

Clinical Evaluation of Long Acting and Short Acting Glucocorticoid on Intraocular Pressure during Acute Episode of Angle-Closure Glaucoma Combined with IOP Drugs

Minghui Li^{1,2}, Yan Mei³, Ziyang Zhang², Libo Zhang^{1,2}

¹Dali University Institute of Clinical, Dali Yunnan

²The People's Hospital of Chuxiong Autonomous Prefecture, Chuxiong Yunnan

³The First People Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Email: 80815025@qq.com

Received: May 28th, 2019; accepted: Jun. 13th, 2019; published: Jun. 20th, 2019

Abstract

Objective: To evaluate of long acting and short acting glucocorticoid in the treatment of acute angle-closure glaucoma combined with Traditional medicine for lowering IOP. **Method:** The 42 cases of patients with acute angle-closure glaucoma period using conventional drug groups, the use of conventional drugs and tobramycin dexamethasone eye drops group, using conventional drugs with Flumiron eye drops group. The changes of intraocular pressure 3 days after medication were observed and statistically analyzed. **Results:** 1) The reduction of intraocular pressure in the conventional drug treatment group and the conventional drug treatment group with tobramycin and dexamethasone eye drops after treatment was analyzed ($P = 0.005$), and the difference was statistically significant. 2) There was no statistically significant difference in IOP between the conventional drug treatment group and the conventional drug plus flumiron eye drops group ($P = 0.629$). **Conclusion:** 1) In the treatment of acute angle-closure glaucoma, tobramycin and dexamethasone eye drops 3 times/day can be used in addition to conventional drugs to reduce IOP, which can enhance the range of IOP. 2) Compared with the use of conventional drugs alone, the conventional drugs plus flumiron eye drops 3 times/day did not enhance the range of IOP.

Keywords

Acute Angle-Closure Glaucoma, Drug Therapy, Glucocorticoid, Academic Journals

长效及短效糖皮质激素在闭角型青光眼急性发作期联合降眼压药物对眼内压的临床评估

李明辉^{1,2}, 梅妍³, 张自艳², 张利波^{1,2}

¹大理大学临床学院, 云南 大理

²楚雄彝族自治州人民医院, 云南 楚雄

³云南省第一人民医院, 云南 昆明

Email: 80815025@qq.com

收稿日期: 2019年5月28日; 录用日期: 2019年6月13日; 发布日期: 2019年6月20日

摘要

目的: 评估长效及短效糖皮质激素在闭角型青光眼急性发作联合传统降眼压药物降眼压的效果。**方法:** 将42名闭角型青光眼急性发作期患者病例分成使用常规药物组、常规药物加妥布霉素地塞米松眼液组、常规药物加氟米龙眼液组, 观察各组患者用药后3天眼压变化情况, 进行统计分析。**结果:** 1) 常规药物治疗组与常规药物加妥布霉素地塞米松眼液组治疗后眼压下降幅度分析($P = 0.005$), 差异有统计学意义; 2) 常规药物治疗组与常规药物加氟米龙眼液组治疗后眼压下降幅度分析($P = 0.629$), 差异无统计学意义。**结论:** 1) 急性闭角型青光眼治疗时除常规降眼压药物, 可加用妥布霉素地塞米松滴眼液3次/日, 增强降眼压幅度。2) 常规药物加用氟米龙眼液3次/日, 与单独使用常规药物相比, 未增强降眼压幅度。

关键词

急性闭角型青光眼, 药物治疗, 糖皮质激素, 学术期刊

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性闭角型青光眼根据发病速度的快慢分为, 急性闭角型青光眼和慢性闭角型青光眼。急性闭角型青光眼(acute angle-closure glaucoma)是由于前房角突然关闭而引起眼压急剧升高的眼病, 常伴有明显眼痛, 视力下降, 同侧偏头痛, 恶心, 呕吐等症状, 急性发作期应积极抢救, 尽快使房角开放, 以免发生永久性房角粘连。闭角型青光眼急性发作期可同时联合使用多种药物: 毛果芸香碱眼液、倍他洛尔眼液、布林佐胺眼液, 甘露醇等药物局部或全身使用。糖皮质激素(GC)是临床上使用最为广泛而有效的抗炎和免疫抑制剂, 在紧急或危重情况下, 糖皮质激素往往为首选。糖皮质激素在眼部的主要作用为: 1) 减轻细胞介导的免疫反应 2) 减轻炎症血管通透性 3) 稳定眼血屏障 4) 抑制纤维蛋白样渗出 5) 抑制成纤维细胞转化、上皮细胞增生 5) 升高眼压等作用。眼科临床常用的糖皮质激素类药物有泼尼松、甲泼尼松、倍他米松、地塞米松、氟米龙等。单独使用糖皮质激素并无降眼压效果, 长期滴用或全身应用糖皮质激素, 可以引起眼压升高、诱发白内障等, 眼压升高的程度与滴药浓度、频度以及持续用药时间有关。在闭角

型青光眼急性发作期,局部使用糖皮质激素可能通过减轻睫状体炎症反应,稳定炎症血管通透性,稳定眼-血屏障,减少房角小梁粘连等途径,加强降眼压药物降低眼压的效果,常规计量、短时间使用激素未造成明显的房水流出阻力增高,降眼压药物降低眼压幅度大于糖皮质激素造成的升高眼压幅度,从而间接起到辅助降低眼压作用。本文收集楚雄州人民医院眼科 2014 年 1 月~2018 年 12 月收治的 55 岁~70 岁 ACG 患者 42 例,资料分析进行采集、整理、分析并得出结论,具体如下。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

527 例 ACG 患者,入组病例 42 例(男 15 例,女 27 例),右眼 24 例,左眼 18 例,筛除 485 例(入选病例要求:1) 患者眼部及全身情况:无眼部其他疾病:包括结膜下瘢痕、粘连,角膜异常或存在角膜感染,无激素过敏反应史,无真菌感染,无严重不能控制的高血压、结核、精神异常等疾病。2) 首次发病,发病时间 1~7 天,3) UBM 虹膜形态为:虹膜膨隆型,4) 缩瞳后检查房角关闭 1/4 至 3/4 象限,5) 入院眼压范围为 40~73 mmhg,6) 角膜水肿减轻后测中央角膜厚度 540~580 μm 。

ACG 诊断标准:① 患者具有发生原发性闭角型青光眼的眼部解剖特征(1) 传统解剖学因素包括:窄房角、浅前房、短眼轴、厚晶体 2) 静态解剖学因素包括:房角的宽度、面积、体积,虹膜的厚度、体积,晶体的矢状位高 3) 动态解剖因素包括:虹膜开大及虹膜收缩时前房体积差、脉络膜膨胀或渗出) ② 急性眼压升高、房角关闭(短时间内眼压突然升高,房角镜检查房角部分或全部关闭) ③ 单眼发病患者作对侧眼检查,发现同样具有发生原发性闭角型青光眼的眼部解剖特征 ④ 眼部检查可见各种急性高眼压造成的损害体征(1) 症状:表现为剧烈头痛、眼痛、畏光、流泪、视力严重减退。2) 体征:眼睑水肿、结膜混合充血、角膜水肿、前房极浅或消失、瞳孔常呈竖椭圆形散大、光反射消失,角膜后色素性 KP 等)

排除标准:① 血影细胞性青光眼、晶状体膨胀、晶状体溶解性青光眼、晶状体半脱位引起的青光眼,新生血管性青光眼 ② 虹膜睫状体炎、急性结膜炎、葡萄膜炎引起的继发性青光眼 ③ 恶性青光眼

2.2. 研究方法

将 42 例临床病例资料基础治疗均为:局部使用毛果芸香碱眼液(5 ml:25 mg)、倍他洛尔眼液(5 ml/12.5 mg)、布林佐胺眼液(5 ml/50 mg)局部点眼,全身静脉滴入 20%甘露醇,口服醋甲唑胺片(25 mg)。根据是否使用激素及使用激素种类的不同分为常规药物治疗组(1 组,详见表 1),地塞米松组(2 组,详见表 2)、氟米龙组(3 组,详见表 3),具体分组及病例情况如下:

Table 1. Conventional drug treatment group data

表 1. 常规药物治疗组数据

编号	眼别	入院前发病天数(天)	是否使用激素	房角情况	角膜厚度(微米)
1	右眼	5	否	关闭 1/4	540.3
2	右眼	2	否	关闭 1/4	543.66
3	左眼	7	否	关闭 3/4	568.07
4	左眼	2	否	关闭 1/2	557.83
5	左眼	4	否	关闭 1/4	561.24
6	右眼	5	否	关闭 1/2	553.17
7	左眼	5	否	关闭 1/4	559.11
8	左眼	5	否	关闭 1/2	561.27

Continued

9	右眼	3	否	关闭 1/2	554.37
10	左眼	7	否	关闭 3/4	570.47
11	左眼	2	否	关闭 1/2	548.71
12	右眼	7	否	关闭 3/4	559.84
13	右眼	7	否	关闭 3/4	568.57
14	右眼	2	否	关闭 1/4	549.75

Table 2. Dexamethasone group data

表 2. 地塞米松组数据

编号	眼别	入院前发病天数(天)	是否使用激素	房角情况	角膜厚度(微米)
1	右眼	5	是 1	关闭 1/2	564.36
2	右眼	5	是 1	关闭 1/4	557.95
3	右眼	3	是 1	关闭 3/4	553.46
4	右眼	5	是 1	关闭 1/4	550.74
5	右眼	3	是 1	关闭 1/2	556.24
6	左眼	4	是 1	关闭 1/2	547.63
7	左眼	4	是 1	关闭 3/4	557.38
8	左眼	4	是 1	关闭 1/4	549.56
9	右眼	2	是 1	关闭 1/2	562.33
10	右眼	3	是 1	关闭 1/2	553.76
11	左眼	4	是 1	关闭 3/4	567.12
12	右眼	6	是 1	关闭 3/4	558.56
13	左眼	7	是 1	关闭 3/4	563.43
14	左眼	6	是 1	关闭 1/4	557.66

Table 3. Fluoromethane group data

表 3. 氟米龙组数据

编号	眼别	入院前发病天数(天)	是否使用激素	房角情况	角膜厚度(微米)
1	右眼	6	是 2	关闭 3/4	567.56
2	右眼	2	是 2	关闭 3/4	548.2
3	左眼	2	是 2	关闭 1/2	563.47
4	左眼	2	是 2	关闭 1/2	546.96
5	右眼	3	是 2	关闭 1/2	546.53
6	右眼	4	是 2	关闭 3/4	558.61
7	右眼	4	是 2	关闭 1/2	563.06
8	右眼	4	是 2	关闭 1/2	554.11
9	左眼	5	是 2	关闭 1/4	545.84
10	右眼	5	是 2	关闭 3/4	563.44
11	右眼	6	是 2	关闭 1/4	560.47

Continued

12	左眼	6	是 2	关闭 1/2	558.13
13	左眼	7	是 2	关闭 1/4	566.31
14	右眼	6	是 2	关闭 1/4	566.03

注：表中是 1 表示使用妥布霉素地塞米松眼液，是 2 表示使用氟米龙眼液。

1 组用药方案为：毛果芸香碱滴眼液入院 1 小时，1 次/5 分钟，1 小时后，3 次/日
倍他洛尔眼液 3 次/日、布林佐胺眼液 3 次/日，甘露醇针 250 ml 静脉滴入 2 次/日
醋甲唑胺片 25 mg 2 次/日

2 组用药方案为：毛果芸香碱滴眼液入院 1 小时，1 次/5 分钟，1 小时后，3 次/日
倍他洛尔眼液 3 次/日、布林佐胺眼液 3 次/日，甘露醇针 250 ml 静脉滴入 2 次/日
醋甲唑胺片 25 mg 2 次/日妥布霉素地塞米松滴眼液 3 次/日(典必殊：妥布霉素 0.3% + 地塞米松 0.1%)

3 组用药方案为：毛果芸香碱滴眼液入院 1 小时，1 次/5 分钟，1 小时后，3 次/日
倍他洛尔眼液 3 次/日、布林佐胺眼液 3 次/日，甘露醇针 250 ml 静脉滴入 2 次/日
醋甲唑胺片 25 mg 2 次/日氟米龙眼液 3 次/日(氟米龙：0.1%)

2.3. 统计学处理

采用 IBM spss22.0 统计学软件包进行统计学分析用药前后眼压变化情况(详见表 4)，采用 χ^2 检验及秩和检验， $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

Table 4. Changes in intraocular pressure before and after medication (unit: mmHg)

表 4. 用药前后眼压变化情况(单位：mmHg)

编号	1 组			2 组			3 组		
	入院眼压	治疗后眼压	差值	入院眼压	治疗后眼压	差值	入院眼压	治疗后眼压	差值
1	49	12	37	52	18	34	58	26	32
2	44	12	32	54	9	45	50	28	22
3	65	33	32	62	16	46	61	25	36
4	48	21	27	40	9	31	39	21	18
5	52	13	39	52	9	43	64	24	40
6	52	21	31	54	15	39	67	30	37
7	55	15	40	58	13	45	62	28	34
8	47	28	19	47	9	38	53	24	29
9	46	18	28	48	13	35	36	16	20
10	60	48	12	60	18	42	62	34	28
11	51	26	25	56	29	27	34	11	23
12	73	45	28	56	24	32	52	22	30
13	60	37	23	65	28	37	50	18	32
14	42	11	31	50	19	31	60	17	43

3. 结果

1) 组间差异性比较结果如下：

① 入院前发病天数组间差异性比较 $P = 0.966$

② 房角情况组间差异性比较 $P = 0.980$

③ 角膜厚度组间差异性比较 $P = 0.917$

④ 入院院时眼压组间差异比较 $P = 0.740$

以上 P 值均大于 0.05, 尚不能认为组间差异有统计学意义

2) 各组治疗前后眼压变化统计结果如下

① 常规治疗组用药前后眼压变化 $P = 0.001$

② 常规治疗加妥布霉素地塞米松眼液用药前后眼压变化 $P = 0.001$

③ 常规治疗加氟米龙眼液用药前后眼压变化 $P = 0.001$

以上 P 值均小于 0.05, 可认为各组治疗前后眼压变化有统计学意义, 均是降低眼压的有效方案

3) 妥布霉素地塞米松组、氟米龙组与常规用药组治疗后眼压下降幅度的统计分析

① 常规药物治疗组与常规药物加妥布霉素地塞米松眼液组治疗后眼压下降幅度分析 $P = 0.005$, 妥布霉素地塞米松组眼压下降幅度与常规治疗组眼压下降幅度差异有统计学意义, 可认为在急性闭角型青光眼发作期常规治疗加用妥布霉素地塞米松滴眼液降低眼压效果好于常规治疗组。

② 常规药物治疗组与常规药物加氟米龙眼液组治疗后眼压下降幅度分析 $P = 0.629$ 说明, 说明氟米龙组眼压下降幅度与常规治疗组眼压下降幅度差异无统计学意义, 尚不能认为在急性闭角型青光眼发作期常规治疗加用氟米龙眼液降低眼压效果好于常规治疗组。

4. 讨论

青光眼(glaucoma)是一组以视乳头萎缩及凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征的疾病, 病理性眼压增高、视神经供血不足是其发病的原发危险因素, 视神经对压力损害的耐受性也与青光眼的发生和发展有关。在房水循环途径中任何一环发生阻碍, 均可导致眼压升高而引起的病理改变, 但也有部分患者呈现正常眼压青光眼[1]。青光眼是导致人类失明的三大致盲眼病之一, 而且青光眼引起的视功能损伤是不可逆的, 后果极为严重。

急性闭角型青光眼病情发展快, 症状明显, 往往患眼有明显的胀痛、虹视、明显的视物模糊, 还会伴随同侧头疼, 严重者会出现恶心呕吐等表现, 急性发作期的视力多系急剧下降, 严重者仅见眼前指数, 甚至只留光感。其原因一方面由于角膜水肿, 另一方面也是重要的一面, 由于高眼压引起视神经普遍性缺血。如果持续高眼压不解除, 可迅速造成失明。急性发作期应积极抢救, 尽快使房角开放, 以免发生永久性房角粘连。高眼压时手术并发症多, 效果差, 应先用药物控制眼压, 待充血炎症现象消退后再行手术。为使眼内压迅速下降, 通常可同时使用多种药物: 2%毛果芸香碱液、醋甲唑胺、20%甘露醇、 β 受体阻滞剂、 α 受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂或高渗剂[2]。

糖皮质激素(GC)是临床上使用最为广泛而有效的抗炎和免疫抑制剂, 在紧急或危重情况下, 糖皮质激素往往为首选。眼科临床常用的糖皮质激素类药物有泼尼松、甲泼尼松、倍他米松、地塞米松、氟米龙等。地塞米松又名氟美松、其衍生物有氢化可地松、泼尼松等, 其药理作用主要是抗炎、抗毒、抗过敏等, 临床使用较广泛, 血浆蛋白结合率较其他皮质激素类药物为低。该品 0.75 mg 的抗炎活性相当于 5 mg 泼尼松龙。肾上腺皮质激素类药, 抗炎、抗过敏和抗毒作用较泼尼松更强, 水钠潴留和促进排钾作用很轻, 肌注或静滴对垂体-肾上腺抑制作用较强。其在眼部作用为: 1) 抗炎作用: 可减轻和防止组织对炎症的反应, 抑制炎症细胞, 包括巨噬细胞和白细胞在炎症部位的集聚, 并抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放以及炎症化学中介物的合成和释放。2) 免疫抑制作用: 包括防止或抑制细胞介导的免疫反应, 延迟性的过敏反应, 减少 T 淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性细胞的数目, 降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合

能力,并抑制白介素的合成与释放,从而降低 T 淋巴细胞向淋巴母细胞转化,减轻原发免疫反应的扩展。可降低免疫复合物通过基底膜,并能减少补体成份及免疫球蛋白的浓度。氟米龙的抗炎作用与地塞米松类似,但效能为氢化可的松 40 倍,且升高眼压作用较地塞米松弱。

2017 年,国内多名眼科青光眼专家发表了糖皮质激素在 ACG 中使用的专家共识[3],文章中部分说明了糖皮质激素使用的方法及条件,但在临床工作中,很多眼科临床医生治疗眼前节疾病时通常选择副作用相对较小的短效激素,通常不将激素作为闭角型青光眼急性发作期常规药物使用,可能是考虑糖皮质激素对眼压升高的影响;部分眼科医生使用了糖皮质激素,但对短效激素或长效激素的选择也有疑惑。通过国内外既往研究发现[4][5],闭角型青光眼急性发作时,房水中白介素-1,白介素-6,单核细胞趋化因子,新生血管生长因子浓度较正常房水中其含量明显升高,在以上几种炎症因子或介质的作用下,导致前房炎症反应增强,出现炎性渗出、房角逐渐粘连,小梁堵塞后滤过功能减弱丧失。通过查阅临床药理学[6],比较地塞米松及氟米龙两种药物在局部达到药物峰值时间分别为 1 小时和 45 分钟,两者起效时间接近,地塞米松局部通透性好于氟米龙,氟米龙通透性差、半衰期短,易于代谢,故对眼内影响小,因此临床眼科医生可能会选择对眼压影响较小的药物。ACG 急性发作时,由于高眼压状态持续存在,导致炎症因子及炎症介质持续释放。如何能持续有效的控制炎症因子及炎症介质释放,减轻前房炎症反应就是我们选择激素类型关键。选择抗炎强度大,作用时间长的妥布霉素地塞米松 3 次/日能有效控制炎症。增加短效激素局部给药的频率,或许能维持局部抗炎有效作用时间,但有以下两点问题:1) 抗炎强度相对较弱 2) 加强了激素升高眼压的风险(目前尚未有相关的风险评估)。

本次研究从 527 例 ACG 患者中筛选出 42 例病例,从发病天数、房角开放程度、角膜中央厚度、虹膜形态(急性闭角型青光眼发病原理中常见的虹膜膨隆型)及入院眼压等 5 项可能存在组间差异性因素做比较,将 42 例入院病例根据是否使用激素及使用激素种类的不同分为常规药物治疗组(1 组),地塞米松组(2 组)、氟米龙组(3 组)。比较各组组间差异;各组治疗后眼压与入院眼压下降程度;使用常规治疗与常规治疗加短效或长效激素对眼压下降程度的影响。

从 IBM spss22.0 统计学软件包统计结果分析:1) 各组发病天数、房角关闭程度、角膜中央厚度、虹膜形态及入院眼压无统计学意义的组间差异;2) 3 种治疗方案均能有效降低急性闭角型青光眼 IOP;3) ①在急性闭角型青光眼发作期常规治疗加用妥布霉素地塞米松滴眼液降低眼压效果好于常规治疗组 ②急性闭角型青光眼发作期常规治疗加用氟米龙眼液降低眼压效果与常规治疗组降低眼压效果无明显差异。

总结以上数据,可做出以下结论:1) 急性闭角型青光眼治疗时除常规降眼压药物,可加用妥布霉素地塞米松滴眼液 3 次/日,可使增强降眼压幅度。2) 常规药物加用氟米龙眼液 3 次/日,与单独使用常规药物相比,未增强降眼压幅度。虽然激素在急性闭角型青光眼治疗中的具体因素仍未明确,但临床结果证明,急性闭角型青光眼发作时,长效激素可作为治疗药物之一,联合常规降眼压药物共同控制眼压。

本次实验研究的不足之处总结为以下几方面:1) 存在混杂性偏倚 由于各组数据是统计既往病例的统计研究,统计前设定了各种排除条件,存在非实验因素与实验因素同时并存的情况,影响到检测结果。为了解决该项偏倚,在实验前综合考虑了纳入标准,随机化原则。2) 由于用药前后角膜存在水肿等情况,角膜厚度测量等数据存在随机误差 3) 目前闭角型青光眼发病机理[7]通常认为分为以下几种类型:瞳孔阻滞型、非瞳孔阻滞型、多种机制共存型,本文仅统计了最常见类型(虹膜膨隆型急性闭角型青光眼),对其它类型未做统计,因此长效激素对其它几种类型急性闭角型青光眼效果尚不确定。

在论文完成之际,非常感谢我的导师梅妍教授,感谢梅老师给我进一步学习的机会。本论文是在我的导师梅妍教授的关心和指导下完成的。祝梅妍老师身体健康,工作顺利,万事如意。还要感谢我的老师张自艳,师兄张利波,在我收集和整理资料过程中不可或缺的帮助。

参考文献

- [1] 吴文文, 唐莉. 低颅压与正常眼压性青光眼的关系[J]. 眼科新进展, 2015, 35(4): 390-392.
- [2] 周琪. 急性闭角性青光眼药物治疗的临床效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(20): 57.
- [3] 张青, 石砚, 康梦田. 急性原发性闭角型青光眼糖皮质激素治疗的使用操作专家共识[J]. 眼科, 2017, 26(2): 76-77.
- [4] Huang, W., Chen, S., Gao, X., *et al.* (2014) Inflammation-Related Cytokines of Aqueous Humor in Acute Primary Angle-Closure Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 1088-1094.
<https://doi.org/10.1167/iovs.13-13591>
- [5] 王红霞, 李永华, 高秀华. 单核细胞趋化蛋白-1 在原发性急性闭角型青光眼患者房水中的表达及其与小梁切除术预后的关系[J]. 眼科新进展, 2018(3): 242-246.
- [6] 陈祖基. 糖皮质激素性青光眼临床研究进展[J]. 中国医刊, 2003(4): 62-63.
- [7] 王宁利, 欧阳洁, 周文炳, 赖铭莹, 叶天才, 曾明兵, 陈静嫦. 中国人闭角型青光眼房角关闭机制的研究[J]. 中华眼科杂志, 2000(1): 42-47, 81-82.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2167-6542, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: hjo@hanspub.org