

高度近视合并青光眼的临床诊断研究进展

于洋, 蒋沁, 曹国凡

引用: 于洋, 蒋沁, 曹国凡. 高度近视合并青光眼的临床诊断研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(6):1008-1011

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81870679)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 于洋, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 曹国凡, 毕业于南京医科大学, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. caoguofan587@163.com

收稿日期: 2020-06-29 修回日期: 2021-04-27

摘要

众多研究表明高度近视是青光眼性视神经病变的高危因素。然而, 由于高度近视本身会引起视网膜和视神经纤维层损伤, 所以青光眼相关的结构和功能改变可能会被高度近视掩盖。为了在高度近视患者中早期识别出青光眼性改变, 减少漏诊或误诊的可能性, 深入了解高度近视合并青光眼的临床特征是非常必要的。本文概括了经典的结构和功能检查在诊断高度近视合并青光眼中的作用以及存在的困难, 并针对这一诊断难题提供一些可能的解决措施。

关键词: 高度近视; 青光眼; 光学相干断层扫描; 视盘; 眼压
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.14

Study progress in clinical diagnosis of high myopia with glaucoma

Yang Yu, Qin Jiang, Guo-Fan Cao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81870679)

The Affiliated Eye Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guo-Fan Cao. The Affiliated Eye Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. caoguofan587@163.com

Received: 2020-06-29 Accepted: 2021-04-27

Abstract

• Numerous studies have indicated that high myopias associated with a higher risk for glaucomatous optic neuropathy. However, structural and functional changes induced by glaucoma can be confounded by high myopia because the latter itself can cause a series of retinal and nerve fiber layer damage. In order to find glaucomatous changes in high myopia and reduce the potential of missed diagnosis or misdiagnosis, a deep understanding of clinical features of high myopia with glaucoma was

needed. This article summarizes the functional roles and potential difficulties of classical structural and functional investigations in diagnosis of high myopia with glaucoma. This review is also introduced some possible solutions to navigate this diagnostic dilemma.

• KEYWORDS: high myopia; glaucoma; optical coherence tomography; optic disk; intraocular pressure

Citation: Yu Y, Jiang Q, Cao GF. Study progress in clinical diagnosis of high myopia with glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1008-1011

0 引言

青光眼 (glaucoma) 是最主要的不可逆性致盲性眼病, 预计到 2040 年, 全球将有超过 1.1 亿青光眼患者^[1]。高度近视 (high myopia, HM) 是指屈光度超过 -6.00D, 或者眼轴长度超过 26.5mm 的一种屈光不正。流行病学调查结果显示, 预计到 2050 年, 世界范围内高度近视患者将达到 9.38 亿^[2]。众多研究表明高度近视和青光眼之间存在关联。韩国一项病例对照研究发现, 在原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 患者中, 高度近视人数占比 16.25%, 而在非青光眼对照组人群中高度近视占比仅为 7.16% ($OR=3.54$); 克罗地亚一项研究发现, 中高度近视人群患有青光眼的概率约为 4%, 高于一般人群的青光眼发病率^[3]。由于高度近视眼底往往有视盘倾斜、旋转、浅视杯、视网膜脉络膜萎缩等病理改变, 视盘盘沿丢失、杯盘比增大、视神经纤维层萎缩、视野缺损等青光眼性视神经病变常常难以早期发现, 因此, 高度近视合并青光眼患者的漏诊和误诊并不少见。本文主要综述在高度近视人群中通过临床检查筛查出青光眼性病变存在的困难, 以及为克服这一诊断难题提供可能的解决方案。

1 视盘结构

众多研究表明高度近视患青光眼风险增加可能与异常的视盘结构改变有关。高度近视容易并发青光眼的可能机制为视盘扭转、倾斜会增加筛板受挤压程度, 引起筛板缺陷, 异常的筛板会影响筛板内血液供应和轴浆运输, 最终引起神经节细胞凋亡, 导致青光眼的发生^[4]。青光眼特征性的视盘改变包括进行性盘沿变窄、盘沿组织丢失、杯盘比扩大等。高度近视患者由于眼轴增长, 易出现视盘倾斜、旋转甚至变形, 视盘周围萎缩弧。由于视盘周围萎缩弧的存在, 视盘周围呈宽大、苍白形态, 边界难以确定, 易被误诊为视盘自身成分。上述结构特点导致高度近视患者很难发现青光眼性视盘改变。

在正常眼中, 多数盘沿有一个特征性形态, 盘沿下方 (inferior) 最宽, 上方 (superior) 次之, 鼻侧 (nasal) 稍窄, 颞侧 (temporal) 最窄, 即 INST 法则。由于高度近视患者常常伴有视盘倾斜、旋转, 盘沿面积分布无规律, 因此很难用 INST 法则评估青光眼性视神经病变。Kim 等^[5]引入了

“新月征”(crescent moon sign, CM)的概念,并将有无新月征作为高度近视伴视盘倾斜患者是否发生青光眼的筛查条件。所谓新月征即上下视盘盘沿与颞侧盘沿的不连续性。与 INST 法则相比,新月征诊断高度近视性青光眼具有更好的敏感性和预测价值。近年来,越来越多的学者建议使用 Bruch 膜开口—盘沿最小宽度(Bruch's membrane opening-minimal rim width, BMO-MRW)代替杯盘比、盘沿面积等参数,用于青光眼早期诊断^[6]。BMO-MRW 指光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)图像上 Bruch 膜开口到内界膜的最短距离。Malik 等^[7]发现,在近视人群中,BMO-MRW 诊断青光眼的敏感性与视神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度相当。在非青光眼但患有近视的人群中,BMO-MRW 误诊青光眼的假阳性率比 RNFL 厚度更低^[8]。总之,BMO-MRW 对高度近视合并青光眼的诊断有很好的敏感性和特异性。此外,大视盘也是高度近视患者罹患青光眼的危险因素。高度近视合并大视盘者发生青光眼的风险较正常视盘者高 3.2 倍^[9]。

2 眼压

与闭角型青光眼眼压突然升高有所不同,POAG 患者眼压多呈波动变化,且眼压值多在正常范围内,这给 POAG 的早期诊断造成了一定困难。尽管有研究发现在近视人群和非近视人群中,眼压和中央角膜厚度并没有明显的变化^[10]。但是也有研究认为高度近视患者眼压比屈光正常者眼压高,且眼压值与眼轴长度、屈光度相关^[11]。需要注意的是由于许多近视患者有屈光手术史,且高度近视患者巩膜厚度较薄,所测眼压可能并不能代表其实际眼压^[12]。因此临床上常用的非接触眼压计很难发现高度近视合并青光眼患者眼压增高。

目前,有关眼压对高度近视合并青光眼的影响仍然充满争议。Yang 等^[13]研究发现 POAG 合并高度近视患者基线眼压值比单纯 POAG 患者高,且单纯 POAG 患者 24h 眼压波动较小。但也有研究发现 POAG 合并高度近视患者比单纯 POAG 患者眼压波动大^[14]。众所周知,眼压是青光眼的主要危险因素,但是在高度近视性青光眼患者中可能并非如此。Jonas 等^[15]研究表明,当眼轴低于 27.4mm 时,高眼压与青光眼性视神经病变有关;但是,当眼轴大于 27.5mm 时,青光眼性视神经病变与眼压无明显的相关性。该研究提示有必要通过前瞻性对照试验进一步评估降眼压治疗对高度近视合并青光眼视神经病变的影响。

因此,对高度近视患者进行青光眼筛查时,推荐使用 Goldman 压平眼压计测量眼压,同时要综合考虑角膜屈光度、角膜厚度、眼轴长度等因素。对于高度近视合并青光眼的患者,眼科医生应根据患者的疾病特点确定目标眼压,控制眼压波动。

3 视神经纤维层厚度

RNFL 由神经节细胞和神经胶质细胞组成,反应视神经节细胞轴突的数量,OCT 测量 RNFL 厚度是诊断青光眼的常用方法。韦晓丹等^[16]研究发现,高度近视合并青光眼患者除颞侧外,其余各方向 RNFL 厚度均变薄。高度近视患者颞侧 RNFL 变厚的原因可能是因为眼轴增长,上方颞侧和下方颞侧视神经纤维束会向视盘颞侧聚集,继而导致视盘旁颞侧 RNFL 厚度增加,上方和下方 RNFL 厚度变薄^[17]。研究发现,随着眼轴长度的增加,OCT 所测 RNFL 厚度在 6:00 和 12:00 方位假阳性率会明显增加^[18]。因

此,对于近视尤其是高度近视患者,当 OCT 模式图上显示上方和下方 RNFL 厚度变薄,颞侧变厚,应警惕出现假阳性率的可能。为了减少这种假阳性率,Biswas 等^[19]基于 OCT 测得的 180 例高度近视患者 RNFL 厚度数据构建了高度近视合并青光眼患者的标准化数据库。与 OCT 内置的用于检测 RNFL 厚度的标准化数据库相比,高度近视合并青光眼患者标准化数据库的应用在不影响敏感性的前提下,显著提高了诊断特异性。该研究强调了改善目前非近视性标准化数据库的重要性。然而仅将高度近视患者屈光度、眼轴等数据纳入数据库是远远不够的,有研究表明伴有视盘倾斜的高度近视眼与非视盘倾斜高度近视眼相比,颞侧 RNFL 更厚^[20]。因此,检测高度近视患者视盘周围 RNFL 厚度的时候,除了眼轴和屈光度,也应考虑视盘结构改变对其产生的影响。

4 黄斑神经节细胞内丛状层

黄斑神经节细胞复合体(macular ganglion cell complex, GCC)由视网膜最内侧的三层结构组成,包括内丛状层、神经节细胞层、RNFL。黄斑神经节细胞内丛状层(macular ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL)是反映视神经节细胞胞体和轴突厚度的参数,包括内丛状层和神经节细胞层,与 GCC 相比不包含 RNFL。因此,理论上,GCIPL 较 GCC 能更好地反映节细胞变化。

在高度近视患者中,由于视盘倾斜、视盘旁萎缩弧的影响,有时测得的 RNFL 厚度值可能并不准确。Shin 等^[20]研究发现视盘转位可以影响 RNFL 和垂直杯盘比的测量,但是不影响 GCIPL。因此除 RNFL 外,GCIPL 也可作为评估青光眼结构性损伤的重要参数。由于黄斑各区域 GCIPL 厚度有所不同,黄斑颞侧的青光眼结构性丢失通常是不对称的,因此观察黄斑颞侧中缝处是否存在 GCIPL 厚度差异可以有效鉴别早期青光眼^[21]。Kim 等^[22]描述了一种在 OCT 黄斑扫描模式下检测黄斑颞侧中缝处 GCIPL 厚度差异的方法,即“GCIPL 半边测试(GCIPL hemifield test)”。在高度近视患者中,相比于其他 OCT 参数,“GCIPL 半边测试”诊断青光眼的特异性和敏感性更高,受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线面积更大。然而在高度近视人群中,GCIPL 诊断青光眼的效能并没有明显优于 RNFL。Choi 等^[23]研究发现,黄斑区 GCIPL 厚度与视盘周围 RNFL 厚度对高度近视合并青光眼诊断效能相当。Xu 等^[24]在基于中国人的一项研究中发现,在高度近视患者中,RNFL 比 GCIPL 评估青光眼更有效。造成 GCIPL 对高度近视合并青光眼诊断效能表现不佳的原因可能包括:(1)同 RNFL 测量一样,GCIPL 测量也可能因眼轴过长而出现假性变薄^[25];(2)近视性黄斑变性也可能引起与青光眼无关的黄斑神经节细胞层异常^[26]。

5 眼底微血管密度

光学相干断层扫描血管成像术(optical coherence tomography angiography, OCTA)广泛使用可以无创、定量分析视网膜微血管情况。研究表明青光眼患者黄斑区和视盘旁血流密度(peripapillary vessel density, PvD)较正常人明显下降,OCTA 在青光眼诊断、分期中有重要的临床价值^[27]。另有研究发现高度近视眼视盘周围血管密度、脉络膜厚度明显低于正常眼^[28]。随着眼轴的增加,视盘周围动脉血管环 Zinn-Haller 环到视盘边界的距离也会增加^[29]。由于 Zinn-Haller 动脉环是筛板结构主要的血供来

源,这种组织学改变可能有重要的病理意义。眼底微血管的改变也可能是高度近视患者容易并发青光眼性损害的原因。

近年来,OCTA 测量黄斑区和视盘周围血流密度在诊断高度近视合并青光眼中的价值研究越来越多。Shin 等^[30]研究发现在高度近视合并 POAG 患者中,视盘周围血流密度与视野缺损具有明显相关性,且该相关性强于 RNFL 与视野缺损之间的相关性。Lee 等^[31]也发现视盘周围血流密度与视野缺损有很好的相关性,但该相关性与 RNFL 和视野缺损之间的相关性相当。Lee 等^[32]比较了 RNFL、GCIPL、黄斑区血流密度、视盘旁血流密度等指标对高度近视性青光眼的诊断能力,结果表明下方黄斑外层血管密度与内层血管密度的比值(VDR)对高度近视合并青光眼有更好的诊断能力。

6 视野

除了上述结构性检查方法,视野检查仍然是青光眼诊断的金标准。在高度近视患者中,除了存在可疑性视盘结构改变,如合并相应的视野缺损,将更有利于青光眼的诊断。此外,当高度近视患者黄斑病变稳定存在、视野丢失不断进展时,多提示合并有青光眼。由于近视性黄斑变性本身也可以引起视野缺损,高度屈光不正可能会导致视野检查不可靠^[33]。因此,上述因素常常会影响高度近视患者视野检查结果的特异性和准确性。

认识高度近视合并青光眼视野缺损的特点将有助于规避诊断陷阱。非近视性青光眼早期视野缺损主要表现为旁中心暗点和鼻侧阶梯,直到晚期才累及中心视野。而高度近视性青光眼由于黄斑和视盘间神经纤维束缺损,早期便可引起中心或中心周围视野缺损^[34]。另外,需要注意的是,常用的 24-2 SITA 模式在检查中央和中央周围视野缺损时往往表现很差,容易造成漏诊^[35]。对于高度近视患者最好综合使用 24-2 和 10-2 两种视野计检查模式。Lee 等^[36]研究发现近视合并青光眼患者常伴有视盘下方扭转、倾斜和上方视野缺损。Mitchell 等^[37]发现在近视合并青光眼患者中,视盘损害程度越严重,视野缺损范围越大。因此,对于高度近视出现视野改变者,首先要排除自身视网膜脉络膜病变的影响。疑似合并青光眼时,需要密切监测视野、视盘结构等变化,分析结构改变和功能改变是否相一致。

7 小结

由于高度近视可单独引起视盘和视网膜病变,且高度近视又是青光眼的危险因素,因此,在高度近视人群中,从视神经损害的角度诊断青光眼极具挑战。目前,青光眼诊断常用检查设备有 OCT、视野计、眼压计、眼底照相,但是尚没有一种检查手段对诊断高度近视合并青光眼有非常好的敏感性和特异性。所以,高度近视眼合并青光眼的早期诊断,必须综合分析各种检查结果,验证结构损伤与功能障碍是否相符。眼科医生应充分了解上述检查项目在诊断高度近视合并青光眼中存在的局限性以及可能出现的诊断错误,减少误诊和漏诊。近年来,高度近视在全球范围内尤其是一些亚洲国家发病率逐年增加,意味着高度近视合并青光眼的患者越来越多。所以,需要研究出更好的诊断策略,帮助眼科医生更早、更准确地诊断高度近视合并青光眼。

参考文献

1 Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of Glaucoma and

projections of Glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090

2 Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 1036-1042

3 张露蓉,欧阳君怡,刘可,等.高度近视合并青光眼的研究进展. *国际眼科纵览* 2020; 3: 157-162

4 Miki A, Ikuno Y, Asai T, et al. Defects of the Lamina cribrosa in high myopia and Glaucoma. *PLoS One* 2015; 10(9): e0137909

5 Kim MJ, Kim SH, Hwang YH, et al. Novel screening method for glaucomatous eyes with myopic tilted discs: the crescent moon sign. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(12): 1407-1413

6 Reis AS, O'Leary N, Yang H, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(4): 1852-1860

7 Malik R, Belliveau AC, Sharpe GP, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and scanning laser tomography for identifying Glaucoma in myopic eyes. *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1181-1189

8 Sastre-Ibañez M, Martínez-de-la-Casa JM, Rebolleda G, et al. Utility of Bruch membrane opening-based optic nerve head parameters in myopic subjects. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28(1): 42-46

9 Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, et al. Glaucomatous-type optic discs in high myopia. *PLoS One* 2015; 10(10): e0138825

10 Lee AJ, Saw SM, Gazzard G, et al. Intraocular pressure associations with refractive error and axial length in children. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(1): 5-7

11 荣华,崔红平,杨海,等.影响高度近视患者眼压的相关因素分析. *同济大学学报(医学版)* 2013; 34(2): 89-92

12 曹婷,胡海坚,张旭.角膜屈光手术与青光眼诊疗的相关性研究. *国际眼科杂志* 2020; 20(4): 635-638

13 Yang YX, Wang NL, Wu L, et al. Effect of high myopia on 24-hour intraocular pressure in patients with primary open-angle Glaucoma. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(7): 1282-1286

14 Sohn SW, Song JS, Kee C. Influence of the extent of myopia on the progression of normal-tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(5): 831-838

15 Jonas JB, Nagaoka N, Fang YX, et al. Intraocular pressure and glaucomatous optic neuropathy in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(13): 5897-5906

16 韦晓丹,刘荣,甘亚平,等.高度近视合并青光眼患者视神经纤维层厚度的变化. *国际眼科杂志* 2020; 20(2): 343-345

17 Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: interpreting the RNFL maps in healthy myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11): 7194-7200

18 Yamashita T, Kii Y, Tanaka M, et al. Relationship between supernormal sectors of retinal nerve fibre layer and axial length in normal eyes. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(6): e481-e487

19 Biswas S, Lin C, Leung CK. Evaluation of a myopic normative database for analysis of retinal nerve fiber layer thickness. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(9): 1032-1039

20 Shin HY, Park HY, Park CK. The effect of myopic optic disc tilt on measurement of spectral-domain optical coherence tomography parameters. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(1): 69-74

21 Kim YK, Yoo BW, Kim HC, et al. Automated Detection of Hemifield Difference across Horizontal Raphe on Ganglion Cell--Inner Plexiform Layer Thickness Map. *Ophthalmology* 2015; 122(11): 2252-2260

22 Kim YK, Yoo BW, Jeoung JW, et al. Glaucoma-Diagnostic Ability of Ganglion Cell - Inner Plexiform Layer Thickness Difference Across Temporal Raphe in Highly Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;

- 57(14): 5856–5863
- 23 Choi YJ, Jeoung JW, Park KH, *et al.* Glaucoma detection ability of ganglion cell-inner plexiform layer thickness by spectral-domain optical coherence tomography in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3): 2296–2304
- 24 Xu XY, Xiao H, Luo JY, *et al.* Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in discriminating preperimetric glaucoma from high myopia. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(1): 58–65
- 25 Qiu K, Wang G, Zhang R, *et al.* Influence of optic disc-fovea distance on macular thickness measurements with OCT in healthy myopic eyes. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5233
- 26 Benhamou N, Massin P, Haouchine B, *et al.* Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(6): 794–800
- 27 叶麟泓, 袁晴, 邵毅. 光学相干断层扫描血管造影在青光眼中的应用. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2019; 21(7): 557–560
- 28 Suwan Y, Fard MA, Geyman LS, *et al.* Association of myopia with peripapillary perfused capillary density in patients with glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(5): 507–513
- 29 Jonas JB, Holbach L, Panda-Jonas S. Peripapillary arterial circle of Zinn-Haller; location and spatial relationships with myopia. *PLoS One* 2013; 8(11): e78867
- 30 Shin JW, Kwon J, Lee J, *et al.* Relationship between vessel density and visual field sensitivity in glaucomatous eyes with high myopia. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(5): 585–591
- 31 Lee SH, Lee EJ, Kim TW. Comparison of vascular-function and structure-function correlations in glaucomatous eyes with high myopia. *Br J Ophthalmol* 2020; 104(6): 807–812
- 32 Lee K, Maeng KJ, Kim JY, *et al.* Diagnostic ability of vessel density measured by spectral-domain optical coherence tomography angiography for Glaucoma in patients with high myopia. *Sci Rep* 2020; 10(1): 3027
- 33 Mayama C, Suzuki Y, Araie M, *et al.* Myopia and advanced-stage open-angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109(11): 2072–2077
- 34 Kimura Y, Hangai M, Morooka S, *et al.* Retinal nerve fiber layer defects in highly myopic eyes with early Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(10): 6472–6478
- 35 De Moraes CG, Hood DC, Thenappan A, *et al.* 24–2 visual fields miss central defects shown on 10–2 tests in Glaucoma suspects, ocular hypertensives, and early Glaucoma. *Ophthalmology* 2017; 124(10): 1449–1456
- 36 Lee KS, Lee JR, Kook MS. Optic disc torsion presenting as unilateral glaucomatous-appearing visual field defect in young myopic Korean eyes. *Ophthalmology* 2014; 121(5): 1013–1019
- 37 Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, *et al.* The relationship between Glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106(10): 2010–2015