

难治性青光眼的治疗进展

苏 慧, 具尔提·哈地尔

作者单位: (830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 苏慧, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼及眼表疾病。

通讯作者: 具尔提·哈地尔, 男, 眼科教研室主任, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼及眼表疾病. juert. foreye@ yahoo. com. cn

收稿日期: 2010-11-11 修回日期: 2010-11-30

Recent advances in surgical treatment for refractory glaucoma

Hui Su, Juret

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Juret. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. juert. foreye@ yahoo. com. cn

Received: 2010-11-11 Accepted: 2010-11-30

Abstract

• Refractory glaucoma has complicated causes and lower successful rate in routine filter riting surgery. The major cause of failure is occlusion in filter riting canal by fibroblast proliferation and scar. This review summarizes the method, effect and complications of improved surgical treatments reported both at home and abroad.

• **KEYWORDS:** refractory glaucoma; antimetabolites; improved surgical treatments

Su H, Juret. Recent advances in surgical treatment for refractory glaucoma. *Gujji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(1):85-87

摘要

难治性青光眼的病因复杂, 常规滤过性手术成功率低, 失败原因主要是滤过口处成纤维细胞增殖以及瘢痕形成而使滤过口阻塞所致。我们将国内外报道较多的抗代谢药物和改良术式的新进展及其应用前景作一简单综述。

关键词: 难治性青光眼; 抗代谢药物; 改良术式

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 01. 028

苏慧, 具尔提·哈地尔. 难治性青光眼的治疗进展. 国际眼科杂志 2011; 11(1): 85-87

0 引言

难治性青光眼是指虽经常规滤过性手术, 或联合应用抗代谢药物, 甚至睫状体破坏手术, 以及辅加最大耐受量抗青光眼药物的联合治疗, 而依然难于将眼压控制在正常

范围内的青光眼。由于这些青光眼局部病情复杂, 实施常规滤过手术由于滤过泡区纤维组织增生难以建立有效的滤过通道, 而导致手术失败, 其成功率只有 11% ~ 52%^[1], 尤以新生血管性青光眼手术预后最差, 成功率仅为 11% ~ 33%^[2]。20 世纪 80 年代以来, 随着国内外学者对难治性青光眼的不断深入研究, 许多抗代谢药物和改良术式都已应用于难治性青光眼的临床使用中。我们就报道较多的抗代谢药物和改良术式的新进展及其应用前景作一简单综述。

1 难治性青光眼的范畴及组织病理学机制

急性大发作瞳孔广泛性粘连, 经用药后眼压仍居高不下的急性闭角型青光眼; 原发性开角型青光眼已行非穿透小梁切除联合水凝胶植入术后仍眼压控制不佳者; 小梁切除术后形成恶性青光眼, 前房极浅或消失者; 青光眼白内障联合手术联合人工晶状体植入术后形成恶性青光眼; 因糖尿病、高血压、眼底出血等疾病引起的新生血管性青光眼; 外伤及葡萄膜炎继发性青光眼; 粘连性角膜白斑并发周边虹膜前粘连性青光眼; 先天性青光眼或青少年性青光眼等, 从以上青光眼类型、手术情况、眼部条件可见, 均属于复杂性、难治性青光眼。因其发病原因复杂, 同时合并眼部其他病变, 为多种混合发病机制。其组织病理学机制基本相同, 新生血管性青光眼中含有新生血管生长因子, 在无晶状体性青光眼中含有玻璃体释放的成纤维细胞刺激因子, 葡萄膜炎性青光眼引起的眼前节炎症反应等, 都可以促使成纤维细胞的增殖和细胞外间质诸如胶原蛋白和糖胺多糖成分的合成, 形成术区组织纤维化瘢痕, 阻碍了房水的引流和扩散, 导致常规滤过性手术失败^[3,4]。

2 难治性青光眼的手术治疗

临床上对于难治性青光眼的治疗主要以手术为主, 其直接目的是解除青光眼眼压升高的发病机制或降低已升高了的眼压。目前, 国内外手术方式主要采用滤过性手术和睫状体破坏性手术。滤过性手术的目的主要是解除已经升高了的眼压(这种眼压升高无法通过已受损的自身房水引流系统来缓解)对视神经视功能的损害, 或是阻止已造成的损害继续进展, 而睫状体破坏性手是在外引流手术失败或难以再次施行的情况下通过破坏睫状突来减少房水生成, 从而平衡房水循环, 降低眼压, 缓解疼痛症状, 提高患者生活质量。

2.1 滤过性手术的围手术期处理 在充分认识青光眼滤过性手术失败的种种可能原因之后, 针对性采取有效的防治措施, 可以提高其手术成功率。术前应积极控制原发疾病, 对有炎症眼的抗炎治疗可以减少眼局部的炎症细胞浸润及充血反应。术中尽量减少组织创伤, 避免不必要的结膜、虹膜等组织的扰动, 细致的烧灼止血, 提倡水下电凝止血, 以减少热烧伤带来的组织破坏。Tenon 筋膜与球结膜切口分别对合缝合, 以保持局部结构完整性, 减少术区环境扰乱, 利于防止滤过道的瘢痕化。其处理原则是减少眼组织(结膜、筋膜、巩膜、虹膜和上直肌)的损伤和内环境的干扰。术后积极的抗炎治疗(皮质类固醇及非甾体类

药,后者尤其适用于对皮质类固醇药有禁忌证的患者)以及及时和良好的术后前房形成可防止滤过道瘢痕化,对滤过性手术的成功很重要。

2.2 滤过性手术的药物调节 难治性青光眼滤过性手术常常失败主要是由于成纤维细胞大量增殖导致结膜下组织纤维化和滤过泡瘢痕形成,所以滤过手术常联合应用抗瘢痕形成药物来治疗难治性青光眼。目前国内外有研究报道的包括5-氟脲嘧啶(5-FU)、丝裂霉素C(MMC)、高三尖杉酯碱、干扰素、抗人TGF- β 2重组单克隆中和抗体、环孢霉素、紫杉醇、组织源性纤溶酶原激活剂、尿激酶、止血环酸等。但得到公认且临床广泛采用的还是抗代谢药5-FU和MMC。MMC是为目前报道最多的一种用于防止青光眼滤过泡瘢痕的辅助药物。MMC亦可能有抑制DNA依赖性RNA合成,抑制细胞有丝分裂和蛋白合成,减少胶原产生及具有血管内皮细胞毒性作用,从而减少青光眼手术滤过口瘢痕化,提高手术成功率^[5]。5-FU为嘧啶拮抗剂,Heuer等首次应用于新生血管性、无晶状体眼性青光眼滤过手术的抗滤过泡瘢痕获得成功。Mielke等^[6]研究指出5-FU为嘧啶拮抗剂,在体内转化后与脱氧胸苷酸合成酶形成共价结合,干扰DNA、RNA和蛋白质合成,抑制细胞生成和生长,有效抑制成纤维细胞收缩。Laube等^[7]和Singh等^[8]研究表明,MMC是由头状链霉菌层分离出的一种抗肿瘤抗生素,影响整个细胞周期活动,选择性抑制DNA、RNA和蛋白质合成,并组织成纤维细胞产生胶原物质,减少手术区瘢痕化,提高手术成功率。但这些局部抗代谢药物抑制成纤维细胞增殖,但也无选择性地抑制了浅层巩膜的纤维母细胞和其他眼组织细胞,表现为滤过泡漏水、角膜上皮缺损、低眼压性黄斑水肿、角膜内皮失代偿、脉络膜脱离等并发症,而且这些药物的长期效果和安全性也有待于进一步评价^[6]。

2.3 植入物引流术 植入物引流手术最早报道是用马鬃(Horsehair,1907)作为泄液线(setons)来维持青光眼的手术滤过,此后有各种材料包括钛金属片和聚乙烯塑料等。自从1969年Molteno发明了青光眼引流植入物以来,青光眼引流装置(glaucoma drainage devices,GDDS)植入术在难治性青光眼的治疗有了一个突破性的进展。后来,又开发出了具有限制房水过度引流的活瓣型(valve)青光眼引流植入物,又称青光眼减压阀(代表性的有Krupin Valve,Ahmed Valve),临床实验证明Ahmed阀较先前的各种植入物并发症较少^[9],目前广泛应用于难治性青光眼的治疗,国外尚有报道Ahmed阀植入术应用于临床各种类型难治性青光眼,且取得良好疗效^[10,11]。其原理是在前房(或后房)与结膜-筋膜下安装人工引流装置建立房水外流通道以降低眼压。引流装置是由引流管和外植体两部分组成,通过在外植体周围形成的纤维包裹液囊腔,房水经滤过泡的疏松纤维性囊壁并通过压力依赖性的扩散和渗透进入眼眶周围组织的间隙,由毛细血管或淋巴管组织吸收而起到降低眼压的作用。术后眼压水平依赖于引流管的通畅、滤过泡表面积及滤过泡囊壁的渗透能力。尽管青光眼引流植入物将滤过区域后移,避免了常规青光眼滤过性手术后伤口漏、滤过泡破裂等,但它同时也存在着自身特有的一些并发症,如早期出现的低眼压、浅前房、脉络膜脱离及中晚期出现导管蚀出、植入盘厚壁包裹囊、眼内组织(如虹膜、玻璃体等)嵌堵引流导管、角膜内皮细胞失代偿等严重制约该手术的广泛应用^[12],青光眼引流植入物仍需在材料和设计上不断改进。近年来,又有一些新的青光眼引流植入物在研发应用,如Golden Ring,Expres和

Microfistula Tube等,其设计都是针对角巩膜缘房角的房水引流以及微创手术的。虽然这些新的前方引流物在青光眼中的应用尚不多,也缺乏大样本前瞻性研究,但GDD应用于青光眼中的治疗一直朝着安全、显效、简便、微创的方向不断发展和改良^[13]。

2.4 脉络膜上腔引流术 与传统小梁切除术不同,属所谓的“内滤过手术”。我们可以把房水看作是一种特殊的组织间液,它由睫状体毛细血管分泌和滤过产生,经房水循环大部分(80%)由小梁网经Schlemm管,最后经巩膜静脉到体循环;小部分(20%)经睫状肌间隙到脉络膜上腔后由脉络膜吸收。其原理:引流房水经小梁切口进入巩膜瓣下,再经后巩膜切口流入巩膜脉络膜上腔和部分引流到球结膜下吸收,脉络膜上腔易与前房相沟通,巩膜深层之间不易粘连,使房水与脉络膜通道能长久维持。Jordan等^[14]和赵旭丽等^[15]实施临床研究均无严重并发症的发生,而且远期疗效较佳,说明脉络膜上腔引流术治疗难治性青光眼是一种值得研究和探讨的方法。

2.5 羊膜、胶原膜植入术 羊膜和以羊膜为原料制成胶原膜均为可吸收的生物材料。羊膜于1995年成功应用于眼科领域。其为半透明薄膜,无血管、神经及淋巴,具有一定弹性,正常厚度为0.02~0.50mm。临床应用中证实,羊膜可减轻炎症反应、抑制纤维组织增生或新生血管形成,减轻术后瘢痕形成^[16]。由于羊膜在巩膜上形成连续性胶原薄片,首先具有抑制结膜下纤维化机械屏障的功能^[17]。有学者从分子生物学角度研究发现,羊膜能消除炎症反应和瘢痕化,这是由于羊膜基质具有调节成纤维细胞活性因子的作用。目前经过生物学改良羊膜包括生物复合型羊膜、药学羊膜、生物复合型药学羊膜^[18,19]。羊膜具有抗纤维增殖、减轻炎症,促进上皮化等作用。另外,因其抗原性低,排斥反应轻微等生物学活性,且取材方便,并发症少等特点是目前治疗难治性青光眼的有效方法之一。另外,有报道称小梁切除+硅胶片植入+羊膜植入也不失为一种治疗难治性青光眼的理想方法^[20]。

2.6 晶状体破坏性手术 随着激光医学的发展,各种类型的医用激光设备随之出现,激光在青光眼领域的应用也日渐广泛^[21]结合激光生物性效应对青光眼的治疗作用,睫状体破坏性手术的主要方式有:通过电透热、冷冻、高能超声波、激光等破坏睫状体上皮,减少房水生成。睫状体破坏术后,睫状体收缩可增加脉络膜上腔的房水引流,也能使眼压降低,达到治疗目的。另外,睫状体破坏的同时伴随的神经上皮损伤,也可使房水引流增加^[22]于手术后疼痛、严重的炎症反应,加之常出现眼球萎缩等并发症,现在已很少应用。取而代之的是激光睫状体光凝术^[23]要有Nd:YAG激光经巩膜睫状体光凝术、半导体激光,巩膜睫状体光凝术以及内窥镜下睫状体光凝术。传统的睫状体光凝术无法在指示下进行。内激光显微内窥镜系统(ophthalmic laser microendoscope,OLM)的研制和发展,与治疗性激光相结合,开拓了青光眼治疗的新领域。不仅为术者提供了睫状体的直接图像,可以直接观察被光凝的睫状突的改变,使手术定位更准确、操作更具目的性,减少了治疗的能量,减轻了术后炎症反应和对周围组织的损伤,而且眼球萎缩,低眼压和视网膜脱离等术后并发症也明显减少。

2.7 玻璃体视网膜手术 玻璃体视网膜手术最开始在视网膜脱离复位中应用,随着经济的发展及生活质量的提高,人们对视力的要求不断的增加,目前已将这一技术广泛应用于难治性青光眼的治疗中^[24]青光眼是一种严重的难治性闭角型青光眼,任何引起房水被迫逆流进入玻璃体

腔并在玻璃体腔内积聚,使玻璃体容积增大,导致玻璃体睫状体或睫状体晶状体阻滞,进一步造成虹膜或(和)晶状体隔前移,造成恶性循环者都叫恶性青光眼。玻璃体视网膜手术还可用于新生血管性青光眼的治疗^[25],血管性青光眼是由一些眼底血管病变引起的一种并发症,眼部新生血管不但阻塞房角,引起高眼压,而且在睫状体上形成纤维血管增殖膜,一方面引起青光眼,一方面后期可引起眼球萎缩而导致失明。对治疗伴有玻璃体积血的新生血管性青光眼,玻璃体切除术的目的是切除混浊的玻璃体积血,查清玻璃体积血原因,防止血影细胞性或溶血性青光眼的发生。另外,玻璃体视网膜手术后填充硅油,还有利于抑制新生血管长入。在外伤相关性青光眼中行玻璃体切除术可以清除一些玻璃体内成纤维细胞刺激素及部分抗原或有机物,建立眼前后节具有渗透性的空间,防止成纤维细胞的增生及新生血管的生长,同时避免任何物质堵塞进液管内口,同时可清除眼内病原菌及其培养基,减少玻璃体内的致病菌数量及细菌毒素对视网膜损伤,降低眼内炎的发生率,以提高手术的成功率^[26]。Scott^[27]行玻璃体切除术后将前房型房水引流器从睫状体平坦部植入,也取得了一定效果。

2.8 玻璃体内注射 Avastin 联合睫状体光凝 近年来较多的研究证实^[28,29],玻璃体内注射 avastin 对消退虹膜新生血管并进一步控制眼压有明确的疗效。沈轶等^[30]对 24 例新生血管性青光眼患者临床研究证实玻璃体内注射 avastin 联合睫状体光凝治疗虹膜新生血管性青光眼,可有效消退新生血管、控制眼压,为维持患者视功能、提高生活质量提供了一种有效可行的方法,其远期疗效和并发症仍需进一步观察。

3 总结与展望

针对各种类型的难治性青光眼治疗^[31]国内外学者已经积极探索出了很多治疗方法,一般还是选择滤过性手术加用术中或术后的抗代谢药治疗为主,调节滤过通道的伤口愈合。如果无法施行滤过性手术或上述手术失败,则选择植入物引流术及其联合手术。因睫状体破坏性手术有其严格的适应证,应是作为最后的选择。但各种滤过性手术由于滤过通道瘢痕化的问题,也影响到成功率;虽然抗瘢痕药物能够有效抑制成纤维细胞生长,因其存在的毒副作用,远没有达到临床要求。因此,手术方法及植入材料的进一步改进,药物的安全有效剂量和最佳给药方式,以及能否从基因水平找到抑制成纤维细胞增殖的方法,来减少并发症的发生提高疗效,还有待我们的进一步研究和发现。

参考文献

- 1 Lai JSM, Poon ASY, Chua JKH, et al. Efficacy and safety of the Ahmed glaucoma valve implant in Chinese eyes with complicated glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84(7):718
- 2 李美玉. 青光眼学. 北京:人民卫生出版社 2004:16431
- 3 Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(10):1767-1776
- 4 Ceballos EM, Parrish RK, Schiffman JC. Outcome of Baerveldt glaucoma drainage implants for the treatment of uveitic glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109(12):2256-2260
- 5 Casson R, Salmon JF. Long term results and complication of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure. *Br J Ophthalmol* 2004;85(6):686-688
- 6 Mielke C, Dawda VK, Anand N. Intraoperative 5-fluorouracil application during primary trabeculectomy in Nigeria: a comparative study. *Eye* 2003;17(7):829-834
- 7 Laube T, Ritters B, Selbach M, et al. Clinical experiences and results of

application of mitomycin C intrabeculectomy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003;220(9):618-624

- 8 Singh K, Mehta K, Shaikh NM, et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2000;107(12):2305-2309
- 9 Taglia DP, Perkins TW, Gangnon R, et al. Comparison of the Ahmed Glaucoma Valve, the Krupin Eye Valve with Disk, and the Double-plate Molteno Implant. *J Glaucoma* 2002;11(4):347-353
- 10 Wilson MR, Mendis U, Paliwal A, et al. Long-term follow-up of primary glaucoma surgery with Ahmed glaucoma valve implant versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):464-470
- 11 Wilson MR, Mendis UP, Smith SD, et al. Ahmed glaucoma valve Implant vs Trabeculectomy in the Surgical treatment of Glaucoma: A randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2000;130:267-273
- 12 Tsai JC, Johnson CC, Dietrich MS. The Ahmed shunt versus the Baerveldt shunt for refractor glaucoma: a single-surgeon comparison of outcome. *Ophthalmology* 2003;110:1814-1821
- 13 卓业鸿,葛坚. 浅谈中国青光眼治疗现状. *眼科世界报告* 2009;3(6):16-21
- 14 Jordan JF, Engels BF, Dinslage S, et al. A novel approach to suprachoroidal drainage for the surgical treatment of intractable glaucoma. *Glaucoma* 2006;15(3):200-205
- 15 赵旭丽,胡竹林,易伟斌,等. 脉络膜上腔引流术治疗难治性青光眼的远期效果. *眼外伤职业眼病杂志* 2008;30(3):200-202
- 16 Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O, et al. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol* 2006;90(12):1476-1480
- 17 Wang L, Liu X, Zhang P, et al. An experimental trial of glaucoma filtering surgery with amniotic membrane. *Yan Ke Xue Bao* 2005;22(2):126-131
- 18 文道源,袁进,陈家祺. 羊膜的应用与生物学改良. *中华眼科杂志* 2006;42:361-364
- 19 Yorston D, Khaw PT. A randomized trial of the effect of 5-FU on the outcome of trabeculectomy in east Africa. *Br J Ophthalmol* 2007;85(9):1028-1030
- 20 高伟,崔巍,刘森玉,等. 人羊膜与丝裂霉素 C 用于青光小梁切除术的临床对比研究. *中国实用眼科杂志* 2002;20(8):623-625
- 21 Bron AM, Emmerich KH. Latanoprost Versus Combined Timolol and Dorzolamide Alain. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):148-154
- 22 孙慧敏,袁佳琴. 内窥镜睫状体光凝术的研究进展. *国外医学眼科学分册* 2005;29(1):22-25
- 23 Mietz H, Krieglstein G. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin. *Ophthalmic Surgery and Lasers* 2001;32(5):358
- 24 黎晓新,王景昭. 玻璃体视网膜手术学. 北京:人民卫生出版社 2000:194-196
- 25 徐贺玲,高洁,梁仲琪,等. 激光光凝联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼. *眼外伤职业眼病杂志* 2007;29(2):105-107
- 26 戴涛,张晓利,朱俊英. 玻璃体切割联合引流阀植入在外伤相关性青光眼治疗中的临床观察. *医药论坛杂志* 2009;30(11):515-516
- 27 Scott IU. Combined pars plana vitrectomy and glaucoma drainage implant placement for refractory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;129(3):334-341
- 28 Liu T. In tracameral bevacizumab for treatment of iris rubeosis. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2008;8(9):1761-1763
- 29 易伟斌,胡竹林. Avastin 在眼部新生血管性疾病中的应用进展. *眼科新进展* 2007;27(11):874-877
- 30 沈轶,姚进,蒋沁. 玻璃体内注射 Avastin 联合睫状体光凝治疗虹膜新生血管性青光眼的疗效分析. *眼科新进展* 2010;30(1):75-77
- 31 Day DG, Schacknow PN, Wand M, et al. Timolol 0.5% / dorzolamide 2% fixed combination vs timolol maleate 0.5% and unoprostone 0.15% given twice daily to patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):138-143