

青光眼视功能损害及药物治疗研究进展

文晓霞, 谭德文

作者单位: (405400) 中国重庆市开县人民医院眼科
作者简介: 文晓霞, 女, 医师。
通讯作者: 谭德文, 男, 主治医师. zuoluojil10@163. com
收稿日期: 2009-09-07 修回日期: 2009-12-11

Research advances of visual impairment and drug treatment of glaucoma

Xiao-Xia Wen, De-Wen Tan

Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Kai County, Chongqing 405400, China

Correspondence to: De-Wen Tan. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Kai County, Chongqing 405400, China. zuoluojil10@163. com

Received: 2009-09-07 Accepted: 2009-12-11

Abstract

• Glaucoma is an eye disease characterized by specific optic nerve lesion and defect of visual field, which seriously jeopardize patient's visual acuity and quality of life and the protection of visual function has far-reaching significance for the prevention and treatment of blindness. This paper reviewed visual impairment and drug treatment of glaucoma.

• KEYWORDS: glaucoma; visual impairment; drug treatment

Wen XX, Tan DW. Research advances of visual impairment and drug treatment of glaucoma. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(1):97-99

摘要

青光眼是一类以特异性视神经损害和视野缺损为特征的眼病, 严重危害患者的视力和生存质量, 对青光眼视功能保护的研究对防盲治盲工作具有深远意义, 我们就青光眼视功能损害及药物治疗进展进行综述。

关键词: 青光眼; 视功能损害; 药物治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 01. 031

文晓霞, 谭德文. 青光眼视功能损害及药物治疗研究进展. 国际眼科杂志 2010;10(1):97-99

0 引言

青光眼 (glaucoma) 是一类以特异性视神经损害和视野缺损为特征的眼病。流行病学调查结果显示, 青光眼已成为全球第 2 位致盲眼病, 全世界约有七千万青光眼患者, 其中一半在亚洲, 在中国就接近一千万, 是我国主要致盲病之一, 致盲数占全体盲人的 5.3% ~ 21%^[1], 而随着感染性致盲眼病的不断减少及白内障和角膜手术的广泛

开展, 青光眼所致失明人数的比例还将相对增加。另外, 随着医学科学的日益发展及人类寿命的不断延长, 人们对生活质量的要求越来越高, 青光眼患者的生存质量更加备受重视。因此, 对青光眼视功能保护的研究对防盲治盲工作具有深远意义。

1 青光眼视功能损害研究

多年来, 国内外许多学者对青光眼视功能损害进行了大量实验性和临床性研究, 取得了一定的进展, 然而其视功能损害的发病机制尚未完全清楚。长期以来青光眼视神经损伤的发病机制通常被归纳为机械学说与血流学说。机械学说认为眼压是视神经损伤的重要因素。血流学说认为视网膜缺血是视神经损伤的重要因素。Grunwold 等^[2]运用激光多普勒血流仪测量了青光眼患者和正常人视盘的血循环情况, 发现前者血流速度和流量下降 24%, 提示青光眼视神经损伤的发病机制与视乳头微循环的障碍有关。Monrison 等^[3]通过长期的临床及实验研究发现, 青光眼 IOP 控制在正常范围后, 仍然有约三分之一的患者视功能继续受损, 最终导致视神经萎缩而失明。

随着对青光眼发病机制研究的深入, 传统的机械压迫学说和血管学说已不足以解释青光眼视神经损害的发生机制。研究表明青光眼视神经损害是由于视网膜神经节细胞凋亡, 凋亡以细胞内 Caspase 激活为起点, 细胞和细胞核固缩, 胞质内形成有细胞膜包裹的凋亡小体而被体内其他细胞吞噬, 其性质为生理性细胞死亡。诱发青光眼视网膜神经节细胞凋亡的因素包括一氧化氮、内皮素、神经营养因子剥夺、兴奋毒素谷氨酸等。

近年来, 有学者提出青光眼是一种中枢神经退行性疾病^[4]。认为这类疾病起初有一种原发致病因素, 尔后又引起相关组织一系列病理生理反应, 因而在疾病过程中, 即使再除去原发因素, 神经组织仍继续发生慢性 and 进行性退变, 并向在原发损伤中未殃及的相连神经元发展。有学者提出, 青光眼的视功能障碍是从 RGCs 到高级视中枢的广泛区域发生损伤的过程^[5]。Wang 等^[6]对大鼠慢性青光眼模型进行了初步探索, 发现大约在术后 1wk, RGCs 首先出现明显缺失, 术后 1~2wk 神经性一氧化氮合成酶 (NOS-I) 及还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶 (NADPH-d) 在外侧膝状体表达水平开始升高, 术后 1mo 后出现 LGN 神经元损伤。对大脑组织损伤的研究发现, 造成损伤原发病因解除后, 脑组织仍发生进一步的损害, 即二次损伤理论 (double insult theory)。可以认为, 眼压升高或低血流灌注压引起轴索损伤, 直接损伤视网膜神经节细胞, 继而又引起周围未受到直接损伤的视网膜神经节细胞死亡。另一方面, RGCs 的进一步损伤, 必然导致视觉传入冲动的进一步减少, 加重 LGN 神经元的废用性萎缩、变性。这种存在于 RGC 与 LGN 神经元损伤之间的恶性循环, 可能在青光眼视功能损害的进展中起了重要作用。

2 青光眼药物治疗

随着对青光眼研究的不断深入, 青光眼的治疗手段也日趋丰富, 包括激光和手术治疗等手段, 但药物对青光眼,

特别是原发性开角型青光眼的治疗以及视神经的保护等方面有不可取代的作用。治疗青光眼的药物可分为降眼压药、视神经保护药和青光眼术中用药。

2.1 降眼压药 青光眼降眼压药物是通过局部或全身给药减少房水生成、促进房水引流或高渗脱水而降低眼压,包括拟胆碱药、 β 肾上腺素能受体阻滞剂、肾上腺素能受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素衍生物、复合制剂和高渗剂7种。目前临床上用于青光眼降眼压治疗的药物主要包括以下几类:(1)胆碱能拟似药:胆碱能药物毛果芸香碱具有缩瞳及降眼压作用,主要通过引起睫状肌收缩,增加房水外引流。常与其他降眼压药物联合应用于治疗房角部分开放的患者、闭角型青光眼行虹膜切除术前预防眼压高者,但对已出现周边虹膜前粘连或实质性房角关闭者其降眼压作用很小。(2) β 肾上腺素能受体阻滞剂:目前我国常用的噻吗洛尔、倍他洛尔、卡替洛尔等,倍他洛尔为选择性 β -阻滞剂,其他均为非选择性 β -受体阻滞剂。 β -受体阻滞剂是通过抑制睫状突上皮环腺苷酸的生成而减少房水生成,可与缩瞳剂、肾上腺素能激动剂、碳酸酐酶抑制剂及前列腺脂类药物联合应用。若将选择性与非选择性 β -受体阻滞剂联合应用仅有轻微协同作用,但与 α_2 受体激动剂联合应用可获得更佳疗效。因 β -受体阻滞剂可出现心动过缓、增加心脏阻滞、降低血压及抑制中枢神经系统等不良反应,给药前需测量患者脉搏,如脉搏慢或心脏房室阻滞达1级以上者,不能使用 β -受体阻滞剂。(3)肾上腺素能激动剂:肾上腺素及地匹福林属于非选择性肾上腺素能激动剂,可增加房水经小梁网及葡萄膜、巩膜的常规引流量。联合 β 肾上腺素能受体阻滞剂可有中等度降眼压作用。肾上腺素及地匹福林可引起全身副作用包括血压升高、心动过速、心律不齐、神经过敏、手足震颤、头痛及忧虑。眼部副作用有灼热感、结膜充血及瞳孔扩大。因其有扩瞳作用,对某些窄房角患者可导致房角关闭;因可引起黄斑囊样水肿,需慎用于无晶状体或人工晶状体植入患者。 α_2 肾上腺素能受体激动剂包括阿泊拉可定(Apraclonidine)和溴莫尼定(brimonidine),既可减少房水生成又能增加葡萄膜巩膜通道房水外流。溴莫尼定降眼压作用与5g/L噻吗洛尔相似,同时具有视神经保护作用^[7],是一种高度选择性的 α_2 受体激动剂,避免了 α_1 受体介导的心血管系统的副作用,对心肺功能几乎没有影响,可作为 β 受体阻滞剂禁忌患者首选药物。 α_2 受体激动剂较易通过血脑屏障,容易引起低血压、口干等全身不良反应。(4)碳酸酐酶抑制剂:碳酸酐酶抑制剂可直接降低睫状上皮的碳酸酐酶,减少房水的生成。最常用的口服碳酸酐酶抑制剂有乙酰唑胺片与醋甲唑胺,常用于青光眼急性发作,其副作用与剂量相关,有手指和足趾麻木、乏力、食欲减退、腹部不适、腹泻、肾结石等,亦可出现严重的精神抑郁及低钾现象,与磺胺类药物有交叉过敏。碳酸酐酶抑制剂的滴眼液有10g/L布林佐胺(派立明)与20g/L杜塞酰胺(乙酰唑胺),其降眼压的幅度不如口服制剂,但全身副作用较少,存在眼表刺激症状。(5)前列腺素衍生物:前列腺素衍生物作用机制是通过作用于睫状肌和巩膜-葡萄膜通道的基质金属蛋白酶,造成睫状肌松弛,肌间隙增宽,同时增加基质金属蛋白酶活性,减少了房水外流的阻力,使房水经巩膜-葡萄膜通道的外流增加。适用于开角型青光眼、高眼压症、激光治疗或手术后仍有部分功能小梁开放的慢性闭角型青光眼和残余性青光眼。目前在我国应用于临床的有0.05g/L拉坦前列素(适利

达)和0.04g/L曲伏前列腺素(苏为坦),两者均为每日滴眼1次,使用较方便,眼部耐受性和依从性较好,临床应用结果显示0.04g/L曲伏前列腺素的平均降眼压幅度可达33%(9mmHg),平稳持续的降眼压效果(9mmHg)可长达3a以上,并能有效控制昼夜眼压波动,减少眼压波动对视功能的影响^[8]。长期使用本药的眼部不良反应为眼眶皮肤和虹膜色素增多,睫毛变黑、增长、增多、变粗等。(6)复合制剂:复合制剂是青光眼药物治疗的新趋势,可增加药效与患者的依从性。目前有肾上腺素与 β -受体阻滞剂联合他根+1g/L地匹福林,噻吗洛尔+毛果芸香碱(氟迪)、5g/L噻吗洛尔+20g/L杜塞酰胺、0.05g/L拉坦前列素+5g/L噻吗洛尔,国内应用较少。(7)高渗剂:高渗剂提高血浆渗透压,使玻璃体腔中的液体进入血液而降低眼压,仅用于青光眼急性发作时的眼压升高患者,常用有500mL/L甘油盐水、异山梨醇口服液、200mL/L甘露醇注射液和甘油果糖注射液。本类药物的副作用包括头痛、精神混乱、背痛、急性心力衰竭与心肌梗塞等。

2.2 视神经保护药 青光眼视神经损伤的最终共同通路是RGCs死亡,大量临床研究证实单纯降眼压不能阻止视功能的继续损害,青光眼视神经保护成为治疗青光眼的研究热点。目前阻断或延缓RGCs损伤的研究包括钙通道阻滞剂、谷氨酸受体拮抗剂、神经营养因子、抗氧化剂、 β -受体阻滞剂、 α_2 肾上腺素能受体激动剂、热休克蛋白、基因治疗等。

2.2.1 钙离子通道阻滞剂 钙通道阻滞剂通过阻断神经节细胞的钙离子通道而改善视神经的血流灌注。Torii等^[9]发现钙通道阻滞剂氟桂利嗪能减轻大鼠视网膜缺血再灌注损伤,并可以拮抗谷氨酸对培养大鼠RGC的毒性作用。但钙通道阻滞剂的全身降血压作用也可能加剧眼部的缺血状态和青光眼性损害。

2.2.2 谷氨酸受体拮抗剂 MK-801, Memantine等非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂可以阻断谷氨酸对培养RGCs的损伤,部分拮抗谷氨酸毒性的作用。动物实验的结果提示Eliprodil可能对包括青光眼在内的视网膜病变有疗效^[10]。

2.2.3 神经营养因子 外源性神经营养因子具有促进RGCs的存活和损伤后的轴突再生。Mey等^[11]发现神经营养因子能维持鼠视神经切断后神经节细胞的存活。

2.2.4 一氧化氮合酶抑制剂 一氧化氮产生神经毒性作用可以诱导细胞凋亡,一氧化氮合酶抑制通过抵抗内皮素的缩血管作用而调节视盘循环的生理功能。Adachi等^[12]给高血压鼠静脉注射一氧化氮合酶抑制剂L-MAME,改善了视网膜缺血性损伤,使RGCs的丢失减少。

2.2.5 抗氧化剂 氧自由基在缺血性细胞中促进兴奋性氨基酸释放而导致细胞凋亡。有研究发现青光神经损伤与氧化有关,但抗氧化剂在青光眼视神经保护中的作用尚有待证实。

2.2.6 β -受体阻滞剂 β -受体阻滞剂临床应用广泛,降眼压效果确切,在降低眼压的同时可改善视乳头血循环。Wood等^[13]在缺血性损伤模型中发现Betaxolol具有视神经保护作用。

2.2.7 α -受体阻滞剂 目前应用较多的可乐定、氯可乐定及阿法根降眼压效果较好。Yolea等^[14]证实腹膜内注射阿法根可提高大鼠视神经机械性损伤后RGCs的存活和功能,对视神经退行性变具有保护作用。

2.2.8 热休克蛋白 热休克蛋白(heatshockprotein, HSP)

属于内源性神经保护因子,可提高细胞对不良刺激的耐受性,清除细胞内变性蛋白,维持 RGCs 自身的稳定。Kelly 等^[15]发现 HSP 70 在青光眼动物实验中具有神经保护作用。但临床应用尚需时日。

2.2.9 基因治疗 基因工程的进展使基因治疗眼科疾病成为可能。Martinou 等^[16]成功地在一转基因鼠系中表达了凋亡抑制基因(B Cell Leukemia 2, BCL-2),使 RGCs 数量增加了 50%,同时伴有内丛状层增厚。但是基因治疗青光眼尚存在着转基因载体的改进、降低毒副作用等各方面的的问题。

2.2.10 中医药 中医药在青光眼视神经保护方面具有一定的优势。现代药理学研究证实,许多中药具有改善微循环、抗血栓、降低血液粘滞度、提高机体抗氧化能力、清除自由基、减轻缺血再灌注损伤等多方面的药理作用。从中医药中发掘青光眼视功能保护的药物越来越受到医学界的重视。

3 青光眼术中用药

青光眼术中用药直接作用于 Schlemm 管,松解细胞外间质,利用抗细胞代谢药物及免疫调节剂抑制细胞有丝分裂及肌动蛋白聚合和调节免疫功能,干扰滤泡瘢痕的形成,疏通房水流出通道,可提高青光眼滤过手术的效果^[17],常用的有氟尿嘧啶、丝裂霉素、紫杉醇、依托泊苷、干扰素等。

近年来青光眼新药不断推出,眼部控释系统给药研究也进一步深入,药物治疗青光眼仍有较大的发展空间,加之循证医学的发展,个性化的药物治疗势在必行,临床医师根据患者的基线眼压水平、视功能损害程度、生活背景等因素的不同,制定适合不同患者的个体化治疗方案,也将为青光眼治疗开辟新的途径。

参考文献

- 1 张士胜,张琼,王康孙. 亚洲年龄相关性眼病流行病学调查概览. 国际眼科杂志 2006;6(4):879-881
- 2 Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, et al. Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(12):23-29
- 3 Monrison JC, Nylander KB, Lauer AK, et al. Glaucoma drops control intraocular pressure and protect optic nerves in rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(3):526-531

- 4 Schwartz M. Physiological approaches to neuroprotection boosting of protective autoimmunity. *Surv Ophthalmol* 2001;45(13):256
- 5 Gupta N, Yucel YH. Glaucoma and the brain. *J Glaucoma* 2001;10(11):28-29
- 6 Wang X, Tay SS, Ng YK. An immunohistochemical study of neuronal and glial cell reaction on retinae of rats with experimental glaucoma. *Exp Brain Res* 2000;132(4):476-484
- 7 Donello JF, Padillo EU, Webster ML, et al. Alpha(2)-adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *Pharmacol Exp Ther* 2001;296(1):216
- 8 Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132:472-484
- 9 Toriu N, Akaike A, Yasuyoshi H, et al. Lomerizine, a Ca²⁺ channel blocker, reduces glutamate-induced neurotoxicity and ischemia/reperfusion damage in rat retina. *Exp Eye Res* 2000;70(3):472-478
- 10 Pang IH, Wexler EM, Nawy S, et al. Protection by eliprodil against excitotoxicity in cultured rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(6):1170-1176
- 11 Mey J, Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats *in vivo*. *Brain Res* 1993;602(2):304-317
- 12 Adachi K, Fujita Y, Morizane C, et al. Inhibition of NMDA receptor and nitric oxide synthase reduces ischemic injury of the retina. *Eur Pharmacol* 1998;350(1):53-57
- 13 Wood JP, Desantis L, Chao HM, et al. Topically applied betaxolol attenuates ischemia-induced effects to the retina and stimulates BDNF mRNA. *Exp Eye Res* 2001;72(1):79-86
- 14 Yolea E, Wheeler LA, Schwartz M. Alpha 2-adrenoceptor agonists are protective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(1):65-73
- 15 Kelly S, Yenari MA. Neuroprotection: heat shock proteins. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):55-60
- 16 Martinou JC, Dubois-Dauphin M, Staple JK, et al. Overexpress BCL-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring cell death an experimental ischemia. *Neuron* 1994;13:1017-1030
- 17 Cordeiro MF, Chang L, Liim KS, et al. Modulating conjunctival wound healing. *Eye* 2000;14:536