

青光眼滤过术中联合应用环孢霉素 A 与 5-氟尿嘧啶的对比观察

王艳平

作者单位: (433000) 中国湖北省仙桃市第一人民医院眼科
作者简介: 王艳平, 主治医师。
通讯作者: 王艳平. wangypkk@yahoo. com. cn
收稿日期: 2011-06-13 修回日期: 2011-08-24

Comparative study of CsA and 5-FU in glaucoma filtration surgery

Yan-Ping Wang

Department of Ophthalmology, Xiantao First People's Hospital, Xiantao 433000, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Ping Wang, Department of Ophthalmology, Xiantao First People's Hospital, Xiantao 433000, Hubei Province, China. wangypkk@yahoo. com. cn

Received: 2011-06-13 Accepted: 2011-08-24

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy and application value of Cyclosporin A (CsA) and 5-Fluorouracil (5-FU) in glaucoma filtration surgery through comparing the results of CsA and 5-FU in the surgery.

• METHODS: Sixty cases (90 eyes) with intractable glaucomatous patients were randomly studied by treatment with CsA or 5-FU following trabeculectomy, each group consisting of 30 cases (45 eyes). 20g/L CsA and 25mg/mL 5-FU were used for treatment of each group respectively for 4 minutes. The follow-up was ranged 15 months.

• RESULTS: The 15th month life-table success rate of functional bleb formation was (81.25 ± 10.13)% in CsA group and (61.75 ± 8.12)% in 5-FU group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). The 15th month life-table complete and qualified success rates were (81.25 ± 10.13)% and (92.62 ± 3.38)% in CsA group, (61.75 ± 8.12)% and (79.37 ± 6.12)% in 5-FU group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). Toxic and side effects induced by CsA were more rare than 5-FU, No severe complications were found.

• CONCLUSION: CsA is more safe than 5-FU in glaucoma filtration surgery.

• KEYWORDS: glaucoma; filtration surgery; Cyclosporin A; 5-Fluorouracil

Wang YP. Comparative study of CsA and 5-FU in glaucoma filtration surgery. *Guji Yanke Zazhi* (Int J Ophthalmol) 2011; 11(10): 1821-1822

摘要

目的: 通过在青光眼滤过术中应用环孢霉素 A (CsA) 与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的对照研究, 评价环孢霉素 A (CsA) 与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 用于青光眼滤过术的临床疗效及应用价值。

方法: 采取随机对照临床试验研究方法, 将 60 例 90 眼难治性青光眼患者分为两组。每组 30 例 45 眼, 一组患者术中应用 20g/L CsA 溶液于巩膜瓣下及结膜瓣下, 另一组用 25mg/mL 5-FU 溶液浸润巩膜瓣上及结膜瓣下, 共 4min。术后随访 15mo。

结果: 术后第 15mo 末, CsA 组和 5-FU 组功能性滤过泡的累积百分率分别为 (81.25 ± 10.13)% 和 (61.75 ± 8.12)%, 两组差异有显著性 ($P < 0.05$)。CsA 组累计完全成功率与条件成功率分别为 (81.25 ± 10.13)%, (92.62 ± 3.38)% 与 5-FU 组的 (61.75 ± 8.12)%, (79.37 ± 6.12)%, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。CsA 对眼部毒副作用比 5-FU 少, 且无长期严重并发症。

结论: CsA 应用于青光眼滤过术比 5-FU 更加安全有效。

关键词: 青光眼; 滤过术; 环孢霉素 A; 5-氟尿嘧啶

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.10.046

王艳平. 青光眼滤过术中联合应用环孢霉素 A 与 5-氟尿嘧啶的对比观察. 国际眼科杂志 2011; 11(10): 1821-1822

0 引言

滤过手术的最终目标是要在角巩膜缘建立一个能够使房水不断向眼外渗透的不坚实的“滤过口”。而“滤过口”保持通畅关键在于功能性滤过泡的形成, 以及阻止结膜下过度瘢痕增殖。为了抑制难治性青光眼滤过术后滤过泡的纤维组织增殖, 临床医生常在标准滤过术中或术后应用抗代谢药物, 以提高抗青光眼手术的成功率。为了探索更理想的青光眼治疗辅助药物, 我们将环孢霉素 A 与 5-氟尿嘧啶用于青光眼小梁切除术, 探索两种药物在抗青光眼滤过术中抗纤维化的作用效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我院 2006/2009 年难治性青光眼 60 例 90 眼, 其中复发性青光眼 30 例 40 眼, 新生血管性青光眼 18 例 28 眼, 无晶状体性青光眼 10 例 20 眼, 先天性青光眼 2 例 2 眼。按相似的条件分为两组, CsA 组 30 例 45 眼, 5-FU 组 30 例 45 眼, 年龄 25 ~ 70 岁, 男 22 例, 女 38 例, 视力: 光感 ~ 0.3, 术前眼压 30 ~ 50mmHg。

1.2 方法 两组均采用规范的小梁切除术, 手术均由同一术者完成。两组均做以穹隆为基底的结膜瓣。做以角膜缘为基底的、4mm × 4mm 大小、1/2 巩膜厚度的板层巩膜瓣, 并将巩膜瓣分离至透明角膜内 1mm 处。CsA 组用 3mm × 4mm 浸泡过含 20g/L CsA 的棉片置于滤过区巩膜

床及结膜瓣下4min,去除棉片,立即用80mL生理盐水充分冲洗CsA接触区。在颞侧角膜缘内做前房穿刺,做深层角膜小梁条及周边虹膜切除,复位巩膜瓣,在巩膜瓣游离端的两个角做间断固定缝合各一针,在巩膜瓣的两个侧边中央作一对可拆除巩膜缝线。间断缝合球结膜瓣。从前房穿刺口注入平衡盐溶液。5-FU组:将浸泡过含25mg/mL 5-FU溶液3mm×4mm的棉片置于滤过区巩膜床及结膜瓣下4min,去除棉片,立即用80mL生理盐水充分冲洗,其余步骤同CsA组。有早期失败倾向者追加5-FU 5mg结膜下注射,术后第3d开始结膜下注射,隔天1次共3次。观察项目包括:眼压、视力、滤过泡、前房、晶状体及眼底。根据术后的眼压、滤过泡形态及前房深浅情况松解或拆除巩膜瓣可拆除缝线。

统计学分析:运用SPSS 10.1软件,两组计数资料比较采用 χ^2 检验及t检验方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术成功的判断标准^[1] (1)不用任何降眼压药时,眼压 ≤ 21 mmHg,为完全成功;(2)需加用抗青光眼药物,才能维持眼压 ≤ 21 mmHg,为部分成功。如需多次滴用降眼压药(≥ 2 种),无论眼压正常与否,均判定手术滤过泡失败。滤过泡的评价参考Kronfeld分类,I,II型为功能滤过泡,III,IV型为非功能性滤过泡。

2.2 眼压 两组术后不同时间(1,2wk;1,2mo)眼压值差值无显著性($P > 0.05$),但术后第3,9,15mo,眼压控制在10~21mmHg,CsA组的眼数明显多于5-FU组,差异有显著性($P < 0.05$,表1)。

2.3 滤过泡 CsA组滤过泡表现为I型10眼,II型30眼,III型、IV型5眼,功能性滤过泡占89%,5-FU组表现为I型者18眼,II型6眼,III,IV型共21眼,功能性滤过泡占53%。

2.4 成功率 采用生存率计算,术后第15mo末,CsA组的累积完全成功率和条件成功率分别为(81.25±10.13)%,(92.65±3.38)%,5-FU组的累积完全成功率和条件成功率分别为(61.75±8.12)%,(79.37±6.12)%,两组间差异有显著性($P < 0.05$)。

2.5 毒性作用 CsA组暂时性角膜上皮着色5眼,无远期严重并发症。而5-FU常引起薄壁滤过泡,浅前房、低眼压、低眼压性黄斑病变致患者术后视力下降。5-FU组薄壁滤过泡12眼,浅前房4眼,低眼压5眼,低眼压性黄斑病变2眼。

3 讨论

对于难治性青光眼,如新生血管性青光眼、无晶状体性青光眼、先天性青光眼、青年性青光眼,滤过手术失败再次手术等,为了提高抗青光眼手术的成功率,临床医生常在标准滤过术中或术后应用抗代谢药物,抑制纤维母细胞的过度增殖,更好抑制瘢痕形成,防止滤过道瘢痕阻塞。

抗代谢药物可有效抑制青光眼术后滤过道瘢痕形成,其中5-氟尿嘧啶和丝裂霉素C得到广泛应用,5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil,5-FU)在体内转化后与脱氧胸苷酸合成酶形成共价结合,干扰DNA合成,导致细胞损伤或死亡;亦能转化为5-FU核苷,渗入RNA干扰蛋白质合成,从而对增殖细胞的各期均有杀伤作用。但5-FU和丝裂霉素C的

表1 CsA组与5-FU组患者术后不同时间眼压(10~21mmHg)控制率比较 %

组别	术后3mo	术后9mo	术后15mo
CsA组	76.8	68.9	94.2
5-FU组	35.1	28.8	48.1
χ^2	3.216	0.281	0.526

眼部副作用较多,如延缓伤口愈合、滤过泡漏、持续浅前房、低眼压性黄斑病变、脉络膜脱离、睫状上皮毒性、持续的角膜上皮缺损、感染等,又限制了它们的应用。因此,眼科很多同仁正在探索抑制增殖效果更好更安全的药物。

免疫抑制剂——环孢霉素A(cyclosporin A,CsA)是一种强效的免疫抑制剂,可抑制细胞合成细胞因子,包括IL1,IL2,IL6,IL8,TGF- β 等,同时又具有抗增殖作用^[2],能够抑制包括结膜成纤维细胞在内多种细胞增殖,目前在眼科也得到广泛的应用,除用于角膜移植,还用于防治青光眼滤过道纤维细胞增殖。CsA应用于抗青光眼术中疗效良好,对增殖细胞的各期均有杀伤作用。可能通过以下途径作用于瘢痕形成的各个环节^[2,3]:通过与其细胞内受体(CPH)结合,通过靶物质与相应的转录基因控制蛋白作用发挥抗增殖作用;通过抗炎,抑制细胞表达白细胞介素、肿瘤坏死因子、碱性成纤维细胞生长因子的产生而抑制成纤维细胞的活化;通过抑制血管形成或使血管产生痉挛造成局部缺血;抑制细胞分泌胶原;诱导成纤维细胞凋亡;通过抑制免疫反应抑制成纤维细胞持续产生瘢痕组织^[4];在肉芽组织早期抑制基质金属蛋白酶2,9活性而抑制伤口愈合^[5]。

关于毒副作用及并发症,Akyo等^[6]比较了CsA,MMC与5-FU术中巩膜表面应用对兔眼睫状体上皮产生的影响,发现后两者对睫状上皮的改变明显而CsA对睫状上皮的改变轻微。

通过本次研究显示,CsA抗瘢痕作用的成功率为89%,5-FU为53%, $P < 0.05$,有显著差异。CsA组暂时性角膜上皮着色5眼,无远期严重并发症,安全性高,值得在抗青光眼术中推广。

参考文献

- 1 Kim DM, Lim KH. Aqueous shunts: single-plate motteno vsACTSEB. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(3):277-280
- 2 王继兵. 环孢霉素A在眼部的应用. 国外医学眼科学分册 1999;23:93-97
- 3 Leonardi A, DeFranchis G, Fregona IA, et al. Effects of cyclosporin A on human conjunctival fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1512-1517
- 4 Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, et al. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):49-68
- 5 Silva HC, Coletta RD, Jorge J, et al. The effect of cyclosporin A on the activity of matrix metalloproteinases during the healing of rat molar extraction wounds. *Arch Oral Biol* 2001;46(9):875-879
- 6 Akyol N, Demir T, Cobanoglu B, et al. Ciliary body toxicity of cyclosporin A and octreotide acetate in rabbit eyes: a comparison with mitomycin C and 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(10):816-822