

XEN 凝胶支架引流装置植入术治疗青光眼

黄 鹏^{1,2}, 黄丽娜^{2,3}

作者单位:¹(518000)中国广东省深圳市,深圳大学医学部;
²(518000)中国广东省深圳市,暨南大学附属深圳市眼科医院;
³(518000)中国广东省深圳市,中南大学爱尔眼科学院深圳爱尔
眼科医院

作者简介:黄鹏,毕业于广东医科大学,在读硕士研究生,研究方向:
青光眼、白内障。

通讯作者:黄丽娜,毕业于中山医科大学,博士,主任医师,教授,
博士研究生导师,中南大学爱尔眼科学院深圳爱尔眼科医院总
院长,深圳市眼科医院院长顾问,研究方向:青光眼、白内障。
lina_h@126.com

收稿日期:2017-12-13 修回日期:2018-04-04

XEN gel stent drainage device implantation for glaucoma

Peng Huang^{1,2}, Li-Na Huang^{2,3}

¹Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen 518000,
Guangdong Province, China; ²Shenzhen Eye Hospital Affiliated to
Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China;
³Aier Eye Hospital (Shenzhen), Aier School of Ophthalmology,
Central South University, Shenzhen 518000, Guangdong
Province, China

Correspondence to: Li - Na Huang. Shenzhen Eye Hospital
Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong
Province, China; Aier Eye Hospital (Shenzhen), Aier School of
Ophthalmology, Central South University, Shenzhen 518000,
Guangdong Province, China. lina_h@126.com

Received:2017-12-13 Accepted:2018-04-04

Abstract

• Glaucoma is one of the main causes of blindness in China. The higher the intraocular pressure, the severer the optic nerve injury. Lowering the intraocular pressure is the main treatment of delaying the progression in glaucoma optic nerve damage, and surgery is the chief strategy of lowering the intraocular pressure. At present, the device implantation has become more and more popular among different types of surgical treatment of glaucoma due to its safety, efficacy, fewer complications. This article introduces briefly the new device implantation--XEN gel stent drainage device.

• KEYWORDS: XEN gel stent drainage device implantation; minimally invasive glaucoma surgery; intraocular pressure

Citation: Huang P, Huang LN. XEN gel stent drainage device
implantation for glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;
18(5):840-843

摘要

青光眼是主要的致盲眼病之一,眼压越高,视神经损伤越大,降低眼压对于减轻及延缓青光眼病情具有重要的意义,而手术是降低眼压的重要手段。目前青光眼引流装置植入术因其具有安全、有效、并发症较少等优点,已成为治疗青光眼的主要手术方法,在临床得到广泛应用。同时青光眼微创手术的创新和发展使青光眼手术展现出良好的治疗前景。本文分析总结 XEN 凝胶支架引流装置的结构特点,就 XEN 凝胶支架引流装置植入术治疗青光眼的作用进行综述。

关键词:XEN 凝胶支架引流装置;青光眼微创手术;眼压

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.17

引用:黄鹏,黄丽娜. XEN 凝胶支架引流装置植入术治疗青光眼. *国际眼科杂志* 2018; 18(5):840-843

0 引言

青光眼是全球第一位不可逆性致盲眼病,其主要的危害是病理性高眼压导致视乳头神经损害和视野缺损,如果不及时有效治疗,会导致失明。传统复合小梁切除术联合丝裂霉素 C(MMC)仍然是治疗青光眼最常见的手术方式^[1-2]。目前多数青光眼滤过性手术的成功率可达 70% 左右,但对于难治性青光眼,由于滤过泡相关并发症导致难以建立有效滤过通道,成功率仅 11%~52%^[3]。常见的滤过泡相关并发症包括滤过泡瘢痕化、术后低眼压、低眼压性黄斑病变^[4-5]、滤过泡渗漏、迟发性滤过泡炎、周边虹膜组织前后粘连等。相关数据表明,小梁切除术后早期可能发生脉络膜渗出(17%)、伤口渗漏(11%)、浅前房(10%)、前房积血(8%)等并发症,导致该手术即便成功也极大地破坏了眼表结构,因此并不是理想的治疗方式^[6]。随着医疗水平及科学技术的不断发展,青光眼手术逐渐向微创模式发展。近 10a 来,各种新型微创手术如雨后春笋,其中 XEN 引流装置是由凝胶材料制成的永久性柔软微型引流管,通过连通前房与结膜下间隙,再造结膜下房水流出通道,促进前房房水排出,达到降低眼压的效果,该治疗方法损伤小,安全性和有效性高^[7-9]。目前,该装置已在欧洲被批准用于治疗开角型青光眼,展现出良好的应用前景。本综述就 XEN 凝胶支架引流装置植入术的装置结构、手术原理、操作方法、适应证、手术效果、优点及存在的问题做一概述。

1 XEN 凝胶支架引流装置的特点

1.1 XEN 凝胶支架的材料和属性 XEN 凝胶支架引流装置主要由 XEN 推进器和 XEN 凝胶支架组成。XEN 推进器主要作用是将 XEN 凝胶支架通过角膜切口送至目标象

限,其作用原理类似于预加载的人工晶状体样注射器。XEN 凝胶支架是一种由 Aquesys 凝胶材料通过戊二醛交联制成的永久性柔软的胶原蛋白衍生的亲水明胶,能被人体接受,不会引起组织的排斥反应,具有良好的组织相容性^[10]。Yu 等^[11]对狗进行眼部植入(12mo)和灵长类动物眼部植入(6a) XEN 凝胶支架,观察发现植入物管腔横截面没有任何变化。XEN 凝胶支架在干燥状态下很硬,而且是直的,但遇水时就会变得很柔软。在植入眼睛后 1~2min 内变软,能适应组织形状,贴合眼部组织,具有典型的“S”曲线特点,更加凸显出凝胶支架的柔韧性。植入物的柔韧性和柔软性特点大大增加其灵活性,能有效避免植入物发生迁移,降低发生组织排斥反应等风险。

1.2 XEN 凝胶支架的规格 XEN 凝胶支架长度 6mm,宽度几乎与人的头发一样细。XEN 凝胶支架在内径上有不同的规格,对应着控制不同眼压。其中 XEN-140 内径最大,约 140 μ m;XEN-63 内径较小,约 63 μ m;XEN-45 内径最小,约 45 μ m。不同规格的 XEN 凝胶支架的材料、制造工艺和植入程序均相同,但柔韧性不同,XEN-63 型是 XEN-140 柔韧度的 2~3 倍,XEN-45 型比 XEN-140 型柔韧性高出约 4 倍。此外,不同规格的 XEN 凝胶支架灵活性亦不同,以硅胶管的弯曲灵活性作为参照,XEN-45 的灵活性比硅胶管高出 100 倍,XEN-63 型的灵活性是硅胶管的 80 倍以上,而 XEN-140 的灵活性约是硅胶管的 40 倍^[12]。如此高的灵活性可以显著降低植入物和组织之间的相互作用力,避免植入物对组织的损伤和挤压。

1.3 XEN 凝胶支架层流速度和流出阻力 XEN 凝胶支架层流速度可根据 Hagen-Poiseuille 方程^[12]进行计算,即
$$\Phi = \frac{dV}{dt} = v\pi R^2 = \frac{\pi R^4}{8\eta} \left(\frac{-\Delta P}{\Delta x} \right) = \frac{\pi R^4}{8\eta} \frac{|\Delta P|}{L}$$
 其中 Φ 表示体积流量, V 表示液体的体积(mm^3), t 表示时间(s), v 表示沿管长度的平均流体速度(m/s), x 表示流动方向的距离(m), R 表示管的内半径(m), ΔP 表示两端之间的压差(Pa), L 表示 x 方向的总长度(m), η 表示液体的粘滞系数。当植入物在眼组织中时,前房房水的压力是由通过管的房水流出阻力和从结膜下外部空间的流出阻力来调控的。为了避免放置植入物后前房房水流出过快引起低眼压,调控流出阻力以降低术后低眼压的风险是很关键的。依据 Hagen-Poiseuille 定律,XEN 凝胶支架能通过调节支架内径来控制流动阻力,相当于调控房水流速阀门的作用^[12],能有效避免支架植入后低眼压的发生,这是其优势之一。其中 XEN-45 型支架的内径设计综合考虑了植入物长度、房水粘度和人眼房水流出速度,能将流速控制在 1.2mL/min,相当于提供 6~8mmHg 的流动阻力,能够更好地控制低眼压的发生。

1.4 XEN 凝胶支架植入后组织病理表现 XEN 凝胶支架的材料是一种特殊类型的明胶,理想状态下,这种明胶能和自身组织交叉连接,使得其经过相当长的时间(数年甚至更久)后能与眼部组织生物相融,转化为自身组织,但仍能保持房水流出的管状通道状态。有研究发现,动物(兔、灵长类动物、犬)植入 XEN 凝胶支架后 15mo,周围组

织并不会长入支架管腔内,大大降低了管道堵塞的风险^[12]。由此可见,XEN 凝胶支架与眼部组织的生物相容性较高,能避开机体免疫系统识别异己的监督机制,从而能很好地避免组织对 XEN 凝胶支架的排斥反应,这不仅是 XEN 凝胶支架能长期稳定存在于眼部组织的重要生物基础,也是其优势之一。当然,XEN 凝胶支架是否能融入到眼部组织转化为自身机体组织,这需要更长久的临床实践观察去检验。

2 XEN 凝胶支架引流装置植入术手术原理和操作

XEN 凝胶支架引流装置植入术是一种新型的微创手术,其手术装置由 XEN 推进器和 XEN 凝胶支架组成,主要通过长度为 6mm 的凝胶支架将前房和结膜下空间连通,从而促进房水流出,控制眼压,是一种微创再造的结膜下流出方法。XEN 凝胶支架引流装置植入术主要使用预装的推进器将微型引流管直接从颞侧角膜缘植入,通过前房、小梁网和巩膜植入鼻侧结膜下,将前房和结膜下空间连通,促使房水从前房流出到结膜下组织,将房水引入结膜下空间,从而降低眼压。与传统的青光眼手术相比,手术过程不需要切开结膜和巩膜组织,对结膜、角膜等组织损伤小,减少对眼表结构的破坏,降低术后并发症的发生率。

3 XEN 凝胶支架引流装置植入术研究现状

在美国,XEN 凝胶支架引流装置处于临床试验阶段,但在欧洲、日本、加拿大等国家已得到大量临床应用,并被证明疗效显著,副作用小。2014 年,Lewis^[12]报道的关于超过 100 只动物(兔子、灵长类动物、犬科动物)结膜下植入 XEN 凝胶支架后观察 6mo 的结果显示,凝胶支架在结膜下具有典型的“S”曲线,这在一定程度上减少了支架潜在的迁移风险,植入 6mo 后取出凝胶支架发现取出过程顺利,支架内外部无组织生长,周围组织无纤维化或血管化,反映了凝胶支架的非炎性特征,不易引起眼部组织的炎症反应和瘢痕形成。2015 年,Sheybani 等^[13]对合并白内障的开角型青光眼患者 37 例 37 眼行白内障超声乳化联合 XEN 凝胶支架引流装置植入术,随访 12mo,患者眼内压从 22.4 \pm 4.2mmHg 降至 15.4 \pm 3.0mmHg ($P < 0.0001$),表明白内障超声乳化联合 XEN 凝胶支架引流装置植入术降低眼压效果显著。2016 年,Arsham 等对开角型青光眼患者 49 例 49 眼行 XEN 手术,随访 12mo 观察术后眼压及并发症情况,随访过程中患者的眼内压从平均 23.1 \pm 4.1mmHg 降至 14.7 \pm 3.7mmHg,平均使用药物种类减少($P < 0.001$),其中 19 例 19 眼患者(39%)在随访过程中完全不需要青光眼药物治疗^[14],该研究表明 XEN 手术降低眼压的作用是确切有效的。2017 年,Ahmed 等对 13 例原发性开角型青光眼患者进行 XEN 凝胶支架引流装置植入术并同时联合使用 MMC,其中 3 例患者曾行人工晶状体植入术,10 例患者同时进行超声乳化和 XEN 植入术,术后 12mo 随访结果显示,眼压从术前 16 \pm 4mmHg 下降至 9 \pm 5(术后 1wk)、11 \pm 6(术后 1mo)、12 \pm 5(术后 3mo)、12 \pm 4(术后 6mo)、12 \pm 3(术后 12mo)mmHg;术后 1a 患者平均抗青光眼药物使用数量明显减少,视力明显提高;随

访过程中未出现眼内炎、脉络膜出血、前房关闭、持续性低眼压或 MMC 相关并发症等,故认为 XEN 凝胶支架引流装置植入术能有效降低眼压,减少抗青光眼药物的使用,改善视力,且支架植入后稳定性好^[15]。2017年,Olate-Pérez等^[15]采用前段光学相干断层扫描仪(AS-OCT)观察30例已行 XEN 凝胶支架引流装置植入术的青光眼患者的滤过泡情况,按照形态将滤过泡分为囊性、弥漫性和层状。囊性类型患者术后3、6、12mo时的平均眼内压分别为12.8、12.6、14.0mmHg;弥漫性类型患者分别为13.0、11.5、13.0mmHg;层状类型患者分别为14.45、14.55、14.8mmHg;术后3、6、12mo时,滤泡高反射比例分别为48.15%、62.96%、77.78%,对应的眼内压分别为14.23、14.59、15.14mmHg。以上结果表明,AS-OCT检测结果可以作为滤过泡功能的良好预测指标,且具有囊性滤泡或低反射率滤泡的患者眼压控制更加有效,但仍需要进一步验证。相关数据证明^[16],共聚焦显微镜(IVCM)和AS-OCT是评估 XEN 凝胶支架引流装置植入术后滤过泡功能状态的有效手段,可进一步体现该手术的高效性和安全性。但是,Sng等^[17]对24例连续接受 XEN-45 支架植入术的葡萄膜炎青光眼患者进行研究,发现 XEN-45 植入术是治疗不受控制的葡萄膜炎青光眼的有效治疗方法之一,但可能会出现潜在的影响视力的并发症,包括与眼球相关的眼部感染和持续性低眼压。

难治性青光眼又称顽固性青光眼,传统的手术方式治疗效果不佳,青光眼引流装置植入术是难治性青光眼主要的治疗方法。有学者对65例难治性青光眼患者植入 XEN 凝胶支架后随访12mo,随访中80.8%患者眼内压降低比例 $\geq 25\%$;平均每日用药次数(SD)从基线时的3.5次/d降至第12mo时的1.7次/d^[18]。根据目前随访数据分析,XEN 凝胶支架用于治疗难治性青光眼的能有效降低眼内压,减少药物使用率,也没有发现意料之外的安全问题,初步表明 XEN 凝胶支架引流装置植入术可以作为治疗难治性青光眼微创手术的选择。

XEN 凝胶支架植入术使房水可以通过支架进入结膜下空间,与小梁网切除术较为相似,但是目前尚无研究对比“凝胶支架植入术”与“联合 MMC 的小梁网切除术”的有效性、安全性及手术失败的危险因素。2017-11举行的美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology, AAO)会议上有学者报道,对接受两种手术的青光眼患者293例354眼进行回顾性研究,初步发现联合 MMC 的支架植入术与传统的联合 MMC 的小梁网切除术相比,在失败率和安全性方面并没有显著差异^[19]。然而,与小梁网切除术相比,XEN 凝胶支架有更多潜在优点:操作时间短(10~15min)、操作简单、侵入性更小,即使 XEN 凝胶支架出现堵塞或者移位,几乎都可以在门诊快速、无痛地解决,仅少部分可能需要到手术室内操作。

4 XEN 凝胶支架引流装置植入术的适应证和并发症

XEN 凝胶支架引流装置植入术的适应证包括:(1)多次手术失败的开角型青光眼;(2)原发性开角型青光眼;

(3)继发性开角型青光眼:假性剥脱性青光眼(PXG)^[20]、激素或抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物诱发的青光眼、色素性青光眼、YAG 激光玻璃体溶解术后青光眼、葡萄膜炎继发性青光眼、外伤后继发性青光眼;(4)最大药物剂量治疗时眼压仍高的开角型青光眼;(5)小梁切除术、引流管分流等抗青光眼术后眼压仍高的开角型青光眼;(6)合并白内障的开角型青光眼^[13];(7)难治性青光眼。XEN 凝胶支架引流装置植入术可能的并发症有脉络膜渗出、前房出血、低眼压、植入物脱位^[8]、植入物外露、伤口渗漏等。

5 结语

青光眼微创手术未来将向更加安全、有效、小创口、操作简便等方向发展,而 XEN 凝胶支架引流装置植入术是该领域的一项重大突破。XEN 凝胶支架引流装置植入术应用于治疗青光眼有着诸多优势:(1)其与机体组织的生物相容性非常高,能很好地避免机体发生排斥反应,建立新的房水流出通道;(2)XEN 凝胶支架的房水引流速度是可计算可控制的,对引流有一定的预测性,能有效避免低眼压及相关并发症的发生;(3)手术不需要切开结膜、巩膜等其它眼表组织,损伤小,而且不会影响以后行引流管或小梁手术;(4)能够有效降低眼压;(5)手术创口小,术后视力恢复快,术后感染的发生率与现代白内障超声乳化手术相似;(6)手术时间短,操作安全,术后护理简单,提高患者的生活质量,为广大青光眼患者带来福音;(7)侵蚀发生率低,降低复视发生的风险;(8)XEN 凝胶支架手术可以联合行白内障手术,术后发生并发症的风险比白内障手术联合小梁切除或引流管术更小。然而,XEN 凝胶支架引流装置植入术也存在一定的局限性:(1)对患者依从性要求较高,因为该项手术为有滤过泡形成的手术,在术后要定期采用抗纤维化药物对滤过泡进行瘢痕化的防治处理,这也是 XEN 凝胶支架引流装置植入术的主要不足之处;(2)可能发生并发症,如脉络膜渗出、前房出血、低眼压、植入物脱位等。目前,XEN 凝胶支架引流装置植入术在某些国家应用已取得了初步成效,但仍缺乏有关联合使用 MMC 情况、滤过泡瘢痕、内皮细胞计数、长期并发症等数据支持,需要更大样本量、多中心、长期随访的实例观察与统计数据进一步验证该手术方式的临床疗效。

参考文献

- 1 Salim S. Current variations of glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(2):89-95
- 2 葛坚,刘奕志.眼科手术学.第3版.北京:人民出版社.2015:288-295
- 3 孙小凤,赖铭莹,周晓棠,等.难治性青光眼治疗进展. *国际眼科杂志* 2016;16(4):657-660
- 4 Costa VP, Arcieri ES. Hypotony maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(6):586-597
- 5 Costa VP, Wilson RP, Moster MR, et al. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24(6):389-394
- 6 Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):804-814

- 7 张科. 青光眼引流装置植入术在治疗难治性青光眼中的作用. 中华实验眼科杂志 2017;35(4):362-367
- 8 Dervenis N, Mikropoulou AM, Dervenis P, *et al.* Dislocation of a previously successful XEN glaucoma implant into the anterior chamber: a case report. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):148
- 9 Dupont G, Collignon N. New surgical approach in primary open-angle glaucoma: XEN gel stent a minimally invasive technique. *Rev Med Liege* 2016;71(2):90-93
- 10 Richter GM, Coleman AL. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol* 2016;10:189-206
- 11 Yu DY, Morgan WH, Sun X, *et al.* The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(5):303-328
- 12 Lewis RA. Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40 (8): 1301-1306
- 13 Sheybani A, Lenzhofer M, Hohensinn M, *et al.* Phacoemulsification combined with a new abinterno gel stent to treat open-angle glaucoma: Pilot study. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(9):1905-1909
- 14 Galal A, Bilgic A, Eltanamly R, *et al.* XEN Glaucoma Implant with Mitomycin C 1-Year Follow-Up; Result and Complications. *J Ophthalmol* 2017;2017:5457246
- 15 Olate-Pérez Á, Pérez-Torregrosa VT, Gargallo-Benedicto A, *et al.* Prospective study of filtering blebs after XEN45 surgery. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2017;92(8):366-371
- 16 Fea AM, Spinetta R, Cannizzo PML, *et al.* Evaluation of Bleb Morphology and Reduction in IOP and Glaucoma Medication following Implantation of a Novel Gel Stent. *J Ophthalmol* 2017;2017:93649
- 17 Sng CC, Wang J, Hau S, *et al.* XEN-45 collagen implant for the treatment of uveitic glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2017[Epub ahead of print]
- 18 Flynn WJ. Performance and Safety of a New Ab Interno Gelatin Stent in Refractory Glaucoma at 12 Months. *Am J Ophthalmol* 2018; 188: 185-186
- 19 Schlenker MB, Gulamhusein H, Conrad-Hengerer I, *et al.* Efficacy, Safety, and Risk Factors for Failure of Standalone Ab Interno Gelatin Microstent Implantation versus Standalone Trabeculectomy. *Ophthalmology* 2017;124(11):1579-1588
- 20 Ilveskoski L, Tuuminen R. Combined microinvasive glaucoma and cataract surgery in patients with pseudoexfoliation glaucoma: Clinical results of a gel stent. *J Cataract Refract Surg* 2017;43(8):1124-1125