

原发性开角型青光眼与 24h 眼压及眼灌注压的研究进展

汝佳丽, 李金瑛

作者单位: (518036) 中国广东省深圳市, 安徽医科大学附属北京
大学深圳医院 北京大学深圳医院

作者简介: 汝佳丽, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 李金瑛, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 眼科主任,
研究方向: 白内障、青光眼。 ljj951019@163.com

收稿日期: 2016-01-18 修回日期: 2016-05-10

Research progress of primary open angle glaucoma, 24h intraocular pressure and ocular perfusion pressure

Jia-Li Ru, Jin-Ying Li

The Affiliated Peking University Shenzhen Hospital of Anhui Medical
University, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen
518036, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin-Ying Li. The Affiliated Peking University
Shenzhen Hospital of Anhui Medical University, Peking University
Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China.
ljj951019@163.com

Received: 2016-01-18 Accepted: 2016-05-10

Abstract

• Primary open angle glaucoma (POAG) is one of the eye diseases which can lead to blindness. The early symptom of POAG is unobvious, however, it will result in irreversible optic nerve damage and visual field defect with the disease progress. As an index for diagnosing and evaluating the therapeutic effect of POAG, intraocular pressure (IOP) is simple and important. Clinically, although some treated patients have a target IOP at clinic time, the optic nerve damage still get worse. Researches indicate that higher nocturnal IOP and 24h IOP variation and lower nocturnal ocular perfusion pressure (OPP) may be the reasons for this phenomenon. The following essay will give an overview of POAG, IOP and OPP according to the relevant literatures so that we can have a better understanding.

• **KEYWORDS:** primary open angle glaucoma; 24h intraocular pressure; ocular perfusion pressure

Citation: Ru JL, Li JY. Research progress of primary open angle glaucoma, 24h intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(6):1067-1070

摘要

原发性开角型青光眼是一类早期无明显临床症状, 但随病情进展将导致不可逆的视神经损害及视野缺损的致盲性眼病。眼压是原发性开角型青光眼诊断及评定治疗效果的简单而又重要的指标。临床上, 一些治疗中的原发性开角型青光眼患者白天就诊时间所测眼压已达靶眼压, 但视神经损害却仍在进展, 研究表明可能与夜间眼压的升高、24h 较大的眼压波动及夜间眼灌注压的降低有关。因此, 我们对原发性开角型青光眼与眼压及眼灌注压波动的相关文献予以综述, 以更好的理解三者之间的关系。

关键词: 原发性开角型青光眼; 24h 眼压; 眼灌注压

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.6.16

引用: 汝佳丽, 李金瑛. 原发性开角型青光眼与 24h 眼压及眼灌注压的研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(6):1067-1070

0 引言

原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 为一种发病隐匿, 临床上以特征性视神经不可逆损害及视野缺损为主要表现的慢性病。多年的研究证实, 高血压是导致 POAG 发生发展的重要危险因素^[1-2], 眼压的降低可延缓青光眼的发展^[3-4]。POAG 患者临床治疗目标是将眼压降至可阻止或延缓视神经损害进展的靶眼压, 而在治疗随诊中一些已降至靶眼压的患者视神经损害及视野缺损仍在进展。由此, 就诊时间以外的眼压监测开始被越来越多地开展, 研究结果显示夜间眼压的升高、24h 较大的眼压波动幅度及较低的眼灌注压可能与 POAG 患者病情进展有关^[1,5]。

1 24h 眼压

诸如人体的体温、血压、激素的分泌水平有昼夜节律一样, 眼压也存在着昼夜节律^[6]。24h 内眼压处于不断变动中, 日间就诊时的眼压难以反映真实的眼压状态。24h 眼压测量及研究将对临床个体化用药及随诊等均有重要意义。

1.1 健康人眼压节律 通过正常人的眼压节律研究发现波动规律, 将对临床上可疑青光眼患者的诊断、POAG 与正常眼压性青光眼 (normal-tension glaucoma, NTG) 的鉴别有一定的指导意义。肖明等^[7]对 83 名健康人 (平均年龄 48±17 岁) 行 24h 坐位眼压监测示, 24h 眼压呈昼低夜高趋势, 近 60% 受试者峰值眼压出现在门诊就诊时间以外。Agnifili 等^[8]则通过角膜接触镜传感器对 10 名健康人 (平均年龄 67.3±5.1 岁) 进行了 24h 连续眼压监测, 结果亦显示了眼压的昼低夜高节律, 且 70% 的峰值出现在凌晨 05:00 左右。连续眼压监测可提供更详细的眼压波动

数据,但数据可靠性还有待证实。目前大多数研究均支持健康人夜间眼压峰值,由于样本选择、测量方法及工具的不同使得眼压波动的规律及峰值出现时间段难以得出一致的结论,但这也提示临床工作者需重视办公时间以外的眼压监测及研究。

1.2 POAG 患者眼压节律 关于 POAG 患者的眼压节律研究已开展多年。Quaranta 等^[9]对 27 例初诊的 POAG 患者行基线及分别应用多种降眼压药 6wk 后(每种降眼压药间经过 4wk 洗脱)的习惯性体位眼压监测,结果示用药前 04:00~10:00 均值眼压明显高于其他时间段,用药后的各时间段眼压值均较前减少,眼压峰值仍多见于上午 06:00~10:00。我国研究者对初诊未治疗的 POAG 患者实行 24h 坐位眼压测量后亦提出,约 3/4 的受试者眼压峰值出现在 06:00~10:00^[10]。同样为 24h 坐位眼压监测,肖明等^[11]研究则显示约 2/3 的初诊未治疗的 POAG 患者峰值出现在凌晨 00:00~06:00。Agnifili 等^[8]对治疗中的 POAG 患者进行连续性眼压测量,指出 POAG 患者具有同前述健康人相似的夜间高峰及眼压节律。尽管各研究方法、测量工具等方面的差异,结果却均提示 POAG 患者 24h 眼压峰值多出现于非办公时间。夜间人体的激素分泌、睡眠状态或睡眠时体位等因素可能与夜间眼压的升高有关,具体原因虽不明,夜间眼压监测仍不容忽视。通过 24h 眼压的节律监测,我们期望结合眼压峰值出现时间、药物血药浓度达峰时间实现个体化给药,从而更好地控制病情。傅钰仙等^[12]对 POAG 患者行基础 24h 眼压监测后行个体化给药,并分别于 3、6mo 后再次行 24h 眼压测量,结果示用药后的平均眼压及眼压波动幅度均较基线水平下降,表明了 24h 眼压测量指导临床治疗的可行性。

临床中为每 1 例患者均实行 24h 眼压监测将消耗大量的人力物力,有研究者们试图通过日间眼压来推导夜间峰值眼压。如 Mosaed 等^[13]即通过对初诊未行治疗的 POAG 患者行习惯性体位眼压监测,由日夜间眼压相关性得出公式:夜间峰值眼压=12.04±0.616×办公时间坐位平均眼压或夜间峰值眼压=5.98±0.616×办公时间卧位平均眼压,且卧位的关联性大于坐位。我国亦有研究支持日间眼压与夜间峰值眼压的相关性^[14]。相关研究可进一步开展以验证公式的可行性,或根据已有临床数据推导出更为精确地公式。

1.3 NTG 患者眼压节律 根据最新的专家共识,POAG 有三种类型:高血压型(POAG),正常眼压型(NTG)与高眼压症(ocular hypertension, OHT)^[15]。在 POAG 与 NTG 的诊断中,两者的差别仅是眼压的高低,当非办公时间眼压大于 22mmHg 而未被测得时,即会造成 NTG 的误诊。临床中确有误诊案例,如肖明等^[11]对 131 例未经治疗的 NTG 患者行 24h 坐位眼压监测后发现近 2/3 的患者峰值眼压出现门诊就诊时间以外,并且 29.9% 的患者应诊断为 POAG。国外亦有类似报道,在 Renard 等^[16]的研究中亦有部分 NTG 患者峰值眼压出现在夜间,同时有 18.5% 的患者应诊断为 POAG。也有 NTG 患者日夜间眼压无明显统计学差异的阴性结果^[17]。不同的研究结果可能与不

同的测量工具、受试者的年龄及全身状况等众多因素有关。夜间高眼压除了导致误诊问题外,更重要的是高眼压所引起的病情进展。期待未来有更多更系统的研究去完善 NTG 的诊断及诊疗问题。

1.4 高眼压症 患者眼压节律高眼压症定义为眼压大于正常值,但其他眼部检查如视野、视神经纤维层厚度等均无异常。大部分情况下,OHT 患者的病情进展呈良性过程,然而也有部分患者眼压会升高,甚至出现 POAG 的表现^[18],因此,临床中我们亦应重视 OHT 患者的眼压、视盘、视野及视神经纤维层厚度的定期随诊。关于 OHT 患者的眼压节律方面,近期国内外相关研究较少。我们在做 24h 眼压测量研究时,对 11 例 22 眼 OHT 患者也进行了 24h 习惯性体位眼压监测,结果示 OHT 患者平均眼压峰值出现于凌晨 02:00,谷值则出现于晚上 22:00,习惯性体位下 OHT 患者的眼压均值亦呈现出昼低夜高的趋势。此外,相较于正常人,OHT 患者具有更大的 24h 眼压波动,差异有统计学意义。由于较高的眼压及较大的眼压波动均为 POAG 发生发展的危险因素,因此,临床应注重 OHT 患者的随诊工作,如有视野等检查结果的异常应及时干预。

1.5 体位与眼压 对眼压节律原因的探索中,体位因素被研究者们广泛研究。韦金孺等^[19]在对 20 例未用药或经洗脱的 POAG 患者的研究中即发现,平卧位 25min 内眼压较坐位平均升高 4.85mmHg。目前多数测量均是卧位 5~10min,韦金孺等的研究最多 25min,卧位 1h 或更长时间内眼压的变化情况亦未可知。此外,尚有研究表明 POAG 患者侧卧位时双眼眼压有显著的不对称性,并且低位眼压较平卧时的升高有统计学意义,而高位眼无明显变化,提出侧卧位时的眼压不对称可能与 POAG 患者视野缺损进展的不对称性相关^[20-21]。由侧卧位所引起的眼压不对称性或可指导临床患者采用合理的体位从而减缓病情的进展。侧卧位时颈静脉受压可能引起上巩膜静脉压增高,从而导致眼压的升高,重力因素也可能参与其中,具体的机制有待进一步阐明^[22]。上述侧卧位研究均是日间进行,不能反映夜间的真实状态,另外侧卧位是否与眼压的不对称性相关,这种不对称性是否又与 POAG 患者病情不对称性相关均需进一步探索。

1.6 POAG 患者眼压波动 较大的眼压波动与青光眼进展相关的观点已为多数研究者接受。与健康人相比,POAG 患者具有更大的眼压波动^[8]。较大的眼压波动将加重青光眼患者病情,Hung 等^[1]即指出眼压波动值每增加 1mmHg,POAG 进展风险将增加 16.5%。我国一项回顾性研究中,研究者将 POAG 患者分为两组:视神经损害进展组及未进展组,在对比眼压波动后发现前者(2.87±1.29mmHg)明显大于后者(2.11±0.94mmHg)^[23]。较大的眼压波动可使视网膜血流减少,导致视神经的缺血缺氧,加重 POAG 患者病情进展^[24]。此外,近期有研究者提出持续的高眼压波动可引起小梁网结构的改变,从而引起房水引流不畅,加重青光眼进展^[25]。小梁网结构相关研究目前未检索到更多,但可作为青光眼发病机制及治疗的

研究方向。尽管眼压波动的作用机制尚未明确,降低眼压波动依然是研究者继续研究的方向及临床治疗目标。

1.7 24h 眼压的可重复性 眼压节律的存在已被大多数研究所支持,然而,却有研究称 24h 眼压不具有很好的重复性,Realini 等^[26]对 47 例治疗中的 POAG 患者行日间(08:00~20:00)眼压测量,1wk 后重复 1 次,测量结果显示单次日间眼压测量不能反映短期内眼压的变化。Song 等^[27]则对 10 名健康年轻人行每周 1 次、连续 5wk 的 24h 眼压测量,结果仍支持无重复性。日间测量中,Hatanaka 等^[28]研究却支持重复性,该研究以未治疗的 POAG 及高血压患者为研究对象,行连续两天日间(08:00~16:00)监测。Hatanaka 的研究仅测量了日间眼压,夜间是否仍具重复性尚未知。艾华^[29]对 30 例治疗中的 POAG 患者分别行 24h 眼压集中描计(1d 内 8 个时间点)及分散描计(8d 内 8 个时间点),结果示两种方法的结果有良好的相似性,这也印证了眼压节律的可重复性。以上研究方法、受试对象的选择及研究结果均存在差异,暂不能得出眼压节律是否可重复的结论。鉴于重复性的重要性,临床工作者有必要开展更多的研究以得出可靠的结论。

2 眼灌注压

良好的血流灌注是维持组织器官功能正常的必要条件。灌注压定义为动静脉压差,在眼部静脉压约等于 IOP,平均眼灌注压(mean ocular perfusion pressure, MOPP)= $2/3$ 平均动脉压(mean artery pressure, MAP)-IOP, MAP=舒张压+ $1/3$ (收缩压-舒张压)^[30];收缩期眼灌注压(systolic ocular perfusion pressure, SOPP)=收缩压-IOP;舒张期眼灌注压(diastolic ocular perfusion pressure, DOPP)=舒张压-IOP。由公式可看出,眼压升高或血压降低都将使 MOPP 减少,在视乳头处即可能引起视神经缺血缺氧,从而引起或加重 POAG 患者视野的缺损。

临床多项研究亦显示 OPP 的减少与 POAG 进展相关,如在一项新加坡马来人的大样本研究中^[5],作者通过分析即提出较低的 MOPP、DOPP 及 SOPP 均为开角型青光眼的独立危险因素。另一项来自希腊的大样本研究中,Topouzis 等^[31]提出相对于 SOPP, DOPP 表现出与 POAG 进展更多的相关性。Krasinska 等^[32]对 POAG 合并降血压治疗的患者进行了为期 6mo 随访,结果示早晚均用降血压药者的夜间 OPP、眼血流速率明显较 6mo 前下降,视网膜神经纤维层厚度亦较前变薄,而仅早上用药一次者则无明显变化,提示血压的降低将减少灌注压,引起青光眼损害进展。较大的 OPP 波动可能也是青光眼进展的危险因素,Sung 等^[33]对 101 例 NTG 患者进行了 4a 以上的随访,发现视野损害进展者的 24h MOPP 波动幅度明显大于未进展者。OPP 波动对 POAG 的影响暂不明确,但 OPP 的减少却与 POAG 进展密切相关,临床工作者应多注意对患者眼灌注压的研究。

3 小结

尽管高眼压引起视神经损害的机制尚未阐明,但眼压的降低可延缓青光眼的进展却是公认的事实。充分了解 24h 眼压节律是控制和稳定眼压的前提。临床上对每例

患者均实行 24h 眼压监测将耗费大量人力、物力,因此可靠的 24h 眼压节律共识或夜间眼压的公式推导将是我们可研究的方向。

目前大多的夜间眼压均是叫醒后测量,此时受试者的生理状态如激素水平、眼睑的作用等可能发生改变,并不能真正反映眼压数值。对于 OPP 的研究也有许多影响因素,如目前临床所用计算公式为近似值。此外,不同的病情时期、治疗方式下的眼压节律均需分别探讨。眼压本身可能的节律变动以及 24h 眼压的可重复性也是需要考虑的问题。

24h 内的眼压及血压随着时间及体位的不同而变动,OPP 因此不同,青光眼患者由于自身调节机制的受损及可能存在的个体差异,对眼压及灌注压的耐受力不同。因此,临床工作者应努力协调好眼压与 OPP 的平衡,特别是合并高血压等全身病的 POAG 患者,尽量在有效控制血压的基础上使眼部的灌注压仍维持在相对正常的水平。

POAG 虽发病隐匿又后果严重,但可通过手术及药物治疗,并可通过眼压监控。希望未来可以有更好的监测及治疗方法,给予 POAG 患者更好的治疗和帮助。

参考文献

- Hung KH, Cheng CY, Liu JL, *et al*. Risk factors for predicting visual field progression in Chinese patients with primary open-angle glaucoma: a retrospective study. *J Chin Med Assoc* 2015;78(7):418-423
- Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, *et al*. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114(2):205-209
- Kim M, Kim DM, Park KH, *et al*. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):e270-e275
- Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2014;59(6):615-626
- Zheng YF, Wong TY, Mitchell P, *et al*. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3399-3404
- Newell FW, Krill AE. Diurnal tonography in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1965;59(5):840-853
- 肖明,孙兴怀,孟樊荣,等.原发性开角型青光眼与正常眼 24 小时眼压波动规律. *中华医学杂志* 2011;91(7):441-444
- Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, *et al*. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e14-e21
- Quaranta L, Gandolfo F, Turano R, *et al*. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2917-2923
- Wang NL, Friedman DS, Zhou Q, *et al*. A population-based assessment of 24-hour intraocular pressure among subjects with primary open-angle glaucoma: the Handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):7817-7821
- 肖明,孙兴怀,孟樊荣,等.正常眼压性青光眼与原发性开角型青光眼 24 小时眼压曲线的比较. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2011;13(3):187-190
- 傅钰仙,刘学勤,谢枋廷. 24h 眼压监测在青光眼患者个体化用药

指导中的应用. 检验医学与临床 2015;12(9):1198-1202

13 Mosaed S, Liu JHK, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressure in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):320-324

14 程静怡. 青光眼24小时眼压变化特点及其与视神经损害的相关性研究. 上海:复旦大学博士学位论文 2013

15 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014年). 中华眼科杂志 2014;50(5):382-383

16 Renard E, Palombi K, Gronfier C, et al. Twenty-four hour (Nyctohemeral) rhythm of intraocular pressure and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):882-889

17 Ramli N, Nurull BS, Hairi NN, et al. Low nocturnal ocular perfusion pressure as a risk factor for normal tension glaucoma. *Prev Med* 2013;57(1):S47-S49

18 吕茜. 高眼压症的随访研究. 河北医药 2012;34(19):2956-2957

19 韦金孺, 王平宝, 赵丽蓓, 等. 体位变化对正常眼及开角型青光眼眼压的影响. 中国现代医学杂志 2009;19(13):2051-2055

20 Lee JY, Yoo C, Kim AY. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in patients with untreated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013;115(2):329-335

21 Kim KN, Jeoung JW, Park KH, et al. Relationship between preferred sleeping position and asymmetric visual field loss in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):739-745

22 Lee JY, Yoo C, Kim AY. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in patients with untreated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013;115(2):329-335

23 张亚琴, 徐亮, 张莉, 等. 原发性开角型青光眼视神经损害进展与

眼压波动及视盘旁萎缩弧扩大的关系. 眼科 2012;21(1):39-42

24 张青, 江春光, 郭立云. 眼压波动对青光眼视网膜微循环的影响. 昆明医学院学报 2008;29(2):74-76

25 邹欢. 持续高血压波动引起小梁网结构改变的研究. 重庆:第三军医大博士学位论文 2014

26 Realini T, Weinreb N, Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology* 2011;118(1):47-51

27 Song YK, Lee CK, Kim J, et al. Instability of 24-hour intraocular pressure fluctuation in healthy young subjects: a prospective, cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 2014;14(1):127

28 Hatanaka M, Babic M, Junior RS. Twenty-four-hour repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous and ocular hypertensive individuals. *Clinics* 2011;66(7):1235-1236

29 艾华. 青光眼24小时眼压集中描计和分散描计的比较. 临床眼科杂志 2011;19(4):293-295

30 Sehi M, Flanagan JG, Zeng LL, et al. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):561-567

31 Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155(5):843-851

32 Krasinska B, Banach M, Karolczak-Kulesza M, et al. Observations on degenerative changes within the optic nerve in patients with primary open glaucoma and arterial hypertension: 6-month follow-up. *J Clin Hypertens* 2012;14(10):701-710

33 Sung KR, Lee S, Park SB, et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(11):5266-5274