

难治性青光眼治疗的研究进展

叶兴桥 刘恒明

难治性青光眼(Intractable Glaucoma)系指常规的滤过手术成功率低,手术预后较差的青光眼,又称为“顽固性青光眼”或“复杂性青光眼”,包括新生血管性青光眼、多次滤过手术失败者、复杂眼外伤后青光眼、无晶体性或人工晶体性青光眼、视网膜脱离术后青光眼、玻璃体切除术后青光眼、硅油注入后青光眼、伴葡萄膜炎的青光眼、晚期先天性青光眼等。这些青光眼施行常规的滤过手术时,由于滤过泡区的纤维增生,难以建立有效的滤过通道,往往导致手术失败,其成功率只有 11%~52%。因为难治性青光眼对一般抗青光眼的药物和手术治疗均不敏感,严重者视力丧失合并剧烈眼球胀痛及头痛,最终被迫摘除眼球。难治性青光眼的治疗至今仍是世界性的难题和研究热点,现将关于难治性青光眼治疗的研究进展报告如下。

引流物植入

自 1969 年 Molteno 发明了一种青光眼引流植入物,难治性青光眼的治疗有了突破性进展。对于不具备做滤过手术的条件而又保留有一定的有用视力的患者,如果采用睫状体破坏手术会有发生低眼压或眼球萎缩的危险,而引流物植入术在这种情况下正好适用,前房引流管植入术适用于最大耐受药物治疗仍不能控制的高眼压,但又不适合滤过手术的患者,或以前曾联合应用抗纤维药物的滤过手术失败者。

前房引流物植入术是通过一引流物将房水引流到结膜-Tenon 囊下,以期获得持久性的房水外引流通道。引流装置是由前房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性包裹储液囊腔,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或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着降低眼压的作用。

常见的引流物有 Molteno, Baerveldt, Ahmed。

1. Molteno 植入物是由一内管口直径 0.30mm,管口外直径 0.63mm,长 21mm 的硅胶管,连接一个由丙烯酸组成的圆盘(直径 13mm 大小)。这个盘起到一种集液池的作用,圆盘的凹面很容易固定在巩膜表面。

Downes 等^[1]对难治性青光眼 Molteno 引流管植入后的长期效果进行调查发现,有 50% 以上的病人达到了满意的眼压控制和视力稳定。

不同类型的难治性青光眼的成功率也有所不同, Mills 等^[2]对 71 例 77 眼难治性青光眼行 Molteno 引流管植入术后平均随访 44 个月,总体成功率为 57%,其中葡萄膜炎性青光眼组成功率最高,达 75%,新生血管性青光眼组比葡萄膜炎性青光眼组手术成功率明显低,手术成功率与性别、种族无关,与单盘或双盘,前房或后房,两期或一期植入无关。低年龄组手术成功率更低。

由于患眼多数病情严重和以前接受过多次手术,引流物植入术的并发症发生率常较高,如低眼压,眼压升高,炎症反应重,引流管堵塞等。Waterhouse 等^[3]对 350 例行 Molteno 植入术的病人进行随访,16 例发生孔源性视网膜脱离。其中 12 例在术后 4 个月内,7 例有增殖性玻璃体视网膜病变,3 例 RD 发生在手术过程中,其他的是以前的眼部手术或是潜在的眼部病变所导致。16 例 RD 修复术后随访至少 6 个月。其中 9 例成功,7 例维持立体视觉。16 例 RD 中 7 例由于再发视网膜脱离、眼内炎、睫状体炎性假膜或是难治性青光眼。最终导致眼球痨或是眼球摘除。

Wilson-Holt 等^[4]发现下方的双片 Molteno 引流管植入后,虽然控制了难治性青光眼的的眼压,却有术后发生上斜视的可能,他们回顾性研究发现 16 眼下方双片 Molteno 引流管植入后有 9 眼在术后平均 3.5 个月发生了明显的上斜。

Loeffler 等^[5]研究发现 Molteno 引流管植入后硅胶管周围的组织表现为单一的纤维化反应,虽然

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科

通讯作者: 叶兴桥, E-mail: yexingqiao@163.com

在纤维组织中有明显的坏死的细胞碎片, 没有发现明显的炎症反应, 但在植入管下有局灶的炎性细胞浸润, 形态学反映植入物表面周围的组织由于暴露于房水看起来像出现了毒性反应。这种改变类似于组织培养中房水对细胞生长的影响。

2. Baerveldt 植入物是由无阀门的硅胶引流管与一个卵圆形硅胶盘连接。这种引流物有三种规格, 硅胶盘面积分别是 250mm², 350mm², 425mm², 引流管由一条外径 0.64mm、内径 0.3mm 的硅胶管组成, 外植体呈弯曲大块状并由含钼的硅胶组成, 含钼的引流盘具有独特的 X 线表现, 可用来鉴定引流盘的位置。

Siegner 等^[6]对 100 例 103 眼药物无法控制的青光眼单极植入 Baerveldt 的病人做多中心回顾性研究发现, 以眼压至少降低 5 mmHg 或眼压小于 20mmHg, 且没有行另外的手术也没有视力丧失为手术成功标准, 平均随访 13.6 个月(4~37 个月), 74 眼(71.8%)获得成功, 平均眼压从(38.5 ± 1.4) mmHg 降至(15.1 ± 0.8) mmHg, 抗青光眼药物种类从(2.2 ± 0.1)降至(0.5 ± 0.1), 90 眼(87.4%)视力保持变或是有所改善, 74 眼(71.8%)发生了并发症。但 45% 的并发症都是暂时的可以自行消失的, 只有 8% 是严重的视力损失, 最常见的并发症有浅前房或低眼压(32%), 慢性渗漏或出血(20.4%), 角膜失代偿或水肿(17.5%), 前房出血(14.1%), 管道堵塞(12.6%)。

Baerveldt 植入后由于张力过低, 可以引起浆液性视网膜脱离和黄斑囊样水肿^[7]。

3. Ahmed 青光眼的结构为一根细长的硅胶引流管和一个卵圆形的聚丙烯引流盘, 盘的表面积为 184mm²(13mm × 16mm), 厚度约 210mm, 在硅胶管和卵圆盘连接处有一个硅胶弹性阀门, 为单方向的压力敏感阀门。

Rubin 等^[8]研究发现, 19 例有严重眼表疾病而装人工角膜且有难治性青光眼的病人放置改良的 Ahmed 青光眼阀, 将房水引流到上颌骨、筛窦或泪囊, 2/3 的病人可不依赖抗青光眼药物而使眼压得到良好的控制, 无一例发生眼内炎。

Wu 等^[9]对 19 例 19 眼难治性青光眼行 Ahmed 引流物植入的患者进行研究, 术前平均眼压为(32.1 ± 6.9) mmHg (在药物干预下), 术后平均眼压为, 第一天(7.8 ± 2.2) mmHg, 第一周(11.3 ± 4.4) mmHg, 一个月(19.1 ± 7.7) mmHg, 3 个月(16.5 ± 6.4) mmHg, 6 个月(17.5 ± 0.7) mmHg, 将术后

6 个月内眼压大于或等于 22mmHg 定义为高眼压时相(hypertensive phase(HP)), 有 12 例(63.2%)出现了 HP。其中 9 例(49.3%)HP 在术后第一个月, 3 例在术后 2 个月, 在 6 个月随访末出现 HP 的 11 例患者(57.9%)需要加用抗青光眼药物控制眼压, Ahmed 植入的并发症有, 前房积血 1 例, 脉络膜渗出 2 例, 虹膜堵塞引流管 1 例, 滤过泡包裹 3 例, 全层角膜移植失败 1 例, 术后低眼压不超过 1 周。

Ayyala 等^[10]将双片式 Molteno(DPM)和 Ahmed 青光眼阀(AGV)比较发现, 术后 12 月平均眼压为(13.36 ± 5.2) mmHg(DPM), (16.7 ± 5.6) mmHg(AGV), 术后 24 月平均眼压为(13.3 ± 5.1) mmHg(DPM), (19 ± 5.8) mmHg(AGV), AGV 83.5% 的病例有高眼压时相(HP), 而 DPM 43.5% 有 HP, AGV 比 DPM 更早失效, 7/30 的 AGV、1/30 的 DPM 需行第二次引流管植入或移除, 10/30 的 DPM 需除去支架, 8/30 的 AGV 需用 5-Fu。

4. 用硅酮做为引流装置, 能使结膜腐蚀和相关感染的风险降到最小, 不需要做睫状体分离术, 连接到脉络膜周隙开发利用了脉络膜的重吸收功能, 避免了严重的术后眼压过低, 追踪随访眼控制好, 未观察到严重的并发症, 纤维母细胞反应性阻塞后部管腔是唯一限制引流的因素^[11]。

5. 应用羊膜的青光眼分流术可以通过双层羊膜来解决^[12]引流管的腐蚀的问题。Liu Y 等对高眼压模型的兔眼行房水引流管植入+羊膜移植+羊膜支架植入, 羊膜具有抑制引流植入物周围组织瘢痕化的作用, 应用羊膜支架可以扩大引流面积, 因此具有更好的降低青光眼眼内压的作用, Liu Y 等的临床研究发现, 引流管联合羊膜移植有接近 Molteno 引流植入物的治疗效果。因此, 引流管联合羊膜支架植入和联合羊膜移植应用到临床实验可能得到更好的治疗青光眼的效果^[13]。

6. 小梁切开联合硅胶片植入, 术后随访中未发生低眼压和严重的并发症及排斥反应, 可以取代昂贵的引流装置植入, 在发展中国家是一种理想的办法^[14]。

7. 婴幼儿 6 例 10 眼难治性青光眼的房水分流后, 术前未用药平均眼压(29.75 ± 4.15) mmHg, 随访(50 ± 25.6) 个月, 术后平均眼压为(18.25 ± 5.34) mmHg(其中 7 眼局部用药), 随访末, 6 眼成功控制眼压不需要再干预, 2 眼修改分流路径, 2 眼失败^[15]。

激光治疗

1. 睫状体光凝是最常用的激光治疗难治性青光眼的一种方法,是通过破坏睫状体减少房水生成达到降低眼压的目的,主要适用于绝对期青光眼。有报道尚有视力存留的病例行 Nd: YAG 激光经巩膜睫状体光凝后出现短暂的视力完全丧失^[16]。睫状体光凝常用的有 Nd: YAG 激光和二极管半导体激光,按照不同的方式有接触性和非接触性睫状体光凝等。其中最常用的是接触性经巩膜睫状体光凝。Linsen 等^[17]回顾性研究发现,19 例 19 眼难治性青光眼行二级管睫状体光凝后,平均随访 4 个月(1~11 月),平均眼压由治疗前(31.74 ± 14.6)mmHg 降到治疗后(23.7 ± 16.9)mmHg,平均用药数从治疗前 1.9 降到 1.3。如果眼压控制不好可以重复激光治疗, Yap-Veloso MI 等^[18]的临床研究中,41 眼有 12 眼(28%)进行了重复治疗,64%的病人眼压降到了 22mmHg 以下且至少降了 20%^[19]。睫状体光凝虽然是安全有效的方法^[17],但也有一些并发症,如短暂的眼内压升高,严重的疼痛和炎症反应^[19],眼压过低,浅前房,脉络膜脱离^[20],视力丧失,角膜失代偿,眼球癆,角膜移植片排斥^[18]。Dickens 等^[21]对 167 例 173 眼进行了 Nd: YAG 激光非接触性睫状体光凝的难治性青光眼分析,随访 30.5 ± 22.8 个月,术前平均眼压为(40.0 ± 12.9)mmHg,术后为(19.8 ± 11.4)mmHg,并发症有视力丧失,眼球癆,角膜上皮缺失,前房出血。Shields^[22]等用不同能量(4J 和 8J)的 Nd: YAG 激光对 84 例难治性青光眼行非接触性睫状体光凝,8J 的治疗组能更好的控制眼压,除了早期的前房反应较重外,8J 治疗组和 4J 治疗组的最终视力没有明显不同。内窥镜下的睫状体光凝也有很好的降眼压效果,除了术后迅速地严重的炎症反应外,眼痛和眼球癆都没有出现^[23,24]。

2. 氩激光小梁成形术^[25]

3. CO₂激光小梁切开^[26]是通过做结膜巩膜瓣用 CO₂激光烧灼虹膜角膜角的新生血管组织,使房水能充分地从前房流向眼周,术前平均眼压为 54mmHg,术后 57%的病例降到 18mmHg 以下,26%的病例没有实质性的眼压下降,17%的病例眼压在 25~35mmHg 之间。

4. 光凝和引流术的比较,在 12 例 14 眼化学和热烧伤后的继发性青光眼中,9 眼行房水引流术,5 眼行睫状体光凝术,事故和手术的平均时间间隔为 88.3 个月(引流术)和 32.8 个月(光凝术),平均随访时

间为(45 ± 36)个月(von Denffer implant),(38 ± 5)个月(Ahmed implant),(11 ± 8)个月(cyclophotocoagulation),眼内压从(39 ± 7)mmHg 降到(23 ± 6)mmHg(von Denffer implant),(38 ± 3)mmHg 降到(8 ± 10)mmHg (Ahmed implant),(33 ± 8)降到(18 ± 2)mmHg (cyclophotocoagulation),9 例引流术后有 5 例视力恶化,而光凝术后的病例无变化或有好转,引流术后严重的并发症如滤过泡包裹,出血,眼球癆导致手术失败,光凝未发现严重并发症^[27]。但 Ayyala 等^[28]将引流术、丝裂霉素小梁切除、YAG 睫状体光凝比较后认为,三者的降眼压的效果没有差别,而光凝对于术后眼压过低、治疗青光眼失败和视力丧失有着更高的发生率。

药物治疗

难治性青光眼滤过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,常用的有 5-氟尿嘧啶(5-Fu)和丝裂霉素-C(MMC)。

1. 3 例新生血管性青光眼在小梁切除联合丝裂霉素后在滤过泡附近结膜下注入 5-氟尿嘧啶,并穿过滤过泡进入前房,眼压迅速下降,随访 18~29 个月后,眼压为 11~22mmHg,且 2 眼没有用降眼压药物,但术前有白内障的 2 眼术后白内障进展明显^[29]。

2. Chen 等于 1983 年首次报道用 MMC 治疗难治性青光眼^[30],后来 Chen 等对术中使用 MMC 的患眼随访 1~8 年,手术成功率为 92%^[31]。由于 MMC 能有效抑制术后瘢痕形成,提高了滤过手术的成功率,在术中一次应用方便,且角膜并发症少,故被广泛地应用于难治性青光眼的滤过手术中。Skula 等比较了 5-Fu 和 MMC 在治疗难治性青光眼的滤过手术的疗效,术后 6 个月的平均眼压分别为(10.9 ± 5.3)mmHg(MMC 组)和(14.2 ± 5.5)mmHg(5-Fu 组)^[32]。

其他治疗

①晶状体摘除;②睫状体分离术;③睫状体切除;④玻璃体切除联合小梁切除术;⑤玻璃体切除联合引流管植入;⑥视网膜切除术;⑦巩膜造口术或巩膜切除术;⑧冷冻术。

展望

难治性青光眼的治疗方法虽多,但都有较多的并发症,如引流物植入术常因引流管堵塞而导致手术失败,睫状体破坏性手术会引起视力的丧失和低眼压等,如何减少并发症,提高疗效有待我们的进一步研究和发现。

参考文献

- 1 Downes RN, Flanagan DW, et al. The Molteno implant in intractable glaucoma. *Eye*, 1988, 2 (Pt 3): 250-9.
- 2 Mills RP, Reynolds A, Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices. *Ophthalmology*, 1996, 103(2): 299-305.
- 3 Waterhouse WJ, Lloyd MA, et al. Rhegmatogenous retinal detachment after Molteno glaucoma implant surgery. *Ophthalmology*, 1994, Apr, 101(4): 665-71.
- 4 Wilson-Holt N, Franks W, et al. Hypertropia following insertion of inferiorly sited double-plate Molteno tubes. *Eye*, 1992, 6(pt5) : 515-20.
- 5 Loeffler KU, Jay JL. Tissue response to aqueous drainage in a functioning Molteno implant. *Br J Ophthalmol*, 1988, 72(1): 29-35.
- 6 Siegner SW, Netland PA, et al. Clinical experience with the Baerveldt glaucoma drainage implant. *Ophthalmology*, 1995, 102(9): 1298-307.
- 7 Kokame GT, de Leon MD, et al. Serous retinal detachment and cystoid macular edema in hypotony maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(3): 384-6.
- 8 Rubin PA, Chang E, et al. Oculoplastic technique of connecting a glaucoma valve shunt to extraorbital locations in cases of severe glaucoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2004, 20(5): 362-7.
- 9 Wu SC, Huang SC, et al. Clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in complicated glaucoma. *Chang Gung Med J*, 2003, 26(12): 904-10.
- 10 Ayyala RS, Zurakowski D. Comparison of double-plate Molteno and Ahmed glaucoma valve in patients with advanced uncontrolled glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2002, 33(2): 94-101.
- 11 Jordan JF, Engels BF, et al. A novel approach to suprachoroidal drainage for the surgical treatment of intractable glaucoma. *J Glaucoma*, 2006, 15(3): 200-5.
- 12 Ainsworth G, Rochford A, et al. A novel use of amniotic membrane in the management of tube exposure following glaucoma tube shunt surgery. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(4): 417-9.
- 13 Liu Y, Li H. Shunt tube implantation combining amniotic membrane transplantation and implantation of Molteno implant for glaucoma after penetrating keratoplasty. *Yan Ke Xue Bao*, 2000, 16(2): 65-72.
- 14 Yang W, Deng F, et al. Trabeculectomy combined with implantation of silicon rubber slice for intractable glaucoma. *Yan Ke Xue Bao*, 2002, 18(2): 95-8.
- 15 Pereira ML, Araujo SV, et al. Aqueous shunts for intractable glaucoma in infants. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2002, 33(1): 19-29.
- 16 Suzuki R, Hanada M. Complete but transient visual loss after yttrium aluminum garnet laser transscleral cyclocoagulation. *Ann Ophthalmol*, 1992, 24(8): 285-7.
- 17 Linsen MC, Mannes C, et al. Diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Bull Soc Belg Ophthalmol*, 1998, 270: 69-73.
- 18 Yap-Veloso MI, Simmons RbB, et al. Intraocular pressure control after contact transscleral diode cyclophotocoagulation in eyes with intractable glaucoma. *J Glaucoma*, 1998, 7 (5): 319-28.
- 19 Hampton C, Shields MB, et al. Evaluation of a protocol for transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation in one hundred patients. *Ophthalmology*, 1990, 97(7): 910-7.
- 20 Maus M, Katz LJ, et al. Choroidal detachment, flat anterior chamber, and hypotony as complications of neodymium: YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmology*, 1990, 97(1): 69-72.
- 21 Dickens CJ, Nguyen N, et al. Long-term results of noncontact transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation. *Ophthalmology*, 1995, 102(12): 1777-81.
- 22 Shields MB, Wilkerson MH, et al. A comparison of two energy levels for noncontact transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1993 Apr; 111 (4): 484-7.
- 23 Kawai K. The microendoscope for ciliary process photocoagulation in neovascular glaucoma. *Tokai J Exp Clin Med*, 2002, 27(1): 27-34.
- 24 Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*, 1992, 99(12): 1823-8.
- 25 Viola F, Morescalchi F, et al. Argon laser trabeculoplasty for intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(1): 133-4.
- 26 L'Esperance FA Jr, Mittl RN. Carbon dioxide laser trabeculectomy for the treatment of neovascular glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1982, 80: 262-87.
- 27 Kuckelkorn R, Keller GK, et al. Glaucoma after extremely severe chemical and thermal eye burns. Surgical possibilities. *Ophthalmology*, 2001, 98(12): 1149-56.
- 28 Ayyala RS, Pieroth L, et al. Comparison of mitomycin C trabeculectomy, glaucoma drainage, device implantation, and laser neodymium: YAG cyclophotocoagulation in the management of intractable glaucoma after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 1998, 105(8): 1550-6.
- 29 Ophir A, Porges Y, et al. Needling with intra-bleb 5 fluorouracil for intractable neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000, 31(1): 38-42.
- 30 Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin-C. *Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol*, 1983, 9: 172.
- 31 Chen CW, et al. Trabeculectomy with simultaneous topical application of Mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul pharmacol*, 1990, 6: 175.
- 32 Skuta GL, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in highrisk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*, 1992, 99: 438.

(收稿时间: 2007-06)