 FEVER 可能性大,需与 ROP 相鉴别,但 ROP 有明显低体重儿早产史及吸氧史,虽该患者拒行遗传基因检测,结合患者既往无早产吸氧史,亦可予以诊断为 FEVER。根据 2014 年 Kashani AH^[10]的 5 期分期法,本病例属于 1 期,即视网膜周边存在无血管灌注区,伴有视网膜内的异常新生血管。

本病是慢性终身性疾病,可经过一段静止期后病变可重新活跃,一般在婴幼儿时期病情进展较迅速,越早发病,病情越重,尤其 1 岁内患儿预后较差,成

年发病患者病情相对稳定^[7]。随着 FEVER 的发展,可出现新生血管及异常纤维血管增殖、视网膜皱褶形成,导致各种继发性疾病,如玻璃体积血、渗出性或牵拉性视网膜脱离、黄斑异位等,甚至可出现继发性白内障、虹膜萎缩、新生血管性青光眼等,最终可导致失明^[8]。且该病多发生于双眼,但双眼病变程度常不对称,同一家系的不同个体亦具有很大差异性,轻者可无任何眼部症状,视功能良好,重者可由各种继发性疾病而严重影响视功能,甚至出现失明。本例患者即以左眼突发视力障碍来诊,右眼视物尚可,诊断为双眼 FEVER、左眼玻璃体积血,双眼临床表现差异很大。目前尚缺乏确切的治疗指南,其主要治疗原则是延缓病情进展,积极防治继发病,挽救视力;因此提倡对本病进行早期筛查、适时干预、终身定期随访。

激光光凝可有效控制 FEVER 病情进展^[9],Kashani AH 等^[10]发现无临床渗出的荧光素血管造影渗漏,特别是血管—无血管交界部位,是本病渗出期的先兆,需要立即进行预防性激光治疗泄漏区域及其周围直径为 0.5~1 cm 的区域,Hubbard GB 等^[11]亦发现在出现渗液之前进行治疗可以减少治疗后牵引恶化的风险,支持在疾病过程中尽早使用激光治疗。该患者玻璃体积血吸收后可见颞侧周边视网膜新生血管及荧光渗漏,予以激光封闭病变区域,随访观察半年,双眼视力保持 1.0,病情稳定,未见激光治疗并发症出现。

本例患者初诊时左眼玻璃体积血,眼底窥不清,FEVR 患者长期积血未吸收会引起玻璃体增殖机化牵拉视网膜等继发性改变,导致视力不可逆性损害,因此治疗的关键是短期内促进玻璃体积血快速吸收。早期新鲜出血者可考虑先行药物保守治疗^[12]。玻璃体积血中医辨病归属于“暴盲、血灌瞳神”等范畴,历代医家认为“离经之血便是瘀”,由于玻璃体本身无血管,代谢慢而眼部组织紧密,血脉细微,离经之血容易瘀滞眼络,影响气机运行,气血相互依存,故辨证多属气滞血瘀,治疗往往以活血化瘀为主要治则。丹参是中医常用于治疗血瘀所致多种病症的药物之一,具有活血化瘀、凉血消痈、清心安神等作用。《本草正义》^[13]云:“丹参专入血分,其功在于活血行血”。《妇人大全良方》^[14]记载:“惟丹参散一味…能破宿血,补新血,…大类当归、地黄、芍药、川芎也”,可见“丹参一味功兼四物”,善于活血祛瘀生新且不伤及正气。而丹参离子导入是中医眼科特色疗法,通过直流电将丹参注射液以离子形式导入眼局部,其中丹参注射液的有效成分主要为丹参酮、丹参素、原儿茶醛等,是中药丹参临床常用的主要制剂,现代药理

研究证明具有扩张血管、改善缺血再灌注损伤、改善微循环,从而促进组织新陈代谢,促进修复和再生;同时在消除瘀血方面,它可以降低血小板黏度,促进纤维蛋白溶解,分解聚集的血细胞,溶解血凝块,消除瘀血,从而消除瘀滞^[15-18]。此外,该药物与具有良好的导电性能,可以在眼局部形成较强的离子堆,提高眼内组织中的药物浓度,更好地发挥丹参活血化瘀的功效,提高治疗效果^[19-21];同时,离子导入过程会发挥热疗效应,亦可扩张血管,加速血液流动,改善眼内局部微循环及营养代谢,从而使有效成分离子发挥最佳作用^[22, 23]。丹红化瘀口服液是包含丹参的另一中成药制剂,由“血府逐瘀汤”化裁而成,能够有效抑制血栓的形成,加速血液循环,改善血液流变学^[24]。而滋肾健脾化瘀片是由我院研发制成的院内制剂,组成主要包括山茱萸、黄芪、石决明、葛根、僵蚕、生地、鸡血藤、三七、制乳香等,其中三七、大黄、制乳香、鸡血藤有活血而不妄行,止血而不留瘀的特点,使瘀去新生,邪热得清,络道通畅,则目明能视。石决明为治疗眼病之要药,专入肝经,可引诸药入肝达目而奏效^[25]。全方诸药配伍,活血化瘀虽走散而不耗气伤阴,以往的实验研究结果表明,滋肾健脾化瘀片可通过改善视网膜微循环^[26],保护视神经组织及视网膜血管,减轻血—视网膜屏障的病理损害^[27],从而减轻出血,促进出血吸收。三者合用,既可凉血止血,又可活血化瘀,且不耗气伤阴。

通常中等量的玻璃体积血自我吸收需经历 3~6 个月^[28],但本例患者经过丹参离子导入联合口服丹红化瘀口服液及滋肾健脾化瘀片后,玻璃体积血便已大部分吸收,可窥清眼底,视力也提高至 1.0。由此可见,丹参离子导入联合口服活血化瘀等中成药制剂的中医综合疗法,可促进玻璃体积血的吸收,改善视功能,具有良好的疗效。

综上所述,目前 FEVR 仍是临床少见眼底病,其治疗原则是延缓病情进展,积极防治继发病,挽救视力,本例患者以玻璃体积血首诊,予丹参离子导入、口服中成药制剂治疗后大大缩短了出血吸收时间,避免了眼内手术玻璃体切割术,视功能改善明显,配合激光治疗后,病情稳定。由此可见,中医药结合激光治疗 FEVR 可取得较好的治疗效果,既提高了患者的生活质量又可缩短治疗时间、避免眼内手术,且为 FEVR 的诊治提供了更多有效的中医特色疗法。

参 考 文 献

[1] Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative

vitreoretinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 1969, 68(4): 578-594.

[2] Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management[J]. Ophthalmology, 1998, 105(6): 1015-1023.

[3] Bochicchio S, Pellegrini M, Cereda M, et al. Macular hole in a young patient affected by familial exudative vitreoretinopathy[J]. Retin Cases Brief Rep, 2020, 14(1): 6-9.

[4] Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(24): 9856-9861.

[5] Chen C, Sun L, Li S, et al. The spectrum of genetic mutations in patients with asymptomatic mild familial exudative vitreoretinopathy[J]. Experimental Eye Research, 2020, 192: 107941.

[6] 马文尊. 眼底荧光血管造影对家族性渗出性玻璃体视网膜病变早期的诊断和筛查价值[J]. 医学影像学杂志, 2013, 23(6): 971-972.

[7] Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy[J]. Ophthalmology, 2011, 118(10): 2070-2075.

[8] 邢怡桥, 周晶, 李拓. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的诊断与治疗[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(11): 1978-1981.

[9] 赵培泉, 虞瑛青, 单海冬, 等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变治疗观察[J]. 中华眼底病杂志, 2006, 22(5): 302-304.

[10] Kashani AH, Brown KT, Chang E, et al. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy[J]. Ophthalmology, 2014, 121(11): 2220-2227.

[11] Hubbard GB, Li AL. Analysis of predisposing clinical features for worsening traction after treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 223: 430-445.

[12] 柯毅, 张园, 王秀琴, 等. 玻璃体积血保守治疗与手术治疗之疗效综合研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(16): 20-22.

[13] 张山雷主编. 本草正义[M]. 福州: 福建科学技术出版

- 社, 2006: 42.
- [14] 陈自明主编. 妇人大全良方 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 50.
- [15] 何红晖. 丹参注射液与黄芪注射液的药理作用及临床联用效果分析 [J]. 中国药物经济学, 2014, 9 (4): 54-55.
- [16] 袁晓峰, 王军, 周丹. 原儿茶醛对大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤的保护作用研究 [J]. 陕西中医, 2013, 34 (8): 1091-1093.
- [17] 林垂聪, 沈权, 吕存贤, 等. 丹参注射液对颈椎病家兔血液流变性的影响 [J]. 中国微循环, 2004, 8 (3): 162-164.
- [18] 吴尧忠, 倪正, 许慧琪, 等. 丹参活血化癥作用及机理探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11 (6): 35-36.
- [19] 欧宁, 邱科峰, 邵山. 直流电导入丹参剂离子的实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 1994, 14 (4): 163-165.
- [20] 郝静, 崔广伟. 丹参注射液电离子导入治疗玻璃体积血的疗效观察 [J]. 国际眼科杂志, 2013, 13 (11): 2281-2283.
- [21] 韦丽娇, 谢祥勇, 唐勇华, 等. 丹参注射液离子导入治疗玻璃体积血疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12 (6): 9-10.
- [22] 李树祝, 李冉, 白岚. 中药离子导入技术应用进展 [J]. 中国疗养医学, 2012, 21 (11): 996-997.
- [23] 吴丽. 体外适宜温热刺激络脉相关血管内皮细胞后启动“通络行血”效应的细胞生物学机制研究 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2013.
- [24] 胡路云, 包芷君, 刘涵, 等. 丹红化癥口服液抗血栓形成作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 (10): 104-108.
- [25] 邹月兰, 王燕, 阳艳. 滋肾健脾化癥片治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究 [J]. 河北中医, 2016, 38 (5): 699-701.
- [26] 邹月兰, 王燕, 余杨桂. 滋肾健脾化癥片对糖尿病大鼠视神经组织的保护作用 [J]. 中国中医眼科杂志, 2008, 18 (1): 27-29.
- [27] 王小川, 余杨桂. 滋肾健脾化癥片对糖尿病大鼠早期视网膜超微结构的影响 [J]. 眼视光学杂志, 2007, 9 (1): 45-47.
- [28] 刘佳. 玻璃体切割术治疗非外伤性玻璃体积血临床疗效分析 [J]. 中外医学研究, 2012, 10 (29): 51-52.
- (收稿: 2020-07-21 在线: 2021-11-10)
责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第 17 次荣获“百种中国杰出学术期刊”

2020 年 12 月 29 日, 中国科技论文 2019 年统计结果在京发布。《中国中西医结合杂志》被收录为“中国科技核心期刊”并再次荣获“百种中国杰出学术期刊”。

中国科学技术信息研究所每年出版《中国科技期刊引证报告》发布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文核心期刊的二十余项文献计量指标, 从 1999 年开始以此为基础, 研制了中国科技期刊综合评价指标体系, 对期刊进行综合评定。2002 年开始, 中国科学技术信息研究所每年评选一次百种中国杰出学术期刊。此次是《中国中西医结合杂志》自 2002 年首次评选以来, 第 17 次入选, 充分彰显我刊的学术影响力。

感谢长期以来广大作者、读者以及专家对中国中西医结合杂志社的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志也愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。