

# 葡萄膜巩膜途径降眼压机制治疗青光眼的研究进展

张勇<sup>1\*</sup>, 朱小敏<sup>2\*</sup>, 谢琳<sup>2</sup>

引用:张勇,朱小敏,谢琳. 葡萄膜巩膜途径降眼压机制治疗青光眼的研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(7):1131-1133

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81670860);重庆市自然科学基金(No.cstc2018jcyjAX0034)

作者单位:<sup>1</sup>(233000)中国江苏省淮安市,中国人民解放军第八二医院眼科;<sup>2</sup>(401120)中国重庆市,重庆医科大学附属第三医院眼科

\*:张勇和朱小敏对本文贡献一致。

作者简介:张勇,男,中国人民解放军第三军医大学硕士研究生;朱小敏,女,中国人民解放军第三军医大学硕士研究生。

通讯作者:谢琳,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:青光眼. xielin@hospital.cqmu.edu.cn

收稿日期:2019-01-04 修回日期:2019-05-28

## 摘要

房水排出障碍导致的眼压升高是引起青光眼发病的主要原因,而降眼压仍是目前青光眼治疗的主要方法。房水外流主要通过传统的小梁网途径和非传统的葡萄膜巩膜途径,通过非压力依赖性的葡萄膜巩膜途径降低眼压以治疗青光眼越来越受到重视。本文综述了应用药物和手术从葡萄膜巩膜途径降眼压机制治疗青光眼的研究进展。

关键词:青光眼;眼压;葡萄膜巩膜途径

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.10

## Advances in the study of the mechanism of uveoscleral pathway to reduce intraocular pressure in treatment of glaucoma

Yong Zhang<sup>1\*</sup>, Xiao-Min Zhu<sup>2\*</sup>, Lin Xie<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81670860); Chongqing Natural Science Foundation (No. cstc2018jcyjAX0034)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the 82<sup>nd</sup> Hospital of People's Liberation Army of China, Huaian 233000, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

Correspondence to: Lin Xie. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China. xielin@hospital.cqmu.edu.cn

Received:2019-01-04 Accepted:2019-05-28

## Abstract

• The elevation of intraocular pressure (IOP) caused by aqueous humor obstruction is the main cause of glaucoma, and lowering IOP is still the main method of glaucoma treatment. Aqueous humor drainage is mainly through the traditional trabecular route and non-traditional

uveoscleral route. More and more attention has been paid to reducing IOP through a non-pressure-dependent uveoscleral route in treatment of glaucoma. This article reviews the advances in treatment of glaucoma by using drugs and surgery through the uveoscleral route to reduce IOP.

• KEYWORDS: glaucoma; intraocular pressure; uveoscleral route

Citation: Zhang Y, Zhu XM, Xie L. Advances in the study of the mechanism of uveoscleral pathway to reduce intraocular pressure in treatment of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(7):1131-1133

## 0 引言

房水处于动态循环中,由睫状突产生后,通过压力依赖性的小梁网途径或非压力依赖性的葡萄膜巩膜途径外流。当房水排出障碍时导致眼压升高。高眼压是青光眼发病中最重要的危险因素。通过药物、激光和手术降低眼压是青光眼治疗的主要手段。多项大规模、多中心随机对照研究,如早期青光眼的初始治疗研究(early manifest glaucoma trial, EMGT)<sup>[1]</sup>、高眼压症治疗研究(ocular hypertension treatment study, OHTS)<sup>[2]</sup>和进展期青光眼干预研究(advanced glaucoma intervention study, AGIS)<sup>[3]</sup>等,研究结果均表明:降眼压治疗可降低青光眼的进展速度,减少和减缓青光眼的发作,延长患者的“视力年”。

虽然小梁网途径是人眼球中房水外流的主要方式,但是受巩膜上静脉压的限制,当眼压低于8~10mmHg时,增加该途径外流的药物就失去了作用,而葡萄膜巩膜途径为非压力依赖性,眼压在4mmHg时即能发挥作用<sup>[4]</sup>。对于正常眼压性青光眼患者而言,其通过小梁网外流的房水并非总是减少的,当眼压低于巩膜上静脉压时,增加小梁网途径外流的药物就失去作用了。此外,增加经小梁网途径外流的手术方法如小梁切除手术、EX-PRESS或Ahmed外流装置植入手术等,以最经典的小梁切除手术来说,它的降压效果明确有效,但同时也伴有一系列潜在的并发症,大多数是滤过泡相关的,如滤过泡渗漏、滤过泡瘢痕化等。因此,处理后滤过泡问题对很多临床医师是一个挑战,而增加葡萄膜巩膜途径房水外流的药物和手术的出现,给了青光眼患者和临床医师更多选择<sup>[5]</sup>。

## 1 葡萄膜巩膜途径房水外流

1903年,Leber报道,进入前房的示踪剂不仅进入了常规的小梁网流出通路,而且在脉络膜上腔也被发现<sup>[6]</sup>。后来的研究发现,房水可通过前房角睫状体带进入睫状肌间隙,然后进入睫状体和脉络膜上腔,最后通过巩膜胶原间隙和神经血管间隙流出,即葡萄膜巩膜途径。关于葡萄膜巩膜途径的流出量占房水总流出量的比例尚不明确,在非人类的灵长类动物中,约25%~50%房水通过葡萄膜巩

膜途径外流,这一数据主要是通过标记示踪法得出的,而在人类眼球中,很难应用标记示踪法,通常使用 Goldmann 方程间接计算得出,约为 5%~15%<sup>[7]</sup>,但是间接计算得出的比例与直接法测量的结果相差较大,通过葡萄膜巩膜途径流出的房水比例可能比我们预想的要大。随着年龄的增长,睫状肌弹性纤维和小梁睫状部的弹性纤维鞘会逐渐增厚,因此葡萄膜巩膜途径的房水流出量也会随着年龄的增长而减少。有研究表明:年轻人的葡萄膜巩膜途径房水引流量占总流出量的约 36%,而老年人这一数值仅为 4%~14%<sup>[8]</sup>。葡萄膜巩膜途径流出量随年龄增长而减少与青光眼发病的关系尚不清楚,但是通过增加房水从葡萄膜巩膜途径流出,以此来控制眼压是明确有效的。

## 2 影响葡萄膜巩膜途径房水引流的药物

较早被发现可以影响葡萄膜巩膜途径房水外流的药物是阿托品和匹罗卡品。房水经葡萄膜巩膜途径必须穿过睫状肌间隙,因此,引起睫状肌收缩或松弛的药物对这一途径的外流量影响都很大,例如应用阿托品可松弛睫状肌,肌束间隙增宽,增加葡萄膜巩膜途径流出量,而应用匹罗卡品则会收缩睫状肌,减少葡萄膜巩膜途径的流出量。Bill 等<sup>[9]</sup>向老年人眼前房注入标记蛋白,发现 6 例使用了阿托品的参与者葡萄膜巩膜途径房水外流量占房水总外流量的 4%~27%,而 3 例使用了匹罗卡品的参与者这一数值仅为 0~3%。

目前已被广泛应用的抗青光眼药物——前列腺素衍生物类药物,在发达国家已经作为青光眼药物治疗一线用药,被认为是最具有潜力和最有效的局部降眼压药<sup>[10]</sup>,其主要作用机制即为增加房水的葡萄膜巩膜外流以降低眼压。前列腺素衍生物类药物可以刺激前列腺素 F (prostaglandin F, PGF) 受体,增加睫状肌内金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的数量,影响胶原蛋白的转化,导致胶原蛋白的流失,从而使肌肉束间空隙增加引起睫状肌结构的改变。从单药的降眼压效果来看,前列腺素类药物降压幅度可达 30%,是目前单药治疗达到的最大降眼压幅度。这提示我们,通过增加房水葡萄膜巩膜途径外流是有效的降眼压方法,且效果显著。

## 3 增加葡萄膜巩膜途径房水引流的手术进展

滤过手术是在前房和结膜下间隙间建立一个滤过通道,早在 19 世纪就有报道。自 1968 年 Carins<sup>[11]</sup>报道了小梁切除术后,这种手术方式已经成为了最常用的滤过手术。小梁切除术具有明确的降压效果,且随着手术方式的不断改良,已经是一种很成熟的抗青光眼手术,但同时这类手术也伴有一系列潜在的并发症,大多数是滤过泡相关的,如滤过泡渗漏、滤过泡瘢痕化等,滤过泡瘢痕化是小梁切除术失败的主要原因。因此,近来更多的关注被聚焦于不需要滤过泡的手术方法,以达到控制眼压的目的。研究者们将目光投向了另一条“路”——经葡萄膜巩膜途径降低眼压<sup>[12]</sup>。

针对葡萄膜巩膜途径的抗青光眼手术引起关注,这类手术能有效降低眼压,且相较于传统的滤过性手术更为安全,避免了术后滤过泡相关的并发症。

**3.1 睫状体分离术** 睫状体分离术的原理是分离巩膜突与睫状体,形成睫状体上裂隙,使脉络膜和前房相通,增加葡萄膜巩膜途径的房水外流以降低眼压,但由于该方法的不可控性而逐渐被弃用,其主要并发症是术后持续性低眼压和由于裂隙的粘连或关闭而出现眼压的突然升高。虽

然该方法由于较严重的并发症被弃用,但是人们认识到了通过增加房水的葡萄膜巩膜途径外流来降低眼压的潜力,后来发展的几种脉络膜上腔植入物均是依据此原理。

**3.2 脉络膜上腔植入物** 脉络膜上腔植入物根据植入的方式分为两类:一类是通过巩膜切口进入前房 (Ab-externo),如:Gold Shunt 和 Aquashunt;另一类是通过角膜切口进入前房 (Ab-interno),包括 CyPass Micro-Stent 和 iStent Supra。这几种脉络膜上腔植入物均属于微创青光眼手术 (microinvasive glaucoma surgery, MIGS),是无滤过泡的内引流手术。它们具有 MIGS 的共同优势,包括:能有效降低眼压,创伤小;安全性高,术后恢复快,学习曲线短等。

Gold Shunt 和 Aquashunt 都是通过巩膜切口进入前房。Gold Shunt 是一种由 24k 金制作的长方形植入物,由两个厚度为 68 $\mu$ m 的薄片组成,于 2005 年获得欧盟 CE 认证,最早于 2009 年有文献报道,Melamed 等<sup>[13]</sup>对植入 Gold Shunt 的 38 例开角型青光眼患者为期 12mo 的随访发现:Gold Shunt 植入可将眼压由 27.6 $\pm$ 4.7mmHg 降低至 18.2 $\pm$ 4.6mmHg,且并发症较少。Le 等<sup>[14]</sup>对 1 例 Gold Shunt 植入患者 5a 的随访发现,该患者眼压稳定在 14mmHg 左右,且降眼压药物由 4 种减少为 1 种。虽然大多数研究显示 Gold Shunt 可以有效降低眼压且安全性高,但是在 Hueber 等<sup>[15]</sup>的研究中,随访 4a 后发现植入 Gold Shunt 后 97% 没有达到他们的成功标准,即眼压下降 20% 以上,同时他们还报道了一些严重的并发症包括:视网膜脱离、眼内炎、脉络膜上腔出血等。而 Aquashunt 与 Gold Shunt 的原理相似,但是与 Gold Shunt 不同的是,其材料是聚丙烯,造价更低,适合经济状况较差的患者。Aquashunt 植入的首次临床研究纳入了 15 例参与者,通过 12mo 的随访发现:1 例参与者由于眼部疼痛取出了植入物,3 例参与者未达到满意的降眼压效果,3 例参与者出现低眼压,而其余 8 例参与者获得了较好的降眼压效果,平均眼压降低了 31%<sup>[16]</sup>。

相较于 Ab-externo 植入物,目前更推崇 Ab-interno 方式的植入物,如 CyPass Micro-Stent 和 iStent Supra。这是因为 Ab-interno 避免了结膜的损伤和瘢痕化,为之后需要的二次手术,如小梁切除术的患者保留了完整的结膜。目前有关 Cypass 的文献报道较多。Cypass 于 2016-07 已被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗轻、中度开角型青光眼患者,并且可与白内障超声乳化术 (phacoemulsification, Phaco) 联用。多项研究表明,Cypass 对于青光患者的治疗是安全有效的<sup>[17-18]</sup>。Garcia-Feijoo 等<sup>[17]</sup>对入组的 65 例开角型青光眼单独使用 Cypass 植入可以使眼压降低 32%,且减少降眼压药物的使用。此外,Cypass 植入术还可以联合 Phaco,在一项多中心的临床随机对照试验中 (COMPASS),纳入了 505 例参与者,其中对照组行 Phaco 手术,试验组行 Phaco 手术联合 Cypass 植入,经过 2a 的随访发现:Cypass 植入联合 Phaco 手术在降眼压和减少用药数量方面比单独 Phaco 手术效果更好<sup>[19]</sup>。脉络膜上腔植入物可以避免结膜下滤过泡相关并发症,如:眼压过低、滤过泡渗漏、滤过泡瘢痕化、滤过泡相关感染、由于异物感或疼痛而导致的眼部不适、减少了结膜感染并维持了其结构上的完整性 (Ab-interno 类),安全性更高。关于 iStent Supra 的研究报道较少,在一项 12mo 的随访研究中,对 73 例患者植入 iStent Supra,在术后使用 1 种抗青光眼药物 (曲伏前列腺素) 的情况下,眼压可达到 13.2mmHg<sup>[16]</sup>。

然而,这类手术并不是完美的:(1)虽然它避免了滤过泡的瘢痕化,但是在兔眼实验中,脉络膜上腔植入物周围也会表现出纤维化,且巩膜侧较脉络膜侧更厚,头部较尾部更厚,而应用 MMC 可以减少植入物周边纤维化,目前尚不知道脉络膜上腔中的成纤维细胞增殖是否会影响其长期效果<sup>[20]</sup>。因此减少植入物周边的纤维化和瘢痕化可能决定了这类手术的成功率和植入物的使用寿命,作为一项新技术的出现,其长期的有效性和安全性还需要更长时间的随访研究证明。(2)虽然这类手术避免了传统滤过性手术滤过泡的问题,安全性更高,但是它的降眼压效果仍是不如小梁切除术的,因此国外目前大多数用于轻、中度开角型青光眼患者的治疗。(3)这类植入物较为昂贵,会增加患者的经济负担,因此在国内的推广和应用还需要观察。尽管如此,脉络膜上腔植入物作为一种非滤过泡依赖性的内引流手术,为青光眼的手术治疗打开了一个新的方向,也为青光眼患者提供了另一种选择。

#### 4 小结

综上所述,增加葡萄膜巩膜途径房水引流的药物和手术具有明确的降眼压效果。前列腺素衍生物类药物已广泛应用于抗青光眼的治疗中,而脉络膜上腔植入物作为一种新发展的手术,虽然还存在一定不足,但是在抗青光眼治疗中体现出较好的效果,对于青光眼的手术治疗是一个新的思路。

#### 参考文献

- 1 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-1279
- 2 Lee BL, Wilson MR. Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) commentary. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(2):74-77
- 3 The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-440
- 4 庞云,廖洪斐. 葡萄膜巩膜房水引流途径的研究进展. *国际眼科纵览* 2010;34(4):226-229
- 5 Myers JS, Masood I, Hornbeak DM, *et al.* Prospective Evaluation of Two iStent ((R)) Trabecular Stents, OneiStent Supra ((R)) Suprachoroidal Stent, and Postoperative Prostaglandin in Refractory Glaucoma:4-year Outcomes. *Adv Ther* 2018;35(3):395-407
- 6 Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor

- outflow:A review. *Exp Eye Res* 2017;158:94-111
- 7 Alm A, Nilsson SF. Uveoscleral outflow--a review. *Exp Eye Res* 2009;88(4):760-768
  - 8 Anderson OA, Jackson TL, Singh JK, *et al.* Human transscleral albumin permeability and the effect of topographical location and donor age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):4041-4045
  - 9 Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res* 1971;12(3):275-281
  - 10 Vold SD, Voskanyan L, Tetz M, *et al.* Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma Randomized to 2 Trabecular Bypass Stents or Prostaglandin:Outcomes Through 36 Months. *Ophthalmol Ther* 2016;5(2):161-172
  - 11 Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66(4):673-679
  - 12 Figus M, Posarelli C, Passani A, *et al.* The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: Ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol* 2017;62(6):828-837
  - 13 Melamed S, Ben SG, Goldenfeld M, *et al.* Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma:a pilot study. *Arch Ophthalmol* 2009;127(3):264-269
  - 14 Le R, Berger AR, Gupta N. Long-term Follow-up of a Case of Gold Shunt Surgery for Refractory Silicone Oil-induced Glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25(8):e734-e737
  - 15 Hueber A, Roters S, Jordan JF, *et al.* Retrospective analysis of the success and safety of Gold Micro Shunt Implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2013;13:35
  - 16 Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery. *J Curr Glaucoma Pract* 2016;10(1):13-20
  - 17 Garcia-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, *et al.* Supraciliary Micro-stent Implantation for Open-Angle Glaucoma Failing Topical Therapy:1-Year Results of a Multicenter Study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(6):1075-1081
  - 18 Hoeh H, Vold SD, Ahmed IK, *et al.* Initial Clinical Experience With the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Microstent. *J Glaucoma* 2016;25(1):106-112
  - 19 Vold S, Ahmed II, Craven ER, *et al.* Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary Microstenting with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma and Cataracts. *Ophthalmology* 2016;123(10):2103-2112
  - 20 Oatts JT, Zhang Z, Tseng H, *et al.* *In vitro* and *in vivo* comparison of two suprachoroidal shunts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5416-5423