

《欧洲青光眼指南(第五版)》解读

陈君毅 孙兴怀

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科 200031

通信作者:孙兴怀, Email: xhsun@shmu.edu.cn

【摘要】 随着社会发展和人口老龄化进程的加速,青光眼患病率也逐年升高,作为全球范围内主要的不可逆性致盲眼病,青光眼严重影响患者的生活质量,明显增大了我国公共卫生负担,因此加强青光眼的防治将是我国公共卫生体系的重要任务。欧洲青光眼协会(EGS)制定的《欧洲青光眼指南》(Terminology and Guidelines for Glaucoma)是全球公认的青光眼诊疗指南文件,自制定以来已依据对青光眼发病机制研究的进展和循证医疗实践经过多次修订。2020 年 EGS 在 2014 年发布的 Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition)基础上出版了 Terminology and Guidelines for Glaucoma (5th Edition)(简称新版指南),提出了青光眼诊疗中出现的关键问题和需要规避的问题,对一些既往关于青光眼的诊治认识和观点进行了更新,为青光眼的精准诊断和治疗提出了指导意见,包括不建议在青光眼诊断及随访过程中采用中央角膜厚度对眼压进行校正、在闭角型青光眼诊断中房角成像设备不能取代房角镜检查、光相干断层扫描在青光眼诊疗中的作用、闭角型青光眼的手术及药物治疗建议等,对规范临床医生在青光眼的诊断和治疗中的医疗决策具有很好的参考价值。本文主要对新版指南中修订的新概念进行解读。

【关键词】 欧洲青光眼协会; 青光眼; 指南解读

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210903-00494

Highlights of Terminology and Guidelines for Glaucoma (5th edition): an interpretation

Chen Junyi, Sun Xinghuai

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

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

【Abstract】 With the accelerated development of aging society, the incidence of glaucoma is increasing in recent years. Glaucoma is a primary cause of irreversible blindness worldwide and affects the visual and life quality of patients, which will bring great burden to the prevention and control of blindness in China. Terminology and Guidelines for Glaucoma formulated by European Glaucoma Society (EGS) is a classic document of Glaucoma guidelines. Recently, EGS released the Terminology and Guidelines for Glaucoma (5th edition), which put forward some updated concepts of diagnosis and therapy of glaucoma, primarily in several renewed key issues and the problems to be avoided in clinical practice. In the document, central corneal thickness is not recommended to correct intraocular pressure during the diagnosis and follow-up of glaucoma, and gonio-imaging devices do not replace gonioscopy in the diagnosis of angle-closure glaucoma, and optical coherence tomography should not be used as the sole indicator in the early evaluation and dynamic monitoring of glaucoma. In addition, some available suggestions about anti-glaucoma drugs and surgeries are recommended for the managements of glaucomatous patients. The updated recommendations in the Terminology and Guidelines for Glaucoma (5th edition) are enunciated in this paper.

【Key words】 European Glaucoma Society; Glaucoma; Guidelines interpretation

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210903-00494

随着现代社会发展和人口老龄化问题的日益严重,青光眼的患病率逐年升高^[1],据估计我国 40 岁以上人群中青光眼患者约有 940 万,其中 520 万患者为单眼盲,占 55%,170 万患者为双眼盲,占 18.1%^[2]。研究发现,青光眼是全球范围内主要的不可逆性致盲

眼病之一,其较高的致残率和致盲率给患者的生活质量带来了严重影响,其防控形势已成为我国眼科临床工作者所面临的紧迫而严峻的任务及挑战。欧洲青光眼协会(European Glaucoma Society, EGS)依据近年来对青光眼发病机制的研究进展和循证临床实践对

Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition) (简称第 4 版 EGS 指南)^[3]进行修订,于 2020 年发表了 Terminology and Guidelines for Glaucoma (5th Edition)^[4](简称新版指南),对青光眼的临床诊断方法和治疗措施提出了新的建议。

关于青光眼诊疗已有多项具有影响力的国际指南,包括美国 Preferred Practice Pattern (PPP)、EGS 指南、东南亚青光眼指南和日本青光眼学会指南等,每个指南各具特点。其中受到更多关注、被认为更为经典的是 EGS 指南,其主要特点在于内容非常全面,包含了与青光眼临床诊疗工作相关的所有项目,即青光眼相关的流行病学资料、主要的随机对照临床研究结果、与各种类型的青光眼相关的临床检查及诊疗要点,无论是对于青光眼的专科医生,还是非青光眼专业的各级眼科医生都能从中获得所需的知识。

新版指南从结构上分为 2 个部分。第 1 部分主要阐述了形成指南的背景和意义、青光眼治疗的总体目标、既往临床研究的主要结果和青光眼治疗的成本效益等;第 2 部分主要涉及临床实践相关内容,包括青光眼相关的主要临床检查方法及各种类型的青光眼预防、诊断和治疗措施。与第 4 版 EGS 指南相比较,新版指南第 1 部分内容有较多修改,提出了一些新的理念和概念,值得我们关注。本文主要就新版指南中更新内容作简要解读。

1 青光眼治疗的总体目标

新版指南中指出,青光眼患者或有青光眼患病风险者的治疗目标是在可支付的卫生保健系统内提升患者的幸福感和生活质量。与第 4 版 EGS 指南中“青光眼治疗的目标是以可支付的成本维持患者的视觉功能和相关生活质量”的目标相比较,新版指南的治疗目标从医疗指标的改善提高到了人文关怀的高度。现代社会快速发展,人们对就医的要求已不仅仅局限于对疾病的及时诊断和获得有效的治疗方法,还进一步关注了在整个过程中的就医体验,即医护人员对患者身心的综合治疗和关怀,这就要求在我们日常的诊疗过程中应在管理好患者临床指标的同时,尤其应关注患者的心理状态及主观感受,而与患者进行合理有效的沟通是实现人文关怀的重要环节。

另外一点值得注意的是,第 4 版 EGS 指南和新版指南均提出青光眼治疗须在患者可支付的前提下实施。随着医学诊疗技术突飞猛进地发展,新的治疗药物和医疗技术不断涌现。例如微小切口青光眼手术 (minimally invasive glaucoma surgery, MIGS) 即是目前

的研究热点,该手术具有对患者损伤小、术后恢复快、能有效降眼压等特点。但多数 MIGS 都需要借助植入物或特殊器械或设备,治疗成本明显增加。结合我国现阶段绝大多数患者对该疗法尚不能满足“可支付”,MIGS 的大范围推广显然不符合我国国情。尽快将相应器械或设备国产化,降低治疗成本,以及开发适应我国青光眼疾病特点的新型 MIGS 是我国广大眼科临床和科研工作者面临的主要挑战。

2 青光眼诊疗中的几个关键问题和需要避免的事项

在新版指南撰写过程中,参编专家提出了 16 个青光眼诊疗中较为关键的问题,并基于循证医学证据针对这些问题提出了建议。此外编委们还提出了 12 项青光眼诊疗应避免的事项,这部分内容无疑是新版指南的主要亮点。

2.1 在青光眼诊断及随访过程中不建议用中央角膜厚度校正眼压

中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT) 是影响眼压测量的重要因素。新版指南的青光眼诊疗关键问题中及在应避免的事项中都提到不建议采用 CCT 对眼压进行校正,这一点与目前的临床习惯有很大差异,值得特别关注。

临床上测量眼压的所有方法都是采用间接的方式,主要是通过外力造成角膜的形变程度来计算眼压值。因此,角膜的生物特性对眼压的测量结果产生较大的影响。一般而言,较薄的 CCT 往往低估眼压值,而较厚的 CCT 经常导致眼压值的高估。

高眼压症治疗研究 (ocular hypertension treatment study, OHTS) 结果显示, CCT 是高眼压症患者转化为原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 的 1 个重要预测因子^[5]。CCT 为 555 μm 或以下者发生 POAG 的风险是 CCT 为 588 μm 或以上者的 3 倍,故一些专家解释为薄角膜是 POAG 发展的独立危险因素,但这种观点可能存在一些问题。由于 Goldmann 压平眼压计 (Goldmann applanation tonometry, GAT) 的眼压测量一定程度上受 CCT 影响,分析中无法确定发生青光眼的风险增加是由于 CCT 本身的独立影响,还是仅仅由于 CCT 对 GAT 测量误差产生的影响。为了弄清这个问题,Brandt 等^[6]评估是否可以通过使用先前发表的 CCT 修正公式所校正的眼压改进 OHTS 预测模型,如果 CCT 对 GAT 的影响能够充分解释 CCT 作为预测因素的作用,那么在模型中纳入 CCT 校正的眼压值将导致 CCT 的作用变得不再有意义。但是,他们的研究发现,用 CCT 校正眼压

的模型并非优于原始模型。此外,在多变量预测模型中,CCT 的预测作用仍具有统计学意义。基于这些结果,作者认为 CCT 对 POAG 预后因素的影响并不完全来自于其对眼压测量误差的影响,而可能是参与青光眼发病机制的生物标志物。

关于 CCT 是否是 POAG 发生的独立危险因素存在一定争议。Medeiros 等^[7]认为,包括 CCT 的 OHTS 模型与仅包括 CCT 校正眼压但不包括 CCT 的模型预测能力相似,意味着只要包括 CCT 校正的眼压,CCT 对于多变量模型的最终预测能力不重要,这样的结果难以证明 CCT 是青光眼的独立危险因素。此外,CCT 校正眼压的公式很多^[8-12],不同公式的校正值差异很大,目前临床上尚无普遍接受的校正公式。此外,角膜特性作为 GAT 测量的重要影响因素并非仅 CCT 一个参数,角膜曲率、弹性、黏滞性等多种因素都对眼压测量产生影响。

正是基于上述理由,新版指南不建议 CCT 校正眼压值。但是否 CCT 在青光眼的诊断中就不重要了呢?我们认为须进行辩证分析,虽然 CCT 究竟是 POAG 发生的预测因素还是其独立危险因素尚存在争议,但临床工作中 CCT 作用很多,比如对于薄角膜的“正常眼压性青光眼”、厚角膜的“高眼压症”及角膜屈光手术后等多种情况下,CCT 依然是进行临床判断的有效指标。眼科临床工作者应在了解指南建议制定背景的基础上合理应用各种检测手段,以取得良好的临床诊治效果。

2.2 临床上有哪些眼压计可以替代压平眼压计

目前有多种眼压计用于临床,但 GAT 依然被认为是眼压测量的“金标准”。眼压计测量眼压都受到角膜生物力学的影响,非接触眼压计和回弹式眼压计等可使角膜发生快速变形,测量结果受角膜特性的影响更大。最近,动态轮廓眼压计等一些新的眼压计应用于临床,测量的眼压值受角膜参数的影响较小。但关于眼压计测量不准确对临床结果的影响尚未确定,包括 GAT 在内的所有眼压计在不同操作者间还存在相当大的变异。新版指南建议,对于同一患者的眼压随访应采用相同的眼压计进行测量。

2.3 是否可用房角成像设备进行闭角型青光眼的诊断

房角成像设备指超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope, UBM) 或眼前节光相干断层扫描 (anterior segment-optical coherence tomography, AS-OCT) 等可对房角或睫状体进行成像的设备,与之相对应的是传统的房角镜检查。房角成像设备是通过发射超声或人工光源扫描再通过计算获取成像,可用于观

察窄房角的虹膜形态和评估晶状体、睫状体等的影响,或用于无法进行房角镜检查者(如角膜混浊)。然而,房角成像技术的局限性在于仅提取特定区域的信息,会丢失一些有用信息,不应该取代房角镜。房角镜检查是直视下观察,周边虹膜前粘连、色素沉积和其他继发性小梁功能障碍等特征只有通过房角镜才能发现。新版指南中避免的 12 个事项里也再次强调不能用房角成像设备取代房角镜。房角镜检查无需依赖昂贵的仪器设备,在观察小梁网细微病变的同时可以进行动态房角检查,是青光眼的基础检查项目,不应忽略。

2.4 OCT 在青光眼诊疗中的作用和价值

在 EGS 新版指南中的临床关键问题和需要注意避免的事项中都提到了 OCT 在青光眼诊断和动态随访中的作用和价值。视野和 OCT 影像是青光眼诊断及随访的 2 个重要指标,分别用于青光眼患者眼部功能和结构损伤程度的评估。由于青光眼视网膜内层结构解剖特征的动态变化及视野计阈值敏感度对疾病判断受到相应的计量方法(对数关系)的影响,故视网膜神经节细胞丢失 40%~50% 时才会出现临床视野可查及的损伤^[13]。然而,OCT 可以发现细微的视网膜内层结构变化且不受患者配合程度的影响,对于早期青光眼性眼部损伤的诊断具有重要价值。OCT 甚至可以在青光眼视野发生损伤之前进行诊断,即所谓视野前青光眼。近年来青光眼临床诊疗工作中 OCT 的使用越来越普遍。

需要注意的是,OCT 虽然具有上述优点,但同时也存在一些无法避免的缺陷。(1) OCT 所反映的结构改变与视功能之间无直接关联。虽然在青光眼整个发生、发展过程中结构性与功能性损伤具有较好的一致性,但是目前尚无法通过 OCT 检查数据直接推测患者视功能状况;(2) OCT 对青光眼损伤的判断主要依赖于与正常数据库的统计学分析。这里包含 2 个方面的影响:第一,正常数据库的不完善必然影响对疾病的诊断。例如,高度近视患者的眼底具有近视眼相关性改变,而目前的 OCT 所使用的正常数据库几乎都来自于相对正常的眼球,并不对应的数据库容易将一些高度近视眼误诊为青光眼。这个问题尚可以通过不断完善“参考数据库”来得以解决;第二,一些存在先天性发育异常或既往有其他病变损伤的眼,其结构与正常眼不同,因此无法借助 OCT 来判断是否存在青光眼。这种情况无法通过完善“参考数据库”得以解决;(3) OCT 检查具有明显的“地板”效应,即很多晚期青光眼患者视网膜神经纤维层厚度降低到一定程度(通常 50~55 μm)后,即便病情进展或视野恶化,OCT 的

测量数据也极少出现变化或不出现变化。综上所述,临床工作中不能仅依据 OCT 检查结果来诊断青光眼,也不能仅依据 OCT 测量数据的变化对青光眼的病情进展情况进行判断,而是应对视野、眼底改变、眼压变化等临床数据进行综合分析,对青光眼诊疗做出正确的评价和指导。

2.5 闭角型青光眼的手术及药物治疗建议

我国闭角型青光眼发生率高,闭角型青光眼患者人数接近全球的一半。近年来闭角型青光眼的治疗模式发生了重大改变,晶状体手术在闭角型青光眼治疗中的作用越来越受到国内外青光眼研究者的关注。EGS 的新版指南针对不同阶段的原发性房角关闭性疾病提出了不同的治疗建议。(1)原发房角关闭疑似患者(primary angle closure suspect,PACS)可行激光虹膜周边切开术(laser peripheral iridotomy,LPI)。需要注意的是,基于中山眼科中心房角关闭预防研究的结果,一般状态下,PACS 患者发展为原发性房角关闭(primary angle closure,PAC)的概率很低,因此并非所有 PACS 患者都需要接受 LPI 治疗^[14]。但对于存在房角关闭高危因素的眼,如急性房角关闭的对侧眼及有明确闭角型青光眼家族史者,还是建议及时接受 LPI 治疗。(2)50 岁以下 PAC 和原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma,PACG)患者推荐先行 LPI 治疗,然后根据治疗后的不同反应给予针对性治疗。如果眼压不能控制,对于有晶状体眼可考虑超声乳化白内障手术联合或不联合滤过性手术;对于人工晶状体眼则选择滤过性手术。(3)50 岁以上 PAC 和 PACG 患者,基于 EAGLE 研究的结果,建议行超声乳化白内障手术或 LPI 治疗^[15]。

已接受 LPI 治疗后眼压控制不佳的 PACG 患者首选药物种类为前列腺素衍生物(prostaglandin analogues,PGA)。虽然 PGA 类药物是开角型青光眼的一线治疗药物,但 PACG 患者只要存在一定范围的功能性房角开放,PGA 类药物同样可以起到较好的降眼压作用。

EGS 的新版指南基于临床对近年来发展的一些青光眼诊疗的新技术和新方法进行了客观的评价。特别应该提醒的是,疾病临床诊疗的进步需要医疗的创新和发展,但最新的理念和技术也必须经过临床实践的充分验证。本文对 EGS 的新版指南中关于青光眼诊疗的新概念进行解读,希望对我国广大眼科工作者的临床工作起到一定的指导作用。鉴于临床工作的复杂性、医学科学技术的快速发展及临床诊疗观察的深入,尤其是各国广泛开展的临床多中心研究结果的

不断揭晓,相信对于青光眼诊疗的科学证据会越来越充分,对青光眼发病机制认识会不断深入,青光眼诊疗方法和效果将不断提升,青光眼诊疗指南也将不断更新和完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheng CY, Wang N, Wong TY, et al. Prevalence and causes of vision loss in East Asia in 2015: magnitude, temporal trends and projections [J]. Br J Ophthalmol, 2020, 104 (5): 616-622. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313308.
- [2] Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? [J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(11): 1277-1282. DOI: 10.1136/bjo.85.11.1277.
- [3] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma [M]. 4th ed. Italy: Savona, 2014: 8-191.
- [4] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma [M]. 5th ed. Italy: Savona, 2020: 17-169.
- [5] Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(6): 714-720. DOI: 10.1001/archophth.120.6.714.
- [6] Brandt JD, Gordon MO, Gao F, et al. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma [J]. Ophthalmology, 2012, 119(3): 437-442. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.018.
- [7] Medeiros FA, Weinreb RN. Is corneal thickness an independent risk factor for glaucoma? [J] Ophthalmology, 2012, 119(3): 435-436. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.018.
- [8] Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness [J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1975, 53(1): 34-43. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1975.tb01135.x.
- [9] Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry [J]. Am J Ophthalmol, 1993, 115(5): 592-596. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71455-2.
- [10] Orsengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea *in vivo* [J]. Bull Math Biol, 1999, 61(3): 551-572. DOI: 10.1006/bulm.1999.0102.
- [11] Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach [J]. Surv Ophthalmol, 2000, 44(5): 367-408. DOI: 10.1016/s0039-6257(00)00110-7.
- [12] Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, et al. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry [J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(4): 471-476. DOI: 10.1001/archophth.124.4.471.
- [13] Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(6): 853-859. DOI: 10.1001/archophth.124.6.853.
- [14] He M, Jiang Y, Huang S, et al. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2019, 393(10181): 1609-1618. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32607-2.
- [15] 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.

(收稿日期:2021-09-03 修回日期:2021-09-09)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)