

老年黄斑变性的治疗研究进展

吴地尧¹, 李曼玲^{2*}, 康 琛²

(1. 江西中医学院, 江西 南昌 330004; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 老年黄斑变性是一种严重威胁老年人视功能的眼底疾病, 针对其危险因素、诊断及中西药的治疗, 国内外展开了大量的研究。作者查阅了国内外相关文献, 对老年黄斑的定义、分类、以及中、西医治疗作了概括与总结。

[关键词] 老年黄斑变性; 中医药; 西医药

[中图分类号] R276.7 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2008)09-0078-04

Study on Treatment of Age-related Macular Degeneration

WU Di-yao¹, LI Man-ling^{2*}, KANG Chen²

(1. Jiangxi Traditional Chinese Medical Institute, Jiangxi Nanchang 330004, China;

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Age-related yellow spot degeneration is a ophthalmic disease which endangers the old people deeply. References home and abroad on diagnosis and therapy combined traditional Chinese with Western medicine are accumulated. The paper cites the literatures and summarizes the definition, classification, and therapy combined traditional Chinese with Western medicine for age-related yellow spot degeneration.

[Key words] age-related yellow spot degeneration; traditional Chinese medicine; western medicine

老年黄斑变性(age-related macular degeneration, 简称 AMD 或 ARMD) 又称年龄相关性黄斑变性。是西方国家 55 岁以上人群的主要致盲原因, 在亚洲其发病率亦呈逐渐增多的趋势, 据统计在(50~ 65) 岁人群患病率是 1.6%, 75 岁以上则上升为 30%。据国内多位学者在不同地区的调查表明, 我国的发病率在 2.9%~ 12.9%。随着人口年龄结构的老龄化, ARMD 将成为我国常见致盲眼病之一。鉴于中医学对 ARMD 独特的见解, 中药对一些 ARMD 有明显的治疗作用, 如何从中医药宝库中发掘出治疗药物是一个崭新的课题。

1 老年黄斑变性的定义

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, 简称 AMD 或 ARMD), 又称老年性黄斑变性, 是视网膜色素上皮细胞和神经视网膜退行性病变造成的一种视力下降或基本丧失的疾病。老年黄斑变性为视网膜黄斑部的退行性病变, 多见于老年人, 50 岁左右即可发病, 也有早在 45 岁发病者,

年龄越大, 发病率越高。该病与年龄增大及视网膜色素上皮代谢功能衰退密切相关, 有些常伴有高血压、高血脂、高血粘度、动脉硬化等老年性疾病, 目前普遍认为是由环境因素作用于遗传易感个体而引起的疾病。

2 分类

本病根据临床表现不同分为萎缩型和渗出型两种:

2.1 萎缩型——又称干性或非渗出性 主要为脉络膜毛细血管萎缩, 玻璃膜增厚和视网膜色素上皮萎缩引起的黄斑区萎缩变性。病之早期即见中心视力下降或伴视物变形。眼底可见较多玻璃膜疣, 黄斑部结构不清, 色素紊乱或脱失。荧光素眼底血管造影为透见荧光, 系视网膜色素上皮萎缩所致。

2.2 渗出型——又称湿性或盘状黄斑变性 视网膜下出现黄斑部反复渗液、出血, 最后机化而成为瘢痕, 造成中心视力丧失。荧光素眼底血管造影可见新生血管渗漏及出血而遮蔽荧光。病理变化主要为玻璃膜的破坏, 脉络膜血管侵入视网膜下, 构成脉络膜新生血管, 发生黄斑区视网膜色素上皮或神经上皮浆液性或出血性的盘状脱离, 最终成为机化瘢痕, 据临床观察萎缩型也可转变为渗出型。临床视力分析

[收稿日期] 2007-11-05

[通讯作者] * 李曼玲, Tel: (010) 64035275; E-mail: Limanling5@sohu.com

表明, ARMD 患眼视力下降至 0.1 或以下者, 干性为 22%, 湿性为 60%。目前黄斑变性的病患有 10% ~ 20% 的患者是渗出型, 故对老年人视力造成严重威胁。

3 发病机制

AMD 的发病机制较为复杂, 目前尚不清楚其确切的发病机制以及脉络膜新生血管 (CNV) 的形成过程。Zarbin 对 AMD 的病理形成过程总结了以下五点: (1) 年龄因素和其他多种因素共同致力于 AMD 的发生, 也就是说发生 AMD 并不仅仅是衰老过程; (2) 在衰老和 AMD 的发生过程中, 氧化应激使视网膜色素上皮细胞 (RPE) 和/或脉络膜毛细血管损伤; (3) RPE 和/或脉络膜毛细血管的损伤可使 Bruch 膜和脉络膜发生慢性炎症反应; (4) RPE 和/或脉络膜毛细血管的损伤及慢性炎症可引起 RPE 细胞外基质异常, 导致视网膜和 RPE 缺血缺氧, 从而进一步破坏 RPE; (5) 异常的细胞外基质, 如软性玻璃膜疣堆积和 Bruch 膜弥漫性增厚、破裂, 可影响 RPE-脉络膜毛细血管的正常生理功能, 最终导致视网膜、RPE 和脉络膜毛细血管的萎缩, 和/或 CNV 形成^[1]。

4 西医治疗老年黄斑变性的方法

4.1 光动力疗法 维替泊芬光动力治疗研究小组^[2] 随访观察证明对于病损区 < 4 个视盘面积或视力低于 20/50 的 ARMD 患者使用光动力疗法 (PDT) 治疗是有效的, 但对于病损区 > 4 个视盘面积或治疗前视力好于 20/50 者是否有效尚不明确。Rougier^[3] 等证明光动力疗法对 ARMD 典型性脉络膜下新生血管是有效的, 而对隐匿性 ARMD 治疗效果不好, 且易发生黄斑灼伤和纤维瘢痕。此法费用昂贵, 难以被多数患者接受, 有的需多次治疗才能封闭新生血管。

4.2 经瞳孔温热疗法^[4,5] Newsom 等^[6] 试验证实该治疗方法可闭塞典型性或隐匿性脉络膜新生血管, 稳定患者的视力。该法复发率高, 有激光治疗, 实用范围窄^[6]。

4.3 手术治疗 (1) 视网膜或 RPE 细胞移植: Fujii 等^[7] 临床证实自体 RPE 移植是一种可行的治疗方法, 但增殖性玻璃体视网膜病变的发生率较高。此项技术尚需要大样本的临床对照研究及改进手术方法以减少并发症。(2) 黄斑转位联合 360° 视网膜切开术: Sunness 等^[8] 首次报道将 1 名 80 岁患者双眼的中心凹局限性地从地图状萎缩区转移到正常视网膜区域, 恢复了视力, 证明黄斑转位术是一种或许可行的治疗方法。随后, 各国展开了大量的研究。Toth 等^[9] 对 26 名继发于 ARMD 的 CNV 眼进行黄斑转位联合 360° 视网膜切开术, 患者术后视力稳定或提高, 改良后的 360° 视网膜环切可延缓 ARMD 患者视力损失 la。Eckardt 等^[10] 将 41 对 7 只非渗出性 ARMD 眼行黄斑转位联合 360° 视网膜切开术 (macular translocation with 360 degree Peripheral Retinectomy), 7 眼中, 5 眼视力提高, 其中 3 只提高 1 到 2 行, 2 眼提高 3 和 6 行, 而更为显著的是阅读能力提高。同时发现 la 后有 1 名患者转位后的中心凹区又出现了和转位前一样的萎缩, 分析可能是在转位时未将 RPE 分离干净, 导致将中心凹的 RPE 一起转位所致。AbdelMeguid 等^[11] 对 39 位有继发于 ARMD 的中心凹下

新生血管膜的患者行黄斑转位合并 360° 视网膜切除术发现, 其可提高或者保持大多数湿性 ARMD 患者的远视力, 且无论对隐匿性或典型性 AIM13 都适合, 但增殖性玻璃体视网膜病变和复视是两个主要的术后并发症。Cekic 等^[12] 通过对黄斑转位术后新的黄斑中心凹区的荧光素造影和吲哚青绿研究发现, 脉络膜渗漏参数没有改变。其可提高或者保持大多数湿性 ARMD 患者的远视力, 且无论对隐匿性或典型性 AIM13 都适合, 但增殖性玻璃体视网膜病变和复视是两个主要的术后并发症。(3) 黄斑下脉络膜新生血管取出术: Joseph 等^[13] 对 9 名由 ARMD 引起的典型性旁中心凹 CNV 患者行黄斑下脉络膜新生血管膜取出术 (surgery for subfoveal choroidal neovascularization) 随访发现大部分患者视力稳定或提高。(4) 放射治疗: Marcus 等^[14] 对 18 只继发于 AIMD 的再发脉络膜新生血管膜眼进行局部放射治疗, 发现 3 Gv 组视力预后最好, 且未发现与放射相关的不良反应。放射治疗 (radiotherapy) 能抑制血管内皮细胞增殖, 减少炎症反应和瘢痕, 因此可用于治疗 CNV。但关于它的疗效说法不一, 尚需大量的临床试验寻找合适的放射剂量。(5) 人工视锥移植: 现在的研究发现无论是地图状萎缩还是盘状瘢痕, 其外核层细胞核均显著减少, 而内核层细胞则相对受到保护。这说明针对外核层功能进行刺激神经节细胞的人工视锥移植 (prothesis transplantation) 是可行的治疗方法^[15]。

以上治疗方法操作难度大, 难以普及, 且效果又有争议。最主要的是这些方法都不是针对产生新生血管的病因进行治疗, 故远期疗效不明, 且又有复发者。

4 中医药治疗黄斑变性的研究

4.1 中医理论对黄斑变性的认识 已故陈达夫老先生创立的内眼结构与六经对应学说中黄斑属足太阴脾经。其一, 脾主黄色, 内经云“中央黄色, 入通脾胃”; 其二, 中医认为中央土属脾, 黄斑在视网膜正中, 故属脾经。其三, 黄斑是中心视力最为敏锐的部位, 黄斑能否聚光视物全赖精气滋养, 而后天精气主要由脾胃化生。故脾胃虚弱, 运化失司, 气血不足, 目窍失养, 则视物不清; 水湿失运, 酿生痰湿, 浊邪上犯, 阻闭目窍, 则视物昏朦; 心脾气虚, 统摄无权, 血溢脉外, 阻塞清窍, 则出现出血、渗出, 水肿, 导致视力骤降。另有许多医家认为瞳神属肾, 而黄斑属于广义的瞳神, 故黄斑亦属肾水。肾主藏精, 为先天之本, 目之能视, 皆赖于五脏六腑精气濡养。且肝肾同源, 精血互化, 血得精而旺, 精得血而充, 故肝血、肾精为目视。

4.2 中药方剂治疗黄斑变性(见表 1)

5 讨论

黄斑部出血性疾病是较为难治的眼病, 现代医学在黄斑出血性疾病的认识上虽有较深入的研究, 但由于老年黄斑变性的确切病因尚不清楚, 且现代科学治疗手段的远期效果还不确切, 目前西医还没有理想的治疗方法。运用祖国传统医学理论对本病的病因病机已有一定程度的认识, 中医学在黄斑出血性疾病的认识和治疗方面有着自己的特色和独到之

处。本病患者局部症状多且明显, 全身症状因人而异, 故治疗时应辨证与辨病相结合, 辨证分型与分期相结合。多数研究认为本病多属本虚标实、虚实夹杂; 虚者肝脾肾, 实者热、痰湿和血瘀。治疗时宜标本兼治, 初期治标为主兼以治本, 中期标本同治, 后期治本为主兼以治标。中医药在治疗黄斑部出血性疾病方面有着较好的疗效和优势, 因此通过研究开发中药来寻找治疗黄斑出血的有效药物不失为一种好的研究方向和思路, 但是中医对黄斑出血性疾病的认识和研究尚存在一些不足, 如对黄斑出血的病因病机认识不统一; 临床观察普遍存在样本数量小、无双眼、无对照或对照不合理的问题; 黄斑出血病程长, 病情复杂, 临床研究往往缺乏随访或随访时间不够长。因此, 中医药工作者应积极探索黄斑出血的病因、病机、及药物作用机理, 从而提高中医药治疗黄斑部出血性疾病的疗效。

表 1 中药方剂治疗黄斑变性疗效一览

处方组成/类型	患者类型	疗效
健脾胃气六君子汤加和补益肝肾 归芍地黄汤 ^[17]	31 例渗出性年龄相关性黄斑变性患者辨证分为脾虚气弱和肝肾不足两型	痊愈 9 例 (29%), 显效 19 例 (61%), 有效 3 例 (1%)
御用驻景丸加减方 (菟丝子、车前子、熟地黄) ^[18]	AMD 患者	总有效率 56.9%, 干性 66.7% (6/9), 湿性 54.8% (23/42)
九子还睛煎二号冲剂 ^[19] (枸杞、制首乌、山萸肉、菟丝子、桑椹子、女贞子、楮实子、茺蔚子、益智仁、沙苑子、丹参、川芎、淫羊藿、黄柏、炙鳖甲)	AMD 7 例	冲剂能较好地阻止渗出前期发展, 防止瘢痕修复后复发, 明显优于维生素 E、C 和锌剂等药物
补肾益气活血法 ^[20] , 药用丹参、赤芍、山萸肉、泽泻、云苓、山药、僵蚕、何首乌、白术、生黄芪、红花	干性 28 只眼, 湿性 9 只眼	有效率干性 75%, 湿性 77.78%。经半年至 1 年随访, 未见明显反复
健脾胃气活血化痰止血之功睛明 II 号 ^[21] (党参、白术、茯苓、陈皮、紫珠、墨莲草、大黄、山楂)	AMD 湿性 33 只眼	治疗组湿性病变患者视力提高 70%, 对照组无一例视力好转且病变呈进行性加重
枸杞子为主的中药辅以西药神经营养剂及扩血管药 ^[22]	18 例患者	16 例视力均有不同程度提高, 眼底症状也明显改善
葛邦颖 ^[23] 自拟方药: 丹参 15 g, 赤芍 10 g, 山萸肉 15 g, 泽泻 10 g, 茯苓 10 g, 山药 15 g, 僵蚕 10 g, 何首乌 10 g, 白术 15 g, 黄芪 15 g, 红花 10 g	治疗本病 22 例 (37 只眼)	自觉症状、视力及 Amaler 表检查方面均有不同程度的进步

[参考文献]

[1] Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, *et al.*

Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy, for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report no. 5 [J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120: 1307-1314.

[2] Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group OIIP. Verteporfin therapy of subfoveal chomidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year result of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization verteporfin in photodynamic therapy report [J]. Arch Ophthalmol, 2001, 131: 541-560.

[3] Rougier MB, Francois L, Fourniaux E, *et al.* Complications and lack of benefit after transpupillary thermotherapy for occult choroidal neovascularization: 1-year results [J]. Retina, 2005, 25(6) : 784-788.

[4] Zhou YD, Zhou TQ, Fan HJ. Transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration [J]. Int. Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi), 2005, 5(5) : 961-963.

[5] Zhang P, Wang YS, Hu D, *et al.* Macular circulation changes and choroidal neovascularization in age-related macular degeneration [J]. Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi), 2003, 3(4) : 43-45.

[6] Newsom RSB, McAlister JC, Saeed M, *et al.* Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation [J]. BR J Ophthalmol, 2001, 85(2) : 173-178.

[7] Fujii GY, De JJ, Zarbin MA, *et al.* Unintentional transplantation of autologous retinal pigment epithelium during limited macular translocation [J]. Retina, 2001, 21(4) : 380-382.

[8] Sunness JS, Benner JD, Ziegler MD, *et al.* Limited macular translocation (MT) for atrophic macular disease [J]. ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(3) : 687.

[9] Toth CA, Freedman SF. MACULAR TRANSLOCATION WITH 360-DEGREE PERIPHERAL RETINECTOMY: Impact of Technique and Surgical Experience on Visual Outcomes [J]. Retina, 2001, 21(4) : 293-303.

[10] Eckardt C, Eckardt U. Macular translocation in nonexudative age-related macular degeneration [J]. Retina, 2002, 22(6) : 786-794.

[11] Abdel-Meguid A, Lappas A, Hartmann K, *et al.* One year follow up of macular translocation with 360 degree retinotomy in patients with age related macular degeneration [J]. BR J Ophthalmol, 2003, 87(5) : 615-621.

[12] Cekic O, Ohji M, Keserci B, Sawa M, *et al.* Evaluation of choroidal perfusion of the new central macular area by dilution analysis of indocyanine green angiography after

- macular translocation[J]. *Retina*, 2004, 24(2): 210-214.
- [13] Joseph DP, Uemura A, Thomas MA. Subretinal surgery for juxtafoveal choroidal neovascularization[J]. *Retina*, 2003, 23(4): 463-468.
- [14] Marcus DM, Sheils WC, Johnson MH, *et al.* External Beam Irradiation of Subfoveal Choroidal Neovascularization Complicating Age-Related Macular Degeneration: One-Year Results of a Prospective, Double-Masked, Randomized Clinical Trial[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(2): 171-180.
- [15] Kim SY, Sadda S, Pearlman J, *et al.* Morphometric analysis of the macular in eyes with disciform age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2002, 22(4): 471-477.
- [16] Tucker CE, Chen LS, Judkins MS, *et al.* Detection and plasmapharmacokinetics of an anti-vascular endothelial growth factor oligonucleotide aptamer(NX1838) in rhesus monkeys[J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999, 732: 203-212.
- [17] 曹明芳, 金威尔, 刘安, 等. 中医药治疗渗出性年龄相关性黄斑变性疗效分析[J]. *中国中医眼科杂志*, 2006, 16(1): 12-15.
- [18] 邓亚平, 谢学军. 驻景丸加藏治疗老年性黄斑变性的临床初步观察——30 例 51 眼疗效观察[J]. *成都中医学院学报*, 1989, 12(2): 25.
- [19] 黄叔仁, 王冬梅, 卫恪玲. 九子还睛煎二号冲剂治疗渗出性老年性黄斑变性的初步临床观察[J]. *中国中医眼科杂志*, 1991, 1(1): 22.
- [20] 葛邦颖. 补肾益气活血中药治疗老年性黄斑变性的临床观察[J]. *中国中医眼科杂志*, 1994, 9(4): 227.
- [21] 庸宇坚, 美国华, 黄仲委, 等. 中医治疗老年性黄斑变性临床分析[J]. *中国中医眼科杂志*, 1991, 1(1): 16.
- [22] 王晓霞, 林惠娟. 枸杞对老年黄斑变性预防与治疗的初步观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2003, 9(5): 434.
- [23] 葛邦颖. 补肾益气活血中药治疗老年性黄斑变性的临床观察[J]. *中国中医眼科杂志*, 1994, 4(4): 227-232.