

· 临床研究 ·

急性视网膜坏死综合征患者继发视网膜脱离影响因素分析

吴培培 徐海峰

山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属青岛眼科医院 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 徐海峰, Email: chxhf@126.com

【摘要】 目的 分析急性视网膜坏死综合征(ARN)患者继发视网膜脱离(RD)的影响因素。方法 采用病例对照研究方法,收集2013年3月至2021年4月于山东第一医科大学附属青岛眼科医院收治的首诊为ARN且未伴有RD患者57例64眼,其中男36例40眼,女21例24眼;平均年龄(51.72±9.73)岁。所有患者均行抗病毒药物及抗炎药物的局部点眼及全身静脉滴注和口服,并根据患者病情及意愿行玻璃体腔注射更昔洛韦注射剂。根据1年随访过程中是否发生RD分为RD组和无RD组,其中RD组23例23眼,占35.94%,发生时间为发病后27~160 d,平均45(30,83)d。评估前房炎症反应程度并分级,通过九方位彩色眼底照相拼图或免扩瞳超广角激光扫描检眼镜检查并结合荧光素眼底造影评估视网膜坏死灶累及范围,将视网膜出血形态分为无或仅有少许散在小片状出血、范围>1个视盘直径(PD)的视网膜片状出血和霜枝样视网膜出血3种类型。纳入基线因素包括性别、年龄、病程等;纳入眼部因素包括视力、眼压、眼前节炎症反应、视网膜出血、视网膜坏死灶侵袭程度与范围等,治疗因素包括全身抗病毒药物治疗时间,玻璃体腔注射抗病毒药物与否和频次作为自变量,RD是否发生作为因变量进行多因素Logistic回归分析。结果 排除严重玻璃体混浊4眼,在其余60眼眼底图像分析中,坏死灶累及视网膜范围达到1~4个象限的眼数分别为14、9、17和20眼,坏死灶侵袭仅累及3区、2区和1区眼数分别为13、23和24眼;治疗前,26眼有霜枝样视网膜出血,占43.33%;25眼存在范围>1 PD视网膜片状出血,占41.67%。与无RD组相比,RD组病程更长,基线视力更差,坏死灶范围更大,侵袭区域接近黄斑区患眼更多,出现霜枝样视网膜出血患眼更多,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。2个组初诊时年龄、眼压、眼前节炎症反应、静脉注射抗病毒药物治疗时间,玻璃体腔注射抗病毒药物与否及频次等指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,霜枝样视网膜出血是RD的危险因素(比值比=9.14,95%置信区间:1.10~82.44, $P=0.049$)。结论 霜枝样视网膜出血是ARN患眼继发RD的危险因素。

【关键词】 急性视网膜坏死综合征; 视网膜脱离; 霜枝样视网膜出血; 影响因素

基金项目: 白求恩·朗沐中青年眼科科研基金项目(BJ-M2016008L)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR2100051926

DOI:0.3760/cma.j.cn115989-20211204-00669

Influencing factors of retinal detachment in acute retinal necrosis

Wu Peipei, Xu Haifeng

Qingdao Eye Hospital, Shandong Eye Institute, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Science, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xu Haifeng, Email: chxhf@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the influencing factors of secondary retinal detachment (RD) in patients with acute retinal necrosis syndrome (ARN). **Methods** A case control study was conducted. A total of 57 patients (64 eyes) with initial diagnosis of ARN not accompanied by RD were enrolled in Qingdao Eye Hospital of Shandong First Medical University from March 2013 to April 2021. Among them, 36 cases (40 eyes) were male and 21 cases (24 eyes) were female, with an average age of (51.72 ± 9.73) years. All patients received topical ophthalmic, systemic intravenous and oral antiviral and anti-inflammatory medications, as well as intravitreal injection

of ganciclovir according to the patient's condition and willingness. The RD group was divided into RD group and RD-free group according to whether RD occurred during the 1-year follow-up, of which 23 cases and 23 eyes (35.94%) in the RD group occurred from 27 to 160 days after the onset of the disease, with a mean of 45(30,83) days. The degree of anterior chamber inflammation was evaluated and graded. The scope of retinal necrosis was evaluated by nine-directional fundus color photographs or ultra-wide angle laser scanning ophthalmoscopy without pupil dilation combined with fundus fluorescein angiography. Retinal hemorrhage was divided into three types, no or little scattered patchy hemorrhage, patchy retinal hemorrhage with >1 papillary diameter (PD) and frost-branch retinal hemorrhage. Baseline systemic parameters included sex, age, course of disease, etc. Ocular parameters included best corrected visual acuity, intraocular pressure, anterior segment inflammatory response, retinal hemorrhage, as well as invasion degree and scope of retinal necrosis. Therapy parameters included duration of systemic antiviral drug treatment, with or without intravitreal injection of ganciclovir and the injection frequency as independent variables, and RD occurred whether or not as dependent variables for multivariate logistic regression analysis. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Qingdao Eye Hospital (No. 2020-15). **Results** Four eyes with severe vitreous opacity were excluded. In the fundus image analysis of the other 60 eyes, the necrotic lesion involved retina reaching 1 to 4 quadrants were in 14, 9, 17 and 20 eyes, respectively. Necrotic lesion affected 13, 23 and 24 eyes in zone 3, zone 2 and zone 1, respectively. Before treatment, frost-like retinal hemorrhage occurred in 26 eyes (43.33%), retinal hemorrhage with >1 PD in 25 eyes (41.67%). Compared with RD-free group, the RD group had a longer course of disease, worse baseline visual acuity, larger necrotic lesions, more eyes with more invasion areas close to the macular area, and more eyes with frost-branch retinal hemorrhage, with statistically significant differences (all at $P < 0.05$). There were no significant differences in age, intraocular pressure, anterior segment inflammatory response, duration of intravenous antiviral drug injection, with or without intravitreal injection of antiviral drug and injection frequency between the two groups (all at $P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the occurrence of frost branch-retinal hemorrhage was a high risk factor for RD (odds ratio = 9.14, 95% confidence interval: 1.10–82.44, $P = 0.049$). There were no significant differences between the two groups in age, intraocular pressure, anterior inflammatory response, time of intravenous antiviral drug injection, whether or not antiviral drug was injected into vitreous cavity and frequency at the time of initial diagnosis (all at $P > 0.05$). **Conclusions** Frost-branch retinal hemorrhage is a risk factor for retinal detachment in ARN.

[**Key words**] Acute retinal necrosis; Retinal detachment; Frost-branch retinal hemorrhages; Influencing factor

Fund program: The Bethune Lumitin Research Foundation for the Young and Middle-aged Ophthalmologist (BJ-M2016008L)

Clinical Trial Registry: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2100051926

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211204-00669

急性视网膜坏死(acute retinal necrosis, ARN)是一种由人疱疹病毒引起,进展迅速,以视网膜坏死和视网膜动脉炎为临床特点的全葡萄膜炎。ARN的发病率为每年0.5/10万~0.63/10万,可以影响所有年龄群体中免疫功能正常或低下者^[1]。1994年,美国葡萄膜炎学会执行委员会根据临床特征定义了ARN^[2]。2015年,日本急性视网膜坏死研究组制定的ARN诊断标准除了包括ARN早期表现和病程演变的特征外,还加入了眼内液病毒学检测指标^[3]。ARN患者视力预后不良,其中继发性视网膜脱离(retinal detachment, RD)是影响视力预后的重要因素。ARN若未得到及时干预治疗,在症状开始的3个月内,RD的发生率可达70%^[4]。48%的ARN患眼在发病后6个月视力低

于20/200^[5]。因此,ARN的治疗目标是防止视力丧失,降低RD等并发症发生的风险。ARN的早期抗病毒治疗以静脉注射阿昔洛韦为主,近年来,更高生物利用度的新型口服抗病毒药物的出现以及玻璃体腔注射抗病毒药物的应用对于控制ARN患眼病情进展、防止对侧眼发病、减少并发症中起到了积极作用。预防性玻璃体切割术可以缓解玻璃体视网膜牵拉、清除混浊的玻璃体及炎症介质,目前有研究证实预防性玻璃体切割术治疗ARN可以降低RD的发生率^[6]。预防性视网膜光凝术通过激光诱导视网膜瘢痕形成以降低RD发生风险。但以上治疗方法是否能有效预防RD、改善视力预后尚存在争议,ARN继发RD的影响因素也尚不明确。本研究拟通过分析初诊ARN不伴有RD

患者的临床资料,探讨 ARN 继发 RD 的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,收集 2013 年 3 月至 2021 年 4 月在山东第一医科大学附属青岛眼科医院首次诊断为 ARN 的不伴有 RD 患者 57 例 64 眼,其中男 36 例 40 眼,女 21 例 24 眼;平均年龄(51.72±9.73)岁;病程 2~60 d,平均 10(7,15) d;平均初始最小分辨角对数(logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为 0.82(0.43, 1.65);平均眼压为(14.87±4.93) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);平均房水细胞分级为 2(1,3)级。4 例患者有皮肤带状疱疹病史,1 例患者有病毒性脑炎病史;22 例患者伴有全身性疾病,其中糖尿病 6 例,高血压 6 例,其他心脑血管性疾病 4 例,肾病 4 例,乙型病毒性肝炎伴/不伴有肝功能异常 3 例,风湿免疫性疾病及恶性肿瘤史各 2 例,血小板减少症及胰腺炎各 1 例。纳入标准:(1)符合日本急性视网膜坏死研究组 2015 年制定的 ARN 诊断标准^[3]且不伴有 RD 的患者;(2)接受了规范的全身抗病毒及糖皮质激素治疗;(3)临床资料齐全,出院后随访时间不少于 1 年。排除标准:(1)双眼患者先后发病间隔超过 2 周者;(2)既往有葡萄膜炎、视网膜疾病史者;(3)既往有玻璃体视网膜病变曾行视网膜光凝术或玻璃体切割术者;(4)伴有视网膜变性、视网膜裂孔或任何原因引起的玻璃体增生牵拉可能引起 RD 者;(5)有除白内障手术外的内眼手术史者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经山东第一医科大学附属青岛眼科医院医学伦理委员会批准(批文号:青眼伦申[2020]15 号)。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 (1)基本信息及病史 包括性别、年龄、全身及眼部疾病史。(2)眼部常规检查 所有患眼均于静脉注射抗病毒药物治疗前及 3 个月内每周 1 次,3~12 个月内每月 1 次,12~24 个月期间每 3 个月 1 次的随访时间点接受系统的眼科检查,包括采用国际标准对数视力表测量 BCVA(LogMAR),采用非接触眼压计(TX-F,日本 Canon 公司)测量眼压(3 次测量取平均值),采用裂隙灯显微镜(BM900,瑞士 Haag-Strait 公司)检查眼前节并评估前房炎症反应且分级,采用裂隙灯显微镜联合前置镜(美国 Volk 公司)检查眼底。(3)眼底照相检查 除 4 例玻璃体混浊眼底成像不清外,其余患者治疗前及各随访时间点均采用九方位彩色眼底照相或免扩瞳超广角激光扫描检眼

镜(Daytona,英国 Optos 公司)检查。(4)眼底造影检查 除 4 例玻璃体混浊眼底成像不清,1 例荧光素钠过敏外,其余患者均于治疗前应用 Spectralis HRA 激光扫描共焦激光同步血管造影系统(德国海德堡公司)行荧光素眼底造影检查。(5)眼部超声检查 所有患者初诊及行玻璃体切割术前均采用标准 B 型超声检查仪(MD2400-20MHz,天津迈达医学科技股份有限公司)检查患眼。(6)前房水眼内液检测 34 眼行前房穿刺取房水 0.05 ml 行病毒核酸检测,其中 2 眼单纯疱疹病毒核酸阳性,其余 32 眼均带带状疱疹病毒核酸阳性。

1.2.2 评价指标 (1)前房炎症反应分级 治疗前根据葡萄膜炎名称标准化(standardization of uveitis nomenclature, SUN)工作组前房细胞的分级标准^[7]进行分级,其中,前房细胞分级为±、+、++、+++、++++的眼数分别为 4、20、22、15 和 3 眼,分别占 6.25%、31.25%、34.38%、23.44%和 4.69%。(2)眼底图像分析 分析患者初诊和首次住院期间视网膜坏死和出血情况 通过九方位彩色眼底照相拼图或免扩瞳超广角激光扫描检眼镜检查并结合荧光素眼底造影评估视网膜坏死灶范围,以黄斑中心凹为圆心,测量坏死灶累及范围并将其按照累及象限数分为 4 个等级,记录观察过程中坏死灶达到的最大范围。根据 Holland 等^[8]对于巨细胞病毒视网膜病变的分类,将视网膜坏死的部位分为 3 个区域:1 区被定义为威胁视力的部分,对应于距中央凹 3 000 μm 或距视盘边缘 1 500 μm 的视网膜区域;2 区为从 1 区向前延伸到临床赤道;3 区为从 2 区向前延伸至锯齿缘。记录观察过程中坏死灶所达到的最接近黄斑的区域。视网膜出血形态分为无眼底出血或仅有少许散在小片状出血、范围>1 个视盘直径(papillary diameter, PD)的视网膜片状出血和沿视网膜血管走行的霜枝样视网膜出血 3 种类型(图 1)。

1.2.3 治疗方法 所有患者均接受静脉滴注阿昔洛韦注射剂(焦作国药集团荣生制药有限公司)0.5 g 每 8 h 给药 1 次,连续给药 10~14 d 后改为口服阿昔洛韦片(四川科伦药业股份有限公司)800 mg/次,每日 5 次,或口服盐酸伐昔洛韦分散片(湖北科益药业股份有限公司)0.9 mg/次,每日 2 次,连续服用平均(75.77±25.91)d。抗病毒治疗后 48 h 给予口服甲泼尼龙片(意大利辉瑞公司)每日 0.6~0.8 mg/kg,连续治疗(58.17±23.32)d,同时口服小剂量阿司匹林(德国拜耳公司)每日 100 mg,用药 1~3 个月。患眼应用 1%醋酸泼尼松龙滴眼液(爱尔兰眼力健公司)点眼,

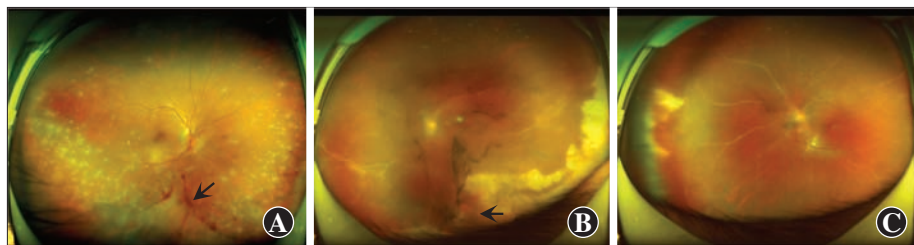


图 1 ARN 患眼视网膜坏死灶侵袭区域示意图 A:距中央凹 3 000 μm 或距视盘边缘 1 500 μm 的视网膜区域出现坏死灶 箭头示沿视网膜血管走行的霜枝样出血 B:1 区到临床赤道区域出现坏死灶 箭头示范围 >1 PD 的视网膜片状出血 C:2 区到锯齿缘区域出现坏死灶

Figure 1 Schematic diagram of retinal necrosis lesion invading areas in ARN-affected eyes

A: Necrotic lesions were seen in the retinal region located at a distance of 3 000 μm from the fovea or 1 500 μm from the optic disc's edge Arrow indicated frost-branch bleeding along retinal blood vessels

B: Necrotic lesions were seen from zone 1 to clinical equatorial area Arrow showed retinal lamellar bleeding exceeding 1 papillary diameter C: Necrotic lesions were seen from zone 2 to serrated edge region

点眼频次依据眼前节炎症反应程度而定(每日 1~6 次),更昔洛韦眼用凝胶(湖北科益药业股份有限公司)点眼每日 3 次,复方托吡卡胺滴眼液(日本参天制药株式会社)和妥布霉素地塞米松眼膏(瑞士诺华公司)睡前点眼 1 次;根据患者病情及意愿行玻璃体腔注射更昔洛韦注射剂(2 mg:0.1 ml,湖北科益药业股份有限公司),64 眼中 32 眼玻璃体腔注射更昔洛韦,占 50.00%。64 眼中 23 眼随访过程中发生 RD,占 35.94%,其中 22 眼接受玻璃体切割术治疗,1 眼放弃治疗;16 眼根据 Nussenblatt 玻璃体混浊分级法^[9]达到 6 级(不伴有 RD),严重影响视力,接受了玻璃体切割术治疗,占 25.00%。

1.2.4 分组 根据随访过程中是否出现 RD 将患眼分为 RD 组 23 例 23 眼和无 RD 组 34 例 41 眼。RD 组 RD 发生时间为发病后 27~160 d,平均 45(30,83) d,治疗后随访 12~24 个月,采用术前相同设备和方法进行相关检查。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。对计量资料行 Shapiro-Wilk 正态性检验,年龄、眼压、静脉滴注天数及玻璃体腔注射抗病毒药物次数等数据服从正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用独立样本 t 检验;LogMAR 视力、病程及 RD 发生时间等数据不服从正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间差异比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。性别、玻璃体腔注射抗病毒药物次数等计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析组间差异;等级资料,如眼前节炎症程度级别 0、 \pm 、+、++、+++、++++ 分别赋值为 0、0.5、1、2、3 和 4,坏死灶累及视网膜范围按照受累象限分别赋值为 1、2、3 和 4、侵袭区域达到 1 区、2 区、3

区分别赋值为 3、2 和 1,视网膜出血类型中无或仅有散在少许小片状出血、范围 >1 PD 视网膜片状出血、霜枝样视网膜出血分别赋值为 1、2 和 3;组间差异比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。按照 $P<0.1$ 筛选组间差异性因素,并纳入多因素 Logistic 回归模型;其中坏死灶范围根据累及象限数赋值为 1、2、3 和 4;坏死灶侵袭区域累及 1 区、2 区、3 区分别赋值为 3、2 和 1;视网膜出血类型进行哑变量处理后纳入分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARN 患者视网膜病变特征

纳入眼底图像分析的 60 眼平均每眼(4.28 \pm 1.13)张图像,坏死灶累及视网膜小于 1 个象限共 14 眼,占 23.33%,1~ <2 个象限 9 眼,占 15.00%,2~ <3 个象限 17 眼,占 28.33%,3~4 个象限,占 33.33%;坏死灶侵袭仅累及 3 区者 13 眼,占 21.67%,达到 2 区者 23 眼,占 38.33%,达到 1 区者 24 眼,占 40.00%。治疗前,9 例患者无眼底出血或仅有散在少许小片状出血,占 15%;26 例患者有霜枝样视网膜出血,占 43.33%;25 例患眼存在范围 >1 PD 视网膜片状出血,占 41.67%。

2.2 RD 组与无 RD 组各因素差异性分析

2 个组间患者年龄、性别构成,患眼基线眼压、眼前节炎症细胞分级比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。2 个组间静脉注射抗病毒药物治疗持续时间、玻璃体腔注射抗病毒药物与否、玻璃体腔注射频次比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。与无 RD 组患眼相比,RD 组患眼病程更长,基线 BCVA 更差,坏死灶范围更大,侵袭区域接近黄斑区眼数更多,霜枝样视网膜出血眼数更多,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表 2)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ARN 继发 RD 影响因素

将上述差异变量及可能的影响因素,包括病程、视力及 3 种视网膜病变特征作为自变量进行多因素 Logistic 回归模型进行分析。在调整了其他变量后,霜枝样出血是 RD 发生的危险因素($OR=9.14, 95\% CI: 1.10\sim 82.44, P=0.049$)(表 3)。

表 1 2 个组间患者基线眼部情况、治疗过程及差异比较
Table 1 Comparison of baseline and therapy factors between two groups

	RD 组 (n=23)	无 RD 组 (n=41)	t/χ ² /Z 值	P 值
年龄 ^a ($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.70 ± 13.35	49.26 ± 14.14	0.64	0.524
性别 ^b [男(%)]	14(60.87)	26(63.41)	0.04	0.840
BCVA ^c [M(Q ₁ , Q ₃), LogMAR]	0.92(0.40, 3.00)	0.82(0.52, 1.26)	4.07	<0.001
眼压 ^a ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	14.49 ± 2.72	14.54 ± 5.28	0.55	0.585
前节炎症细胞分级眼数 ^c (n)			0.49	0.627
0 级	0	0		
± 级	3	1		
+ 级	4	16		
++ 级	13	9		
+++ 级	3	12		
++++ 级	0	3		
病程 ^c [M(Q ₁ , Q ₃), d]	14.00(10.00, 20.00)	10(7.50, 20.00)	3.57	0.001
玻璃体腔注射治疗眼数 ^b [n(%)]	13(56.52)	19(46.34)	0.61	0.434
玻璃体腔注射次数 ^a ($\bar{x} \pm s$)	5.36 ± 2.71	4.36 ± 1.34	1.36	0.182
静脉注射抗病毒药物治疗持续时 间 ^a ($\bar{x} \pm s$, d)	12.35 ± 2.46	12.70 ± 2.74	0.25	0.802

注: a: 独立样本 t 检验; b: χ² 检验; c: Mann-Whitney 秩和检验 RD: 视网膜脱离; BCVA: 最佳矫正视力
Note: a: Independent samples t-test; b: χ² test; c: Mann-Whitney rank sum test RD: retinal detachment; BCVA: best corrected vision

表 2 2 个组间 ARN 患者视网膜病变特征比较
Table 2 Comparison of retinopathy features between two groups

	RD 组 (n=21)	无 RD 组 (n=39)	Z 值	P 值
视网膜坏死范围眼数[n(%)]			2.47	0.014
<1 个象限	1(4.76)	13(33.33)		
1~2 个象限	3(14.29)	6(15.38)		
2~3 个象限	7(33.33)	10(25.64)		
3~4 个象限	10(47.62)	10(25.64)		
视网膜坏死灶侵袭达到区域眼数[n(%)]			2.08	0.038
3 区	1(4.76)	12(30.77)		
2 区	9(42.86)	14(35.90)		
1 区	11(52.38)	13(33.33)		
视网膜出血及其形态眼数[n(%)]			2.73	0.006
无或仅有散在小片状出血	1(4.76)	8(20.51)		
范围>1 PD 视网膜片状出血	6(28.57)	19(48.72)		
霜枝样视网膜出血	14(66.67)	12(30.77)		

注: (Mann-Whitney 秩和检验) 每组均有 2 眼伴有严重玻璃体浑浊, 治疗前眼底检查无法进行, 故 2 个组眼数分别为 21 例和 39 例 ARN: 急性视网膜坏死; RD: 视网膜脱离
Note: (Mann-Whitney rank sum test) Two eyes in each group were accompanied by severe vitreous opacity, and fundus examination could not be performed before treatment, so the number of cases in the two groups was 21 and 39, respectively ARN: acute retinal necrosis; RD: retinal detachment

表 3 多因素 Logistic 回归分析视网膜出血对 ARN 继发 RD 的影响
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of retinal hemorrhages related to RD following ARN

相关因素	β	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI
霜枝样视网膜出血	2.21	1.12	3.89	0.049	9.14	1.10~82.44
>1 PD 视网膜出血	0.93	1.16	0.64	0.424	2.53	0.26~24.51

注: ARN: 急性视网膜坏死; RD: 视网膜脱离; SE: 标准误; OR: 比值比; CI: 置信区间; PD: 视盘直径
Note: ARN: acute retinal necrosis; RD: retinal detachment; SE: standard error; OR: odds ratio; CI: confidence interval; PD: papillary diameter

3 讨论

除了少数严重的炎症反应导致 ARN 患眼早期出现渗出性 RD^[9], 大部分 ARN 继发 RD 通常会发生于发病后几周, 甚至几个月的视网膜瘢痕期。在这个时期, 关于 ARN 继发 RD 病理生理机制的假说包括以下几个方面: 一是疱疹病毒诱导视网膜细胞溶解, 导致筛网样视网膜组织缺失变薄; 二是病毒诱发的炎症反应持续损伤视网膜; 三是小动脉和脉络膜毛细血管闭塞导致视网膜逐渐缺血坏死; 四是病变后期受损视网膜的玻璃体和表面形成收缩膜, 在正常视网膜和坏死灶交界处引起 RD^[6,10-11]。

meta 分析结果显示, ARN 继发 RD 的总发病率为 47%, 免疫功能正常较免疫功能低下的 ARN 患者继发 RD 的风险更大^[12]。与单纯疱疹病毒感染引起的 RD 相比, 带状疱疹病毒相关 ARN 发生 RD 的风险更高^[13]。也有研究发现年轻 ARN 患者的视网膜组织炎症反应更重, 发生 RD 并发症的风险更高^[14]。本研究从临床特征及治疗方法这 2 个方面提取可能影响 ARN 继发 RD 的 12 项相关因素, 发现了霜枝样视网膜出血是 ARN 继发 RD 的独立危险因素。

在临床特征方面, 本研究发现 RD 组患者基线 BCVA 更差, 病程更长, 视网膜坏死的范围更大, 侵袭程度更接近后极部, 伴有霜枝样视网膜出血的患眼发生 RD 的风险高。霜枝样视网膜出血是活动性视网膜血管炎的表现, 包括血管周围出血、血管鞘和终末动脉栓塞。组织学检查结果证实, ARN 患眼视网膜动脉炎中存在嗜酸性核内包涵体, 免疫细

胞学检测也发现在 ARN 活动期,视网膜血管壁存在带状疱疹病毒抗原的沉积^[15]。因此可以推测,霜枝样视网膜出血所在视网膜区域病毒引起的免疫反应更强烈,对视网膜组织破坏更严重;加之玻璃体的炎症反应导致机化和增生性玻璃体视网膜病变,机化收缩也是 RD 发生的重要因素^[16]。此外,终末动脉的栓塞可导致远端视网膜缺血坏死,视网膜附着能力降低。

视网膜坏死灶是 ARN 的另一重要临床表现,其首先出现于周边视网膜,向心性融合并向后极部发展。有研究表明,1 区和视盘受累与不良视力预后 ($\leq 20/200$) 相关^[17]。最近的一项 meta 分析显示,ARN 继发 RD 的发生率随着视网膜炎受累区域的增大而增加,累及 1~4 个象限的 RD 发病率分别为 13%、33%、41% 和 45%;同时,也与坏死灶侵袭的程度相关,侵袭到达 1、2、3 区的 RD 发生率分别为 39%、46% 和 33%^[12]。本研究中也显示,RD 组患者视网膜坏死的范围更大,侵袭程度更接近后极部。分析其原因可能是视网膜坏死由周边向后极部侵袭,其进展程度与炎症反应程度、病毒载量和是否得到及时、有效的治疗相关。

ARN 的治疗方法包括全身抗病毒治疗、玻璃体腔注射抗病毒药物、玻璃体切割术和视网膜光凝治疗。全身抗病毒治疗平均 3.9 d 后可以使视网膜炎病变开始消退,并降低对侧眼的发病率,部分研究结果认为全身抗病毒治疗并不能降低先发病患眼的 RD 发生率^[18-19];但相关的 meta 分析显示,全身抗病毒治疗可以将 RD 发生率从 67% 降至 43%^[12]。目前,全身抗病毒治疗的持续时间对于 RD 的影响尚未见报道。在本研究中,所有的患者均接受了早期静脉注射和后期口服抗病毒药物治疗,静脉应用抗病毒药物持续时间并未影响 RD 的发生。

近年来,玻璃体腔注射抗病毒药物被普遍接受并早期应用于 ARN 患者,与单纯全身治疗相比,联合玻璃体内注射抗病毒药物(膦甲酸)可有效降低 RD 发生率(60%与 36%, $P=0.03$)^[13]。Flaxel 等^[19]研究显示,联合玻璃体内注射抗病毒药物(膦甲酸)治疗的患者比单纯全身治疗更有可能获得 ≥ 2 行的视力获益($P=0.01$),严重视力丧失的发生率更低,RD 的发生率显著降低($P=0.03$)。但 Zhao 等^[12]的 meta 分析结果并不支持该结论;本研究也未能证实这一点,可能与本研究中纳入的玻璃体注射更昔洛韦患者样本量小有关。

预防性玻璃体切割术对于降低 ARN 继发 RD 的发生率尚有争议。预防性玻璃体切割术可以去除炎症介质,减缓视网膜炎进展,解除玻璃体视网膜牵引,清

除混浊的屈光间质,使得坏死性视网膜后缘能够进行更完全的激光视网膜光凝,并放置硅油等长效填充物以防止随后 RD 的发生。相关研究表明,预防性玻璃体切割术治疗 ARN 可使 RD 发生率降低至 40%,但是视力预后无明显提高^[20]。也有研究者认为预防性玻璃体切割术并不能降低 RD 发生率^[17]。本研究中患者行玻璃体切割术治疗的指征包括 RD 和严重的玻璃体混浊影响视力,并无预防性玻璃体切割术的病例,故无法评估预防性玻璃体切割术的作用。

预防性视网膜光凝治疗 ARN 继发 RD 的效果存在争议。在未坏死的视网膜上进行激光光凝治疗可增强脉络膜视网膜粘连,但是 ARN 患者眼球炎症反应使患者在接受视网膜光凝过程中疼痛明显,瞳孔扩张不良及屈光间质混浊也使视网膜光凝难以实施,此外,在受累视网膜上进行激光光凝治疗可能产生医源性视网膜裂孔,进而诱发 RD。有研究证实,58% ARN 患眼在预防性视网膜光凝治疗后仍会发生 RD^[19]。一项回顾性研究中,预防性视网膜光凝治疗后 ARN 继发 RD 的发生率甚至高于未行预防性光凝治疗的患者^[3]。为减少混杂,本研究排除了治疗过程中采取预防性视网膜光凝的患者。

综上所述,霜枝样视网膜出血是 ARN 继发 RD 的影响因素。本研究也存在一定的缺陷,由于病例数较少,对统计分析的准确性存在一定影响,如本研究发现 ARN 继发 RD 的患者基线视力更低,病程更久,视网膜坏死的范围更大,侵袭程度更接近后极部,但是在进行多因素回归分析的时候差异均无统计学意义;对于既往研究提到的关于病原体分析、患者免疫功能状态和玻璃体腔注射曲安奈德治疗等治疗因素,因病例过少而未纳入分析。同时,由于本研究回顾性病例时间跨度大,病例的筛选可能会导致结果存在偏倚和分析误差。此外,由于 ARN 临床特征多样,以及患者不同程度的玻璃体混浊等屈光间质因素,对于 RD 难以进行明确的病因分析及分类,未来尚需进一步扩大样本量,采用多中心前瞻性的研究进一步探索 ARN 继发 RD 的影响因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢山东第一医科大学附属青岛眼科医院石德鹏、陈秀丽、冯程程、邹宇医生对本研究中病例搜集方面提供的帮助

作者贡献声明 吴培培:研究设计与实施,采集、统计分析、解释数据,文章撰写;徐海峰:对文章的知识性内容作批评性审阅和指导

参考文献

- [1] Muthiah MN, Michaelides M, Child CS, et al. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of

- diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK [J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91 (11) : 1452 - 1455. DOI: 10. 1136/bjo. 2007. 114884.
- [2] Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society [J]. Am J Ophthalmol, 1994, 117 (5) : 663 - 667. DOI: 10. 1016/s0002-9394(14) 70075-3.
- [3] Takase H, Okada AA, Goto H, et al. Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis [J]. Jpn J Ophthalmol, 2015, 59(1) : 14-20. DOI: 10. 1007/s10384-014-0362-0.
- [4] Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, et al. Diagnosis and treatment of acute retinal necrosis: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. Ophthalmology, 2017, 124(3) : 382-392. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 11. 007.
- [5] Cochrane TF, Silvestri G, McDowell C, et al. Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study [J]. Eye (Lond), 2012, 26(3) : 370-377; quiz 378. DOI: 10. 1038/eye. 2011. 338.
- [6] Risseuw S, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Risk of rhegmatogenous retinal detachment in acute retinal necrosis with and without prophylactic intervention [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 206 : 140-148. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2019. 05. 023.
- [7] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140 (3) : 509-516. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2005. 03. 057.
- [8] Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B, et al. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV Retinopathy. Study Group [J]. Arch Ophthalmol, 1989, 107 (12) : 1759-1766. DOI: 10. 1001/archophth. 1989. 01070020841024.
- [9] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis [J]. Ophthalmology, 1985, 92 (4) : 467 - 471. DOI: 10. 1016/s0161-6420 (85) 34001-0.
- [10] Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome [J]. Surv Ophthalmol, 1991, 35(5) : 327-343. DOI: 10. 1016/0039-6257(91) 90183-g.
- [11] Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, et al. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: histopathology and etiology [J]. Ophthalmology, 1982, 89 (12) : 1317 - 1325. DOI: 10. 1016/s0161-6420(82) 34638-2.
- [12] Zhao XY, Meng LH, Zhang WF, et al. Retinal detachment after acute retinal necrosis and the efficacies of different interventions: a systematic review and meta analysis [J]. Retina, 2021, 41 (5) : 965 - 978. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002971.
- [13] Clarkson JG, Blumenkranz MS, Culbertson WW, et al. Retinal detachment following the acute retinal necrosis syndrome [J]. Ophthalmology, 1984, 91 (12) : 1665 - 1668. DOI: 10. 1016/s0161-6420(84) 34107-0.
- [14] Urzua CA, Knickelbein J, Cuitino L, et al. Association of retinal detachment with age 50 years or younger at onset in patients with acute retinal necrosis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(10) : 2905-2911. DOI: 10. 1007/s00417-021-05166-4.
- [15] Ahmadi H, Soheilian M, Azarmina M, et al. Surgical management of retinal detachment secondary to acute retinal necrosis: clinical features, surgical techniques, and long-term results [J]. Jpn J Ophthalmol, 2003, 47(5) : 484-491. DOI: 10. 1016/s0021-5155(03) 00139-4.
- [16] Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, et al. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes [J]. Jpn J Ophthalmol, 2013, 57(1) : 98-103. DOI: 10. 1007/s10384-012-0211-y.
- [17] Blumenkranz MS, Culbertson WW, Clarkson JG, et al. Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir [J]. Ophthalmology, 1986, 93 (3) : 296 - 300. DOI: 10. 1016/s0161-6420 (86) 33740-0.
- [18] Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, et al. Diagnosis and treatment of acute retinal necrosis: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. Ophthalmology, 2017, 124(3) : 382-392. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 11. 007.
- [19] Flaxel CJ, Yeh S, Lauer AK. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (an American Ophthalmological Society thesis) [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2013, 111 : 133-144.
- [20] Hillenkamp J, Nölle B, Bruns C, et al. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes [J]. Ophthalmology, 2009, 116(10) : 1971-1975. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2009. 03. 029.

(收稿日期:2023-03-29 修回日期:2023-10-08)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

本刊对稿件的学术要求

文稿须有较高的学术价值,具有创新性、科学性、导向性和实用性。文稿要求资料翔实、实事求是、立论新颖、方法学正确、论据充分、图表恰当、结果客观、结论可靠、论述严谨、符合逻辑、层次清晰、数据准确、语句通顺。

(本刊编辑部)