

原发性开角型青光眼治疗进展

任霞,贺经,冯延琴

作者单位:(716000)中国陕西省延安市,延安大学附属医院眼科
作者简介:任霞,女,在读硕士研究生。
通讯作者:贺经,男,毕业于延安大学,副教授,主任医师,主任,
陕西省眼科学会常委,研究方向:白内障。hejing5828@163.com
收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-02-18

Progress on diagnosis and treatment of primary open angle glaucoma

Xia Ren, Jing He, Yan-Qin Feng

Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jing He. Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. hejing5828@163.com

Received:2015-11-17 Accepted:2016-02-18

Abstract

• As past epidemiological results show, in addition to cataract, glaucoma is the second major cause of blindness in the world. Among them, primary open angle glaucoma is with high incidence, low and unobvious development. Its cause and pathogenesis is complex and diverse. In the early stage, most patients have no obvious symptoms. Most of them have entered middle or late stage when they visit the doctor and the visual impairment is irreversible, which extremely harm the family and the society. Therefore, early detection and treatment is the first priority to prevent further damage to visual function in patients with glaucoma. In recent years, with the proportion of the disease increasing year by year, new methods of diagnosis and treatment is one after another. But whether in early or late stage, reducing the intraocular pressure (IOP), keeping it in the target IOP range and delaying the visual impairment are still the ultimate goal of treatments. This test will be a summary of the diagnosis and treatment of primary open angle glaucoma based on the relevant literature in recent years.

• KEYWORDS: primary; open angle glaucoma; current situation of diagnosis and treatment

Citation: Ren X, He J, Feng YQ. Progress on diagnosis and treatment of primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(3):458-461

摘要

既往流行病学结果证明,除白内障以外,青光眼是世界第二大主要的致盲眼病,其中原发性开角型青光眼发病率

高,发病机制复杂多样,且发展缓慢,病情隐匿,早期大多数无明显症状,大多数患者就诊时已进入中晚期,出现了不可逆的视功能损伤,对家庭、社会危害极大。因此,早发现、早治疗,防止视功能的进一步损伤是开角型青光眼防治的重中之重。近年来该患病率在临床上所占的比例逐年上升,相应的诊断及治疗的新方法层出不穷。然而不论早期或是中晚期患者,降低眼压、将眼压控制在目标眼压范围,延缓视功能损害依旧是治疗的最终目标,本文将近年来对原发性青光眼的诊疗现状及进展做一综述。

关键词:原发性;开角型青光眼;诊疗现状

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.3.13

引用:任霞,贺经,冯延琴.原发性开角型青光眼治疗进展.国际眼科杂志 2016;16(3):458-461

0 引言

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)在世界范围内占青光眼患者的70%^[1]。我国学者对世界各国文献综述显示^[2],到2020年青光眼人数将增加到7960万,其中74%是POAG,中国地区青光眼患者将为600万。多项数据显示,开角型青光眼发病率呈现逐年增加的趋势,可能与医疗知识的普及、青光眼诊疗水平提高等有关。在“邯郸眼病研究”中约91%原发性开角型青光眼患者初次筛查时眼压低于21mmHg^[3],进一步24h眼压曲线检查,83%患者峰值眼压低于21mmHg^[4],即为正常眼压性青光眼。从这些数字可以看出,青光眼患病大国,其中原发性开角型青光眼患病率高,且早期不易检出,对家庭和社会造成沉重的经济负担,防治青光眼任重道远^[4-5]。

1 开角型青光眼的病因和发病机制及危险因素

不同时期的学者在解释开角型青光眼的视神经损伤机制时,提出了血管学说、单纯机械压力学说、免疫学说,此外遗传因素、神经营养因子因素、高度近视、全身系统疾病等都有可能致青光眼的视神经的损伤,但其具体机制尚不明确,还有待探究^[6]。如国内外研究^[7-8]显示,正常眼压性青光眼患者的球后血流动力学较正常者降低,因此认为血管性缺血因素在青光眼的形成中具有重要作用;调查认为POAG患者血细胞因子IL-4、IL-6、IL-12与正常人群存在明显差异,说明POAG患者伴有免疫功能异常,但需要进一步证实^[9]。近视(尤其是高度近视)是除去高眼压外青光眼(尤其是开角型青光眼)的又一独立危险因素,这可能与巩膜结构重塑影响到小梁网、Schlemm管等房角结构的改变,导致房水流出受阻眼压升高,从而增加了患青光眼的风险^[10];最近几年越来越多学者的研究结果显示,基因的变异及遗传(尤其是已确认的MYOC、CAV1/CAV2、OPTN、WDR36等基因)在原发性开角型青光眼的发生和发展过程中起非常重要的作^[11]。除上述因

素外,多种因素如年龄、性别、种族及全身系统疾病与 POAG 也有一定关系,女患者精神紧张程度,血压水平,遗传因素均有相关性,但与绝经年龄无关性^[12]。此外,临床上,部分开角型青光眼患者眼压随睡眠情况及情绪的不同出现波动,因此睡眠及情绪在 POAG 的发生及发展中具有一定作用。Seo 等^[13]研究证明侧卧位时较低的头位能够使开角型青光眼患者眼压显著升高,卧位时,适当调整枕头高度能够降低患者眼压。Zeng 等^[14]通过研究证实,幽门螺杆菌感染与开角型青光眼具有显著正相关性。既往认为高眼压是引起青光眼视神经损害的主要因素,我们常发现虽然青光眼患者眼压得到有效控制,但是视野依然继续恶化,开角型青光眼患者中 80%~90% 为眼压处于正常范围内的“正常眼压青光眼”^[15],因此这种理论无法合理解释其发病机制。2006 年,王宁利等提出跨筛板压力差学说,该理论认为筛板前后的眼内压与颅内压之间的压力差增大,导致了视神经的损害,并通过临床、动物模型及流行病学研究得到证实,当筛板前的眼压较高时,筛板压力差增大,增大的筛板压力差可能在生物力学上使筛板发生后凹畸变,导致视神经损害^[16]。王宁利等还提出“毛细血管密度变化与跨筛板压力梯度的转移”,引起国际眼科界广泛关注。该理论将在后续研究中得到进一步证实。

2 原发性开角型青光眼的诊断

既往认为视野检查为 POAG 诊断的“金标准”,青光眼性视神经损伤往往以水平线界(颞下方神经纤维往往最先受累,对应鼻上方视野往往最早呈现弓形缺损)。但在近年来研究认为,视野出现异常之前已经存在视网膜结构及功能的异常,比如视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度和视盘形态的改变以及视网膜节细胞功能的改变。有报道显示常规视野出现异常改变前有 30%~50% 的视网膜神经节细胞已经丢失^[17]。因此,研究认为青光眼早期,评估黄斑区节细胞丢失及黄斑区视网膜神经纤维层厚度对于青光眼的诊断具有重要意义。但许多研究显示其诊断的敏感度和特异度方面却远远低于传统的视盘周围神经纤维层厚度测量^[18-20]。因此,青光眼的精确诊断必须依赖于 OCT 对黄斑区视网膜的内部层次测量。近年来随着高分辨率相干光断层扫描(Cirrus-HDOCT)的出现,直接测量节细胞层加内丛状层(GC+IPL)成为可能,在筛查早期青光眼时,同时参考节细胞层加内丛状层(GCIPL)各参数和最小值更有意义^[21]。在第六次世界眼科大会上,有国外的几名专家报道:用 OCT 检查筛板结构和黄斑损害,从而来区分是青光眼引起的损害还是其他疾病引起的损害,青光眼导致的神经缺损和视野损害,常伴有筛板结构的损害,这对临床诊断来说很有帮助。目前,随着对于青光眼研究的不断深入,人们还逐渐认识到青光眼并不仅仅是一种眼部疾病,青光眼性神经损害可能包括视觉皮层在内的整个视觉通路,研究证明外侧膝状体神经元的萎缩改变早于视网膜神经纤维的丢失^[21]。以上理论在探索 POAG 发病机制的同时,有望为青光眼诊断提供新方法。

3 开角型青光眼的干预及治疗进展

青光眼的过程可以分为四个阶段;(1)临床前期(微观病理变化):从正常到视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)损害阶段;(2)临床功能代偿期(视野受损前青光眼):有可以检出的形态学变,但没有功能改变;(3)临床症状前期:进一步检查可以有功能检查异常,

但没有主观感觉症状;(4)临床表现期:在发展可出现视觉功能影响症状,形态和功能损害均明显。对于已经确诊的早期开角型青光眼,治疗最终目标是将眼压控制在一定范围内,使视野及视神经损害不再发生进一步恶化,这一眼压范围的上限即为目标眼压。然而目标眼压具有个体差异性,没有一个目标眼压适合所有人,目标眼压的设定需要考虑多方面因素,主要包括:(1)青光眼疾病的严重程度及分级:诊断时青光眼性损害越重,设定的目标眼压值越低。(2)治疗前的眼压值:治疗前眼压值越低,设定的目标眼压值越低。(3)是否存在其他危险因素,如年龄、青光眼家族史、中央角膜厚度、剥脱综合征、糖尿病、高血压、视乳头出血、眼部血流状况和眼部灌注压等。(4)随访中青光眼的进展速度:进展比较快的患眼,目标眼压应设定的越低。(5)现有年龄和预期寿命:年轻的患者,设定的目标眼压值更低。(6)患者的视觉要求。现在认为,对于早期青光眼患者,目标眼压 $\leq 18\text{mmHg}$;对于进展期患者,目标眼压为 $\leq 16\text{mmHg}$;晚期患者 $\leq 12\text{mmHg}$ 。除此之外,Naito 等证明,随访中减少眼压波动能够显著降低 POAG 患者的视野损害^[22]。王宁利等在跨筛板压力差学说基础上提出开角型青光眼分类新体系,并提出相应治疗方案:对于高眼压症患者只要其跨筛板压力差正常,则无需降眼压治疗^[21];对于正常眼压青光眼伴颅内压偏低患者,需要在进一步降低眼压的同时给予升高颅内压的治疗(束缚带、改变饮食结构、提高 BMI 等);对眼压控制达到靶眼压水平但跨筛板压力差仍然大的速进型患者,给予降低眼压和升高颅内压的治疗措施。通过平衡跨筛板压力差的治疗新方案,制止了开角型青光眼患者病情继续恶化,解决了正常眼压青光眼无有效治疗手段、高眼压症过度治疗的临床问题。对于单纯眼压增高造成跨筛板压力差增大的患者而言,降低眼压仍然是主要的治疗方法。研究证实,每降低 1mmHg 眼压,就可以将视野的损害降低 10%~13%。目前,降低眼压的方式依旧是保守治疗和手术治疗。但随着研究的深入及科学技术的发展,无论是保守治疗或手术治疗,新方法不断涌现。传统的药物治疗在青光眼的治疗中依然有着不可替代的作用。研究证明^[23],在用于开角型青光眼时拉坦前列腺素能够稳定有效地降低 24h 眼压;噻吗洛尔对 24h 平均眼压和白天眼压的降低作用与拉坦前列腺素相当,但 24h 眼压波动大,夜间眼压峰值高;布林佐胺对夜间眼压峰值的降低作用与拉坦前列腺素相当。国际青光眼指南和中国青光眼专家共识均推荐前列腺素类药物为 POAG 的一线治疗药物,并且是单独用药的首选。如一种药物控制眼压效果不佳需联合用药,则选用复方制剂。有研究认为布林佐胺联合噻吗心安治疗开角型青光眼降眼压作用强,效果稳定,不良反应小,因此,认为布林佐胺联合噻吗心安是治疗开角型青光眼的首选治疗方案,值得临床推广应用^[24]。还有研究认为,前列腺素类药物与噻吗洛尔固定联合制剂因疗效确切,逐渐被我国眼科医师及青光眼患者所接受,其中贝美前列腺素与噻吗洛尔的固定合剂优于其他前列腺素衍生物与噻吗洛尔合剂,然而两者之间降眼压效果对比的优劣性还需进一步研究证实。Bacharach 等研究证实固定剂量的 AR-13324(Rho 辅酶抑制剂和去甲肾上腺素转运抑制剂)与拉坦前列腺素合用较其单用可显著降低开角型青光眼患者眼压^[25]。Majeed 等研究证实,1% 毛喉素(forskolin)滴眼液降压效果确切,对于开角型青光眼安全

有效,在青光眼合并哮喘的患者中可以安全有效替代 β 受体阻滞剂^[26]。视神经保护药物 Ca^{2+} 通道阻滞剂、神经营养因子、谷氨酸拮抗剂、NO合酶抑制剂、抗氧化剂等,在青光眼视神经保护中有一定作用,然而这类药物大都处于试验阶段,还未广泛应用于临床,除 Ca^{2+} 通道阻滞剂的视神经保护中的作用已被证实。王宁利等还通过进一步研究发现分子伴侣TMAO和低温治疗能够逆转MYOC基因突变导致的异常蛋白积聚,这可能成为未来MYOC基因突变型青光眼的研究靶点,对于非MYOC基因突变型青光眼,白细胞介素-1(interleukin, IL-1)、细胞骨架松弛剂具有良好的降眼压效果,IL-1的降眼压效果超过已知的所有降眼压药物,此项发现已获得国家发明专利,并已经转让^[27]。Urzuu等^[28]发现LASIK术中使用真空吸引能够使眼压下降,并据此发明了真空小梁成形(PNT)的无创青光眼治疗系统,近年来PNT在开角型青光眼中的降眼压效果已得到一致认可,并广泛应用于临床,为POAG患者,特别是用药依从性差、或应用多种药物后眼压仍控制不理想、畏惧手术的患者,提供了一种新的治疗手段。虽然很多证据证实采用保守方法治疗青光眼,对于早期青光眼患者效果明显,但对于中晚期,保守治疗并不能将眼压平稳控制在目标眼压范围内或不能控制病情进展,故目前手术疗法依旧是开角型青光眼中晚期的主要疗法。小梁切除术和青光眼引流阀植入术目前仍是治疗青光眼最常用、最有效的手术方式。改良小梁切除术能够较好地控制眼压,提高手术成功率,进一步提高手术效果,降低术后并发症发生率。王宁利等^[29]研究证明非穿透性小梁切除术(NPTS)较MT(改良小梁切除)可能有效减少青光眼术后严重并发症的发生率,但是与MT相比减少并发症所花费的成本高。睫状体冷凝术疗效不稳定,术后并发症多,不宜用于有视力眼。赵光明等^[30]认为选择性激光小梁成形术(SLT)较单纯药物治疗能够明显降低POAG眼压。虽然滤过性手术经过100多年不断发展,疗效与安全性不断提高,目前仍然是最常用的手术方式,但该术式仍存在对眼内组织干扰大、手术操作要求较高、术后并发症较多等诸多缺陷。因而,近年来新的手术方式不断涌现。近年新出现的Ex-press引流器植入术在设计理念上又有较大的创新,在临床运用上显示了一定的优势,适应证仍然是原发性开角型青光眼,但国内尚未广泛运用,与小梁切除术相比Ex-press也有相应的缺点,如价格相对较高,不能适用于所有类型青光眼;且存在引流器腐蚀、移位脱位、以及引流器内腔堵塞等并发症,同时滤过泡相关的风险依旧存在^[31]。与Ahmed青光眼引流阀比较^[32],Ex-press植入物体积小,对眼部肌肉和周围组织影响小,无术后复视、斜视现象;减少了滤过通道堵塞的发生率,但由于没有阀门结构,滤过过畅(尤其P200型),术后早期出现低眼压、浅前房等并发症的可能性较大,而Ahmed为代表的引流阀则为文丘里泵机制,减少了术后低眼压及浅前方的发生。因此对于不同的患者,Ex-press引流钉与Ahmed青光眼引流阀各有优劣。虽然这两种手术方式降眼压效果明确,但术中及术后并发症较多,术后低眼压、浅前方、眼压失控等并发症仍是关注重点,且有患者依旧长期受到滤过泡相关并发症的困扰。近几年来,不断有关于新型青光眼微创手术(micro-invasive glaucoma surgery, MIGS)的报道,该领域已成为青光眼治疗研究和发展的新热点之一。青光眼超微手术均为内路微小切口,创伤小、降眼压效果良好、安

全性高、术后恢复快(内路切口是指手术仅采用角膜切口,避免结膜切口)。术者能够直观地观察到房角各解剖结构,准确地选择房角操作部位以及房水引流物的植入部位,更有利于术者同时合并完成白内障手术等操作,患者术后恢复较快,术中及术后能够更好地维持前房形态,提高了手术的安全性。一些研究表明,青光眼超微手术可以使眼压中等程度下降,但是其降眼压的效果最终需进一步证实。适用于开角型青光眼超微手术可以分为两类:(1)通过作用于传统小梁网通路,增加房水外流从而达到降低眼压目的,包括:小梁消融术、准分子激光小梁切开术(ELT)、Trabecular micro-bypass stent(iStent植入)、Fugo blade房角切开术;(2)作用于葡萄膜巩膜途径,增加房水外流,从而达到降眼压的目的,包括CyPass(suprachoroidal) microstent(CyPass引流器植入)、GMS、Hydrus Schlemm canal scaffold(Hydrus Schlemm管支架)^[33]。国内李朝辉等开展开角型青光眼激光辅助下外层Schlemm管消融手术(CLASS术),术后眼压下降至8mmHg。与传统小梁切除术相比,CLASS手术在激光消融的同时完成止血,有效缩短手术时间,降低术后浅前房及瘢痕化发生率,为开角型青光眼治疗带来新希望。尽管如此,目前国内就青光眼微创手术的实践十分有限,除小梁消融术及Trabecular micro-bypassstent是目前研究较为成熟的手术方式外,很多手术方式尚处于初期临床试验阶段,如Hydrus schlemm canal scaffold。但随着中国开角型青光眼患者检出率不断增高,微创手术以降眼压效果好、手术创伤小、安全性高等优点将成为青光眼手术发展的方向,是未来几十年青光眼研究的热点之一。

参考文献

- 1 Beidoe G, Mousa SA. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions. *Clin Ophthalmol* 2012;6(1):699-707
- 2 汪俊,崔巍.我国原发性青光眼流行病学研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(4):667-670
- 3 Liang YB, Friedman DS, Zhou Q, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in a rural adult chinese population:the handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8250-8257
- 4 徐亮,陈建华,李建军,等.北京农村及城市特定人群原发性开角型青光眼的患病率调查及其筛查方法评价. *中华眼科杂志* 2004;40(11):726-732
- 5 徐亮.青光眼筛查是否必要和可行? *中华眼科杂志* 2003;39(8):454-456
- 6 黄春玲.青光眼视神经损伤发病机制的研究进展. *右江医学学报* 2014;1(1):97-99
- 7 Huber K, Plange N, Arend O, et al. Colour Doppler imaging in normal pressure glaucoma patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223(2):156-160
- 8 王禹燕,郑燕林,黄珍珍,等.正常眼压性青光眼. *国际眼科杂志* 2006;6(4):833-836
- 9 姜艳碧,胡敏.原发性开角型青光眼视神经损伤不同阶段血清细胞因子水平分析及临床意义. *湖南医学院学报* 2014;20(4):561-563
- 10 筱荣,刘伟.重视高度近视合并闭角型青光眼. *眼科新进展* 2005;35(5):401-403
- 11 艾力江·艾尔肯,具尔提·哈第尔.原发性开角型青光眼的相关基因研究进展. *国际眼科杂志* 2014;14(4):651-653
- 12 杨庆国,王平,岳军,等.女性原发性开角型青光眼发病的危险因素分析. *现代预防医学* 2015;10(42):1910-1913
- 13 Seo H, Yoo C, Lee TE, et al. Head position and intraocular pressure in the lateral decubitus position. *Optom Vis Sci* 2015;92(1):95-101
- 14 Zeng J, Liu H, Liu X, et al. The relationship between helicobacter

pylori infection and open angle glaucoma: A Meta - Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5238-5245

15 亚辰,孙明明,张忠志,等. 正常眼压下限的正常眼压性青光眼的临床治疗. *中国实用眼科杂志* 2013;31(3):358-361

16 吴文文,唐莉. 低眼压与正常眼压性青光眼的关系. *眼科新进展* 2015;35(4):390-392

17 Kerrigan - Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, *et al.* Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-748

18 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, *et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):44-55

19 Leung CKS, Chan WM, Yung WH, *et al.* Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112(3):391-400

20 Wollstein G, Schuman JS, Price LL, *et al.* Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;138(2):218-225

21 Kitsos G, Zikou AK, Bagli E, *et al.* Conventional MRI and magnetisation transfer imaging of the brain and optic pathway in primary open-angle glaucoma. *Br J Radiol* 2009;82(983):896-900

22 杨迪亚,王宁利. 原发性开角型青光眼新防治技术的建立及应用. *首都医科大学学报* 2015;36(1):1-6

23 Naito T, Yoshikawa K, Mizoue S, *et al.* Relationship between

progression of visual field defect and intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2015;9(13):73-78

24 丁白莲,白瑞. 不同抗青光眼眼药对开角型青光眼 24 小时眼压的影响. *西部眼科* 2015;27(3):438-440

25 梁勇,董新玲. 布林佐胺联合噻吗心安治疗开角型青光眼的临床研究. *中国现代应用药学* 2010;2(13):1243-1244

26 Lewis RA, Levy B, Ramirez N, *et al.* Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double - masked, 28 - day, randomised, controlled study in patients with open - angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2015

27 Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, *et al.* Efficacy and safety of 1% forskolin eye drops in open angle glaucoma - An open label study. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(3):197-200

28 Urzua GA, Bores LD, Livecchi JT. Pneumatic trabeculoplasty - A new method to treat primary open-angle glaucoma and reduce the number of concomitant medications. *Ann Ophthalmol* 2005;37(1):37-46

39 王宁利,梁远波. 非穿透小梁手术的术后早期并发症及成本-效果分析. *中华眼科杂志* 2005;7(6):196-199

30 赵光明,赵平. 选择性激光小梁成形术治疗硅油填充继发青光眼疗效观察. *中国实用眼科杂志* 2014;7(6):167-169

31 韩光杰,周和政. Ex-PRESS 引流器植入术治疗青光眼研究进展. *眼科新进展* 2015;35(2):194-196

32 韩光杰,周和政,张文强,等. Ex-PRESS 引流钉植入术与小梁切除术治疗开角型青光眼的早期疗效比较. *眼科新进展* 2014;34(8):758-760

33 辛晨,汪军,刘广峰,等. 青光眼微创手术进展. *眼科新进展* 2015;35(1):92-97