

# 青光眼手术治疗方式的合理选择

陈君毅 孙兴怀

200031 上海, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

通信作者: 孙兴怀, Email: xhsun@shmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.001

**【摘要】** 降低眼压是目前唯一证实有效的青光眼治疗方法, 药物、激光及切口性手术是达到这一目的三大临床手段, 其中手术治疗一直是重要的手段。近年来, 各种新的青光眼降眼压手术方式陆续应用于临床, 为临床医生提供更多选择, 其中微创青光眼手术无疑是近期青光眼临床治疗的一大热点; 除了新的术式, 青光眼治疗理念也发生了改变, 晶状体手术在闭角型青光眼治疗中的作用就是近期临床讨论的另一热点话题; 此外, 经典的针对绝对期青光眼的睫状体破坏手术, 已发现可应用于更早期的青光眼患者, 提示我们需要对一些经典青光眼手术进行重新认识; 最后, 眼科临床医生还面临着一些具有我国特点的困难及挑战, 在没有丝裂霉素 C (Mitomycin C, MMC) 辅助情况下, 如何做好青光眼手术就是摆在大家面前的一个难题。如何合理选择青光眼手术方式成为广大临床医师所关心的问题。本文将结合青光眼手术的发展现状, 以及对我国青光眼手术的思考, 对上述问题做逐一阐述。

**【关键词】** 青光眼; 手术; 微创青光眼手术

**How to make an appropriate choice of glaucoma surgery** Chen Junyi, Sun Xinghuai

Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Sun Xinghuai, Email: xhsun@shmu.edu.cn

**【Abstract】** Reducing intraocular pressure is the only proven effective treatment of glaucoma. Drug therapy, laser and open surgery are the mainstay clinical tools to achieve this goal and surgical treatment has always been one of the most important method. In recent years, a variety of new methods of glaucoma surgeries were employed in clinical practice, which gave glaucoma surgeons more options. Minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) is undoubtedly a topic of intense interest. In addition to new surgical procedures, many glaucoma treatment concepts have been updated. The role of lens extraction in the treatment of angle-closure glaucoma is another hot debate recently. For some classic glaucoma surgery, such as the well-known ciliary body destructive surgery used to treat for absolute glaucoma, has been found useful for early or mid-term glaucoma patients. It suggests that we need to reconsider these classic surgeries. Finally, Chinese ophthalmologists are facing special challenges of our own. Without the aid of mitomycin C (MMC), how to achieve good effects of filtering surgery is a conundrum for everyone. With the above-mentioned numerous questions, how to choose a reasonable glaucoma surgery method has become the concern of glaucoma specialists. This article will discuss the development of glaucoma surgery as well as special issues in glaucoma surgery in China, aiming to illustrate the above mentioned questions.

**【Key words】** Glaucoma; Surgery; Minimally-invasive glaucoma surgery

作为主要的不可逆致盲眼病, 病理性眼压升高是青光眼致盲的重要的危险因素。降眼压治疗也是目前被循证医学所证实有效的青光眼治疗方法。药物、激光以及手术疗法是降低眼压的主要手段。然而, 3 种疗法均存在一定的限制, 药物疗法除有多种全身及局部不良反应外, 还要求患者长期或终身用药; 激光治疗的降压幅度有限, 且疗效随时间延长而逐渐减退; 手术疗法由于其降低 IOP 幅度且降眼压直接、快速等特点, 是青光眼临床治疗的最重要手段之一。中国是原发性闭角型青光眼 (primary angle closure glaucoma, PACG) 发病率较高的国家<sup>[1]</sup>, 重视手术治疗在青光眼诊疗中的作用尤为重要。

近年来, 新的青光眼降眼压手术方式陆续用于临

床, 微创青光眼手术 (minimally-invasive glaucoma surgery, MIGS) 概念的提出、晶状体相关手术对 PACG 治疗作用的争议以及中国丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 停产等因素使得如何合理选择青光眼手术方式成为摆在广大临床医师面前的问题。眼科医师应充分了解青光眼手术发展现状, 合理选择手术方式。

## 1 青光眼手术的发展现状

### 1.1 MIGS

半个世纪以来, 小梁切除手术由于其确切的降眼压疗效一直是青光眼手术的金标准, 但作为一种滤过泡依赖的术式, 其本身存在着一些无法避免的并发症, 比如

浅前房、滤过道瘢痕化、滤过泡痿、滤过泡相关性眼内炎等。寻找更为安全有效的抗青光眼术式一直是人们追求的目标。近年来国际上较为流行的 MIGS 克服了上述缺点。MIGS 是一系列以内路操作、微小切口、不损伤结膜为特征的手术方式,通常需要在小梁网、脉络膜上腔或结膜下植入房水引流装置,且一般可以与白内障手术联合施行。当然也有不植入引流装置的 MIGS,比如小梁消融术和内镜下睫状体光凝术等。

根据作用机制的不同,MIGS 可分为 4 类:具有克服小梁网及邻近的 Schlemm 管组织阻力,增加经典途径房水流出的手术,如 iStent、Hydrus、小梁消融术等;通过脉络膜上腔增加葡萄膜巩膜途径房水外流的手术,如 CyPass 等;通过结膜下引流房水的手术,如 XEN、InnFocus 等;减少房水生成的手术,如内镜下睫状体光凝术。目前对于各种 MIGS 植入物的大样本、随机对照临床研究尚缺乏。在上述 4 类房水引流或减少房水生成的 MIGS 中,以建立结膜下房水引流途径的手术降低 IOP 的效果最大。MIGS 降低眼压的幅度均弱于传统小梁切除手术,但其安全性优于小梁切除手术,对球结膜无损伤,操作较为简便,因此该术式适用于轻度到中度开角型青光眼,是一种介于药物、激光与小梁切除手术之间的治疗选择。

目前仅小梁消融术获得了中国食品药品监督管理局的批准,也就是说,大部分 MIGS 目前在中国尚无广泛开展的客观条件;此外,大部分 MIGS 仅适用于开角型青光眼患者,而中国以闭角型青光眼患者数量居多,一定程度上限制了 MIGS 的推广;此外 MIGS 所需植入物及手术耗材价格普遍昂贵,在其疗效尚无法达到或超越小梁切除手术的前提下,其在国内的应用前景尚有待观察。

青光眼房水引流装置(glaucoma drainage devices, GDD)将房水通过硅胶管引流到位于眼球赤道部的引流盘,继而由赤道部眶内组织弥散吸收,是青光眼降眼压的手术装置。自 1907 年 Rollet 尝试用马鬃作为引流物开始,人们相继试用过丝绸、黄金、铂金、玻璃棒等多种材料,但由于术后角膜缘过度瘢痕化、引流物移位、结膜蚀破等多种原因均未能成功。直到 1973 年, Molteno 尝试用硅胶引流管和引流盘将房水引流到远离角膜缘的赤道部而获得成功。此后,几乎所有的房水引流装置都是依据这一理念而设计的,后续的改进主要体现在 2 个方面:(1)增加了限制房水流出装置,以减少术后低眼压、浅前房的发生概率,例如 Krupin 和 Ahmed 引流阀;(2)增大了引流盘的面积,以更好地降低眼压,例如无压力控制的 Molteno 的双盘设计以及 Baerveldt 引流物。

Ahmed 引流阀是中国目前唯一经国家食品药品监督管理局注册批准用于临床的 GDD。

影响 GDD 手术的几个因素包括:(1)引流盘材料 一般情况下引流盘的制作材料分为硬质的聚丙烯(如 Ahmed 引流阀的 S2/S3 型号)和软质的硅胶材质(如 Ahmed 引流阀的 FP7/FP8 型号)。研究表明,硬质的聚丙烯较软质的硅胶植入后更容易引起局部炎症反应,造成引流盘周围纤维化包裹<sup>[2]</sup>。(2)引流盘大小 研究表明随着引流盘面积的增大,术后长期眼压下降的幅度越大。但并非引流盘越大越好,引流盘面积超过 270 mm<sup>2</sup> 后眼压下降幅度就没有差异了<sup>[3]</sup>。此外,过大面积的引流盘需要植入眼的直肌下,增加术后复视的发生率。中国批准使用的 Ahmed FP7、S2 型号引流阀的引流盘面积是 184 mm<sup>2</sup>,适合成年青光眼患者。(3)手术中是否使用抗代谢药物 抗代谢药物可以显著增加小梁切除手术的成功率,但对于 GDD 手术来说,术中是否使用丝裂霉素 C 对患者最终的眼压、视力、使用的青光眼药物种类等均没有显著影响<sup>[4-5]</sup>。因此目前认为 GDD 手术中可以不使用抗代谢药物,这一点在中国目前丝裂霉素缺乏的情况下可能更有临床意义。

传统的 GDD 手术多用于各种难治性青光眼以及小梁切除手术失败的患者。近年来,越来越多的医师将其应用于开角型青光眼患者。Tube Versus Trabeculectomy Study (TVT 研究)为一项多中心随机对照临床试验,以曾经接受过内眼手术(小梁切除术或白内障手术)且药物不能控制眼压的青光眼为研究对象,对比观察了 350 mm<sup>2</sup> Baerveldt 引流物植入与联合丝裂霉素局部应用的小梁切除手术的疗效差异,随访 5 年的结果显示,2 个组间眼压和使用的抗青光眼药物数量无显著差异,但与小梁切除术组比较,GDD 组患者累计手术失败率及需要再次抗青光眼手术的患者比例均显著降低<sup>[6]</sup>。该研究结果为 GDD 作为一线青光眼手术方式提供了一定的支持证据。1995 至 2011 年美国医疗保险患者青光眼手术种类统计结果显示,选择小梁切除术的例数下降了 74.7%,同时 GDD 手术例数增加了 307.3%。这些数据提示我们,GDD 手术有可能逐渐成为与传统小梁切除手术相媲美的一线抗青光眼术式。

## 1.2 晶状体手术在闭角型青光眼治疗中的作用

中国是闭角型青光眼大国,据估计中国具有 PACG 解剖易感因素(可关闭房角结构)的人数约 2 800 万,因 PACG 而致单眼或双眼盲的患者数量约 300 万人<sup>[1]</sup>。PACG 的致病机制以眼前段解剖异常为主,由房水流出阻力增大导致房角关闭的机制可从以下 4 个层面来理

解:(1)虹膜平面 主要表现为瞳孔阻滞、房角拥挤等。(2)睫状体平面 主要表现为高褶虹膜及虹膜睫状体囊肿等。(3)晶状体平面 表现为晶状体厚度、位置前移以及韧带松弛等。(4)晶状体后平面 表现为房水迷流、脉络膜充血膨胀渗漏等。患者可以表现为一个层面或多个层面的房角关闭因素。本研究团队对 PACG 进行了长期的临床及基础研究,发现虽然解剖结构异常是 PACG 的主要致病因素<sup>[7]</sup>,但仍有很多难以解释的问题,比如同样都是眼前段狭窄,为何有些患者表现为急性发作,而另一些表现为慢性进展的问题等。

晶状体较厚是 PACG 的一个重要致病因素,晶状体摘除可以加深前房,增宽房角,并可以减少房角关闭再次发生的可能性。近年来,作为一种 PACG 治疗方式,白内障摘除甚至透明晶状体摘除的应用越来越广泛。2016 年发表在柳叶刀杂志上的 EAGLE 研究对透明晶状体摘除与传统激光周边虹膜切开联合药物(传统治疗)治疗 PACG 的疗效进行比较<sup>[8]</sup>,发现晶状体摘除组较传统治疗组疗效和成本效益均更好。是否可以将白内障手术甚至透明晶状体摘除作为 PACG 的一线治疗手段呢?我们认为应该仔细分辨每一个患者引起房角关闭的机制,对于非晶状体因素所导致的房角关闭,比如高褶虹膜、房角拥挤、脉络膜膨胀等,通过摘除晶状体并不能解决进一步房角关闭的趋势。此外,需要注意的是白内障手术将带来患者调节能力的损害,尤其对于年轻患者更应注意,因为目前的人工晶状体还无法完全替代正常晶状体的调节力。全国青光眼学组《中国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)》中对于滤过性手术联合白内障手术的手术指征是符合滤过性手术指征的白内障患者,白内障手术指征参照白内障手术适应证。单纯白内障手术的指征是符合白内障手术指征又需要做虹膜周边切除术的青光眼患者可采用单纯白内障摘除术来治疗。因此,应该严格掌握晶状体摘除手术适应证,尤其对于透明晶状体患者,选择该术式应该尤为慎重。

### 1.3 重新认识睫状体破坏性手术

前述的各种青光眼术式本质上都是通过增加房水流出而降低眼压,也是直接针对青光眼患者房水外流受阻的病理机制设计的。睫状体破坏性手术与它们不同,其机制是通过破坏产生房水的睫状体,减少房水生成,从而起到降低眼压而治疗青光眼的作用。1936 年 Vogt 首次尝试通过破坏睫状体治疗青光眼,之后随着技术进步,可以达到这一目的的方法有很多,包括电凝、手术切除、冷冻、超声以及激光,其中激光睫状体光凝(透巩膜或内镜下光凝)是目前应用最为广泛的术式。因为睫状

体无色素上皮细胞可以再生,所以一些患者想要达到长期眼压控制,可能需要多次治疗。

传统上睫状体破坏性手术用于绝对期或近绝对期青光眼疼痛的患眼,通常是其他青光眼治疗方法均告失败后的最后治疗手段。随着手术技术的改进,手术作用点更为精确,减少了周围组织的损伤,不良反应大大降低。Rotchford 等<sup>[9]</sup>在具有较好视力(术前视力  $\geq 20/60$ )的青光眼患者观察了睫状体光凝的疗效,结果发现 73.5% 的患者术后眼压  $\leq 16$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),并且仅 30.6% 患者视力下降超过 Snellen 视力表 2 行。在 TVT 研究中 GDD 组以及小梁切除组术后眼压  $\leq 14$  mmHg 患者分别占 63.9% 和 63.5%,2 个组中分别有 46% 和 43% 的患者视力下降超过 2 行,提示睫状体光凝术可以达到与 GDD 和小梁切除术相似的疗效。Lai 等<sup>[10]</sup>还尝试使用睫状体光凝作为初始手术治疗方法治疗药物无法控制的慢性 PACG 患者,结果显示 92.3% 的患者术后联合使用抗青光眼药物可以将眼压维持在  $\leq 21$  mmHg,此外仅有 38.5% 的患者视力下降,且未发生其他严重并发症。上述研究提示我们,对于一些常规滤过手术失败或者因其他原因所致的球结膜条件不满足滤过性手术的患眼,睫状体破坏性手术也可以作为一种安全而有效的选择。

近年来,一些新的治疗方式不断进入临床,比如高能聚焦超声(high intensity focused ultra, HIFU)、微脉冲激光等。HIFU 技术使用超声作为能量来源产生热效应,达到破坏睫状体的目的。与常用的激光相比,HIFU 有如下优势:(1)超声不受组织透明度的影响,更适合巩膜下的睫状体组织;(2)HIFU 聚焦超声束,可以精确地作用于一定深度的组织,超声对作用的组织不产生破坏效应;(3)与激光不同,超声治疗对组织没有色素的要求,可以更好地作用于睫状体无色素上皮。与传统睫状体光凝的连续激光波不同,微脉冲激光是一种短促、高频的重复脉冲激光,其特点是在激光作用间歇期组织可得到冷却,大大减少了热能扩散对周围组织的损伤。综上所述,这些新技术进一步提高了治疗的精确性,同时大幅度减少了周围组织的损伤,尤其是对术前患眼条件差、滤过性手术风险高、预后差的患眼有着良好的应用前景。

## 2 关于中国临床上青光眼手术问题的思考

### 2.1 青光眼手术方面存在的一些问题

目前青光眼治疗方面面临的挑战是,青光眼确诊时往往已到中晚期,因此滤过性手术是常用治疗术式,但临床上最大的问题可能是丝裂霉素的缺乏。抗代谢药物

可显著提高滤过性手术的成功率,虽然可以用5-氟尿嘧啶(5-Fu)来替代,但其抗瘢痕的效能较丝裂霉素弱,这就给临床医师提出了更高的要求。应加强对抗青光眼术后患者的随访,细致管理滤过泡,绝大部分患者仍然可以获得良好的手术疗效。同时应综合使用可调或可拆除缝线、激光断线、滤过泡按摩、针刺分离、5-Fu 结膜下注射等多种手段。此外,也需要针对丝裂霉素缺乏这一现状加速有关抗滤过通道纤维瘢痕化药物的研发和转化。

其次,中国的青光眼患者以 PACG 居多,随着对疾病了解的不断深入,大多数眼科医师都认识到早期手术干预对 PACG 治疗的积极意义,其中激光周边虹膜切开术是比较常用的早期干预方法。然而,近期临床上出现了一些过度治疗的倾向,比如不做房角检查,仅通过裂隙灯显微镜检查就确定患者为浅前房并行激光周边虹膜切开术,使得一些患者的治疗未能达到预期目的。因此,有必要强调通过房角检查来明确患者是否存在虹膜膨隆的激光周边虹膜切开术的指征,或针对高褶虹膜的激光周边虹膜成形术指征,或两者的联合手术,对关闭房角选择适当的激光治疗方式非常重要。

## 2.2 完善抗青光眼手术的疗效评价体系

临床医师非常关注手术的革新,期望通过新的手术改善疗效并减少并发症。但一个新的手术术式是否完善需要严格的疗效评价体系进行评价。

首先,当前大多数的新手术方法是由西方学者提出的,文献报道的中的疗效及并发症也都是在国外患者群中得到的结果。由于人种的差别、疾病谱的差异等因素的影响,相关结果是否适于国人的疗效评价需要在遵守中国伦理准则的前提下进行大样本临床研究加以印证。另外,要注重观察手术的远期疗效。国内报道的结果观察期往往仅几个月或1~2年,而作为一种终身疾病,青光眼治疗对控制眼压的要求是有效且持久,如曾经很常用的非穿透小梁手术(non penetrating trabecular surgery, NPTS)就是一个很好的例子,人们发现随着观察时间延长,NPTS的效果低于小梁切除术。

其次,中国对青光眼术式疗效的多中心研究尚属空白。中国是个多民族且地域广大,受各民族遗传因素和各地经济发展、设备条件等不平衡的影响,治疗效果也存在一定的差异,应该进行相应研究进行客观评价。评价一种抗青光眼手术的术式是否具有持久性不在于其是否最新,关键是其手术操作是否易于掌握(技术难度大)和推广应用(学习和培训时间短),尤其是是否适合中国目前的医疗现状,其能否在广大基层单位、甚至偏远地区得到与大型眼科中心相似的手术疗效是评价一个术式能否在全国广泛开展的重要因

素,因此开展新术式的大样本、多中心临床对照试验以评价该术式的疗效和安全性是十分必要的。

## 2.3 什么是理想的青光眼手术

从世界上首例抗青光眼手术至今,人们一直致力于寻找一种安全的、长期有效的、并发症少的抗青光眼手术方式。但目前的临床现状离理想的抗青光眼手术还有不小的差距。理想的抗青光眼手术应该满足以下要求:(1)长期有效性和安全性 房水引流不要依赖结膜滤过泡,尽量接近生理房水引流特征。(2)手术方式简单易掌握 容易操作、损伤小、对视功能影响少;学习曲线短,容易推广。(3)治疗成本低或性价比高。(4)能够解决各类青光眼的眼压问题,尤其是闭角型青光眼。

综上所述,虽然青光眼降眼压手术经过了多年的发展和革新,但目前仍缺乏一种较为理想的手术方式。现今研究的热点在于非滤过泡依赖的和符合眼生理特征的内引流,并有很多新的术式已在临床上使用。这些新术式的并发症较传统小梁切除术显著减少,但从眼压控制的角度,传统小梁切除术仍然是最好的。临床医师应关注和了解新的抗青光眼手术的疗效和安全性评价及其治疗机制和安全性,同时在中国亟待开展适宜中国国情的抗青光眼手术创新研究以及新术式疗效和评价的多中心研究。

## 参考文献

- [1] Foster PJ, Johnson CJ. Glaucoma in China; how big is the problem? [J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(11): 1277-1282.
- [2] Brasil MV, Rockwood EJ, Smith SD. Comparison of silicone and polypropylene Ahmed Glaucoma Valve implants [J]. J Glaucoma, 2007, 16(1): 36-41. DOI: 10.1097/01.ijg.0000243477.82779.31.
- [3] Hodkin MJ, Goldblatt WS, Burgoyne CF, et al. Early clinical experience with the Baerveldt implant in complicated glaucomas [J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120(1): 32-40.
- [4] Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, et al. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: a prospective randomized clinical trial [J]. Ophthalmology, 2004, 111(6): 1071-1076. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.09.037.
- [5] Trible JR, Brown BD. Occlusive ligature and standardized fenestration of a Baerveldt tube with and without antimetabolites for early postoperative intraocular pressure control [J]. Ophthalmology, 1998, 105(12): 2243-2250.
- [6] Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(5): 789-803. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.026.
- [7] Sun X, Dai Y, Chen Y, et al. Primary angle closure glaucoma: what we know and what we don't know [J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 57: 26-45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.003.
- [8] Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 388(10052): 1389-1397. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30956-4.
- [9] Rotchford AP, Jayasawal R, Madhusudhan S, et al. Transscleral diode laser cycloablation in patients with good vision [J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(9): 1180-1183. DOI: 10.1136/bjo.2008.145565.
- [10] Lai JS, Tham CC, Chan JC, et al. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for medically uncontrolled chronic angle closure glaucoma: long-term clinical outcomes [J]. J Glaucoma, 2005, 14(2): 114-119.

(收稿日期:2018-02-19)

(本文编辑:杜娟)