

关于眼局部应用激素引起眼压升高的研究现状

肖秀林, 叶建忠

基金项目: 中国广西壮族自治区卫生厅科研课题资助项目(No. Z2010121)

作者单位: (545002) 中国广西壮族自治区柳州市, 柳州医学高等专科学校第一附属医院眼科

作者简介: 肖秀林, 女, 副主任医师, 在职研究生, 研究方向: 眼表疾病、斜视。

通讯作者: 肖秀林. xxl0612@sohu.com

收稿日期: 2010-05-26 修回日期: 2010-08-13

Research advancement on the eye pressure elevated by local applied hormone

Xiu-Lin Xiao, Jian-Zhong Ye

Foundation item: Health Department Scientific Research Program of Guangxi Zhuang Autonomous Region, China(No. Z2010121)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Liuzhou Medical College, Liuzhou 545002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiu-Lin Xiao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Liuzhou Medical College, Liuzhou 545002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xxl0612@sohu.com

Received: 2010-05-26 Accepted: 2010-08-13

Abstract

• The hormone has good functions about anti-inflammation, anti-allergy and immunosuppression, improvement of metabolism. Recently reports indicated that any administration route may cause eye pressure increase, especially by the way of eye dropping. Some patients presented the hormone glaucoma such as glaucoma optic nerve harm, the field of vision damage and the vision decrease. In this review, we research and summary the status about intraocular pressure elevation related with local hormone.

• **KEYWORDS:** hormone; intraocular pressure; glaucoma

Xiao XL, Ye JZ. Research advancement on the eye pressure elevated by local applied hormone. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(9):1728-1729

摘要

激素具有良好的抗炎、抗过敏和免疫抑制、改善新陈代谢等作用, 最近几年研究表明, 任何给药途径(全身给药、滴眼、结膜下注射、球内或球后注射等)均可引起眼压升高反应, 其中以局部点眼最多见, 部分患者出现了青光眼性视神经损害、视野缺损和视力下降, 导致激素性青光眼, 严重者致视力丧失。

关键词: 激素; 眼压; 青光眼

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.09.029

肖秀林, 叶建忠. 关于眼局部应用激素引起眼压升高的研究现状. 国际眼科杂志 2010; 10(9): 1728-1729

0 引言

激素具有良好的抗炎、抗过敏和免疫抑制、改善新陈代谢等作用, 在临床中的应用范围日趋扩大, 它对眼部各组织不少病变疗效确切, 在眼科的应用也越来越多, 其带来的副作用逐渐受到人们的关注, 皮质类固醇性高眼压及皮质类固醇性青光眼就是其中之一。任何给药途径(全身给药、滴眼、结膜下注射、球内或球后注射等)均可引起升压反应, 其中以局部点眼最多见, 部分患者出现了青光眼性视神经损害、视野缺损和视力下降, 导致激素性青光眼, 严重者致视力丧失。现将与眼压升高有关的眼局部应用激素的研究现状做一综述。

1 玻璃体腔注射曲安奈德

1995年 Penfold 等^[1]最先将玻璃体腔注射曲安奈德(TA)用于治疗 AMD, 目前 TA 玻璃体腔注射已广泛用于治疗各种增生性、水肿性和血管性疾病^[2]。但并发症亦时有报道, 最常见的是后囊下白内障及眼内压升高^[3]。Audren 等^[4]研究表明, 4mg TA 在人玻璃体中半衰期是 15.4 ± 1.9 d, 最长作用时间 140 ± 17 d。Jonas 等^[5]报道 272 例患者玻璃体腔注射 TA, 治疗后 40.00% 的患者眼压 ≥ 21.00 mmHg, 眼压升高开始于手术后 1wk; 5mo 开始恢复, 9mo 后恢复到基础水平。Smithen 等^[6]对 89 例患者经玻璃体腔注射 TA, 治疗后 40.40% 的患者眼压 ≥ 24.00 mmHg, 眼压升高平均发生在治疗后 100.6d。钱彤等^[7]的观察发现, 有 28.80% 的患者治疗后眼压升高, 眼压升高开始于手术后 1wk ~ 3mo, 7mo 时大部分患者眼压恢复正常。提示我们 TA 玻璃体腔注射治疗后的前 3mo 需密切观察眼压。有个别患者眼压升高发生于治疗后 298d^[5], 甚至注射后 1.5a, 在前房水和硅油中仍可发现 TA 颗粒^[8]。这可能是一些患者治疗后很久仍会发生眼压升高, 且持续 1a 多眼压不下降的原因。提示长期随访也有必要。玻璃体腔注射不同剂量 TA 致眼压升高的比较: 4mg TA 玻璃体腔内注射后, Bakri 等^[8]报道, 48.80% 的患者眼压升高 ≥ 5.00 mmHg, 27.90% 的患者眼压升高 ≥ 10.00 mmHg。眼压升高 ≥ 5.00 mmHg 的发生时间为 4.1wk, 到达峰值时间为 6.6wk。钱彤等^[7]报道有 42.40% 的患者治疗后眼压升高 ≥ 5.00 mmHg。并且还发现, 患者年龄与治疗后眼压升高相关, 年龄越小, 治疗后眼压升高发生率明显增加。手术前高眼压者, 手术后眼压升高差异无显著性, 但手术前基础眼压偏高的患者易发生治疗后高眼压。Jonas 等^[5]使用 20mg TA 玻璃体腔注射后, 眼压升高持续时间约 7 ~ 9mo, 而 2 ~ 8mg TA 玻璃体腔注射后眼压升高持续时间 3 ~ 5mo。也发现低年龄是治疗后眼压升高的重要因素, 发病因素不同, 手术后眼压升高差异无显著性, 但在葡萄膜炎和 RVO 患者眼压有升高趋势。钱彤等^[7]也观察到 RVO 患者治疗后眼压升高发生率明显增加, 分析可能与视网膜静脉血管阻塞, 血液回流不畅, TA 颗粒在眼内存留时间相对较长有关。

2 局部使用激素类滴眼液

自从 1983 年 Trokel 等^[9]首先介绍准分子激光切削角膜, 1988 年 Marshall 等^[10]行准分子激光角膜表面切削术(photorefractive keratectomy, PRK)后, 准分子激光手术在 20 余年的时间内飞跃发展, 目前已成为矫正屈光不正的最常

用的方法。为防止准分子激光术后视力回退及角膜雾状混浊(haze)的产生,术后皮质类固醇眼液滴眼被广泛应用,其引起的并发症越来越引起人们的重视。王秀青等^[11]对LASIK或LASEK的2060例4060眼滴皮质类固醇眼液(1g/L地塞米松及1g/L氟米龙)2~3mo,术后1wk;1,2,3,6mo及1a观察眼压变化,有88例143眼发生了高眼压,发生率为3.5%,其中80.4%为轻度眼压升高,即在21~25mmHg,所有高眼压患者经药物治疗眼压均降至正常。经Logistic回归分析,对眼底C/D值与高眼压相关性观察,发现P值为0.015,OR值为3.071,其他因素均P>0.1。眼底C/D值 ≥ 0.4 者发生皮质类固醇性高眼压的几率是<0.4者的3.071倍。其认为准分子激光角膜屈光术后应用糖皮质激素眼液可引起小部分患者发生皮质类固醇性高眼压,眼底垂直径C/D值与皮质类固醇性高眼压有强相关性, ≥ 0.4 是皮质类固醇性高眼压的高危因素,对眼底C/D值 ≥ 0.4 者术后可酌情减少激素用量和/或加用降眼压药物。张晓峰等^[12]观察1262例近视眼LASIK术后使用1g/L氟甲脱氧泼尼松龙眼液点眼,发现7.4%发生高眼压,其中术后1wk发生率为2.9%,1mo为3.1%,3mo为0.9%,6mo为0.4%。眼压升高主要在术后1mo内(82.6%)。薛丽霞^[13]观察了40例74眼不同疾病,眼局部使用1g/L氟美龙、百力特、10g/L强的松龙致眼压升高患者,用药7~90d,发现眼压升高25~45mmHg,对眼压<40mmHg者,停药3~5d眼压回降至17mmHg以下; ≥ 40 mmHg,停药同时加用降眼压药物治疗,3d后眼压全部降至17mmHg以下,随访1a眼压无升高,视野无损害,少数病例经上述治疗后,眼压下降,但口服药一停眼压又复升,观察3mo,眼压控制不良,视野有损害,最后行手术治疗。

3 发病机制

目前对皮质类固醇性高眼压及皮质类固醇性青光眼(glucocorticoid-induced glaucoma, GIG)的发生机制进行了较为深入的研究,但确切机制仍不十分清楚,Johnson等^[14]通过对皮质类固醇性青光眼患者小梁超微结构观察,发现皮质类固醇性青光眼的小梁网细胞外可见到一种类似基底膜的指纹样排列物质堆积(fused basement membrane, FBM),且与小梁板层基底膜接触,此处无小梁细胞。这种特征性细胞外FBM物质主要位于角巩膜小梁外侧部和邻管组织内侧,而在接近Schlemm管内侧则仅见少量FBM物质。此外,在紧靠Schlemm管内壁下,可见到致密的细微原纤维物质,大多以平行方式排列。这类细微原纤维物质明显增多,甚至可占据细胞外间质的90%,可能引起房水外流受限。另有人认为,皮质类固醇封闭前房角细胞中的溶酶体膜,阻止溶酶体释放玻璃质酸降解酶,从而使小梁组织内玻璃质酸堆集,小梁组织肿胀,房水排出困难,导致眼压升高不一。另一种可能的原因是位于小梁网的内皮细胞具有吞噬功能,有助于清除Schlemm管内房水中的碎片,而皮质类固醇则能抑制小梁网内皮细胞的吞噬功能,导致房水中碎片在Schlemm管内堆积,小梁网的细胞外类似基底膜的指纹样排列物质堆积和Schlemm管内壁下细微原纤维物质的大量堆积,可影响小梁细胞形态、功能及细胞外间质成分,使房水排出障碍而引起眼压升高。此种解释较符合对小梁组织的超微结构观察结果^[14,15]。遗传因素对皮质类固醇致眼压升高的反应已受到人们关注。皮质类固醇致眼压升高与基础眼压及房水流畅系数的高低有关,基础眼压越高,房水流畅系数越低,对皮质类固醇升高眼压的反应越明显^[16],故推论皮质类固醇升高眼压的反应与多因子遗传相关。既往的研究证实,皮质类固醇激素性高眼压、青光眼的发病与用药种类、

方式、时间及剂量有密切关系,用药时间越长,眼压越高,高眼压状态持续时间越长,视神经视野损害越严重,尽早降低眼压、缩短高眼压时间是十分重要的。郑磊等^[17]对在激素性高眼压患者应用药物使眼压降至正常水平后,观察近期及中长期眼压情况,初步了解短时间药物干预后对糖皮质激素性高眼压有何特性影响,结果提示应用药物早期降低眼压可以缩短高眼压状态持续的时间,降低眼压升高的幅度,对防止高眼压引起的青光眼性视神经损害及视野缺损有重要作用,同时也提示应用药物早期降低眼压对修复因皮质类固醇激素引起房水排出系统的病理改变有益。

4 展望

临床观察到停用皮质类固醇后眼压多可降低,表明在激素药理作用消失后,引起的房水排出系统的病理改变在一定程度上是可逆的,其正常功能可逐渐恢复或大部分恢复,能够满足维持正常眼压的房水排出能力,眼压恢复正常的时间除与药物的半衰期有关外,还与房水排出系统病理改变的程度、小梁网功能可逆性恢复的程度有关,也就是说皮质类固醇激素引起的病理改变,没有达到不可逆损害的程度,然而需要多长时间才能恢复到相对正常的功能状态、影响这种可逆的病理改变恢复小梁网功能的因素有哪些尚不清楚,使用降眼压药物迅速使眼压降至正常,对修复因皮质类固醇激素引起的病理改变有无帮助还需要大量的临床研究与观察。

参考文献

- 1 Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: a pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23(4):293-298
- 2 王景昭. 黄斑水肿的药物和手术治疗. *中华眼底病杂志* 2004;20:316-319
- 3 Gmies MC, kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology* 2005;112:139-143
- 4 Audren F, Tod M, Massion P, et al. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3435-3441
- 5 Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2005;112(4):593-598
- 6 Smithen LM, Ober MD, Maranan L, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:740-743
- 7 钱彤, 黎晓新. 玻璃体腔注射曲安奈德后的眼压改变. *中华眼底病杂志* 2007;23(2):115-117
- 8 Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:386-390
- 9 Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983;96:710-715
- 10 Marshall J, Trokel SL, Rothery S. Long-term healing of the central cornea after photorefractive keratectomy using an excimer laser. *Ophthalmology* 1988;95:1411-1421
- 11 王秀青, 翟军印. 准分子激光角膜屈光术后皮质类固醇性高眼压临床相关因素分析. *中国实用眼科杂志* 2007;25(9):983-985
- 12 张晓峰, 李龙标. 近视眼准分子激光原位角膜磨镶术后皮质类固醇性高眼压. *江苏医药* 2007;33(3):229-230
- 13 薛丽霞. 40例糖皮质激素性青光眼临床分析. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2004;4(5):319
- 14 Johnson D, Gottanka J, Flugel C, et al. Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 1997;115:375-383
- 15 陈祖基. 实用眼科药理学. 北京: 中国科学技术出版社 1993:236-245
- 16 李凤鸣. 眼科全书. 北京: 人民卫生出版社 1997:1932-1933
- 17 郑磊, 张建华. 准分子激光屈光性角膜手术后激素性高眼压药物干预后的眼压观察. *眼科新进展* 2008;28(8):620-622