

动脉内溶栓治疗视网膜中央动脉阻塞的研究进展

许晓晗¹, 吴迪², 高渊³, 张旭乡⁴

引用: 许晓晗, 吴迪, 高渊, 等. 动脉内溶栓治疗视网膜中央动脉阻塞的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(9):1486-1489

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.82071312)

作者单位: (100053) 中国北京市, 首都医科大学宣武医院¹ 眼科; ²中美神经科学研究所; ³(100191) 中国北京市, 北京航空航天大学大学生物与医学工程学院生物与医学工程学系; ⁴(100070) 中国北京市, 首都医科大学附属北京天坛医院眼科

作者简介: 许晓晗, 首都医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜动脉缺血相关研究。

通讯作者: 张旭乡, 女, 毕业于天津医科大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 神经眼科、视网膜血管病。zhangxuxiang@vip.163.com

收稿日期: 2023-01-12 修回日期: 2023-07-26

摘要

视网膜中央动脉阻塞(CRAO)又称为眼卒中,常导致急性无痛性的视力丧失。CRAO的保守治疗措施有眼球按摩、降低眼压,使用血管扩张药物等,均在临床应用中收效甚微。随着动脉内溶栓(IAT)在急性缺血性脑卒中的治疗中展现出来积极的作用,IAT也逐渐被应用到CRAO的治疗中,并显示出一定的疗效。IAT是通过微导管将纤维蛋白溶解药物直接注入眼动脉,从而溶解阻塞视网膜中央动脉的栓子,以恢复视网膜的血流。从理论上讲,CRAO患者接受IAT治疗后应该具有与脑卒中治疗相同的良好效果,但目前各项临床研究的结果并不一致。本文总结了IAT治疗CRAO的可行性、有效性及安全性,并分析影响预后的相关因素,提出未来可能的发展方向,为IAT在CRAO治疗中的进一步临床应用提供依据。

关键词: 视网膜中央动脉阻塞; 动脉内溶栓; 脑卒中; 神经保护

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.9.12

Research progress on intra-arterial thrombolysis for the treatment of central retinal artery occlusion

Xiao-Han Xu¹, Di Wu², Yuan Gao³, Xu-Xiang Zhang⁴

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82071312)

¹Department of Ophthalmology; ²China - America Institute of Neuroscience, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ³Department of Biomedical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China; ⁴Department of Ophthalmology,

Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Correspondence to: Xu - Xiang Zhang, Department of Ophthalmology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China. zhangxuxiang@vip.163.com

Received:2023-01-12 Accepted:2023-07-26

Abstract

• Central retinal artery occlusion (CRAO), also known as eye stroke, always results in acute and painless visual loss. At present, conservative treatments, such as eye massage, lowering intraocular pressure and vasodilators have little effect on reducing visual loss. Intra-arterial thrombolysis (IAT) has significantly improved prognosis in patients with acute ischemic stroke, thus IAT has been gradually applied in the treatment of CRAO. IAT injects fibrinolytic drugs directly into the ophthalmic artery by a microcatheter, and dissolves the emboli that block the central retinal artery to restore the blood flow of the retina. Theoretically, IAT may be effective for CRAO as what has been found for stroke, but existing clinical studies exhibited inconsistent results. This paper summarizes the feasibility, efficacy, and safety of IAT treatment in CRAO. It will also analyze related factors that affect the prognosis, putting forward potential development directions and providing insights for the further clinical application of IAT.

• KEYWORDS: central retinal artery occlusion; intra-arterial thrombolysis; stroke; neuroprotection

Citation: Xu XH, Wu D, Gao Y, et al. Research progress on intra-arterial thrombolysis for the treatment of central retinal artery occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(9):1486-1489

0 引言

视网膜中央动脉阻塞(central retinal artery occlusion, CRAO)是一种致盲性的眼科急症,常导致急性无痛性的视力丧失,严重影响患者的生活质量^[1]。CRAO可以分为动脉炎性CRAO和非动脉炎性CRAO。由于动脉炎性CRAO仅占有CRAO病例的4.5%,且与非动脉炎性CRAO的病因及治疗方式有很大的区别,因此本文主要讨论非动脉炎性的CRAO。CRAO的保守治疗措施有眼球按摩、降低眼压、使用血管扩张药物等,但之前的研究显示,这些保守治疗方法均不能达到良好的视力恢复^[2]。因此,探索一种安全有效的治疗方法以改善CRAO患者的预后是临床亟待解决的科学问题。视网膜中央动脉(central retinal artery, CRA)是内层视网膜的主要供血血管,当栓子阻塞CRA后,视网膜将发生急性的缺血缺氧,引起视网膜

神经元的坏死,导致患者的视力丧失。因此,及时实现 CRA 再通,恢复视网膜血供就显得尤为重要。美国心脏协会认为 CRAO 是一种视网膜动脉急性缺血性卒中的表现,因此 CRAO 又被称为眼卒中,其治疗方法多以脑卒中作为参考^[3-4]。随着越来越多的研究表明介入溶栓治疗对急性缺血性脑卒中的预后具有积极作用,一些专家认为动脉内溶栓(intra-arterial thrombolysis, IAT)对 CRAO 可能也有效^[5]。IAT 是通过微导管将纤维蛋白溶解药物直接注入眼动脉,从而溶解阻塞 CRA 的栓子,以达到恢复视网膜血流的目的^[6]。从理论上讲, IAT 对 CRAO 的血栓溶解应该具有良好的效果。但目前绝大多数已发表的相关研究都是非随机对照的、回顾性病例系列研究和队列研究,因此学者们普遍认为 IAT 是否真正能为 CRAO 患者带来益处还不能确定。本文总结 IAT 治疗 CRAO 的可行性、有效性及安全性,并分析影响预后的相关因素,提出未来可能的发展方向,希望为 IAT 治疗 CRAO 的进一步临床应用和研究提供参考。

1 IAT 治疗 CRAO 的可行性

视网膜与大脑具有起源及解剖学的相似性。在胚胎发育过程中,视网膜和大脑均来自间脑延伸出来的视神经管,因此视网膜被认为是中枢神经系统的一部分^[7]。此外,视网膜上的神经节细胞具有中枢神经系统神经元的典型特征-由胞体、树突和轴突三部分组成,轴突相互聚集形成了视神经^[8]。视神经又与中枢神经系统的所有纤维束类似,被少突胶质细胞产生的髓鞘覆盖,并覆盖在三层脑膜中^[9]。在结构上,血-视网膜屏障的内层由紧密连接的血管内皮细胞组成,外有星形胶质细胞和 Müller 细胞端足环绕,这与血-脑屏障非常相似^[10]。在功能上,两者均发挥了选择通透性和调节微环境的作用,并使大脑和视网膜保持着免疫特权的重要地位。血-视网膜屏障及血-脑屏障的破坏在 CRAO 及脑卒中发病过程中发挥着重要的作用。

CRAO 具有与脑卒中相似的发病机制。CRA 起源于颈内动脉,颈内动脉是向大脑供血的四大血管之一,因此 CRA 应被视为脑血管的一部分^[11]。当来自颈动脉、主动脉弓、心脏的栓子或动脉硬化斑块等栓塞物堵塞 CRA 时,则会引发视网膜的急性缺血,导致 CRAO 的形成,这与急性缺血性脑卒中的病因极为相似^[12]。急性 CRAO 通常会在几小时内引起永久性的视网膜缺血和不可逆的神经元死亡,最终导致视觉功能的丧失,表现为单眼视力下降或视野缺损,这与脑组织的缺血损伤机制相似^[13]。

根据视网膜与大脑在结构、功能上的相似性,以及 CRAO 与急性缺血性脑卒中发病机制的相似性,我们基本可以推断:利用 IAT 溶解 CRA 中的血栓,以恢复视网膜的血流,从而达到保护视网膜神经元的做法从理论上是行得通的。

2 IAT 的有效性与安全性

IAT 被认为是一种很有前途的治疗 CRAO 的方法^[14]。早在 1993 年, Schumacher 等^[15]就已经报道了 IAT 在 CRAO 治疗中的益处。近年来,这一结论得到进一步验证。Arnold 等^[16]在一项回顾性病例对照研究中发现,在发生 CRAO 的 6h 内,接受 IAT 治疗的患者与接受传统治疗的患者相比获得了更好的视力恢复。有研究报道

CRAO 患者中,视力自发改善的发生率不到 15%^[14];而在 2008 年发表的一篇系统性回顾文章中显示,在接受 IAT 治疗的 158 例 CRAO 患者中,有 93% 的患者视力得到改善^[6]。另一项荟萃分析显示,接受 IAT 治疗的 507 例患者中有 56% 出现了视力改善,而保守治疗的 296 例患者中视力改善率仅有 32%,同样倾向于选择 IAT 进行 CRAO 治疗^[17]。国内的研究也证实了这一结论^[18-20]。

与静脉内溶栓相比, IAT 可以显著减少纤维蛋白溶解药物的用量,并使其作用在局部,从而降低了出血风险,减少了全身并发症的发生。IAT 作为一种有创的介入手术,在治疗前应排除相应的手术禁忌证,如顽固性的高血压、造影剂过敏、凝血功能障碍、患有急性出血性疾病、近期经历大手术及严重创伤等。但由于其出血风险明显低于静脉内溶栓,因此对出血风险疾病的限制可以适当放宽。此外,手术过程中的机械损伤增加了发生局部血肿、血管痉挛、动脉夹层、动脉粥样硬化斑块移位和远端出血、栓塞的风险^[21]。过去的研究显示,部分患者在接受 IAT 治疗后出现局部穿刺部位血肿、鼻及口腔出血、脑出血、脑梗死及偏瘫等不良反应^[16-17, 22]。

3 影响 IAT 预后的因素

与脑卒中类似, IAT 并不适用于所有 CRAO 患者。患者的发病时间、CRA 阻塞的程度、栓子来源和成分以及溶栓后 CRA 的再通状态等都可能影响 IAT 的效果,也一定程度上导致某些 IAT 相关研究出现了阴性结果。因此,在治疗前进行多方面的评估,以判断不同的 CRAO 患者是否适合 IAT 治疗是十分必要的。

3.1 时间窗 在脑卒中的溶栓治疗中存在时间窗的概念,是指患者从出现症状到接受治疗的最佳时间。由于脑组织对缺血的耐受性差,所以脑组织的缺血时间与患者的预后密切相关。而与脑组织相比,视网膜组织对缺血更为敏感,视网膜缺血持续的时间是影响 CRAO 患者视觉结果最重要的因素^[23]。一项恒河猴的动物研究显示,在 CRA 阻塞 4h 后将会出现严重且不可逆的视神经或视网膜损伤^[24]。2021 年的一项荟萃分析表明, CRAO 患者在症状出现后 6h 内接受 IAT 治疗更容易获得视力改善,这一结果支持 IAT 作为 CRAO 发病 6h 内的替代治疗方案^[25]。然而,大多数接受治疗的患者从视力丧失开始到接受治疗的时间跨度较长,未能及时有效地实现血流再通可能是预后不佳的原因之一。

目前尚未对 IAT 治疗 CRAO 的时间窗达成共识,但可以肯定的是越早恢复视网膜的血流,患者视网膜及视功能的损伤将越小。

3.2 CRA 的阻塞程度及栓子成分 CRA 的阻塞程度被认为是影响 IAT 治疗后视觉结果的另一个重要因素^[26]。在急性缺血性脑卒中发生时,侧支循环在维持缺血半暗带的血流供应中发挥着重要作用,良好的侧支循环与良好的预后相关^[27]。与此不同的是 CRA 本质上是一支终末动脉,侧支循环的缺乏使得 CRAO 发生后视网膜很快就会因急性缺血而发生神经元的坏死^[28]。有学者认为在 CRA 完全阻塞后的 15min 内,视网膜神经节细胞会迅速发生死亡,这意味着及时治疗血管完全阻塞的 CRAO 几乎是不可能的^[29]。但在临床工作中,我们发现大多患者的 CRA 并没有被完全阻塞,这使得视网膜在动脉阻塞后仍旧可以获

得少量血供,从而延迟了神经元的死亡,为进行 IAT 治疗赢得时间^[30]。Ko 等^[31]研究 44 例 CRAO 患者,并根据眼底表现及荧光血管造影结果将其分为了不完全性、次全性和完全性阻塞三组,对各组的预后进行比较,得出了 IAT 可以帮助次全性 CRAO 患者改善视力和视网膜动脉再灌注的结论。而 Ahn 等^[22]研究认为,IAT 治疗通过早期恢复视网膜的血流灌注,改善了不完全性 CRAO 患者的视觉结果。

IAT 的治疗效果还与阻塞 CRA 的栓子成分有关。最常见的栓子为起源于颈动脉、心脏瓣膜或主动脉弓的血小板-纤维蛋白-胆固醇栓子,其次是心房颤动相关的血栓性栓子,来自心脏瓣膜的钙化栓子更为少见^[4]。纤维溶解药物是通过溶解栓子中的纤维蛋白从而发挥作用,其不能溶解栓子中的胆固醇或钙化物^[28]。目前普遍认为由钙或动脉粥样硬化斑块形成造成的 CRAO 对溶栓效果不佳^[12]。因此,在 IAT 治疗前区分栓子的成分是十分必要的。钙化的栓子可以通过经眼眶超声检查识别出来,而其余成分的栓子识别较为困难。此外,面部填充手术造成的医源性栓子因缺少纤维溶解药物的作用靶点也对 IAT 治疗无效。

3.3 缺乏 IAT 治疗后的血管再通率与再通程度的评估

在各大临床中心发表的文章中,极少有研究对 IAT 治疗后的血管再通率及再通程度进行描述。然而,血管是否实现再通及其再通程度显著影响着视网膜血流的恢复。在未实现 CRA 的再通或再通程度低的情况下,即使进行了 IAT 治疗,其预后不良也是显而易见的。血管再通率除了可能会受到栓子成分及栓塞位置影响外,还可能受到医生的手术水平及药物剂量的影响。另外,目前 IAT 治疗释放溶栓药物的部位为眼动脉的始端,距离栓塞部位还有一定的距离,这可能会影响栓子局部的药物浓度,从而降低溶栓效果,无法实现血管再通。

4 小结与展望

由于 CRAO 患者就诊时间多超过 IAT 溶栓的时间窗,且术前必要的检查会进一步增加视网膜缺血的时间,因此早期采取措施保护视网膜的神经组织,不仅可以在一定程度上延长时间窗,为溶栓争取时间,还能使患者获得更好的功能预后^[32]。在脑卒中的研究中,学者们尝试将 IAT 治疗与神经保护策略联合应用,并得到了积极的效果。在 IAT 联合常压高氧治疗缺血性脑卒中的研究中,常压高氧的联合应用减少了血-脑屏障相关结构蛋白的破坏,有效降低了延迟溶栓治疗引起的高死亡率、高出血率^[33-34]。在 CRAO 的治疗中,某些神经保护策略也被认为是有效的。例如,高压氧已被证明可以在 CRAO 治疗中发挥神经保护作用^[35]。由于目前缺少 IAT 联合神经保护策略治疗 CRAO 的相关研究,两者的联合应用是否有效,仍需要进一步基础和临床研究确认。此外,在脑卒中的介入治疗中,常采用动脉内取栓与 IAT 相结合的治疗方式。研究表明,对于急性缺血性脑卒中的患者,相比单用药物溶栓,血管内取栓术与 IAT 联合应用可获得更好的预后^[36]。介入治疗中常用的微导管直径为 0.6~1.3mm,而 CRA 的末端直径仅约 160 μ m,因此以目前的医疗器械还无法实现 CRA 内的取栓治疗,进一步研发专用器械,将使 CRA 内取栓成为可能^[4, 37]。

近年来,随着 IAT 在 CRAO 治疗中的应用,其可行性、有效性及安全性得到了一定的证实。研究表明,与保守治疗措施相比,IAT 改善了患者的视力预后,并减少了全身并发症的发生,但其效果受到溶栓时间窗、血管阻塞程度及栓子成分、治疗后血管再通程度等因素的影响。目前,对于 IAT 治疗 CRAO 的时间窗还没有形成共识,但可以肯定的是越早实现 CRA 的再通,患者视网膜及视功能的损伤将越小。及时、准确地诊断 CRAO 和简化 IAT 治疗前必要的检查流程,也许可以使患者获得更好的预后结果。未来我们还需要在前瞻性、多中心的随机对照研究中进一步评估 IAT 治疗的有效性和安全性,探讨溶栓时间窗、动脉阻塞程度、血管再通程度等对 IAT 治疗效果的影响,并尝试将神经保护策略与 IAT 治疗联合应用,以期获得更好的视力恢复。

参考文献

- 1 Hwang S, Kang SW, Choi KJ, et al. High-density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Future Retinal Artery Occlusion Development: A Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol* 2022; 235: 188-196
- 2 Lin JC, Song S, Ng SM, et al. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 1(1):CD001989
- 3 Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, et al. Management of central retinal artery occlusion: a scientific statement from the American heart association. *Stroke* 2021;52(6):e282-e294
- 4 Dumitrascu OM, Newman NJ, Biousse V. Thrombolysis for central retinal artery occlusion in 2020:time is vision! *J Neuroophthalmol* 2020; 40(3):333-345
- 5 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064-2089
- 6 Noble J, Weizblit N, Baerlocher MO, et al. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):588-593
- 7 Chiquita S, Rodrigues-Neves AC, Baptista FI, et al. The retina as a window or mirror of the brain changes detected in Alzheimer's disease: critical aspects to unravel. *Mol Neurobiol* 2019;56(8):5416-5435
- 8 Jindal V. Interconnection between brain and retinal neurodegenerations. *Mol Neurobiol* 2015;51(3):885-892
- 9 London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013;9(1):44-53
- 10 Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(6):622-647
- 11 Huang LL, Wang YJ, Zhang RJ. Intravenous thrombolysis in patients with centralretinal artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2022;269(4):1825-1833
- 12 Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions. *Lancet* 2020;396(10266):1927-1940
- 13 袁航,谢立科,罗傑,等. 视网膜动脉阻塞危险因素和治疗的研究现状. *国际眼科杂志* 2021;21(3):446-449
- 14 Pettersen JA, Hill MD, Demchuk AM, et al. Intra-arterial thrombolysis for retinal artery occlusion: the Calgary experience. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(4):507-511
- 15 Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK. Intra-arterial fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion. *Neuroradiology* 1993;35(8):600-605

- 16 Arnold M, Koerner U, Remonda L, *et al.* Comparison of intra-arterial thrombolysis with conventional treatment in patients with acute central retinal artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):196-199
- 17 Huang LL, Wang YJ, Zhang RJ. Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in patients with central retinal artery occlusion; a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023;261(1):103-113
- 18 唐艳,雷新平,单武强,等. 超选择性眼动脉介入溶栓治疗视网膜中央动脉阻塞的临床效果. *临床医学研究与实践* 2022;7(27):122-125
- 19 郭丽,吴航,吉训明,等. 超选择眼动脉溶栓介入治疗视网膜中央动脉阻塞. *眼科* 2007;4:246-249
- 20 赵均峰,孙正伟,李闯,等. 超选择性眼动脉溶栓治疗视网膜中央动脉阻塞临床研究. *心脑血管病防治* 2017;17(3):175-178
- 21 Balami JS, White PM, McMeekin PJ, *et al.* Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: prevention and management. *Int J Stroke* 2018;13(4):348-361
- 22 Ahn SJ, Kim JM, Hong JH, *et al.* Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7746-7755
- 23 Ardila Jurado E, Sturm V, Brugger F, *et al.* Central retinal artery occlusion: current practice, awareness and prehospital delays in Switzerland. *Front Neurol* 2022;13:888456
- 24 Hayreh SS, Jonas JB. Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* 2000;129(6):786-795
- 25 Hu HT, Zhang B, Zhao YQ, *et al.* Efficacy of intra-arterial thrombolysis for acute central retinal artery occlusion; a meta-analysis. *Eur Neurol* 2022;85(3):186-194
- 26 Page PS, Cambon AC, James RF. Visual improvement after intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion does not correlate with time to treatment. *Intervent Neurol* 2016;5(3-4):131-139
- 27 Tan BYQ, Kong WY, Ngiam JN, *et al.* The role of topographic collaterals in predicting functional outcome after thrombolysis in anterior circulation ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2017;27(2):217-220
- 28 Jusufovic M, Elsaï A, Kerty E. Seven Points That Explain the Lack of Effect from Reperfusion Therapy in Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmol Retina* 2019;3(9):713-715
- 29 Chronopoulos A, Schutz JS. Central retinal artery occlusion-A new, provisional treatment approach. *Surv Ophthalmol* 2019;64(4):443-451
- 30 孙晓雯,申家祥,王芹,等. 超选择性眼动脉介入溶栓治疗视网膜中央动脉阻塞 1 例. *临床眼科杂志* 2020;28(2):182-183
- 31 Ko SJ, Shin IC, Kim DW, *et al.* Safety and efficacy of selective intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2021;35(4):261-271
- 32 Lyden P, Weymer S, Coffey C, *et al.* Selecting patients for intra-arterial therapy in the context of a clinical trial for neuroprotection. *Stroke* 2016;47(12):2979-2985
- 33 Liu WL, Hendren J, Qin XJ, *et al.* Normobaric hyperoxia reduces the neurovascular complications associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a rat model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 2009;40(7):2526-2531
- 34 Liang J, Qi ZF, Liu WL, *et al.* Normobaric hyperoxia slows blood-brain barrier damage and expands the therapeutic time window for tissue-type plasminogen activator treatment in cerebral ischemia. *Stroke* 2015;46(5):1344-1351
- 35 Kim YS, Nam MS, Park EJ, *et al.* The effect of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in patients with central retinal artery occlusion. *Undersea Hyperb Med* 2020;47(1):57-64
- 36 王琳,李娟,申玮,等. 支架取栓联合动脉内溶栓治疗急性脑动脉闭塞的效果. *中华卫生应急电子杂志* 2019;5(4):207-210
- 37 邵毅,谭思文,肖昂. 视网膜中央动脉阻塞诊疗规范:2021 美国心脏协会指南解读. *眼科新进展* 2021;41(10):901-904