

世界青光眼学会联合会共识系列

儿童青光眼

Childhood Glaucoma

主 编 Robert N. Weinreb, Alana Grajewski, Maria Papadopoulos
John Grigg, Sharon Freedman

总 主 译 王宁利

分册主译 张秀兰 吴仁毅



人民卫生出版社

世界青光眼学会联合会共识系列

- 青光眼诊断：结构与功能
- 青光眼手术：开角型青光眼
- 房角关闭及闭角型青光眼
- 眼内压
- 青光眼筛查
- 青光眼血流
- 青光眼药物治疗
- 青光眼进展
- 儿童青光眼

策划编辑 刘 歆

责任编辑 刘 歆

封面设计  大前方圆 李 蹊

版式设计 李秋斋

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询，在线购书

人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，
大众健康资讯

销售分类 / 眼科

ISBN 978-7-117-20386-9



9 787117 203869 >

定 价：60.00 元

世界青光眼学会联合会共识系列

儿童青光眼

Childhood Glaucoma

主 编 Weinreb, Grajewski, Papadopoulos, Grigg, Freedman

总 主 译 王宁利

分册主译 张秀兰 吴仁毅

译 者 (按姓氏笔画排序)

才 瑜	王 峰	王 涛	王大博	王宁利	王凯军
方 严	方爱武	石晶明	申家泉	吕建华	朱益华
刘旭阳	孙兴怀	李树宁	杨新光	吴仁毅	吴慧娟
余敏斌	汪建涛	张 旭	张 虹	张秀兰	张忠志
陈君毅	林 丁	卓业鸿	周 崎	周和政	郑雅娟
袁志兰	袁援生	夏晓波	郭文毅	唐广贤	黄丽娜
梁 亮	梁远波	葛 坚	谢 琳	蔡鸿英	潘英姿
戴 超					

人民卫生出版社

Translation from the English language edition:

World Glaucoma Association: Childhood Glaucoma, by Robert N. Weinreb,
Alana Grajewski, Maria Papadopoulos, John Grigg and Sharon Freedman.

Copyright ©2013 Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands

All Rights Reserved.

世界青光眼学会联合会共识系列 儿童青光眼

张秀兰 吴仁毅 译

中文版版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

儿童青光眼 / (美) 韦瑞博 (Weinreb, R.N) 主编; 张秀兰,
吴仁毅译. —北京: 人民卫生出版社, 2015

(世界青光眼学会联合会共识系列)

ISBN 978-7-117-20386-9

I. ①儿… II. ①韦…②张…③吴… III. ①小儿疾病—
青光眼—诊疗 IV. ①R775

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 041072 号

人卫社官网 www.pmph.com

人卫医学网 www.ipmph.com

出版物查询, 在线购书

医学考试辅导, 医学数
据库服务, 医学教育
资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

世界青光眼学会联合会共识系列

儿童青光眼

总主译: 王宁利

分册主译: 张秀兰 吴仁毅

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 16 字数: 313 千字

版 次: 2015 年 3 月第 1 版 2015 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20386-9/R · 20387

定 价: 60.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主 编



Alana L. Grajewski, Robert N. Weinreb, Maria Papadopoulos and John Grigg (L-R)



Sharon Freedman

会议组成员

Consensus Initiative Chair

Robert N. Weinreb, USA

Co-Chairs and Section Leaders

Sharon Freedman, USA

Alana L. Grajewski, USA

John Grigg, Australia

Maria Papadopoulos, UK

Co-Leaders

Oscar Albis, Mexico

Allen Beck, USA

Jamie Brandt, USA

John Brookes, UK

Valeria Coviltir, Romania

Tanuj Dada, India

Beth Edmunds, USA

Julián García Feijoo, Spain

Cecilia Fenerty, UK

Nicola Freeman, South Africa

Franz Grehn, Germany

Viney Gupta, India

Ching Lin Ho, Singapore

Elizabeth Hodapp, USA

Peng Khaw, UK

Alex Levin, USA

David Mackey, Australia

Anil Mandal, India

Eugenio Maul, Chile

Ken Nischal, USA

Doug Rhee, USA

Kazuhisa Sugiyama, Japan

Participants

Joseph Abbott, UK

Ahmed Abdelrahman, Egypt

Manju Anilkumar, India

Michael Banitt, USA

Alberto Betinjane, Brazil

Susmito Biswas, UK

Elena Bitrian, Spain

Maria Cristina Brito, Portugal

Roberto Caputo, Italy

Kara Cavuoto, USA

Ta Chen Peter Chang, USA

Teresa Chen, USA

Mark Chiang, UK

Jocelyn Chua, Singapore

Anne Coleman, USA

Jamie Craig, Australia

Barbara Cvenkel, Slovenia

Tam Dang, Vietnam

Thomas Dietlein, Germany

Vera Essuman, Ghana

Robert Feldman, USA

John Fingert, USA

Simone Finzi, Brazil

Fede Fortunato, Italy

Tamiesha Frempong, USA

Stefano Gandolfi, Italy

Orna Geyer, Israel

Faisal Ghadhfan, Kuwait

Dawn Grovesnor, Barbados

Patrick Hamel, Canada

Dale Heuer, USA

Tomomi Higashide, Japan

Gwen Hofman, Gabon

Hernán Iturriaga-Valenzuela, Chile

Farrah Ja'afar, Japan

Mohamad Jaafar, USA

Jan Erik Jakobsen, Norway

Robyn Jamieson, Australia

Karen Joos, USA

Shumita Kaushik, India

Ramesh Kekunnaya, India

Arif Khan, Saudi Arabia

Albert Khouri, USA

Yoshiaki Kiuchi, Japan

Thomas Klink, Germany

S.R. Krishnadas, India

Simon Law, USA

Ming Lee, Malaysia

Chris Lloyd, UK

Chris Lyons, Canada

Giorgio Marchini, Italy

Sheila Marco, Kenya

Carmen Méndez Hernández, Spain
 Kimberley Miller, USA
 Tony Moore, UK
 Sy Moroi, USA
 Akira Negi, Japan
 Carlo Nucci, Italy
 Michael O'Keefe, Ireland
 Sola Olawoye, Nigeria
 Mohammad Pakravan, Iran
 Ki Ho Park, South Korea
 Manoj Parulekar, UK
 Norbert Pfeiffer, Germany
 David Plager, USA
 Pradeep Ramula, USA
 Shira Robbins, USA
 Christiane Rolim de Moura, Brazil
 Jonathan Ruddell, Australia
 Mansoor Sarfarazi, USA
 Gabor Scharioth, Germany
 Robert Schertzer, Canada
 Lisa Schimmenti, USA
 Sirisha Senthil, India
 Janet Serle, USA
 Alicia Serra-Castanera, Spain
 Mark Sherwood, USA
 Luis Silva, Venezuela
 Scott Smith, United Arab Emirates

Nick Strouthidis, UK
 Velota Sung, UK
 Fatemeh Suri, Iran
 Suman Thapa, Nepal
 John Thygesen, Denmark
 Carlo Traverso, Italy
 Anya Trumler, USA
 Deborah Vanderveen, USA
 Ed Wilson, USA
 Geoffrey Woodruff, UK
 Chan Yun Kim, South Korea

Consensus Development Panel

Allen Beck, USA
 Tanuj Dada, India
 Sharon Freedman, USA
 Alana L. Grajewski, USA
 Franz Grehn, Germany
 John Grigg, Australia
 Jeff Liebmann, USA
 Maria Papadopoulos, UK
 Remo Susanna, Brasil
 Robert N. Weinreb, USA

Recording Secretaries

Naama Hammel, USA
 Kaweh Mansouri, USA

Glaucoma Societies/Sections of the following countries and regions have agreed to review the report:

Algeria, American Glaucoma Society, Argentina, Asia Pacific Glaucoma Society, Australian and New Zealand Glaucoma Interest Group, Austria, Azerbaijan, Bangladesh, Belgium, Bolivia, Brazil, Bulgaria, Canada, Chile, Chinese Glaucoma Society, Colombia, Costa Rica, Croatia, Czech, Denmark, Ecuador, Egypt, Estonia, European Glaucoma Society, Finland, France, Georgia, Germany, Glaucoma Society of India, Greece, Guatemala, Hungary, Iceland, Indonesia, International Society for Glaucoma Surgery, Iran, Ireland, Israel, Italy, Japan, Korea, Latin-American Glaucoma Society, Latvia, Lesotho, Lithuania, Mexico, Middle East African Glaucoma Society, Netherlands, Nigeria, Norway, Optometric Glaucoma Society, Pakistan, Pan American Glaucoma Society, Panama, Paraguay, Peru, Philippines, Poland, Portugal, Puerto Rico, Romania, Russia, Saudi Arabia, Serbia, Singapore, Slovakia, Slovenia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, United Kingdom, Uruguay, Venezuela, Zambia

前言

世界青光眼学会联合会第九次共识会议的主题是儿童青光眼。到目前为止关于儿童青光眼的诊断和治疗关注不多。在实际临床工作中,小儿眼科专家和青光眼专家均参与儿童青光眼的诊治。一般情况下,他们单独处理这类患儿,在另外一些情况下,他们会合作共同处理。本次共识的制定邀请了以上两组专家参加。这些在儿童青光眼临床和研究方面全球顶级的专家于2013年7月16日汇聚在温哥华,讨论关于儿童青光眼共识的报告,并且提炼出共识的观点。

和以往的工作会议一样,对儿童青光眼这样一个既复杂又细致的论题,通过讨论寻找和获得共识是一项艰苦的任务。由于能够指导我们进行临床实践的证据缺乏,其实每一个人都十分困惑自己是如何决定怎样去进行临床实践的。针对儿童青光眼的高水平的临床研究非常缺乏。因此本共识的制定不是基于文献,而是基于专家意见。尽管本共识不能够替代科学研究得出的结论,但是在缺乏研究证据的当下,它确实有其指导临床的价值所在。

本共识的目的是为临床诊断和治疗儿童青光眼提供一个基础并指导大家如何在临床实践中做得更好。那些没有高水平临床研究证据的领域恰是我们今后研究的优先选择方向。我们希望这次共识将会成为我们对于儿童青光眼理解的基准线。和其他共识一样,它只是一个开始,我们希望随着更多的研究证据的出现,本共识能够得到不断地修订和提高。

主席: Robert N. Weinreb

共同主席:

Alana L. Grajewski

Maria Papadopoulous

Sharon Freedman

John Grigg

(王宁利 李树宁 译)

目 录

导读..... 1
 第1章 定义、分类和鉴别诊断 3
 第2章 明确诊断及判定疾病进展.....12
 第3章 遗传学.....38
 第4章 药物治疗.....56
 第5章 儿童青光眼手术.....83
 第6章 原发性先天性青光眼和青少年型开角型青光眼..... 122
 第7章 青光眼合并非获得性眼部异常..... 138
 第8章 青光眼合并非获得性全身疾病或综合征..... 160
 第9章 青光眼合并获得性疾病..... 177
 第10章 白内障术后继发性青光眼..... 209
 附录 儿童青光眼处理中的伙伴：病人、父母及服务提供者..... 223
 共识点小结..... 228

导 读

自从在圣地亚哥召开了第一次青光眼联合会青光眼共识会议，十年已经过去了。那次共识会的主题是青光眼诊断。从那时起，很多青光眼的主题被提出来讨论。本次共识会已经是第九次，主题是儿童青光眼。

自 2012 年 11 月起本次共识会的国际共同主席就邀请来自全球的专家，通过在线共识论坛，对不同的共识专题进行了讨论。儿童青光眼被分为十个部分，要求对围绕着儿童青光眼的每一个细节的重要部分都要达成共识，然后对十个部分讨论的观点进行总结。共识的初步报告，包括初步的共识观点被提交到青光眼协会供大家讨论并提出修改意见，之后被提呈 2013 年 7 月 16 日在温哥华召开的共识大会上讨论。

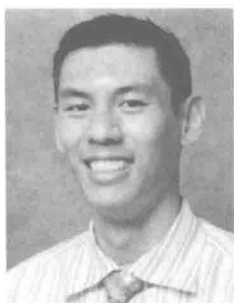
在共识大会讨论的当天，参会者经历了一场激动人心的、充满教育的和思想迸发的讨论会，讨论会审校和修订了共识观点。在共识会后的第五届世界青光眼大会上，特别安排了专场对共识报告和观点进行了报告，最后共识会共同主席和编辑共同定稿，共识报告最终得以通过。

主编 Robert N. Weinreb
La Jolla, California, USA

(葛 坚 译)



Allan Beck



Ta Chen Peter Chang



Sharon Freedman

第1章 定义、分类和鉴别诊断

Allen Beck, Ta Chen Peter Chang, Sharon Freedman

章节主编: Sharon Freedman, Allen Beck, Franz Grehn

编著者: Maria Cristina Brito, Alberto Bentinjane, Thomas Dietlein

共识观点

1. 儿童青光眼(childhood glaucoma)是一类与眼内压(intraocular pressure, IOP)相关的眼部损伤。

注释:除 IOP、视盘形态及视野以外,该定义还同时包含了 IOP 对婴幼儿其他眼部结构所产生的作用。

2. 对于婴幼儿及低龄儿童的 IOP 测量,尤其在麻醉状态下的测量结果,受很多因素影响。

注释:婴幼儿及低龄儿童青光眼的其他体征,例如:眼球扩大、Haab 纹和杯/盘比增大,在病情评估中可能比 IOP 数值更为重要。

3. 儿童青光眼分为原发性和继发性两类。继发性儿童青光眼又进一步按照出生时病变存在与否分为非获得性(出生时就有)和获得性(出生后获得)。非获得性儿童青光眼再依据体征主要出现在眼部或全身进行分类。

注释:“发育性”(development)、“先天性”(congenital)或“婴幼儿性”(infantile)青光眼,这些术语因缺乏明确定义而不建议使用。

4. 除非已经有充足依据明确诊断并排除其他类似青光眼的病变,不应轻易给一名儿童下青光眼的诊断或进行手术治疗。

引言/小结(本章的主要目标)

儿童青光眼定义的一般共识(在发育阶段通过临床病例进行确认)

全体与会者均赞同儿童青光眼和疑似青光眼患者的定义。对中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)在 IOP 测量中的影响进行了一些讨论,但关于这部分共识尚需更多的研究。不建议使用基于 CCT 的计算公式来推算“矫正 IOP”。对婴幼儿 IOP 的正常值也进行了讨论,认为婴幼儿 IOP 低于成年人正常值,麻醉会对 IOP 测量产生影响。鉴于此,患青光眼的婴幼儿或疑似青光眼患

儿在麻醉下检查时,青光眼的其他表现(眼球扩大、角膜体征如 Haab 纹以及杯/盘比值增大)可能比 IOP 测量值更具诊断价值。

临床分类的一般共识,需要通过临床病例来确认。(分类方法上的分歧必然依旧存在,因为儿童青光眼存在多种分类方法,而且疾病本身由多种异质的病变组成)

与会专家使用新的疾病分类系统准确地将 7 例测试病例进行了分类,这 7 例病例被设计为新分类系统中的 7 个不同类型(6 组儿童青光眼类型及青光眼疑似患者)。通过该过程从某种程度上验证了新分类系统的易用性以及临床常见环境中的实用性。在使用“儿童”(Childhood)还是“小儿”(Pediatric)问题上,专家们参照联合国儿童基金(UNICEF)会对儿童的定义(年龄小于 16 岁)进行了讨论。专家们还提到了原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)与青少年型开角型青光眼(juvenile open-angle glaucoma, JOAG)之间的鉴别特征,主要表现为 JOAG 不会出现眼球扩大,房角形态正常,而 PCG 患者的房角形态多有异常。PCG 房角异常的完整描述并不包含在本分类系统中(参见第 2 章)。

对于存在白内障并伴有永存性胚胎血管病例的分类方法争议最多,到底这类患者应该归入“青光眼合并非获得性眼部异常”还是“先天性白内障术后继发性青光眼”存在争议。经决定后者的名称改为“白内障术后继发性青光眼”,并进一步将其分为 3 个子类:①先天性特发性白内障;②先天性白内障合并非获得性眼部异常或全身疾病;③获得性白内障。这一分类方法不仅为患儿白内障术后发生的青光眼提供了一个最合理的分类方法,并且体现了白内障在青光眼发展中的重要作用。

对于先天性风疹综合征青光眼患儿的分类,也出现了跟上例相似的两难情况。应该将先天性风疹归入“青光眼合并非获得性全身疾病/综合征”(在出生时就具有的眼部和全身异常)还是归入“青光眼合并获得性疾病”(因为风疹是一种在宫内由母体传染给胎儿的获得性感染)。最终讨论决定将先天性风疹综合征归入“青光眼合并非获得性全身疾病/综合征”一类中,因为病变在患儿出生时已存在。此外,明确“青光眼合并获得性疾病”中的疾病一定要是在出生以后获得。这样就简化了这两类疾病的分类过程。

尽可能保持分类方法的简洁性及逻辑性,若非确有增加的价值,否则不应将其复杂化。

建立该疾病分类方法的目的并非想要囊括所有曾报道过的儿童青光眼病因,而是为疾病分类提供指导,使得大部分医生能够合理地将某种特定病变进

行明确分类。

经过讨论,专家们决定使用“非获得性眼部异常”来代替“发育性青光眼”,因为该新术语不容易引起歧义。过去使用的“发育性青光眼”一词由于缺乏明确定义,而逐渐成为一个“废纸篓”分类。

因脑肝肾综合征(Zellweger syndrome)非常罕见并且预后极差,经讨论决定不将其放在全身性综合征列表中。毛细血管扩张性大理石样皮肤(cutis marmorata telangiectatica)也因为相同原因而未出现在列表中。使用这个疾病分类系统,可以将很多罕见的综合征归入“青光眼合并非获得性全身疾病/综合征”大类中,而无需全部列举所有的合并儿童青光眼的罕见疾病和综合征。如何使用这个新的分类方法的推荐思路见图1。

强调用来鉴别青光眼与其他病变的临床检查

关于鉴别诊断并未引发过多讨论。PCG与其他引起角膜混浊的病变(表4)相鉴别的诊断特征包含在儿童青光眼定义中。PCG与青光眼合并眼部或全身非获得性疾病的区别在于是否存在眼部或全身异常(表1和表2)。PCG与其他引起溢泪的疾病或视神经改变(例如大杯/盘比值)的区别在于是否存在眼球扩大及IOP升高(表4)。这些鉴别诊断详见第2部分。

定义(儿童青光眼研究网络(CGRN))

儿童的定义

基于国际标准:<18岁(美国);≤16岁(英国、欧洲、联合国儿童基金会)

青光眼的定义——至少符合以下2项或更多

- IOP>21mmHg(由检查者自行判断麻醉状态下的测量结果,因为麻醉会对IOP测量产生多种影响);
- 视盘凹陷(盘沿变窄):杯/盘比值的进行性增大(弥漫性盘沿变窄),当双眼视盘大小相似时杯/盘比值不对称(≥ 0.2)或出现盘沿局部变窄;
- 角膜改变:Haab纹、角膜水肿或直径 ≥ 11 mm(新生儿),>12mm(年龄<1岁儿童),>13mm(任何年龄);
- 进展性近视或近视性漂移合并眼球尺寸的增大速度大于正常生长速度;
- 与青光眼性视神经病变相对应的、可重复检测到的视野缺损,并排除其他引起视野缺损的病变。

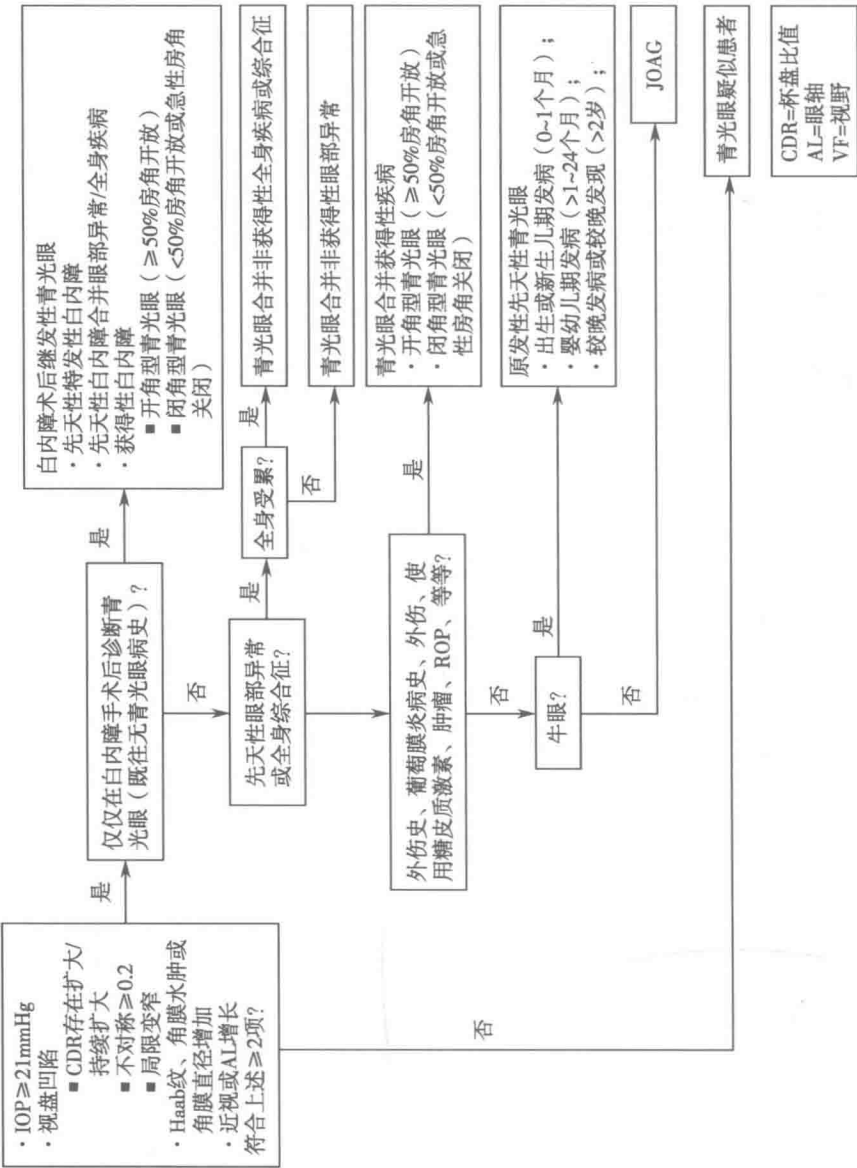


图 1 儿童青光眼分类流程图。从左至右根据必须的定义及诊断要点而确定最终分类

青光眼疑似患儿的定义——至少符合以下1项或更多

- 在两次随访中 IOP > 21mmHg;
- 怀疑存在青光眼性视神经病变, 例如: 与视盘大小不相符的杯/盘比值增大;
- 可疑青光眼性视野损伤;
- 在正常 IOP 下, 角膜直径增大或眼轴增长。

儿童青光眼的分类(CGRN)

原发性儿童青光眼

- 原发性先天性青光眼(PCG);
- 青少年型开角型青光眼(JOAG)。

继发性儿童青光眼

- 青光眼合并非获得性眼部异常;
- 青光眼合并非获得性全身疾病或综合征;
- 青光眼合并获得性疾病;
- 白内障术后继发性青光眼。

原发性先天性青光眼(PCG)

- 单纯房角发育异常(±轻度先天性虹膜异常);
- 符合青光眼定义(一般伴有眼球扩大);
- 基于发病年龄所分的亚类
 1. 出生或新生儿期发病(0~1个月);
 2. 婴幼儿期发病(>1~24个月);
 3. 较晚发病或较晚发现(>2岁);
- IOP 和视盘正常, 但存在典型 PCG 体征(例如: 牛眼和 Haab 纹), 且病变不进展的病例定义为自发终止型 PCG。

青少年型开角型青光眼(JOAG)

- 无眼球扩大;
- 无先天性眼部异常或综合征;
- 房角开放(外观正常);
- 符合青光眼定义。

青光眼合并非获得性眼部异常

- 包括出生时就存在的主要表现在眼部的各种异常，合并或不合并其他全身体征；
- 符合青光眼定义；
- 常见眼部异常列表（详见表 1）。

青光眼合并非获得性全身疾病或综合征

- 包括出生时就存在的主要表现在全身的各种疾病，可以合并存在眼部体征；
- 符合青光眼定义；
- 常见全身综合征或疾病列表（详见表 2）。

青光眼合并获得性疾病

- 诊断了获得性疾病，同时又符合青光眼定义。获得性疾病是指非遗传性或出生时未发病，直到出生后才发生的疾病；
- 白内障术后继发性青光眼并不包含在本分类中，意在强调该病的高发病率以及与其他获得性疾病的差别；
- 常见获得性疾病列表（详见表 3）；
- 基于前房角镜检查结果：
 1. 开角型青光眼（≥50% 前房角开放）；
 2. 闭角型青光眼（<50% 前房角开放或急性前房角关闭）。

表 1 青光眼合并非获得性眼部异常

出生时就存在的主要表现在眼部的各种异常，合并或不合并其他全身体征
Axenfeld-Rieger 异常（如伴有全身表现则称为综合征）
Peter 异常（如伴有全身表现则称为综合征）
先天性葡萄膜外翻
先天性虹膜发育不良
无虹膜症
永久性胚胎血管（在白内障手术前就已存在青光眼）
眼皮肤黑素细胞增多症（太田痣）
后部多形性营养不良
先天性小眼球
先天性小角膜
晶状体异位
单纯晶状体异位（无全身表现）
晶状体及瞳孔异位

表 2 青光眼合并非获得性全身疾病或综合征

出生时就存在的主要表现在全身的各种已知综合征、全身异常或全身疾病，可以合并存在眼部体征
染色体异常，例如：21- 三体综合征(唐氏综合征)
结缔组织疾病
马方综合征
Weill-Marchesani 综合征
Stickler 综合征
代谢性疾病
同型胱氨酸尿症
Lowe 综合征
黏多糖贮积症
母斑病
多发性神经纤维瘤(NF-1, NF-2)
Sturge-Weber 综合征
Klippel-Trenaunay-Weber 综合征
Rubinstein-Taybi 综合征
先天性风疹

表 3 青光眼合并获得性疾病

非遗传性或出生时未发病，直到出生后才发生的疾病
葡萄膜炎
外伤(前房积血、房角后退、晶状体异位)
糖皮质激素诱发
肿瘤(良性/恶性，眼内/眼眶)
早产儿视网膜病变(ROP)
除白内障手术外的手术后继发性青光眼

白内障术后继发性青光眼

- 白内障术后，符合青光眼定义。根据白内障类型进一步分为 3 个亚型：
 1. 先天性特发性白内障；
 2. 先天性白内障合并眼部异常/全身疾病(既往无青光眼病史)；
 3. 获得性白内障(既往无青光眼病史)。
- 基于前房角镜检查结果：
 1. 开角型青光眼($\geq 50\%$ 前房角开放)；
 2. 闭角型青光眼($< 50\%$ 前房角开放或急性前房角关闭)。

表4 婴幼儿原发性先天性青光眼的鉴别诊断(鉴别诊断详述于第2章)

A. 青光眼并非获得性眼部异常或合并并非获得性全身疾病或综合征
B. 角膜/眼球扩大
1. X连锁大角膜
2. 先天性高度近视
3. 结缔组织病变(例如: 马方综合征、成骨不全)
4. <i>LTBP2</i> 突变
C. 角膜混浊
1. 产伤
2. 角膜营养不良(例如: PPMD、CHED)
3. 代谢性疾病(例如: 黏多糖贮积症、黏脂贮积病、胱氨酸症)
4. 感染(例如: 先天性风疹, 不伴有 IOP 升高或其他青光眼体征)
5. Peter 异常/角膜巩膜化(不伴有 IOP 升高或其他青光眼体征)
D. 其他原因导致溢泪
1. 鼻泪管堵塞
2. 结膜炎
3. 角膜擦伤/角膜炎
E. 先天性视盘凹陷
1. 生理性大视杯
2. 视神经发育不全伴脑室旁白质软化
3. 视神经缺损
4. 视神经小凹
5. 其他视神经异常

(孙兴怀 陈君毅 译)

参考文献

1. Yeung HH, Walton DS. Clinical classification of childhood glaucomas. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 680-684.

2. Hoskins HD Jr, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1331-1336.

3. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT; BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4100-4106.

4. Beck AD, Freedman SF, Lynn MJ, Bothun E, Neely DE, Lambert SR; for the Infant Aphakia Treatment Study Group. Glaucoma-related adverse events in the Infant Aphakia Treatment Study: 1 year results. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 130-135.

5. Chen TC, Walton DS, Bhatia LS. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1819-1825.

6. Isenberg SJ. Physical and refractive characteristics of the eye at birth and during infancy. In: Isenberg SJ (Ed.), *The Eye in Infancy*. St. Louis: Mosby 1994.

7. Freedman S, Walton, DS. Glaucoma in infants and children. In: Nelson LB, Olitsky S (Eds.), *Harley's Pediatric Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2005.

8. Khan AO. Conditions that can be mistaken as early childhood glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2011; 32: 129-137.



Maria Papadopoulos



James D. Brandt



Kazuhisa Sugiyama



Peng T. Khaw



Jocelyn Chua



Simon Law



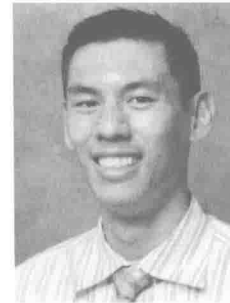
Alberto Betinjane



Joseph Abbott



Nick Strouthidis



Ta Chen Peter Chang

第2章 明确诊断及判定疾病进展

Maria Papadopoulos, James D. Brandt, Kazuhisa Sugiyama, Peng T. Khaw, Jocelyn Chua, Simon Law, Alberto Betinjane, Joseph Abbott, Nick Strouthidis, Ta Chen Peter Chang

章节主编: Maria Papadopoulos, James D. Brandt, Kazuhisa Sugiyama
编著者: Arif Khan, Mohammad Pakravan, Anya Trumler, Alicia Serra-Castanera, Shira Robbins, Teresa Chen, Suman Thapa, Hernán Iturriaga-Valenzuela, Janet Serle, Albert Khouri, Farrah Ja'afar

共识观点

1. 及时正确诊断儿童青光眼并进行适当的治疗能最大限度地减少视功能的损害。

注解: 麻醉或镇静条件下进行检查有助于诊断、施行手术或进一步的治疗。

2. 除非诊断非常明确,并排除其他类似青光眼的情况,否则不应轻易为儿童贴上青光眼的标签或进行手术治疗。

注解: 假如诊断存在疑问,或不能确定疾病是否有进展,建议进行适宜的定期随访或在麻醉/镇静下进行检查。

注解: 如果可能的话,应鼓励儿童在裂隙灯显微镜前进行更准确的检查(眼压测量和视盘检查)。

3. 儿童青光眼的特征是眼压升高以及特征性的视盘凹陷。除此之外,婴幼儿的青光眼往往伴随着眼球增大,牛眼。

注解: 对于儿童青光眼患者,眼压测量以及视盘的检查是最基本的,应该终身进行。由于婴儿的眼球结构容易受到高眼压的影响,持续性高眼压的后果(角膜直径变大,眼轴变长,以及近视进行性发展)都要考虑到并定期评估。

注解: 儿童青光眼的诊断和进展的判断要综合考虑所有临床表现及检查结果再下结论。

4. 婴幼儿和低龄儿童的眼压测量可能会受到许多因素的影响,所以在儿童青光眼的诊断和治疗中往往是不可靠的。

5. 麻醉药物对眼压的影响无法预测。所有吸入性麻醉剂会降低眼压,有时候会降得迅速而显著。

注解: 水合氯醛、氯胺酮、咪达唑仑目前尚未发现有降低眼压的作用,建议

在连续检查的时候用同一种麻醉药物。

6. 角膜增大是婴幼儿以及低龄儿童各种类型青光眼的一个共同特征。

注解: 由于眼压升高导致的角膜增大通常发生于3岁以前。角膜直径的连续测量有助于明确诊断以及监测3岁以前的病情进展。

注解: 中央角膜厚度(CCT)不应用来校正眼压值,因它对儿童眼压测量的影响尚未明确。

7. 房角镜检查对儿童青光眼的正确诊断和制订手术方案至关重要。在可能的情况下应至少检查一次。

8. 视盘外观是儿童青光眼诊断和判断疾病进展重要而敏感的指标。

注解: 应记录视盘大小,杯/盘比,盘沿局部缺损及视网膜神经纤维层缺损情况,最好在散瞳的状态下检查。记录基线以及随访过程中的视盘外观有助于确定诊断以及对治疗的反应情况。

注解: 最好进行放大的立体检查,在儿童配合的情况下尽可能在裂隙灯显微镜下检查。

注解: 在确定诊断和判断治疗反应时均需要记录基线和随诊中的视盘外观。

注解: 视盘凹陷逆转在治疗有效的儿童青光眼患者中是常见的现象。

注解: 自动视神经成像系统(如OCT等),由于目前尚缺乏正常儿童标准值,而且携带不便,应用受到了一定的限制。

9. 当巩膜仍易受眼压的影响时,屈光状态和眼轴的迅速改变有助于疾病的诊断以及判断对治疗的反应。

注解: 眼轴长超过正常范围时高度提示患有青光眼可能。

注解: 眼轴在正常范围外的持续增长提示青光眼的治疗尚不理想。

注解: 近视的进展是青光眼进展的另一证据。

10. 视野检查对儿童青光眼的评估有价值,但具有挑战性。

注解: 应用最短时间的检查程序(如24-2 SITA快速程序)可能有所帮助。

注解: 可为明确视野缺损,应进行重复检查。如果重复检查显示一致的结果时,则检查结果是可靠的。

注解: 尽管目前没有正常儿童的数据库,标准自动视野计平均偏差的年龄校正值很小(0.7 dB/10年)。此外,有用的视野指标如图形标准偏差,青光眼半视野检查,以及青光眼变化可能性等很大程度上不随年龄而改变。

引言

儿童青光眼是一种特殊的功能障碍性疾病。早期诊断和适宜的治疗能够尽可能地减少患儿终身视功能的损害。当一名儿童被发现疑似青光眼的临床表

现时应当及时并慎重地进行诊疗。然而,对儿童青光眼或者疑似青光眼的评估可能会比较困难。需要门诊、个人诊所进行检查,并且根据儿童的年龄和配合能力决定是否进行麻醉下检查。新生儿或婴幼儿在哺乳或者熟睡状态下可以在门诊或个人诊所进行彻底的检查。而大部分婴幼儿和低龄儿童需要在麻醉下(EMA)或者镇静(EUS)的条件下进行检查,直到四、五岁才能配合完成所有的眼部检查。

儿童青光眼最主要的特征是眼内压(IOP)升高和典型的视盘凹陷。除此以外,婴幼儿青光眼会出现眼球增大(牛眼),这是由于升高的眼内压通过生物力学作用于尚未成熟的结缔组织(主要是胶原蛋白)而造成的。发生青光眼的年龄决定于病史收集时应该询问的相关问题和确诊的依据。虽然儿童青光眼检查主要是终身的眼压测量和视盘形态的观察,但由于婴幼儿的眼球很容易受到眼压升高的影响,因此长期高眼压的表现(角膜直径增大、眼轴增长和进行性近视)也应该纳入考虑范围并定期进行检查评估。对婴幼儿有关青光眼的诊断和进展结论必须基于整体的临床表现和检查结果。随着孩子年龄的增大,其角膜和巩膜逐渐成熟(弹性降低),因此相关的临床表现如角膜直径和眼轴长度对诊疗的作用将会降低。孩子配合能力的提高使裂隙灯检查成为可能,高的放大倍数能更准确的判断前节情况并综合评估眼压、视盘的形态和视网膜神经纤维层。因此,只要有可能,应当尽早使用裂隙灯对儿童进行检查。最终,对大龄儿童也可通过视野检查来进行视功能评估,尤其对于进展期的病例是有用的。

首诊的咨询和评估对儿童青光眼患者的管理是非常重要的,儿童青光眼患儿可能终生都要和眼科医生打交道,作为眼科医生和病人及家属之间长达一生的关系的开始。初始评估的目的包括:①明确青光眼诊断并判断是原发性还是继发性(对确定治疗方案非常重要);或者②如果不能排除青光眼,则寻找充分的证据以判断是否选择进一步随访观察,抑或是否在麻醉或镇静状态下全面检查,以及判断可能采用的手术方式。对于已确诊的青光眼患儿,我们检查的目的是要明确其病情有无进展。而对于诊断或病情进展不明确的疑似青光眼患儿,我们应在其麻醉或镇静状态下充分检查。当支持青光眼诊断的证据不充分时,我们不应该草率的给一个孩子贴上青光眼的标签或急于手术处理。

评估

病史

患青光眼的儿童表现为:①婴幼儿期青光眼的体征;②患有易合并青光眼的疾病,如无虹膜;③筛查发现有先天性青光眼家族史;或者④不能通过入学视

力测试。

详细的病史可以由患儿家人提供,包括各种临床症状和体征出现的时间(如烦躁和易激惹),也包括家族史和患儿母亲妊娠史。以上任何一方面对疾病预后(例如发病时间)、治疗方案、父母遗传咨询和将来的生育计划都有深远影响。明确以下几点很重要:

(a) 体征和症状:

- 明确发病年龄以判断预后。
- 对于新生儿或婴幼儿,应询问有无溢泪史(不伴分泌物)、畏光(经常是患儿最早的表现)、眼睑痉挛、角膜雾状混浊/不透明(经常是父母最早发现的体征),眼外观随时间的变化或治疗的反应:
 - 升高的眼压作用于角膜引发了典型的三联征(溢泪、畏光、眼睑痉挛),任何原因导致的青光眼(原发或继发)均可出现这些症状。
 - 患儿既往的照片可以帮助确定患儿眼球是否增大。
 - 患儿家长经过提醒可能回忆起患儿角膜最早何时出现混浊,虽然可能自那以后已缓解。
 - 青光眼也可能表现为“红眼”从而经常被普通科医生误诊为结膜炎,不过结膜炎与青光眼不同在于前者常伴有眼部分泌物。同样,鼻泪管阻塞可导致溢泪和眼部出现分泌物,但一般不伴有畏光。角膜擦伤是导致溢泪、畏光等急性眼部刺激症状的常见原因,可通过询问病史和眼部检查来鉴别。以上几种疾病均不出现眼球增大且视神经正常。

(b) 妊娠:

- 怀孕期间的问题(例如:感染风疹)
- 分娩史(例如:使用产钳)

(c) 家族史:

- 先天性青光眼的家族史(如果有,患儿的兄弟姐妹进行检查,尤其是呈现常染色体显性遗传方式时)。
- 父母是否近亲婚配(如果是,患儿同胞兄弟姐妹应进行检查)。

(d) 儿科和综合征病史:

- 患儿生长发育是否正常?神经系统是否正常?
- 是否出现心血管或泌尿生殖系统的异常或畸形?
- 如果患儿有先天性白内障的病史,病因是否已知?(例如:先天性风疹、劳氏综合征)。
- 麻醉条件或呼吸道如何(同型胱氨酸尿征、Rubinstein-Taybi 综合征)?
- 过敏疾病史(例如:哮喘 - 询问全身使用泼尼松及吸入性类固醇的使用情况,湿疹 - 询问面部类固醇面霜的使用情况)?

(e) 眼部病史:

- 在大龄儿童, 曾经的眼外伤、眼内炎症以及眼部手术或眼局部使用皮质类固醇均可能相关。

(余敏斌 译)

检查

一般表现, 视觉行为和视力评估

对于可疑有青光眼的婴幼儿或者儿童的检查应该始于评估他们的整体外貌和视觉行为, 包括眼球震颤或者斜视。适合年龄特点的视力评估对于弱视管理非常重要, 它可以帮助评估晚期病例的进展情况。暗光照明使新生儿或婴幼儿睁开眼睛, 以便使用手电筒或便携式裂隙灯进行更全面的检查。仅仅通过观察就可以发现角膜水肿、流泪、畏光、眼睑痉挛和双眼的相对及实际大小。在母乳/奶瓶哺乳或者入睡非常有助于婴幼儿检查, 所以应该建议父母们安排好喂奶及睡觉的时间, 以符合诊所或者门诊的检查。必要时, 检查病人父母是否有 Axenfeld-Rieger 异常的细微迹象非常重要, 这可能改变遗传咨询结果, 以及改变随后的兄弟姐妹的处理。

眼压(IOP)

正常新生儿的眼压比成人的平均值低^[1], 在少年时期达到成人水平^[2]。

儿童眼压的测量是充满挑战的, 因为存在许多潜在的影响因素, 比如: 眼压计的种类、配合程度、眼球的运动、麻醉(将在随后的部分讨论)、气管插管、开睑器的使用及角膜情况[水肿、混浊、生物力学性能及中央角膜厚度(CCT)]。鉴于以上几点, 在所有评估儿童青光眼的参数中, 眼压是最不精确和最易变的——因此绝不能只根据眼压的升高做出儿童青光眼的诊断, 而应根据总体的临床表现和检查结果作出判断。

眼压测量的参考标准是尽可能在麻醉状态下使用 Goldmann 压平眼压计(GAT)和 Perkins 眼压计(为手持式的 GAT)。TonoPen™ 是一种改进的 Mackay-Marg 电子眼压计, 在儿科病人中经常被使用。但是, 在正常儿童及青光眼患儿中, TonoPen™ 测量的眼压值都比 Perkins 眼压计测量值高^[3~5]。气动式眼压计也经常在低龄儿童中使用。Eisenberg 和同事们在一个小的群体中对正常成年人及儿童的眼睛进行了这三种不同眼压计测压的评价^[6]。他们发现气动式眼压计不受年龄影响, 推荐在儿童的眼睛上使用。但是, 他们也发现气动式眼压计比压平眼压计的测量值高得多。

对于新生儿和婴幼儿来说, GAT 和 TonoPenTM 的缺点是需要使用局部麻醉。最近, iCareTM 便携式回弹式眼压计用于眼压的测量, 不需要使用局部麻醉眼药。它可用于直立体位并且耐受性良好^[7,8]。同样地, 它也在诊所/门诊中被广泛地用于儿童眼压的测量。但是, 在可信度方面它与 TonoPenTM 相似, 相比压平眼压计而言, 在已诊断的青光眼及可疑青光眼中对眼压的测量值偏高^[9~13]。Dahlmann-Noor 和同事们^[10]发现, 随着眼压和 CCT 厚度的增加, 在儿童青光眼所测得的差值幅度越大。但是, 在正常范围内的测量可能是准确的。因此, 儿童使用回弹式眼压计测量眼压为正常的, 不必麻醉后测量。如果测量值高, 应该警示临床医生在可能的情况下使用压平眼压计复测眼压, 并且把其他的临床和研究发现考虑在内。iCareTM 可以在仰卧的婴儿中使用, 把他们转向侧位, 使 iCare 的探头与地面保持平行。iCareTM PRO(目前在美国尚无市售商品)可以在不移动病人的情况下仰卧位下使用。但是, iCareTM 更耐用, 并且回弹式探头有一个更大的范围, 儿童的耐受性更好。另外一个实际的优势是 iCareTM 和 TonoPen(相比 Goldmann 棱镜)有一个更小的尖端, 这使它们可以在存在角膜瘢痕和其他病变时可以测量角膜更“正常”的部位(比如 Peters 异常)。

无论使用哪一种眼压测量的技术, 一些原则都应该考虑。理想状态是, 应该在第一眼位及放松并且静止的儿童眼睛上进行眼压测量。测量眼压时避免使用开睑器, 儿童的哭闹及挤压眼睑等都会使眼压错误地增高。眼压的测量应该在散瞳之前, 因散瞳也可以影响眼压。对于连续的检查建议使用相同的眼压计, 因为文献显示不同的眼压计之间没有很好的一致性。只要儿童可以配合, 应考虑使用裂隙灯上装置的 Goldmann 压平眼压计。对于婴幼儿和低龄儿童, 试着在检查开始的时候趁他们感到疲倦和降低合作程度之前测量眼压。从根本上来说, 只有存在其他的临床表现的情况下, 比如视盘检查和眼球大小(角膜直径和眼轴)、屈光状态和角膜透明度, 才考虑眼压的意义, 这一点是非常重要的。眼压测量可以用来评估是否存在青光眼及青光眼是否进展。如果眼压测量与其他的临床发现不一致, 则可能是不准确的。在这种情况下, 指测眼压可以使临床医生确认真实的眼压和其他检查是否一致。

对于大龄儿童, 其眼压正常, 又高度怀疑其有青光眼时, 可考虑一天中多次眼压测量。

眼前节检查

新生儿和婴幼儿的眼前节检查最好在门诊/诊所或者麻醉/镇静状态下使用手持裂隙灯显微镜检查, 当儿童可以配合时可以使用台式裂隙灯。不论是对青光眼的诊断还是青光眼的分型来说, 眼前节检查是初步评估的重要组成部分。对已确诊的青光眼病例在麻醉/镇静之前使用青光眼药物治疗可有助于角

膜变透明,使眼前节结构及前房角特征的观察更清晰。持续的角膜水肿可能是青光眼控制不良的体征。

斜入的裂隙灯光和放大检查可以帮助发现细微的角膜病变。应观察角膜是否存在后胚胎环、角膜水肿、角膜混浊和狄氏膜(Descemet membrane, DM)破裂。角膜扩张和狄氏膜破裂(Haab 纹)的存在表明在婴幼儿期存在眼压升高。升高的眼压使角膜拉伸,当超过了角膜的弹性极限后 DM 会伸展断裂,形成 Haab 纹(图 1)。它们通常位于角膜缘周边部,与角膜缘呈同心圆分布。更为典型的是在视轴附近或者跨越视轴的横向条纹,伴有角膜混浊而形成散光,这会影响视觉功能。少数情况下,产钳损伤也可以导致 DM 破裂和角膜水肿。但是,它们通常位于角膜中央、呈垂直方向、单眼^[14],更为重要的是,它们发生在正常直径的角膜上。此外,在这种新生儿中常常有因为产钳的力量作用在眼睛及附属器上导致眼周的挫伤。

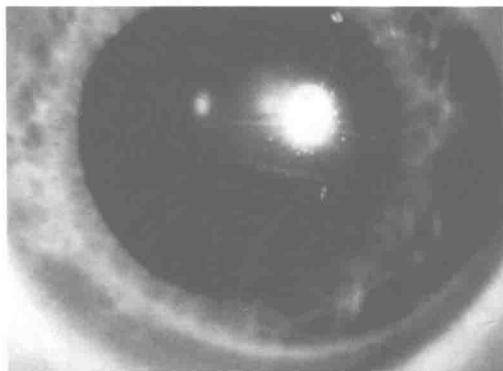


图 1 升高的眼压导致狄氏膜破裂, Haab 纹

原发角膜疾病的排除是非常重要的,重要的鉴别点是其没有角膜及眼球的扩大。例如,少见的先天性角膜营养不良,比如后部多形性营养不良(*posterior polymorphous dystrophy, PPMD*),在新生儿和低龄婴幼儿中可以通过伴有角膜雾状混浊,它有时会被认为是可疑青光眼。PPMD 通常没有症状,为常染色体显性遗传,所以应该对其父母进行检查。通过后照法可以观察到病变是不对称的,通常在角膜深层 DM 水平,呈泡状或带状(图 2)。由于过度形成的局限的异常 DM, PPMD 的带状病变呈不规则、扇形^[15],但是 Haab 纹代表破裂的 DM 边缘,由于破裂的 DM 卷曲并形成脊所以显得平滑和增厚。畏光和流泪在角膜营养不良中不常见,尽管在 PPMD 隐性遗传型中可以发生。因为不正常的细胞可能移行越过前房角,这些病人可能发展为青光眼,所以需要保持随访观察。

其他的角膜营养不良倾向于双眼发病。先天性遗传性角膜内皮营养不良(*congenital hereditary endothelial dystrophy, CHED*),可能为常染色体显性或隐

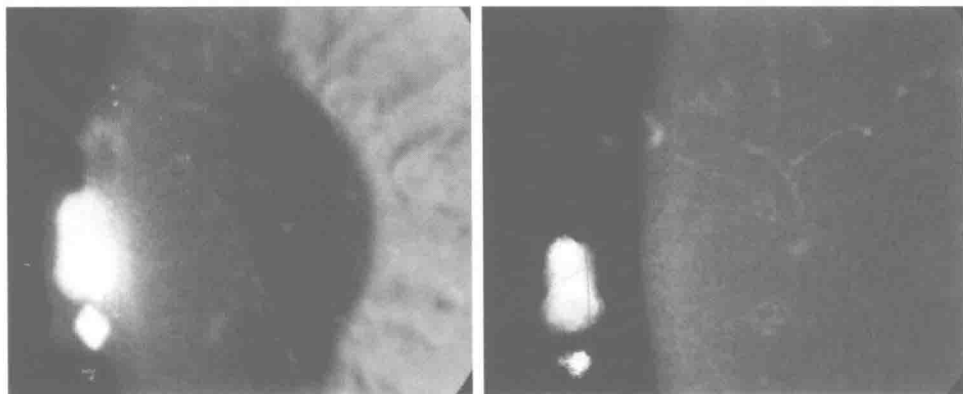


图2 后部多形性营养不良特征性的表现是位于狄氏膜的泡状及带状病变

性遗传,出现在出生时或者在生命最初的几年,典型表现为双侧的弥漫性角膜水肿和明显的基质增厚。后者非常少见,不是先天性遗传性角膜基质营养不良(congenital hereditary stromal dystrophy, CHSD)的特点。角膜遗传性营养不良的眼压测量值会错误地偏高,这会增加与青光眼鉴别的难度。但是,正常的角膜直径和视神经(如果可以看到)应该可以提示为角膜疾病而不是青光眼。基因检测可能对诊断 CHED 有帮助。但是,阴性的基因检查结果不能排除临床诊断^[16]。一些作者认为 CHED 可以和青光眼共存^[17],但是其他作者持怀疑态度^[16, 18]。

代谢性疾病,比如黏多糖贮积症(mucopolysaccharidoses, MPS)和胱氨酸症,也可以产生类似于青光眼的角膜水肿一样的角膜混浊。这种角膜混浊典型的表现是双侧性,出现在婴幼儿晚期及儿童早期而不是先天的。典型的营养不良特征可以帮助鉴别低龄儿童 MPS。MPS 黏多糖沉积在眼前节可以导致继发青光眼。另外,这些沉积物可以增加角膜厚度及硬度,从而影响眼压测量的精确度。伴或不伴眼压升高的暂时或永久的角膜混浊可能是由子宫内感染风疹病毒造成的,经常会有其他系统的表现以提示这个诊断。

新生儿的前房通常较浅。当新生儿或低龄婴幼儿前房较深并伴有角膜增大时,应该高度怀疑青光眼。对于在诊所或门诊中不能很好合作进行便携式裂隙灯检查的儿童,可以使用带光源的 20D 透镜进行眼前节更为有限的检查。在手术室,可以通过标准的手术显微镜或者便携式裂隙灯对眼前节进行细致的检查。检查虹膜和瞳孔的异常情况对于诊断青光眼的类型非常重要,因为它们可以提示青光眼可能来自继发因素。虹膜的异常如周边角膜前粘连可能提示为 Axenfeld-Rieger 异常,尤其是存在后胚胎环时。原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)的虹膜可能正常,或者合并虹膜基质发育不良、虹膜隐窝缺失、周边扇形虹膜后色素层显露和明显的虹膜血管。虹膜基质发育不良

通常是先天性虹膜发育不良,有明确的家族史。弥漫的虹膜萎缩可能是无虹膜的一种变异,然而虹膜下部的萎缩或畸变可能是虹膜缺损。

同样,先天性白内障和青光眼并存可能影响诊断,你应当考虑继发因素比如 Lowe 综合征或者先天性风疹综合征。此外,任何原因引起的白内障都会影响青光眼手术的选择。例如,在晶状体切除术后你更有可能选择青光眼引流阀手术来更好地控制眼压而不是小梁切除术。另外,晶状体半脱位会增加在内眼手术中玻璃体脱出的可能性,并且导致预后不佳。

前房角镜检查

正常的房角发育过程中,由于角膜膜和葡萄膜生长速率不同,而致睫状体(ciliary body, CB)自 Schwalbe 线(第 5 个月)向后移至巩膜突(第 9 个月),然后移至巩膜突的后方(出生后)^[19]。PCG 中葡萄膜向后移行受抑制会导致 CB 位置靠前,周边虹膜与小梁网相互重叠,这与胎儿晚期位置相似,而形成一个未发育成熟的房角(图 3)。发育过程中的这种抑制可以在任何阶段发生,导致 PCG 的房角呈现出很多变化。因此,房角镜下观察到的房角可以提示 PCG,但不能作为诊断依据。通过前房角镜检查可能有时很难区分 PCG 和正常婴幼儿的房角,它们都与成人房角有不同(图 3)。正常婴幼儿的房角继续生长发育为与成人相似的房角,这与 PCG 的房角不同^[20]。

在正常新生儿眼睛中,周边虹膜和睫状体的凹陷通常会在巩膜突之后,或者至少在巩膜突水平。小梁网色素很少,所以很难辨认小梁网,但是可以观察到白色带状的巩膜突。嵌入房角的虹膜较平,所以在新生儿眼睛中周边房角的

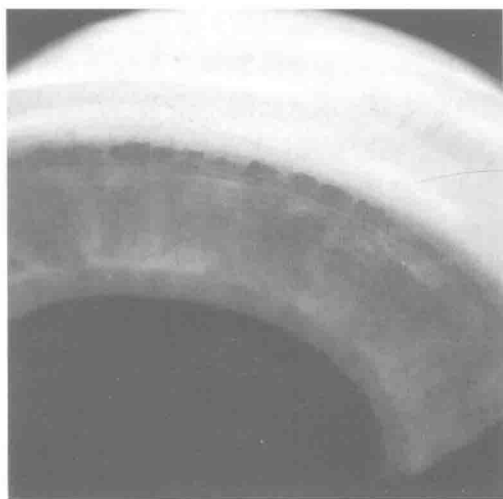


图3 原发性先天性青光眼房角发育不成熟的表现

隐窝通常是缺失的。与此相反,PCG的虹膜比正常眼虹膜嵌入到更高的位置。周边虹膜嵌入到小梁网中,看不到巩膜突。在房角的不同位置嵌入的水平不同。在非常不成熟的房角中可以看到苍白的无定形组织。房角的异常通常是双侧性的。即使在“单侧”青光眼病人中,对侧眼的角膜直径通常是增大的,但是视盘是正常的。在这些眼中,随着出生之后房角的继续发育,有效的排水系统的建立可以使眼压降低,这可以使之前任何视盘凹陷得到逆转并且自发停止。鉴于这一点,应该经常检查未被影响的“正常”眼以确定没有青光眼。在无晶状体眼中,宽的平滑的周边虹膜前粘连可能使房角关闭。因此,在所有病例中经常系统的检查房角标志性结构(尤其是巩膜突)非常重要,一个平滑的关闭的房角与低龄儿童缺少色素的房角是很难区别的。

前房角镜检查的目的是区分原发性和继发性青光眼。正确的诊断会指导临床医生做出最合适的治疗以达到最好的预后。例如,前房角镜检查观察到房角的细微变化提示儿童患 Axenfeld Rieger 异常而不是 PCG,房角手术的效果会较差。周边虹膜粘连到后胚胎环的改变通常裂隙灯是观察不到的(见第7章)。PCG 需要手术治疗,然而许多继发性青光眼药物治疗有效。在葡萄膜炎并发青光眼病例中,房角镜观察到的广泛周边虹膜前粘连不能进行房角手术。基于以上所有原因,在可能的情况下应该至少进行一次前房角镜检查。

可以使用直接型或者间接型前房角镜。直接型房角镜使用的是 Koepe 透镜(大小是否合适取决于角膜直径)和 Barkan 光源,可以是手持双目显微镜或者手持便携式裂隙灯。手持裂隙灯有必需的照明所以不需要额外的光源。所有的技术都可以对房角进行立体的观察。直接型房角镜有时可以用于诊所中睡眠或者包在襁褓中的婴幼儿。间接型房角镜有4个镜面的 Zeiss 前房角镜和 Goldmann 前房角镜,可以很好的用于麻醉状态下或者在使用裂隙灯检查时使用。房角的形态可以用照相记录下来,比如使用 RETCAM® 广角镜头配合使用大量的房角镜耦合剂。

超声生物显微镜检查(ultrasound biomicroscopy, UBM)在眼前节的检查中是非常重要的,尤其是当角膜雾状混浊或者不透明时^[21]。

手持眼前节光学相关断层扫描(optical coherence tomography, OCT)目前处于早期开发阶段,尚需证明其有助于对婴幼儿及低龄儿童的正常及病理性房角的了解。

(才 瑜 译)

角膜直径

新生儿正常的角膜横径大约为 10mm,出生后第一年约增长 1mm。新生儿角膜直径大于 11mm,1岁以内的婴幼儿大于 12mm 很有可能存在眼压升高;如

果同时存在 Habb 条纹就具有诊断价值。任何年龄阶段的儿童,角膜直径大于 13mm,以及双眼角膜直径明显不对称均属异常。

在麻醉状态下,角膜直径的测量采用卡尺测量角膜缘至对侧角膜缘的距离,并对照刻度尺读数,估计至最接近的 0.25mm。有的医生只测量角膜水平直径,而另一些医生同时测量水平和垂直径。垂直径测量时,上方的角膜血管翳或术后瘢痕可造成垂直方向界限不清,但一般来说,测量的项目越多,为临床判断提供的信息就越多。比较双眼角膜直径以发现其不对称性是非常有用的。在诊所可将毫米刻度尺放在患儿面部拍近距离数码照片,甚至可由其父母拍照,用于那些因医学原因无法进行麻醉的患儿以随访其眼球大小的变化。

眼压升高所致的角膜增大通常发生在 3 岁以前,因此角膜直径主要是婴幼儿时期有助于确诊和检测青光眼进展的一项重要指标。例如,角膜横径进行性增大表明眼压控制不佳,需要进一步治疗。在年龄偏大的儿童,角膜直径的测量可能与明确诊断有关。例如,一个年龄偏大的儿童角膜直径偏大,但眼压和视盘正常,可能代表在婴幼儿期曾有眼压升高,并可诊断为自发停止的原发性先天性青光眼。

角膜扩大的一个重要鉴别诊断是原发性大角膜,表现为双侧发育异常,眼前节大于正常,但无眼压升高^[22]。这是一种罕见的、先天性双眼疾病,通常是 X 染色体连锁隐性遗传^[23]。特征包括角膜明显增大(13~18mm),薄角膜,角膜内皮细胞密度正常,无 Habb 纹。典型的表现为前房非常深和玻璃体腔轴长短^[22, 24]。眼压和视盘正常。年龄大的患儿可能伴有明显的继发性改变,马赛克角膜变性(鲨鱼)和角膜青年环。在儿童期后期有色素沉着的表现,伴有虹膜后膨,周边放射状虹膜透照缺损^[22, 24]。目前通过基因检测可以诊断,或者反复检查所有青光眼的体征均为阴性才可以诊断——换句话说,这种疾病是排除性诊断。与青光眼不同的是,其角膜体征是对称的、非进展性的。这些病人虽不需要治疗,但要终生随访可能会出现青光眼和屈光不正性弱视。

引起大角膜的其他原因包括结缔组织疾病(如:马方综合征、成骨不全症、角膜脆弱综合征)以及与继发性儿童青光眼有关的隐性 *LTBP2* 突变。角膜增大也有可能出现在先天性高度近视,但轴性近视的后极部特征包括存在视神经斜行插入,视盘周围可见新月形巩膜和脉络膜豹纹状改变,均有助于与青光眼的鉴别。

中央角膜厚度

中央角膜厚度(CCT)可以影响大多数眼压计测量的准确性,尤其是 Goldmann 眼压计。高眼压症治疗研究(Ocular Hypertension Treatment Study)发现 CCT 薄是成年高眼压患者发展为青光眼的其中一个重要危险因素^[25]。一般来讲,相对于

“真实眼压”，角膜越薄越将会导致眼压计低估眼压，而角膜越厚则会高估眼压。角膜基质水肿、角膜增厚（先天性或获得性，例如术后）或瘢痕均可引起角膜厚度增加。

最近一项正常婴幼儿 CCT 横断面研究显示，CCT 从 1 岁到 11 岁逐渐增厚。白人和西班牙裔 1 岁正常婴幼儿的第 50 个百分位数是 $553\mu\text{m}$ ，第 5 个和第 95 个百分位数分别是 $493\mu\text{m}$ 和 $614\mu\text{m}$ ^[26]。非洲裔美国儿童的 CCT 比白人和西班牙裔儿童平均薄大约 $20\mu\text{m}$ ，这种差异与成年人相似^[26, 27]。

原发性先天性青光眼与青少年型开角型青光眼患儿的角膜中央厚度较正常人薄^[28]。相反，先天性无虹膜症^[29]和先天性白内障术后^[30, 31]患儿的角膜较厚。然而，尽管在理论上儿童无晶状体眼可能会因角膜厚而高估眼压，但仍可能发生青光眼和视野缺损^[32]。这种获得性的 CCT 增厚不一定会导致儿童眼压的高估，可能与小儿角膜特性有关。最近，一项对患有原发性先天性青光眼（平均年龄 13.6 ± 4.8 岁）40 眼和正常儿童（年龄 14.2 ± 3.6 岁）40 眼的小样本研究显示，原发性先天性青光眼的角膜生物力学反应发生了变化^[33]。在原发性先天性青光眼中角膜黏滞性及角膜反应参数均显著下降，这与 Reichert 眼部反应分析仪测量结果相似，支持早期类似的研究结果^[34]。因此，在无晶状体眼患儿，眼压升高主要考虑视盘形态、角膜直径、眼轴长度、屈光状态以及上述指标是否存在明显的变化，而不是 CCT。不要忽视眼压升高（尤其是在相同的条件下测量且此前测量正常），角膜直径增大和眼轴长度增加，尤其是在双眼不对称和屈光向近视偏移的情况下。这些儿童通常因瞳孔缩小、晶状体囊膜残留或眼球震颤，视盘检查困难，因此视盘的变化可能不明显。

可能有这样一些儿童高眼压症病例，无其他眼部疾病或无手术史或青光眼家族史，眼压测量在 20 多，CCT 恒定为 $600\mu\text{m}$ 。这种情况下，角膜厚度测量并连续随访可能有助于避免不必要的治疗。

角膜厚度测量在评估儿童青光眼中的确切作用还不明确。尽管对所有患青光眼或可疑青光眼的儿童均应测量 CCT，但 CCT 不能用来“校正”眼压，应将所有的检查结果进行综合评价。不管中央角膜厚度如何，视盘形态仍是评价青光眼的最重要指标。

眼后段检查

由于麻醉不影响视盘形态，典型情况下，视盘形态也不受发育影响，所以迄今为止视盘形态仍然是青光眼诊断和进展评价的最重要和最敏感指标。Richardson 通过对正常白人新生儿 468 眼的研究发现视杯 / 视盘 > 0.3 的仅占 3%^[35, 36]，然而，Shaffer 对小于 1 岁的“先天性青光眼”患儿 85 眼的研究发现视杯 / 视盘 > 0.3 的高达 61%^[37]。视杯 / 视盘 > 0.3 的 1 岁以内的白人婴幼儿或视杯 / 视盘 > 0.5

的较大儿童,应高度怀疑青光眼。

由于散瞳会人为导致眼压升高和房角形态改变,应在眼压测量及眼前节检查完成后进行散瞳眼底检查。眼底检查可以用间接检眼镜和 28D 或 20D 透镜、直接检眼镜、手术显微镜和 Fuchs 透镜;如果患儿长大能够配合检查,也可在裂隙灯下用聚光透镜检查。最好双目立体观察。如果拟行房角手术,应提前在诊所或门诊散瞳检查,以便术前散瞳作用消失,从而减少损伤晶状体的风险;或者在实施房角手术时,眼底检查后往前房内注入快速缩瞳剂。当患儿角膜明显水肿或混浊,不能窥清视盘时,应待角膜透明后行视盘检查。瞳孔难以散大的婴幼儿,行全麻小瞳孔下间接检眼镜检查非常有用。这些患儿行超声检查有可能确认具有深视杯的晚期病例。无法很好检查视盘的婴幼儿,其眼球生物学参数的监测显得尤为重要。事实上,生物学参数的改变有时会出现在视神经出现明显改变之前。

散瞳后应进行记录或最好照相,详细记录视盘的形态,包括大小、杯/盘比、盘沿局限性丢失区以及神经纤维层缺损。如果双眼视盘大小相同,比较发现双眼视神经的非对称性改变非常有用。也应当考虑到视盘形态的种族差异。大视盘(非洲裔常见)可能有生理性大视杯,此时如果忽略视盘大小的观察,有时会误诊为病理性。对于可疑青光眼患者,检查父母或其他兄弟姐妹经常会得到一些信息,因为很有可能其中一人或多人会表现与此患者类似的视神经形态。

警惕青光眼外的其他视盘异常,尤其当眼压正常,没有其他眼部病变或视盘形态与视野异常不符。这些儿童应该定期观察,寻找随时间改变的证据(视盘或视野)。对于出现其他异常改变,如视盘苍白、色觉敏感度下降的患儿,如果条件允许,最好做进一步检查,以排除神经系统病变。根据其显著的特征,通常可以辨认常见的非先天性青光眼因素引起的视杯凹陷,如先天性视神经缺损、牵牛花异常和视盘小凹。子宫内缺血缺氧会损伤脑发育过程中的白质,导致脑室周围白质软化,可能与“视神经发育不全”的特殊类型有关,表现为视盘大小正常但视杯扩大^[38]。对早产儿进行早产儿视网膜病变筛查时,此类情况易被误诊为青光眼。对视杯凹陷扩大并且合并围产期脑缺氧病史的患儿,应该怀疑先天性青光眼的诊断。尽管 Papillorenal 综合征具有其典型特征,但由于常伴有各种中心性视神经乳头凹陷(“空视盘”),也会与青光眼所致的视杯相混淆^[39]。

为了能够评价视盘改变,重要的是要有一张具有代表性的影像作为比较的基线。不论何时,只要有可能,最好是获得视盘照片——与比较临床检查的绘图或记录的杯/盘比相比,临床医生应用照片直接比较更有可能发现视神经形态的变化。这些照片可以在全麻下,由 RETCAM 获得。有记载的视杯增加是眼压未得到确切控制的有力证据,不管所测眼压的数值,都应该采取进一步措

施。在许多治疗成功的病例,连续眼底照片也能记录到视杯逆转,这被认为是代表着“前筛板”现象,此处的神经组织被拉伸,但无丢失,伴有逆转的筛板弯曲。(图4)一旦获得正常眼压,筛板前组织的压缩可能得到缓解,筛板前移,“充填”视杯。最近儿童青光眼数码照片分析明确在视杯凹陷逆转过程中,伴有巩膜管的减小^[40]。对施行小梁切除术后的成年青光眼患者进行活体光学相干断层扫描(OCT),记录到类似现象^[41]。

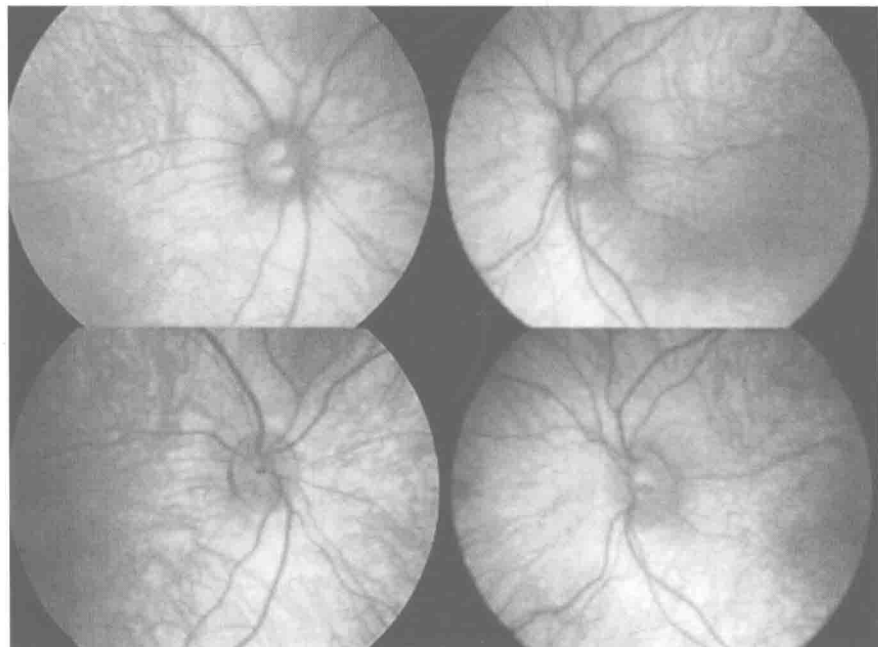


图4 原发性先天性青光眼术后视盘凹陷的逆转图像。上排图——婴幼儿术前初始麻醉检查显示明显的视盘凹陷;下排图——在全周小梁切开后,眼压降低,术后6个月出现逆转,视杯变浅

眼底镜检查除了能对视盘形态进行详细评估外,另一个目的是发现其他眼部或全身疾病引起的相关性视网膜特征性病变,如 Sturge-Weber 综合征伴发的脉络膜血管瘤或先天性风疹综合征引起的视网膜色素变性。

(王大博 译)

屈光检查

散瞳验光可以在诊所和办公室进行。如患儿不能配合,可在麻醉下行检影检查。在婴幼儿和新生儿中,远视度数明显降低或近视度数增加是青光眼的额外证据。屈光检查结果可出现斜轴散光或不规则散光,特别是在有 Haab 纹时

更多见。此外,当观察到近视进展加速或人工晶状体眼患者近视漂移,特别是在发现眼轴明显延长时,提示眼压控制不理想。

眼压控制之后,通过配戴框架眼镜或角膜接触镜矫正屈光不正和治疗弱视显得格外重要。否则,即使眼压得以控制,弱视也会导致视力预后较差。

全身检查

当眼部异常与全身其他系统相关时,如 Axenfeld-Rieger 异常,请儿科医生协助治疗是很必要的。

辅助检查

超声

正常眼轴生长曲线,生长最快的是出生后第一年,随后至 4~5 岁期间眼球轴长逐渐增加,6~7 岁趋于稳定。眼轴长度测量在儿童青光眼中具有价值是基于婴幼儿早期眼压升高可引起眼球扩张。当结果超过正常范围上限时(尽管也有眼压升高而眼轴在正常范围的),眼轴长度测量作为青光眼诊断的基线评估是很有用的。连续眼轴测量可观察眼轴变化的稳定性、进展情况和(或)对治疗的反应。7 岁以上儿童,眼轴长度测量对临床指导眼压的意义不大。然而,对怀疑青光眼的大龄儿童,得到眼轴长度基线值也是很有用的,因为它提示了患儿在幼年阶段的病理变化,随后病情静止。

眼轴长度测量可在诊所或麻醉检查时进行。与正常眼和与眼压升高无关的大角膜相比,青光眼患儿的眼轴是不对称的。连续眼轴测量最佳间隔时间是 3~4 个月。因为,与眼压相似,眼轴长度同样受生长影响,眼轴测量需与所有其他临床参数(眼压、视盘形态、角膜直径、屈光状态)一齐考虑。眼压控制欠佳的临床特征包括:眼轴长度超过正常值范围,连续测量时眼轴逐渐延长或与对侧眼相比眼轴非对称性延长。眼压控制良好的临床特征有:与术前数据相比眼轴长度减小,连续眼轴测量数值稳定(眼轴生长曲线与正常眼轴生长曲线相平行)。但是,尽管在眼压控制良好时眼轴长度缩短,但仍可能高于正常范围。

许多研究者提供了儿童人群的正常眼轴长度数据(图 5、图 6)。Kiskis 和 Sampaolesi 等均研究了儿童人群的年龄和眼轴长度的关系。Kiskis 与同事研究 0.2~9.6 岁年龄段的 33 名儿童 60 只眼的眼轴长度数据。Sampaolesi 与同事则记录了 2~72 个月年龄段的婴幼儿和儿童 33 只眼的眼轴长度值。两组研究数据均得出眼轴长度与年龄为线性相关关系的结论。不同之处在于, Kiskis 的

研究应用的是接触式 A 超测量,可能会人为使测量值缩短。Sampaolesi 评估了 1 个月儿童正常眼轴长度的第 5 个和第 95 个百分位数分别为 17.25mm 和 20.25mm。正常眼轴生长的混杂因素使其在青光眼诊断中的敏感性降低,但是上述研究为临床医生判断眼轴长度系年龄相关或病理改变提供了依据。

高分辨率 B 超扫描在检测屈光间质不清时的视盘凹陷以及辅助排除眼后节病变如脉络膜血管瘤方面是非常实用的。

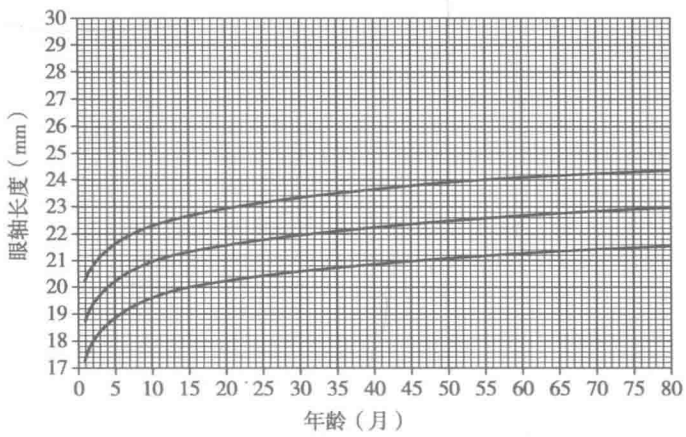


图5 眼轴长度(单位 mm, Y 轴)对年龄(单位月, X 轴)变化曲线图。上下曲线围成的区域表示眼轴长度标准差,中间曲线代表正常眼的轴长度平均值

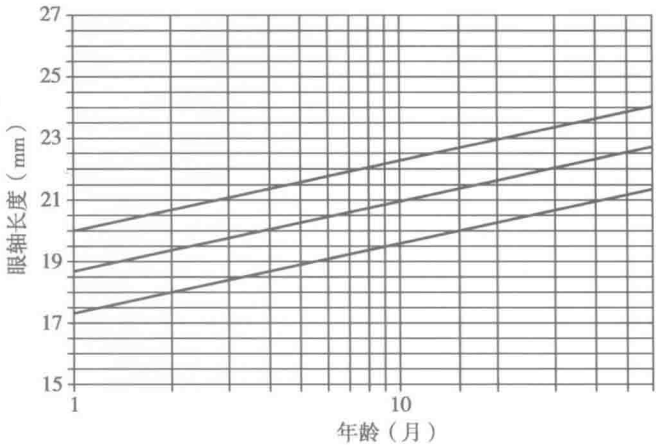


图6 眼轴长度(单位 mm, Y 轴)对年龄 log 值(单位月, X 轴)变化图。上下直线围成的区域表示眼轴长度标准差,中间曲线代表正常眼的轴长度平均值

前节光学相干光断层扫描仪(OCT)及超生生物显微镜(UBM)检查

前节 OCT 和 UBM 特别适用于角膜水肿,致密的角膜混浊如 Peter 异常,或明显的白内障等而不能看到眼内结构者。两种仪器对于评估下述情况非常有用:明显角膜瘢痕的眼前节检查,虹膜角膜角,虹膜构型,虹膜肿瘤或囊肿。UBM 超声频率为 50~100Hz,可穿透眼组织而较少散射^[21]。所以,UBM 可用于虹膜后病变,如睫状体肿物的检查。UBM 的检查需要患者仰卧和在角膜上直接放置水浴杯(或用有水鞘的探头)。因此,UBM 检查只适用于麻醉下或大龄儿童的非麻醉检查。UBM 不能用于 Schlemm 管检查。

(吕建华 译)

视野检测

能否完成视野(VF)检测取决于孩子的发育程度,成熟度,视力,灵活性和协调性。青光眼患儿视野缺损和进展的模式与成人相似^[49]。

不同类型的视野检测包括:

1. 动态视野检测

- a. 手动动态视野检测(Goldmann 视野计)较多依赖于技术娴熟的操作者,通常用于 10 岁以上儿童。
- b. 自动动态视野测量(某些型号的 Octopus 视野计可用)较少依赖于操作者,在低龄儿童可能可以进行。

2. 自动白/白静态视野计

a. Humphrey SITA 24-2

- i. SITA 标准策略与传统全阈值策略相比平均检测时间减少了 30%~50%。而 SITA 快速策略平均检测时间可减少 50% 以上。SITA 快速和标准策略均可媲美全阈值策略^[50]。7 岁左右的儿童可以通过它们进行这种检测,虽然年龄更小的儿童也有可能完成检测。

b. Octopus 趋势导向视野检测法(TOPS)

- i. TOPS 策略是一种快速定量测试策略,每只眼大约需 3 分钟,适用于儿童。7 岁左右的儿童可以进行。

3. 倍频视野检测法(FDT)

- a. 这种高分辨率视野检查不依赖于白/白视标,可能对早期视野损失更加敏感。这是一种快速检测方法,可能更容易使儿童接受。10 岁左右的儿童可以进行。

自动静态视野检测在7~8岁儿童即可成功进行,即使初期的一些检查结果不可靠,在这个年龄开始引入也有一定意义。儿童视野检测与成人相似,存在学习曲线,重复测试可以提高检测效果。可以先进行HVF SITA快速策略检测,熟练后再进行HVF SITA标准(24-2)策略检测。目前自动视野计使用的标准数据库参数,包括平均缺损、模式标准偏差、以及模式和总偏差概率图,均无儿童数据。然而临床上,若检测结果可靠,静态自动视野检查可用于监测儿童视野进展情况。一旦发现视野缺损,应再次进行视野检测以确认。和成人一样,若发现可重复性青光眼性视野缺损,应观察到相应的视盘改变,并排除其他可观察到的引起视野缺陷的原因。如果没有上述对应关系,则应该考虑其他造成视野缺损的原因。这种情况可能出现在患有神经系统有关的全身性疾病的儿童,如视神经胶质瘤的神经纤维瘤病。可在个人诊所进行色觉检查和瞳孔传入障碍测试;有时需进行神经影像学检查。

定量视盘成像

与成人青光眼一样,半自动的视乳头和视网膜神经纤维层(RNFL)成像设备在儿童青光眼的确切作用尚未完全阐明。理论上讲,只要儿童可以轻松的配合裂隙灯检查,那么就on应该能够接受视盘成像检查。视盘成像检查要求被检者能够配合,良好的固视及相当好的视力,但通常不需要散瞳。与视野检查一样,注意力和眼球运动是影响视盘成像的因素。眼球震颤和屈光间质明显混浊时很难进行视盘成像。

阻碍儿童青光眼诊断成像设备广泛应用的一个限制因素是仪器自带的标准数据库不包括儿童的检测数据。这一限制对于连续随访检测结果的比较没有影响,因此能够和用于成人一样,监测结构随时间的变化而出现的改变。一项关于儿童青光眼的前瞻性观察性研究发现,通过立体视盘照相测量证实RNFL厚度和黄斑厚度随青光眼视盘损害严重程度的增加而减少^[51]。

最近的一项研究试图建立正常儿童视盘旁RNFL厚度和黄斑厚度的标准。该研究应用Spectralis OCT检测83名5~15岁健康儿童视盘旁RNFL厚度和黄斑厚度。儿童平均RNFL厚度($107.6 \pm 1.2 \mu\text{m}$)大于以往报道的成年人RNFL厚度。这些研究可能提供一些必需的标准数据,使新一代的频域OCT(SD-OCT)能有助于发现儿童青光眼。频域OCT的一个显著的优点是其快速的图像采集时间,这可能有助于解决低龄儿童检查时注意力和眼球运动的问题。SD-OCT改进了轴向深度穿透性和分辨率,能够更加清晰的观察视杯深部的结构。OCT成像技术可能在未来儿童青光眼的评估中占有一席之地。

手持式SD-OCT设备已经可以在手术室使用,便于在麻醉下评估婴幼儿视盘情况。

麻醉下检查(EUA)

婴幼儿和年幼儿童进行全身麻醉有一定危险。虽然在无心脏病患者围手术期心跳骤停和死亡的发生较为罕见^[53],但是即使是经验丰富的小儿麻醉医师也可能出现遭遇缺氧事件和中枢神经系统损伤。越来越多的证据表明,多次进行全身麻醉将对大脑的发育产生不利影响,可能会造成远期神经认知的改变^[54~56]。为了提供关于临床相关的儿童麻醉的神经毒性的确切证据,目前美国正在进行小儿麻醉的神经发育评估(PANDA)研究项目。这个大型多中心研究的目的是比较接受麻醉和未接受麻醉两组儿童的神经发育和认知功能^[57]。在有较高致盲风险的青光眼儿童没有进行充分评估或准备手术治疗时,要考虑进行麻醉时的神经毒性。

基于以上原因,儿童是否接受麻醉或镇静下检查需要慎重考虑。麻醉下检查的目的应该是能够为及时诊断和手术干预提供依据,或能提供可能影响后续临床治疗方案的重要随访数据。眼科医生最好能在初次麻醉检查完成后就直接进行手术治疗,避免不必要的再次麻醉和推迟治疗。同时可由眼科医生通过药物治疗降低眼压。

在婴儿进行麻醉检查前,有必要获取尽可能多的信息。这样可以让你更详细地向患儿的父母说明他们的孩子是确诊了青光眼还是有所怀疑,通过麻醉检查就能确定。同时可以讨论手术方式的选择、手术的风险和益处。即使手术前存在不确定性,任何可能的操作都应该征得家长同意。如果诊断尚不确定,需要麻醉下检查来确诊,则应在接受麻醉前几天停用抗青光眼药物。即使仍然不能确诊,麻醉下检查也可以提供较好的基线数据(例如,未经治疗的眼压、眼轴长度、视盘照片等),以后可以进行对比。此外,应该建立“麻醉下检查常规”,以免遗漏重要细节(表1)。

麻醉药物的选择

一般情况下,除了氯胺酮,水合氯醛和苯二氮草类药物,所有的麻醉和镇静药物都会降低眼内压^[58]。IOP降低的程度是不可预测的,与药物的选择、给药途径、麻醉深度和初始眼压等因素有关。吸入麻醉药可显著降低眼内压(在麻醉过程最高可达30mmHg),这会对患儿的诊断和治疗产生明显的影响^[59,60]。七氟醚自麻醉诱导开始随时间延长进行性降低眼内压^[61],因此吸入性麻醉诱导后记录眼压测量时间至关重要。由此可见,麻醉下眼压测量通常只能提供真实的眼压的近似值。应用可降低眼内压麻醉药物后测得的正常眼压不能排除青光眼。例如,眼压正常但存在牛眼征,伴有Haab纹的角膜增大以及病理性视盘凹陷,

表1 麻醉下检查必要项目及设备

麻醉下检查的必需数据	必需设备	其他可选
日期	眼压计 (Perkins, iCare)	超声测厚仪
视力	儿童开睑器	自动验光仪
麻醉药品	卡尺和刻度尺	UBM
眼压计	斜视钩或镊子(控制眼球)	B超
眼压测量	前房角镜	OCT
角膜直径	直接或间接检眼镜	
眼轴长度	检影镜及镜片	
检查发现	手持裂隙灯, 如 Kowa 便携裂隙灯	
眼前节(包括适合做的房角镜检查)		
眼底(视盘, 视网膜)		
屈光度		
视盘照相 (Retcam II)		

则可能是麻醉有关的假性低眼压。

婴幼儿在盐酸氯胺酮麻醉后测得的眼压与清醒时相近^[61]。盐酸氯胺酮可在几分钟内引起短暂性眼压升高^[62], 因此应反复测量双眼眼压。盐酸氯胺酮可静脉注射(加用局部麻醉贴片), 并联合减少支气管分泌物药(阿托品或格隆溴铵)和镇静、催眠药咪达唑仑使用。术前应用抗焦虑药和调整麻醉药品剂量, 可以使眼压的升高程度降到最低, 无需进行肌肉注射。如果在麻醉检查后需要进行手术治疗, 麻醉师可以切换为标准的吸入和静脉麻醉。在设施完善的情况下, 如专业的护理人员和住院监护, 低龄儿童宜选用水合氯醛镇静后进行检查。用药前单独口服或鼻内应用苯二氮草类药物如咪达唑仑可以起到催眠作用, 使患儿在暗室和安静的环境能够配合眼压测量。镇静剂量的咪达唑仑不会影响眼压^[63], 应用这种方式测量低龄儿童的眼压最为准确。

最近一个国际性研究通过调查儿童青光眼研究网络(CGRN)、英国儿童青光眼学会、国际和英国小儿眼科网站的眼科医生对麻醉方式的选择, 发现由于其方便和安全性, 七氟醚是应用最广泛的吸入性麻醉剂。其次为氯胺酮, 因其不会造成眼压波动, 尤其受到经常进行麻醉下眼压测量医生的青睐。少数CGRN成员选择水合氯醛。麻醉药物的选择受到很多因素影响, 包括医院的政策和地区性的偏好。

眼科医生与麻醉医生良好的工作关系是非常重要的, 这样麻醉医生才能理解控制好麻醉中各种会导致眼压假性升高(如提高平均动脉压, 提高 $p\text{CO}_2$ 和气管插管)或降低的因素的重要性。在七氟醚麻醉过程中, 插管后仅数分钟就可

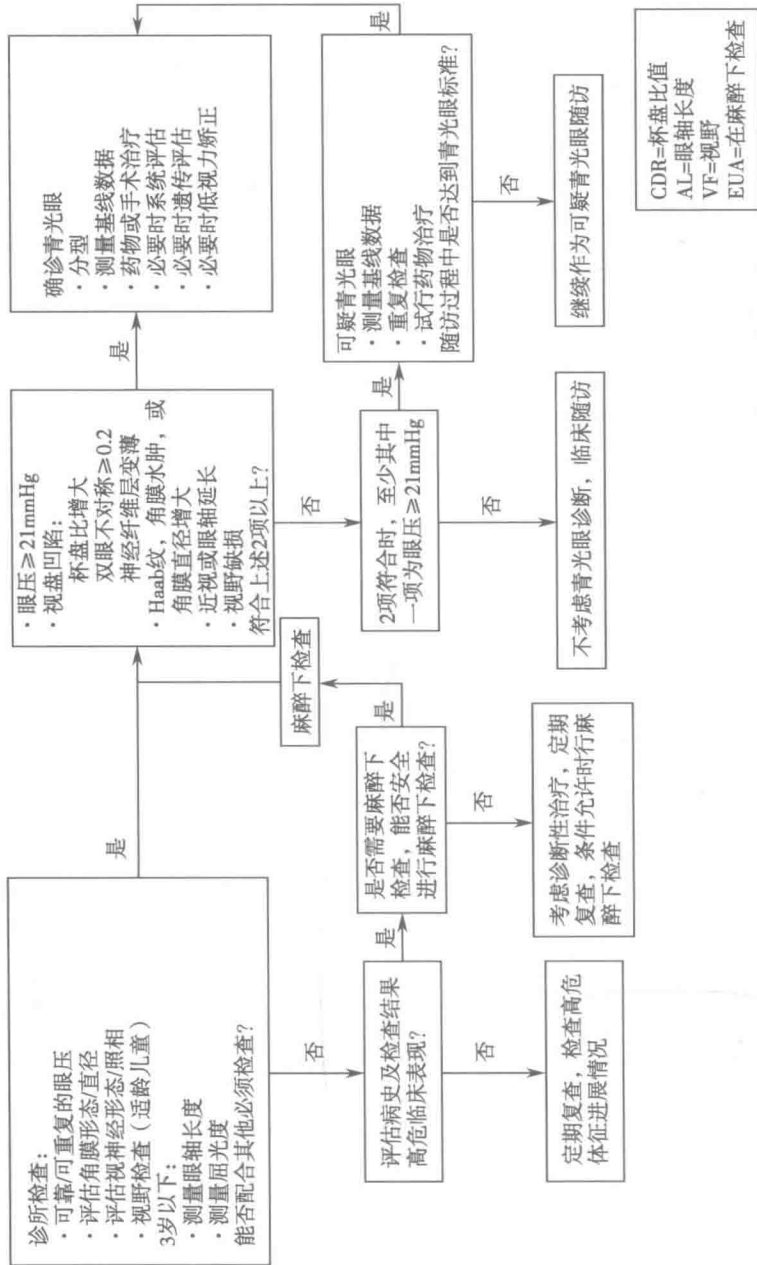


图7 儿童青光眼及可疑青光眼评估路径图 (受医生习惯/经验和设备/仪器的影响)

人为的使测量眼压降至个位数。只有眼科医生到位,并准备好当儿童一旦不活动时即可测量眼压的情况下才给予麻醉药。尽管气道的维护是至关重要的,麻醉师应该知道测量眼压的关键几分钟才是手术当天的重点。到达手术室后发现病人已经完成气管插管并进入睡眠状态是对麻醉下检查目的的一种误解。

选择恰当的麻醉药物及给药方法在儿童青光眼的评估中是至关重要的,尤其是在一些特殊情况下,早期诊断可以对视力预后产生深远的影响。无论使用哪种麻醉,都应该保持一致的方法。进行连续随访检查时应使用同样的麻醉药物,在麻醉开始吸入性全身麻醉时(气管插管之前)尽快完成眼压测量,每次最好在麻醉的同一时间点测量,这样有助于减少麻醉下检查之间的差异。儿童青光眼或可疑青光眼的临床评估路径图参见图7。

(袁援生 译)

参考文献

1. Radtke ND, Cohan BE. Intraocular pressure measurement in the newborn. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 501-504.
2. Sihota R, Tuli D, Dada T, et al. Distribution and determinants of intraocular pressure in a normal pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43: 14-18; quiz 36-37.
3. Levy J, Lifshitz T, Rosen S, et al. Is the tono-pen accurate for measuring intraocular pressure in young children with congenital glaucoma? *J AAPOS* 2005; 9: 321-325.
4. Garcia-Resua C, Gonzalez-Mejome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the new ICare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optom Vis Sci* 2006; 83: 102-107.
5. Bradfield YS, Kaminski BM, Repka MX, et al. Comparison of Tono-Pen and Goldmann applanation tonometers for measurement of intraocular pressure in healthy children. *J AAPOS* 2012; 16: 242-248.
6. Eisenberg DL, Sherman BG, McKeown CA, Schuman JS. Tonometry in adults and children. A manometric evaluation of pneumatonometry, applanation, and TonoPen in vitro and in vivo. *Ophthalmology* 1998; 105: 1173-1181.
7. Kageyama M, Hirooka K, Baba T, Shiraga F. Comparison of ICare rebound tonometer with noncontact tonometer in healthy children. *J Glaucoma* 2011; 20: 63-66.
8. Lundvall A, Svedberg H, Chen E. Application of the ICare rebound tonometer in healthy infants. *J Glaucoma* 2011; 20: 7-9.
9. Flemmons MS, Hsiao YC, Dzau J, et al. Icare rebound tonometry in children with known and suspected glaucoma. *J AAPOS* 2011; 15: 153-157.
10. Dahlmann-Noor AH, Puertas R, Tabasa-Lim S, et al. Comparison of handheld rebound tonometry with Goldmann applanation tonometry in children with glaucoma: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4).
11. Poostchi A, Mitchell R, Nicholas S, et al. The iCare rebound tonometer: comparisons with Goldmann tonometry, and influence of central corneal thickness. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 687-691.
12. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, et al. Comparison of rebound tonometer and Goldmann handheld applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 49-52.

13. Lambert SR, Melia M, Buffenn AN, et al. Rebound tonometry in children: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013; 120: e21-27.
14. Honig MA, Barraquer J, Perry HD, et al. Forceps and vacuum injuries to the cornea: histopathologic features of twelve cases and review of the literature. *Cornea* 1996; 15: 463-472.
15. Cibis GW, Tripathi RC. The differential diagnosis of Descemet's tears (Haab's striae) and posterior polymorphous dystrophy bands. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1982; 89: 614-620.
16. Khan AO, Al-Shehah A, Ghadhfan FE. High measured intraocular pressure in children with recessive congenital hereditary endothelial dystrophy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010; 47: 29-33.
17. Ramamurthy B, Sachdeva V, Mandal AK, et al. Coexistent congenital hereditary endothelial dystrophy and congenital glaucoma. *Cornea* 2007; 26: 647-649.
18. Khan AO. Conditions that can be mistaken as early childhood glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2011; 32: 129-137.
19. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 458-485.
20. Anderson DR. Pathology of the glaucomas. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 146-157.
21. Gupta V, Jha R, Srinivasan G, et al. Ultrasound biomicroscopic characteristics of the anterior segment in primary congenital glaucoma. *J AAPOS* 2007; 11: 546-550.
22. Ho CL, Walton DS. Primary megalocornea: clinical features for differentiation from infantile glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41: 11-17; quiz 46-47.
23. Webb TR, Matarin M, Gardner JC, et al. X-linked megalocornea caused by mutations in *CHRD1* identifies an essential role for ventroptin in anterior segment development. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 247-259.
24. Meire FM, Delleman JW. Biometry in X linked megalocornea: pathognomonic findings. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 781-785.
25. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline Factors That Predict the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714-720.
26. Pediatric Eye Disease Investigator Group, Bradfield YS, Melia BM, et al. Central corneal thickness in children. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1132-1138.
27. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central Corneal Thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001; 108: 1779-1788.
28. Wynnanski-Jaffe T, Barequet IS. Central corneal thickness in congenital glaucoma. *Cornea* 2006; 25: 923-925.
29. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 348-350.
30. Muir KW, Duncan L, Enyedi LB, et al. Central corneal thickness: congenital cataracts and aphakia. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 502-506.
31. Lupinacci AP, da Silva Jordao ML, Massa G, et al. Central corneal thickness in children with congenital cataract and children with surgical aphakia: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 337-341.
32. Chen TC, Walton DS, Bhatia LS. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1819-1825.
33. Gatziofias Z, Labiris G, Stachs O, et al. Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2012.
34. Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 990-992.
35. Richardson KT. Optic cup symmetry in normal newborn infants. *Invest Ophthalmol* 1968; 7: 137-140.

36. Richardson KT, Shaffer RN. Optic-nerve cupping in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 507-509.
37. Shaffer RN. New concepts in infantile glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1967; 2: 243-248.
38. Jacobson L, Hellstrom A, Flodmark O. Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1263-1269.
39. Khan AO, Nowilaty SR. Early diagnosis of the papillorenal syndrome by optic disc morphology. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 209-211.
40. Mochizuki H, Lesley AG, Brandt JD. Shrinkage of the scleral canal during cupping reversal in children. *Ophthalmology* 2011; 118: 2008-2013.
41. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119: 1359-1366.
42. Sampaolesi R, Caruso R. Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 574-577.
43. Sampaolesi R. Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1988; 23: 42-44.
44. Law SK, Bui D, Caprioli J. Serial axial length measurements in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 926-928.
45. Kiefer G, Schwenn O, Grehn F. Correlation of postoperative axial length growth and intraocular pressure in congenital glaucoma--a retrospective study in trabeculectomy and goniotomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 893-899.
46. Panarello SM, Priolo E, Vittone P. Pediatric ultrasound: a personal experience during the period 1991-1994. *Ophthalmologica* 1998; 212 Suppl 1: 115-117.
47. Carvalho CA, Betinjane AJ. Ultrasonographic echometry in the control of congenital glaucoma. In: Krieglstein GK, Leidheker W (Eds.), *Glaucoma Update II*. Berlin: Springer-Verlag 1983.
48. Kiskis AA, Markowitz SN, Morin JD. Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1985; 20: 93-97.
49. Robin AL, Quigley HA, Pollack IP, et al. An analysis of visual acuity, visual fields, and disk cupping in childhood glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 847-858.
50. Johnson CA. Recent developments in automated perimetry in glaucoma diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 77-84.
51. El-Dairi MA, Holgado S, Asrani SG, et al. Correlation between optical coherence tomography and glaucomatous optic nerve head damage in children. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1325-1330.
52. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 354-360 e1.
53. Flick RP, Sprung J, Harrison TE, et al. Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: a study of 92,881 patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 226-237; quiz 413-414.
54. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011; 113: 1143-1151.
55. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth* 2010; 105 Suppl 1: i61-68.
56. McCann ME, Soriano SG. Is anesthesia bad for the newborn brain? *Anesthesiol Clin* 2009; 27: 269-284.
57. Sun LS, Li G, DiMaggio CJ, et al. Feasibility and pilot study of the Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment (PANDA) project. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24: 382-388.
58. Self WG, Ellis PP. The effect of general anesthetic agents on intraocular pressure. *Surv*

Ophthalmol 1977; 21: 494-500.

59. Quigley HA. Childhood glaucoma: results with trabeculotomy and study of reversible cupping. *Ophthalmology* 1982; 89: 219-226.
60. Ausinsch B, Munson ES, Levy NS. Intraocular pressures in children with glaucoma during halothane anesthesia. *Ann Ophthalmol* 1977; 9: 1391-1394.
61. Blumberg D, Congdon N, Jampel H, et al. The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anesthesia. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 494-499.
62. Yoshikawa K, Murai Y. The effect of ketamine on intraocular pressure in children. *Anesth Analg* 1971; 50: 199-202.
63. Oberacher-Velten I, Prasser C, Rochon J, et al. The effects of midazolam on intraocular pressure in children during examination under sedation. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1102-1105.



Viney Gupta



Robyn Jamieson



Lisa Schimmenti



John Grigg



David Mackey

第3章 遗传学

Viney Gupta, Robyn Jamieson, Lisa Schimmenti, John Grigg, David Mackey

章节主编: John Grigg, Viney Gupta

编著者: Arif Khan, Tanuj Dada, Mansoor Sarfarazi

共识观点

1. 遗传学评估对于儿童青光眼十分重要, 特别对那些基因型与表现型已经确定存在相关性的青光眼类型。

注解: 这些检查的结果对于遗传咨询、预后判断以及治疗十分重要。

2. 原发性先天性青光眼与 *CYP11B1* 基因突变之间的联系已广为所知。

注解: 对一个患病家系, 如果致病基因的两个等位基因均已确定, 则可对亲属进行携带者检测。

3. 有常染色体显性遗传的青少年型开角型青光眼 (JOAG) 家系中发现有 *MYOC* 基因突变。

注解: 对于患者的一级和二级家属, 基因筛查和遗传咨询有助于亚临床病人的诊断。

4. Axenfeld-Rieger 异常和综合征与 *PITX2* 和 *FOXC1* 基因突变有关。

注解: *PITX2* 基因突变一般与全身体征密切相关, 而青光眼的发生风险则随着 *FOXC1* 基因重复复制及 *PITX2* 基因突变的出现而升高。

注解: 准父母可以考虑做遗传基因咨询以计算风险。

5. 无虹膜症通常以常染色体显性遗传的方式遗传, 具有高的外显率和多变的表現度, 几乎无例外都是因 *PAX6* 基因突变所致。

注解: 对于散发无虹膜症的患儿应行超声波检查以排除 Wilms 瘤 (肾母细胞瘤) 的可能, 除非遗传学检查排除了与 Wilms 瘤有关基因的微小染色体缺失可能。

6. *LTBP2* 基因突变可导致复杂的眼部表现型, 包括晶状体异位, 大角膜 (与高眼压无关), 小球形晶状体, 并与继发性青光眼有关。

7. 为更好地向家庭提供遗传学咨询, 准确的临床诊断至关重要。

注解: 因原发性或继发性儿童青光眼存在显著的外显率和表现度变异, 患儿父母和同胞兄弟姐妹都应接受检查, 为临床遗传学家提供尽可能准确的表现型诊断。

8. 全身性的儿科检查是青光眼患儿治疗的重要部分, 很大程度上有助于发

现全身性异常,并促使及早进行治疗。

9. 遗传学分析具有多方面的重要作用,包括确定或识别综合征性诊断,复发风险评估,遗传学诊断,分子数据的解释,以及生育咨询,完成恰当的遗传学咨询后的家庭可能会提出这一要求。

引言

青光眼基因学是一个进展快速的研究领域,因为大多数具有青光眼致病风险的基因尚未被发现。一旦有新的发现加入进来,任何共识推荐将被改写。儿童青光眼的基因评估对于儿童青光眼,特别是针对那些基因学与表型已经确定存在相关性的青光眼类型(表1)。近年来,已确定的致病基因表明,基因突变与临床症状的严重性之间不存在明确的关系。在原发性儿童青光眼及综合征型儿童青光眼进行基因检测的成本效益比率还没有被确定。因为人口中的这部分群体的大多数突变基因未被确定,而且,即使知道突变基因,也只有很少一部分病例的突变基因被明确。

儿童青光眼的评估很重要,评估患者的其他家庭成员有助于确定遗传类型。散发病例通常没有确切家族史,这些病例通常为家庭中第一个患者,并且对于后代具有重要的遗传学意义。

表1 儿童青光眼相关基因

原发性先天性青光眼	<i>CYP11B1</i>
青少年型开角型青光眼	<i>MYOC</i>
无虹膜	<i>PAX6</i>
Axenfeld-Rieger 综合征	<i>PITX2, FOXC1</i>
Peters 异常	<i>PAX6, CYP11B1, PITX2, FOXC1</i>

基因检测还可以提高对自然病程及治疗反应的认识,能预测儿童在儿童期发展为青光眼的风险(确保临床随访),也能指导进行产前及胚胎着床前干预,甚至制定特定的治疗。

原发性儿童青光眼遗传学

原发性先天性青光眼(PCG)

CYP11B1 基因

CYP11B1 基因是与原发性先天性青光眼(PCG)病因学相关的最常见的基因。

它包含有三个外显子,位于2号染色体的短臂上(2p22-p21)^[1~2]。猜测该基因参与一种眼部发育过程中尚未探明的生物活性分子代谢过程。Schwartzman 等人发现一种细胞色素 P450 依赖性的花生四烯酸代谢通过抑制角膜中钠钾 ATP 酶来维持角膜透明及房水分泌的作用^[3]。这个发现与眼内压升高、角膜混浊的产生相一致,而眼内压升高和角膜混浊是 PCG 的两大诊断标准。此外,分析 PCG 患者的线粒体 DNA 突变有助于了解哪些因素可以影响前房结构的生长和分化^[4]。

在突变人群中,20%到100%的 PCG 患者是由该基因突变所致^[5]。有家族病史的病例要比散发病例更加常见。表现度和外显率的差异与 *CYP1B1* 突变的一种多变的表型相关^[6~7]。在新生儿中出现的 PCG 病例更可能存在 *CYP1B1* 基因突变。然而,也有其他病情并不严重的 PCG 患者或者没有患青光眼的儿童也具有同样突变^[8]。这显示了不完全外显率和可变的表现度(图1)。

该基因的遗传模式为常染色体隐性遗传,血缘关系越密切患病率越高。隐性 *CYP1B1* 突变的存在并不能预测严重的表现型^[8]。基因型与表现型的关系一直以来并没有定论。基因型与手术结果之间的关系也证实是不确定的^[9~10]。Hollander 等人发现在有 *CYP1B1* 突变的 PCG 患者中存在不同程度的前房角发育不良的情况^[11]。考虑到高达40%的 PCG 都是常染色体隐性遗传^[12],在没有做基因筛查的情况下已存在一个患病孩子的父母再次生育一个患儿的几率是10%(0.4×0.25)。如果生育的第一个患儿的 *CYP1B1* 基因突变筛查结果为阴性,那么下一次妊娠出生儿童患有 PCG 的几率是2%。然而,如果检测到基因突变(从父母任何一方遗传到的),即使在不完全外显的情况下,下一个孩子患病几率是25%^[12]。

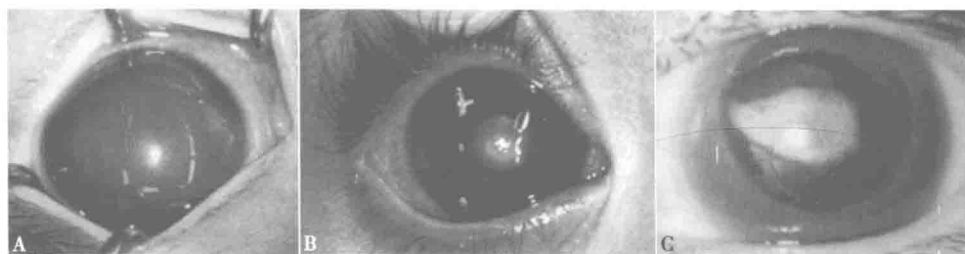


图1 *CYP1B1* 基因突变及不同的表现型。A. 原发性先天性青光眼牛眼和角膜广泛混浊; B. 牛眼和持续性角膜中心混浊,无晶体眼或虹膜缺损; C. Peters 异常,角膜后的斑块预示着晶体前囊异常

对有患病风险的亲属和孕妇的产前诊断进行携带者检查是必要的,如果在家系成员中检测出携带两种致病的等位基因,那么患该病的风险则大大增加。

青少年型开角型青光眼(JOAG)

MYOC 基因

1997年, Stone^[13]等通过对原发性开角型青光眼家系常显性染色体研究认为突变基因位于 *MYOC* (同样称为小梁网糖皮质激素反应蛋白或者 TIGR 基因); Kubot^[14]等发现决定 myocilin 蛋白的 *MYOC* 基因含 3 个外显子, 同时识别一种与糖皮质激素反应蛋白相关的不完全回文序列基因; 突变的 *MYOC* 蛋白积聚在小梁细胞内质网导致青光眼发病^[15]。

虽然基因型与表现型之间关系存在高度变异, 但是 *MYOC* 基因的突变会导致相应的表型特征。*MYOC* 基因突变相对应的表型目录可以在 www.myocilin.com 在线查找。*MYOC* 基因突变导致的表型包括从高眼压症至致盲。表型的明显变化也可以发生在同一人(一眼相对于对侧眼严重恶化)^[16~17]。

在一些家系中, *CYP11B1* 基因突变与青少年型及成人青光眼相关, 但在有 *CYP11B1* 基因突变的家系中也有成员患有原发性先天性青光眼。此现象提示, 相同或重叠的机制可能导致两种类型的青光眼都存在^[18]。Vincent 等人发现 JOAG 家系存在双重基因遗传, *MYOC* 及 *CYP11B1* 基因都发生了突变^[19]。

与成人青光眼相比, JOAG 在家系中占很高的比例, 为常染色体显性遗传^[20~22]。因此, 在这些患者中进行基因筛查及咨询可以帮助其一级及二级亲属早期确诊。

(刘旭阳 译)

继发性儿童青光眼遗传学

Axenfeld-Rieger(AR)异常和综合征^[23]

分子遗传学的近期研究确定了 2 个主要基因, *PITX2* 和 *FOXC1* (曾被命名为 *FKHL7*)。 *PITX2* 是 Semina 等^[24]发现的首个基因, 位于 4 号染色体长臂 2 区 5 带。10%~60% 的 AR 综合征先证者中有 *PITX2* 突变^[25, 26]。其他相关的定位包括 13 号染色体长臂 1 区 4 带和 16 号染色体长臂 2 区 4 带^[26, 27], 但这些突变是否致病还有待证实^[28]。

PITX2 或 *FOXC1* 突变可出现不同的表型, 如 AR 异常、AR 综合征以及先天性虹膜发育不良。*PITX2* 突变更易出现全身改变, 而发生青光眼风险最大的是 *FOXC1* 基因序列重复, 其次是 *PITX2* 突变, 再次是 *FOXC1* 突变^[28]。

当怀疑 AR 时, 应该检查患儿父母和其他家庭成员, 如果发现眼前节异常将有助于诊断 AR (图 2)^[28]。进一步的家系调查常可发现常染色体显性遗传 AR

(70%), 不过 AR 也有散发病例。

如果家族中导致疾病的基因突变已经确定, 产前诊断是可能的。准父母可能需要遗传学咨询以预测胎儿患青光眼的风险。因为基因型和表型在一定程度上有相关性, 这有助于临床治疗方案的选择^[29]。

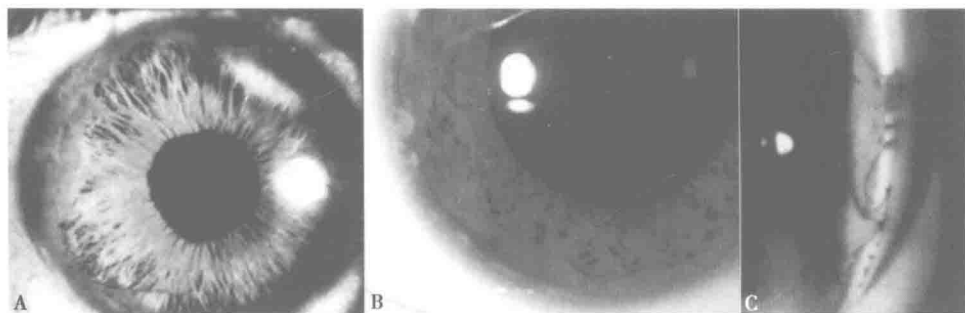


图2 家族史和检查。A. 患儿因角膜混浊和虹膜改变就诊, 初诊考虑为与产伤有关; B 和 C. 眼前节检查, 包括房角镜检查, 发现其父有 AR 异常的表现

Peters 异常

Peters 异常包括中央角膜混浊(角膜白斑)、虹膜角膜粘连于角膜内层缺损边缘、角膜内层变薄处(包括深基质层、狄氏膜和角膜内皮)^[30]。Peters 异常一般为散发, 但也有常染色体隐性遗传的报道, 常染色体显性遗传更为少见。Peters 异常具有遗传异质性。基因突变有 *PAX6*、*PITX2*^[31]、*FOXC1*、*CYP11B1*^[19, 32, 33] 和 *FOXE3* 基因^[34, 35]。

Peters 异常合并全身异常即为 Peters plus 综合征^[36], 其病因是 β -1, 3- 半乳糖基转移酶样糖基转移酶 (*B3GALT1*) 基因突变^[37]。

无虹膜

无虹膜是一种严重的先天性眼部畸形, 常染色体显性遗传, 外显率高, 表现度不一。其表型(图3)包括虹膜完全缺如、虹膜部分缺如和虹膜正常^[38] 合并其他眼部改变如角膜缘干细胞功能衰竭、视神经发育不良^[39] 和黄斑中央凹发育不良^[40, 41]。

无虹膜在散发和家族病例中都可发生。在人类中, 无虹膜几乎全部由 *PAX6* 突变引起^[42], 包括无义突变(37%)、移码突变(23%)、剪切位点突变、错义突变、抗终止突变、框内缺失突变或插入突变(39%)^[43, 44]。*PAX6* 位于 11 号染色体短臂 1 区 3 带, 其突变可引起一系列遗传性眼前后节畸形, 包括无虹膜和黄斑中央凹发育不良。*PAX6* 基因邻近 Wilms 肿瘤基因, 故散发病例可能有 2 种基

因的缺失(图4)。散发病例发生 Wilms 肿瘤(肾母细胞瘤)的可能性显著增加。WAGR 综合征具有一系列症状,包括 Wilms 肿瘤(80%在5岁前发病)、无虹膜、泌尿生殖器异常和智力发育迟缓。

有一项研究发现,无虹膜患者合并或不合并可检出的 *PAX6* 突变,其临床表型都没有区别^[45]。虽然多数 *PAX6* 无义突变导致无虹膜,许多错义突变也可能导致 Peters 异常^[46]。

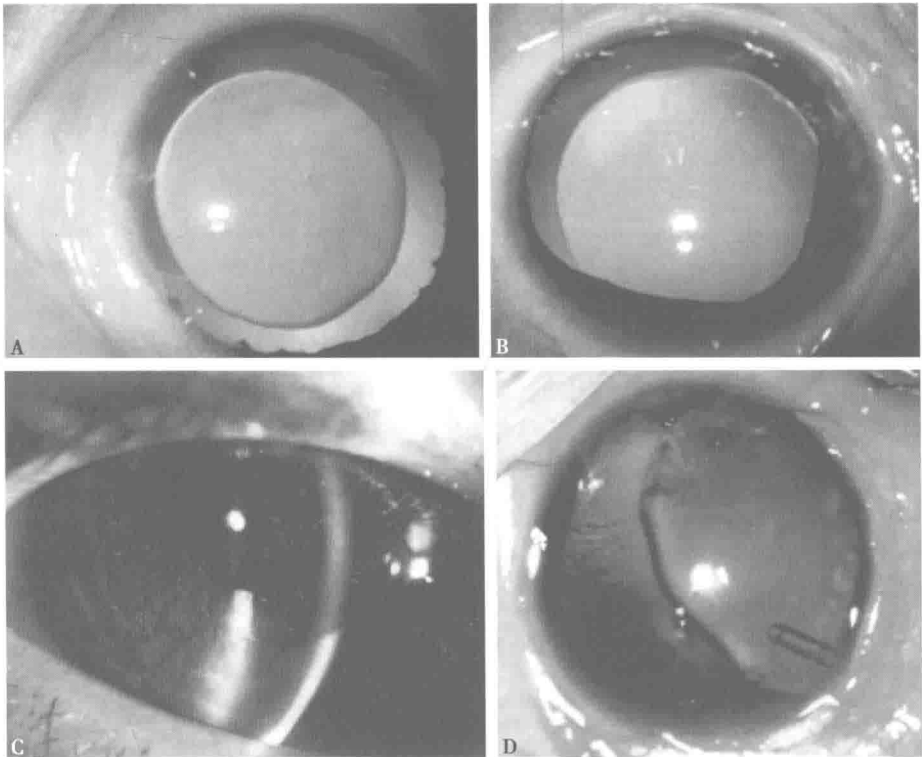


图3 *PAX6* 表型谱。A. 虹膜完全缺如; B. 虹膜部分缺如; C. 虹膜轻度发育不良和色素膜外翻; D. 少许残留虹膜和晶状体异位



图4 11号染色体图显示 *PAX6* 基因邻近 *WT1* 基因(Wilms 肿瘤基因),2个基因都缺失的一例患者表型为虹膜完全缺如

LTBP2 突变

LTBP2 (潜在转化生长因子 β 结合蛋白 2) 是潜在转化生长因子 (TGF) β 结合蛋白家族中最大的成员。它们是有多域结构的细胞外基质蛋白^[47]。*LTBP2* 在人眼部有高表达, 包括小梁网和睫状突这些与原发先天性青光眼发病相关的部位。*LTBP2* 基因突变可见于不合并其他综合征的青光眼, 也可见于合并复杂眼部表型的青光眼, 包括晶状体异位和小球形晶状体^[48, 49], 这说明除了大角膜 (与眼压升高无关) 和继发性瞳孔阻滞性青光眼之外, 晶状体的病理改变也是表型的一部分^[50]。

儿童青光眼鉴别诊断要点

X- 性连锁遗传大角膜

X- 性连锁遗传大角膜是一种遗传性眼部疾病, 双侧角膜直径增大 ($> 13\text{mm}$), 眼压不升高。除了前房加深外, 大角膜还有以下特征: 散光、虹膜基质萎缩、继发于瞳孔开大肌无力的小瞳孔、虹膜震颤、晶体全脱位或不全脱位^[51]。Webb 等^[52]发现 *CHRD1* 是大角膜的致病基因。

先天性遗传性角膜内皮营养不良 (CHED)

CHED 的特征是角膜增厚混浊、内皮细胞形态改变和狄氏膜异常胶原沉积 (图 5)。常染色体显性遗传为 CHED1, 常染色体隐性遗传为 CHED2, 后者更常见, 病情更重⁵³。CHED2 的致病基因为 *SLC4A11*^[53]。基因检查有助于确诊

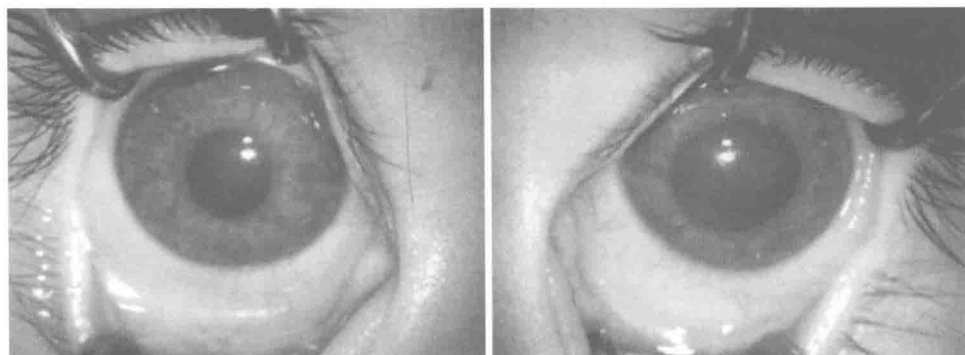


图 5 8 个月大患儿, 先天性遗传性角膜内皮营养不良, 角膜持续性混浊, 无 Haab 纹, 角膜中央厚度 $1084\mu\text{m}$ 和 $1113\mu\text{m}$, 双角膜横径 11.5mm , 屈光度 $+2.0\text{D}$ (检查时为麻醉状态, 瞳孔轻度散大)

CHED, 如果阴性结果也不能排除临床诊断^[54]。

隐形遗传的患者出生时或新生儿期出现角膜混浊, 常有眼球震颤, 但没有畏光或流泪。常染色体显性遗传的患者角膜混浊出现在 10~20 岁, 进展缓慢, 畏光流泪可为首发症状, 眼球震颤较少^[55]。有学者认为 CHED 和青光眼可以共存^[56, 57], 也有学者反对^[54, 58]。眼球大小和角膜直径的检查有助于鉴别 CHED 和原发性先天性青光眼。

青光眼相关的综合征

表 2 列出了目前了解较多的青光眼相关的综合征。其中一部分以青光眼作为首发症状。

表 2 青光眼相关的综合征

综合征	临床特征	基因
Nail-patella 综合征 (AD) ^[59]	指甲发育不良, 髌骨缺如或发育不良, 肾脏异常和青光眼 (9.6%)。Lester 征, 中央虹膜旁三叶草样黑色素沉着	<i>LMX1B</i> ^[60]
眼齿指发育不良 (AD) ^[61]	典型面容, 牙齿、指和眼部受累 (小眼球、小角膜、青光眼)	<i>connexin-43</i> 基因 ^[62]
Frank-ter Haar 综合征 (AR) ^[63]	短头, 宽凶, 前额突出, 两眼间距过远, 突眼, 大角膜, 伴或不伴青光眼	<i>TKS4</i> 基因 (<i>SH3PXD2B</i>) ^[64]
Rubinstein-Taybi 综合征 (AR) ^[65]	智力发育迟缓, 产后生长慢, 小头畸形, 拇指宽大, 面部外观异常, 屈光不正, 斜视, 青光眼和白内障	<i>CREBBP</i> ^[66, 67]
Ehlers-Danlos IV 型 ^[68]	出生时肌张力严重减退, 全身关节松弛, 脊柱侧突, 巩膜脆性增加伴有或不伴有眼球破裂或青光眼 ^[69]	<i>PLOD1</i> ^[70, 71]
神经纤维瘤病 I 型 (AD) ^[72]	神经鞘肿瘤, Lisch 结节, 眼睑丛状神经纤维瘤, 蝶骨嵴发育不良, 视神经胶质瘤, 青光眼	<i>neurofibromin</i> 基因 (<i>NF1</i>) ^[73]
Peters plus 综合征 (AR) ^[74]	智力发育迟缓, 身材矮小, 耳异常, Peters 异常	<i>B3GALT1</i> ^[37]
Zellveger (过氧化物酶体生物合成障碍 1a) (AR) ^[75]	神经系统严重功能障碍, 颅面异常, 肝功能异常, 过氧化物酶体功能缺陷。角膜混浊, 白内障, 视网膜色素紊乱, 青光眼, 眼球震颤	<i>PEX1</i> ^[76]
Marfan 综合征 (AD) ^[77]	体型瘦高, 指趾细长不成比例, 前胸异常, 晶状体脱位, 主动脉根部扩张	<i>fibrillin-1</i> 基因 (<i>FBNI</i>) ^[78]

续表		
综合征	临床特征	基因
Klippel-Trenaunay-Weber 综合征 ^[79]	大的皮肤血管瘤, 骨与软组织肥大, 临床上类似 Sturge-Weber	有争议
Charcot-Marie-Tooth 病 4B2 型 (CMT4B2) (AR) ^[80]	运动和感觉神经遗传性脱髓鞘疾病, 髓鞘异常折叠	<i>SBF2</i> ^[81]
Walker Warburg 综合征 (先天性肌营养不良伴脑部眼部异常, A 型, Mddga1) (AR) ^[82]	先天性肌营养不良, 脑部及眼部异常	<i>POMT1</i> ^[83] , <i>ISPD</i> ^[84]
MIDAS (小眼球, 皮肤发育不全, 巩膜化角膜) 综合征 (性连锁显性遗传) ^[85]	单侧或双侧小眼球, 头颈部线状皮肤缺损	<i>HCCS</i> ^[86]
近端肾小管酸中毒伴有眼部异常, 智力低下 (AR) ^[87]	近端肾小管酸中毒, 生长迟缓, 智力低下, 眼球震颤, 白内障, 角膜混浊, 青光眼	<i>SLC4A4</i> ^[88]

(夏晓波 译)

临床遗传学

为了获得准确的家族遗传学信息, 正确的眼科临床诊断至关重要。眼科医生需要向临床遗传学家提供明确的与眼部异常相关的信息。例如, 眼科医生要提供关于儿童是患有原发性先天性青光眼还是有诸如提示 Axenfeld-Rieger (AR) 异常的虹膜发育不良、虹膜皱褶等其他改变, 而不只是说儿童患有先天性青光眼, 这一点是很重要的。因为这些会提示不同的遗传咨询和检测方法。

正如前面几章提到的, 原发性和继发性儿童青光眼的外显率和表达会有显著性差异, 因此为了提供准确的遗传咨询, 儿童青光眼患儿的父母和兄弟姐妹都应该进行眼科检查, 来确定家族中是否有其他人具有先证者的一些特征性改变。这与遗传咨询所获得的信息显著不同。例如, 对于有一个 AR 异常孩子的夫妇, 如果父母中有一人发现具有先前未被发现的 AR 异常的一些特征, 那么他们再生育时, 其孩子患 AR 异常的几率将高达 50% (图 6)。如果夫妇双方均无 AR 异常的改变, 那么再生育时, 其孩子患病率可能接近于 5%~10%, 因为这可能是一种新的常染色体显性遗传病, 具有很低的重现率。其他研究资料显示, 父母中一人可能会有性染色体嵌入改变, 也就是说一些子细胞中存在突变, 包括生殖器官; 或者父母中一人携带的致病基因发生突变, 但是可能并未发病。

眼科医生需要考虑除了提供遗传信息外, 是否有必要请儿科医生会诊。如果考虑到发育的重要阶段、生长参数或畸形特征, 请儿科医生会诊对于病人的全面治疗是有帮助的。对于散发性无虹膜的婴幼儿或者低龄儿童, 需要急检肾

脏超声来检查是否有 Wilms 肿瘤,并且每三个月复查肾脏超声,直到检测结果可以明确该患儿是否存在 *PAX6* 及 *WT1* 的缺失。该检测是依靠有效的基因检测设备,在 *PAX6/WT1* 区域应用 CGH 微阵列技术或者 FISH 探针技术来实现的。

临床遗传学家建议,对于儿童青光眼患者,青光眼可能只是某些相关综合征中的一个特征,因此应该给患病儿童进行如表 2 所列出的相关综合征体征的检查。如果一个综合征诊断确立,可以基于与该病的遗传模式得出其再发风险。如果知道了某种特定综合征的潜在致病基因,并且可以检测,就可以在有临床表现的家庭中进行检测。对于那些单纯的眼部异常患者,再发风险信息应提供给最有可能存在具有同种遗传模式的家庭成员,以及眼部表现与其一致的其他家庭成员。

当涉及再生育的决定时,基因检查具有很重要的指导意义。举一个例子,对于有一个 Peters 异常患儿的家庭。如果其父母和兄弟姐妹经过检查,没有发现眼部疾病,那么这位儿童可能是一种新的常染色体显性遗传疾病,也可能是常染色体隐性遗传疾病(图 6)。因此,可以向其父母提供,遗传疾病再发风险从 $<1\%$ 到 25% 。为了明确这一风险,可以进行基因检测。再举一个例子,一个家庭先证者存在 *PAX6* *de novo* 杂合突变,另一个家庭先证者存在 *CYP11B1* 杂合突变:第一个家庭成员可以确定其再发风险 $<1\%$,残存的小风险主要来自于未患病父母性染色体的嵌入。第二个家庭成员再发生风险为 25% (图 7)。基因突变的鉴定,使产前或胚胎植入前遗传学诊断成为可能,家庭成员在遗传咨询的时候可能会询问这些信息。

重要的是,再发风险取决于一个人在家系中的位置。许多眼科医师在治疗儿童青光眼患者时,需要一直治疗患者到青少年后期或者成年早期。在以上例

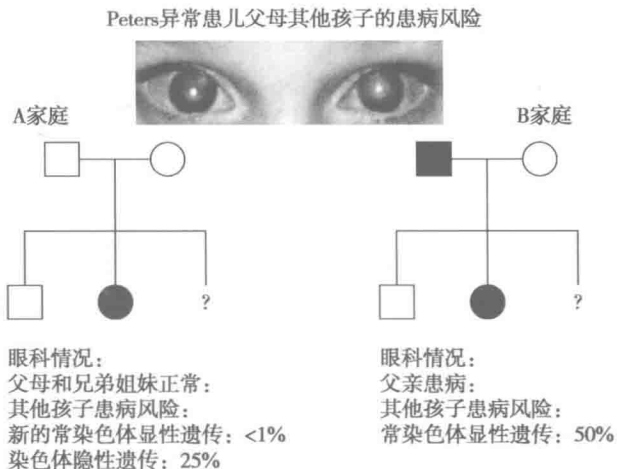


图6 患儿父母再生育时患病风险——家庭成员中眼部检查的意义

子中，第一个家庭的父母带给第二个孩子患有 Peters 异常的风险很低，因为这个孩子的 Peters 异常是由 *PAX6* 新型杂合突变造成。但值得注意的是，由于患病儿童带有一种新的常染色体显性异常基因，对于他们来说，将来下一代的患病率是 50%。建议这类患者在青少年后期或成年早期去做遗传咨询。相比之下，第二个家庭，由 *CYP11B1* 基因杂合性突变导致的 Peters 异常，因为普通人群存在 *CYP11B1* 基因突变的比率相对较低，只要他们未来的配偶不来自于同一家系，并且没有同类眼部疾病表现，则将来下一代的患病风险较低(图 7)。但同样建议这类患者在适当的时候进行相关的遗传咨询(图 8)。

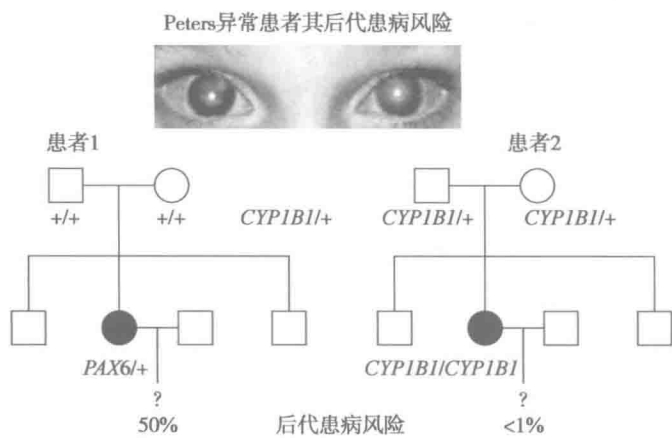


图 7 患者后代患病风险——基于基因诊断指导下的患病风险

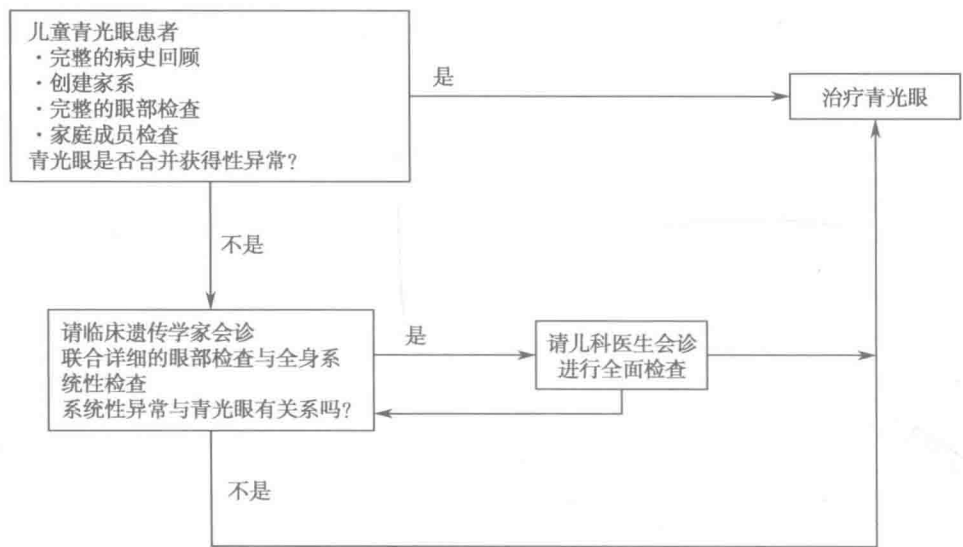


图 8 儿童青光眼患者的治疗程序

下一代测序

人类单倍体基因组中有 30 亿个碱基对,其中在大约 23 000 个基因的编码区中有接近 4500 万个碱基对。到目前为止,基因测序仅能检测一个基因上的碱基序列,编码的外显子通过 PCR 扩增后,通过 Sanger 方法来检测碱基对序列。这是非常消耗人力物力的,特别是对于不同基因可能产生类似表型的遗传异质性情况。

通过下一代测序(NGS)平台,可以实行大规模同步测序,部分或全部基因组测序可以同时进行。这便可以进行有目标的筛查,与特定疾病相关的基因组可以一起进行测序,这被称为目标 NGS。基因组的全部外显子可以同时进行选择一起测序,被称为外显子组测序(WES)。在全部基因组测序过程中,整个的基因组被分成很多片段,所有的外显子和非编码区可以同时测序。由于是大规模筛查,可以降低筛查成本,但是需要有大量的计算机和生物信息化资源来对筛查数据进行储存、分析和翻译。

NGS 已经开始应用于遗传眼病的临床试验。有许多目标 NGS 模板,可以用于遗传性视网膜病变的检测,包括视网膜色素变性。这种模板对于诸如 Peters 异常等青光眼相关疾病有特别的应用价值,因为这种病会有很多潜在的致病基因。目前外显子和整个基因组测序主要在实验室中用于发现新的致病基因。随着基因测序成本的下降以及生物信息资源的改善,基因测序将会越来越多的应用于临床,通过数据的筛选,查找特定的致病基因,特别是针对一些遗传性的疾病。在基因测序的过程中,有时会意外发现一些与所研究疾病不相关的致病基因。例如发现与乳腺癌相关的一个致病基因产生了突变,这种情况应该告知患者,并且作为知情同意的一部分,目前的指南建议要治疗这些可能的病变(2013 年 3 月,美国医学遗传学及基因组学院在 *Clinical Exome and Genome Sequencing* 上,发表了关于在临床外显子组及基因组测序过程中的一些意外发现)。

直接面向消费者(DTC)的基因检测

目前,大多数的 DTC 检测不包括与儿童青光眼相关的罕见的基因突变,因此,医生和病人不能依赖于此项检查来确定儿童青光眼的致病基因。美国眼科学会(AAO)最近出版了针对基因检测的指南^[89],同时建议对无临床症状的儿童进行基因检测。

(郑雅娟 译)

参考文献

1. Sutter T, Tang Y, Hayes C, et al. Complete cDNA sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. *J Biol Chem* 1994; 269: 13092-13099.
2. Tang Y, Wo Y, Stewart J, et al. Isolation and characterization of the human cytochrome P450 CYP1B1 gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 28324-28330.
3. Schwartzman M, Abraham N, Masferrer J, et al. Cytochrome P450-dependent arachidonate metabolism in corneal epithelium: formation of biologically active compounds. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1987; 17A: 78-83.
4. Kumar M, Tanwar M, Faiq M, et al. Mitochondrial DNA nucleotide changes in primary congenital glaucoma patients. *Mol Vis* 2013; 19: 220-230.
5. Sarfarazi M, Stoilov I, Schenkman J. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16: 543-554.
6. Suri F, Yazdani S, Narooie-Nejhad M, et al. Variable expressivity and high penetrance of CYP1B1 mutations associated with primary congenital glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116: 2101-2109.
7. Bejjani B, Stockton D, Lewis R, et al. Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 367-374.
8. Khan A. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 347-355.
9. Abu-Amro K, Osman E, Mousa A, et al. Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol Vis* 2011; 17: 2911-2919.
10. Tanwar M, Dada T, Sihota R, et al. Mutation spectrum of CYP1B1 in North Indian congenital glaucoma patients. *Mol Vis* 2009; 15: 1200-1209.
11. Hollander D, Sarfarazi M, Stoilov I, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 993-1004.
12. Sarfarazi M, Stoilov I. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye* 2004; 14: 422-428.
13. Stone E, Fingert J, Alward W, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275(5300): 668-670.
14. Kubota R, Noda S, Wang Y, et al. A novel myosin like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression and chromosomal mapping. *Genomics* 1997; 41: 360-369.
15. Shepard A, Jacobson N, Millar JC, et al. Glaucoma-causing myocilin mutants require the Peroxisomal targeting signal-1 receptor (PTS1R) to elevate intraocular pressure. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 609-617.
16. Walton DS, Katsavounidou G. Newborn primary congenital glaucoma: 2005 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 333-341.
17. Gupta V, Gupta S, Dhawan M, et al. Inter ocular asymmetry in juvenile onset primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2011; 39: 633-638.
18. Melki R, Colomb E, Lefort N, et al. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet* 2004; 41: 647-651.
19. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 448-460.
20. Richards JE, Lichter P, Boehnke M, et al. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 62-70.

- 21 Johnson AT, Drack A, Kwitek A, et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 524-529.
- 22 Wiggs JL, Del Bono E, Schuman J, et al. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994; 21: 299-303.
- 23 Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. *Current Opinion in Ophthalmology* 2011; 22: 314-324.
- 24 Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nature Genetics* 1996; 14: 392-399.
- 25 Borges A, Susanna RJ, Carani J, et al. Genetic analysis of PITX2 and FOXC1 in Rieger Syndrome patients from Brazil. *J Glaucoma* 2002; 11: 51-56.
- 26 Lines M, Kozlowski K, Kulak S, et al. Characterization and prevalence of PITX2 microdeletions and mutations in Axenfeld-Rieger malformations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 828-833.
- 27 Phillips J, del Bono E, Haines J, et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 613-619.
- 28 Chang T, Summers C, Schimmenti L, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 318-322.
- 29 Weisschuh N, De Baere E, Wissinger B, Tümer Z. Clinical utility gene card for: Axenfeld-Rieger syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(3).
- 30 Stone D, Kenyon K, Green W, Ryan S. Congenital central corneal leukoma (Peters anomaly). *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 173-193.
- 31 Doward W, Perveen R, Lloyd IC, et al. A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters anomaly. *J Med Genet* 1999; 36: 152-155.
- 32 Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters anomaly. *J Med Genet* 2001; 38: 324-326.
- 33 Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Further support of the role of CYP1B1 in patients with Peters anomaly. *Molecular Vision* 2006; 12: 506-510.
- 34 Doucette L, Green J, Fernandez B, et al. A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 293-299.
- 35 Ormestad M, Blixt A, Churchill A, et al. Foxe3 haploinsufficiency in mice: a model for Peters anomaly. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1350-1357.
- 36 Aliferis K, Marsal C, Pelletier V, et al. A novel nonsense B3GALT1 mutation confirms Peters plus syndrome in a patient with multiple malformations and Peters anomaly. *Ophthalmic Genet* 2010; 31: 205-208.
- 37 Lesnik Oberstein S, Krick M, White S, et al. Peters Plus syndrome is caused by mutations in B3GALT1, a putative glycosyltransferase. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 562-566.
- 38 Willcock C, Grigg J, Wilson M, et al. Congenital iris ectropion as an indicator of variant aniridia. *Brit J Ophthalmol* 2006; 90: 658-669.
- 39 McCulley TJ, Mayer K, Dahr SS, et al. Aniridia and optic nerve hypoplasia. *Eye* 2005; 19: 762-764.
- 40 Dharmaraj N, Reddy A, Kiran V, et al. PAX6 gene mutations and genotype-phenotype correlations in sporadic cases of aniridia from India. *Ophthalmic Genet* 2003; 24: 161-165.
- 41 Tzoulaki I, White IM, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genet* 2005; 6: 27.
- 42 Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genetics* 1992; 1: 328-332.
- 43 Hanson I, Seawright A, Hardman K, et al. PAX6 mutations in aniridia. *Hum Molec Gen* 1993; 2: 915-920.
- 44 Hanson I. Review PAX6 and congenital eye malformations. *Pediatr Res* 2003; 54: 791.

- 45 Lim H, Seo E, Kim G, et al. Comparison between aniridia with and without PAX6 mutations: clinical and molecular analysis in 14 Korean patients with aniridia. *Ophthalmology* 2012; 119: 1258-1264.
- 46 Azuma N, Yamada M. Missense mutation at the C terminus of the PAX6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 828-830.
- 47 Narooie-Nejad M, Paylakhi SH, Shojaee S, et al. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2, cause primary congenital glaucoma. *Hum Molec Genet* 2009; 18: 3969-3977.
- 48 Kumar A, Duvvari MR, Prabhakaran VC, et al. A homozygous mutation in LTBP2 causes isolated microspherophakia. *Hum Genet* 2010; 128: 365-371.
- 49 Haji-Seyed-Javadi R, Jelodari-Mamaghani S, Paylakhi SH, et al. LTBP2 mutations cause Weill-Marchesani and Weill-Marchesani-like syndrome and affect disruptions in the extracellular matrix. *Hum Mutat* 2012; 33: 1182-1187.
- 50 Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, et al. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. *Europ J Hum Genet* 2011; 19: 326-333.
- 51 Skuta GL, Sugar J, Ericson ES. Corneal endothelial cell measurements in megalocornea. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 51-53.
- 52 Webb TR, Matarin M, Gardner JC, et al. X-linked megalocornea caused by mutations in *CHRD1* identifies an essential role for ventroptin in anterior segment development. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 247-259.
- 53 Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter *SLC4A11* cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nature Genet* 2006; 38: 755-757.
- 54 Khan AO, Al-Shehah A, Ghadhfan, FE. High measured intraocular pressure in children with recessive congenital hereditary endothelial dystrophy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010; 47: 29-33.
- 55 Judisch GF, Maumenee IH. Clinical differentiation of recessive congenital hereditary endothelial dystrophy and dominant hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 606-612.
- 56 Ramamurthy B, Sachdeva V, Mandal AK, et al. Coexistent congenital hereditary endothelial dystrophy and congenital glaucoma. *Cornea* 2007; 26: 647-649.
- 57 Mullaney PB, Risco JM, Teichmann K, Millar L. Congenital hereditary endothelial dystrophy associated with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102: 186-192.
- 58 Khan A. Conditions that can be mistaken as early childhood glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2011; 32: 129-137.
- 59 Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I. Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet* 2003; 40: 153-162.
- 60 Vollrath D, Jaramillo-Babb VL, Clough MV, et al. Loss-of-function mutations in the LIM-homeodomain gene, *LMX1B*, in nail-patella syndrome. *Hum Molec Genet* 1998; 7: 1091-1098.
- 61 Gabriel LAR, Sachdeva R, Marcotty A, et al. Oculodentodigital dysplasia: new ocular findings and a novel connexin 43 mutation. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 781-784.
- 62 Paznekas WA, Boyadjiev SA, Shapiro RE, et al. Connexin 43 (*GJA1*) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 408-418.
- 63 Maas SM, Kayserili H, Lam J, et al. Further delineation of Frank-ter-Haar syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 131A: 127-133.
- 64 Iqbal Z, Cejudo-Martin P, de Brouwer A, et al. Disruption of the podosome adaptor protein *TKS4* (*SH3PXD2B*) causes the skeletal dysplasia, eye, and cardiac abnormalities of Frank-ter Haar syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 254-261.
- 65 Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med*

- Genet 2011; 155A: 1680-1684.
- 66 Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376: 348-351.
 - 67 Schorry EK, Keddache M, Lanphear N, et al. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 2512-2519.
 - 68 Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998; 77: 31-37.
 - 69 Wenstrup RJ, Murad, S, Pinnell, SR. Ehlers-Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1989; 115: 405-409.
 - 70 Pinnell SR, Krane SM, Kenzora JE, Glimcher MJ. Heritable disorder with hydroxylysine-deficient collagen: hydroxylysine-deficient collagen disease *New Eng J Med* 1972; 286: 1013-1020.
 - 71 Pousi B, Hautala T, Heikkinen J, et al. Alu-alu recombination results in a duplication of seven exons in the lysyl hydroxylase gene in a patient with the type VI variant of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 899-906.
 - 72 Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, et al. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: new frontiers. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 269-283.
 - 73 Wallace MR, Andersen LB, Saulino AM, et al. A de novo Alu insertion results in neurofibromatosis type 1. *Nature* 1991; 353: 864-866.
 - 74 Maillette de Buy Wenniger-Prick LJ, Hennekam RC. The Peters plus syndrome: a review. *Ann Genet* 2002; 45: 97-103.
 - 75 Wanders RJA. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 355-375.
 - 76 Ebberink MS, Mooijer PAW, Gootjes J, et al. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mut* 2010; 32: 59-69.
 - 77 Gray JR, Davies SJ. Marfan syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 403-408.
 - 78 Maslen CL, Corson GM, Maddox BK, et al. Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. *Nature* 1991; 352: 334-337.
 - 79 Oduber C, van der Horst CM, Hennekam R. Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. *Annals of Plastic Surgery* 2008; 60: 217-223.
 - 80 Kiwaki T, Umehara F, Takashima H, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with myelin folding and juvenile onset glaucoma. *Neurology* 2000; 55: 392-397.
 - 81 Azzedine H, Bolino A, Taieb T, et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1141-1153.
 - 82 Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32: 195-210.
 - 83 Currier SC, Lee CK, Chang BS, et al. Mutations in POMT1 are found in a minority of patients with Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 133A: 53-57.
 - 84 Roscioli T, Kamsteeg EJ, Buysse K, et al. Mutations in ISPD cause Walker-Warburg syndrome and defective glycosylation of alpha-dystroglycan. *Nat Genet* 2012 Apr 22.
 - 85 Morleo M, Pramparo T, Perone L, et al. Microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular characterization of 11 cases. *Am J Med Genet* 2005; 137A: 190-198.
 - 86 Wimplinger I, Morleo M, Rosenberger G, et al. Mutations of the mitochondrial holocytochrome c-type synthase in X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 878-889.
 - 87 Igarashi T, Ishii T, Watanabe K, et al. Persistent isolated proximal renal tubular acidosis – a systemic disease with a distinct clinical entity. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 70-71.

- 88 Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, et al. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nature Genet* 1999; 23: 264-265.
- 89 Stone E, Aldave AJ, Drack AV, et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases. Report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology* 2012; 119: 2408-2401.



Oscar Albis-Donado



Elena Bitrian



Manju Anilkumar



Maria Cristina Brito



Tam Dang



Thomas Klink



Ming-Yueh Lee



Carmen Mendez Hernandez



Ta Chen Peter Chang



Julian Garcia Feijoo



Ching Lin Ho



Sharon Freedman

第4章 药物治疗

Oscar Albis-Donado, Elena Bitrian, ManjuAnilkumar, Maria Cristina Brito,
Tam Dang, Thomas Klink, Ming-Yueh Lee, Carmen Mendez Hernandez,
Ta Chen Peter Chang, Julian Garcia Feijoo, Ching Lin Ho, Sharon Freedman

章节主编: Sharon Freedman, Julian Garcia Feijoo, Ching Lin Ho

编著者: David Plager, Tomomi Higashide, Gwen Hofman

共识观点

1. 对于婴幼儿和低龄儿童,尤其原发性先天性青光眼(PCG)患者,单纯药物作为首选治疗很少能维持长久的疗效。

注解:药物治疗通常用于儿童青光眼术前暂时降眼压或者手术治疗获得部分成功后的辅助治疗。

注解:降眼压药物可能有助于儿童青光眼手术前减轻角膜水肿。

注解:药物治疗也可以作为某些儿童青光眼的一线治疗方案(如葡萄膜炎相关的青光眼,白内障术后继发青光眼)。

2. 儿童青光眼病因多样,对不同青光眼药物的反应也各不相同。

3. 青光眼药物的全身药代动力学在儿童身上与成人不同。

注解:儿童对药物的全身吸收可能会非常明显,可以指导父母让患儿滴眼药后闭眼(如果可能的话),擦去过多的眼周药液,以及压闭鼻泪管,从而减少药物的全身吸收。

注解:应当用最少的用药次数和最低的药物浓度来达到目标眼压。

4. 儿童接受青光眼药物治疗时,有些潜在的严重或致死的全身不良反应在成年人中罕见,但在儿童却有可能发生。

注解:一些药物的不良反应在儿童身上的表现可能并不典型(如 β -阻断剂导致夜间咳嗽,而不是伴随异常气道反应性的哮喘)。

注解:溴莫尼定应该避免在低龄儿童中使用。

注解:儿童更易受到药物不良反应的影响,由于儿童可能无法表达症状且父母不易察觉。

注解:患儿父母必须被告知药物潜在的副作用。

5. 儿童用药的依从性和顺应性问题较成人更为突出也更为复杂,这与患儿依赖于监护人或父母、治疗时可能不合作,以及并存一些使药物治疗变得复杂

的其他医疗问题有关。

6. 治疗过程中应当设定目标眼压,并根据所有可获得的、与青光眼是否得到了有效控制相关的信息进行再次评估。

注解:由于对儿童进行视神经的结构和功能检查比较困难,判断儿童青光眼控制情况尤为困难。

7. 当药物治疗控制不佳时需考虑进行手术治疗。

注解:儿童青光眼的药物治疗必须个体化进行,尤其是当手术风险超过了继续进行药物治疗带来的益处时。

儿童青光眼药物治疗的现状与挑战

尽管手术是婴幼儿和低龄儿童青光眼的主要治疗措施,药物在儿童青光眼治疗中也很重要。药物治疗的作用根据儿童青光眼类型及受累儿童或受累眼的特征不一有很大差异。例如,单纯的药物治疗在婴幼儿和低龄儿童青光眼首选治疗中很难有持续效果,尤其是原发性先天性青光眼。这时药物治疗是帮助降低眼压、为行房角手术(前房角切开术)减轻角膜水肿。一般来说,药物治疗作为术前暂时降低眼压的处理,或者作为难治性儿童青光眼手术后降压不足部分的辅助治疗。

儿童对药物治疗反应在很多方面与成人不同。儿童青光眼在病因和对各种青光眼药物的治疗反应是有差异的。另外,儿童的药代动力学与成人也不一样。只有少数药物有儿童药代动力学评估。儿童血容量较成人少很多,但是眼容积却和成人相差较少,这导致儿童对青光眼眼药水全身反应明显。一些简单的策略可以帮助减少青光眼药物的全身吸收:①尽可能在滴眼药水后使儿童闭上眼睑,擦去多余眼药水,按压鼻泪管;②达到目标眼压情况下选择最低频率、最低浓度抗青光眼药物。

尽管在临床的广泛使用中及小规模的前瞻性试验中已得到安全性和有效性数据,但是目前几乎所有药物都缺少针对儿童的安全性和有效性测试。在成人中少见的潜在的严重、甚至致命的全身不良反应可能在儿童应用青光眼药物后出现。不良反应可能表现并不典型(如, β -受体阻滞剂可能使气道高反应性的儿童发生夜间咳嗽而不是哮喘)。儿童更易于受到药物不良反应的伤害。他们不太会描述症状而家长也不易发现。医生必须在开青光眼药物时充分告知家长潜在的药物副作用,并定期随访,询问用药儿童的家长相关的禁忌证和副作用。

儿童的用药依从性问题很复杂。因为儿童依赖于家长或监护人的照顾,儿童在用药过程中可能缺乏合作。而且目前的医疗条件可能使药物治疗更困难。

此外，确定儿童目标眼压并且确定青光眼是否被药物控制同样是个挑战。因为难以检测儿童视神经的结构和功能改变。因此，各种能够获得的信息都应用于评估青光眼的进展是否稳定。

药物的价格和获得渠道在发展中国家可能也是实现有效的长期药物治疗的障碍。针对难治性青光眼，当手术治疗的风险大，为避免毁灭性的手术并发症（尤其是另只眼已经在青光眼手术后失明的独眼患儿），选择药物一定程度上控制青光眼是合适的。

药物治疗策略（表 1）

疾病 / 青光眼类型——药物的作用

儿童青光眼病因各异，对不同青光眼药物的反应也各不相同。在儿童青光眼治疗中药物作用总结如下。

表 1 儿童青光眼药物治疗

药物	适应证	禁忌证 / 副作用
β-受体阻滞剂		
非选择性（噻吗洛尔、左布诺洛尔、卡替洛尔）	常作为一线药物，对于某些大龄儿童作为二线药物；	全身反应：支气管痉挛、心动过缓。避免使用于未成熟或低体重的婴幼儿及有呼吸道过敏史的儿童。对小儿浓度从0.1%或0.25%开始
选择性 β ₁ -受体阻滞剂（倍他洛尔）	非选择性药物比选择性药物作用效果更强，但是后者对于哮喘儿童相对安全	
碳酸酐酶抑制剂（CAI）		
眼药水（多佐胺、布林佐胺），2次或3次日剂量 口服药（乙酰唑胺 10～20mg/(kg·d)，2～4次/日；醋甲唑胺）	在低龄儿童作为一线或者二线药物。适合联合用药。眼药水的耐受性较好但是有效性不如口服药。必要时可同时使用	眼药水安全性好，对角膜受损，尤其是角膜移植的儿童避免使用或备选； 多佐胺有刺激性； 口服可致代谢性酸中毒，但新生儿用眼药时很少出现
缩瞳剂		
碘磷灵滴眼剂 毛果芸香碱	二乙氧磷酰硫胆碱很少使用，偶尔用于无晶体眼； 毛果芸香碱用于房角手术后，有时也用于青少年型开角型青光眼；对于先天性青光眼降眼压效果不佳	全身反应（二乙氧磷酰硫胆碱）：有时可致腹泻，应告知同时使用琥珀酰胆碱和依可碘酯可致头痛。两种药均可导致近视状态。依可碘酯可促炎症

续表

药物	适应证	禁忌证 / 副作用
肾上腺素受体激动剂		
肾上腺素合剂	很少使用, 疗效有限	全身反应: 可低龄儿童高血压、心动过速
α_2-受体激动剂		
阿可乐定 (0.5%)	在术中或术后可起辅助作用; 婴幼儿短期使用或角膜移植术后使用	安全性较好。疗效不持久。极少引起局部过敏或眼红
溴莫尼定 (使用最低浓度, 如小儿 0.10%)	仅用于大龄儿童; 作为青少年型开角型青光眼、无晶体眼及他类型青光眼的大龄儿童二、三线用药	不要用于婴幼儿 / 低龄儿童 (约为体重 < 18kg)。与 β 受体阻滞剂同时使用时可能引起心动过缓、低血压、低体温、肌张力减退、窒息
前列腺素及其衍生物		
拉坦前列素、曲伏前列素、贝美前列素、他氟前列素	作为青少年型开角型青光眼的一、二、三线用药; 常作为其他类型青光眼的二、三线用药 (多用于 β 受体阻滞剂和碳酸酐酶抑制剂眼药水之后)	儿童安全性好, 可致睫毛增长 (单眼使用时小心), 常出现眼红 (尤其是贝美前列素)。对葡萄膜炎并发青光眼在其他治疗无效时可尝试使用

1. 原发性儿童青光眼

- 原发性先天性青光眼
 - (i) 术前用药;
 - (ii) 手术后降压不足时辅助用药。
- 青少年型开角型青光眼
 - (i) 一线治疗;
 - (ii) 术后辅助用药。

2. 继发性儿童青光眼

- (i) 只要房角开放, 一线用药 (继发性青光眼房角关闭时, 如葡萄膜炎导致瞳孔阻滞, 单纯药物治疗常无效);
- (ii) 手术后降压不足时辅助用药。

特定诊断的药物治疗细节

原发性先天性青光眼 (primary congenital glaucoma, PCG)

原发性先天性青光眼需要手术治疗, 不论如何, 术前使用药物有益于房角手术, 它能帮助减轻症状 (畏光和疼痛), 尤其能够在前房角切开术前减轻角膜

水肿,为手术提供更好视野。1%~2%毛果芸香碱可于房角手术前使用以便于暴露房角。许多眼科医生在前房角术后2~3周(2~3次/日)应用毛果芸香碱缩小瞳孔以减少虹膜前粘连。毛果芸香碱高浓度及高频率使用于新生儿时会出现腹泻等副作用。 β -受体阻滞剂由于其使用剂量低(噻吗洛尔0.1%或0.25%),使用频率低,加上凝胶剂型,更受偏爱。碳酸酐酶抑制剂(CAIs)口服药可明显降低眼压,但可致代谢性酸中毒和其他全身副作用,需要警惕。碳酸酐酶抑制剂眼药较为安全,但是作用效果减弱。在某些病例中,多佐胺有刺激,布林左胺更易耐受。前列腺素衍生物在早期婴幼儿和儿童青光眼的药物治疗中作用有限,但可作辅助用药。

对于新生儿, β 受体阻滞剂和碳酸酐酶抑制剂(口服或点眼)可术前使用,但须警惕其副作用。充分告知监护人药物全身反应和减少药物吸收的方法。同时必须告知儿科医生患儿用药情况。新生儿口服碳酸酐酶抑制剂容易发生代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒,这种情况有时也发生在喂养和麻醉时。对新生儿来说,选择局部治疗为更好选择,除非在降眼压手术前需要等待很长时间。新生儿、婴幼儿及低龄儿童应避免使用溴莫尼定(图1)。

(张虹译)

青少年型开角型青光眼(Juvenile open-angle glaucoma, JOAG)

青少年型开角型青光眼比原发性先天性青光眼对局部降眼压药物治疗敏感,首选前列腺素衍生物或者 β -受体阻滞剂,这两类药物对该类型青光眼治疗有效。尤其前列腺素衍生物对该类青光眼作用明显,也可以逐步联合加用其他药物以达到靶眼压。比如,前列腺素衍生物作为一线用药,然后是 β -受体阻滞剂作为二线用药,碳酸酐酶抑制剂作为三线用药,最后是肾上腺素能受体激动剂作为四线用药,毛果芸香碱可以降眼压,但其大量副作用妨碍了其在青少年型开角型青光眼患者的使用(图1)。

白内障术后青光眼

白内障术后青光眼的药物治疗在房角是开放情况下可以和青少年型开角型青光眼类似(图1),另外要考虑应用前列腺素衍生物在少数情况下致黄斑水肿的可能。毛果芸香碱和依可碘酯可能对部分病例有用。

术前和术后可以考虑使用的药物

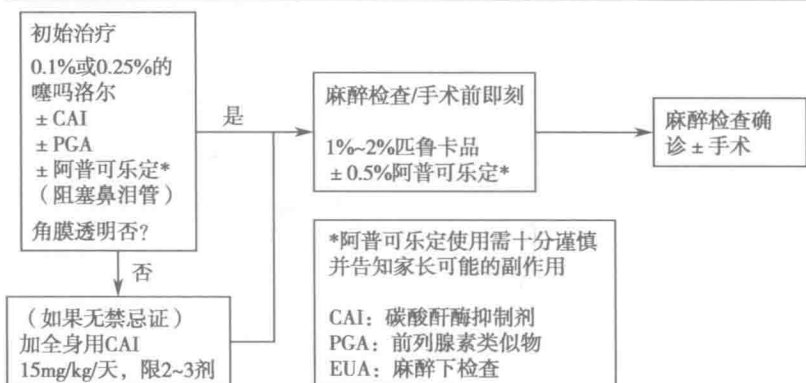
手术相关的药物应用取得的共识较少,但在以下几方面取得了大体上的一致意见:

- 原发性先天性青光眼在术前采用抑制房水生成以降低眼压并减轻角膜水肿

的药物(如上所述)

- 在房角手术前和术后早期使用 α -肾上腺素能制剂(0.5%阿普可乐定)可能具有减少房角出血作用。
- 婴儿和较小儿童要避免使用溴莫尼定。
- 房角手术前后适当使用毛果芸香碱缩瞳以方便术中操作和减少粘连所致房角切口浅沟的闭合。

场景1 足月或者不足月 ≤ 3 月婴儿, 双侧角膜增大、混浊, 疑是原发性先天性青光眼, 双眼眼压30~40mmHg, 计划在几天内实施房角手术



场景2 ≤ 6 月婴儿双眼无晶体眼, 刚发现其眼压升高达30mmHg以上且角膜混浊, 一眼球增大, 视神经看似正常凹陷性视杯扩大, 另一眼眼压15mmHg且无明显异常, 双眼前房深、虹膜平坦

- a) 婴儿健康足月
b) 婴儿呼吸道合胞病毒感染且需要定期用雾化吸入

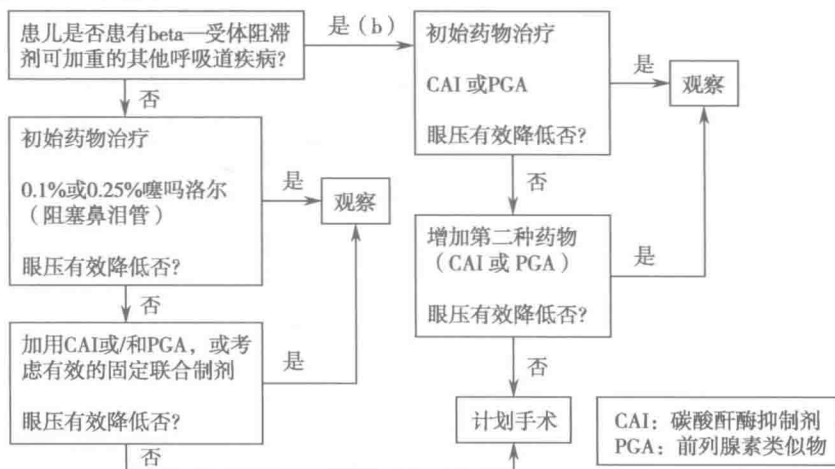


图1 对于不同的临床场景, 推荐的途径(根据医生个人偏好/经验和当地可提供药物/可承担费用)

场景3 10岁高度近视患者，双眼眼压超过40mmHg，验光师发现视神经视杯凹陷性扩大并诊断为青少年型开角型青光眼

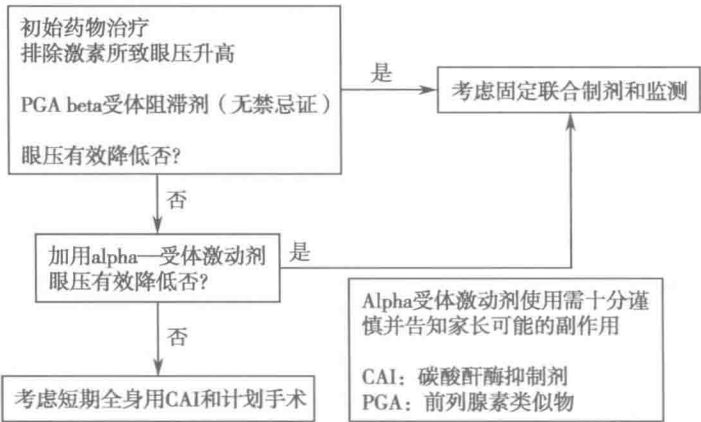


图 1 对于不同的临床场景，推荐的途径（根据医生个人偏好 / 经验和当地可提供药物 / 可承担费用）（续）

有很多病例靠单独手术难以控制青光眼，青光眼药物治疗在青光眼围手术期具有十分重要的作用，特别是房角手术，手术使眼压控制，但认为其长期疗效不足时联合药物使用显得较为重要。在原发性先天性青光眼是否长期使用药物治疗没有达成很好的共识，有的手术医生坚持强调不用药物治疗直接手术，部分认为房角手术阻止青光眼的进展，部分认为药物治疗可以控制眼压，在对于复杂病例的手术均趋向保守。部分特殊情况取得的共识如下：

- 房角手术后高眼压——使用缩瞳剂和房水生成抑制剂，但在拟行下次麻醉下检查（EUA）前常常需停止用药，以避免因药物所致眼压降低，特别是拟根据麻醉下眼压测量结果判定是否行再次房角手术时。
- 小梁切除术后眼压升高——治疗药物包括抗青光眼药物和类固醇类药物，可在滤过泡相关操作或针刺分离前使用。
- 引流器植入术后高眼压期——选择房水生成抑制剂。

患者年龄

婴儿和低龄儿童比年龄稍大儿童和青少年患儿对局部抗青光眼药物的敏感性更低，这可能与其低龄、疾病更严重和更多导致青光眼的异常结构所致。另外，药物副作用在低龄儿童更突出，这可能与低龄儿童更低的血容量和不成熟的代谢导致血药浓度水平升高以及低龄儿童无法叙述副作用有关。

儿童用药安全

临床用于儿童的大多数药物的安全性和有效性设计研究是基于成人而不是儿童,大多数获得批准上市的抗青光眼药物不提供有关儿科用药数据。研究表明,儿童成熟程度、体重、器官发育程度不同,药物的生物利用度变异很大。因此,儿童可能接受无效、剂量过高或过低、甚至有严重副作用的药物治疗。美国和欧洲正鼓励针对儿童特异性的药物研发和试验立法。最近FDA(美国食品药品监督管理局)与EMA(欧洲药品评估局)开展合作,美国国会于2002年通过了儿童最佳药事法案(Best Pharmaceuticals for Children Act, BPCA)、2003年儿童研究公平法案(Pediatric Research Equity Act, PREA)以鼓励制药公司研发和列出儿童用药。BPCA为激励制药公司开展儿童特异药物研究提供支持。PREA要求药品标注儿童用药信息。FDA在2012年通过对BPCA和PREA的永久授权,在法律层面确保持续性的儿童用药研发。在2007年,欧盟儿科调控赋予欧洲药品管理局新的职责以激发儿童用药研究并引导他们将用药信息细化到各个年龄段。产品研发计划中需要包括在预期的儿科使用时开展的儿科研究。在儿科患者的产品优化信息需要及时发布、需要经常优化儿科处方。儿童拉坦前列素使用是第一个在欧洲开展多中心研究的,最近,在药物安全与有效性的文章已经发表^[1~5],正在开展的药物安全与有效性研究包括:

- 儿童青光眼治疗

资助: Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia

这项研究将评估拉坦前列素和多佐胺对高眼压症的有效性,原发性儿童青光眼、需手术的难治性青光眼,同时也评估其安全性。

- 0.004% 曲伏前列素在儿童青光眼患者的药代动力学和安全性研究

资助: Alcon(爱尔康)公司

这项研究设计用0.004%曲伏前列素(新配方)在儿童青光眼或者高眼压症患者每日1次连续用7天,评估其安全性和稳态血浆药代动力学。

- 0.004% 曲伏前列素与0.5%或0.25%噻吗洛尔滴眼液治疗儿童青光眼的比较研究

资助: Alcon(爱尔康)公司

这项研究的最初目的是要证明在儿童青光眼患者治疗中,0.004%曲伏前列素(新配方)滴眼液的降眼压效果并不比0.5%或0.25%噻吗洛尔滴眼液差。

- 长期非干预性拉坦前列素研究(LYNX)

资助: Pfizer(辉瑞)公司

这是一项非干预性、前瞻性、纵向队列研究,从临床眼科医院和眼科中心共

招募 200 例青光眼或高眼压症患者, 包括 150 例接受拉坦前列腺素治疗, 50 例接受非前列腺素衍生物治疗。作为一项非干预性研究, 其受试者持续使用拉坦前列腺素, 由研究组纳入的眼科医生或者医疗小组其他成员在定期随访中评估眼部事件。

- 贝美前列腺素滴眼液在儿童青光眼患者的安全性和有效性研究

资助: Allergan (艾尔建) 公司

这项研究的目的是在儿童青光眼使用新配方贝美前列腺素滴眼液与噻吗洛尔在安全性和有效性方面进行比较评估。

(戴超译)

哺乳期与孕期

孕期发生青光眼是相对比较少见的, 关于青光眼药物对胎儿的影响也知之甚少。对于孕期或哺乳期青光眼患者来说, 恰当的抗青光眼治疗方案应平衡该治疗对胎儿的影响和减少或中止治疗对母体的影响^[6]; 而这种治疗变化对胎儿和对母体自身的潜在风险应该告知母亲, 并由患者自己选取合适的治疗方案。

孕妇应用局部抗青光眼药物跟所有在孕期和哺乳期应用全身可吸收药物一样, 带有致畸、干扰受孕或妊娠维持, 或对新生儿产生副作用的风险。根据 FDA 关于孕期药品风险级别的分级, 多数治疗青光眼药物属于 C 级 (在动物生殖研究中证实对胎儿有副作用, 人类尚无对照组和足够的研究, 孕妇用药尽管有潜在风险, 但可能利大于弊); 溴莫尼定和地匹福林属于 B 级 (在动物生殖研究中并未显示对胎儿的副作用, 未进行孕妇的对照研究) 可以安全使用, 但溴莫尼定在分娩过程中可以通过胎盘引起新生儿窒息^[7]。

虽然缺乏前瞻性的人类数据, 但基于临床经验的论著仍给这个决策过程提供了指南。对于育龄期青光眼妇女告知用药对怀孕的可能影响, 以及尝试制定一个孕期治疗方案是重要的^[8,9]。在孕早期, 应尽可能避免所有药物, 特别试图避免前列腺素衍生物, 因为它们理论上能够增加流产的风险。在孕中期和孕晚期, β -受体阻滞剂, α 受体激动剂, 局部碳酸酐酶抑制剂 (CAIs), 副交感神经兴奋 (缩瞳剂) 可以使用。分娩前最好停止使用 α -受体激动剂, 分娩期间建议停止使用 β -受体阻滞剂。局部 CAIs 在怀孕期间通常有良好的耐受性, 但口服的 CAIs 不应使用。产科主治医生应充分参与孕妇服用抗青光眼用药的制定。对于孕妇和哺乳期妇女, 激光小梁成形术作为初始或辅助干预手段可能是合理的。某些情况下可以考虑不用抗瘢痕形成剂的滤过手术。哺乳期间应避免 α -受体激动剂和口服的 CAIs, 但局部 CAIs、前列腺素衍生物和缩瞳剂是有效的替代方案。一些病例哺乳期间可以考虑使用局部 β -阻断剂, 但并不代表所有^[10]。泪点阻塞, 甚至泪小管栓子可以减少青光眼药物的全身吸收 (因此避免了胎盘

扩布或母乳传播)。

抗青光眼药物在母亲和婴儿的副作用归纳总结如下^[7]:

- β -受体阻滞剂——胎儿或母乳喂养的孩子心动过缓或心律失常^[11]。美国儿科学会批准在哺乳期可以使用噻吗洛尔同时压闭泪小点^[12]。
- α -受体激动剂——新生儿或 / 和婴幼儿中枢神经系统衰弱,呼吸暂停和低血压^[13, 14]。
- 碳酸酐酶抑制剂——致畸可能,母乳喂养儿代谢性酸中毒。目前对于 CAIs 是否通过乳汁分泌尚不清楚。美国儿科学会批准多佐胺可以在哺乳期时使用同时压闭泪小点^[12]。
- 前列腺素衍生物——宫缩和早产。
- 拟副交感神经药——新生儿胆碱能效应。

儿童药物治疗目录和具体考虑事项(表1)

1. β -肾上腺素受体拮抗剂(β -受体阻滞剂)
2. 碳酸酐酶抑制剂(CAIs)
3. 肾上腺素激动剂
4. 前列腺素衍生物(PGAs)
5. 缩瞳剂(毛果芸香碱,依可碘酯)
6. 联合用药
7. 无防腐剂药物

β -肾上腺素受体拮抗剂(β -阻滞剂)

在合适的儿童青光眼病例中通常作为一线用药,但是全身性的副作用必须慎重对待并最小化。

作用机制

β -受体阻滞剂主要通过抑制房水生成发挥作用,由于以往对该类药物在成人的研究已经十分充分,本文将主要讨论其在儿童人群的应用。 β -受体阻滞剂可能主要通过睫状体上皮直接发挥作用,也可以通过与睫状前动脉壁上的 β_2 -受体结合,引起血管收缩,间接达到抑制房水分泌的作用。

药物选择(非选择性,选择性,浓度,混合剂型)

噻吗洛尔

该药属于非选择性 β_1 和 β_2 受体阻滞剂,有 0.1%、0.25% 和 0.5% 三种浓度。

一日使用两次。研究表明,对于虹膜色素少者,0.25%浓度具有最佳的量效曲线,0.5%浓度则更适用于虹膜色素较多的患者。0.5%及0.25%浓度有凝胶制剂,可以每日使用一次,但不建议配戴角膜接触镜的患者使用。

倍他洛尔

相对的选择性 β_1 -受体阻滞剂,在0.25%和0.5%的有效浓度下,也许在眼球灌注上会有有利的作用(不确定是否与临床相关)。它比非选择性 β -受体阻滞剂对气道的作用小。

其他 β -受体阻滞剂

左布诺洛尔是一种非选择性 β_1 和 β_2 受体阻滞剂,有0.25%和0.5%两种浓度。其他 β -受体阻滞剂,如卡替洛尔、美替洛尔、普萘洛尔,均与噻吗洛尔有相似的副作用,但是缺乏儿童使用的有效性和安全性资料。

有效性(降低20%~25%眼压)

通常首次小剂量的效应是降低眼压的40%或更多。^[15]然而,这种效应超过数天或数周就会减小。这种降低的效应被定义为“短效逃逸”,可能与在 β -肾上腺素受体持续阻滞情况下的睫状突 β -肾上腺素受体数目的增加有关。已经报道,儿童的这种应答率与眼压的降低程度低于成年人^[16]。在随后的几个月中,10%~20%的成年病人表现出药效降低。这种过程被定义为“长效漂移”,可以解释为时间依赖性的,细胞对肾上腺素能拮抗作用敏感度的降低。因此,在儿童青光眼中,初始反应后,可能会出现一段时间的眼压增高。

与多种药物的联合应用

β -受体阻滞剂可以与大多数其他类降眼压药物联合应用(例如碳酸酐酶抑制剂、 α -受体激动剂,前列腺素衍生物)。然而,这也存在一个“递减效应”,尤其是当作用机制相似的药物联合应用时(例如房水生成抑制剂,如 β -受体阻滞剂联用碳酸酐酶抑制剂,或 α -肾上腺素能受体激动剂)。

副作用(眼部和全身)

已经报道了局部和全身使用 β -阻滞剂有多种副作用,绝大多数已众所周知。 β -阻滞剂禁用或者慎用与早产儿和新生儿,体内药物水平较高时,最易导致呼吸暂停和心动过缓^[11]。

新生儿眼球容积是成人的一半,但血容量只有成人的若干分之一。由于儿童眼球容积相对较大,对新生儿参照使用成人的相应眼部药物剂量来达到局部治疗效果似乎是合理的。但由于血容量相对较少的关系,当 β -受体阻滞剂(和其他点眼制剂)被全身循环(大多数通过鼻黏膜)吸收后,其血药浓度却要

高于成人^[17]。

使用 β -受体阻滞剂的禁忌证包括：心动过缓，二度 / 三度房室传导阻滞，活动性支气管狭窄疾病（至少对于非选择性 β -受体阻滞剂而言）。已有一些幼年患者使用后出现呼吸暂停等严重并发症的相关报道。儿科患者眼部使用噻吗洛尔可能诱发哮喘，也可能造成一些未被诊断的气道高反应性患儿或对 β -受体阻滞剂更加敏感的病毒性上呼吸道感染患儿的呼吸系统症状恶化。有时，气管痉挛的患儿可能表现为持续的咳嗽而非哮喘。

倍他洛尔作为一种选择性 β_2 -受体阻滞剂引起的支气管痉挛可能少于非选择性药物，但在降低眼压的效果上略微偏弱，而且也能引发或加重患儿的气道高反应性。

临床使用建议

- 首选低浓度噻吗洛尔（0.1%，0.25%）或倍他洛尔（0.25%）

由于不良反应较少，0.1% 噻吗洛尔往往作为新生儿及婴幼儿的首选用药，但一些地区不出售该剂型。对于儿童患者，一些医师更倾向于使用凝胶制剂，因其更不容易被吸收进入体循环中。总之，因其较低浓度，较低体循环吸收率，以及日一次使用方法，0.1%（在没有 0.1% 的地区或者选用 0.25%）噻吗洛尔或噻吗洛尔凝胶制剂是抗婴幼儿青光眼的相对理想药物^[1]。Hoskin^[15] 等人建议从 0.25% 低浓度开始使用，当无效时，再考虑逐步提高到 0.5% 的高浓度制剂；同时，绝大多数儿童在使用 0.25% 制剂时得到控制，药物不良反应多出现在使用 0.5% 制剂后。在儿童使用 0.25% 制剂后，其血浆噻吗洛尔浓度远超过成人使用 0.5% 制剂后的血浆浓度。这一效应在婴幼儿患者中更明显，其血药浓度已经超过了成人使用系统性 β -受体阻滞剂所期望达到的血药浓度^[17]。

- 减少体循环吸收以及首次使用药物后的观察

擦去多余的药液、鼻泪管栓塞、强迫闭眼，均能显著地减少患儿体循环吸收（多达 40%）。使用能控制眼压的最低浓度剂型以及最少的每日点眼次数可以减少血药浓度。教导病人每眼只点一滴眼药水以及点药后闭眼同样能降低血药浓度。使用该类药物后，必须严密观察新生儿及婴幼儿，以防出现呼吸暂停。在决定给予婴幼儿青光眼患者 β -受体阻滞剂时，眼科医师应将用药情况告知儿科医生，因为相当多的儿科医生并不注意眼部用药可能造成的全身不良反应。

（张忠志 译）

碳酸酐酶抑制剂（CAIs）

可供局部及口服用药，是很好的辅助剂，经常作为一些对 β -受体阻滞剂和前列腺素衍生物有禁忌证的儿童的一线用药。

作用机制

CAIs 通过阻止重碳酸盐和二氧化碳的迅速转换而抑制房水的生成。

药物选择

口服 CAIs: 乙酰唑胺 (Acetazolamide [Diamox]) 和醋甲唑胺 (Methazolamide [Neptazane])

- 乙酰唑胺 (Acetazolamide [Diamox]) 片剂: 125mg、250mg、500mg, 缓释胶囊 250mg、500mg。
- 醋甲唑胺 (Methazolamide [Neptazane]) 片剂: 25mg、50mg。

剂量

- 乙酰唑胺 (Acetazolamide): $10 \sim 15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (最大剂量每日 $20 \text{ mg}/\text{kg}$), 分一天两次或一次餐中服用。乙酰唑胺的儿童青光眼推荐剂量呈现经验化, 每 $6 \sim 12$ 小时 $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}$ 不等。药剂师准备药物时, 必须把药片压碎, 将粉末混悬于有味的糖浆中, 最终浓度为 $50 \text{ mg}/\text{ml}$ 。很多儿童也可以将药片压碎放于苹果酱或类似的食物或液体中。
- 醋甲唑胺 (Methazolamide): $< 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 分为一天两次。

疗效 (眼压降低 $\geq 25\%$)

口服乙酰唑胺引起的眼压下降的最大幅度大约为 40% , 临床试验显示有效幅度为 $25\% \sim 30\%$ 。

作为其他药物的辅助用药

经常被看做是手术前的一种临时措施, 但是对于难治性病例可以适当延长用药。

副作用 ($\geq 40\%$)

嗜睡, 缺乏食欲, 胃肠功能紊乱, 腹泻, 代谢性酸中毒, 生长发育不良, 尿频, 磺胺过敏交叉反应。

全身应用碳酸酐酶抑制剂可能会有与成人发生的类似的副作用。据说由于各种各样的全身不良反应, 只有大约三分之一的病人可以耐受口服乙酰唑胺超过一个月。这些副作用不仅仅局限于包括头痛, 头晕, 感觉异常, 无力, 鼻窦炎, 鼻炎, 恶心, 嗜睡, 过敏反应 (包括荨麻疹, 神经性水肿及支气管痉挛), 味苦, 鼻出血, 尿结石及生长抑制等。其他可能的副作用 (成人有报道) 包括中性粒细胞

减少(有可能发生很少见的再生障碍性贫血,被认为是特殊的可能由于长期口服 CAIs 所致),胃肠应急反应, Stevens-Johnson 综合征,光过敏,紫癜,多形性红斑,莱氏综合征,咽易感症(感觉喉咙有团块物),全身不适,代谢性酸中毒,神经性厌食症,体重减轻,抑郁,困倦,意识恍惚,肾结石,多尿症,血尿,糖尿病,癫痫等。局部应用乙酰唑胺尽管全身副作用较少,但其降眼压作用较小,仍需要改进现在的结构以增加其通透性和有效性^[18]。

CAIs 的全身用药,最常用的是乙酰唑胺,应避免应用于患有镰刀细胞性贫血的儿童,用于有镰刀细胞特质的儿童要应特别小心,因为代谢性酸中毒可以引起细胞镰状化,尤其是治疗因前房积血引起的眼压升高时^[19]。

婴幼儿和低龄儿童 CAIs 全身用药的副作用报道较少,因为儿科患者经常不能表达或认知这些副作用,除非被特别问到。作为代谢性酸中毒的代偿机制,小的婴幼儿有时会表现出呼吸性碱中毒。儿童常见生长发育不良,遗尿及昏睡。

醋甲唑胺更容易穿透血房水屏障和血脑屏障。与乙酰唑胺相比,剂量较小便可有较强的作用,推荐剂量为 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。它有选择性地聚集于红细胞内,主要在肝脏代谢。另外,醋甲唑胺只有 55% 与血浆蛋白结合,而乙酰唑胺为 95%。在实践中,这意味着口服醋甲唑胺比乙酰唑胺需要一个更小的剂量即可在靶组织达到治疗水平(大概在睫状突)。正是由于这种剂量的差别,醋甲唑胺的剂量小于 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,碳酸酐酶抑制剂对肾脏的作用便可以控制到最小。其另一个优势是与乙酰唑胺血清半衰期为 4 小时不同,醋甲唑胺为 15 小时,因此,与常规口服乙酰唑胺每天 3~4 次相比,醋甲唑胺给药不需要多于每 12 小时一次。有关儿童的副作用没有完整的记录,但预计类似于口服乙酰唑胺,尽管在一些儿童可能没那么严重。

药物选择

局部用 CAIs(2% 多佐胺, 1% 布林佐胺)

- 2% 多佐胺(Dorzolamide[Trusopt])
- 1% 布林佐胺(Brinzolamide[Azopt])

有效性

弱于口服 CAIs。2% 多佐胺在儿童青光眼患者有显著的降眼压作用,可达 27%,这些患者最初尽管已经接受局部 β -受体阻滞剂治疗,口服乙酰唑胺时仍显示很大程度的 36% 的眼压下降。从长远来看,多佐胺似乎能维持它的疗效而没有耐药性,因此可以很好地被耐受。^[21]

其他药物的辅助用药

多佐胺已经被成功地应用于单一制剂和与噻吗洛尔的联合固定制剂。当加上一天两次的马来酸噻吗洛尔治疗时,它可使眼压再降低 13%~16%。联合制剂当然比应用任何一种单一制剂更方便,而且与分别应用两种药物相比可以提高依从性。局部用 CAIs 主要是抑制夜间眼压高峰,而噻吗洛尔却不行。多佐胺应用时常会感到刺痛,一些儿童因此拒绝用它。

拒绝多佐胺刺痛的儿童常能更好地耐受布林佐胺,而布林佐胺的降眼压性能似乎与多佐胺类似。多佐胺在许多地方为非注册商标的药品。局部用 CAIs 可以增加作用于房水排出系统的药物如毛果芸香碱和前列腺素衍生物的疗效。

局部应用 CAI 的儿童青光眼患者口服 CAI 已经被证明有叠加的降眼压作用。这种作用在成人中一直没被发现(叠加作用微乎其微)^[22]。

副作用

- 可能有全身副作用,但是不常见。
- 慎用于角膜失代偿/角膜脆弱的患者。

当婴幼儿接受局部 CAIs 时,要观察孩子是否进食良好和体重增加,如果任何一项都没有发生,应该停止局部用 CAIs,并进行研究,因为这可能是婴幼儿酸中毒的主要症状。

即使局部应用,CAIs 可积聚在红细胞从而抑制大约 21% 的细胞碳酸酐酶 II 的容量。这种抑制在成人不会发生任何临床可察觉的副作用,但是在有胎儿血红蛋白的新生儿或早产儿,局部 CAIs 可以导致酸中毒^[23]。因此,新生儿局部用 CAIs 要慎重。

角膜内皮富含碳酸酐酶,局部碳酸酐酶抑制剂制剂可能影响角膜内皮功能,理论上可引起病变的角膜增厚甚至失代偿。Wilkerson 及同事用超声测厚仪显示,与安慰剂相比,局部应用多佐胺超过四周可以非常轻微地增加角膜的厚度^[24],然而对于正常角膜来讲这个小小的改变在临床上意义不大。目前为止除了一例报告外还没有发现局部碳酸酐酶抑制剂对角膜有重要的、不可逆的副作用的连续病例报告,尽管如此,对于易感的角膜应用局部 CAIs 时,仍需谨慎^[25]。因此局部 CAIs 应经常尽可能避免用于有角膜水肿和行角膜移植的儿童。

临床使用建议

- 如果 β -受体阻滞剂不安全,CAIs 是很好的一线用药。

作为二线用药或当 β -受体阻滞剂有禁忌时,它们是很好的选择。对于儿童来讲,多佐胺相比布林佐胺更好,因为它引起烧灼感、刺痛和发痒更少。在一个

短期的多中心双盲随机对照临床试验中,多佐胺被发现在小于6岁的儿童中可以被很好地耐受且有效性可达3个月^[21]。

● 一天两次或一天三次使用局部碳酸酐酶抑制剂

由于多佐胺(或布林佐胺)8~10小时的药物持续时间,与一天两次相比,一天三次的单一治疗似乎有小的但确切的疗效增加。许多眼科医师用多佐胺一天两次既作为单一治疗也作为辅助治疗。但是偶尔会有病人受益于局部碳酸酐酶抑制剂一天三次的应用。

肾上腺素能受体激动剂

作用机制

肾上腺素能受体激动剂增加葡萄膜巩膜途径外流且减少房水生成。

药物选择

有非选择性受体激动剂(肾上腺素和地匹福林)和选择性 α_2 -受体激动剂(阿可乐定和溴莫尼定)。

非选择性受体激动剂(肾上腺素,地匹福林[丙炔])

现在肾上腺素和地匹福林很少用于儿童青光眼的治疗,因为它们作用有限和常见的眼部副作用(包括烧灼感、刺痛、滤泡性结膜炎、瞳孔散大、视力模糊、过敏反应及肾上腺素沉积)及全身副作用(包括心动过速、心律失常及收缩压升高)等。地匹福林是肾上腺素的前药,因此眼部及全身副作用较少,但同样地很少用于儿童青光眼的治疗。

阿可乐定(0.5% lopidine)

阿可乐定通常用于手术或激光前的短期辅助治疗,40%成人患者中有过敏反应。阿可乐定的 α_2 -受体选择性弱于溴莫尼定,但是有更强的亲水性^[26],大大地减少了通过血脑屏障的渗透。尽管这个药物被认为在儿童应用比溴莫尼定安全,但仍必须慎用婴幼儿,特别是在同时接受 β -受体阻滞剂治疗的婴幼儿和低龄儿童。在这些病例中,全身副作用与溴莫尼定导致的那些副作用(如下所述)类似。在一些特定的儿童病例中,阿可乐定对短期和中期的眼压下降非常有效,但是其耐药性和局部过敏反应经常限制了它的疗效。一些眼外科医生在房角手术前用局部阿可乐定来帮助预防出血^[27]。然而在行房角手术前的有晶体眼,必须注意这个药物和毛果芸香碱同用时的瞳孔扩大作用。反复性充血经常发生于两次用药之间,该药允许一天三次给药,但一般一天两次给药。

溴莫尼定(0.2% 溴莫尼定,0.15%、0.10% 阿法舒)

溴莫尼定对儿童降眼压有效,但是副作用比其他儿童青光眼药物治疗更常

见更普遍。溴莫尼定是一种特异性 α_2 -受体激动剂,它不影响肺功能和心率。溴莫尼定具有高度亲脂性,它通过角膜吸收且在婴儿和幼儿可以通过血脑屏障,因而可产生中枢神经系统毒性。有报道神经系统方面的症状包括困倦、呼吸抑制、呼吸暂停甚至昏迷。这些症状通常发生于用药后 30~60 分钟,恢复后不留后遗症^[13]。有报道纳洛酮可用于逆转这些严重中枢神经系统受累的症状^[28]。

儿童应用

由于儿童血容量较少,过度的全身吸收,新陈代谢不成熟,血脑屏障不完善且受体敏感度增加等原因,他们是出现中枢神经系统症状的高危群体。因此,对于小于 6 岁及体重小于 20kg 或中枢神经系统抑制可能难以识别但有认知损害的儿童,应考虑替代疗法^[29]。溴莫尼定对小于 2 岁的儿童是无可非议的禁忌。儿童同时用局部 β -受体阻滞剂和溴莫尼定可以加剧中枢神经系统副作用^[14, 31]。

儿童的体重是预测中枢神经系统副作用的一个更精确的因素,尤其是困倦和嗜睡。当开具溴莫尼定时,所有的儿童及父母都应要告知警惕潜在的疲劳和嗜睡^[32]。其他减少全身不良反应危险性的策略为最低有效剂量的摄入,减少剂量或药剂师予以稀释,去除来自眼睑的多余药液及滴药后手指压迫泪小点数分钟等^[33]。

小结

阿可乐定和溴莫尼定通常被用于抗青光眼治疗的二线或三线用药,术前和术后作为短期辅助治疗有效。尽管没有批准,但大部分局部抗青光眼用药用于儿童是安全的^[34],溴莫尼定的中枢抑制作用较严重^[35~38]。

(申家泉 译)

前列腺素衍生物(PGAs)

作用机制

对于所有前列腺素衍生物/前列腺胺类药物,最被认可的作用机制是它们可以使葡萄膜巩膜途径房水引流增加。对于前列酰胺类药物,还有一个补充的作用机制:小梁网的房水引流的增加。

药物选择

0.005% 的拉坦前列腺素, 0.004% 曲伏前列腺素, 0.03% ~ 0.01% 贝美前列腺素(前列酰胺), 他氟前列腺素(不含防腐剂), 利视即乐(乌诺前列酮)。

可供使用的药物有不含防腐剂的拉坦前列腺素^[39], 以及曲伏前列腺素和贝

美前列腺素,但对于儿童使用不含防腐剂的前列腺素衍生物的经验尚显不足。普通的拉坦前列腺素现在也可选择使用。

儿童用药

在欧洲,已经开展了对于拉坦前列腺素的Ⅰ期和Ⅲ期的临床研究,且已经核准了在儿童的使用,但美国尚未批准。对于曲伏前列腺素的Ⅰ期和Ⅲ期的临床研究正在欧洲进行。关于儿童使用曲伏前列腺素的一些报道指出,它是有效的,同时有类似于拉坦前列腺素的副作用。值得一提的是,贝美前列腺素耐受性较差,原因是其眼部副作用较多,在某些病例中虽有副作用,但可能同时伴有有更强的降低眼压作用(见后文)。目前有关他氟前列腺素在儿童使用情况的数据很少。

有效性

成年人使用前列腺素衍生物单药治疗,所报道的眼压降低范围在25%~35%。在儿童,虽然有些病例治疗反应不佳,但是总的来讲前列腺素衍生物有着显著的降低眼压效应。在原发性先天性青光眼中,拉坦前列腺素比噻吗洛尔效果稍好些(就应答率和降低眼压效果方面而言),但也有报道认为,在某些特定的其他儿童青光眼的应答率更高些^[5]。有治疗效果的病例中患者的年龄可能比无效病例中患者的年龄稍大一些,并且有治疗效果的患儿更可能患有青少年型开角型青光眼。^[3]

前列腺素衍生物,被认为在一些特定病例如青少年型开角型青光眼中,是较为合适的一线治疗。一些情况下也使用这种药物作为原发性先天性青光眼的单药治疗,尽管在后者的用药尚存争议。在葡萄膜炎,这些药物的选用是相对的禁忌而并非绝对禁忌,当其他药物治疗效果不足时,在炎症控制良好的病例可谨慎使用前列腺素衍生物。

最近的临床研究(Ⅰ期和Ⅲ期的前瞻性临床试验)记录了拉坦前列腺素用于儿童青光眼的安全状况和疗效^[4]。一些研究评估了拉坦前列腺素的疗效和耐受性,这些研究包括各种不同类型的青光眼,如原发性先天性青光眼、青少年型开角型青光眼、白内障摘除术后青光眼、与波特酒色斑有关的青光眼。对于儿童患者,拉坦前列腺素与其他药物的联合应用的效果,比其他种类的药物联合用药的效果差,而其单独用药的效果则要好于其他药物单独使用的效果。

与其他药物之间的相互作用

理论上前列腺素衍生物和毛果芸香碱可能存在相反作用,因为毛果芸香碱收缩睫状肌使葡萄膜巩膜引流减少。而在实践中,它是否影响前列腺素衍生物降低眼压的效果还不清楚。在成人,有证据表明:前列腺素衍生物与毛果芸香碱联合应用时有协同作用。儿童青光眼的房角/睫状体特点(原发性先天性青

光眼和非原发性先天性青光眼)与成人的(原发性开角型青光眼)不同,因此这种相互作用/拮抗作用可能以不同方式影响前列腺素衍生物降低眼压的疗效。但是在儿童缩瞳剂已经很少使用了,而且还有其他更多的方便的药物组合。缩瞳剂仅在某些情况下作为短期用于房角手术后的药物治疗。在术后早期阶段,通常不使用前列腺素衍生物以避免理论上的致炎效应或出血。

副作用

关于儿童每晚睡前使用前列腺素衍生物的全身安全性,最近在一项前瞻性的儿科临床试验中进行了研究,其安全性甚好。较频繁出现的眼部副作用包括睫毛增长和充血,出现率低一些的局部副作用还包括虹膜色素改变、充血、过敏、葡萄膜炎,眼周色素过度沉着^[41]。与拉坦前列腺素相比,曲伏前列腺素和贝美前列腺素似乎有更多的副作用(眼部)(最吸引人的结果),所以大多数医生倾向于开始前列腺素衍生物治疗时首选拉坦前列腺素。应告知父母,患儿可能会出现更长而深色稠密的睫毛和永久的虹膜颜色改变^[42, 43]。前列腺素衍生物治疗的长期副作用仍然未知。在成年人有眼眶的脂肪萎缩的报告^[44]。

缩瞳剂

这些药物很少作为一线药物,但对于治疗某些儿童青光眼病例有一些有限的作用。

缩瞳剂已很少使用(特别是在治疗成人青光眼),一些配方由于用药人数减少业内已经停止供应。其变化因地区而异,其中包括:卡巴胆碱,匹罗杰,毛果芸香碱膜控释放系统和毒扁豆碱。

作用机制

这些药物是不可逆的胆碱酯酶抑制剂和拟胆碱酯酶,其持续时间长。因此,与毛果芸香碱(直接的拟副交感神经药)不同,依可碘酯间接延长乙酰胆碱在拟副交感神经突触的存在。这种药物通过增加睫状肌的紧张度,而增加对巩膜突的牵拉,从而在某些病例中增加房水通过小梁网的流出。

药物选择

依可碘酯或依可碘酯

没有立即可购买到的药物(在美国只有0.125%的制剂,用药剂量是一天四次)。

副作用

一般4%~6%的毛果芸香碱,理论上会引起白内障形成和视网膜脱落。它

的其他副作用,包括在低龄儿童或个子小的个体,出现呼吸暂停、心率降低、出汗增加、瞳孔缩小、多涎等。这些表现源于血清胆碱酯酶和拟胆碱酯酶的降低。儿童对该药的耐受性比成年人好,但容易出现腹泻以及上述副作用。对所有年龄段的患者,在琥珀酰胆碱被用于神经肌肉阻断时,依可碘酯易导致所有患者出现麻醉并发症。

儿童用药

此药最常见的用途是儿童调节性内斜视伴调节性集合/调节比值增高,但也用于与无晶状体眼和人工晶状体眼有关的难治性青光眼的治疗。尽管此药对青少年型开角型青光眼患儿有时也有疗效,但睫状肌痉挛、瞳孔缩小、近视等副作用通常令人难以接受。

毛果芸香碱

有0.5%~6%毛果芸香碱溶液可供使用,但通常只使用1%~2%浓度的制剂^[45]。滴眼液一天使用一次到四次,儿童则通常每天两到三次。

作用机制

毛果芸香碱是一种直接作用的拟副交感神经药或眼部的副交感神经系统兴奋剂。像依可碘酯一样,它的主要作用是刺激睫状肌从而改变小梁网的引流通道。对于房水的产生或葡萄膜巩膜引流通道似乎没有任何作用。其他作用包括对较小患者易出现睫状肌痉挛(近视漂移)以及缩瞳作用。因此毛果芸香碱经常用于房角手术时缩小瞳孔。

副作用

低剂量毛果芸香碱很少产生全身性的副作用,但会导致眉弓处疼痛、瞳孔缩小、不同程度的近视加深。除非出现因增加浓度或增加每日用药次数导致的用药过量,其全身性的影响很小。

儿童用药

由于大多数的儿科患者的眼睛有包括虹膜根部高嵌入在内的房角结构异常,因此对于这些患者预期不会出现降眼压效果,但对儿童白内障摘除后的青光眼病例则是例外。其主要用途是激光虹膜切开术或房角手术的术前准备时缩小瞳孔,和为了尽量减少粘连的形成而在房角手术术后使用。

小结

在儿童青光眼领域,已经有更多的现代药物几乎取代了缩瞳剂。但是,在

某些特定病例，缩瞳剂依然占有一席之地。在青光眼治疗中，与这一亚类的药物选择相关的多数文献都至少是十年前的了，而且也不太可能增加了。已有的文献通常说服力不强，常因病人不能恰当地进行临床诊断分类再进行治疗，或其例数太少。因此，临床医生只能根据对新生儿和儿童的“试验”来判断这些药物在特定的病例是否起作用。它们似乎在无晶状体眼 / 假晶状体眼最为有效，但也在房角手术术前和术后使用。

固定复合制剂的药物

优点

0.5% 的噻吗洛尔，与多佐胺、布林佐胺、溴莫尼定和拉坦前列腺素的复合制剂（固定复合制剂，在儿童使用为非适应证），对于儿童和其看护者使用都很方便，依从性也很好。无防腐剂的多佐胺 - 噻吗洛尔（可速普特，PF）最近市场上也可购买获得了。复合制剂的药物，在世界上不同的地方，市场供应情况差别很大。

缺点

所有固定复合制剂含有的噻吗洛尔都是 0.5% 的，而非较低浓度的，在许多医疗健康体系中，固定制剂的药物不是太昂贵就是很难买到，且噻吗洛尔 - 溴莫尼定的固定复合制剂应该避免在低龄儿童使用（由于造成心动过缓，低血压，呼吸暂停和昏迷的危险）。

小结

在儿童期青光眼治疗中，固定制剂的数据还显不足。在低龄儿童使用固定制剂之前，噻吗洛尔的剂量应该从 0.1%（可购得的）开始逐步提高，再到 0.25%，最后到 0.5%。目前尚无关于复合制剂与单药制剂治疗在儿童期青光眼依从性的研究数据，但是固定复合制剂可能有较高的依从性是比较合理的推断，特别是在需要使用多种药物才能控制眼压的病例而儿童又不配合使用眼药水的情况下，以及在年长儿童自己使用眼药水的情况下。

无防腐剂药物

优点

不含苯扎氯铵的所有类型的局部抗青光眼药物都可从市场购得。 β - 阻滞剂有 0.1%~0.5% 的剂型（在某些地区），一些已获准用于儿童。无防腐剂的药

物可以降低眼表的反应,因此,其可用于伴有眼表疾病的儿童青光眼的患者,如无虹膜。不含防腐剂的药物,理论上还可能减少药物造成的结膜的变化,这样就使患者更有可能耐受未来的青光眼滤过性手术。

缺点

目前尚无有关不含防腐剂的药物在儿童青光眼应用的数据。一些不含苯扎氯铵的药物其实含有其他防腐剂。所有不含防腐剂的药物都要比相同药物成分的含有防腐剂的药物要昂贵,其中很多都不在病人所持的保险的报销范围内。绝大多数不含防腐剂的药物,在很多国家都不容易购买到。

小结

β -阻滞剂,碳酸酐酶抑制剂, α -激动剂和前列腺素衍生物,都有不含苯扎氯铵的制剂。其中一些含有不同的防腐剂,如天然的二硫化铁。许多不含防腐剂的药物均没有被核准在儿童使用,同时不含防腐剂的药物在很多地方不容易买到,而且所有不含防腐剂的药物都要比其含有防腐剂的剂型要昂贵。如果考虑到在许多患者抗青光眼药物要终身使用,在可能且不太昂贵的情况下,应该给患者使用不含防腐剂的药物。如果资源有限,不含防腐剂的药物也应用于某些伴有眼表疾病的儿童青光眼患者:炎症性眼表疾病,睑缘炎,慢性或过敏性结膜炎,角膜移植术后,多次青光眼手术和无虹膜(理论上减少角膜血管翳的危险)。

儿童药物治疗的总体考虑

“目标眼压”

确定“目标眼压”和再次评估:最初的目标眼压应该基于就诊时的基础眼压和青光眼性损害的严重程度来确定。应该考虑到进展速度,病史,家族史和预期寿命,这些在确定目标眼压时很重要。最初的目标眼压合理的范围是,在轻症青光眼患者降低25%,而重度损害的患者降低35%,其实,在儿童如何确定目标眼压的文献非常少,且数据的提供者通常只是提供了个人的经验和由成人开角型青光眼的研究推断而来的数据。

理想情况下,应将目标眼压的范围记录在每一份临床病历中,如果临床指标有变化则需要再次评估。目标眼压的选择是否恰当需要经常进行检测,理想情况下是每次就诊时都要进行,通过比较本次与初次就诊时的视神经的形态,视野和婴儿/低龄儿童的生物测量指标来完成。如果在实现目标眼压的情况下出现病情进展,在调整目标眼压之前,应再次评估有无未被发现的眼压波动和

治疗的依从性如何。在再次评估中,确定目标眼压设定是否恰当或是否应该修改(降低或提高),是至关重要的。在确定和评估目标眼压是否恰当时,也应考虑到眼压测量本身是否正确,眼压的测量会受到角膜条件(瘢痕,表面不规则,水肿,小角膜)的影响,此外其他影响因素还有眼球震颤,畏光或其他儿童特有的问题[焦虑,眼压测量方法(回弹式通常比 Goldmann 压平眼压读数高,第2章)]。另外,青光眼的病情是否稳定本身通常很难被评估,特别是当不可能有确切的视野检查和神经纤维层分析时,或者视神经凹陷扩大在初诊时就很严重,因此,必须要综合考虑所有可得到的信息。此外,有研究指出儿童青光眼患者眼压的昼夜波动很大,如果病情有进展,尽管眼压数值低于目标眼压,也应怀疑是否有昼夜眼压波动大的问题^[46]。

药物治疗依从性

医疗的依从性是一个与多方面相关的话题,相关文献很少。这些话题包括:评估和促进医学治疗依从性的能力和可获取的资源;护理者和医疗系统状态的影响。

已有许多促进医疗依从性的建议,但尚无其相关价值的证明。每一个健康服务的提供者必须根据情况做好他/她的特殊的儿科患者和家庭的工作。建议包括:

- 观察你的患者(父母或儿童)使用眼药水,以确认他们能够正确的用药。
- 如果依从性不好,特别是在难以控制的青春期患者,个体化处理是成功的关键。通常患有慢性疾病和/或伴有视觉障碍的十几岁的青少年不想与别人不同,同时他/她也害怕失明。这里没有“一刀切”的方法。
- 进行患者(或家长)教育:使用口头和书面呈递方式,进行定期的强化教育。
- 在每次复诊时回顾药物使用情况和使用中的困难。
- 向家长解释,当患儿哭泣/挤眼睛的时候使用眼药水可能不会有效。
- 建议不要在同一时间使用两种或多种眼药水;考虑使用能控制药物滴注的滴药瓶(一些药物已提供)。

单眼的临床试验

虽然尚无文献支持在儿童的单眼临床试验策略,但在许多情况下其看似合理,特别是在预期有副作用和治疗效果未知的病例中。单眼的临床试验假定在未治疗眼的的眼压反应,将会反映出治疗眼的情况,一只眼作为另一只眼的对照。由于对侧跳跃性的眼压降低,双眼不对称的眼压反应和依从性差等原因,这种方法的使用是有限的。它的优点是,通过减少一半进入体循环的药物量,而有可能降低严重的药物相关的全身副作用。

简化方案

使用最低浓度的药物,使用最低的用药频率,压闭鼻泪管以减少副作用,这些可以简化治疗方案并使病人的治疗方案合理化。另外,与其增加药物,倒不如尝试使用替代药物来取代作用不理想的药物,如,使用 0.5% 的噻吗洛尔替代 0.25% 的剂型。停用无降眼压效果的药物。

副作用

询问并检查可能的禁忌证和副作用是很重要的。大多数看护人不认为全身的反应是由于眼部用药引起的;因此,给照顾者和孩子的儿科医生提供明确的副作用详情(如果可能请写下来)并且在患者就诊时定期的询问相关情况,可能会有帮助。

未达到最佳标准的药物控制

在大多数病例中,当药物控制不理想时,还应进行手术治疗,然而在某些情况下更倾向于部分地控制青光眼,而不是冒着突然致盲的危险对疾病终末期的眼球实施手术或者给对侧眼由于发生毁灭性的手术并发症而失明的病例实施手术^[47]。每一个这样的病例必须分别各自处理,最好有家庭的参与,甚至如果孩子足够大,他/她也最好从某种程度上参与决策。

(吴慧娟 译)

参考文献

General textbook references

- Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucoma's. 8th Edition. Maryland Heights, MO: Mosby 2009.
- Netland PA, Allen RC. Glaucoma Medical Therapy: Principles and Management. Second edition. New York, NY: Oxford University Press 2008.
- Schacknow PN, Samples JR. The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care. New York, NY: Springer 2010.
- Zimmerman TJ, Kooner KS, Sharir M, Fechtner RD (Eds.), Textbook of Ocular Pharmacology. 3rd edition. Hagerstown, MD: Lippincott-Raven 1997.
- Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. Glaucoma medical diagnosis and therapy, volume one. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2009.

Specific literature references

1. Plager DA, Whitson JT, Netland PA, et al. Betaxolol hydrochloride ophthalmic suspension 0.25% and timolol gel-forming solution 0.25% and 0.5% in paediatric glaucoma: a random-

- ized clinical trial. *J AAPOS* 2009; 13: 384-390.
2. Whitson JT, Roarty JD, Vijaya L, et al. Brinzolamide Pediatric Study Group. Efficacy of brinzolamide and levobetaxolol in pediatric glaucomas: a randomized clinical trial. *J AAPOS* 2008; 12: 239-246.
3. Black AC, Jones S, Yanovitch TL, et al. Latanoprost in pediatric glaucoma--pediatric exposure over a decade. *J AAPOS* 2009; 13: 558-562.
4. Raber S, Courtney R, Maeda-Chubachi T, et al. A6111139 Study Group. Latanoprost systemic exposure in pediatric and adult patients with glaucoma: a phase 1, open-label study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2022-2027.
5. Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD, et al.; A6111137 Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2014-2021.
6. Maris PJ Jr, Mandal AK, Netland PA. Medical therapy of pediatric glaucoma and glaucoma in pregnancy. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 461-468, vii.
7. Razeghinejad MR, Tania Tai TY, Fudemberg SJ, Katz LJ. Pregnancy and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 324-335.
8. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1089-1094.
9. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, et al. Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1629-1632.
10. [<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/pregnancy-and-heart-disease/>]. Last accessed April 2013.
11. Olson RJ, Bromberg BB, Zimmerman TJ. Apneic spells associated with timolol therapy in a neonate. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 120-122.
12. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93: 1137-1150.
13. Carlsen JO, Zabriskie NA, Kwon YH, et al. Apparent central nervous system depression in infants after the use of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 255-256.
14. Mungan NK, Wilson TW, Nischal KK, et al. Hypotension and bradycardia in infants after the use of topical brimonidine and beta-blockers. *J AAPOS* 2003; 7: 69-70.
15. Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr, Magee SD, et al. Clinical experience with timolol in childhood glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1163-1165.
16. Zimmerman TJ, Kooner KS, Morgan KS. Safety and efficacy of timolol in pediatric glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1983; 28 Suppl: 262-264.
17. Passo MS, Palmer EA, Van Buskirk EM. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1984; 91: 1361-1363.
18. Kaur IP, Smitha R, Aggarwal D, et al. Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics. *Int J Pharm* 2002; 248: 1-14.
19. Deutsch TA, Weinreb RN, Goldberg MF. Indications for surgical management of hyphema in patients with sickle cell trait. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 566-569.
20. Portellos M, Buckley EG, Freedman SF. Topical versus oral carbonic anhydrase inhibitor therapy for pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1998; 2: 43-47.
21. Ott EZ, Mills MD, Arango S, et al. A randomized trial assessing dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 6 years. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1177-1186.
22. Sabri K, Levin AV. The additive effect of topical dorzolamide and systemic acetazolamide in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2006; 10: 464-468.
23. Morris S, Geh V, Nischal KK, et al. Topical dorzolamide and metabolic acidosis in a neonate. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1052-1053.
24. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, et al. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1343-1350.
25. Konowal A, Morrison JC, Brown SV, et al. Irreversible corneal decompensation in patients

- treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 403-406.
26. Chien D-S, Homsy JJ, Gluchowski C, Tang-Liu DD. Corneal and conjunctival/scleral penetration of p-aminoclonidine, AGN 190342, and clonidine in rabbit eyes. *Curr Eye Research* 1990; 9: 1051-1059.
 27. Wright TM, Freedman SF. Exposure to topical apraclonidine in children with glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 395-398.
 28. Lai Becker M, Huntington N, Woolf AD. Brimonidine tartrate poisoning in children: frequency, trends, and use of naloxone as an antidote. *Pediatrics* 2009; 123: e305-311.
 29. Al-Shahwan S, Al-Torbak AA, Turkmani S, et al. Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. *Ophthalmology* 2005; 112: 2143.
 30. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 12-18.
 31. Moore W, Nischal KK. Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Pediatr Drugs* 2007; 9: 71-79.
 32. Bowman RJ, Cope J, Nischal KK. Ocular and systemic side effects of brimonidine 0.2% eye drops (Alphagan) in children. *Eye (Lond)* 2004; 18: 24-26.
 33. Myers TM, Wallace, DK, Johnson SM. Ophthalmic medications in paediatric patients. *Compr Ophthalmol Update* 2005; 6: 85-101.
 34. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Ocular medicines in children: the regulatory situation related to clinical research. *BMC Pediatr* 2012; 20: 12-18.
 35. Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS* 2001; 5: 281-284.
 36. Rahman MQ, Ramach K, Montgomery DM. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 483-4891.
 37. Vanhaesebrouck S, Cossey V, Cosaert K, et al. Cardiorespiratory depression and hyperglycemia after unintentional ingestion of brimonidine in a neonate. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 694-695.
 38. Berlin RJ, Lee UT, Samples JR, et al. Ophthalmic drops causing coma in an infant. *J Pediatr* 2001; 138: 441-443.
 39. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 196-200.
 40. Yanovitch TL, Enyedi LB, Schotthoeffer EO, Freedman SF. Travoprost in children: adverse effects and intraocular pressure response. *J AAPOS* 2009; 13: 91-93.
 41. Enyedi LB, Freedman SF. Latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 Suppl 1: S129-132.
 42. Brown SM. Increased iris pigment in a child due to latanoprost. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1683-1684.
 43. Elgin U, Batman A, Berker N, Ilhan B. The comparison of eyelash lengthening effect of latanoprost therapy in adults and children. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 247-250.
 44. Park J, Cho HK, Moon JI. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55: 22-27.
 45. Mauger TF, Craig EL. Havener's ocular pharmacology. 6th edition. St. Louis: Mosby 1994.
 46. Flemmons MS, Hsiao YC, Dzau J, et al. Home tonometry for management of pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 470-478.
 47. Papadopoulos M, Khaw PT. Advances in the management of paediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2007; 21: 1319-1325.



Maria Papadopoulos



Beth Edmunds



Mark Chiang



Anil Mandal



Alana L. Grajewski



Peng T. Khaw

第5章 儿童青光眼手术

Maria Papadopoulos, Beth Edmunds, Mark Chiang, Anil Mandal, Alana L. Grajewski, Peng T. Khaw

章节主编: Alana L. Grajewski, Maria Papadopoulos, Peng T. Khaw, Beth Edmunds, Anil Mandal

编著者: Karen Joos, Gabor Scharioth, Vera Essuman, Elizabeth Hodapp, Tam Dang, Jan Erik Jakobsen, S.R. Krishnadas, Sola Olawoye, David Plager, Luis Silva, Roberto Caputo, Tanuj Dacla, Velota Sung

共识观点

1. 手术是儿童青光眼治疗的重要组成部分。

注解: 患儿、其父母或监护人都应该有终身随访及未来进行手术的准备。

2. 抗青光眼手术最好应由训练有素的医生来完成, 并应选择有足够多的病人数量保证其手术经验和技巧并能实施安全麻醉的医疗中心。

注解: 一个长期的手术策略包括手术方式的选择应当基于术者所受的训练、经验、后勤以及个人喜好。

注解: 第一次手术往往是手术成功最好的机会, 选择最合适的手术方法至关重要。

3. 儿童抗青光眼手术比成年人手术更具有挑战性, 其失败率和并发症的发生率比成年人更高。

4. 前房角手术(前房角切开术、小梁切开术, 常规或全周)是原发性先天性青光眼(PCG)的治疗方法, 具体术式选择直接取决于角膜透明度、医生的经验和喜好。

注解: 前房角手术治疗继发性儿童青光眼的效果通常没有原发性先天性青光眼(PCG)好, 但也有一些例外, 如青光眼合并其他获得性疾病[如青少年特发性关节炎患者的青光眼合并获得性异常(葡萄膜炎)]。

5. 有经验的儿童青光眼医生在某些合适的病例施行小梁切除术能获得很好的效果。

注解: 抗瘢痕化药物以及其他联合技术可能有帮助。

6. 房水引流阀(GDD)植入手术在很多儿童青光眼能带来最有效的长期降低眼压作用, 尤其是那些对其他手术无效的患者。

注解:目前尚缺乏前瞻性的研究表明抗瘢痕化药物会影响房水引流阀植入手术的治疗效果。

7. 应用二极管激光行睫状体光凝的长期效果是有限的,且常常需要再次治疗和继续应用降眼压药物。

8. 其他的抗青光眼术式在儿童青光眼并未得到广泛采用,或是因为这些手术在“牛眼”上的应用存在挑战,或是因为这些手术在儿童身上的有效性和安全性尚需进一步证实。

9. 在治疗青光眼的同时,应当对视觉发育进行评价并通过矫正屈光不正和弱视治疗来改善。

10. 对于儿童青光眼手术,医生需要仔细地权衡每一种治疗方法的风险和疗效,尤其是对侧眼较为健康的那些难治性青光眼患者,或者独眼患者。

注解:不管什么时候,在做困难的决定之时,都要尽可能去征求患儿的同意。

引言

儿童青光眼是青光眼领域中最具挑战性的疾病,尤其是手术治疗方面。^[1] 抗青光眼手术是儿童青光眼的主要治疗方法,在孩子的一生中,几乎不可避免。^[2,3] 儿童青光眼发病表现不同,手术方式亦有不少种。考虑到各种干预,不论是哪种方法,都需要有长期的手术策略,因此必须要有一定“操作规则”。第一次手术常常是青光眼患儿获得长期成功的最重要的机会。^[4~7] 这种高度专业的手术最好是由经过专业训练的手术医生在手术量较高的医疗中心进行,以确保术者有足够的手术经验和技能,同时能提供安全的麻醉条件。最后,儿童青光眼手术比成人青光眼手术有更高的手术失败风险及并发症发生率。对于“牛眼”的不熟悉与更高的手术并发症出现率密切相关,因此手术技术必须不断改良,术者必须精心操作,以求将并发症发生率降至最低。

在本节中,我们对儿童青光眼的手术方式进行了总体回顾,对每种手术技术方法^[8~13]进行了较为细致的讨论,希望大家理解手术技巧是可以变化的。目前在儿童青光眼手术方面随机对照试验很少,只有为数不多的与药物治疗相关的研究。^[14,15] 因为缺少这些临床实验,共识就变得尤为重要。因此我们纳入了WGA在线共识论坛的专家意见和“世界各地儿童青光眼手术调查”的意见。这次调查是有史以来最大规模的儿童青光眼专家的调查,这些专家治疗了相当数量的儿童青光眼患者。虽然没有试图通过调查达成共识,但是这些数据信息量很大,很好地反映了当前儿童青光眼手术医生的临床工作现状。共识提出的方法并不是要取代眼科手术医生个人的判断或是作为临床实践的指南或标准。

世界范围内手术共识调查

该调查使用带 OpenEyes (公开资源的临床软件) 前端的 SurveyMonkey, 创建了一个包含 77 个问题的全面调查, 问题有关儿童青光眼, 分成几个章节。各个章节的主席从以下途径选择参与者: ①对儿童青光眼手术有兴趣的 WGA 儿童青光眼共识成员; ② Pubmed 搜索发表儿童青光眼手术文献的主要作者; ③一些不能认定主要从事儿童青光眼手术方面眼科医生的国家的眼科医生或受训者。所选择的参与者既包括儿童青光眼专科医生也包括了对儿童青光眼感兴趣的小儿眼科医生。给每位参与者发送一份电子邮件, 说明调查目的, 调查完成时间以及 SurveyMonkey 调查的链接。告知他们这次调查的结果将会反映在 WGA 儿童青光眼共识中, 他们的参与将获得认可。如果第一次调查邀请后没有回应, 系统将会再发送一份邮件。

受邀参与调查的 116 人中有 78 人予以了回应, 应答率为 67%。采用 SurveyMonkey 的输出和 Microsoft Excel 软件对调查的结果进行了分析。除了开放式的问题和评论, 如果可能, 所有相关结果都被制成表格。大多数开放式问题的答案和评论也进行总结归纳成共识意见。超过 2/3 的受访者执业 10 年以上 (69%)。大多数受访者在大学医疗机构 (74%) 执业, 既治疗成人也治疗儿童青光眼 (70%)。

调查应答者 (78): *Argentina*: Juan R.Sampaolesi; *Australia*: Jonathan Ruddle, John Grigg; *Brazil*: Alberto Jorge Bentinjane, Christiane Rolim de Moura; *Canada*: Patrick Hamel, Christopher Lyons; *Chile*: Hernan Iturriaga-Valenzuela; *China*: Jian Ge; *Denmark*: John Thygesen; *Egypt*: Ahmed Abdelrahman; *Germany*: Thmoas S.Dietlen, Thomas Klink; *Ghana*: Vera Essuman; *India*: S.R.Krishnadas, Manju Anilkumar, Sirisha Senthil, Sushmita Kaushik, Anil Mandal, Tanuj Dada; *Iran*: Mohammad Pakravan; *Ireland*: Michael O'Keefe; *Israel*: Shlomo Melamed, Itay Ben Zion, Orna Geyer; *Italy*: Stefano Gandolfi, Giorgio Marchini. Roberto Caputo; *Japan*: Tomomi Higashide, Akira Negi, Kazuhisa Sugiyama. Yoshiaki Kiuchi; *Kenya*: Ki Ho Park; *Kuwait*: Faisal Alghadhfan; *Malaysia*: Ming-Yueh Lee; *Mexico*: Oscar Albis-Donado; *Nepal*: Suman S.Thapa; *New Zealand*: Justin mora; *Norway*: Jan Erik Jakobsen; *Portugal*: Cristina Brito; *Romania*: Valeria Coviltie; *Saudi Arabia*: Saleh Alobeidan; *Singapore*: Ching Lin Ho; *South Africa*: Ellen Ancjer, Nicola Freeman; *Spain*: Carmen Mendez-Hernandez, Alicia Serra-Castanera, Julian Gracia-Frijoo; *Taiwan*: Da-Wen; *UK*: Velota Sung. Peng Khaw, Chris Lloud, Mria Papadopoulos, Geoffrey Woodruff, John Brookes, Joseph

Abbott, Cecilia Fenerty; USA: Simon K.Law, Robert Feldman, Anya Trumler, Teresa Chen, Shira Robbins, Alex Levin, Sayoko E.Moroi, Janet Serle, Mohanad S.Jaafar, Alert S.Khouri, Pradeep Ramulu, Sharon F.Treedhman, Beth Edmunds, Allen Beck, Elizabeth Hodapp, James D.Brandt, Dale Heuer, Karen Joos; Venezuela: Luis Silva; Vietnam: Dang Tam Mai. (图 1)

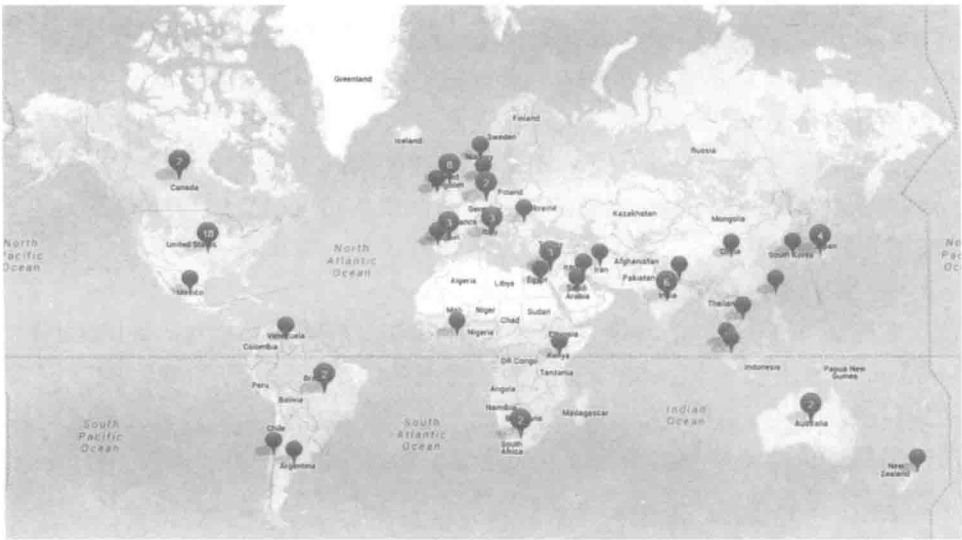


图 1 78 个回应者所属国家地理分布

挑战

儿童青光眼手术比成人手术更具挑战性的原因很多，但大多数是与眼球扩大的解剖因素及过度愈合相关。这些因素导致了儿童青光眼手术发生并发症和手术失败的风险高于成人。

首先是与“牛眼”的眼球解剖结构相关的原因。解剖上角巩膜缘增宽和变形使得手术不同于成人。例如，由于角巩膜缘较宽，小梁切除术中的巩膜瓣后缘常常比通常位置更靠后。薄而有弹性的巩膜，容易造成引流管周围渗漏，很难做到巩膜瓣上的缝线不像奶酪切割线一样。既往手术或合并病理改变也会引起变形，进一步加大手术挑战性。眼眶常常较小制约手术操作。然而最重要的因素是，巩膜薄而富有弹性加上“牛眼”刚性低，儿童眼有发生前房（AC）塌陷、后房前移的倾向，可能会导致虹膜脱出和玻璃体的溢出。这些特征使得儿童青光眼手术容易产生并发症，尤其是低眼压。最后，扩大的眼球也会引起晶状体悬韧带拉伸导致晶状体半脱位，同时玻璃体更可能发生脱出。

儿童的抗青光眼手术成功率一般低于成人，^[16]只有房角手术，儿童成功率要高于成人。过度的炎症和愈合反应可能是儿童手术成功率低于成人的原因。肥厚的 Tenon 囊阻止了房水滤过，含有大量参与炎症反应和瘢痕化过程的纤维细胞和成纤维细胞。此外，有炎症的眼球更容易导致并发症和手术的失败。最好等待眼球炎症消除后再进行青光眼手术，尤其是患有葡萄膜炎继发青光眼的儿童。这些儿童患者通常需要在围手术期进行额外的局部和全身免疫抑制治疗。

文献报道过明显的术中及术后并发症，尤其是小梁切除术中使用抗瘢痕药物，^[17~19]青光眼房水引流阀置入术导致的低眼压以及引流装置本身导致的需要调整的特殊并发症。^[20~27]因此，在儿童青光眼手术方面，为了将并发症发生率降至最低，必须改良技术。此外，儿童患者的麻醉潜在风险也比成人患者高。

最后，缺乏相互合作会影响监护水准以及术后的随访，这会影响手术的效果。可能需要在麻醉状态下(EUA)做多种检查，但这可能会耽搁一些附加治疗的实施，如拆线和使用抗瘢痕制剂。另外，地区、社会经济以及后勤方面的差异也会对患者术后密切随访能力有很大影响。^[28, 29]看护者在术后使用抗炎药物方面的作用也至关重要。无微不至的看护者能给儿童患者带来最好的手术效果。为了优化长期的视力预后，儿童青光眼的治疗在控制眼压的同时，必须重视屈光矫正和弱视治疗。^[30]同时，不可忽视青光眼诊断对孩子生活(学校、兴趣等)以及看护者的影响，这方面仍需要进一步的研究。^[31, 32]

以上事实是由调查数据支持的。调查中，所有的回应者都认为儿童青光眼手术，相较于成人而言，要求更高，需要更多的研究，以改善手术结果。大部分人认为儿童青光眼手术并发症更多(79%)，精细合理的手术技术能够提高手术的成功率(96%)。

影响手术选择的因素

必须要制订治疗方案以保持视力。一方面是由于孩子的预期生命很长，另一方面是由于青光眼是一种慢性疾病，不可避免需要重复手术。初次手术的成功率最高，因而首次做出正确的选择极为重要。对于已经经历过多次手术的眼睛来说，重要的是让接下来的手术成为最后一次。首先应该就各种手术方式与患者父母进行探讨，选择最合适的手术方案，并就选择的手术方案与父母进行详细讨论。不要轻视儿童手术，对手术的结果、常规的随访要求以及可能的计划外手术等方面确立现实的期望值，非常重要。不管选择了哪一种手术方案，都必须是安全、适合当地人群并且是术者能熟练掌握的术式。

手术选择受许多因素影响，尤其是青光眼的类型。例如，对于原发性先天性青光眼来说，房角手术通常作为一线手术，成功率最高。而对于 Axenfeld-Rieger

异常相关的青光眼,由于虹膜依附于 Schwalbe 线,或者是葡萄膜炎性青光眼,由于虹膜周边前粘连(PAS),使得术者不容易接触房角结构,因而无法进行房角手术。先天性白内障摘除术后的青光眼,即便使用了丝裂霉素(MMC)小梁切除术后预后也不理想。^[33~35]

发病年龄和 / 或症状出现年龄可能影响手术选择。出生后前三个月内出现^[7, 36~39]以及较晚出现(2~3岁)^[37, 40, 41]的原发性先天性青光眼,房角手术的预后效果不佳。但是由于房角手术的并发症发生率较低,它仍是这些儿童的首选治疗手段。

另外还有一些解剖结构因素,例如作房角切开术所需要的角膜清晰度。90%的高加索患者可以通过上皮清除术治疗角膜水肿。^[42]有些结膜状态,例如严重瘢痕的结膜,更加适合选择青光眼房水引流阀植入术。偶尔,当眼球上方结膜瘢痕明显时,可将引流器植入在下方。此外,伴随性的眼部畸形以及全身疾病也应当加以考虑。对于明显眼前节畸形,如在 Peters 综合征,青光眼房水引流阀植入术比小梁切除术的效果更佳。

也需要考虑青光眼的严重程度。严重的视神经损伤或者角膜重度混浊,需要将眼内压控制到特别低的水平,可选择小梁切除术联合丝裂霉素 C(MMC)的使用。另一方面,当患儿视觉潜力有限或是严重牛眼的结构整体性改变明显则需要选择温和一些的手术。

如果有既往手术史和预期未来手术——如存在白内障需要未来摘除——更倾向于青光眼房水引流阀植入术,而非小梁切除术。后者更加不利于未来的晶状体摘除手术。有既往手术史的对侧眼的手术结果也不可忽略。对侧眼手术施行良好的前提下疗效不佳,拟手术眼就应当考虑选择其他手术方式。最后,手术医生的培训及经验、地理位置、三级护理的可获得性、术后随访的可能以及仪器设备的拥有情况都对手术选择有重要影响。

(袁志兰 译)

手术方法

有多种手术方法可供选择,各种手术方法都具有不同的适应证及优缺点。手术成功率可能会比较高,尤其是在有足够手术量的转诊医院完成手术,这种医院能够保证术者的手术技巧和麻醉的安全性。手术目标是消除或绕开房水引流阻塞部位。手术的挑战性在于既要提高成功率又要降低并发症。手术医生必须不断改良并提高已经相对安全并“有效”的技术才能维持成功率和并发症之间的平衡。所有的手术技巧都具有一定的挑战性,如果不注意细节,都有可能发生并发症。

房角手术

在20世纪初期,儿童青光眼的预后非常差,直到Otto Barkan提出了他所谓的**房角切开术**,这种状况才得以改善。他采用了一种特别设计的接触镜——直接房角镜,为房角切开技术^[43]注入了生机。De Vincentiis和Barkan既往发表研究显示,成人的房角手术结果很令人失望。^[44]1942年,Barkan报告,使用这种手术治疗17只先天性青光眼,16只眼成功地降低了眼压,14只眼保留了视力。^[45]这项开创性工作对于这种疾病的预后有很大的影响,目前房角切开术仍然是许多PCG患儿的首选手术,并且手术技巧基本没有变化。但是,房角切开术的问题在于它不适合角膜混浊的病例,这种情况下,即使刮除角膜上皮后仍然看不清房角。

1960年迎来了另一个房角手术的进步即**小梁切开术**。1960年,Redmond Smith^[46]用尼龙缝线切开小梁网(尼龙线小梁切开术),而Hermann Burian^[47]采用一种特别设计的器械称为**小梁切开刀**,将手术命名为“外路小梁切开术”,两人同时独立介绍了这种手术。在1962年,Allen和Burian介绍了其在儿童青光眼中的作用。^[48]Harms和Dannheim随后对这项技术进行了改良,他们先做一个浅层巩膜瓣^[49]然后找到Schlemm管,用一种改良的小梁切开刀(Harms小梁切开刀)进入Schlemm管。小梁切开术的优势在于它可以用于所有儿童青光眼病例,不受角膜清亮程度的影响。以后又出现了可以在角膜混浊情况下,在内窥镜下作房角切开术。^[50~53]

随着时间的进展,人们发现传统的(探针)小梁切开术或房角切开术每次只能切开有限的房角范围($90^{\circ} \sim 120^{\circ}$),而重复治疗可以提高结果,这提示某些病例,房角切开的范围很重要。因此,为了实现一次手术获得整个圆周的切开,减少麻醉风险,1995年Beck和Lynch提出了用一个钝性6-0聚丙烯线做全周小梁切开。^[54]最近也开始采用新引入的带光源的微导管替代缝线,可以持续观察导线的头部,早期发现错误方向,大大提高了这项手术的安全性和操作的简易性。一些作者推荐全周小梁切开术,因为一次手术就可以治疗整个房角,因此不需要重复手术。^[56, 57]

也有人试图将小梁切开和其他手术联合以提高小梁切开术的结果。1980年,Maul及其同事介绍了一例严重的双眼原发性先天性青光眼婴儿,在房角切开术失败后采用小梁切开术-小梁切除联合手术(CTT)。^[58]虽然理论上讲,这两种手术联合可以打开两个主要的房水外流通路,从而提高结果,但是还没有前瞻性的比较研究支持这个理论。有人认为小梁切开-小梁切除联合手术的结果优于单独完成这两种手术,是那些因疾病更严重或更晚期而手术失败风险较高患者,例如中东和印度的患者,首选治疗方法。

房角手术[房角切开,小梁切开术(传统和全周),CCT]的适应证,优势,劣势和不良预后因子见表1。本章将依次讨论每种手术的术前注意事项,手术要点,^[12, 13]并发症,预后和共识调查结果。

所有的手术都要求在全麻和手术显微镜(房角切开要求45度镜)下施行。如果第一次房角切开或传统小梁切开术后出现显著IOP下降但是结果仍然不够理想,未手术的房角可以重复治疗。

房角切开术

为了安全地施行房角切开术,必须能够清晰地看到眼内和房角结构,保证随时能够看到刀在前房内的确切位置。因此,推荐术前使用药物最大限度降低IOP,提高角膜清亮度,保证看清房角。另外,也建议术前使用毛果芸香碱(1%~2%)充分缩瞳,防止晶状体受损。如果缩瞳不够充分,可以在术中使用1:100盐酸乙酰胆碱(Miochol,诺华眼科)。

房角切开术的关键是充分进入,房角的可视性和前房维持。充分暴露周边角膜非常重要,对于牛眼有时候可能比较困难,这种情况可以考虑做外毗切开。为了提高房角的可视性,可以使用无水酒精在刮除上皮消除上皮水肿引起的角膜混浊。也可以使用甘油提高角膜清亮度,但是效果较差。高渗氯化钠(5%)也有用。基质混浊和Haab纹也会妨碍观察。可以使用房角镜(Barkan镜,传统或改良Swan-Jacobs房角镜或广角Khaw房角切开镜),使用粘弹剂减少气泡的形成或使用灌注。使用尖刀片,粘弹剂或前房维持器维持前房。另外,应该指导助手用固定颞固定眼球时不要推或拉眼球,这可能会引起房水丢失,前房变浅,也会引起角膜变形。如果手术任何阶段出现前房变浅或塌陷,眼内结构尤其是晶状体损伤的风险特别高。

刀片(Barraquer刀,Worst刀,Swan铲)或针头(粘弹剂针管或灌注管带23G/25G针头)从颞侧角膜进入,避免隧道过短防止虹膜脱出。一旦进入眼内,必须保证随时都能够看见刀片或针头,应该以轻度朝上的方向进入,防止碰到虹膜和Schwalbe线。刀片尖端轻轻地抵到虹膜根部和Schwalbe线之间的房角,环形划开房角,形成一个鼻侧90°~120°房角的浅表切口。手术终点是周边虹膜后退和房角加宽。可以要求助手轻轻地内旋或外旋眼球扩大切口。慢慢撤回刀片时,会出现前房变浅,需要用平衡盐溶液形成前房或用无菌空气在缝合过程维持前房。然后就可以缝合角膜切口防止渗漏(牛眼常常会出现)和前房变浅,尤其是在周边,渗漏和前房变浅可能会影响手术结果。刀片撤出AC时常常会发生轻度前房出血,这被认为是一个好的表现,提示切口位置正确。如果使用粘弹剂,必须彻底清除,因为这可能会引起IOP升高,导致Descemet膜再次裂开,和视神经的继续损伤。前房过度充盈可以促进液体进入脉络膜上腔,可

表 1 房角手术

适应证		优势	劣势	不良预后因素
房角切开水	原发性先天性青光眼(PCG), 角膜清亮可以很好地观察房角	● 不破坏结膜, 不会影响今后手术的成功	● 有技术要求, 必须有一定的手术经验	● 出生或3个月内发生 ^[36~38]
	● 3~12个月最有效, 随着年龄增长效率降低	● 能够看清房角在直视下做精确的切口	● 需要保证房角可视性, 充分维持前房(AC)深度	● 2~3岁才发现PCG ^[37, 40, 41]
	● 继发性儿童青光眼通常不如PCG成功, 除了: ■ 葡萄膜炎和激素诱导的房角开放的青光眼 ■ “PCG样房角”疾病, 例如先天性风疹和Sturge-Weber综合征 反应可能也很好	● 和其他手术相比, 损伤较少, 更安全	● 需要特殊器械, 对患者或显微镜有位置要求	● 随着时间进展出现眼球扩大时结构损伤的指标
	● 手术时间更短	● 可以在房角的其他区域重复	● 刮除上皮会给患者带来不适	● 角膜直径≥14mm ^[36, 37, 161, 162]
小梁切开水 (传统和全周)	和房角切开水相同	● 避免滤过泡相关并发症的长期风险	● 需要助手固定眼球	● 家族史阳性 ^[37]
	● 可以用于角膜混浊病例, 因此应用范围更广, 尤其是常常发生角膜混浊的人群	● 发生显著浅前房的风险很轻微	● 为了控制眼压常常需要重复手术	● 发生年龄<3个月 ^[39, 163]
	● 对患者或显微镜的位置没有要求	● 对患者或显微镜的位置没有要求	● 不能直视房角, 可能会增加发生损伤的风险	● 就诊晚 ^[93]
	● 手术的许多步骤类似小梁切除术	● 可以采用钝的缝线或带照明的显微导管(全周小梁切开), 通过一次手术治疗360°房角	● 通常需要特殊的器械(小梁切开刀或带照明的显微导管)	● 眼球扩大
			● 4%~20%的病例找不到Schlemm管	■ 轴长>24mm
			● 手术时间长	■ 角膜直径≥14mm ^[93]
			● 从小梁切开术的入口转化成小梁切除术时, 巩膜切除位置非常接近虹膜根部, 容易发生虹膜嵌顿	

续表

适应证		优势	劣势	不良预后因素
小梁切开术 (传统和全周)		• 某些人群,联合小梁切除术成功率可能较高 • 如果上方切口没有发现 Schlemm 管可以转为小梁切除术 • 房角的其他区域可以重复 • 可以用于角膜混浊病例 • 单一手术比单独手术恢复更快 • 对于失败风险较高人群可能更成功,但是没有前瞻性研究比较这三种手术	• 如果在颞侧或下方做小梁切开,而没有完成,不可能转化为小梁切除术 • 如果巩膜瓣不能水密闭合可能会发生意外滤过 • 为了控制 IOP 常常需要重复手术 • 麻醉时间比单纯小梁切开或小梁切除术长 • 操作比单纯任何一种手术都难 • 有可能两种手术不相容,因为有可能的小梁切除可能会导致小梁切开口的闭合,或者是由于房水从小梁网的引流不足或者是滤过泡造成低眼压诱发的粘连性关闭 • 可能会影响今后小梁切除术的结果	• 同小梁切开和小梁切除术
	小梁切开 -			
	小梁切除联合手术			

以在前房使用无菌空气而不是单纯液体减少它的发生。可以局部使用毛果芸香碱保持房角开放,理论上可以减少PAS形成。手术结束时,结膜下注射甬体激素和抗生素,眼部敷料遮盖,佩戴眼罩。术后第一天检查患者。术后,连续使用局部抗生素直到就诊。也要使用局部甬体激素,几周内逐步减量避免眼压升高。

术后,应该在4~6周后再次检查患儿,因为可能会需要那么长时间才能看见反应。房角镜检查常常能够看到切开部位呈加宽的房角区域。即使结果很成功,切口区域常常会发生周边前粘连。^[59]术后房角表现和眼压控制没有明显相关性。^[60]

房角切开术的安全性和手术医生对这种手术的经验,器械质量和对细节的重视有关。如果有经验的手术医生非常小心的进行操作,手术并发症会很轻微。Shaffer回顾了40年间577例连续房角切开病例,仅报告了13例手术并发症(2%)。同时房角切开术,也没有发生角膜或晶状体损伤或眼内炎。^[61]Rice报告的246例房角切开病例的并发症发生率也很低(4%),其中视网膜脱离(1.6%)和虹膜嵌顿(1.2%)是最常见的并发症。^[62]其他并发症有:虹膜根部离断,睫状体离断,低眼压,巩膜穿通和上皮内生。^[63]

房角切开术非常有效,大型的病例研究(110~335只眼)报告,多次房角切开后的成功率在75%~90%。^[36, 40~42, 64~66]但是第二次手术后,切开任何残余的房角都很困难,随后的房角切开术成功率都会降低。^[62]非洲或非洲加勒比裔的儿童报告的反应性和高加索裔一样好。^[4, 62, 67, 68]但是,其他种族的成功率可能会降低。^[69, 70]房角切开术失败的原因可能是因为手术时没有能够获得间隙样切开或者是由于组织发生纤维增生尤其是切口位于巩膜深层。

共识调查:28%的专家会将房角切开术作为PCG的手术选择。26%的专家认为房角切开术是Sturge-Weber综合征的首选手术,14%的专家认为是葡萄膜炎性青光眼的首选手术。几乎所有的专科医生都采用直视下传统方法完成房角切开术。

(周 崎 译)

小梁切开术(Trabeculotomy)

与房角切开术(goniotomy)的术前准备类似,术前可以给予局部缩瞳剂(1%~2%毛果芸香碱)达到缩瞳和保护晶状体避免发生术中损伤;或者选择术中前房注射缩瞳剂(如1:100氯化乙酰胆碱, Miochol, 诺华眼科)。

传统小梁切开术(conventional trabeculotomy)(探针法probe)

由于需要结膜切开和巩膜瓣切开,应该选择颞侧或下方手术切口,可以保留上方无瘢痕区,以备将来手术。使用手术显微镜可以高度放大术中更精细部位(分辨和切开Schlemm管)。先做一个穿刺用于术中形成前房。传统术式需

要一些特殊的器械包括金属小梁切开刀(探针)(trabeculotome probe)。Schlemm管的精确定位很关键:外部标志是小梁带(trabecular band)与巩膜的连接处。先做成一个板层巩膜瓣,然后在角膜缘靠近灰线区做一个小的放射状切口,在显微镜高放大倍数下,缓慢和仔细地沿着切口壁加深切口定位 Schlemm 管。注意避免 Schlemm 管内壁穿孔并不慎进入前房。成功进入 Schlemm 管,常会伴有血和/或房水从 Schlemm 管切口端逆流。在使用小梁切开刀(探针)之前,用 6/0 尼龙线或聚丙烯线的线端轻柔地探通该开口,以确定它的开放性。如果刀(探针)不能轻易进入管内,应该将其退出并将外壁继续切开直至所有纤维被切断。可以通过小动作前后轻柔移动探针来确定其正确的位置:如果刀(探针)向前房扫动时,在角巩膜缘的角膜基质内会出现气泡,或可见虹膜基底部移动,则说明小梁切开刀(探针)很可能不在 Schlemm 管内,而是在角膜或前房内;如果小动作将探针后移时,其很容易后移,则说明小梁切开刀(探针)很可能不在 Schlemm 管内,而是在脉络膜上腔。

近来对于该传统技术做了许多改良。其一就是粘弹剂小梁切开术:在插入小梁切开刀(探针)进行小梁切开之前,用 Grieshaber 套管介入 Schlemm 管的每个开口,并注射少量透明质酸钠(Healon GV)使管的两端扩张将近 5mm。^[72] 当完成 Harms 小梁切开后,也可在小梁切口的边缘间注射少量粘弹剂,并使其保留在那里;这样做理论上可在术后早期保持小梁切口边缘处于分离状态。也可通过 iScience 微导管做更广泛 Schlemm 管的粘弹剂分离和粘弹剂扩张。

如果术中不能找到 Schlemm 管,只要手术是在上方完成,可以将手术改为小梁切除术(trabeculectomy)。在破坏小梁网之前,用无菌空气或粘弹剂加深前房(AC),可以避免刀(探针)损伤眼前节结构和晶状体。有可能会发生轻度到中度的前房积血,但通常是暂时的。应该紧密缝合巩膜瓣,以避免滤过泡形成或继发葡萄肿。穿刺切口应该缝合以避免渗漏。关闭结膜,结膜下注射甾体激素和抗生素,术毕包眼,术眼佩戴眼罩。患者需在术后第一天接受检查。术后一般需要继续使用局部抗生素直至复查。局部也应该使用甾体激素,需在几周内逐渐减量,避免眼内压力升高。患儿需在术后四至六周进行复查。

全周小梁切开术(缝线法/导管法 suture or catheter)

传统金属小梁切开刀(探针)切开近 1/3 的 Schlemm 管,环状小梁切开术作为一种替代方法,则使用较钝的缝线(如 6/0 聚丙烯缝线)或照明微导管 360 度切开 Schlemm 管(iTrack, iCath, iScience, Glaucolight)。无论是缝线还是导管,都是将其从 Schlemm 管切口一端穿入,穿行 360 度直至再次出现。然后轻柔地拉缝线或导管,像切乳酪的线一样切开小梁网进入前房,最后从术眼移除。但是,缝线或导管也许会在 Schlemm 管中会遇到障碍,不能做全 Schlemm 管插管和/或方向错误产生假道进入到脉络膜上腔、弹力膜下或前房内。与缝线法相

比,微导管的照明端可以更加容易监测其位置,而缝线法需要前房角镜来确定其在 Schlemm 管中的位置,以避免方向错误^[73]。如果缝线或导管遇到障碍,可以尝试几种策略通过。从 Schlemm 管反向入口进入,可能会在反方向上较顺利通过。从阻塞部位稍微退出一点,然后通过导管,注射少量粘弹剂,可以打开管腔而允许其通过。通过术眼减压或少许加压可以改变 Schlemm 管的张力而使其更易通过。如果在遇到阻塞前,导管已经达到近 180 度或更远的 Schlemm 管腔,可以在导管头部切断并使其外露,同时拉导管的两端可以在导管通过的范围将小梁网切开。对于方向错误的病例,可以回撤缝线或导管并从反方向插入。如果导管欲从 Schlemm 管进入集液(合)管,可以用镊子在假定的集液(合)开口从外部施加压力,试着更改缝线或导管方向,从而使导管保持在 Schlemm 管内。如果所有的尝试都失败了,可以用小梁切开刀(探针)进行传统小梁切开术,或者如果切口在上方,可以进行小梁切除术。

大多数传统小梁切开术的并发症主要与探针的位置和操作有关。由于手术不是在直视房角的情况下进行,眼前节损伤的风险较高,通常出现在角膜缘解剖变形和角膜雾状或混浊时。假道可以导致角膜后弹力层脱离、虹膜脱出、虹膜根部离断、睫状体脱离和晶状体半脱位。^[4, 39, 49, 74]血液经 Schlemm 管逆流会导致前房积血,但通常具有自限性。会出现短暂的低眼压,但如果不慎形成滤过泡或出现睫状体脱离,低眼压将会持续。滤过泡具有类似于小梁切除术滤过泡的危险,特别是当上睑不能很好覆盖时。手术创伤或低眼压也可能导致白内障的形成。对于全周小梁切开术,除了缝线方向错误外还有其他并发症的报道,包括 Sturge-Weber 综合征患儿的严重低眼压^[75]和严重持续的前房积血。^[56]

多次手术后的传统小梁切除术成功率和与前房角切开术相似。^[4, 7, 39, 67]比较前房角切开术与传统小梁切开术的研究发现,手术成功率更多的是由病情的严重程度和持续时间决定,而不是由手术技术决定。^[76]报告的全周小梁切开术后 1~4 年总体成功率约为 90%。^[54, 57, 77]Mendicino 等在一项回顾性比较研究中,提出传统小梁切开术的成功率比前房角切开术高,但前房角切开术组平均随访时间比传统小梁切开术组要长两倍多(9 年比 4 年)。^[77]某些种族的小梁切开术成功率较低,如印度^[78]和中东地区^[69, 79],因此这些地区会采用 CTT。据报道,在土耳其人群中,改良术式如粘弹剂小梁切开术比传统小梁切开术效果更佳。^[72, 80]小梁切开术的失败是由于小梁切开部位被瘢痕组织覆盖所致,这已在猴子中得到证实。^[81]

选择哪种房角术式,大部分受到角膜透明度以及术者经验和喜好的影响。角膜透明和混浊的条件下均可进行小梁切开术,这对于熟悉小梁切除术,但对前房角切开术经验较少的术者来说更加有利,并且全周小梁切开术可以通过一次手

术治疗 360 度房角。但是,小梁切开术创伤更大,会引起结膜瘢痕形成,即使对于有经验的手术医生,有时候也是有难度的手术,因为可能会找不到 Schlemm 管。

共识调查:对于小梁切开术,68% 专家采用传统刀(探针)小梁切开术,21% 采用全周小梁切开术(其中 15% 更喜欢使用照明微导管法,而 6% 采用缝线法)。小梁切开术采用上方术式的为 37%,颞侧术式为 19%,而下方术式为 8%。

41% 的专家选择小梁切开术治疗原发性先天性青光眼(PCG)(传统探针法 28%,全周小梁切开术 13%)。小梁切开术在以下情况被选作一线手术方式:Sturge-Weber 综合征 22%(传统探针法 17%,全周小梁切开术 5%);无虹膜青光眼 18%(传统探针法 15%,全周小梁切开术 3%)以及葡萄膜炎性青光眼 8%(传统探针法 8%,全周小梁切开术 0%)。

小梁切开-小梁切除联合手术(combined trabeculotomy-trabeculectomy, CTT)

CTT 手术术前准备与其他房角手术和小梁切除术类似。和小梁切除术一样,该手术可以采用或不用丝裂霉素(MMC)。小梁切开术和小梁切除术的手术要点同样也适用于联合术式。在进行小梁切开术后,用剪刀或咬切器在角膜缘切除一小块巩膜,延伸初始的 Schlemm 管切口。这样,巩膜切口会比通常小梁切除术的巩膜造口更靠后,容易导致虹膜嵌顿和出血。一种解决方法是在巩膜瓣下做一个更靠前的独立的巩膜切口。一项研究表明,CTT 联合深部巩膜切除术可以更容易找到 Schlemm 管。^[82]小梁切开术和小梁切除术章节提到的并发症同样也会发生在联合手术,另外由于手术步骤更复杂、时间更长,联合手术的并发症风险会比单独任何一种手术方法都高。

某些种族人群喜欢首选 CTT 术式,他们认为 CTT 术式只用一次手术就能够更成功地控制眼压,印度^[78, 83~86]及中东地区^[70, 87, 88]都有这方面报告。在一项印度最大的原发性先天性青光眼患儿连续病例研究中,360 名患儿,624 眼接受无丝裂霉素处理的 CTT 术后,一年后 85% 患儿眼压得到成功控制,六年后降至 58%。42% 患儿视力达到 $\geq 20/60$ 。^[86]

过去有报道显示,在巴勒斯坦阿拉伯人群中,经过多次房角手术的 PCG 患儿,与不用抗瘢痕药物处理的首选小梁切除术患儿相比,术后长期成功率欠佳(不用药物眼内压 $\leq 21\text{mmHg}$)。^[69]该作者随后进行的一项研究,将小梁切除术回顾性数据与前瞻性收集的 CTT 数据进行比较,两组均不接受抗瘢痕药物处理,随访 24 个月后结果显示:CTT 累积成功率达 93.5%,而小梁切除术仅达 72%。^[87]在相同人群中,类似随访结果显示小梁切开术仅有 51% 的累积成功率。^[69]

Debnath 等人在一项回顾性报道中表明,沙特阿拉伯患有“先天性青光眼”的患儿,接受小梁切开术治疗后,经过 11 个月的短期随访,得到类似欠佳的结果,累积成功率仅有 54%。在同一项研究中,无抗瘢痕药物处理的小梁切除术成功率达到 67%(未使用药物,全麻下眼内压 $\leq 16\text{mmHg}$)。^[79]但差异没有统计

学意义。在类似的沙特阿拉伯人群中,经10个月短期随访比较结果显示:经丝裂霉素处理的CTT手术成功率(眼内压 $\leq 21\text{mmHg}$),PCG患儿组达78%,而继发性青光眼组仅达45%。^[88]与Debnath研究人群类似的人群,使用抗瘢痕药物的CTT手术成功率,比小梁切开术和小梁切除术均高,这促使Mullaney等人提出“CTT优于单纯小梁切开术或小梁切除术”,但是,他们确实使用了丝裂霉素。在最大系列报道中,Al-Hazmi等人对沙特阿拉伯PCG患儿(820只眼)进行了回顾性研究,发现对于中度到重度病情,用丝裂霉素的CTT手术,眼压控制效果显著优于单纯小梁切开术,例如,对于中度病情,小梁切开术成功率达40%,而用丝裂霉素的CTT手术达80%。然而,小梁切开术存在一个显著的学习曲线,经过十余年学习,手术成功率可以从29%提高到82%。手术成功率与疾病严重程度之间存在明显的相关性。^[70]

在大量高加索PCG患儿(高加索71%,土耳其和阿拉伯29%)的回顾性研究中,比较了小梁切开术、小梁切除术和无抗瘢痕药物处理的CTT,术后中位数随访时间三年,结果显示三组术式成功率没有显著性差异。该研究作者提出手术成功率更多取决于疾病的严重程度,而不是手术方式。^[7]

近来在西非PCG患儿的一项研究发现CTT结果欠佳,术后六个月成功率83%,在一年内降至44%,成功率可能与当时疾病严重程度、种族影响和不使用抗瘢痕药物有关。^[89]当首次CTT控制青光眼失败时,使用丝裂霉素的小梁切除术可作为二次手术尝试。^[90, 91]或者,可以尝试GDD手术。

共识调查:14%专家选择CTT术式治疗PCG患儿。19%的专家会选择CTT治疗无虹膜症和Sturge-Weber综合征患儿。进行CTT手术的专家,41%会使用丝裂霉素,且多数采用以穹窿为基底的结膜瓣(51%)。

综上所述,在角膜透明以及术者经验和喜好允许的情况下,房角手术(前房角切开术和小梁切开术-传统法或全周法)是治疗PCG的一线方法。如果可以做房角手术,但是存在一些影响预后的不良因素,手术不易成功时,特别是疾病已到晚期或者就诊很晚的病例,应考虑尝试联合房角手术与小梁切除术,或尝试其他手术方式。文章报道继发性儿童青光眼房角手术的成功率总体上不如PCG。^[62, 92~96]对于有前房角发育不全(婴儿出现)^[97]的Sturge-Weber综合征病例和葡萄膜炎(如JIA)病例,可以考虑选择房角手术;有文章表明这些病例药物控制眼压的长期效果令人满意。^[98, 99]对于其他继发性青光眼,可以进行房角手术,但是即使多次尝试后,长期效果也有可能不成功。

(汪建涛 译)

小梁切除术(滤过手术)

1968年Cairns(卡尔恩斯)将小梁切除术用于治疗成人青光眼,^[100]也用于

治疗反复房角或其他手术失败的儿童青光眼。作为多次手术失败后才选用的治疗手段,最初的结果不理想,且并发症的发生率较高。^[101]但是,随后出现更多令人鼓舞的有关初次未增强的小梁切除术的报道,^[102, 103]报道显示它们术后的严重并发症也较少。小梁切除术的主要适应证是反复前房角手术失败者和大多数继发性儿童青光眼患者。小梁切除术的更多的适应证、优势、不足和不良预后因子见表2。

在某些病例下,由于过多的瘢痕化,小梁切除术无论是作为初始还是二期手术仍会失败。1991年,Miller和Rice发现,在手术时将 β 射线作为抗瘢痕剂,可延长小梁切除术的降眼压时间,和弥散型滤过泡的形成相关。^[104]在20世纪90年代,一些文章报道,后来引进的更好的抗瘢痕剂对抵抗儿童很强的伤口愈合反应有效,有些病例成功率有所提高,但是并发症,特别是和低眼压相关的并发症同样增多。而最近丝裂霉素C的术中应用以及手术技术的改良,提高了滤过泡的形态降低并发症发生率。^[105, 106]在难治性青光眼中,推荐使用抗瘢痕药物,通常选用比5-Fu抗瘢痕能力更强的丝裂霉素C。在儿童眼上行小梁切除术的方法有很多,小梁切除手术的手术技巧参见表3。为了提高成功率,术后需要使用局部甾体激素,3~4个月逐步减量。

小梁手术的并发症常见的有术后早期低眼压(浅前房、无前房、低眼压性黄斑病变、脉络膜渗出、脉络膜上腔出血)、以及晚期的滤过泡进行性变薄、包裹性滤过泡的形成、“滤过泡相关的风险”(滤过泡炎、眼内炎,慢性滤过泡漏)。^[17~19]一定要教育患者和看护人员,让他们知道有潜在的并发症,特别是“滤过泡相关的风险”,当出现滤过泡相关的感染的症状和体征时,要马上向眼科医生反映。其他并发症有:前房出血、虹膜嵌顿、晶状体脱位、晶状体损伤、白内障、玻璃体脱出、玻璃体出血、视网膜脱离和葡萄肿。

不使用抗瘢痕药物的小梁切除术的早期结果显示长期成功率低,只有30%~40%,特别是在多次手术失败后再行小梁切除术者。^[101]作为初始手术方法(即发病眼的首次手术)的效果较好。^[102, 103]有报道,应用丝裂霉素C,两年累积成功率为59%~90%,五年累积成功率为51%。

共识调查:在被调查的专家中,在行小梁切除术时,有81%使用抗瘢痕药物,65%做以穹隆部为基底的结膜瓣,27%安置可调整/可拆除缝线。17%的专家还在术中使用前房维持器。

对反复前房角手术失败的原发性先天性青光眼(PCG)患儿,62%的专家接下来会做小梁切除术。68%将小梁切除术作为青少年型开角青光眼(JOAG)的首选治疗;45%会作为AR异常和Peters异常的首选治疗。

表 2 小梁切除术

适应症	优势	劣势	不良预后因素	
小梁切除术	房角手术失败	- 通过以下方法,术后眼压可控: - 能调整或拆除的可拆除缝线 - 术后结膜下注射 5-Fu (50mg/ml 的 5-Fu 0.2~0.3ml), 在 EUA 时,滤过泡旁注射留体激素 - 抗瘢痕药的应用可获得较低的眼压,使混浊的角膜明显变清,从而避免角膜手术 - 很多手术医生有成人小梁切除术的经验	手术创伤更多,发生低眼压伴脉络膜渗出和出血的风险高于房角手术,特别是用丝裂霉素 C 时	无晶状体眼^[33~35]
	房角手术经验不够的术者	很多手术医生有成人小梁切除术的经验	薄壁和无血管的滤过泡有较大的眼内炎的风险	小于 1 岁者^[17, 164, 165]
	房角手术不太可能成功的患者(发现很早或很晚的 PCG 或已知成功率低的种族)		对无晶状体眼青光眼,即使应用丝裂霉素 C,手术效果也差	
	由于晚期视盘损害或需改善角膜透明度,所需的目标眼压很低			
	大部分继发性青光眼患者			

表3 小梁切除术(减少术中中和术后早期低眼压,促进后引流形成弥漫性滤过泡的技术方法)

手术步骤	手术要点/基本原理
角膜牵引缝线	● 暴露充分 ● 避免上直肌缝线出血
穹隆部为基底的结膜瓣	● 更清楚显示角巩膜缘解剖结构 ● 较易做巩膜瓣缝线 ● 不易形成瘢痕限制后引流
水下电凝	● 止血 ● 避免巩膜收缩
抗瘢痕剂	● 弥散、大范围应用以减少形成局限性无血管化滤过泡的风险
巩膜瓣	● 在使用抗瘢痕剂以前,首先要考虑好制作的巩膜瓣形状和范围,确保在巩膜瓣下使用 ● 向前分离至角膜避免虹膜、睫状体、玻璃体嵌顿 ● 后界正好位于角巩膜缘下 ● 大而厚[5mm×(3~4)mm] ● 缝线不容易像乳酪线那样有切割作用 ● 房水外流阻力较大 ● 短的放射状切口要够长,能反折巩膜瓣,行巩膜切除 ● 房水向后引流防止形成囊变滤过泡 ● 阀门效果预防低眼压
巩膜切开前预置巩膜瓣缝线	● 在球形状态下较易做缝线 ● 减少巩膜切除和周边虹膜切除后术中低眼压的持续时间 ● 巩膜瓣的后部边界做可拆除缝线,两端固定缝线 ● 可拆除缝线的线结埋在角膜内,既可长期保留,又可减少眼内炎的风险 ● 不用激光,在麻醉下可调整缝线或拆线
前房维持器穿刺切口	● 倾斜的周边长隧道(21G针头)减少无意的晶状体损伤风险、避免伤口渗漏,稳定灌注套管 ● 形成前房,维持术中眼压,预防术中脉络膜渗出和脉络膜上腔出血及减少虹膜切除时玻璃体脱出 ● 扎紧巩膜瓣缝线时,必须关闭,防止出现乳酪切割线样表现 ● 可用于估计通过巩膜瓣的流量,以确保巩膜瓣闭合足够紧
巩膜切除	● 小的巩膜咬切(500μm直径)增强术中术后房水流出量的控制,而且操作较快 ● 尽可能靠前以防止虹膜、睫状体和玻璃体嵌顿
闭合巩膜瓣	● 密闭缝合巩膜瓣对应用丝裂霉素C者尤其重要 ● 如需减少流量,可额外增加缝线
闭合穹隆部为基底的结膜瓣(或角膜缘为基底)	● 10-0尼龙缝线较可吸收缝线保持张力时间久、炎症反应轻 ● 可以采用边缘荷包状、角巩膜缘垂直褥式缝合,或改良的Wise技术^[166]以水密切口 ● 尼龙线头埋在结膜下以减少不适

续表

手术步骤	手术要点 / 基本原理
预防术后低眼压	● 短的放射状切开产生阀门效果，减少巩膜瓣侧面的渗漏 ● 水密缝合巩膜瓣，后期可调整或拆除缝线 ● 水密结膜闭合 ● 缝合穿刺口 ● 如果最大量缝合后流出速率仍高，或预期睫状体功能下降者（葡萄膜炎病例），可以将粘弹剂保留在前房 ● 前房注空气

（方爱武 译）

青光眼引流阀(GDD)

青光眼引流阀(也称为青光眼植入物 / 引流管和房水分流器)手术是儿童青光眼治疗手段的一个重要部分，特别是那些疾病不断进展的难治性青光眼患儿，也可以作为某些继发性儿童青光眼的首选手术方式。自从引入这些引流阀装置以来，儿童青光眼患者施行 GDD 手术的门槛已经有所降低。青光眼引流阀装置的适应证，优势和劣势见表 4。

Molteno 在 1973 年首先介绍了 GDD 在儿童中的应用。^[108] 各种 GDD 设计的相似之处在于皆有一个与储水池(引流盘)相连的管子将房水从前房分流到赤道部，但在植入物的材料、引流盘的表面积及是否有房水外流限制装置等

表 4 青光眼引流器

	适应证	优势	劣势
青光眼引流器	● 手术失败后(房角手术或小梁切除术)； ● 以下情况作为首选手术： ● 术者房角手术和 / 或小梁切除术经验有限 ● 房角手术效果不佳的患者（非常早期或晚期表现的患者，或已知成功率较低的种群） ● 继发性青光眼，如 Axenfeld Rieger 异常，Peters 异常，Struge-Weber 综合征，无虹膜，特别是无晶状体和葡萄膜炎性青光眼 ● 预期将来要行眼内手术特别是白内障手术的患者，因为与小梁切除术相比，它能更好地控制术后眼压	● 即使在使用抗瘢痕药物的小梁切除术失败之后，仍能有效长期降眼压 ● 最可能耐受将来的眼内手术（如穿透性角膜移植术，晶状体切割术，玻璃体切除术），因此是最适合这些情况的引流方法 ● 无晶状体青光眼患者能佩戴接触镜	● 不管使用何种植入物，并发症的发生率都较高 ● 为了防止低眼压做管道内外节制缝线导致引流管完全阻塞时，恢复期最长 ● 睫状体平部置管手术，需要玻璃体视网膜术者的帮助

方面,不同的 GDD 差异甚大。Ahmed 引流阀是一种常用的带房水外流限制装置的 GDD,它的引流盘内有一个调节房水外流,降低低眼压风险的“阀门”。Bearveldt 和 Molteno 引流器同属无房水外流限制装置的 GDD,因而术中要采取防止低眼压的措施。Molteno 和 Ahmed 两种 GDD 都有能用于幼小儿童的型号 [AhmedS3 型和 FP8 (96mm²) 和 MoltenoM1 型植入物 (引流盘直径 8mm)]。

目前世界上最常用于儿童的 GDD 是 Ahmed 引流阀 (184mm²) 和 Baerveldt 引流阀 (250mm² 和 350mm²),具体的型号选择取决于医生的喜好和病人眼部情况。可能的情况下,也推荐使用成人型号的植入物,可以利用盘表面积更大的优势。Ahmed 引流阀的引流盘有聚丙烯的和硅胶的两种。聚丙烯和硅胶 Ahmed 引流阀应用于儿童的比较研究显示,硅胶 Ahmed 引流阀 (FP7 或 FP8) 的长期控制眼压效果更好。这一结果提示,就提高眼压控制效果而言,Ahmed 引流阀的材料和设计可能比盘表面积更加重要。^[109, 110]

现在使用的 GDD 大多数为一个象限内放置。Baerveldt 植入物,建议把引流盘放在直肌之后,以防引流盘前移。对无虹膜症患者,由于角巩膜缘区域干细胞不足,尽量不要做角巩膜缘结膜切口。依据临床情况,引流管可置于前房内,睫状沟或睫状体平部。引流管放置的位置及疾病诊断决定了引流管的长度。对于引流管放在睫状沟或睫状体平部的方式,保留的引流管长度要保证能够观察是否管口有虹膜或玻璃体堵塞。对于无虹膜患者,引流管应较短并朝着离开晶状体的方向斜向插入前房,以避免晶状体损伤和降低角膜内皮细胞丢失的风险。^[111]对葡萄膜炎患者,可以保留较长的引流管,便于在术后低眼压发生时管口被堵塞。这也可以降低进行性的周边虹膜前粘连导致的管口堵塞或嵌顿的风险。

盘周包裹是 GDD 手术失败的主要原因,大多数患者不得不重新开始使用局部药物。在关于成人研究结果的文献中,前瞻性随机对照研究显示,平均随访仅仅 1 年,在眼压控制、使用降眼压数量及并发症等方面,GDD 植入术中使用丝裂霉素 C 并未显示出优势,这个结论支持回顾性研究的结果。^[112~114]然而,在儿童患者中,丝裂霉素 C 的作用至今还不肯定。一项 31 只婴儿眼的回顾性研究显示,Ahmed 引流阀植入联合使用丝裂霉素 C,随访 2 年预后更差。然而,这个结论可能是因为用和不用丝裂霉素 C 两组间的基础诊断和术前干预次数 (手术或二极管激光) 的选择性偏倚所导致的。^[125]另一项只有 19 眼的较小的、回顾性非随机研究结果显示,Ahmed 阀植入治疗无晶状体青光眼时,用和不用丝裂霉素在眼压控制方面没有明显差别。^[115]一项前瞻性随机研究比较了 1.25mg 贝伐单抗组与使用 3 分钟 0.4mg/ml 的大剂量丝裂霉素 C 组和不处理组 3 组 (每组 20 眼) 植入 Ahmed 引流阀患者的临床效果,结果显示术后 1 年,处理组的成功率有提高 (贝伐单抗组 80%、丝裂霉素组 90%、不处理组 60%)。^[116]术后两年,

Ahemd 没有辅助治疗组有 2 眼 (10%) 发生管腔暴露, 贝伐单抗组有 0 眼 (0%), 而联合丝裂霉素 C 的 Ahemd 组有 4 眼 (20%), 其中有 1 眼视力降至光感并且发生眼球萎缩。丝裂霉素 C 组另一只眼因“视神经萎缩”导致视力降至光感。

在很多儿童青光眼患者中, GDD 的长期眼压控制效果最佳, 但同时手术并发症发生率相当高, 甚至比成年人还要高, 这些并发症主要与低眼压和引流管本身相关。^[20, 22, 25, 27, 117~120] 与低眼压相关的并发症包括浅前房或无前房、低眼压黄斑病变、脉络膜渗漏、脉络膜上腔出血和眼球癆。晶状体与角膜接触可以导致白内障和角膜内皮失代偿。在牛眼, 由于巩膜硬度的降低, 较易发生引流管入口处管周渗漏, 术眼更易发生低眼压相关的各种并发症; 即使使用有阀门的引流器, 也很容易导致脉络膜渗漏和脉络膜上腔出血继发并发症。^[24, 121~123] 因此必须改进手术技巧防止发生术中、术后低眼压 (见表 5)。引流管相关的并发症包括引流管侵蚀、堵塞、移位与角膜、虹膜和晶状体的接触。文献报告, 一旦发生这些并发症, 两岁以下儿童的再手术率很高。^[22] 在眼压正常化的过程中或者因引流盘的固定欠佳, 皆可发生引流管的前移。眼压控制不良眼球扩大及过度的愈合或瘢痕化反应导致的收缩牵引可能导致引流管的后移。接触角膜可导致角膜内皮失代偿,^[124] 接触虹膜 (摩擦) 可导致虹膜炎和瞳孔异位。对儿童患者, 还应考虑眼球运动障碍及斜视的问题。^[125]

有几项研究报告, 平均随访 2 年或 2 年以下, 各种 GDD 手术的成功率在 80% 左右。^[20, 110, 126, 127] 随着术后随访时间的延长, 手术成功率下降至 50% 左。^[22, 23, 128, 129] 手术成功率似乎不受使用的植入物类型影响。^[130] 植入物种类的选择主要取决于可用性、手术医生的经验和每个患者病情的特殊情况。所有研究结果都显示, 随着术后随访时间的延长, 手术成功率会进行性降低, 会需要使用辅助药物。

共识调查: 尽管 92% 的专家认为儿童青光眼患者需要应用较好的引流器装置, 大多数专家使用 Ahmed 引流阀 (63%), 其次是 Baerveldt 植入物 (41%), 其中 15% 的专家赞成同时使用抗瘢痕药物。除了以下几种特殊情况如角膜已经失代偿或具有较高的失代偿风险、极度浅前房或前房消失或需要同时进行玻璃体视网膜手术等以外, 多数手术医生喜欢将引流管放在前房。

对于儿童白内障摘术后的青光眼, 44% 的专家选择将引流器植入术 (GDD) 作为首选手术; 而对于葡萄膜炎性青光眼, 30% 的专家选择 GDD。对于小梁切除术后失败的青光眼, 82% 的专家将 GDD 手术作为再次手术的术式选择; 而对于房角手术后失败的患者, 53% 的专家会选择 GDD。

睫状体破坏性手术

传统的做法是将睫状体破坏性手术特别是睫状体冷冻术留给那些因严重

表 5 青光眼引流器手术并发症的预防

并发症	预防措施
引流管前移	● 紧密缝合引流盘和引流管减少引流管移动 ● 在直肌后放置 Baerveldt 引流盘
引流管后移	● 紧密缝合引流盘和引流管 ● 避免引流管过短
角膜失代偿	● 置管应尽可能放置于前房的后部，远离角膜 ● 避免插入前房的管腔过长
术中或术后低眼压	● AC 维持器 ● 较长的、偏紧的角巩膜缘隧道切口（如，因为巩膜是有弹性的，25G 的针头通常就可满足插管的需要） ● 在无阀 GDD 管腔内安置支架（如，3/0 supramid 缝线） ● 在无阀 GDD 的管腔外用可吸收缝线结扎（如，6/0 可吸收线）且在缝线前安置 Sherwood 减压口 ● 手术结束时在 AC 内打入黏弹剂或气体 ● 两步法植入^[171, 172, 168]
管道阻塞	● 无晶状体病例行前房或者睫状沟置管时，要确保前房内没有玻璃体且以后没有玻璃体脱入前房的可能性，否则要考虑玻璃体切除术 ● 睫状体平部置管时要行广泛的后部玻璃体切除 ● 积极抗炎治疗 ● 葡萄膜炎患者保留较长的引流管——降低周边虹膜前粘连导致的虹膜相关的阻塞风险
引流管侵蚀	● 进入前房的巩膜隧道在角巩膜缘或尽可能位于角巩膜缘后——避免形成更可能被侵蚀的角膜隧道 ● 引流管应斜行插入而非 90 度插入眼内，后者可能造成插入点形成管腔折点 ● 移植贴片：引流管全长覆盖巩膜，角膜及其他组织（如，心包膜） ● 缝合结膜时应避免角巩膜缘区域的结膜张力过高，有时可能需要结膜减张切口和结膜前移措施。 ● 下方置管时要确保下眼睑能覆盖管腔入口

的手术并发症导致手术预后极差而富有挑战性的顽固性青光眼患者。^[131] 现在，睫状体冷冻术已基本上被激光睫状体光凝术取代，后者的破坏性较轻。由于病人的耐受性较好和术后的并发症较少，与 Nd:YAG 激光相比，经巩膜二极管激光（810nm）睫状体光凝术越来越流行。^[132, 133] 经巩膜二极管激光治疗需要对被治疗眼穿透照明以确保激射点的准确（牛眼的表面标记往往已经发生了变形）。还要强调的是治疗时要避开有色素沉着或出血或巩膜变薄的区域以防巩膜穿孔，在牛眼有过类似的报告。^[134] 内窥镜二极管激光进一步优化了睫状体光凝手术，能够精确激射睫状突，但这种治疗需要采取眼内途经。^[135] 睫状体破坏性手术的适应证，优势和劣势请参见表 6。

表 6 睫状体破坏术

适应证	优势	劣势
睫状体破坏术 ● 失明且疼痛的眼 ● 潜在视力低下 ● 手术预后差 ● 其他手术困难很大或无法完成，如，严重的瘢痕化结膜或者严重的眼畸形 ● 辅助其他手术，即：引流器植入术的高压期；引流管失败；经内窥镜行玻璃体切除或晶状体摘除时；移植手术后 ● 作为临时措施，如，急性眼压升高，或者不能再做其他更明确的手术，如，对侧眼做了大手术	● 手术时间短，恢复快 ● 短期效果好 ● 操作简便 ● 在其他手术风险较高时，特别是独眼患者，很适用 ● 经内窥镜的二极管激光睫状体光凝能确保精确的治疗，避免巩膜穿孔的风险	● 随着睫状体的恢复，> 50% 的病例通常需要重复治疗 ● 多数患者还需要药物治疗 ● 眼压控制比滤过性手术差 ● 多次重复治疗有导致眼球萎缩的风险 ● 经内窥镜的二极管激光睫状体光凝是内眼手术，具有眼内感染和白内障形成的风险 ● 可能影响将来的青光眼引流器植入手术 ● 房水分泌不足导致的慢性低眼压，或者由于对血房水屏障的影响导致的纤维化性失败 ● 激光射击部位巩膜的变薄可能导致将来的缝合和置管困难 ● 加重炎症，可能加快白内障的形成

经巩膜二极管激光睫状体光凝术的并发症包括：低眼压、严重的葡萄膜炎、眼球癆、结膜灼伤、葡萄膜炎、巩膜软化、白内障、视网膜脱离及视力丧失。视力丧失的发生率高达 18%，文献报告大多数发生在接受过 2 次或以上治疗或治疗前视力已经很差的眼。^[133, 136~138]

文献报告当激光能量为 74~113J 时，经巩膜睫状体光凝术联合药物治疗的中短期成功率在 50% 以上，^[136, 137]再治疗率为 33%~37%。^[137, 138]内窥镜二极管激光光凝术结果类似，但再治疗率较低。^[135, 139]kirwan 等进行的最大的系列研究报告显示，与其他的继发性青光眼相比，无晶状体眼治疗后的降眼压效果更加持久；然而，9% (3/34) 的无晶状体眼治疗后发生视网膜脱离，^[137]内窥镜二极管激光光凝术的结果类似 (6%)。^[139]

总而言之，经巩膜途径的二极管激光睫状体光凝术很难做到精确量化，长期成功率较低，经常需要再次治疗和继续药物治疗，也可能会发生威胁视力的并发症。大多数临床医生都把睫状体光凝术视为其他各种治疗失败后的最后治疗手段，但也有的人提议将它置于整个青光眼治疗体系的早期阶段，光凝失败后再做 GDD 手术。

共识调查: 78% 的专家偏向经巩膜二极管激光 (31% 建议使用穿透照明), 21% 的专家偏向选用内窥镜途经。当其他各种治疗都失败后, 95% 的专家会求助于睫状体破坏性手术。

对于已经失明而且疼痛难忍的青光眼, 诸如 *sturge-Weber* 综合征和无晶状体眼等术后低眼压风险极高的病例, 或作为其他手术前临时性处置, 15% 的专家可能会把睫状体破坏性手术作为首选治疗。

(周和政 译)

其他青光眼手术方法

已有一些关于非穿透手术用于儿童青光眼或 CG 成人患者的报告。这些研究报告提示, 由于这种手术术后滤过过度、术后早期低眼压的发生率较低, 且不会出现无血管的薄壁滤过泡, 可用于替代小梁切除术。尽管在手术风险方面占据优势, 但这种手术在巩膜较薄的牛眼上具有一定的技术挑战性, 因此目前尚未被广泛接受。

最初的结果来自一项对 12 只眼施行深层巩膜切除术的小型系列研究, 其中 9 眼是第一次手术, 手术成功率达到 75%, 没有严重的并发症, 但观察时间很短, 只有 10 个月。^[140] 与这些研究相反的是 Lüke 等的系列研究, 该研究强调了在牛眼行深层巩膜切除术的风险很高, 因为眼球的巩膜薄, 角巩缘和 Schlemm 管的位置变异。^[141] 最近一项 43 眼、平均随访近 2 年的研究结果显示, 30% (13 眼) 需要转换成小梁切除术。这项系列研究显示, 本组单次非穿透手术 (不用抗瘢痕药物) 的总体成功率 (包括药物治疗) 为 58% (43 眼中 25 眼成功)。^[142] 沙特阿拉伯的一项大型系列研究, 143 只眼接受首次深巩膜切除联合 MMC (0.2mg/ml), 成功率较高, 没有发生大的并发症。术后 35.8 个月时, 该组总体成功率达到 86% 但近 50% 手术眼中发生巨大的穿孔需要转换成“穿透性深层巩膜切除术”。74 只术中未发生巨大穿孔的手术眼的总体成功率为 82.4%。^[143]

为了改良深层巩膜切除术, 提高其在这些眼的安全性和有效性, Feusier 等^[144] 提出一种深层巩膜切除和小梁切除联合手术, 可以形成一个受术后纤维化影响更小的巩膜内滤过泡, 增加手术的长期成功率。一项包括 35 眼的单一手术医生完成手术的系列研究显示, 深层巩膜切除联合小梁切除术后 9 年的完全成功率和条件成功率分别为 52.3% 和 70.6%。研究对象中包括 PCG, 继发性 and 青少年性青光眼, 研究结果还提示有既往青光眼手术史或晚期青光眼者术后发生威胁视力的并发症的风险较高。

另一项在中东地区完成的系列研究, 在一个小样本的先天性青光眼患儿比较粘小管切开术和常规小梁切开术的效果, 发现术后平均随访一年两组的疗效

相同。^[145]当然,这种手术的学习曲线较陡,也需要有长期的结果。

文献介绍了多种应用于成人的其他青光眼手术方法,包括脉络膜上腔分流器(SOLX, Cypass)、粘小管成形术和小梁去除术(如小梁消融术)。小梁消融术,也称“内路小梁切除术”,是用一种一次性使用的高频电凝手柄去除 Schlemm 管内壁。与房角切开术相似,手柄经颞侧角膜进入前房,跨过晶状体治疗对侧的前房角,因而必须要能够清晰地看见前房角结构。虽然有些研究中包括了儿童病例,但目前还没有关于这种手术治疗儿童患者的结果的报告正式发表。^[146]这些方法以及目前一些新的微创青光眼手术如小梁网旁路分流术(例如: iStent, Hydrus)和经巩膜分流术(Aquesys Xen)的疗效和安全性尚需进一步研究,才能将其应用于儿童。

视觉康复

为了最大程度提高视觉潜力,如果存在屈光不正或弱视,在控制眼压的同时必须要予以矫正并进行弱视治疗。对于那些存在明显视觉损害的儿童,低视力辅助器可能会有帮助,并对病情进行进一步的评估。

随访

值得注意的是,即使眼压长期得到良好的控制,儿童青光眼也可能在任何阶段复发。成功施行前房角切开术后,每年大约 2%~3% 的术眼,30 年内 20% 的术眼复发。^[142]在婴幼儿期间需要多次行前房角切开术的患儿比仅进行一次手术就能良好控制的患儿更可能复发。此外,即使术后多年随访病情稳定,严重威胁视功能的并发症亦随时可能发生。^[147]因此,终身随访非常必要。

青光眼手术联合其他手术

抗青光眼手术联合其他眼部手术可能会增加手术的风险,也使得结果更难预测。因此必须权衡手术需求、成功率和重复或延长麻醉时间的利弊。术前务必要仔细计划手术步骤,充分考虑每种手术对另一种手术的影响。联合手术需要有儿童白内障、儿童角膜病或玻璃体视网膜疾病经验的同行的团结合作。

一项 20 只婴儿眼(手术时平均年龄 11.7 个月)的回顾性研究中,患儿均接受 Ahmed 引流阀植入联合穿透性角膜移植术,结果表明联合手术的远期成功率较低且并发症的发生率较高。术后 48 个月随访结果提示只有 33% 的术眼眼内压控制在 21mmHg 以下,角膜植片的存活率仅为 17%。该研究中术眼感染风险

较高,6只眼发生感染性角膜溃疡(30%)、2只眼发生眼内炎(10%),其中1只眼是角膜溃疡引起的,另1只眼是由于引流管侵蚀导致眼内炎。^[148]

如果需要多种手术,大多数参加共识调查的专科医生(86%)倾向于分次手术而不是联合同时手术。

晶状体手术与青光眼

当考虑行青光眼手术时,要注意晶状体状态,是否可能会需要做任何与晶状体相关的手术。二者的发病机制可能具有相关性,因为像白内障和青光眼可能是同一种疾病表型的一部分,如Lowe综合征、先天性风疹、无虹膜和永存胚胎血管。青光眼也可继发于白内障摘除术或晶状体半脱位(见第8和第10章)。表现不同决定晶状体摘除和/或青光眼手术是否需要或何时进行,但处理任何一种疾病时都应该考虑另外一种,一般建议行单独的青青光眼手术,而不是进行联合手术,以减少手术风险。

角膜手术对儿童青光眼的影响

与晶状体一样,儿童角膜病变与青光眼之间也存在密切关系。角膜病变和青光眼可能在一些原发性疾病中同时存在,或是相继出现,或是各自手术的并发症。角膜透明度主要受眼压影响,所以我们建议在进行角膜手术前降低眼内压。成功的青光眼手术可能会延迟或避免角膜移植手术。如果考虑进行角膜手术,在条件允许的情况下,应该首先控制好眼压。

一般情况下,穿透性角膜移植术在儿童青光眼中疗效差,尤其是在年幼患儿中疗效更差。^[149~152]后弹力膜剥除角膜内皮移植术(DSEK)、后弹力层剥除自动板层角膜内皮移植术(DSAEK)和后弹力层角膜内皮移植术(DMEK)可能是较为安全的手术,但仍需要进一步研。^[153~155]对于既往有小梁切除术病史的眼球,最好避免以上新型手术,因为角膜手术中需在前房注入空气使植片贴附于角膜后表面,而已经做过小梁切除术的眼球存在巩膜滤过通道,空气可以通过巩膜通道进入滤过泡,并导致滤过泡破裂。由于放在前房的引流管与角膜植片距离较近,尤其是在小眼球患者中,引流管也会影响DSEK手术的结果。这些病例,为了保护角膜和角膜植片不与引流管相接触,可以通过睫状体平坦部植入引流管。但是这种操作需要术中晶状体切割术,并进行彻底玻璃体切除术,以防止引流管被玻璃体阻塞。在有角膜植片存在的情况下,任何手术包括经巩膜二极激光,均需要短期使用强效甾类激素,以减少角膜移植排斥反应的风险。

手术失败后的选择

房角手术失败(房角切开术和传统小梁切开术)

可选择的治疗方法:

1. 再次行房角手术

- 如果第一次手术有部分效果
- 对于有希望的病例可重复至3次
- 可重复房角手术并联合小梁切除术(CTT)
- 前房角切开术或传统小梁切开术后,由于缝线或微导管可能会进入前房,故不建议再施行全周小梁切开术。

2. 小梁切除术($\pm$ 抗瘢痕药物)。

3. 植入青光眼引流器装置。

共识调查:房角手术失败后,51%的专家选择重复进行房角手术(取决于患者对第一次手术的反应、患者年龄和青光眼的严重程度),22%的专家选择进行小梁切除术,15%的专家选择植入青光眼引流阀植入手术。

小梁切开-小梁切除联合手术失败

可选择的治疗方法:

1. 滤过泡针刺分离术。

2. 小梁切除术(联合使用抗代谢药物)。

3. 采用青光眼引流阀植入手术。

共识调查:47%的专家选择采用青光眼引流阀植入手术,18%的专家选择小梁切除术联合使用抗瘢痕药物,18%的专家选择施行滤过泡针刺分离术。

小梁切除术失败

可选择的治疗方法:

1. 如果滤过泡结构适合,巩膜通路通畅,可施行滤过泡针刺分离术联合使用抗瘢痕药物。

2. 重复小梁切除术联合使用抗瘢痕药物。

3. 采用青光眼引流阀植入手术。

共识调查:47%的专家建议采用青光眼引流阀植入手术,12%的专家建议再次行小梁切除术联合使用抗瘢痕药物,28%的专家建议施行滤过泡针刺分离术。

青光眼引流阀植入手术失败

引流盘纤维化、瘢痕化、被包裹

可选择的处理方法：

1. 植入第二个青光眼引流器(±抗瘢痕药物)，不必取出第一次植入的引流器。^[26, 156, 157]
2. 滤过泡针刺分离术联合使用抗瘢痕药物。
3. 切除瘢痕包裹(±抗瘢痕药物)。
4. 睫状体破坏手术。^[156]

共识调查：专家对于 GDD 植入失败后的下一步处理方式的选择意见非常均匀：26% 的专家选择施行睫状体破坏手术，26% 的专家选择修补 GDD(切除瘢痕包裹±抗瘢痕药物)，23% 的专家选择植入第二个青光眼引流装置。只有 9% 的专家采用滤过泡针刺分离术。

引流管堵塞

处理方法取决于引流管阻塞的原因：

1. 冲洗引流管。
2. 前房冲洗。
3. 玻璃体切除术。
4. 虹膜切除术。
5. 折断 Ahmed 中的硅胶阀。

引流管后退移位

可选择的处理方法：

1. 引流管复位。
2. 使用血管导管材料^[158]或者用商用延长管延长引流管，并且要固定好以防移位^[159]或自发脱落。^[160]
3. 植入第二个青光眼引流器(±抗瘢痕药物)。
4. 睫状体破坏手术。

儿童青光眼手术

下列情况的具体手术方法，在本书的有关部分章节已经讨论过。根据青光眼的类型，我们列举了参加调查的国际青光眼专家的一线手术选择。

原发性先天性青光眼手术治疗

共识调查：

- | | |
|--------------------|-----|
| ● 房角切开术 | 28% |
| ● 小梁切开术(探针) | 28% |
| ● 全周小梁切开术 | 13% |
| ● 小梁切开联合小梁切除术(CTT) | 14% |
| ● 小梁切除术 | 1% |
| ● 青光眼引流阀植入术(GDD) | 1% |
| ● 其他 | 15% |

小儿眼科医师和青光眼专科医生的意见没有明显差别。

选择何种手术方式受到多种复杂因素的影响,其中包括:手术培训、地理位置、就诊时青光眼的严重程度以及手术是否损害结膜。

继发性青光眼的手术治疗

葡萄膜炎性青光眼

共识调查：

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| ● 青光眼引流阀植入手术(GDD) | 30% |
| ● 小梁切除术 | 26% |
| ● 房角手术 | 22% (房角切开术(14%)> 小梁切开术(8%)) |
| ● 小梁切开联合小梁切除术(CTT) | 9% |
| ● 其他 | 13% |

33%的专家选择施行房角分离术,85%的专家建议在围手术期全身使用免疫抑制药物。

白内障术后继发青光眼

共识调查：

- | | |
|--------------------|---------------------------|
| ● 青光眼引流阀植入手术(GDD) | 44% |
| ● 小梁切除术 | 21% |
| ● 房角手术 | 19% (小梁切开术>房角切开术>全周小梁切开术) |
| ● 小梁切开联合小梁切除术(CTT) | 6% |
| ● 其他 | 10% |

Sturge-Weber 综合征

共识调查:

年龄 < 3 岁的儿童:

- 房角手术 48% (房角切开术 (26%) > 小梁切开术 (17%) > 全周小梁切开术 (5%))
- 小梁切开联合小梁切除术 (CTT) 19%
- 小梁切除术 8%
- 青光眼引流阀植入手术 (GDD) 8%
- 其他 17%

年龄 > 3 岁的儿童:

- 青光眼引流阀植入手术 (GDD) 32%
- 小梁切除术 24%
- 房角手术 15% (小梁切开术 (9%) > 房角切开术 (3%) = 全周小梁切开术)
- 小梁切开联合小梁切除术 (CTT) 15%
- 其他 14%

81% 的专家选择采取特殊预防措施以减少 Sturge-Weber 综合征患儿的手术并发症。

无虹膜症并发青光眼

共识调查:

开角型:

- 房角手术 31% (小梁切开术 (15%) > 房角切开术 (13%) > 全周小梁切开术 (3%))
- 青光眼引流阀植入手术 (GDD) 26%
- 小梁切开联合小梁切除术 (CTT) 19%
- 小梁切除术 12%
- 其他 12%

闭角型:

- 青光眼引流阀植入手术 (GDD) 37%
- 小梁切除术 28%
- 房角手术 14% (房角切开术 (7%) = 小梁切开术 (7%) > 全周小梁切开术 (0%))
- 小梁切开联合小梁切除术 (CTT) 13%
- 其他 8%

54% 的专家会采取特殊预防措施来减少无虹膜症患儿的手术并发症。共识小组的主要担心是晶状体的损害。许多手术医生会在手术过程中使用粘弹剂或前房维持器。

青光眼引流器植入手术需要准确放置引流管(个别手术医生建议倾斜放置引流管),以避免损伤晶状体并且减少角膜内皮细胞的丢失。

(朱益华 译)

参考文献

1. Khaw PT, Freedman S, Gandolfi S. Management of congenital glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8: 81-85.
2. Aponte EP, Diehl N, Mohney BG. Medical and surgical outcomes in childhood glaucoma: a population-based study. *J AAPOS* 2011; 15: 263-267.
3. Ou Y, Caprioli J. Surgical management of pediatric glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2012; 50: 157-172.
4. McPherson SD, Jr., McFarland D. External trabeculotomy for developmental glaucoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 302-305.
5. Inaba Z. Long-term results of trabeculectomy in the Japanese: an analysis by life-table method. *Jpn J Ophthalmol* 1982; 26: 361-373.
6. Broadway DC, Grierson I, Hitchings RA. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 805-818.
7. Dietlein TS, Jacobi PC, Krieglstein GK. Prognosis of primary ab externo surgery for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 317-322.
8. Khaw PT, Narita A, Rice N. The developmental glaucomas. In: Easty DL, Sparrow JM (Eds.), *Oxford textbook of ophthalmology*, Oxford: Oxford University Press 1999, pp. 92-110.
9. Khaw PT, Fraser S, Papadopoulos M, et al. The childhood glaucomas: assessment. In: Hitchings RA (Ed.), *Glaucoma*. London: BMJ Books 2000: 171-182.
10. Khaw PT, Fraser S, Papadopoulos M, et al. The childhood glaucomas: management. In: Hitchings RA (Ed.), *Glaucoma*. London: BMJ Books 2000, pp. 183-195.
11. Papadopoulos M, Khaw PT. Childhood glaucoma. In: Taylor D, Hoyt CS (Eds.), *Pediatric ophthalmology and strabismus*. 3rd ed. London/New York: Elsevier Saunders 2005, pp. 458-471.
12. Papadopoulos M, Khaw PT. Goniotomy and Trabeculectomy. In: Shaarawy T, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG (Eds.), *Glaucoma*. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2009, pp. 493-499.
13. Mandal AK, Netland PA. Initial surgical treatment of congenital glaucoma. In: Mandal AK, Netland PA (Eds.), *The pediatric glaucomas*. Philadelphia, PA: Elsevier Butterworth Heinemann 2006, pp. 65-75.
14. Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD, et al. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2014-2021.
15. Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons B, et al. Impact of Age, Diagnosis, and History of Glaucoma Surgery on Outcomes in Pediatric Patients Treated With Latanoprost. *J Glaucoma* 2013 Mar 20; doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d4fb9. [Advanced online publication].

16. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK, 2nd. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91: 1242-1246.
17. Susanna R Jr, Oltrogge EW, Carani JC, Nicoletta MT. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy in congenital and developmental glaucomas. *J Glaucoma* 1995; 4: 151-157.
18. Freedman SF, McCormick K, Cox TA. Mitomycin C-augmented trabeculectomy with postoperative wound modulation in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1999; 3: 117-124.
19. Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology* 2000; 107: 422-429.
20. Fellenbaum PS, Sidoti PA, Heuer DK, et al. Experience with the Baerveldt implant in young patients with complicated glaucomas. *J Glaucoma* 1995; 4: 91-97.
21. Cunliffe IA, Molteno AC. Long-term follow-up of Molteno drains used in the treatment of glaucoma presenting in childhood. *Eye (Lond)* 1998; 12 (Pt 3a):379-385.
22. Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with Mitomycin-C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 994-1000.
23. van Overdam KA, de Faber JT, Lemij HG, de Waard PW. Baerveldt glaucoma implant in paediatric patients. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 328-332.
24. O'Malley Schotthoefer E, Yanovitch TL, Freedman SF. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucomas: I. Long-term outcomes. *J AAPOS* 2008; 12: 33-39.
25. Al-Mobarak F, Khan AO. Two-year survival of Ahmed valve implantation in the first 2 years of life with and without intraoperative mitomycin-C. *Ophthalmology* 2009; 116: 1862-1865.
26. Ou Y, Yu F, Law SK, et al. Outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in children with primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1436-1441.
27. Nassiri N, Nouri-Mahdavi K, Coleman A. Ahmed glaucoma valve in children: A review. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2011; 25: 317-327.
28. Beck AD. Primary congenital glaucoma in the developing world. *Ophthalmology* 2011; 118: 229-230.
29. Moore DB, Tomkins O, Ben-Zion I. A review of primary congenital glaucoma in the developing world. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 278-285.
30. Khitri MR, Mills MD, Ying GS, et al. Visual acuity outcomes in pediatric glaucomas. *J AAPOS* 2012; 16: 376-381.
31. Zhang XL, Du SL, Ge J, et al. [Quality of life in patients with primary congenital glaucoma following antiglaucoma surgical management]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009; 45: 514-521.
32. Dada T, Aggarwal A, Bali SJ, et al. Caregiver burden assessment in primary congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 324-328.
33. Beck AD, Wilson WR, Lynch MG, et al. Trabeculectomy with adjunctive mitomycin C in pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 648-657.
34. Azuara-Blanco A, Wilson RP, Spaeth GL, et al. Filtration procedures supplemented with mitomycin C in the management of childhood glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 151-156.
35. Mandal AK, Bagga H, Nutheti R, et al. Trabeculectomy with or without mitomycin-C for paediatric glaucoma in aphakia and pseudophakia following congenital cataract surgery. *Eye (Lond)* 2003; 17: 53-62.
36. Haas JS. End results of treatment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1955; 59: 333-341.
37. Lister A. The prognosis in congenital glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1966; 86: 5-18.
38. Walton DS. Primary congenital open-angle glaucoma. In: Chandler PA, Grant WM, Epstein DL (Eds.), *Chandler and Grant's Glaucoma*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1979, pp. 329-343.
39. Akimoto M, Tanihara H, Negi A, Nagata M. Surgical results of trabeculotomy ab externo for developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1540-1544.

40. Morin JD, Merin S, Sheppard RW. Primary congenital glaucoma – a survey. *Can J Ophthalmol* 1974; 9: 17-28.
41. Shaffer RN. Prognosis of goniotomy in primary infantile glaucoma (trabeculodysgenesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80: 321-325.
42. Russell-Eggitt IM, Rice NS, Jay B, Wyse RK. Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye (Lond)* 1992; 6: 197-200.
43. De Vincentiis C. Incisione dell'angolo irideo nel glaucoma. *Ann di Ottal* 1893; 22: 540-542.
44. Barkan O. A new operation for chronic glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1936; 19: 951-966.
45. Barkan O. Operation for congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 552-568.
46. Smith R. A new technique for opening the canal of Schlemm. Preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1960; 44: 370-373.
47. Burian HM. A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma. With description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo). *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 1187-1192.
48. Allen L, Burian HM. Trabeculotomy ab externo. A new glaucoma operation: technique and results of experimental surgery. *Am J Ophthalmol* 1962; 53: 19-26.
49. Harms H, Dannheim R. Epicritical consideration of 300 cases of trabeculotomy 'ab externo'. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1969; 89: 491-499.
50. Joos KM, Alward WL, Folberg R. Experimental endoscopic goniotomy. A potential treatment for primary infantile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1066-1070.
51. Medow NB, Sauer HL. Endoscopic goniotomy for congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 258-259.
52. Joos KM, Shen JH. An ocular endoscope enables a goniotomy despite a cloudy cornea. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 134-135.
53. Kulkarni SV, Damji KF, Fournier AV, et al. Endoscopic goniotomy: early clinical experience in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19: 264-269.
54. Beck AD, Lynch MG. 360 degrees trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1200-1202.
55. Sarkisian SR, Jr. An illuminated microcatheter for 360-degree trabeculotomy [corrected] in congenital glaucoma: a retrospective case series. *J AAPOS* 2010; 14: 412-416.
56. Beck AD, Lynn MJ, Crandall J, Mobin-Uddin O. Surgical outcomes with 360-degree suture trabeculotomy in poor-prognosis primary congenital glaucoma and glaucoma associated with congenital anomalies or cataract surgery. *J AAPOS* 2011; 15: 54-58.
57. Girkin CA, Rhodes L, McGwin G, et al. Goniotomy versus circumferential trabeculotomy with an illuminated microcatheter in congenital glaucoma. *J AAPOS* 2012; 16: 424-427.
58. Maul E, Strozzi L, Munoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 667-673.
59. Litinsky SM, Shaffer RN, Hetherington J, Hoskins HD. Operative complications of goniotomy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83: 78-79.
60. Senft SH, Tomey KF, Traverso CE. Neodymium-YAG laser goniotomy vs surgical goniotomy. A preliminary study in paired eyes. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1773-1776.
61. Shaffer RN. Prognosis of Goniotomy in Primary Infantile Glaucoma (Trabeculodysgenesis). In: Krieglstein GK, Leydhecker W (Eds.), *Glaucoma update II*. Berlin: Springer-Verlag 1983, pp. 185-188.
62. Rice NSC. The surgical management of congenital glaucomas. *Aust J Ophthalmol*. 1977; 5: 174-179.
63. Rummelt V, Naumann GO. Cystic epithelial ingrowth after goniotomy for congenital glaucoma. A clinicopathologic report. *J Glaucoma* 1997; 6: 353-356.
64. Barkan O. Surgery of congenital glaucoma; review of 196 eyes operated by goniotomy. *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 1523-1534.
65. Bietti GB. Contribution a la connaissance des résultats de la goniotomie dans le glaucome congénital. [Contribution to the knowledge of the results of goniotomy in congenital glau-

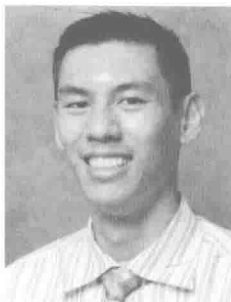
- coma]. *Ann Ocul (Paris)* 1966; 199: 481-496.
66. Douglas DH. Reflections on buphthalmos and goniotomy. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1970; 90: 931-937.
 67. Luntz MH, Livingston DG. Trabeculotomy ab externo and trabeculectomy in congenital and adult-onset glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 174-179.
 68. Bowman RJ, Dickerson M, Mwende J, Khaw PT. Outcomes of goniotomy for primary congenital glaucoma in East Africa. *Ophthalmology* 2011; 118: 236-240.
 69. Elder MJ. Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 413-416.
 70. al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, et al. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 449-453.
 71. Shaffer RN, Weiss DI. Congenital and pediatric glaucomas. Saint Louis: Mosby 1970.
 72. Tamcelik N, Ozkiris A. Long-term results of viscotrabeculotomy in congenital glaucoma: comparison to classical trabeculotomy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 36-39.
 73. Neely DE. False passage: a complication of 360 degrees suture trabeculotomy. *J AAPOS* 2005; 9: 396-397.
 74. Meyer G, Schwenn O, Pfeiffer N, Grehn F. Trabeculotomy in congenital glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 207-213.
 75. Gloor BR. [Risks of 360 degree suture trabeculotomy]. *Ophthalmologe* 1998; 95: 100-103. Gefahren der 360 degrees-Fadentrabekulotomie.
 76. Anderson DR. Trabeculotomy compared to goniotomy for glaucoma in children. *Ophthalmology* 1983; 90: 805-806.
 77. Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, et al. Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma: 360 degrees trabeculotomy versus goniotomy. *J AAPOS* 2000; 4: 205-210.
 78. Mandal AK, Naduvilath TJ, Jayagandan A. Surgical results of combined trabeculotomy-trabeculectomy for developmental glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 974-982.
 79. Debnath SC, Teichmann KD, Salamah K. Trabeculectomy versus trabeculotomy in congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 608-611.
 80. Tamcelik N, Ozkiris A, Sarici AM. Long-term results of combined viscotrabeculotomy-trabeculectomy in refractory developmental glaucoma. *Eye (Lond)* 2010; 24: 613-618.
 81. Ito S, Nishikawa M, Tokura T, et al. [Histopathological study of trabecular meshwork after trabeculotomy in monkeys]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1994; 98: 811-819.
 82. Bayoumi NH. Deep sclerectomy in pediatric glaucoma filtering surgery. *Eye (Lond)* 2012 Oct 12; doi: 10.1038/eye.2012.215. [Advanced online publication].
 83. Mandal AK. Primary combined trabeculotomy-trabeculectomy for early-onset glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 1621-1627.
 84. Mandal AK, Bhatia PG, Gothwal VK, et al. Safety and efficacy of simultaneous bilateral primary combined trabeculotomy-trabeculectomy for developmental glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2002; 50: 13-19.
 85. Mandal AK, Matalia JH, Nutheti R, Krishnaiah S. Combined trabeculotomy and trabeculectomy in advanced primary developmental glaucoma with corneal diameter of 14 mm or more. *Eye (Lond)* 2006; 20: 135-143.
 86. Mandal AK, Gothwal VK, Nutheti R. Surgical outcome of primary developmental glaucoma: a single surgeon's long-term experience from a tertiary eye care centre in India. *Eye (Lond)* 2007; 21: 764-774.
 87. Elder MJ. Combined trabeculotomy-trabeculectomy compared with primary trabeculectomy for congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 745-748.
 88. Mullaney PB, Selleck C, Al-Awad A, et al. Combined trabeculotomy and trabeculectomy as an initial procedure in uncomplicated congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 457-460.

89. Essuman VA, Braimah IZ, Ndanu TA, Ntim-Amponsah CT. Combined trabeculotomy and trabeculectomy: outcome for primary congenital glaucoma in a West African population. *Eye (Lond)* 2011; 25: 77-83.
90. Mandal AK, Walton DS, John T, Jayagandan A. Mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory congenital glaucoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 996-1001; discussion 1002-1003.
91. Mandal AK, Prasad K, Naduvilath TJ. Surgical results and complications of mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory developmental glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 473-480.
92. Luntz MH. Congenital, infantile, and juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1979; 86: 793-802.
93. Quigley HA. Childhood glaucoma: results with trabeculotomy and study of reversible cupping. *Ophthalmology* 1982; 89: 219-226.
94. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 1985; 29: 387-409.
95. Walton DS. Aniridic glaucoma: the results of gonio-surgery to prevent and treat this problem. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 59-70.
96. Chen TC, Walton DS, Bhatia LS. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1819-1825.
97. Olsen KE, Huang AS, Wright MM. The efficacy of goniotomy/trabeculotomy in early-onset glaucoma associated with the Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS* 1998; 2: 365-368.
98. Ho CL, Walton DS. Goniosurgery for glaucoma secondary to chronic anterior uveitis: prognostic factors and surgical technique. *J Glaucoma* 2004; 13: 445-449.
99. Bohnsack BL, Freedman SF. Surgical outcomes in childhood uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 134-142.
100. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968; 66: 673-679.
101. Beauchamp GR, Parks MM. Filtering surgery in children: barriers to success. *Ophthalmology* 1979; 86: 170-180.
102. Burke JP, Bowell R. Primary trabeculectomy in congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 186-190.
103. Fulcher T, Chan J, Lanigan B, et al. Long-term follow up of primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 499-502.
104. Miller MH, Rice NS. Trabeculectomy combined with beta irradiation for congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 584-590.
105. Wells AP, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT. Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 2003; 110: 2192-2197.
106. Solus JF, Jampel HD, Tracey PA, et al. Comparison of limbus-based and fornix-based trabeculectomy: success, bleb-related complications, and bleb morphology. *Ophthalmology* 2012; 119: 703-711.
107. Giampani J, Jr., Borges-Giampani AS, Carani JC, et al. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63: 421-426.
108. Molteno AC. Children with advanced glaucoma treated with drainage implants. *S Afr Arch Ophthalmol* 1973; 1: 55-61.
109. Khan AO, Al-Mobarak F. Comparison of polypropylene and silicone Ahmed valve survival 2 years following implantation in the first 2 years of life. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 791-794.
110. El Sayed Y, Awadein A. Polypropylene vs silicone Ahmed valve with adjunctive mitomycin C in paediatric age group: a prospective controlled study. *Eye (Lond)* 2013 Apr 12; doi: 10.1038/eye.2013.51. [Advanced online publication].

111. Khaw PT. Aniridia. *J Glaucoma* 2002; 11: 164-168.
112. Cantor L, Burgoyne J, Sanders S, et al. The effect of mitomycin C on Molteno implant surgery: a 1-year randomized, masked, prospective study. *J Glaucoma* 1998; 7: 240-246.
113. 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. *Ophthalmology* 2004; 111: 1071-1076.
114. Kurnaz E, Kubaloglu A, Yilmaz Y, et al. The effect of adjunctive Mitomycin C in Ahmed glaucoma valve implantation. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15:27-31.
115. Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B, Mahmood U. Ahmed valve drainage implant surgery in the management of paediatric aphakic glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 855-858.
116. Mahdy RA. Adjunctive use of bevacizumab versus mitomycin C with Ahmed valve implantation in treatment of pediatric glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20: 458-463.
117. Hill RA, Heuer DK, Baerveldt G, et al. Molteno implantation for glaucoma in young patients. *Ophthalmology* 1991; 98: 1042-1046.
118. Eid TE, Katz LJ, Spaeth GL, Augsburger JJ. Long-term effects of tube-shunt procedures on management of refractory childhood glaucoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 1011-1016.
119. Djodeyre MR, Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. Clinical evaluation and risk factors of time to failure of Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Ophthalmology* 2001; 108: 614-620.
120. Al-Torbak AA, Al-Shahwan S, Al-Jadaan I, et al. Endophthalmitis associated with the Ahmed glaucoma valve implant. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 454-458.
121. Coleman AL, Smyth RJ, Wilson MR, Tam M. Initial clinical experience with the Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 186-191.
122. Englert JA, Freedman SF, Cox TA. The Ahmed valve in refractory pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 34-42.
123. Morales J, Al Shahwan S, Al Odhayb S, et al. Current surgical options for the management of pediatric glaucoma. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 763735.
124. Kalinina Ayuso V, Scheerlinck LM, de Boer JH. The effect of an Ahmed glaucoma valve implant on corneal endothelial cell density in children with glaucoma secondary to uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155: 530-535.
125. O'Malley Schotthoefer E, Yanovitch TL, Freedman SF. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucoma: II. Ocular motility consequences. *J AAPOS* 2008; 12: 40-45.
126. Morad Y, Donaldson CE, Kim YM, et al. The Ahmed drainage implant in the treatment of pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 821-829.
127. Ishida K, Mandal AK, Netland PA. Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 431-442, vii.
128. Budenz DL, Gedde SJ, Brandt JD, et al. Baerveldt glaucoma implant in the management of refractory childhood glaucomas. *Ophthalmology* 2004; 111: 2204-2210.
129. Rolim de Moura C, Fraser-Bell S, Stout A, et al. Experience with the Baerveldt glaucoma implant in the management of pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 847-854.
130. Tanimoto SA, Brandt JD. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 132-137.
131. Wagle NS, Freedman SF, Buckley EG, et al. Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 1921-1926; discussion 1926-1927.
132. Phelan MJ, Higginbotham EJ. Contact transscleral Nd:YAG laser cyclophotocoagulation for the treatment of refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1995; 26: 401-403.
133. Bock CJ, Freedman SF, Buckley EG, Shields MB. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for refractory pediatric glaucomas. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 235-239.
134. Sabri K, Vernon SA. Scleral perforation following trans-scleral cyclodiode. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 502-503.
135. Plager DA, Neely DE. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotoco-

- agulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1999; 3: 131-137.
136. Hamard P, May F, Quesnot S, Hamard H. La cyclophotocoagulation transsclérale au laser diode dans le traitement des glaucomes réfractaires du sujet jeune. [Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation for the treatment of refractory pediatric glaucoma]. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23: 773-780.
137. Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmology* 2002; 109: 316-323.
138. Autrata R, Rehurek J. Long-term results of transscleral cyclophotocoagulation in refractory pediatric glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2003; 217: 393-400.
139. Carter BC, Plager DA, Neely DE, et al. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation in the management of aphakic and pseudophakic glaucoma in children. *J AAPOS* 2007; 11: 34-40.
140. Tixier J, Dureau P, Becquet F, Dufier JL. Sclérectomie profonde dans le glaucome congénital. Résultats préliminaires. [Deep sclerectomy in congenital glaucoma. Preliminary results]. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22: 545-548.
141. Luke C, Dietlein TS, Jacobi PC, et al. Risk profile of deep sclerectomy for treatment of refractory congenital glaucomas. *Ophthalmology* 2002; 109: 1066-1071.
142. Roche O, Beby F, Parsa A, et al. Nonpenetrating external trabeculectomy for congenital glaucoma: a retrospective study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1994-1999.
143. Al-Obeidan SA, Osman EE, Dewedar AS, et al. Efficacy and safety of deep sclerectomy in childhood glaucoma in Saudi Arabia. *Acta Ophthalmol* 2012 Dec 15; doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02558.x. [Advanced online publication].
144. Feusier M, Roy S, Mermoud A. Deep sclerectomy combined with trabeculectomy in pediatric glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116: 30-38.
145. Nouredin BN, El-Haibi CP, Cheikha A, Bashshur ZF. Viscocanalostomy versus trabeculectomy ab externo in primary congenital glaucoma: 1-year follow-up of a prospective controlled pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1281-1285.
146. Minckler D, Baerveldt G, Ramirez MA, et al. Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006; 104: 40-50.
147. de Silva DJ, Khaw PT, Brookes JL. Long-term outcome of primary congenital glaucoma. *J AAPOS* 2011; 15: 148-152.
148. Al-Torbak AA. Outcome of combined Ahmed glaucoma valve implant and penetrating keratoplasty in refractory congenital glaucoma with corneal opacity. *Cornea* 2004; 23: 554-559.
149. Erlich CM, Rootman DS, Morin JD. Corneal transplantation in infants, children and young adults: experience of the Toronto Hospital for Sick Children, 1979-88. *Can J Ophthalmol* 1991; 26: 206-210.
150. McClellan K, Lai T, Grigg J, Billson F. Penetrating keratoplasty in children: visual and graft outcome. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1212-1214.
151. Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD. Surgical management of glaucoma in infants and children with Peters anomaly: long-term structural and functional outcome. *Ophthalmology* 2004; 111: 112-117.
152. Lowe MT, Keane MC, Coster DJ, Williams KA. The outcome of corneal transplantation in infants, children, and adolescents. *Ophthalmology* 2011; 118:492-497.
153. Unterlauff JD, Weller K, Geerling G. A 10.0-mm posterior lamellar graft for bullous keratopathy in a buphthalmic eye. *Cornea* 2010; 29: 1195-1198.
154. Hashemi H, Ghaffari R, Mohebi M. Posterior lamellar keratoplasty (DSAEK) in Peters anomaly. *Cornea* 2012; 31: 1201-1205.
155. Quilendrino R, Yeh RY, Dapena I, et al. Large diameter descemet membrane endothelial keratoplasty in buphthalmic eyes. *Cornea* 2013; 32:e74-78.
156. Sood S, Beck AD. Cyclophotocoagulation versus sequential tube shunt as a secondary in-

- tervention following primary tube shunt failure in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2009; 13: 379-383.
157. Yang HK, Park KH. Clinical outcomes after Ahmed valve implantation in refractory paediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2009; 23: 1427-1435.
 158. Smith MF, Doyle JW. Results of another modality for extending glaucoma drainage tubes. *J Glaucoma* 1999; 8: 310-314.
 159. Sheets CW, Ramjattan TK, Smith MF, Doyle JW. Migration of glaucoma drainage device extender into anterior chamber after trauma. *J Glaucoma* 2006; 15: 559-561.
 160. Dawodu O, Levin AV. Spontaneous disconnection of glaucoma tube shunt extenders. *J AAPOS* 2010; 14: 361-363.
 161. Barkan O. Surgery of congenital glaucoma; review of 196 eyes operated by goniotomy. *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 1523-1534.
 162. Scheie HG. The management of infantile glaucoma. *AMA Arch Ophthalmol* 1959; 62: 35-54.
 163. Dietlein TS, Jacobi PC, Krieglstein GK. Prognosis of primary ab externo surgery for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 317-322.
 164. al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, et al. Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology* 1998; 105: 1915-1920.
 165. Freedman SF, McCormick K, Cox TA. Mitomycin C-augmented trabeculectomy with postoperative wound modulation in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1999; 3: 117-124.
 166. Wise JB. Mitomycin-compatible suture technique for fornix-based conjunctival flaps in glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 992-997.
 167. Sherwood MB, Smith MF. Prevention of early hypotony associated with Molteno implants by a new occluding stent technique. *Ophthalmology* 1993; 100: 85-90.
 168. Molteno AC, Ancker E, Van Biljon G. Surgical technique for advanced juvenile glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 51-57.



Ta Chen Peter Chang



John Brookes



Kara Cavuto



Elena Bitrian



Alana L. Grajewski

第6章 原发性先天性青光眼和青少年型开角型青光眼

Ta Chen Peter Chang, John Brookes, Kara Cavuoto, Elena Bitrian, Alana L. Grajewski

章节主编: Alana L. Grajewski, John Brookes, Ta Chen Peter Chang

编著者: Joseph Abbott, Ahmed Abdelrahman, Jocelyn Chua, Valeria Coviltir, Barbara Cvenkel, Julian Garcia Feijoo, Cecilia Fenerty, Simone Finzi, Orna Geyer, Faisal Ghadhfan, Franz Grehn, Arif Khan, S.R. Krishnadas, Anil Mandal, Sheila Marco, Gabor Scharioth, Tanuj Data

共识声明

1. 原发性先天性青光眼(PCG)是婴幼儿最常见的非综合征相关性青光眼,根据体征发生的时间分类。全球范围内其发病率不尽相同,且受血缘关系影响。

2. PCG通常为常染色体隐性遗传,在10%~40%的病例中存在家族史。在有血缘关系的家族中更常见。

注解:多个 *CYP11B* 基因突变已被证实,基因表现度和表型各异。

注解:如果存在父母近亲婚配,很有必要对现在的和将来的同胞兄弟姐妹进行临床筛查。

3. PCG的发病机制仍未阐明,临床所见的前房角发育不成熟被认为与颅神经嵴细胞来源组织发育成熟停止有关。

4. PCG需手术治疗,手术方式的选择常为前房角手术(前房角切开或小梁切开术),在合适的病例以及经过多次手术治疗的病例中都能获得较高的成功率。

注解:对某些病人而言,有人建议施行小梁切开联合小梁切除手术作为初始治疗比施行单一手术更容易成功。在文献中目前尚无前瞻性研究证实这一比较。

5. 一旦前房角手术失败后,下一步的手术选择可以是小梁切除术或青光眼引流阀植入术。

6. 青少年型开角型青光眼(JOAG)是一种相对较少见的儿童青光眼类型,通常于4岁之后发病,患眼前房角结构正常,无其他眼部异常或全身性疾病。

7. 依据患者年龄,药物也是JOAG的首选治疗选择,尽管经常需要手术处理。

8. 至今尚无可靠证据表明哪种手术是JOAG的最佳首选手术方式。

原发性先天性青光眼

前言

原发性先天性青光眼(PCG)常表现为新生儿和婴幼儿时期,患儿眼部出现特征性的畏光、流泪、角膜水肿、眼球扩大和视盘凹陷的临床症状。眼部发育性的房角异常导致房水流出减少。仅仅是小梁网孤立的发育不全引起,无综合征性异常而且不伴有眼部其他异常。房角异常越严重,临床表现越早发生,且预后越差。原发性先天性青光眼的发病机制仍存争议,房水流出障碍的解剖基础不清楚,虽然有证据提示小梁网发育不全与房角结构胚胎发育不良有关。各种人群研究明确许多 CYP1B1 基因突变与原发性先天性青光眼发病机制相关联。原发性先天性青光眼的处理主要是手术治疗并辅以药物治疗。

分类

PCG 根据不同年龄发作体征来划分(1)发作在新生儿期(0~1月);(2)发作在婴幼儿期(>1~24月);(3)较迟发作或者较迟诊断(>2年)。眼内压正常但有 PCG 典型的视盘体征的病例,比如出现牛眼、Haab 纹,则划分为自发性 PCG(见第1章)。

流行病学

PCG 是儿童婴幼儿时期最常见非综合征相关的青光眼^[1,2],全世界报道的发生率各有不同。在一些种族和一些有血缘关系的同族人群中观察到较高的发生率,尤其堂(表)兄弟姊妹通婚的人群更为常见^[3~5]。西方国家 PCG 的发生率为 1/10 000~20 000^[2,6,7]。中东国家的发生率是上升的,出生在巴勒斯坦的阿拉伯人发生率为 1:8200^[3],出生在沙乌地阿拉伯人为 1:2500^[8]。报道的最高发生率是斯洛伐克的吉普赛人为 1:1250^[4]。

PCG 常常是双眼发生且双眼严重程度不一致。虽然男性发生率稍微较高^[6,9,10],但是家族病例的性别分布相同^[5,11]。

遗传学

PCG 多为常染色体隐性遗传。许多散发病例没有家族史,反之,一个家族史常见于具有相同血缘的人群。据报道,家族史的青光眼占病例的 10%~40%,其可变外显率排列在 40%~100%^[11,12]。数据显示,已经明确的 3 个 PCG 位点是 GLC3A, GLC3B, GLC3C。GLC3A 位点图在 2p22-p21 染色体短臂,这是主

要的原发性先天性青光眼位点,可用于解释 85%~90% 的家族病例。GLC3A 位点突变影响 *CYP1B1* 基因,编码细胞色素酶 P450,家族 1,亚家族 B,以及多肽 1 的 *CYP1B1* 基因被认为参与眼球的发育和功能形成。变异的基因表现度和多变的表型与 *CYP1B1* 基因突变相关联。尝试找到基因表型的关联性,结果是不确定的。GLC3B 位点图在 1p36.2-p36 染色体, GLC3C 位点在 14q24.3 染色体。目前这些位点还没有基因被明确。

PCG 的危险性在于兄弟姊妹和后代起病,低血缘关系的高加索病人较少 (<5%),但是依然需要谨慎检查病人的兄弟姊妹和后代,特别在出生后 6 月以内。如果有血缘关系家族史的,则危险性增高,对其兄弟姊妹和后代进行筛查是必须的(见第 3 章)。

发病机制

对于成熟角膜内皮和基质层,角膜缘的间叶细胞层以及小梁网,在哺乳类动物由两类成熟细胞系组成,一类起源于神经嵴,另一类起源于中胚叶^[13]。小梁网形成开始于妊娠 4 个月左右^[14]。小梁网的间叶细胞层构成结构的楔形边缘,这个边缘位于角膜内皮和深巩膜之间。Schlemm 管由静脉丛前部到怀孕 16 周就能看见小梁的原基构成^[15]。到 36 周清楚明确, Schlemm 管和外部集合管之间是由内微管连接的。这个系统的发育在分娩后几乎第 1 年一直在进行,到 8 年完成成熟结构^[15]。

PCG 的发病机制目前尚不清楚。在 19 世纪,随访 PCG 与眼内压的相关性研究认为,无论角膜扩张或是眼内感染均是主要的缺陷。然而,在 19 世纪晚期、20 世纪早期的病理研究描述的先天性房角异常被后来的房角镜检查所证实。并且有关房角灌注和流出系数研究发现具有滤过功能的房角是导致疾病的关键。多少年以后,提出的许多理论解释了房角改变与眼内压增高的机制。

目前认为,发生不成熟的房角是由于在孕期前三个月颅脑神经嵴细胞发育障碍导致。这种严重的房角异常由房角发育的阶段出现异常决定的。房水流出障碍普遍认为是由于存在不能透过房水的膜导致,称为 Barkan 膜^[16, 17],但是这并没有被组织病理学所证实。随着时间推移,发现阻塞的位置在小梁,而不是小梁前部^[18, 19]。目前认为,是由于厚的压紧的小梁薄板合并在一起,从而阻止虹膜向后“移动”,这种“移动”发生在眼前节的发育过程中^[19]。这些小梁薄板悬吊虹膜更多地向前,导致这些儿童的虹膜“高”嵌入的典型表现^[19, 20]。

临床表现

PCG 常常发生在新生儿或者婴幼儿,其多数表现在小于 6 月的年龄^[2]。临床上 PCG 以高眼压为特点,高眼压引起眼组织的伸长和眼球的扩张(牛眼)。扩

张的眼球和伸长的角膜能引起角膜后弹力层破裂,被称为 Haab 纹。高眼压也引起角膜水肿,表现为流泪和畏光。羞明畏光可导致眼睑痉挛。患 PCG 的儿童就诊常常是因为父母注意到患儿眼部不正常(比如角膜混浊或眼球扩大),或者患儿的表现(羞明畏光和眼睑痉挛)。这种严重的体征和症状根据眼压升高的持续时间和程度不同而变化。并且,发生眼压增高的时间也影响体征,比如 3 岁左右的儿童发生 PCG,并没有角膜扩张的表现。

在 PCG 患儿,应用房角镜可见高而平坦的虹膜嵌入,而不能窥见房角结构。检测到的是薄且低色素的虹膜基质,以及后部虹膜色素层的周边扇形部分容易被看见,充血的虹膜血管在虹膜周边部弯曲地走行^[21]。如果发生“单眼”起病,另一只眼显示典型的原发性先天性青光眼房角改变,往往角膜直径增大和眼轴长度而视盘正常,这些提示着延迟开放的房角,在后期会导致自发性的疾病发生^[22]。必须密切随访所谓“单眼”病例的另一只眼,就像患眼起病一样,另一只眼也可能在任何时期起病。

(谢琳译)

治疗

对儿童这一群体作系统的检查一般很困难,当临床上高度怀疑 PCG 时,需要在麻醉下检查(EUA)以确保诊断,必要时还需进一步麻醉下手术治疗。尽管 PCG 以手术治疗为主,术前可应用局部及全身降低眼内压(IOP)药物以减轻患儿角膜水肿,使麻醉下检查或手术中眼内结构能更易看清。手术的主要目的是降低眼内压,在关键时期改善患儿视力及稳定病情。

当 PCG 这一诊断确定后,房角手术(前房角切开术或小梁切开术)通常是最佳选择。前房角切开术及小梁切开术都是通过切开房角内组织来解除由于 PCG 患儿房角内结构异常导致的房水阻滞,其确切的作用机制还不清楚,但眼压研究表明成功的前房角切开术确实能增加房水流出^[23, 24]。然而, Maumenee 发现只有当 Schlemm 管存在时手术才能成功,这就解释了晚期病例中手术成功率减少的原因^[25]。

1893 年 Carlo de Vincentiis 首次发明房角切开术,当时的患者为一成人,因术者无法在直视下看到房角,手术效果不佳^[26]。1936 年 Otto Barkan 运用房角镜改良了手术方式,使手术可以在直视下进行^[27]。直至 1942 年,关于应用于青光眼患儿的手术报道才在刊物上出现^[28]。然而,房角切开术不可应用于患者角膜严重水肿时,因其房角结构细节窥不清。由此, Redmond Smith 发明了一种方法,就是用一种尼龙线破坏 Schlemm 管的内壁和小梁网^[29], Beck 和 Lynch 也运用这种方法完成了环形缝合小梁切开术^[30]。同年, Smith 和 Hermann Burian 分

别发明了一种替代手术,他们称之为“经外部小梁切除术”,其应用一种硬质探针(小梁切开刀),也达到了同样的手术效果^[31]。1962年,Allen和Burian把这种手术方法应用于儿童青光眼^[32]。其后,Harms、Dannheim、Luntz和McPherson把手术方法作了进一步的改良并使其广泛发展。

还没有前瞻性研究表明房角切开术和小梁切开术的区别,虽然两者在多位患者特别是3至12月龄青光眼发作期患儿中都有相似的高手术成功率(70%~90%)^[35~43]。对于手术是否成功,更多的考虑疾病的严重程度和分期,而不是手术方法本身^[44]。换句话说,手术失败要么是由于发育不成熟的房角导致的严重病情,要么是由于过度扩大前房导致房角结构破坏。

手术方式的选择很大程度上取决于患者的角膜透明度及术者的经验和偏好。小梁切开术在透明或者浑浊的角膜中都能完成,所以更为流行。另外,其手术方法相对于房角切开术也更易被术者接受。不过小梁切开术是一种更具创伤性的手术,它会导致结膜瘢痕化,即使是有经验的医师也有时会因难以找到Schlemm管而难以进行手术。通过颞侧或者颞下侧切口,小梁切除术引起的结膜瘢痕化更小程度地影响滤过的成功率。

久而久之,传统小梁切开术的各种改良让其更为成功。事实上在一些再次房角手术的案例中眼内压能得到更好控制,这说明了房角切开的程度起很大作用。鉴于此,为了减少麻醉风险,Beck和Lynch提议用6-0缝线来进行全周小梁切开术^[30],其报道PCG患儿在1至4年的手术成功率在77%~92%之间^[30, 45~47]。Mendicino等人提出在回顾性研究中小梁切开术比房角切开术的手术成功率更高,但研究中房角切开术组的平均随访时间是9年,比小梁切开术组4年的随访时间多两倍。尽管这些优势,一次切口并不能保证手术成功同时缝线不一定能自始至终在Schlemm管附近,在这种情况下传统的小梁切开术可联合小梁消融术。此外,缝线若错位到前房和/或脉络膜上腔会留下潜在的严重并发症。为了避免这种潜在的可能,手术宜在前房角镜直视下进行^[48]。然而近来在全周小梁切开术中采用可照明的微导管来代替缝线使房角镜的使用变得不必要了,因其可以持续地观察到组织末端并及时发觉错位^[49]。

理论上,对于PCG患儿早期应用小梁切开联合小梁切除术(用或不用抗瘢痕化药物),可提供两种主要的滤过通道并获得更好的手术效果。但是实际上其临床优势未能体现,也没有前瞻性研究来比较证实。Dietlein等人^[43]回顾性地比较了在36位PCG患者(高加索人占71%、土耳其人和阿拉伯人占29%)中的小梁切除术、刚性探针小梁切开术和小梁切开联合切除术(都没有在术中应用抗瘢痕化药物)。他们发现联合手术的手术效果与单独应用刚性探针小梁切开术或单独应用小梁切除术的效果比较,并没有区别,并提出手术的成功

取决于病情的严重程度而不是手术类型。Mullaney 等人对增加了丝裂霉素 C (MMC) 的刚性探针小梁切开联合切除术患者做了一个回顾性研究^[50], PCG 患儿中的沙乌地阿拉伯人在 10 个月随访中有 78% 的手术成功率, 比单独应用刚性探针小梁切开术效果明显。除了这些结论, 在手术失败风险高的中东人^[3, 51]和印度人^[52, 53]中, 小梁切开术联合小梁切除术比两种单一手术更具优势, 特别是在运用抗瘢痕化药物如 MMC 的情况下^[54]。Al-Hazmi 等人在对 532 位沙乌地阿拉伯人病程小于 1 年的原 PCG 患儿(820 只眼)回顾性研究中发现, 小梁切开术联合小梁切除术合并应用 MMC 相对于单独小梁切开术可更好地控制中-重度患者的眼内压^[54]。然而, 近 10 年研究表明小梁切开术的学习曲线有很明显的提升(29% 升至 82%)。近来对非洲西部 PCG 患儿的一份研究报告指出, 小梁切开术联合小梁切除术的失败是由于病情已到晚期、人种的影响和没有应用抗瘢痕化药物^[55]。

总的来说, 房角手术(房角切开术和小梁切开术)是应对 PCG 的一线手术方法, 至于选择哪种取决于患儿的角膜透明度和术者的经验和偏好。刚性探针小梁切开术或房角切开术每次只会造成 $90^{\circ} \sim 120^{\circ}$ 的房角切口。小梁切开术可以改良为应用缝线而不是刚性探针(房角镜直视下)来获得一个步骤就可以完成的环形切口, 正因如此全周小梁切开术在世界范围内变得更为流行。在发达国家, 全周小梁切开术正逐渐被可照明微导管介导的小梁切开术所代替, 甚至在角膜透明的患者中也更倾向应用, 因其手术方法简单而安全。值得注意的是, 当患者有大量预后不良因素而手术成功率不高, 却可能需要行房角手术时(见第 5 章), 术者应考虑改变手术方式, 特别是在晚期患者中。

若行房角切开术或刚性探针小梁切开术后眼内压有证据降低但效果仍不理想, 手术可在房角未手术区域再次进行。二次手术后, 从技术上来说切开其余房角的难度加大, 同时手术成功率也会降低。一旦房角手术失败, 最大限度用药后青光眼病情仍控制不佳, 下一步处理则取决于医师经验, 可以是小梁切除术伴或不伴应用抗瘢痕化药物, 也可以是青光眼引流器(GDD)植入术, 两种手术方式各有其拥护者。

作为 PCG 的治疗, 小梁切除术的预后不尽相同, 有因病程晚期行二次手术伴高并发症风险的案例^[56], 也有一次手术即长期无并发症的案例^[57, 58]。儿童小梁切开术的长期成功率比成年人低^[59], 这可能是由于儿童有更强的愈合反应, 所以现在报道的大部分儿童小梁切除术都应用了抗瘢痕化药物。在一项对 91 例小梁切除术后眼(30 只眼应用 MMC, 其余 61 只没有应用 MMC)的回顾性研究中, Rodrigue 等人^[60]发现两组的手术长期成功率没有不同。然而, 在没有应用 MMC 组中有 54% 的人存在前期手术, 而应用 MMC 组中有 80% 是再次

手术,这就造成了选择性偏倚,其差别有统计学意义。存在前期手术是可知的手术失败风险,所以两组无可比性。MMC 组更易出现低眼压的并发症,但这不需要进一步治疗。所有儿童小梁切除术的研究都被多种因素限制,如回顾性研究设计偏倚和术者偏倚。总的来说,PCG 患儿小梁切除术 1 年内的成功率为 50%~87%^[60~62]。小梁切除术合并应用 MMC 出现并发症的风险比没有应用此药物的并发症风险多,特别在低眼压这一方面^[62~64]。然而,术中对 MMC 使用方法及手术技巧的改良可以减少这些风险^[65]。小于 1 岁的婴幼儿小梁切除术手术效果稍差^[61, 63]。儿童中青光眼引流器植入手术(GDD)使用效果数据显示出范围较大的手术成功率及并发症几率,因各个研究者定义不同而不同。Beck 等人^[66]对小于 24 个月患儿(各种青光眼类型)做了一回顾性病例对照研究,一组 46 只眼接受青光眼引流器,另一年龄相对应组接受小梁切除术合并应用 MMC,他们发现小梁切除术组中在 11.5 个月内有 20.8% 的手术成功率,而引流器组的数据是 71.7%。然而小梁切除术组中有 8.3% 的术后眼内炎发生率,同时青光眼引流器组中有 45.7% 因引流管并发症(如移位)需要再次手术。Ishida 等人^[67]回顾了 21 份对青光眼患儿植入青光眼引流器后长期随访手术效果的研究,报道其成功率为 54%~95%,平均数将近 75%。总而言之,青光眼引流器植入术的一至两年总体手术成功率大概是 75%~86.7%,出现严重并发症几率为 26.7%~45.7%^[66~68]。有趣的是,不管青光眼引流器植入在上方或下方,其安全性和成功率相同^[69],位于下方的小梁切除术会增加感染的风险^[70],而位于下方的青光眼引流器植入术可以提供多种再次手术方式选择,包括未瘢痕化结膜情况下的小梁切除术。

总之,患儿一旦有可疑 PCG,暂时先行药物治疗直至可行麻醉下检查或手术。房角切开术和小梁切开术是合适的第一术式选择。全周小梁切开术有一次步骤就可切开所有小梁网的优势,应用可照明微导管提供更大的安全性。房角手术失败后或最大限度药物治疗仍不能控制病情时,小梁切除术及青光眼引流器植入术适合作为二次手术。建议治疗方法可参考图一。

(黄丽娜 译)

青少年型开角型青光眼

前言

青少年型开角型青光眼(JOAG)是儿童青光眼中比较少见的一种类型,经常发生在 4 岁到 35 岁。它分为儿童原发性青光眼,伴有原发性先天青光眼。JOAG 在起病的年龄和眼内压升高的幅度和原发性开角型青光眼(POAG)有所

不同。典型的 JOAG 患者表现出极高的眼压,有时会超过 40~50mmHg。它不伴有眼球增大,或其他先天性异常和综合征,患者有正常的房角结构。它经常通过常染色体显性遗传。

定义

JOAG 表现和原发性开角型青光眼相似,房角结构正常,不伴有其他先天性异常或综合征。没有眼球增大。

遗传学

该病的致病基因已经确认为一种小梁网糖皮质激素反应基因,也被认为是 *TIGR* 基因或 *myocilin* (*MYOC*) 基因。这个基因在染色体 1,产生 *myocilin* 蛋白。*Myocilin* 基因突变可以影响小梁网房水外流,尽管对其如何突变仍不清楚。不是所有 JOAG 患者都伴有 *MYOC* 突变,另外,已有报道称 POAG 中有 *MYOC* 基因突变。*CYP1B1* 基因被证明在青光眼中有一定作用。这个基因编码单氧合酶,是细胞色素 P450 家族的成员。在染色体 2 上,*CYP1B1* 突变和原发性先天青光眼有关,有假说认为它在 JOAG 中 *MYOC* 的调节基因。

临床表现

JOAG 通常无症状,一般是常规眼部检查偶然发现或因为有家族史筛查发现的。尽管 JOAG 是一种双眼疾病,但两眼有显著的不对称性。明显的眼压升高伴有视神经损伤,房角镜检查房角结构正常是这个病的主要表现。因为这病在四岁后发生,没有典型的原发性先天青光眼症状,如角膜水肿和扩大,Haab 纹,或其他任何和刚出生和婴儿青光眼的体征。其他类型儿童青光眼,如:类固醇性青光眼、外伤和炎症引起的青光眼,在 JOAG 确诊之前应该被排除。

JOAG 是儿童原发性青光眼相对罕见的原因。在预期的、全国监测研究中,英国婴儿和儿童青光眼眼部研究发现 47 例原发性儿童青光眼中只有两例是 JOAG^[2]。其他报告认为在青光眼患者中有 0.2% 确诊为 JOAG。

治疗

药物治疗

尽管大部分学者建议多数 JOAG 患者最终需要手术治疗,有关其药物治疗治疗结果文字证据仍缺乏。Gupta 等比较了 42 例接受药物或手术治疗 JOAG 患者视神经乳头结构和功能改变。患者平均年龄 26.8 岁,平均眼压 35.3mmHg。与

63% 只进行药物治疗患眼相比, 84% 患眼接受滤过手术治疗后眼压低于 18mmHg。药物治疗组患眼进展更为普遍^[73]。

一项随机、双盲、多中心研究比较拉坦前列腺素和噻吗洛尔对儿童青光眼的有效性和安全性, 根据年龄、诊断和眼压水平分层。所有患者均在 19 岁以下。患者在所有组(原发性先天青光眼和非原发性先天青光眼组相比)临床上表现出眼压下降, 两种药物没有显著差异。拉坦前列腺素和噻吗洛尔在非原发性先天青光眼组的回应率为 72% 比 57%, 尽管这是多种青光眼类型, 不限于青少年开角型青光眼。然而, 药物有效时间仍不清楚^[74]。

Black 等报告了在儿童青光眼应用拉坦前列腺素的回顾性分析。在这类患者可以获得理想眼压提示该药物是有效的^[75]。

手术治疗

房角切开术

在 1893 年 de Vencentiiis 工作基础上, 1942 年 Barkan 首先描述在儿童进行房角切开术^[28]。至今仍和原发性先天性青光眼中采用小梁切除术一起, 作为首选治疗, 并取得良好成功率^[35]。Yeung 和 Walton 根据 10 例 JOAG 评价房角切开术疗效。手术患者的平均年龄 16 岁, 平均随访时间 7.8 年。17 眼中成功率 77%; 全部手术成功的 9 眼中平均眼压为 14.7mmHg, 不完全的成功(4 眼)为 16.5mmHg 和失败(4 眼)为 33.5mmHg。因为没有明显的手术并发症, 作者认为应用标准的房角切开技术对 JOAG 是有效的手术治疗^[76]。

小梁切开术

Beck 和 Lynch^[30] 在 Redmond Smith^[29] 工作基础上描述了小梁切开术。他们通过回顾性分析比较提示小梁切开术比房角切开术成功率更高。最新的改变是应用导光纤维在 Schlemm 管里追踪进展^[46]。Girkin 等报告了在先天性青光眼应用导光纤维进行全周小梁切开术的安全性和有效性。病例包括原发性(JOAG)和继发性儿童青光眼。尽管病例数量少, 同时类型有所不同, 平均随访时间为 11 个月, 通过检定的和未通过检定的成功率分别为 90.15 和 81.8%^[46]。

Dao 和同事观察应用导光纤维在屈光性无晶体眼和 JOAG 中进行 360 度小梁切开术的结果^[77]。在 JOAG 组(10 眼)中, 插管成功率为 90%, 短期随访十个月, 平均眼压从 30.7mmHg 降低到 13.4mmHg。

小梁切除术

尽管文献报告较少, 小梁切除术在 JOAG 的患儿治疗中占主要地位。一些作者观察抗瘢痕药物在小梁切除术作为附加治疗的效果。Tsai 和同事比较在小

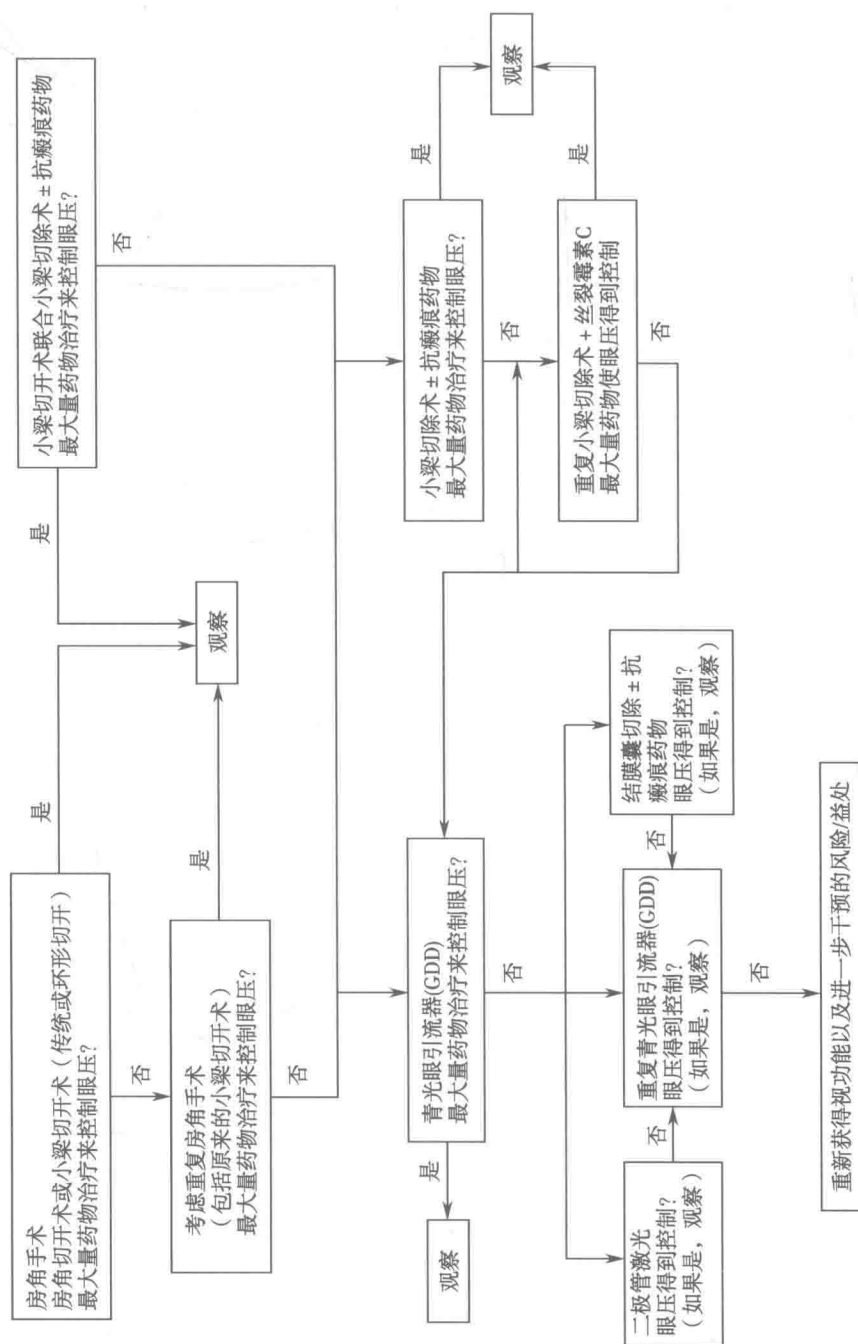


图1 原发性先天性青光眼的建议治疗方法(将为手术医生的选择/经验和当地可用的设备/器材所影响)

梁切除术中应用抗瘢痕药物和单独应用小梁切除术的疗效。在一项回顾性研究中,包括 44 眼,结果表明应用丝裂霉素 C 组中有渐增的成功率 73%,而对照组为 68%。尽管应用丝裂霉素 C 可以获得更低眼压,但术后三年压力过低和黄斑水肿发生率比较高^[78]。

Pathania 和同事^[79]报告了 60 眼 JOAG 进行不用丝裂霉素 C 的小梁切除术的结果。起病平均年龄为 24.1 岁(12~35 岁),平均随访时间为 67 个月。五年完全成功率为 80%,五年末通过检定的成功率为 96%,平均眼压从 35mmHg 降低到 13mmHg。然而,施行手术的年龄越小,失败的风险越高。

青光眼引流器

观察青光眼引流器控制 JOAG 的资料有限。Donahue 和同事观察在进展的儿童青光眼应用 Baerveldt 植入物治疗,尽管只有三例诊断为 JOAG^[80]。总的来说,有晶体眼短期效果更好,但 JOAG 的结果尚不知道。

非穿透青光眼手术:粘弹剂小管扩张术

Stangos 等评价 20 例连续 JOAG 患者进行粘弹剂小管扩张术^[81]。尽管有 80% 病例认为是完全成功的,年龄分布比较大,平均年龄 33.7 岁。这是否可以体现年轻患者的状况仍有争议。

术前和术后视盘地形图检查

Elgin 等应用视网膜地形图(海德堡 II 型)比较了 JOAG 中抗青光眼治疗术前和术后视盘地形图。21 只眼患 JOAG 中平均年龄 13 岁被评估。在治疗第六个月,平均视杯区域和杯盘比比基础值低。视网膜平均神经纤维层厚度比治疗后的值显著低,这提示在原发性先天性青光眼中,在 JOAG 接受抗青光眼治疗后青光眼引起视盘地形图的改变是可逆的^[82]。

(王 峰 译)

参考文献(部分)

1. Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. J AAPOS 1999; 3: 308-315.
2. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT; BIG Eye Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48: 4100-4106.
3. Elder MJ. Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. Br J Ophthalmol 1993; 77: 413-416.
4. Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia: description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. Dev Ophthalmol 1989; 16: 76-15.
5. Turacli ME, Aktan SG, Sayli BS, Akarsu N. Therapeutic and genetical aspects of congenital glaucomas. Int Ophthalmol 1992; 16: 359-362.
6. McGinnity FG, Page AB, Bryars JH. Primary congenital glaucoma: twenty years experience. Ir J Med Sci 1987; 156: 364-365.

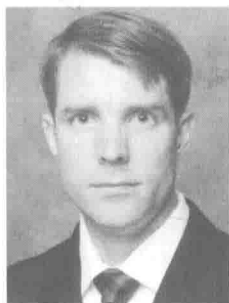
7. François J. Congenital glaucoma and its inheritance. *Ophthalmologica*. 1980; 181: 61-73.
8. Jaafar MS. Care of the infantile glaucoma patient. In: Reinecke RD (Ed.), *Ophthalmology Annual*. New York: Raven Press 1988, pp.15-37.
9. Suri F, Chitsazian F, Khoramian-Tusi B, et al. Sex bias in primary congenital glaucoma patients with and without CYP1B1 Mutations. *J Ophthalmic Vis Res* 2009; 4: 75-78.
10. Walton DS, Nagao K, Yeung HH, Kane SA. Late-recognized primary congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013; 30: 1-5
11. Sarfarazi M, Stoilov I. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye* 2000; 14: 422-428.
12. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 347-355.
13. Gage PJ, Rhoades W, Prucka SK, Hjalt T. Fate maps of neural crest and mesoderm in the mammalian eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4200-4208.
14. McMenamin PG. A quantitative study of the prenatal development of the aqueous outflow system in the human eye. *Exp Eye Res* 1991; 53: 507-517.
15. Ramirez JM, Ramirez AI, Salazar JJ, et al. Schlemm's canal and the collector channels at different developmental stages in the human eye. *Cells Tissues Organs* 2004; 178: 180-185.
16. Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1955; 40: 1-40.
17. Worst JGF. Congenital glaucoma. Remarks on the aspect of chamber angle, ontogenetic and pathogenetic background, and mode of action of goniotomy. *Invest Ophthalmol* 1968; 7: 127-134.
18. Maul E, Strozzi L, Muñoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 667-673.
19. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary congenital glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 481-485.
20. Hoskins HD, Hetherington J, Shaffer RN, Welling AM. In: Symposium on glaucoma. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. St Louis: CV Mosby 1981, pp.191-202.
21. Perry LP, Jakobiec FA, Zakka FR, Walton DS. Newborn primary congenital glaucoma: histopathologic features of the anterior chamber filtration angle. *J AAPOS* 2012; 16: 565-568.
22. Shaw M, Handley S, Porooshani H, Papadopoulos M. A case of arrested primary congenital glaucoma. *Eye* 2013; 27: 100.
23. Shaffer RN. New concepts in infantile glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1967; 2: 243-248.
24. Kupfer C, Ross K. The development of outflow facility in human eyes. *Invest Ophthalmol* 1971; 10: 513-517.
25. Maumenee AE. Further observations on the pathogenesis of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1963; 55: 1163-1176.
26. De Vincentiis C. Incisione dell'angolo irideo nel glaucoma. *Ann di Ottal* 1983; 22: 540-542.
27. Barkan O. A new operation for chronic glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1936; 19: 951-966.
28. Barkan O. Operation for congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 552-568.
29. Smith R. A new technique for opening the canal of Schlemm: Preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1960; 44: 370-373.
30. Beck AD, Lynch MG. 360° trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1200-1202.
31. Burian HM. A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma. With description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo). *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 1187-1192.
32. Allen L, Burian HM. Trabeculotomy ab externo. A new glaucoma operation: technique and results of experimental surgery. *Am J Ophthalmol* 1962; 53: 19-26.
35. Russell-Eggitt IM, Rice NS, Jay B, Wyse RK. Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye* 1992; 6: 197-200.

- 36 Shaffer RN. Prognosis of goniotomy in primary infantile glaucoma (trabeculodysgenesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80: 321-325.
- 37 Morin JD, Merin S, Sheppard RW. Primary congenital glaucoma – a survey. *Can J Ophthalmol* 1974; 9: 17-28.
- 38 Lister A. The prognosis in congenital glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1966; 86: 5-18.
- 39 Walton DS. In: Chandler PA, Grant WM (Eds.), *Glaucoma*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1979, pp. 329-343.
- 40 Luntz MH, Livingston DG. Trabeculotomy ab externo and trabeculectomy in congenital and adult-onset glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 174-179.
- 41 McPherson SD Jr, McFarland D. External trabeculotomy for developmental glaucoma. *Ophthalmol* 1980; 87: 302-305.
- 42 Akimoto M, Tanihara H, Negi A, Negata M. Surgical results of trabeculotomy ab externo for developmental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1540-1544.
- 43 Dietlein TS, Jacobi PC, Krieglstein GK. Prognosis of primary ab externo surgery for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 317-322.
- 44 Anderson DR. Trabeculotomy compared to goniotomy for glaucoma in children. *Ophthalmology* 1983; 90: 805-806.
- 45 Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, et al. Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma: 360 degrees trabeculotomy versus goniotomy. *J AAPOS* 2000; 4: 205-210.
- 46 Girkin CA, Rhodes L, McGwin G, et al. Goniotomy versus circumferential trabeculotomy with an illuminated microcatheter in congenital glaucoma. *J AAPOS* 2012; 16: 424-427.
- 47 Beck AD, Lynn MJ, Crandall J, Mobin-Uddin O. Surgical outcomes with 360-degree suture trabeculotomy in poor-prognosis primary congenital glaucoma and glaucoma associated with congenital anomalies or cataract surgery. *J AAPOS* 2011; 15: 54-58.
- 48 Neely DE. False passage: a complication of 360° suture trabeculotomy. *J AAPOS* 2005; 9: 396-397.
- 49 Sarkisian SR Jr. An illuminated microcatheter for 360-degree trabeculotomy [corrected] in congenital glaucoma: a retrospective case series. *J AAPOS* 2010; 14: 412-416.
- 50 Mullaney PB, Selleck C, Al-Awad A, et al. Combined trabeculotomy and trabeculectomy as an initial procedure in uncomplicated congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 457-460.
- 51 Elder MJ. Combined trabeculotomy-trabeculectomy compared with primary trabeculectomy for congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 745-748.
- 52 Mandal AK, Bhatia PG, Gothwal VK, et al. Safety and efficacy of simultaneous bilateral primary combined trabeculotomy-trabeculectomy for developmental glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2002; 50: 13-19.
- 53 Mandal AK, Gothwal VK, Nutheti R. Surgical outcome of primary developmental glaucoma: a single surgeon's long-term experience from a tertiary eye care centre in India. *Eye* 2007; 21: 764-774.
- 54 Al-Hazmi A, Awad A, Zwann J, et al. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 449-453.
- 55 Essuman VA, Braimah IZ, Ndanu TA, Ntim-Amponsah CT. Combined trabeculotomy and trabeculectomy: outcome for primary congenital glaucoma in a West African population. *Eye* 2011; 25: 77-83.
- 56 Beauchamp GR, Parks MM. Filtering surgery in children: barriers to success. *Ophthalmology* 1979; 86: 170-180.
- 57 Burke JP, Bowell R. Primary trabeculectomy in congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 186-190.
- 58 Fulcher T, Chan J, Lanigan B, Bowell R, O'Keefe M. Long-term follow up of primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 499-502.

59. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91: 1242-1246.
60. Rodrigues AM, Júnior AP, Montezano FT, et al. Comparison between results of trabeculectomy in primary congenital glaucoma with and without the use of mitomycin C. *J Glaucoma* 2004; 13: 228-232.
61. Al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, et al. Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology* 1998; 105: 1915-1920.
62. Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology* 2000; 107: 422-429.
63. Freedman SF, McCormick K, Cox TA. Mitomycin C-augmented trabeculectomy with post-operative wound modulation in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1999; 3: 117-124.
65. Susanna R Jr, Oltrogge EW, Carani JCE, Nicolela MT. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy in congenital and developmental glaucomas. *J Glaucoma* 1995; 4: 151-157.
65. Wells AP, Cordcero MF, Bunce CV, Khaw PT. Cystic bleb formation and related complications in limbus versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 2003; 110: 2192-2197.
66. Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with Mitomycin-C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 994-1000.
67. Ishida K, Mandal AK, Netland PA. Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 431-442, vii.
68. Pakravan M, Homayoon N, Shahin Y, Ali Reza BR. Trabeculectomy with mitomycin C versus Ahmed glaucoma implant with mitomycin C for treatment of pediatric aphakic glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16: 631-636.
69. Martino AZ, Iverson S, Feuer WJ, Greenfield DS. Surgical outcomes of superior versus inferior glaucoma drainage device implantation. *J Glaucoma* 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
70. Mac I, Soltau JB. Glaucoma-filtering bleb infections. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 91-94.
71. Su CC, Liu YF, Li SY, et al. Mutations in the CYP1B1 gene may contribute to juvenile-onset open-angle glaucoma. *Eye* 2012; 26: 1369-1377.
72. Feitl ME, Krupin T, Tanna AP. Juvenile Glaucoma. In: Roy FH, Fraunfelder FW, Fraunfelder FT (Eds.), *Current Ocular Therapy*. Amsterdam: Elsevier 2008, pp.491-495.
73. Gupta V, Ov M, Rao A, et al. Long-term structural and functional outcomes of therapy in juvenile-onset primary open-angle glaucoma: a five year follow up. *Ophthalmologica* 2012; 228: 19-25.
74. Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD, et al. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2014-2021.
75. Black AC, Jones S, Yanovitch TL, et al. Latanoprost in pediatric glaucoma – pediatric exposure over a decade. *J AAPOS* 2009; 13: 558-562.
76. Yeung HH, Walton DS. Goniotomy for juvenile open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19: 1-4.
77. Dao JB, Sarkisian SR, Freedman SF. Illuminated microcatheter-facilitated 360-degree trabeculotomy for refractory aphakic and juvenile open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2013 May (Epub ahead of print).
78. Tsai JC, Chang HW, Kao CN et al. Trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy alone for juvenile primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2003; 217: 24-30.
79. Pathania D, Senthil S, Rao HL, et al. Outcomes of trabeculectomy in juvenile open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2013 April (Epub ahead of print).
80. Donahue SP, Keech RV, Munden P, Scott WE. Baerveldt implant surgery in the treatment

of advanced childhood glaucoma. J AAPOS 1997; 1: 41-45.

81. Stangos AN, Whatham AR, Sunaric-Megevand G. Primary viscocanalostomy for juvenile open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2005; 140: 490-496.
82. Elgin U, Ozturk F, Sen E, Serdar K. Comparison of optic disc topography before and after antiglaucoma treatment in juvenile glaucoma. Eur J Ophthalmol 2010; 20: 907-910.



Michael Banitt



Jocelyn Chua



Barbara Cvenkel



Pradeep Ramula



Hernán Iturriaga-
Valenzuela



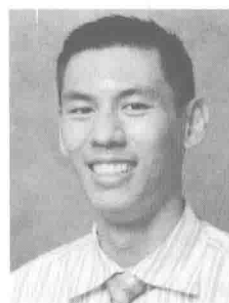
Ahmed Abdelrahman



Arif Khan



Patrick Hamel



Ta Chen Peter Chang



Elizabeth Hodapp



Oscar Albis-Donado



Maria Papadopoulos

第7章 青光眼合并非获得性眼部异常

Michael Banitt, Jocelyn Chua, Barbara Cvenkel

章节主编: Maria Papadopoulos, Elizabeth Hodapp, Oscar Albis-Donado

编著者: Shira Robbins, Akira Negi, FedeFortunato, Albert Khouri

共识观点

1. 患有非获得性眼部异常儿童常合并需要儿科医生评估和 / 或治疗的全身性疾病。患有非获得性眼部异常的儿童存在相当多的与基因突变有关的表型变异。

2. 许多非获得性眼部异常多为遗传性。

注解: 对于此类患者, 有必要进行家族筛查和遗传学咨询。

3. 青光眼合并非获得性眼部异常可能在出生时即存在, 或在成长过程中不断发展, 所以终身的定期随访非常必要。

4. 在青光眼发生之前, 应当对非获得性眼部异常引起的眼压升高(继发性高眼压)进行治疗。

5. 婴幼儿期发生的青光眼合并非获得性眼部异常通常伴随有牛眼征和角膜后弹力层破裂。

6. 药物治疗通常为一线治疗选择, 但是对先天性 / 婴幼儿型青光眼, 手术常常是必需的, 且不能耽搁。

注解: 婴幼儿患者的前房角手术可能有效, 虽然治疗效果通常不如原发性先天性青光眼患者。

注解: 为了控制 IOP 所需, 通常需采用小梁切除术联合抗瘢痕药物应用, 或者房水引流器植入手术。

注解: 在小梁切除术或房水引流器植入手术失败后, 可以施行睫状体破坏性手术。

7. 非获得性眼部异常患者具有很多的与基因型有关的表现型变异。

8. 现在认为 Axenfeld-Rieger (AR) 异常代表一类疾病, 而此前归为 Axenfeld 异常和 Rieger 异常。Axenfeld-Rieger 综合征包括 AR 异常的眼部表现合并全身异常。

注解: 家庭成员应进行包括房角镜在内的检查以明确患者是更大家系中的一员、还是新发病例。

9. Peters 异常(Peters anomaly)通常表现为单一的眼部异常,但也可合并神经嵴来源的全身异常,此时称为 Peters-Plus 综合征。

注解:排除全身异常十分重要。如存在全身异常,需要儿科医生共同治疗。

注解:此病患者的青光眼的评估具有挑战性,因按常规通过中央角膜进行 IOP 测量并不准确,而且视盘无法窥见。如有可能,通过透明的角膜进行 IOP 测量。

10. 无虹膜症通常合并青光眼,可能同时有开角和闭角的机制存在。

注解:散发的无虹膜症患者需要排除是否患有 Wilms 瘤(肾母细胞瘤)。

11. 处理残存的胎儿期眼内脉管系统非常困难,因为其临床表现复杂多变。

注解:手术治疗的目的是保留有用的视力,以及预防或处理继发的并发症如青光眼。

引言

许多先天性眼部异常都伴发青光眼。有些还伴有全身情况。本章节主要针对一些通常伴发青光眼且因眼部异常为症状而就医的病症。这些病症,一旦眼部被发现异常、并因其终身存在青光眼高发风险而需要定期监测眼压。虽然尚未确定多久监测眼压为合适,但有专家建议对于那些与青光眼显著相关的病人,青春期以前至少 4~6 个月一次,之后 6~12 个月一次。无论何种原因引起的婴幼儿期发病的青光眼都将伴发牛眼并存在发生狄氏膜破裂的风险。总体来看,对伴有非获得性眼部异常的持续性眼压升高应予以治疗。药物治疗通常作为一线治疗。婴幼儿的房角手术可能有效,虽然其效果不如原发性先天性青光眼(PCG)。通常需要通过小梁切除加抗代谢药物或青光眼引流器植入手术控制眼压。之后若需要的话还要进行屈光不正及弱视治疗。那些伴有全身情况的患者最好转给儿科医生进行医学评估。要切记随着时间的推移可出现新的体征,而且当这些体征出现时,我们要保持警惕并且将其作为其他可能性疾病的提示。在已经明确为常染色体显性或隐形遗传的情况下,实施遗传咨询及家庭成员的筛查能够提供明确的指导性建议。而且,当患者成年后,由于其患病的风险性可能不同于他的父母,因而有必要进一步就诊以获得相关的建议。

本章节将就 Axenfeld-Rieger (AR) 异常、Peters 异常、无虹膜症、色素膜外翻、永存性胚胎脉管系统(PFV)、小角膜、角膜巩膜化及其他一些无法归入已知类别的前节异常进行阐述。

Axenfeld-Rieger(AR)异常

1920 年, Axenfeld 描述了一个具有深层、线状角膜混浊并伴有虹膜条状粘

连的病例^[1]。后来,在1943年,Riger描述了1例类似病例,同时还有瞳孔异位、虹膜萎缩和虹膜孔洞^[2]。其他一些具有角膜虹膜异常的患者也被注意到伴有眼外累及牙齿及面部骨骼的发育缺陷。这些表现按传统通常被命名为以下三类:① Axenfeld 异常;② Rieger 异常;以及③ Rieger 综合征。然而,现如今许多人发现了他们之间存在重叠并开始将他们归为一类称为:“前房裂综合征”^[3]、“角膜虹膜中胚层发育不全”^[4]、“神经脊病”^[5],及“虹膜房角发育不全”。

定义

为避免混淆,在此将采用 Axenfeld-Rieger (AR) 异常和 Axenfeld-Rieger 综合征。Axenfeld-Rieger 异常指通常为双侧的周边角膜、周边虹膜和房角的异常。临床上可见伴虹膜附着的后胚胎环(突起的 Schwalbe 线)。这些病变在裂隙灯检查不一定可见但在房角镜下较明显(图1)。所以诊断时必须要通过房角镜检查方可排除 Axenfeld-Rieger 异常。若只有突起的 Schwalbe 线而无虹膜附着则既不能诊断为 Axenfeld-Rieger 异常,也不能考虑存在青光眼的危险因素。角膜表现见于当 Schwalbe 线前位并在角膜缘或附近表现为角膜后部周边的一条白线或白环时。在有些病例此线并非为环绕角膜全周的连续的线。

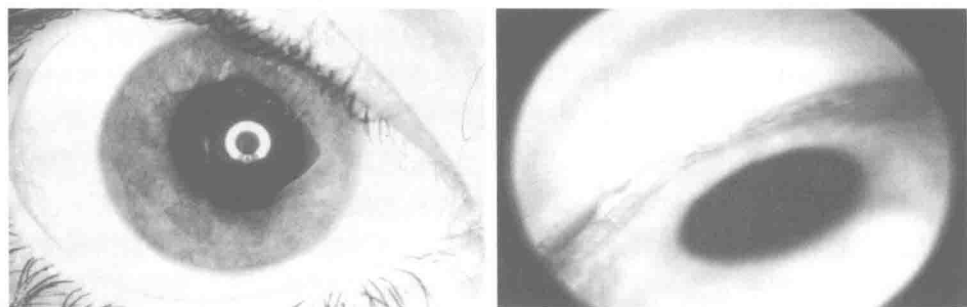


图1 AR异常伴典型的房角表现但裂隙灯检查未见明显的后胚胎环

房角可见线状或宽带状虹膜组织自虹膜周边伸展至小梁网和突起的 Schwalbe 线。在这些附着的虹膜条带之间,可见开放的前房角和小梁网,但巩膜突可能不清晰。宽带状的虹膜附着使房角结构不能看清。孤立的、附着仅达小梁网的虹膜条带是较长的虹膜突,不属于 Axenfeld-Rieger 病变。

Axenfeld-Rieger 异常定义为虹膜附着于后胚胎环,还有其他一些虹膜表现,包括:广泛的基质变薄和萎缩,瞳孔异位(瞳孔被拉向房角改变最严重的方向),虹膜孔洞形成发生于瞳孔异位的相反象限,还可见色素膜外翻。虹膜改变并非一定进展但已有证据表明有些个体可随时间加重。

Axenfeld-Rieger 综合征包括 Axenfeld-Rieger 异常的眼部表现加上全身异常。

最常见的包括面部发育异常(眼距过宽), 牙齿(小牙, 缺齿), 心脏, 脐(脐周皮肤皱褶过多), 男性泌尿生殖系统(尿道下裂)。其他一些相关的异常包括漏斗状胸, 空蝶鞍综合征, 生长激素缺乏及智力迟钝。

遗传

Axenfeld-Rieger 异常和综合征最常见以常染色体显性方式遗传并具有遗传多样性。已确认了 3 个遗传位点^[6]。其中包括常染色体位点 4g25 和相关基因 PITX2 (MIM 序号 601542) 以及常染色体位点 6P25 及相关基因 FOXC1 (MIM 序号 601499)^[7]。PITX2 和 FOXC1 通过调节其他基因表达而不是编码结构蛋白发挥作用。PITX2 缺损的患者存在基因型—表型相关。而有 FOXC1 复制者较 FOXC1 突变的患者青光眼预后较差^[8]。有全身表现的患者更容易有 PITX2 而非 FOXC1 缺失。对患者的家庭成员进行包括房角镜在内的检查对于确定患者是属于一个家系的一部分还是新发病例非常重要。(见第三部分)。

青光眼发生率

Axenfeld-Rieger 异常的患者青光眼的发生率为 50%^[9]。可以在任何年龄发病, 但多发生于儿童或青少年时期(10~30 岁)。眼压常不稳定。虹膜缺损和虹膜角膜条带的程度与青光眼的存在或严重程度不成比例, 虹膜附着越靠前发生青光眼的可能性越大。当青光眼发生于婴幼儿期时, 可出现角膜扩大, 狄氏膜破裂(Haab 纹), 继而发生眼球扩大。

青光眼发生机制

Axenfeld-Rieger 异常伴青光眼的发病机制尚不清楚, 但已被认为是源于房角发育异常。

治疗

若眼部异常病变较轻, 若不行常规检查常无法诊断。婴幼儿期的症状和体征可促成患儿就诊。一旦 Axenfeld-Rieger 异常诊断确立, 患儿应转至儿科或内科医生处评估 Axenfeld-Rieger 异常的全身表现, 包括心脏瓣膜和泌尿生殖系统异常。如前所述, 由于 Axenfeld-Rieger 异常和综合征都通常经常染色体显性遗传方式传递, 患儿的家人应进行标准的包括房角检查在内的眼科检查。

在诊断 Axenfeld-Rieger 异常患者时最重要的就是确定是否存在青光眼。如果没有青光眼, 则有必要终生监测是否发生眼压升高。一旦测得存在持续升高的眼压, 即使视盘正常(继发性高眼压), 也应当采取药物治疗以延缓青光眼的发生。对于继发高眼压和青光眼, 药物治疗都是一线治疗, 然而对于先天性

或发生于婴幼儿期者经常需要早期手术而不应延误治疗。缩瞳剂通常无效,但所有其他种类的降眼压药物均可使用。若眼压不能控制,可考虑房角手术[房角切开、小梁切开(传统的或全周的)],特别是在婴幼儿期,但手术效果不如原发性先天性青光眼^[10~12]。房角的四个象限均应注明所能看见的小梁网结构及虹膜条带附着的表现和程度。当有大量虹膜附着时,房角手术应慎重,因手术可能会很困难甚至可能造成损伤;例如,当看不见小梁网结构时,做全周房角切开可能会造成狄氏膜脱离和/或虹膜根部离断。房角切开时可切断小的虹膜附着条带。若无明显可见的小梁网,可考虑用刀片或纤维剪(可经多个前房穿刺口进入)剪断虹膜附着条带以暴露小梁网。一旦小梁网可见,可根据术者喜好选择房角手术方式。小梁切除术加抗代谢药物或青光眼引流器植入手术可作为一线治疗或用于房角手术不能或失败者。经巩膜睫状体光凝可在小梁切除术和青光眼引流器植入手术失败后或患者视功能极差时考虑。在任何手术失败后均应给予药物治疗直到实施进一步的手术。

治疗小结(图2)

1. 将患者转诊给内科医生进行全身受累情况的评估。
2. 筛查家庭成员。
3. 若可能进行遗传筛查。
4. 评估青光眼的存在
 - A. 若无青光眼:监测眼压,一旦眼压升高即行药物治疗。
 - B. 若已有或发展为青光眼
 - a. 药物治疗具有适应证,但对于先天性或发生于婴幼儿期者经常需要早期手术而不应延误治疗。
 - b. 手术
 - I. 房角开放并基本不被虹膜条带遮挡的婴幼儿患者可考虑房角手术。建议对于房角被虹膜条带严重遮挡者应谨慎行事。手术成功率低于原发性先天性青光眼。
 - II. 滤过手术:小梁切除术加抗代谢药物或青光眼引流器植入手术可作为一线治疗或用于房角手术不能或失败者。
 - III. 经巩膜睫状体光凝可在小梁切除术和青光眼引流器植入手术失败后或患者视功能极差时考虑。
5. 矫正屈光不正和治疗弱视。

(潘英姿 译)

Peters 异常

定义

Peters 异常是眼前段间叶细胞组织发育不全,表现为一系列起源于胚胎间叶细胞层的眼部结构紊乱^[13]。具有先天性中央角膜混浊,以及对应区域的后部基质层、后弹力层和内皮层缺损的特点。这些混浊在大小和致密程度上是多变的,并且可以随着时间的迁延而趋于透明。80% 病例双眼同时发病。Peters 异常分为轻、中、重三种程度,轻度只有角膜混浊(虹膜与晶体正常),中度可以累积虹膜(虹膜角膜粘连,虹膜缺损),重度常出现晶状体异常(角膜晶状体粘连)。Peters 异常常被认为是一种独立的眼部疾病,尽管它还可以伴随其他眼部异常,如蓝巩膜,小眼球,无虹膜,虹膜缺损,后胚胎环,前部葡萄肿,永存原始玻璃体增生症和白内障等。

Peters 异常可以伴随一些神经起源的全身异常,也称为 Peters plus 综合征。全身异常主要表现为:唇裂/腭裂,听觉异常,右位心,中枢神经系统异常,泌尿系统发育不全,短小身材,面部畸形,喉软骨软化病和巨舌。Peters plus 综合征的患者与只有 Peters 异常的病人相比,其眼部患严重疾病如青光眼的风险要高。

遗传

Peters 异常的遗传类型通常是散发的(新的病例无家族史),也有常染色体显性或隐性遗传。Peters 异常起因于 *PITX2*、*FOXC1* 和 *CYP11B1* 基因异常,位于染色体 11p13 区域的 *PAX6* 基因突变与常与这种异常有关。显性 *PAX6* 基因,隐性 *B3GALT1* (Peters-plus 综合征),隐性 *CYP11B1* 突变(在文章中经常提到的青光眼)也可以引起这样的表现型(见章节 3)。

青光眼的发病率

Peters 异常的青光眼发生率在其一生中约占 50%,所以终生的眼压检测显然是需要的,眼压的升高常发生在婴儿期但也可以晚一些,发生在儿童期。

青光眼的发病机制

几种发病机制导致青光眼的发生^[14],主要包括小梁网发育异常, Schlemm 管畸形和/或周边前粘连。继发性青光眼常发生在角膜手术后,和/或角膜移植术后长时间局部使用类固醇药物。

治疗

排除全身异常的存在是非常重要的,如果存在全身异常,与儿科医生联合处理。眼部异常如青光眼的程度决定了视力预后^[15]。在描述眼前段和后段组织结构解剖关系上,B超、眼前段光相干性断层摄影技术(如OCT),超声生物显微镜(UBM)是非常有用的。

视觉康复是一个非常大的挑战,因为视力常常受到形觉剥夺性弱视(由角膜混浊和/或白内障引起),未矫正的屈光不正,视网膜异常,神经系统缺陷或青光眼性视神经病变的影响。如果存在中央角膜致密混浊但晶体透明,散瞳或在角膜最透明位置行广泛光学虹膜切除术可以创造一个视轴^[16]。光学虹膜切除时要考虑巩膜切口以防止进一步形成角膜瘢痕。双眼角膜混浊的病例,可以考虑至少在一只眼行穿透性角膜移植术使视轴透明。手术时机是有争议的,早期手术为视力恢复提供最佳时机。然而,1岁以内的手术具有很高的排斥反应,并且需要专业的护理人员来处理术后问题。年幼的孩子行穿透性角膜移植术后,青光眼是常见的并发症,要求专业监测其进展。在单眼发病的病例中,角膜移植的利弊要与孩子父母认真商讨。晶状体摘除可以让视轴更透明,也可以考虑与角膜移植手术同时进行。眼压的控制对角膜植片的存活非常重要,Peters异常患者的角膜移植手术成功率很低,尤其在婴儿中^[17~19]。一个透明植片两年存活概率约22%~44%^[19~20],一项研究表明移植片平均存活时间约20个月,(95%可信区间:4.9~36.3)^[19]。此外,重复的移植手术会减少植片存活,移植失败的主要原因是伴随植片感染的同种异体排斥反应^[20]。不良预后的主要因素包括:低年龄手术(<6个月),联合晶状体切除或玻璃体切除术,病变的严重程度,术前患青光眼,周边前粘连,不规范的缝合关闭技术。两名患有显著的后部角膜局部混浊的Peters异常患者实施了后弹力层剥离自动内皮角膜移植术(DSAEK)^[21],术后角膜混浊减轻,视力得到改善,术后1年植片均保持透明。然而,两名患者均出现角膜植片周边分离且需再次用空气复位。曾有报道后弹力层角膜内皮移植术在成年牛眼上实施成功^[22],这个手术的潜在优势可以降低同种异物排斥反应,避免缝合相关和眼球切口的并发症。在未发生青光眼的患者药物降低眼压可以提高角膜透明度,成功的青光眼手术可以有效地减轻角膜混浊。

Peters异常的孩子需要定期监测眼压的升高,因为眼压失控会导致不可逆转的青光眼性视神经病变以及角膜移植失败。传统的在中央角膜上测量眼压的方法是不准确的,并且其视盘常常不容易被看到,从而评估这些孩子的青光眼具有很强的挑战性。因此需要选择周边透明角膜来确定测量的准确度。在新生儿和婴幼儿中监测生物特征参数如角膜直径和轴长来评估青光眼的进展程度。Peters异常患者,降低升高的眼压常常很困难,当药物治疗失败时,多次外科手

术是必要的^[18]。在所有的测量中,只有 1/3 病例需要通过外科手术来达到良好的术后眼压^[18]。拥有深前房、前房角至少开放 120° 且无虹膜 / 晶状体 - 角膜粘连的患者可以考虑行房角手术(小梁切开术)。如果不能看到房角或者存在晶状体角膜粘连,则不能行小梁切开术,除非虹膜角膜粘连先应用显微剪刀切除,且不能钝性分离虹膜角膜粘连,因为常常会出现后弹力层分离。青光眼引流器植入手术通常是中、重度 Peters 异常患者用于控制眼压的主要滤过性手术。轻度 Peters 异常可考虑行联合抗增殖药物的小梁切开术治疗。经巩膜睫状体光凝在晚期难治性青光眼和 / 或低视力人群具有很好降低眼压作用。如果手术失败,首先考虑开始药物治疗而并非行再次手术。

治疗小结

1. 客观评价是否存在全身异常。
2. 如果可能进行异常基因筛查。
3. 若无明显临床表现,则需明确眼部异常程度。
4. 评估是否存在青光眼
 - A. 如果不存在青光眼: 监测升高的眼压, 如果其进展则行药物治疗。
 - B. 如果青光眼存在并进展
 - a. 药物治疗。
 - b. 手术
 - I. 选取合适的病例行房角手术, 术后效果与原发先天性青光眼相比常常较差。
 - II. 滤过性手术: 轻度 Peters 异常患者首选联合抗增殖药物的小梁切除术, 中、重度患者首选青光眼引流器植入手术。
 - III. 经巩膜睫状体光凝: 可以考虑在晚期难治性青光眼和 / 或低视力人群中使用。
5. 视力恢复
 - A. 对于中央角膜致密混浊且晶状体透明的患者可行长期散瞳或大范围的光学虹膜切除术, 手术时要考虑巩膜切口位置避免进一步导致角膜瘢痕, 并应把虹膜切除部位选择在角膜最透明的位置。
 - B. 降低不存在青光眼患者的眼压可以提高角膜透明度。成功的青光眼手术可以显著地减轻角膜混浊。
 - C. 穿透性角膜移植术
 - I. 预后较差, 尤其在婴幼儿。
 - II. 双眼角膜均混浊的病例, 如果有专业的看护者, 可在至少一只眼上进行手术。

Ⅲ. 在单眼发病的病例中,角膜移植的利弊要与孩子父母认真商讨。

Ⅳ. 眼压控制对于角膜植片的存活率非常重要。

6. 屈光矫正和弱视治疗。

无虹膜症

定义

无虹膜症是一种以先天性双眼虹膜不同程度缺失为特征的疾病,发生率为 $1/100\,000\sim 1/64\,000$ 。因为该病并非导致虹膜完全缺失,所以将其称作“无虹膜症”并不准确。该病往往可以通过房角镜检查出不同宽度残留虹膜的虹膜极端发育不全,而有时仅仅是部分虹膜缺失。无虹膜症往往并发黄斑中心凹和视神经发育不全(出生时即表现)、角膜病变、提前出现的白内障以及青光眼,并发症还包括眼球震颤、视网膜脱离和上睑下垂等病征^[23]。无虹膜症伴发的角膜病变是由角膜缘干细胞缺陷所致。瑞典和挪威的一项研究发现,约有80%无虹膜症患者发生角膜病变,其中26%的角膜异常导致视力障碍。这些角膜病变大多表现为周边角膜增厚和角膜血管翳形成,病变向中心发展将最终导致顽固的中央角膜侵蚀和混浊^[24]。而且病变角膜的中央厚度大于无虹膜症患者的正常角膜^[25]。

遗传与相关表现

约有2/3的无虹膜症以常染色体显性遗传的方式遗传,具有高外显率和差异表达特性。剩余1/3病例大多数源于散发突变,并以常染色体显性遗传的方式传代并差异性表达。那些携带有散发突变的个体患有Wilms瘤(肾细胞瘤)和WAGR综合征的风险较高(约30%)。这一综合征是一种连锁基因综合征,患者的PAX6基因和WT1基因与其它基因同时缺失。其临床特点包括:Wilms瘤(5岁之前发病率为80%),无虹膜症,泌尿生殖系异常,智力发育迟缓。无虹膜症的一个很少见表现是常染色体隐性遗传Gillespie综合征,它包括无虹膜症、小脑共济失调和智力发育迟缓,其典型表现是低渗婴儿瞳孔的固定散大^[26]。

大多无虹膜症患者有位于11p13的PAX6基因的突变。PAX6基因的表达水平对眼部发育起着决定作用,其表达水平的微小差异可引起精细的表现型差异^[26]。PAX6基因突变具有较高的表现型差异度,表现有不同程度的虹膜残留和黄斑与视神经发育不良。另外,无虹膜症和Peters异常可以同时存在于同一家系中。也曾有研究报道过少数无虹膜症家系不存在PAX6基因异常,而是含有PITX2基因和FOXC1基因的突变^[28~29]。而隐性CYP11B1基因突变可导致明显的不全虹膜、色素膜外翻和中央角膜病变的表型^[30](第3章)。

青光眼发生率

50%~70% 的无虹膜症患者患有青光眼。其早期发病往往不常见,大多数发病在童年期或青春期。

青光眼的发病机制

开角型青光眼和闭角型青光眼均可发生于无虹膜症患者。开角型较闭角型青光眼更常见,其发病被认为是由房水引流系统发育不良所致。当患者的虹膜逐渐接近越过小梁网,可以导致房角逐渐关闭、眼压升高,从而引起闭角型青光眼发生^[31]。

治疗

对于散发性无虹膜症患儿,应当每3个月进行尿液分析和肾脏超声检查以筛查 Wilms 瘤,直到患儿6岁^[32]或者得到有效的基因检测结果。如果对 Wilms 瘤的基因检测结果显示阴性,也就是说,该无虹膜症患者不存在 WT1 基因缺失,那就没有必要对该患者进行泌尿生殖系统疾病的筛查了^[32]。关于是否停止肿瘤监测应当由儿科医师和临床遗传学家共同决定。

由于无虹膜症易伴发黄斑中心凹和视神经发育不良、白内障、晶状体脱位、青光眼、角膜病和畏光症等疾病,所以患者视力往往较差。如果屈光间质透明,则畏光症可通过应用眼表润滑剂和配戴有色眼镜缓解症状。也可以选择应用美容性角膜接触镜,同时需向患儿父母说明其优缺点。对无虹膜症患者行白内障手术应当慎重,因为往往由于角膜病,晶状体半脱位和比较脆弱且薄的晶状体囊膜等原因导致眼内结构可视度较低。如果患者发生晶状体脱位,可以考虑后部操作进行白内障摘除手术。如果行白内障手术,可以植入节段性虹膜假体(Morcher 无虹膜环)或带虹膜隔人工晶状体(Morcher 无虹膜人工晶状体),但会增加高眼压或眼压失控的风险,所以术者应当权衡利弊、做出选择^[33~35]。至今尚无将其应用于儿童的报道。角膜病变的发生随年龄增长或与年龄无关的眼内手术而增加。对于严重角膜病变的治疗比较棘手。一项长期研究对并发角膜病的无虹膜症患者进行研究,将经手术治疗的患者(23只眼),包括角膜缘移植(10只眼)和穿透性角膜移植(13只眼),与非手术患者(25只眼)进行比较^[36]。通过长期视力检查,研究者发现:角膜缘移植组和穿透性角膜移植组无显著差异;前五年内角膜缘移植组患者的眼表略有改善,但随后病情因角膜病复发而恶化;角膜缘移植组的平均存活时间(48个月)是穿透性角膜移植组(24个月)的两倍,但并无统计学差异;另外,手术组和非手术组的长期视力检查结果并无显著差异。

对患有无虹膜症的患儿应当注意监测眼压。如果眼压升高或发生青光眼,应当给予缩瞳剂等药物治疗^[31]。房角手术,尤其是房角切开术,已证实不仅是治疗手段(效果较差)^[31, 37],也是针对特定病例的青光眼预防措施。这些特定病例是指房角关闭大于 180° 、年龄大于1岁、经改良房角切开术治疗后病情继续进展的患儿^[38]。但是,由于有潜在的眼内结构损伤的风险,这类手术并未作为青光眼预防性手术而被广泛应用。应用抗瘢痕药物的小梁切除术可以作为首选术式,尤其是对未并发白内障的患者。但是理论上讲,抗代谢物,尤其是5-FU,可能导致角膜病的发生。应用青光眼引流器装置可能是更好的选择,尤其是对伴有白内障、将来需要摘除晶状体的患者而言,往往能收到良好的效果^[39]。术中应当小心放置引流管,以倾斜位远离角膜内皮和晶状体,位于悬韧带前方。还应当尽力避免术后低眼压,以防止角膜与晶状体接触引起白内障和角膜内皮失代偿。对小梁切除术或青光眼引流器植入术失败的患者,可以选择经巩膜睫状体激光光凝术治疗。

治疗小结(图2)

1. 对散发无虹膜症患者进行恰当的肾功能评估和随访。
2. 若有条件可进行基因筛查。
3. 对青光眼的发生进行评估
 - A. 如果未发生青光眼:检测眼压变化,如果病情进展即给予药物治疗。
 - B. 如果存在青光眼或病情进展
 - a. 药物治疗。
 - b. 手术
 - I. 房角手术(房角切开术)已证实不仅是治疗手段(缺乏确实性效果),也是针对特定病例的青光眼预防措施。但由于眼内结构损伤的潜在风险,其并未被广泛应用。
 - II. 应用抗瘢痕药物的小梁切除术可以作为首选术式,尤其是对不伴发白内障的患者。但是可能导致角膜病变的发生。
 - III. 对伴有白内障或小梁切除术失败的患者,青光眼引流器植入术往往能收到良好的效果。将引流管倾斜地置于前房,位于悬韧带前方而不是晶状体前方。
 - IV. 经巩膜睫状体激光光凝术:小梁切除术或青光眼引流装置植入术失败的病例。
 - V. 避免术后低眼压,防止角膜与晶状体接触。
4. 视力恢复
 - A. 畏光/刺眼症状可通过应用眼表润滑剂和配戴有色眼镜缓解症状。也可与患儿父母充分交流后配戴美容性角膜接触镜。

B. 白内障手术

- a. 前路手术或后路手术(晶状体脱位)。
- b. 为防止眼压失控而避免使用无虹膜环和 Morcher 无虹膜人工晶状体。

5. 矫正屈光不正, 弱视治疗。

(唐广贤 译)

先天性色素膜外翻

定义和相关

先天性色素膜外翻是一种以虹膜色素上皮增生为特征的罕见的眼科疾病, 其虹膜色素上皮增生来源于虹膜基质前表面的虹膜色素褶皱。该疾病一般不进展, 但也有病情进展的报道。^[40] 先天性色素膜外翻可合并多发性神经纤维瘤病 I 型(NF1)、Axenfeld-Rieger 综合征、先天性无虹膜^[41~42]。

遗传性

先天性色素膜外翻通常呈现散发(没有家族史的新增病例)和单发, 主要遗传方式是常染色体显性遗传。该病也是多发性神经纤维瘤病 I 型(NF1)的部分临床表现。此外, 虽然已经发现在有色素膜外翻的父子中都有 *PAX6* 基因的突变, 但这被认为只是先天性无虹膜的一个变种形式^[42]。

青光眼发生率

目前仍然不清楚先天性色素膜外翻的青光眼确切发生率, 但是在各种发病年龄中, 青光眼的发生率均比较高。有研究称, 在单眼罹患先天性色素膜外翻的 8 只眼中, 7 只眼患有青光眼, 另外 1 只眼没有查出青光眼的患儿就诊时才刚刚出生 10 周, 这也提示该患儿将来仍然有罹患青光眼的可能性。该项研究同时也存在着选择病例方面的偏差^[41]。

青光眼发病机制

Edward 及同事报道^[43], 在一些 NF-1 患儿中, 其中 5 只眼并发先天性色素膜外翻, 他们发现, 在这 5 只眼的前房角内皮细胞中均可以见到染色阳性的波形蛋白, 并且所有病人都可以检测到眼部葡萄膜神经纤维瘤的存在和 Schlemm 氏管的缺失。在没有 NF-1 的患儿中, 其青光眼的发生估计与前房角的先天性发育不良有关。

治疗

先天性色素膜外翻与青光眼发生的有很强的相关性,但是在出现这些症状体征的患儿中一定要慎重考虑全身疾病的存在,比如多发性神经纤维瘤病Ⅰ型(NF1)。大约有一半的先天性多发性神经纤维瘤病Ⅰ型(NF1)并发先天性青光眼的患儿有同侧从状神经纤维瘤病,所以在对这些患儿体检时一定要对这些可能并存的疾病进行检测。在家族性疾病的采集中,也要特别对 NF1 疾病进行排查。对有明显 NF1 表现的患儿应该对其父母进行详细的体检(比如对 café-au-lait 斑、Lisch 结节的检查)。

对有先天性色素膜外翻,没有青光眼的患儿需要定期随诊,发现青光眼要及时给予治疗。病理学发现 NF1 并发先天性色素膜外翻的患儿的前房角已经内皮化、Schlemm 氏管缺失,这些患儿发生青光眼后,如果给予房角手术,效果会很差,这些患儿首先需要给予药物治疗,联合应用抗代谢药物的小梁切除手术可以提高手术成功率^[44~45]。

永存胚胎血管

定义

永存性胚胎脉管系统[PFV,也叫原始玻璃体持续增生症(PHPV)],是一种先天性异常,表现为原始玻璃体和玻璃体血管的残留。原始玻璃体在怀孕第1个月形成,存在于神经外胚层形成的视盘和正在发育的晶状体之间,包含玻璃体动脉组织。PFV通常单眼发生(90%),呈现散发病例。它可以分为前部型和后部型,大约60%的病例同一只眼中同时存在两型病变。永存胚胎血管通常表现为孤立解剖异常,也可以伴发于其他眼部异常。PFV伴发全身性病变的情况不多,但通常为双眼发病^[46~47]。这一疾病有多种临床表现,包括晶状体后纤维血管团块,小眼球,睫状突拉长,浅前房,不同程度的晶状体混浊,玻璃体膜样物的出现或者有髓视神经纤维,视网膜皱襞、视网膜牵拉脱离以及严重的眼内出血。该疾病常合并白内障,患者出生时就可有白内障的发生,通常需要手术治疗白内障^[48]。然而,PHPV有时仅表现为晶状体后部的病变,而晶状体则保持透明,但随着时间的推移,白内障也能缓慢形成。患儿在就诊时就可能合并有青光眼,青光眼可以伴随白内障而发生,也可以发生于白内障手术后。

虽然 PFV 确切的病因我们仍然不清楚,但鉴于其发病的家族性、合并眼球结构异常和先天性综合征等因素,考虑 PFV 可能有其自身的遗传学基础^[49]。

青光眼发病机制

白内障导致的晶状体膨胀以及晶状体后纤维血管膜收缩引起的虹膜-晶状体隔前移均会造成房角关闭,继而引发青光眼^[50]。无论在患儿房角是开放,关闭或者两种房角状态都存在的情况下,白内障切除术都可能引起青光眼的发生。有些情况下,PFV可以合并新生血管性青光眼或者反复的前房出血继发青光眼。

治疗

如果不治疗 PFV,有相当大比例的患儿表现为反复发作的眼内出血和青光眼,最终导致眼球摘除或者眼球痂^[50]。PFV 的临床表现多样性使得手术治疗具有挑战性^[46]。临床诊断应尽可能有超声检查结果的支持。手术治疗的目的是获得有用视力、阻止或治疗继发的并发症,比如青光眼等。PFV 的治疗预期是由眼前节或者眼后节的受累程度决定的。比如轻微的眼前节反应(视轴清晰、房角开放、症状无进展的眼球)或者严重眼后节反应的病人,通常并不需要手术治疗。然而,仅眼前节受累的病人,经过手术治疗和弱视治疗后可能有机会获得有用视力。由于预后无法预测,避免在早期行晶状体切除术(年龄小于4周)是明智的选择,除非病人同时合并青光眼。前部 PFV 和后部 PFV 同时存在的病人,治疗目的可能只有通过避免和处理并发症来保眼球。在形觉剥夺性弱视和相关并发症发生前,手术治疗是必要的。

对于白内障未影响视力以及眼压正常的患儿,为了避免发生闭角型青光眼的风险,进行定期评估前房深度和房角情况是十分必要的。如果出现进行性的房角关闭,即使不伴有眼压的升高,针对患儿的晶状体吸除手术是可以避免急性房角关闭。晶状体吸除术可以联合去除眼前节的持续胚胎纤维血管组织,如果合并有明显的眼后节受损,联合去除眼前节的纤维血管组织就没有必要。患儿周边视网膜粘附于血管膜,终会导致视网膜脱离。晶状体切除术后,对于具有正常眼后节的每一个无晶状体眼或人工晶状体眼的婴幼儿,都需要进行随访。当患儿双眼罹患 PFV,例如 Norrie 病时,建议将患儿转给遗传学方面的专家,对其可能伴随的综合征进行评估。

与先天性白内障相关的一系列综合征中通常包括有 PFV,这也是在晶状体切除术后青光眼发展的一个众所周知的危险因素。目前有少量文献报道了晶状体切除术后青光眼合并 PFV 的治疗方式。降眼压药物治疗失败后,可以根据患儿视功能,采取睫状体光凝或者青光眼房水引流器植入手术。在一项针对 PFV 患者所做的目前最大规模的横断面研究(165 只眼)中,81 只眼做了相关手术,其中 70 只眼术后随访至少达到 6 个月的(平均 47 个月),84 只眼预测术后效果较差^[46]。经过临床观察,患者青光眼的发生率在非手术组为 13% 的基线水平,

而手术组为 29%。在 70 只手术眼中, 1 只眼在行白内障切除术时同时进行了房水引流术, 8 只眼术后发生恶性青光眼, 其中 6 只眼植入了青光眼引流器装置, 2 只眼行小梁切除术, 9 只青光眼患眼中, 4 只眼(44%)的视力为有或无光感。手术组中, 青光眼的高发生率估计与患者的筛选偏差有关, 同时也和患者房角粘连, 房角纤维膜的发生以及临床观察的误差有关。非手术组具有较高的睫状体和视网膜脱离的发生率, 这些被认为是为了平衡房角关闭引起的眼内压升高。研究者们同时也发现小眼球合并的眼后节反应更为激烈, 视功能和解剖结构的损伤也更严重。即使对疾病进行积极地干预, 伴随着小眼球的后节疾病、青光眼以及弱视也限制着视功能的恢复。

在另一项对 55 只 PFV 眼超过 10 年随访的回顾性研究中, 8 只眼(14.5%)患有青光眼, 其中 3 只眼术前为闭角型青光眼, 2 只眼浅前房, 术后进展为青光眼, 2 只眼在晶状体切除术后进展为青光眼, 1 只眼保守治疗后进展为青光眼。青光眼的治疗方式是药物, 睫状体光凝或者小梁切除术(57%)^[47]。

小角膜

定义

小角膜是指出生时水平直径 $< 10\text{mm}$ 的角膜。如果仅仅是角膜直径小于正常, 不伴有其他眼部异常, 被称为小角膜, 如果合并眼前节以及眼球的缩小, 被称为小眼球。小角膜可单独存在, 或者合并其他眼部异常, 如持续性胚胎血管症, 真性小眼球, 虹膜缺损, 先天性风疹, Axenfeld-Rieger 综合征。同时, 小角膜可以合并全身性疾病, 例如胎儿酒精综合征, 肌强直性营养不良, 软骨发育不全。而且, 小角膜常常合并远视。

在一些罕见、特殊的综合征中也合并着小角膜, 例如小角膜青光眼伴额窦缺失综合征^[51]。其遗传方式为常染色体显性遗传。先天性白内障 - 小角膜综合征的患者合并先天性白内障以及小角膜, 但没有任何其他系统异常或者先天性畸形。这些情况为常染色体显性遗传中基因异质性体现^[52]。

遗传方式

大多数小角膜患者是散在发病的, 少数患者显示该病为常染色体显性或隐性遗传。

青光眼发生的机制

对单独个体小角膜患者而言, 开角和闭角型青光眼发生的机制都可以引起

青光眼。在特别小的眼球,包括真性小眼球,要特别关注房角的关闭情况。同时,这种情况下很难通过前房角镜检查来观察房角排水系统的情况,因而实施超声生物显微镜或者其他图像技术的检查是十分必要的。在那些实施先天性白内障手术的患者中,特别是接受手术较早(年龄小于12周)的患者,小角膜是引起青光眼一个重要因素^[53](见第10章)。

治疗

如果已经发生房角关闭,通过虹膜切开术,虹膜切除术,或者切除晶状体的方法来解除瞳孔阻止可能会有效果。药物治疗是第一线治疗。如果眼球有非常小的角膜,在没有内窥镜的前提下,前房角切开术可能难以实施。小梁切开术也许可以实施。

小角膜患者可能合并高度远视,因而应该规定予以适当的屈光矫正。

角膜巩膜化

定义

角膜巩膜化是指非进行性的角膜巩膜化,其中周边角膜,有时全角膜因为稠密的胶原蛋白束及新生血管的生成而变混浊,但其前期没有炎症反应。有的患者视力影响较小,有的患者却受到严重影响,这取决于角膜巩膜化的程度。角膜巩膜化最常见的眼部合并病变为扁平角膜,其中80%患者合并有扁平角膜。角膜曲率值较低,在20~39D之间。随着表面血管通过巩膜、巩膜外层、结膜浸润部分或全部角膜,导致角膜缘或者角巩膜沟常常很难准确定位。视觉症状依赖于角膜的扁平情况并且和视轴是否受到巩膜化影响而相关。眼部合并异常包括无虹膜, Axenfeld-Rieger 异常, 白内障, 眼组织缺损, 内斜视, 青光眼, 小眼球, 后胚胎环, 还有弱视^[54]。角膜巩膜化也合并面部异常, 精神发育迟滞, 耳聋, 还有小脑异常。

许多综合征都具有角膜巩膜化的特征, 包括 Dandy-Walker 综合征, Hurl-er 综合征, Hallermann-Streiff 综合征, 以及其他类似疾病。

遗传方式

几乎一半的角膜巩膜化患者发病为家族性。常染色体显性及隐形遗传方式已经被发现, 剩下的病例为散发。小角膜患者无性别差异。

治疗

角膜异常将会影响眼内压的测量,因而应该尽可能采用多种仪器测量。当眼内压测量不确定时,超声测量眼轴长度有特殊的价值。在多次测量的基础上,绘制眼轴长度曲线,能够帮助确定压力是否造成组织结构上的改变(第2章)。如果条件允许,当眼前段无法观察时,应该运用超声生物显微镜进行检查,并且如果无法直接观察眼内情况,标准的B超检查能提供关于视盘杯状凹陷程度的信息。

没有相关数据支持青光眼合并角膜巩膜化的治疗建议。前房角切开术可能不合适,除非内窥镜得以运用。但是,小梁切开术可能会合适。透照法可用于确定巩膜突的位置。

视力预后取决于疾病的严重程度。如果病变局限于角膜缘,视力受影响将会很小,同时随着年龄的增长中央角膜可能会变得更清晰。

角膜受累的程度和对侧眼的病情决定是否行手术治疗来重建或改善视轴,特别是在单眼发病和非对称性发病的病例。对于周边角膜透明患者可行虹膜切除术重建视轴。对于中央角膜受累患者可行穿透性角膜移植术。对于角膜巩膜化患者合并青光眼,拟行角膜移植术前,须控制眼压。如果以角膜植片透明为角膜移植手术成功,在术后平均40个月的随访观察中,包括重复移植在内的角膜巩膜化患者的穿透性角膜移植术的成功率约为50%^[55]。

无法分类的眼前节结构异常

一些儿童表现为先天性或发育性眼部异常,但是这些异常无法被定义为目前已分类的情况,例如Axenfeld-Rieger疾病谱和Peters异常。可能是因为这些眼部异常与已经分类的情况不完全一致,或无法对其眼内结构进行准确的评估。这些无法分类的眼前节结构异常包括很多。

关于这一类疾病,目前尚无统计数据。与其相关病因可能为:围产期中毒或感染、染色体重排或缺失、基因突变等。如果这些异常表现为常染色体隐性遗传,则更有可能是近亲结婚所致。通常伴有房水流出系统发育异常的眼前节发育异常是青光眼发病风险之一。这些儿童,无论是否患有青光眼,都需要在一生之中定期随诊,及早发现青光眼。如果发生青光眼,应及时进行个性化治疗(图2)。

(梁亮译)

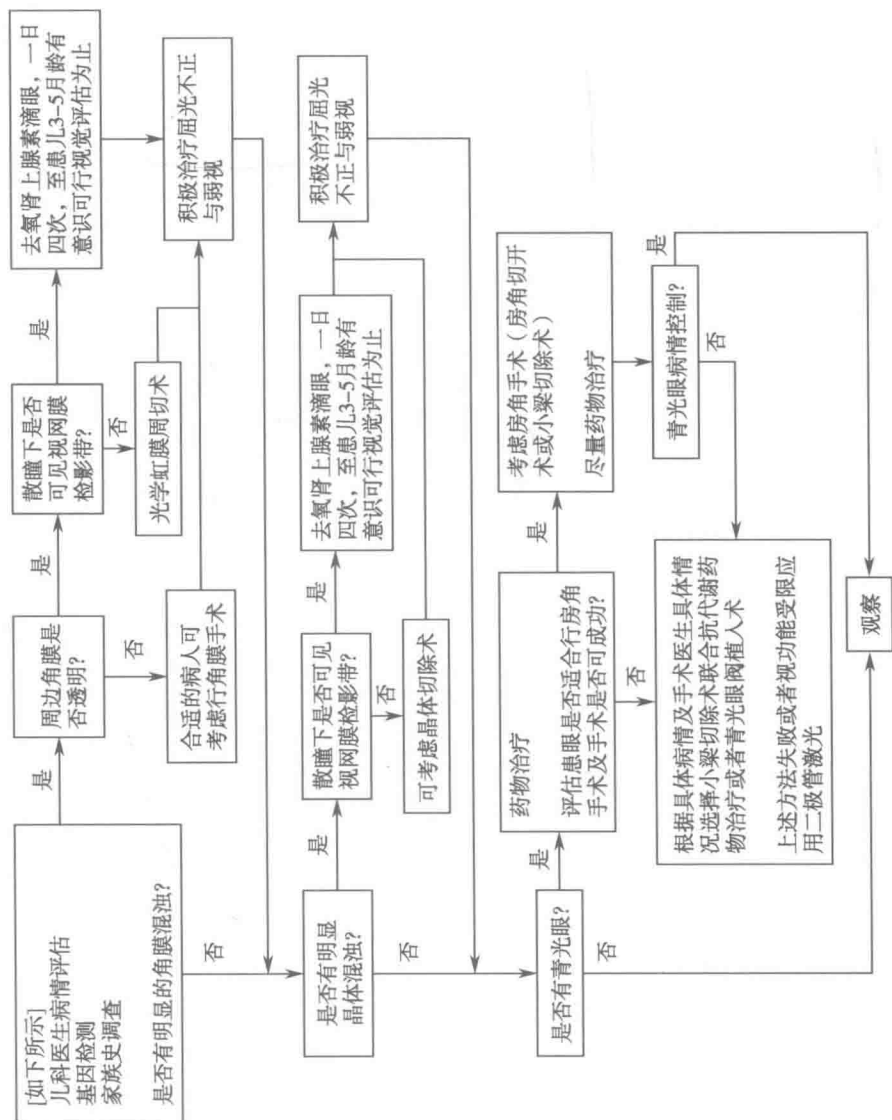


图2 青光眼合并非获得性眼球异常疾病的诊疗流程(具体治疗方案将根据医生个人经验及当地医院治疗设施情况而定)

参考文献

1. Axenfeld T. Embryotoxon cornea posterius. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1920; 65: 381-382.
2. Rieger H. Verlagerung und Schlitzform der Pupille mit Hypoplasie des Irisvorderblattes. *Z Augenheilkd* 1934; 84: 98-103.
3. Reese AB, Ellsworth RM. The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch Ophthalmol* 1966; 75: 307-318.
4. Rieger H. Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis. *Z Augenheilkd* 1935; 86: 333.
5. Tripathi BJ, Tripathi RC. Neural crest origin of human trabecular meshwork and its implications for the pathogenesis of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 583-590.
6. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.
7. Phillips JC, del Bono EA, Haines JL, et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 613-619.
8. Strungaru MH, Dinu I, Walter MA. Genotype-phenotype correlations in Axenfeld-Rieger malformation and glaucoma patients with FOXC1 and PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 228-237.
9. Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, et al. A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 213-231.
10. Rice NSC. The surgical management of congenital glaucoma. *Aust J Ophthalmol*. 1977; 5: 174-179.
11. Luntz MH. Congenital, infantile and juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1979; 86: 793-802.
12. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger Syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 1985; 29: 387-409.
13. Ozeki H, Shirai S, Nozaki M, et al. Ocular and systemic features of Peters anomaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 833-839.
14. Heath DH, Shields MB. Glaucoma and Peters anomaly. A clinicopathologic case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 277-280.
15. Chang JW, Kim JH, Kim SJ, Yu YS. Long-term clinical course and outcome associated with Peters anomaly. *Eye* 2012; 26: 1237-1242.
16. Junemann A, Gusek GC, Naumann GO. Optical sector iridectomy: an alternative to perforating keratoplasty in Peters anomaly. *Klin Monbl Augenheilkd* 1996; 209: 117-124.
17. Lowe MT, Keane MC, Coster DJ, Williams KA. The outcome of corneal transplantation in infants, children, and adolescents. *Ophthalmology* 2011; 118: 492-497.
18. Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD. Surgical management of glaucoma in infants and children with Peters anomaly: long-term structural and functional outcome. *Ophthalmology* 2004; 111: 112-117.
19. Rao KV, Fernandes M, Gangopadhyay N, et al. Outcome of penetrating keratoplasty for Peters anomaly. *Cornea* 2008; 27: 749-753.
20. Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD. Long term results of corneal graft survival in infants and children with Peters anomaly. *Ophthalmology* 1999; 106: 833-848.
21. Hashemi H, Ghaffari R, Mohebi M. Posterior lamellar keratoplasty (DSAEK) in Peters anomaly. *Cornea* 2012; 31: 1201-1205.
22. Quilendrino R, Yeh RY, Dapena I, et al. Large diameter Descemet membrane endothelial keratoplasty in buphthalmic eyes. *Cornea* 2013; 32: e74-8.
23. Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 708-715.
24. Eden U, Riise R, Tornqvist K. Corneal involvement in congenital aniridia. *Cornea* 2010; 29: 1096-1102.
25. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an un-

- recognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 348-350.
26. Nelson J, Flaherty M, Grattan-Smith P. Gillespie syndrome: a report of two further cases. *Am J Med Genet* 1997; 71: 134-138.
 27. Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet* 2010; 409-420.
 28. Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, et al. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2456-2460.
 29. Ito YA, Footz TK, Berry FB, et al. Severe molecular defects of a novel FOXC1 W152G mutation result in aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3573-3579.
 30. Khan AO, Aldahmesh MA, Al-Abdi L, et al. Molecular characterization of newborn glaucoma including a distinct aniridic phenotype. *Ophthalmic Genet* 2011; 32: 138-142.
 31. Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; 72: 207-228.
 32. Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, et al. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. *Eur J of Hum Genet* 2011; 19. doi: 10.1038/ejhg.2010.220. Epub 2011 Jan 12.
 33. Menezo JL, Martinez-Costa R, Cisneros A, Desco MC. Implantation of iris devices in congenital and traumatic aniridias: surgery solutions and complications. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 451-457.
 34. Reinhard T, Engelhardt S, Sundmacher R. Black diaphragm aniridia intraocular lens for congenital aniridia: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 375-381.
 35. Aslam SA, Wong SC, Ficker LA, MacLaren RE. Implantation of the black diaphragm intraocular lens in congenital and traumatic aniridia. *Ophthalmology* 2008; 115: 1705-1712.
 36. de la Paz MF, Alvarez de Toledo J, Barraquer RI, Barraquer J. Long-term visual prognosis of corneal and ocular surface surgery in patients with congenital aniridia. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 735-740.
 37. Walton DS. Aniridic glaucoma: the results of gonio-surgery to prevent and treat this problem. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 59-70.
 38. Chen TC, Walton DS. Goniosurgery for prevention of aniridic glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1144-1148.
 39. Arroyave CP, Scott IU, Gedde SJ, et al. Use of glaucoma drainage devices in the management of glaucoma associated with aniridia. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 155-159.
 40. August PS, Niederberger H, Helbig H. Progression of congenital ectropion uveae. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1511.
 41. Ritch, R, Forbes M, Hetherington J Jr, et al. Congenital ectropion uveae with glaucoma. *Ophthalmology* 1984; 91: 326-331.
 42. Willcock C, Grigg J, Wilson M, et al. Congenital iris ectropion as an indicator of variant aniridia. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 658-669.
 43. Edward DP, Morales J, Bouhenni RA, et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in Neurofibromatosis Type 1: new insights. *Ophthalmology* 2012; 119: 1485-1494.
 44. Seymenoglu G, Başer E. Congenital iris ectropion associated with juvenile glaucoma. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 33-38.
 45. Liu XQ, Tang X. Congenital ectropion uvea and secondary glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009; 45: 888-891.
 46. Sisk RA, Berrocal AM, Feuer WJ, Murray TG. Visual and anatomic outcomes with and without surgery in persistent fetal vasculature. *Ophthalmology* 2010; 117: 2178-83.
 47. Hunt A, Rowe N, Lam A, Martin F. Outcomes in persistent hyperplastic primary vitreous. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 859-863.
 48. Amaya L, Taylor D, Russell-Egitt I, et al. The morphology and natural history of childhood cataracts. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 125-144.
 49. Shastri BS. Persistent hyperplastic vitreous: congenital malformation of the eye. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009; 37: 884-890.

50. Pollard ZF. Persistent hyperplastic primary vitreous: diagnosis, treatment and results. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:487-549.
51. Chattopadhyay A, Kher AS, Bharucha BA, Nicholson AD. Microcornea, glaucoma, and absent frontal sinus. *J Pediatr* 1995; 127: 333.
52. Wang KJ, Wang S, Cao NQ, et al. A novel mutation in CRYBB1 associated with Congenital Cataract-Microcornea Syndrome: The p.Ser129Arg mutation destabilizes the β B1/ β A3-crystallin heteromer but not the β B1-crystallin homomer. *Hum Mutat* 2011; 32:E2050-60.
53. Nishina S, Noda E, Azuma N. Outcome of early surgery for bilateral congenital cataracts in eyes with microcornea. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 276-280.
54. Ozeki H, Shirai S, Ikeda K, Ogura Y. Anomalies associated with Axenfeld-Rieger syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 730-734.
55. Michaeli A, Markovich A, Rootman DS. Corneal transplants for the treatment of congenital corneal opacities. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 34-44.



Caroline DeBenedictis



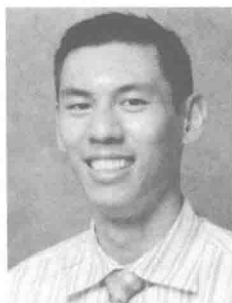
Alex Levin



Eugenio J. Maul



Alana L. Grajewski



Ta Chen Peter Chang



Elena Bitrian

第8章 青光眼合并非获得性全身疾病或综合征

Alex Levin, Eugenio J. Maul, Ta Chen Peter Chang, Elena Bitrian,
Caroline DeBenedictis, Alana L. Grajewski

章节主编: Alana L. Grajewski, Alex Levin, Eugenio J. Maul

编著者: Allen Beck, Tam Dang, Teresa Chen, Vera Essuman, Arif Khan, Christiane Rolim de Moura, Jonathan Ruddle, Sirisha Senthil, Janet B. Serle, Luis Silva

共识观点

1. 出生时即存在的合并全身异常或疾病的综合征可合并存在眼部表现, 包括青光眼。

注解: 患者应当接受终身的随访以排除青光眼。如有 IOP 升高, 则应当及时治疗。

注解: 患者应当接受全身疾病的评估。

2. Sturge-Weber 综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS) 通常合并青光眼。

注解: 眼周葡萄酒色斑常合并同侧眼的青光眼。眼睑受累和 / 或巩膜上毛细血管生成异常进一步增加患青光眼的风险。

注解: 脉络膜血管瘤的存在增加了术后脉络膜浆液性渗漏和脉络膜上腔出血的风险, 特别是在眼压骤降或术后出现低眼压的情况。需要对手术技术进行相应的调整以减少低眼压的发生。

注解: 患者应进行包括神经影像学的检查评估, 以了解是否存在 SWS 的其他临床表现。

3. I 型神经纤维瘤病 (Neurofibromatosis, NF1) 并发青光眼的情况较少。

注解: 视神经胶质瘤可见于约 12~15% 的神经纤维瘤病患者中, 引起与青光眼不同的视力下降。

4. 晶状体异位 (Ectopia Lentis, EL) 可以单独表现为眼部异常, 或合并眼部或其他全身性异常。

注解: 晶状体异位的病人有发生急性瞳孔阻滞的危险。

注解: 对任何没有明确诱因的晶状体异位患儿, 在麻醉或镇静之前, 都应该行尿液同型半胱氨酸尿症检查和血液同型半胱氨酸水平检查, 否则会有危及生

命的血管系统风险。

注解:马方综合征(Marfan syndrome)的患者术前均应行心脏超声检查并请心内科会诊。

5. 对于确诊或可疑风疹病毒感染的婴幼儿应进行密切随访,因为在部分患儿在出生时青光眼的表现并不明显。

注解:风疹病毒性角膜炎的表现与由于眼压高导致的角膜水肿表现并不相同,要加以区别。

介绍

本章节要讨论的疾病主要是综合征、全身异常或全身性疾病,这些疾病出生即有且伴有眼部症状,其中就可能包括青光眼。这类青光眼的发病机制可能与开角型青光眼或闭角型青光眼相同,极少数情况下类似原发性先天性青光眼(PCG)。要想确定其发病机制需要理清相关综合征及青光眼之间的关系。详尽的病史采集、检查及手术失败风险评估均有助于制定治疗方案。这类患者需要定期进行青光眼随访。另外,患者疾病的全身表现也必须进行评估。

Sturge-Weber 综合征

定义

Sturge-Weber 综合征(SWS),又叫脑三叉神经血管瘤病,是一种先天性神经皮肤血管综合征,常可累及三个器官:皮肤、眼和脑。最常见的特征即面部皮肤血管畸形,即葡萄酒色斑(PWM),分布于三叉神经分布的部分区域。伴或不伴同侧软脑膜血管瘤、脑萎缩、癫痫或发育迟滞。常伴发同侧脉络膜血管瘤(40%)和/或青光眼(30%)。其他眼部表现有眼球表面血管突出、结膜损伤、虹膜异色、视网膜血管迂曲、脉络膜血管瘤及视野缺损。双侧葡萄酒色斑(10%~30%)的患儿更易伴双侧软脑膜损伤,神经损伤的风险更大,因此需要对病情进行评估、进行神经影像学检查并请神经科会诊。累及三叉神经第一支的眼支的葡萄酒色斑患者更易伴发同侧青光眼,累及上睑者尤甚。对于伴发脉络膜血管瘤的患者,同侧青光眼、脉络膜渗出及脉络膜上腔出血风险增加,尤其是在内眼术中或术后低眼压发生时。

SWS 的病因仍未查明,也没有明确的遗传模式。学者大多认为其发病机制与孕5~8周原始胚胎静脉丛退化受阻所致的静脉发育不良有关。也有研究认为其与毛细血管后小静脉神经分布密度下降导致的毛细血管与小静脉扩张有关^[2]。

还有人认为是由局部原发性静脉发育不良导致的静脉高压传导至邻近静脉通道及代偿侧支静脉引起^[3]。这些血管畸形导致血管壁结构在分化过程中的缺陷,造成功能障碍,如毛细血管通透性增加、血管壁扩张和钙化,血流停滞,管腔消失。由这些异常血管供应的组织表现出退行性改变,在大脑皮层表现尤为突出。顶叶、枕叶最常受累。静脉血液停滞会导致复发性栓塞、一过性缺血及癫痫。

流行病学

SWS 发病率约 1/50 000, 男女发病相当, 无种族及地域差异。几乎所有患者散发, 无家族史, 于是形成了体细胞嵌合突变理论。出生后 10 年内发生青光眼的风险最高, 但成年后青光眼也会发生, 因此父母需对患儿持续观察。

青光眼发病机制

SWS 相关青光眼在儿童期有两个发病高峰: 出生 / 婴儿期发病或青少年期发病。SWS 继发性青光眼有多种发病机制。出生时即有或婴儿期发病的青光眼患者常有原发性房角发育不良。SWS 患者虹膜突可能与小梁网形成明显粘连, 与原发性先天性青光眼前房角镜所见相同。Schlemm 管可能较为狭窄, 并可伴有巩膜突发育不良、虹膜插入位置前置。几年之后, 尤其是在十岁至二十岁之间(青春期前后), 巩膜上静脉压升高可以导致房水外流受阻^[4, 5]。少数情况下, 脉络膜血管瘤所致虹膜前旋继发性周边虹膜前粘连、低脉络膜渗出、视网膜脱离或新生血管可导致继发性青光眼。脉络膜血管瘤引起血管壁变薄, 导致通透性增加可能引起房水生成增多, 从而使眼压升高。在成年人中, SWS 相关性青光眼与开角型青光眼类似, 与结膜血管扩张、虹膜异色症、脉络膜血管瘤及视网膜血管异常有关。

治疗

所有患者均需接受针对 SWS 其他临床症状的检查, 尤其是神经影像学提示中枢神经系统受累的患者(即双侧葡萄酒色斑或癫痫发作)。系统的全身检查区分有类似症状的综合征, 如大理石色皮肤毛细血管扩张征、克利勃畸形(Klippel-Trenaunay-Weber)、遗传性出血性毛细血管扩张征及斑痣性错构瘤病。

临床检查可能会漏诊脉络膜血管瘤, 因此术前必须通过间接检眼镜、超声和 / 或深度增强 OCT^[6] 或眼底照相进行确定。脉络膜血管瘤可能局限于后极部或蔓延至整个视网膜。有脉络膜血管瘤的患者视杯常较大。这可能是由于视乳头周围血管瘤的“堆积”使筛板向后弯曲所致。因此视神经损伤情况表面上看

起来较实际情况为重。另外,单一随访视盘改变较为困难。如果伴发脉络膜血管瘤的患者继发房角关闭或其他后段疾病,如黄斑下腔积液,那么必须进行血管瘤减灭治疗,即光动力或放射治疗^[7]。

脉络膜血管瘤并非手术禁忌证,但它的确增加脉络膜上腔出血的风险,尤其当眼压陡然降低或出现慢性低眼压时。术后出血或脉络膜渗出的风险部分取决于脉络膜血管畸形的范围。

青光眼治疗方案的选择通常取决于发病年龄及青光眼发病机制。出生时/婴儿期发病的青光眼患者由于房角发育不良以及损伤性较大,手术风险也较大,更适于接受房角手术^[8,9]。药物治疗对于这些发病较早的患者通常无效,但在术前仍应进行尝试性治疗。对于年龄较大的、巩膜上静脉压升高为青光眼主因的儿童,房角镜下可见 Schlemm 管血液反流,首选药物治疗。对于伴软脑膜血管瘤患者血脑屏障通透性增高, α 受体激动剂会引起明显中枢神经系统副作用,因此列为相对禁忌证。另外,快速降眼压药物可能与浆液性非孔源性视网膜脱离相关,已有脉络膜血管瘤患者使用前列腺素类似物后发生视网膜脱离的报道^[10,11]。SWS 患者可能合并生长激素缺乏,在口服乙酰唑胺的同时应监测体重及生长情况。还要注意的,许多患者使用阿司匹林来减少中风样发作,手术前需进行相应准备。

大龄儿童或房角手术后药物治疗失败者,可以考虑进行小梁切除术^[9]或青光眼引流阀植入术(GDD)^[12~14]。也有文献报道可进行小梁切开-小梁切除联合术^[15]和非穿透性深度巩膜切开术^[16]。难治性青光眼患者可进行睫状体破坏手术,但要注意炎症会加重脉络膜血管瘤渗出。部分医生提倡在眼内手术之前先行巩膜切开术等预防性手术^[12],以帮助防止脉络膜上腔渗出及出血的发生,但很少用到^[17]。对于必须预防围手术期低眼压的患者,预防性治疗非常必要,而且可以通过密闭性巩膜瓣(如小梁切除术)、前房维持器或其他限制 GDD 房水引流的方法(如 3/0 尼龙线支撑管腔、可吸收线环扎引流管或采用窄引流管通入前房)来实现。使用带“瓣”GDD 不一定能有效避免围手术期低眼压,特别是在术后早期。但对于避免晚期低眼压有一定效果。处理方案参见图 1。

伴脉络膜血管瘤的患者眼压下降引起的脉络膜渗出虽然不常见,但还需对患者进行密切观察。B 超即一种有效的检测手段。在伴脉络膜血管瘤患者中,眼压较高时即可发生脉络膜渗出。保守治疗或停用房水生成抑制剂常可减少脉络膜渗出。

对葡萄酒色斑儿童进行早期激光治疗远期外观预后更好。眼科医生需提醒患者在婴儿期尽早进行皮肤科诊治^[18]。Sturge-Weber 基金会可为患者家庭提供全面详尽的相关信息。(http://www.sturge-weber.org)。

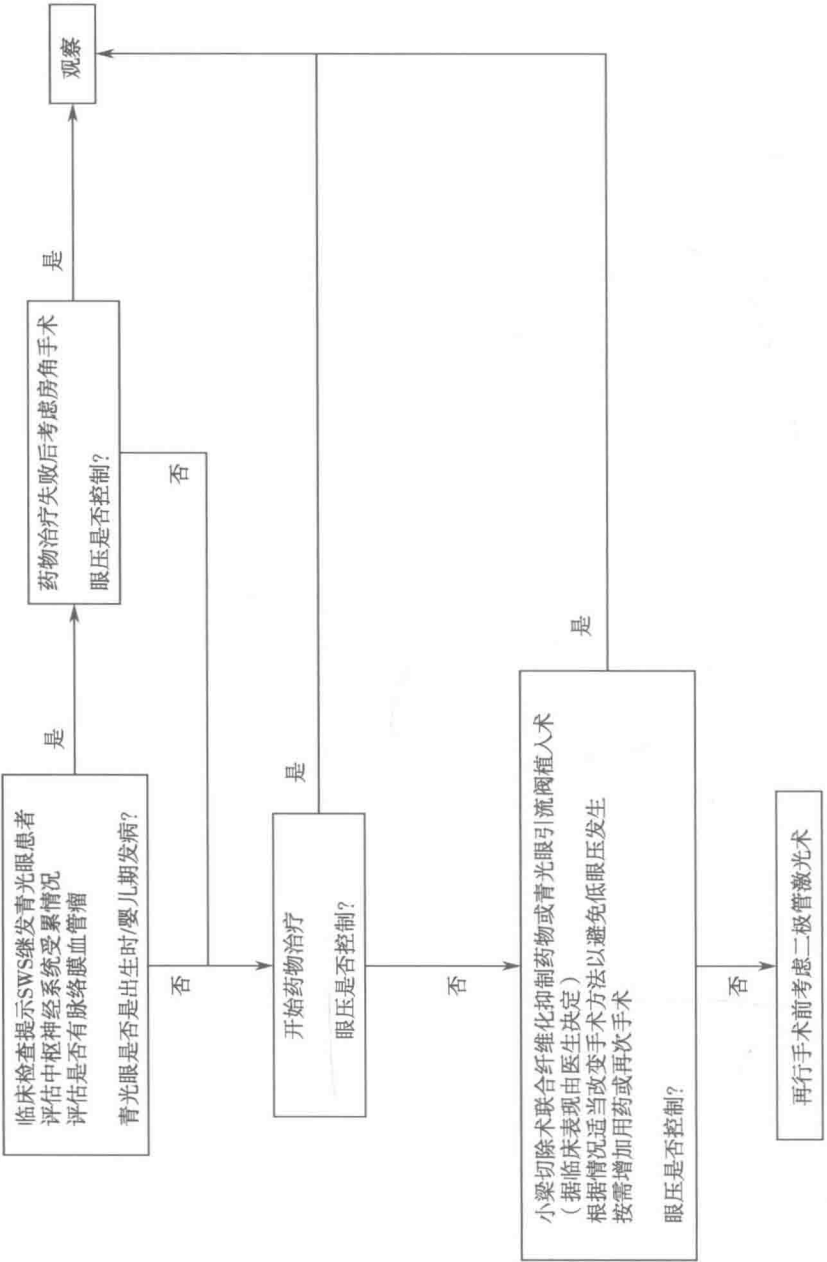


图 1 Sturge-Weber 综合征继发性青光眼的综合治疗方案 (可根据医生经验技术及现有手术设备进行调整)

参考文献

1. Bodensteiner JB, Roach ES, eds. Sturge-Weber Syndrome. Mt. Freedom, NJ: The Sturge-Weber Foundation; 2010.
2. Breugem C, Hennekam R, van Gemert M, van der Horst C. Are Capillary Malformations Neurovenular or Purely Neural? *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 578-587.
3. Parsa C. Sturge-Weber Syndrome: A Unified Pathophysiologic Mechanism. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 47-54.
4. Shiau T, Armogan N, Yan DB et al. The role of episcleral venous pressure in glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *JAAPOS* 2012; 16: 61-64.
5. Phelps CD. The Pathogenesis of glaucoma in Sturge-Weber Syndrome. *Ophthalmology* 1978; 85: 276-286.
6. Arora KS, Quigley HA, Comi AM, et al. Increased Choroidal Thickness in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *JAMA Ophthalmol* 2013; 4doi: 10. 1001/jamaophthalmol.2013.4044.
7. Tsipursky MS, Golchet PR, Jampol LM. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome, with a review of treatments for diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 68-85.
8. Olsen KE, Huang AS, Wright MM. The efficacy of goniotomy/trabeculotomy in early-onset glaucoma associated with Sturge-Weber Syndrome. *JAAPOS* 1998; 2: 365-368.
9. Iwach AG, Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr, Shaffer RN. Analysis of surgical and medical management of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 904-909.
10. Addison PK, Papadopoulos M, Nischal KK, Hykin PG. Serous retinal detachment induced by topical bimatoprost in a patient with Sturge-Weber Syndrome. *Eye (Lond)* 2011; 25: 124-125.
11. Gambrell J, Denis P, Kocaba V, Grange JD. Uveal effusion induced by topical travoprost in a patient with Sturge-Weber-Krabbe syndrome. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31: e19.
12. Budenz DL, Sakamoto D, Eliezer R, Varma R, Heuer DK. Two-staged Baerveldt glaucoma implant for childhood glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 2000; 107: 2105-2110.
13. Hamush NF, Coleman AL, Wilson MR. Ahmed glaucoma valve implant for management of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 758-760.
14. Amini H, Razeghinejad MR, Esfandiarpour B. Primary single-plate Molteno tube implantation for management of glaucoma in children with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol* 2007; 27: 345-350.
15. Mandal AK. Primary combined Trabeculotomy-Trabeculectomy for early-onset glaucoma in Sturge-Weber Syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 1621-1627.
16. Audren F, Abitbol O, Dureau P et al. Non-penetrating deep sclerectomy for glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 656-660.
17. Eibschitz-Tsimhoni M, Lichter PR, Del Monte MA, et al. Assessing the need for posterior sclerotomy at the time of filtering surgery in patients with Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 2003; 110: 1361-1363.
18. Lam SM, Williams EF 3rd. Practical considerations in the treatment of capillary vascular malformations, or port wine stains. *Facial Plast Surg* 2004; 20: 71-76.

(郭文毅 译)

神经纤维瘤病

定义

神经纤维瘤病 1 型 (MIM 162200)^[1] 的诊断标准需满足以下其中两点: 6 处及以上的 café-au-lait 斑的皮肤损害 (青春期前最大直径 $>0.5\text{cm}$ 及此后最大直径 $>1.5\text{cm}$)、腋窝 / 腹股沟处斑点、两处及以上的 Lisch 结节、视路神经胶质瘤、丛状神经纤维瘤 / 皮下神经瘤、骨损伤 (如蝶骨翼发育异常、胫骨假关节) 以及一级亲属中存在阳性家族史^[2]。这是一种以临床表现多样性为特征的常染色体显性遗传病。这些表现反映了定位在 17q11.2 肿瘤抑制基因 NF1 的杂合性缺失 (即对隐性的等位基因的“第二次打击”), 而 NF1 编码了神经纤维瘤蛋白 1^[3]。

流行病学

据估计, NF1 全球范围的发病率为 $1:3000\sim 1:2500$, 患病率为 $1:4000$ ^[4]。随着年龄增长 Lisch 结节发生频率增加, 因此 98% 成年患者有此类表现。视路神经胶质瘤存在于 12%~15% 的 NF1 患者 (其中 5% 有临床症状), 尽管神经胶质瘤可以在 30 多岁后出现^[2], 但通常出现在 7 岁前。视路神经胶质瘤通常是静止的、良性的, 其中三分之一患者表现为眼球突出或视力下降, 而三分之二在确诊时无任何临床症状^[5]。少数表现为头痛或性早熟^[5]。

与 NF1 相关的儿童青光眼发病率和患病率还不清楚, 但此类疾病是很罕见的。Grant 和 Walton 在 6 年内对 300 例儿童青光眼患者进行研究发现其中仅有一例与 NF1 有关^[6]。青光眼常出现在有蝶骨翼发育异常及丛状神经纤维瘤等明显眼眶受累的患者, 同时常伴有虹膜色素层外翻。

青光眼发病机制

此类患者青光眼的发病机制包括小梁网发育异常、神经纤维瘤浸润房角以及由于肿瘤浸润睫状体继发房角关闭。对绝对期青光眼摘除的眼球进行组织病理学检查发现大部分存在房角完全关闭, 所有样本均存在严重的或组织学上明显的虹膜色素外翻和睫状体神经纤维瘤浸润。免疫染色后显示房角内皮化和纤维组织挛缩可能是虹膜周边前粘连 (peripheral anterior synechiae, PAS) 形成的发生机制^[7]。一个权威眼科中心的一项研究显示, 临床诊断 NF1 的 56 例眼睑丛状神经纤维瘤患者中 13 例 (23%) 患有青光眼, 所有患眼均在其受累眶面同侧 (其中一例患有双侧眼睑丛状神经纤维瘤及双眼青光眼)^[3]。除两例外所有患者在三岁前确诊。这些青光眼的预后大多不良, 14 只患眼中仅有一只视力维持在 20/400

以上。尽管眼压得到控制,患眼和健眼都表现出异常眼轴持续增长^[3]。有研究指出发生在眼附属器的丛状神经纤维瘤可以通过旁分泌机制刺激眼球增大^[8]。

治疗

常规眼科检查应包括对眼球位置、瞳孔、色觉及视神经的评估。尽管并不推荐对所有儿童进行常规神经影像学检查,然而对任何可疑存在眼眶受累或视神经功能异常者需进行此检查。利用光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)分别测量并对比已知视路神经胶质瘤 NF1 患者、无视路神经胶质瘤 NF1 患者及正常人的视乳头周围视神经纤维层厚度(retinal nerve fiber layer, RNFL),结果显示视路神经胶质瘤 NF1 患者 RNFL 明显变薄。这说明连续 OCT-RNFL 分析有利于监测视路胶质瘤的发生及进展^[9]。在应用 OCT 监测青光眼时应该注意这一点。同样,视野检查结果异常也可以是视路神经胶质瘤而非青光眼所致。

对于这类病人,尚无针对药物或手术治疗的系统性研究。由于常存在眼球突出、眼睑或眼眶丛状神经纤维瘤及眼眶发育异常等局部因素,手术难度较大,因此推荐试验性药物治疗。若患儿伴有严重的认知障碍,那么即使对于年龄较大的儿童来讲, α 受体激动剂仍属于相对禁忌,因为药物的神经系统副作用很难判断。约有 2% NF1 患者存在肾动脉狭窄或嗜铬细胞瘤,因此应谨慎应用眼血管活性药物。与此同时,应考虑局部降眼压药物给药时增厚的眼睑带来的影响。对最大剂量药物治疗失败或极少数因独立性房角发育不全引起青光眼的 NF1 患者,可以考虑前房角切开术或小梁切开术。严重的 PAS 会增加房角手术难度,而术前房角镜检查 and / 或前节影像检查有助于术前排除此类病例。手术中术者在切开房角时通常会有“磨砂”样感觉。术后前房出血的发生率较高,这些患者也可自发前房出血。尽管对于同时患有占位性视路神经胶质瘤或眼眶解剖结构异常并伴有蝶骨翼发育异常及丛状神经纤维瘤的患者而言,手术难度明显加大且影响手术预后,然而,房角手术失败者仍可以考虑行 GDD 植入手术。如果眼眶占位病使得后部组织切开困难时常选择小梁切除术。若眼眶疾病妨碍 GDD 植入或小梁切除术的操作,睫状体破坏性手术治疗是唯一选择。治疗目的需明确,应清楚地向病人及家属交代手术预期,明确视力预后常与这些患青光眼 NF1 患者的眼眶及视路受累情况及弱视等相关。

参考文献

1. Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM), #162200 Neurofibromatosis, type 1; NF1. <http://omim.org/entry/162200>

2. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-88.
3. Morales J, Chaudhry IA, Bosley TM. Glaucoma and globe enlargement associated with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmology* 2009; 116: 1725-1730.
4. Carey JC, Baty BJ, Johnson JP, Morrison T, Skolnick M, Kivlin J. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 486: 45-56.
5. Albers AC, Gutmann DH. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 535-539.
6. Grant WM, Walton DS. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1968; 79: 127-134.
7. Edward DP, Morales J, Bouhenni RA, et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in neurofibromatosis type 1: new insights. *Ophthalmology* 2012; 119: 1485-1494.
8. Hoyt CS, Billson FA. Buphthalmos in neurofibromatosis: is it an expression of regional giantism? *J Pediatr Ophthalmol* 1977; 14: 228-234.
9. Chang L, El-Dairi MA, Frempong TA, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type-1 subjects with optic pathway gliomas. *J AAPOS* 2010; 14: 511-517.

结缔组织疾病

定义

晶状体异位 (ectopia lentis, EL) 定义为由悬韧带被拉伸或断裂造成晶体偏离正常解剖位置。球形晶体也包括在此类疾病中,但目前还不清楚球形晶体的主要缺陷是发育性小晶状体还是被拉伸的悬韧带导致^[1]。若部分悬韧带受损或不对称受损,晶状体会延垂直、倾斜、水平方向或前后轴向移位(半脱位)。如果悬韧带完全离断,晶状体则脱入(脱位)至后房或前房^[2,3]。双侧晶状体异位常与遗传相关。

最近研究进展更好地解释了晶状体悬韧带疾病的分子学机制^[4,5]。晶状体悬韧带由 10nm 原纤维蛋白-1 (fibrillin-1) 管状微纤维组成, fibrillin-1 是一种具有弹性性质的糖蛋白。fibrillin-1 由定位于 15q21 的原纤维蛋白基因 *FBN1* 编码。fibrillin-1 微纤维广泛分布于全身,包括弹力组织及非弹力组织如皮肤、大动脉、骨膜、软骨以及睫状带^[6]。悬韧带微纤维的弹力性质不依赖于弹力蛋白的存在。fibrillin-1 半胱氨酸及二硫键含量丰富。晶状体悬韧带纤维和弹力组织微纤维极相似,被认为可能是弹力微纤维系统的一部分^[7]。

晶状体异位已存在于 31 种遗传性疾病, fibrillin-1 异常及亚硫酸盐代谢异常疾病如亚硫酸盐氧化酶缺乏症,导致微纤维合成降低,晶状体悬韧带完整性破坏,引起晶状体不同程度移位^[8,9]。目前已发现 *FBN1* 基因存在 500 种以上不同突变体^[10]。fibrillin-1 主要由睫状体无色素上皮细胞合成,并分泌到晶状体悬韧带中^[11]。半胱氨酸代谢异常,如高胱氨酸尿症 I 型,由于胱硫醚 β -合酶缺乏

引起晶状体悬韧带脆性增加而极易断裂。高胱氨酸尿症Ⅱ型、Ⅲ型及Ⅳ型由 NN- 亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏、甲硫氨酸合成酶缺乏和维生素 B₁₂ 吸收缺陷所致。这类患者常有高半胱氨酸低甲硫氨酸,并易伴有晶状体异位^[12]。

晶状体异位的其他病因包括:孤立性常染色体隐性遗传或常染色体显性遗传性 EL、瞳孔异常、牛眼、眼组织缺损、永存胚胎血管,以及系统性疾病如赖氨酸氧化酶缺乏症、赖氨酸增高血症,以及综合征如 EL 伴自发性滤过泡、EL 伴颅缝早闭或 Kneist-like 发育异常。后天性 EL 同样可由眼部异常所致,如晶体假性剥脱综合征、外伤、眼内肿瘤及葡萄膜炎等^[2]。球形晶体可以单发或作为 Weill-Marchesani 综合征(WMS)表现之一,该病为常染色体隐性或显性遗传病。LTBP2 基因突变引起先天性大角膜、悬韧带松弛以及继发晶体相关性青光眼。

最小程度的晶体悬韧带缺损或拉伸可无任何临床症状。随着时间延长,悬韧带代偿地使晶状体曲率增加,引起进行性近视及散光。晶状体异位主要结果是视力下降。

流行病学

丹麦一项全国性调查显示,先天性晶状体异位患病率为 6.4/100 000。活产儿中出生时估计患病率为 0.83/10 000^[13]。396 例患儿中有 274 例可以按疾病分类学分类。其中马方综合征占 68.2%(187/274),晶状体异位伴瞳孔异常占 21.2%,单纯晶状体异位占 8%,高胱氨酸尿症占 1.1%,亚硫酸盐氧化酶缺乏症及 Weill-Marchesani 综合征各占 0.7%^[13]。

青光眼发病机制

青光眼是晶状体异位常见且严重的并发症。发病机制可以是移位晶状体造成房角关闭或是开角性的^[14, 15]。

闭角型青光眼

晶状体异位继发房角关闭机制是多因素的。松弛或断裂的晶状体悬韧带使晶状体向前移位,增加其与虹膜的接触面积,加重相对性瞳孔阻滞(虹膜膨隆)。逐渐加重的瞳孔阻滞和/或反复急性房角关闭的发生会导致虹膜周边前粘连(peripheral anterior synechiae, PAS)发展以及慢性房角关闭^[2]。持续性轴性晶状体向前半脱位,从后方挤压房角致关闭也可继发 PAS^[17]。

急性房角关闭可由继发瞳孔阻滞引起,这种瞳孔阻滞多为后房内半脱位晶状体、瞳孔区异位晶状体(晶体虹膜嵌顿)或晶状体掉入前房(anterior chamber, AC)造成。玻璃体与晶状体一同向前房脱入,并嵌顿于瞳孔区也会引起瞳孔阻滞。儿童玻璃体与晶体后表面贴附的十分紧密^[16]。晶状体可于外伤、瞳孔扩

张后自发性脱入前房。异位晶状体引起的瞳孔阻滞常见于晚期单纯晶状体异位^[6]。继发瞳孔阻滞更多见于球形晶体和伴有悬韧带断裂的疾病如高胱氨酸尿症或外伤^[16]。

开角型青光眼

已发现 Marfan 综合征可以引起开角型青光眼。一项研究显示 573 例 Marfan 综合征患者中 29 例 (5%) 患者同时诊断为青光眼, 其中仅有 2 例表现为急性房角关闭, 44.8% 为开角型青光眼^[15]。

当长期晶状体异位并发白内障时, 晶状体溶解性青光眼随之发生^[18], 若晶状体向后方移位则很容易漏诊。无论晶状体异位病因如何, 所有晶状体摘除术后的儿童均存在无晶体性青光眼的风险。

(王 涛 译)

治疗

预防

对于伴有晶状体异位, 没有罹患青光眼也不需要摘除晶状体的患者, 若其前房浅、房角窄或晶状体进行性向前脱位, 需行激光周边虹膜切开术以缓解瞳孔阻滞, 并降低房角急性关闭的风险。毛果芸香碱不应用于此类患者, 尤其是球形晶体患者, 因为它会通过睫状肌的收缩, 松弛悬韧带, 增加房角关闭的风险^[19]。在慢性房角关闭之前, 尤其对于常染色体隐性遗传疾病 WMS 或者具有浅前房的晶状体异位, 强烈推荐早期进行晶状体摘除^[17]。

急性房角关闭

由于晶状体嵌顿于瞳孔或者晶状体脱位于前房造成的继发性急性房角关闭, 需通过经透明角膜或睫状体平坦部的晶状体切除术治疗^[20]。在采用手术治疗前, 可以使患者仰卧, 药物扩瞳使晶状体自发 (或在按摩辅助下) 回到后房以达到复位的效果, 然后应用毛果芸香碱缩瞳降低复发风险。如果眼压仍然较高, 抗青光眼药物或局部使用醋酸泼尼松等抗炎药物也可能有效。甘露醇可以有效缩小玻璃体的体积, 有助于晶状体重新回到后房。激光周边虹膜切开术对于预防急性继发性瞳孔阻滞也非常有效果。如果最终选择晶状体切除术, 麻醉时需注意高胱氨酸尿症的患者, 血小板聚集障碍可产生致命后果。所有没有明确证据或者明确原因的晶状体异位患者, 在手术前都要进行尿液分析和血液同型半胱氨酸水平的检测。对于马方综合征造成的异常主动脉扩张以及高胱氨酸尿症的患者, 在进行手术时麻醉风险会增加, 因此对这些患者可以考虑双眼同

时手术。虽然一般不推荐双眼同时施术,但在上述麻醉风险增加的情况下,可以考虑双眼同时手术。但术后护理难度也会增加。

慢性青光眼

在对开角型青光眼和慢性房角关闭的青光眼患者在进行手术治疗前,先行药物治疗可能会有一定的效果。开角型青光眼患者不适于接受晶状体摘除术。如果房角全周粘连性关闭,晶状体切除几乎没有任何作用。如果青光眼药物治疗无效,那么可以根据其他章节讨论的原则进行青光眼手术。如果异位的晶状体仍然存在,那么应避免经过前节进行睫状体光凝,否则会导致术后晶状体急性脱位。浅前房或者广泛的 PAS 情况下植入 GDD 会造成慢性葡萄膜炎或角膜失代偿。小梁切除术要求较大的周边虹膜切除以预防虹膜嵌顿于巩膜切口。在进行巩膜切开前,可以通过前房注入气泡或者海绵棒的牵拉判断前房是否还残存玻璃体。如果前房存在玻璃体,则做角巩膜切口前需进行前部玻璃体切除术。巩膜瓣的紧密切合可以减少并发症。考虑到玻璃体有进一步脱出风险,采用可调节缝线以及巩膜瓣激光断线以进行术后眼压调节。

此类患者,尤其是马方综合征患者,视网膜脱离风险较高,患者将来可能需要填充硅油,最好行下方青光眼引流阀植入^[15]。

晶状体异位相关青光眼

单纯晶状体异位

晶状体异位可以是先天性的或成年后发病,前者常为常染色体隐性遗传而后者多为常染色体显性遗传。闭角型青光眼也由前部轴性晶状体半脱位造成。早期晶状体摘出可以预防慢性房角关闭的发生^[21]。

瞳孔区晶状体异位

很少见表现为青光眼^[22]。如果合并广泛永久性瞳孔粘连带,只有药物扩瞳后才能发现,会使手术复杂化。

马方综合征(Marfan 综合征)

为了手术的安全,所有马方综合征患者都应该在术前行超声心动图检查并请心脏科会诊。其他增加全身风险的全身症状也应该在术前进行检查,例如反复发作的气胸以及硬脑膜扩张。有些患者,尤其是新生儿马方综合征,可能会有严重的缩瞳症,一般不会有晶状体前部半脱位(这种情况在马方综合征不常

见)。对于所有 FBN1 突变造成晶状体异位的儿童, 无论是否满足马方综合征诊断的标准, 都需要进行超声心动图检查。这类患者迟发青光眼最常见的发病机制多为原发性开角^[14]。

同型胱氨酸尿症

在胱硫醚- β 合成酶缺陷的患者中, 大约 50% 的患者具有智力发育迟缓和 learning 障碍。II、III 和 IV 同型胱氨酸尿症患者血浆中蛋氨酸水平降低, 不会出现智力发育迟缓。如前所述, 必须注意此类患者有血栓形成的倾向, 全麻风险较高^[23, 24]。手术前一天入院, 静脉 1.5 倍高水合输液维持以降低血栓风险, 手术过程持续输液直到手术第二天。手术期间, 使用张力绷带绷紧一侧上/下肢以促进静脉回流, 然后松解绷带, 换至另一上/下肢, 在整个过程中, 应该对四肢进行依次结扎-松解过程。也可以考虑使用等抗血栓药物。建议术前请血液科、内分泌科及麻醉科会诊。

与预想相反, 晶状体可以向包括前房在内的任何方向移动。一项研究发现, 45 例晶状体脱位的患者中, 50% 晶状体异位到前房, 11 例伴发瞳孔阻滞性青光眼^[25]。

Weill-Marchesani 综合征

球形晶状体常导致 EL, 是诊断 WMS 首要条件^[16, 26], 84.6% 的患者并发青光眼是房角关闭造成的^[27]。浅前房进展迅速且非常严重。虹膜后粘连主要是因为慢性反复的虹膜晶状体接触造成的。浅前房和虹膜后粘连发生时, 就应尽早摘除晶状体。如果周边虹膜前粘严重, 即使晶状体切除, 前房也不会加深, 一般不推荐 IOL 植入。手术前需评估心脏疾病情况。20% 球形晶状体患眼会失明, 其中 77% 是青光眼所致。有研究发现, 80 名球形晶状体患者中 56 人患有青光眼^[27]。

参考文献

1. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
2. Ritch R, Shields MB, Krupin T (Eds.), *The Glaucomas*. St. Louis: Mosby 1996.
3. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ, Shields MB (Eds.), *Shield's Textbook of Glaucoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
4. Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA (Eds.), *Principles and Practice of Ophthalmology*. New York: Elsevier 2008.
5. Dureau P. Pathophysiology of zonular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 27-30.
6. Deng T, Dong B, Zhang X, Dai H, Li Y. Late-onset bilateral dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in FBN1. *Mol Vis* 2008; 14: 1229-1233.
7. Streeten BW. The nature of the ocular zonule. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80: 823-854.

8. Wheatley HM, Traboulsi EI, Flowers BE, et al. Immunohistochemical localization of fibrillin in human ocular tissues. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 103-109.
9. Traboulsi EI (ed). *Genetic Diseases of the Eye*. New York: Oxford University 2012.
10. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, Matsumoto N. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 194-200.
11. Hansen E, Franc S, Garrone R. Synthesis and structural organization of zonular fibers during development and aging. *Matrix Biol* 2001; 20: 77-85.
12. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, Selvi R, Angayarkanni N. Biochemistry of homocysteine in health and disease. *Ind J Biochem Biophys* 2006; 43: 275-283.
13. Fuchs J, Rosenberg T. Congenital ectopia lentis. A Danish national survey. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 20-26.
14. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger CH, Maumenee IH. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1992; 90: 111-122.
15. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestation in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 561-575.
16. Nelson LB, Maumenee IH. Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol* 1982; 27: 143-160.
17. Dagi LR, Walton DS. Anterior axial lens subluxation, progressive myopia, and angle closure glaucoma: recognition and treatment of atypical presentation of ectopia lentis. *J AAPOS* 2006; 10: 345-350.
18. Rossiter JD, Morris AH, Etchells D, Crick MP. Vitrectomy for phacolytic glaucoma in a patient with ectopia lentis et pupillae. *Eye* 2003; 17: 243-244.
19. Madill SA, Bain KE, Patton N, Bennett H, Singh J. Emergency use of pilocarpine and pupil block in ectopia lentis. *Eye* 2005; 19: 105-107.
20. Reese PD, Weingeist TA. Pars plana management of etopia lentis in children. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1202-1204.
21. Konradsen T, Kugelberg M, Zetterström S. Visual outcomes and complications in surgery for ectopia lentis in children. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 819-824.
22. Goldberg MF. Clinical manifestation of ectopia lentis et pupillae in 16 patients. *Ophthalmology* 1988; 95: 1080-1087.
23. Yamada T, Hamada H, Mochizuki S, et al. General anesthesia for patients with type III homocystinuria (tetrahydrofolate reductase deficiency). *J Clin Anesth* 2005; 17: 565-567.
24. Asghar A, Ali FM. Anaesthetic management of a young patient with homocystinuria. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22: 720-2. doi: 11.2012/JCPSP.720722
25. Harrison DA, Mullaney PB, Mesfer SA, Awad AH, Dhindsa H. Management of ophthalmic complications of homocystinuria. *Ophthalmology* 1998; 105: 1886-1890.
26. Asaoda R, Kato M, Suami M, et al. Chronic angle closure glaucoma secondary to frail zonular fibres and spherophakia. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 533-535.
27. Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, et al. Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma spherophakia and short stature. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 558-568.
28. Senthil S, Rao HL, Hoang NT, et al. Glaucoma in microspherophakia: presenting features and treatment outcome. *J Glaucoma* 2012 Oct 10. [Epub ahead of print].

感染: 先天性风疹

定义

先天性风疹常见于新生儿, 其母亲在妊娠期间感染风疹病毒。先天性风疹

是由于披膜病毒科的病毒在病毒血症阶段由母亲通过胎盘转运至胎儿,造成胎儿的病毒血症^[1]。

流行病学

风疹病毒疫苗的使用对于先天性风疹综合征(CRS)的发病率具有重要影响,对控制美国1964年风疹爆发的发病率也起到了重要作用^[2]。第三世界国家,由于风疹疫苗未能普及,风疹感染是眼部疾病的主要原因。据估计,在1996年,非洲出生的儿童大约22 000人患有CRS,东南亚约46 000人,西太平洋地区约12 634人。因此育龄期女性如果风疹IgG抗体阴性,应该进行风疹疫苗的接种。

先天性感染的感染几率主要取决于妊娠的月份,如果感染发生在妊娠最初的11周,90%的胎儿会发生风疹病毒的感染;如果发生在妊娠11~20周,则50%胎儿会被感染;如果发生在妊娠20~35周,则37%胎儿会被感染;如果在妊娠最后一个月感染,则100%胎儿会被感染^[2]。

风险暴露的妊娠时期越早,先天性缺陷和青光眼的发病率越高:在妊娠最初11周,发病率100%;妊娠11~20周,则为30%;如果在妊娠20周以后则不会发生先天性缺陷和青光眼^[2]。如果暴露发生在妊娠最初两个月,会造成白内障和青光眼;如果暴露发生在妊娠最初五个月,会造成视网膜病变。在妊娠期间,风疹感染发生的越早,眼部疾病越严重^[4]。

先天性风疹综合征诊断是通过脐带血风疹病毒IgM抗体检查判断。对于连续升高的IgG滴度,也可以通过咽拭子和血清样本进行检查^[5]。

临床表现

先天性风疹患者在出生时的全身症状包括“蓝莓松饼”皮疹(皮肤造血)、淋巴结病、肝脾肿大,血小板减少症,间质性肺炎和射线可见的骨损伤。最常见的全身系统症状是听力丧失(44%),宫内发育延缓、先天性心脏缺陷、小头畸形以及精神障碍也会出现^[5]。

眼部异常还包括色素性视网膜病变(25%),斜视(20%)、白内障(15%)、小眼球(15%)、视神经萎缩(10%),伴或不伴有青光眼的角膜云翳(Haze)(10%),青光眼(10%),眼部结核(2%)^[6]。白内障是由于风疹病毒入侵晶状体造成的,通常双侧发病(80%)^[7]。病毒也可以在出生后持续存在数月数年,对于易感人群应该采取适当的预防措施。通过晶状体培养和PCR检测风疹病毒的方法可以确诊先天性风疹。白内障通常伴随有小眼球和小角膜。病毒和青光眼继发角膜内皮病变都可以造成角膜水肿。因此风疹病毒性角膜炎与原发先天性青光眼造成的角膜水肿易造成混淆。不常见的眼部症状还包括虹膜发育不全和虹膜睫状体炎。前房角的房角镜检查和组织病理检查与原发先天性青光眼相似^[8]。

青光眼机制

青光眼的发病机制可能与前房角发育不全、葡萄膜或晶状体形态相关。青光眼也可能继发于先天性白内障手术。这些疾病的重症患者可能更易继发青光眼。

眼内压的升高可以是暂时的或者永久的。炎症反应可能是造成暂时性眼压升高的原因。慢性虹膜炎是一种非肉芽肿性炎症,伴有前部葡萄膜的淋巴细胞、浆细胞和间质细胞浸润^[9]。

治疗

系统性检查对于确定继发于先天性风疹的其他症状是非常重要的,尤其是心脏和血液系统的评估。因为生长迟滞较为常见,因此疾病进展期间必须进行随访,早期的听力筛查也是必要的。

对于已知或者怀疑先天性风疹的婴儿,需密切随访,因为一些患儿在出生时青光眼症状并不是很明显。皮质类固醇药物可用于炎症的治疗,而眼内压的升高可以使用抗青光眼药物治疗。如果药物治疗无效,对于前房角发育异常的患儿可以考虑手术治疗,例如前房角切开术和小梁切除术,手术往往会很成功,但需要多次的手术治疗。术后葡萄膜炎很常见,因此术后必须给予较强的激素治疗^[9]。晶状体源性继发青光眼需要进行白内障摘除。因为该类患者常伴发角膜病、小眼球和葡萄膜炎,不行人工晶体植入术,使患儿处于无晶体状态也许更为恰当。有 CRS 的儿童潜在全身状态使其更易患青光眼,在白内障摘除后更易发病。

参考文献

1. Arnold J. Ocular manifestations of congenital rubella. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6: 45-50.
2. Mets MB, Chhabra MS. Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 95-111.
3. Taneja DK, Sharma P. Targeting rubella for elimination. *Indian J Public Health* 2012; 56: 269-272.
4. Khandekar R, Al Awaidey S, Ganesh A, Bawikar S. An epidemiological and clinical study of ocular manifestations of congenital rubella syndrome in Omani children. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 541-545.
5. Del Pizzo J. Focus on diagnosis: congenital infections (TORCH). *Pediatr Rev* 2011; 32: 537-542.
6. Givens KT, Lee DA, Jones T, Ilstrup DM. Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 358-363.
7. Wolff SM. The ocular manifestations of congenital rubella. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972; 70: 577-614.
8. O'Neill JF. The ocular manifestations of congenital infection: a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 813-879.
9. Ritch R, Shields B. *The secondary glaucomas*. St. Louis: Mosby 1982.

(杨新光 译)



Karen Joos



Allen Beck



John Grigg



Ken Nishal



Alicia Serra-Castanera



Deborah Vanderveen



Paolo Nucci



Matteo Sacchi



Sushmita Kaushik



Viney Gupta



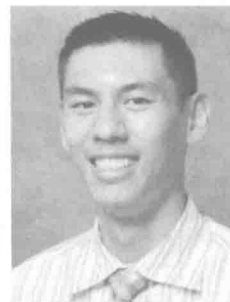
Susmito Biswas



Orna Geyer



Kimberley Miller



Ta Chen Peter Chang

第9章 青光眼合并获得性疾病

Karen Joos, Allen Beck, John Grigg, Ken Nischal, Alicia Serra-Castanera,
Deborah Vanderveen, Paolo Nucci, Matteo Sacchi, Sushmita Kaushik, Viney Gupta,
Susmito Biswas, Orna Geyer, Kimberley Miller, Ta Chen Peter Chang

章节主编: John Grigg, Ken Nischal

共识观点

1. 儿童葡萄膜炎继发性青光眼的处理具有挑战性。使用局部或全身合适的免疫抑制剂控制眼内炎症,是治疗的关键之一。

注解:要特别注意手术后的低眼压,应调整手术技术降低低眼压发生的风险。

2. 外伤性青光眼的发病原因是多方面的。

注解:镰状细胞贫血病[Sickle cell disease, 非镰状细胞性状(trait)]患者再出血风险高,易出现青光眼性视神经损伤,即使仅有中度的眼压升高。

注解:治疗的目的是控制眼压,尽可能减少对角膜和视神经的损伤。当持续性眼压升高 $>30\text{mmHg}$ 且最大剂量抗青光眼药物治疗无效时,或存在角膜血染时应考虑手术治疗。

3. 在局部和全身应用皮质类固醇治疗的儿童中,激素所致的眼压升高并不少见,有时可能是严重的。

注解:如有可能,停用皮质类固醇激素,或改用激素助减剂以保证基础疾病的控制。基础疾病的控制具有优先性。

注解:眼压升高可能持续数月,数年甚至一直存在,需要药物或手术干预。

4. 眼内肿瘤继发青光眼在儿童相对较为罕见。

注解:患儿可因肿瘤快速发展而出现急性青光眼的症状,在缓慢生长的肿瘤患者可无任何症状。

注解:当出现不能解释的青光眼时,要考虑眼内肿瘤的可能性,尤其是患儿表现为严重的葡萄膜炎合并高血压。

注解:对恶性眼部病变继发的青光眼,切开性的降眼压手术治疗是禁忌证。

5. 早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)继发青光眼的病因是多方面的,但很大程度上是由于继发性前房角关闭。

注解:第4或第5期病变早产儿视网膜病变的患儿,无论治疗与否,数年或十数年后可出现青光眼,因此长期的随访检测十分必要。

注解: 阈值病变 ROP 进行激光治疗时可能引起 IOP 升高。

引言

该部分叙述合并获得性疾病的青光眼或高眼压症。获得性疾病分组为葡萄膜炎, 外伤, 类固醇反应, 眼肿瘤以及早产儿视网膜病变。对于每组疾病, 重要的是认清其与青光眼之间的关系。在处理单一病人时, 明确其潜在的诱发青光眼的机制是很重要的。一旦确定, 在发展成青光眼之前, 任何眼压升高(即继发性高眼压症)都应该治疗, 并且可能的话, 应该处理潜在的危险因素。

葡萄膜炎

儿童葡萄膜炎的病因

儿童葡萄膜炎十分罕见^[1]。尽管大多数儿童葡萄膜炎是特发性的^[2], 但大部分刊物报道青少年特发性关节炎(JIA)是儿童葡萄膜炎最常见的可识别的原因, 第二位是结节病^[3~6]。葡萄膜炎的病因不尽相同, 这些研究结果的不同取决于研究队列是否来自儿科转诊中心或者是一般小儿眼科诊所^[7, 8]。地理分布的差异也会造成病因有所不同。表 1 是葡萄膜炎转诊中心的病因指南。

表 1 葡萄膜炎病因

青少年特发性关节炎(JIA)合并葡萄膜炎(最常见)	41%~67%
特发性葡萄膜炎(在综合医院最常见)	29%
结节病	3%~6%
Behcet 病	3%
肌腱末端病(韧带-骨接合处)相关关节炎	2%

青光眼发病机制

- 开角型青光眼是最常见类型^[9, 10]。发病机制包括:
 1. 小梁网(TM)损伤/阻塞
 - a. 炎症物质(例如, 中性粒细胞, 巨噬细胞)
 - b. 蛋白
 - c. 化学介质(细胞因子, 前列腺素, 氧化亚氮)
 2. 小梁细胞功能障碍(小梁网炎)
 3. 血管通透性改变

4. 类固醇反应

● 闭角型青光眼

1. 虹膜后粘连(瞳孔闭锁瞳孔阻滞)
2. 周边前粘连(PAS)
3. 纤维膜覆盖瞳孔(瞳孔膜闭瞳孔阻滞)
4. 睫状体前旋

治疗

儿童葡萄膜炎病人的治疗根据其临床过程及治疗难度可分为两组,分别是 JIA 相关性葡萄膜炎与非 JIA 相关性葡萄膜炎。

青少年特发性关节炎(JIA)相关性葡萄膜炎

青少年特发性关节炎是一组异质性疾病包含七种亚型,其中包括少关节型、多关节型以及发生在年龄低于 16 岁儿童的全身型^[11](表 2)。发病年龄小于 6 岁且疾病持续时间少于 4 年,抗核抗体(ANA)阳性的少关节型 JIA 病人罹患葡萄膜炎的风险最高。这种炎症在超过 50% 病人中是不被察觉的。因此建议每 3 个月进行一次眼科筛查。在发病年龄更大或者疾病持续时间更长的病人中,建议每 6 个月检查一次,随后每 12 个月进行一次筛查^[12](表 3)。少关节型 JIA 的儿童患者发展成葡萄膜炎的风险高达 20%^[13]。前房(AC)细胞已用于确定疾病的严重程度^[14]。其他研究报道认为,房水闪辉的严重程度与眼部并发症及低视力的发生相关^[15, 16]。

JIA 相关性葡萄膜炎视力丧失的原因

包括:白内障,黄斑水肿,青光眼,带状角膜病变,低眼压,视乳头水肿,视网膜前膜。

有关视力丧失发病率的一项研究表明:对于视力为 20/50 或更差的,其视力丧失概率是 0.10/(眼·年),对于视力为 20/200 或更差的,其概率是 0.08/(眼·年)^[19]。

高眼压是其常见并发症。因青光眼的发病率上升到 20%,它的早期发现和控制非常重要^[9, 20, 21]。一项研究指出高眼压的发病率为 0.18/(眼·年)^[15]。

非 JIA 型葡萄膜炎

有许多系统相关性炎性疾病都侵犯眼部。这组炎症相关性眼病的临床表现通常有眼红、眼痛、畏光。儿童的年龄越大,临床表现越明显。

系统炎症性疾病合并儿童葡萄膜炎^[5, 22]

1. 结节病

表 2 国际风湿病协会关于青少年特发性关节炎 (JIA) 的分类

分类	定义	发病率(占全部 JIA 的比例)	发病年龄	性别比
全身型 JIA	一个或多个部位的关节炎,伴有至少 2 周以上发热,同时伴随以下一项或多项症状:①皮疹;②淋巴结肿大;③肝脾肿大;④浆膜炎	4%~17%	儿童期	女=男
少关节型 JIA	发病最初 6 个月 1~4 个关节受累	27%~56%	儿童早期:峰值为 2~4 岁	女>>>男
多关节型 JIA (类风湿因子阴性)	发病最初 6 个月 5 个以上关节受累,类风湿因子阴性	11%~28%	两阶段:早期为 2~4 岁;后期为 6~12 岁	女>>男
多关节型 JIA (类风湿因子阳性)	发病最初 6 个月 5 个以上关节受累,伴类风湿因子阳性	2%~7%	儿童晚期或成年期	女>>男
银屑病性 JIA	关节炎合并银屑病	2%~11%	两阶段:早期为 2~4 岁;后期为 9~11 岁	女>男
与附着点炎症相关的关节炎	关节炎或附着点炎症,伴有下列情况中至少 2 项:①骶髂关节压痛或腰骶部疼痛;② HLA-B27 阳性;③ 6 岁以后发病的男性患者;④急性前葡萄膜炎;⑤家族史中有与 HLAB27 相关的疾病	3%~11%	儿童晚期或成年期	女>>男
未分类的 JIA	不符合上述任何一项或符合上述两项以上类别的关节炎	11%~21%		

(摘自 Ravelli A, Martini A^[17] and Petty R, Southwood T, Manners P, et al.^[18])

表3 美国儿科学会关于 JIA 眼部筛查指南

青少年特发性关节炎(JIA)	虹膜炎风险	检查频率
少关节型或多关节型, 7岁前发病, 抗核抗体阳性	高风险	每3~4个月
少关节型或多关节型, 抗核抗体阴性, 无年龄限制	中风险	每6个月
7岁后发病, 抗核抗体阳性或阴性	中风险	每6个月
全身型 JIA	低风险	每12个月

(摘自 Ravelli and Martini^[17])

2. 单纯疱疹病毒所致角膜葡萄膜炎
3. 青少年型赖透综合征
4. 莱姆病
5. 儿童的小管间质性肾炎和葡萄膜炎综合征
6. 外伤
7. 炎症性肠病合并前葡萄膜炎
8. 川崎病

治疗原则

使用疾病调节药物治疗炎症(DMAs)^[23, 24]

非甾体类抗炎药物(NSAIDs)和糖皮质激素(全身或关节内用药)仅对部分 JIA 的症状及长期并发症的治疗有效。全身性类固醇的药物, 现在又被称为改善病情的抗风湿药(DMARDs), 因为可以更好地控制病情而使用越来越多。通常认为, 在疾病早期越大幅度地控制炎症, 并发症的严重程度就越轻、发病率也越低。DMARDs 通过直接干扰免疫细胞及其功能, 从而减轻炎症, 通常分为生物制剂(即由生物技术合成)和非生物制剂, 后者也指合成的 DMARDs 药物(例如: 甲氨蝶呤, 硫唑嘌呤)^[23, 25]。

疾病调节药物(DMAs)

A. 糖皮质激素(局部及全身用药)和非甾体抗炎药(NSAIDs)

1. 多年来治疗的主要药物^[26]。糖皮质激素的副作用包括激素性高眼压和白内障。
2. 对治疗青少年特发性关节炎(JIA)的症状仅仅是部分有效。
3. 可能需要加用局部睫状肌麻痹剂控制葡萄膜炎。
4. 玻璃体腔注射曲安奈德治疗慢性黄斑囊样水肿。

B. 类固醇激素减量疗法^[26][改善病情抗风湿药物(DMARDs)]

1. 非生物制剂

- a. 甲氨蝶呤——FDA 批准的——用量可达每周 25mg；一些证据表明甲氨蝶呤疗效优于 NSAIDs。
- b. 柳氮磺胺吡啶对于关节炎的治疗是有效的。

2. 生物制剂

- a. 生物制剂用于难治性 JIA。包括依那西普 (TNF- α 阻滞剂)、英夫利昔单抗 (TNF- α 抗体)、阿那白滞素 (IL-1 受体拮抗剂 / off-label use)、阿达木单抗 (TNF- α 抗体)、阿巴西普 (T 细胞活化抑制剂)、托珠单抗 (IL-6 受体抗体 / 于 2011 年 4 月批准用于系统性 JIA) 和利妥昔单抗 (CD20 抗体)^[28, 29]。卡纳单抗和利洛纳塞 (抗 IL-1 治疗) 治疗系统性 JIA 的临床试验正在进行^[30]。腺苷受体 A₃ 激动剂可能有治疗前景^[31]。
- b. JIA 合并葡萄膜炎的常规用药是英夫利昔单抗和阿达木单抗。

对于由儿童葡萄膜炎尤其是 JIA 相关的葡萄膜炎引起的视力下降, 控制炎症是很关键的^[25]。免疫抑制剂需遵循循序渐进的原则。全身应用免疫抑制剂的指征是局部激素滴眼液 (一天四次) 应用后和眶周激素注射仍不能控制的前房炎症^[26]。全身治疗的另一指征是对激素治疗有反应者。全身免疫抑制剂治疗最好在有儿童免疫抑制剂用药经验的风湿病专家或免疫学专家的指导下进行。

如果出现急性炎症爆发, 则需口服激素; 然而也要考虑到早期应用可以减少激素用量的其他药物。甲氨蝶呤应该以低剂量开始使用, 逐渐增加用量, 这样儿童的耐受性较好。高剂量应用常引起恶心, 严重的可能需要停药或改为皮下注射。剂量相同的情况下, 皮下注射甲氨蝶呤在减轻眼内炎症方面比口服甲氨蝶呤的效果好, 而且可以减少消化道反应。用药期间需每天补充叶酸。另外儿童对于麦考酚酯的耐受性也较好^[32]。

如果局部及全身治疗仍不能控制眼前段炎症时, 可以加用生物制剂。英夫利昔单抗 (静脉注射, 每月一次) 和阿达木单抗 (皮下注射, 每半月一次) 是现在葡萄膜炎患儿治疗最有前景的药物。而生物制剂的长期有效性则依赖于非生物制剂 (例如甲氨蝶呤) 的持续应用, 因为后者可以减少机体对生物制剂产生免疫反应。

(卓业鸿 译)

高眼压的处理

处理儿童葡萄膜炎继发青光眼是非常具有挑战性的, 因为引起高眼压的因素众多。临床医生必须意识到眼压可能急剧升高并由此导致发展迅速的视盘损害。因此, 密切监测并且适时的干预是必要的。

药物治疗

药物治疗是控制儿童葡萄膜炎相关性高眼压的第一步。治疗必须从视盘尚

未受到损害时开始(继发高眼压症)。然而,高眼压的控制并非易事。Foster 等人^[33]报道单纯局部用药仅能使 17% 的高眼压得到控制,联合口服碳酸酐酶抑制剂后,控制率提高到 37%。这些药物包括:局部 β 受体阻滞剂,局部和口服碳酸酐酶抑制剂,前列腺素衍生物和局部 α -2 受体激动剂^[34]。理论上认为使用前列腺素衍生物可能导致葡萄膜炎和黄斑水肿恶化的风险增加。但是 Chang 等人研究表明,在包括儿童的三期葡萄膜炎临床试验中,使用前列腺素衍生物组患者较使用其他抗青光眼药物组患者的葡萄膜炎或黄斑水肿的发生并未有增加^[35]。必须注意局部使用 α -2 受体激动剂可以导致儿童嗜睡,尤其是小于 6 岁的患儿。

在儿童葡萄膜炎中确保足够的免疫抑制剂应用至关重要。如果发现局部使用药物不能控制眼压时,可以使用全身类固醇节制性疗法。避免试图通过不断改变类固醇疗法来降低眼压,除非临床显示炎症占主导地位。在类固醇减量 and 葡萄膜炎恶化的情况下,注意低眼压的发生,因为恶化的葡萄膜炎可使房水生成进一步减少导致低眼压,而非类固醇减量后的“类固醇效应”。唯一方法能说明葡萄膜炎和类固醇治疗中出现的高眼压是炎症所为,而非类固醇治疗造成的,是通过全身激素助剂来治疗。

青光眼手术

青光眼手术通常是必要的。一项研究报告大约 0.05/(眼·年)的手术率^[15]。手术治疗的原则是在“安静的眼睛”上操作,以减少并发症。使用足够的免疫抑制剂,无论是局部还是全身性的,对于控制葡萄膜炎以尽量减少内眼损伤和手术风险,以及提高手术近期和远期的成功率都是至关重要的。

手术风险包括:炎症加重,睫状体休克,白内障,角膜失代偿,视网膜脱离,黄斑囊样水肿,脉络膜渗出,浅前房,滤过泡包裹,青光眼引流器装置(GDD)脱出,感染和弱视。低眼压是儿童葡萄膜炎性青光眼患者术后常见的并发症^[19],甚至发生在无滤过过强的患者。为了减少术后低眼压的发生,必须调整手术技巧。如果施行小梁切除术,那么紧密缝合巩膜瓣就是必需的。使用(施氏)管内架植入(例如 3-0 supramid 缝线或 3-0 尼龙线),在非引流限制性 GDDs 中,进行管腔外固定缝合(例如,6-0 乙炔线),将有助于减少术后低眼压的危险。请参阅图 1 所示眼压控制流程。

儿童葡萄膜炎青光眼手术结果

手术方式的选择包括房角手术,小梁切除术,房水引流器植入术和睫状体破坏术。但目前已发表的文献数量少,属回顾性研究,包含多种类型葡萄膜炎且随访时间短暂。

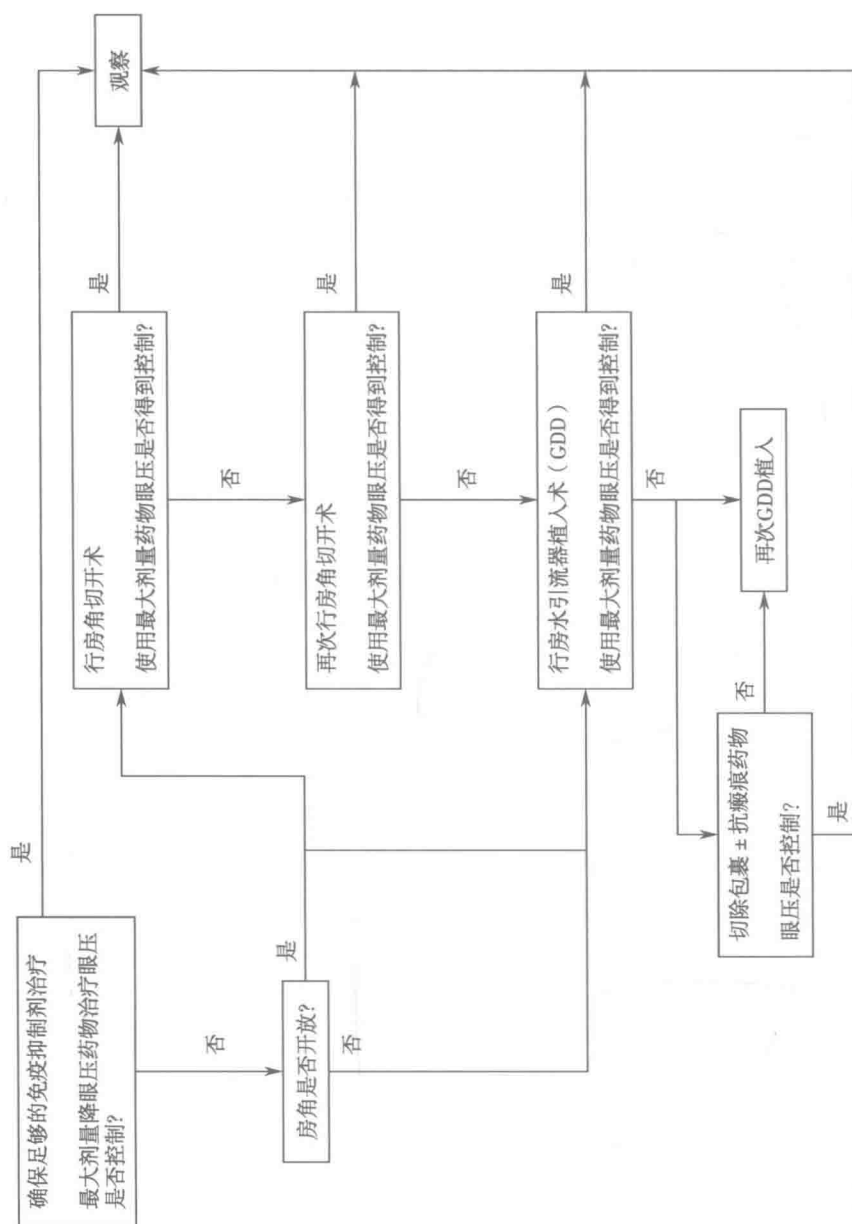


图1 葡萄膜炎青光眼眼压控制流程图(与术者操作、经验及可使用的仪器设备有关)

房角手术

房角手术(房角切开术)的一个显著优势是术后并发症较少,虽然术后常见短暂的前房出血。Ho 等人随访观察 40 只眼发现,通过 1~3 次房角切开术后,眼压控制的总体成功率($\leq 21\text{mmHg}$)为 72%,其中有晶状体眼的成功率为 86%,无晶状体眼成功率为 36%,平均随访时间是 99 个月。显著的疗效与年龄小于 10 岁、有晶状体眼、周边前粘连(PAS)少和未曾行手术治疗有关。生存曲线(Kaplan-Meier)十年成功率为 0.71^[36]。同样,Bohnsack 等人观察 31 只眼,给予 1 或 2 次房角切开术后,发现 Kaplan-Meier 生存分析十年成功率($\leq 21\text{mmHg}$)为 0.69^[37]。

小梁切除术

有关儿童葡萄膜炎青光眼小梁切除术的文献较少。Lam 等人报道 3 例患者在行白内障联合小梁切除术后眼压波动在 9~22mmHg,随访时间不详^[38]。Heinz 等人观察发现小梁切除术联合使用丝裂霉素 C(MMC 0.2mg/ml)的成功率($< 21\text{mmHg}$,不使用药物)为 88%,改良深层巩膜切除术联合使用 MMC(0.2mg/ml)成功率为 50%,随访时间平均超过 25 个月^[39]。然而,小梁切除术组有 50% 需要进一步青光眼手术治疗。浅前房和脉络膜脱离的发生率在小梁切除术组是 50%,而改良深层巩膜切除术组只有 20%。

青光眼引流器植入手术(GDD)

Bohnsack 等人平均随访 27 个月发现术后有 4/5 只眼(80%)成功控制眼压^[37]。Vdlimdki 等人观察青少年特发性关节炎患者(JIA)继发性青光眼 27 只眼,发现 89% 的手术成功率($\leq 21\text{mmHg}$),平均随访 40 个月^[40]。Kafcalca 等人随访 37 个月,发现 7/7 患者行 Ahmed 植入术后眼压控制良好($\leq 21\text{mmHg}$,同时使用药物治疗),有 2/6 患者术后发生局限性脉络膜上腔出血均于 1 个月内吸收并无临床后遗症^[41]。由于 GDDs 较小的表面积,例如 Baerveldt 250mm^2 ,Ahmed 184mm^2 和改良的非引流限制性 GDD 可以减少术后低眼压的风险。GDD 手术后常可获得理想的眼压,一部分是由于许多葡萄膜炎青光眼病例的房水生成受限。

睫状体破坏术

Heinz 等人短期随访了睫状体破坏手术的效果,19 只眼共接受了 41 次半导体激光治疗,平均随访时间是 10 个月,这些患眼在使用抗青光眼药物治疗的同时,术后仅有 32% 的患眼眼压得到控制($\text{IOP} \leq 21\text{mmHg}$)^[42]。他们总结认为手术效果不满意源于该手术对葡萄膜炎合并青光眼患者控制眼压的成功率低。此

外,这种手术也应摒弃,因为它旨在削弱已受到炎症破坏的睫状体功能,这将给今后的更多侵入性手术带来持续的低眼压问题。

白内障手术

白内障是 JIA 最常见的眼部并发症之一。其危险因素包括虹膜后粘连,长期的眼内炎症和局部使用皮质类固醇。研究报道有高达 80% 成人患者有 JIA 病史^[38, 43]。监测葡萄膜炎和足够的免疫抑制剂应用是减少白内障形成的有效策略^[43]。在葡萄膜炎控制至少 3 个月后方可行白内障手术治疗,并且术前应给予免疫抑制剂,术后密切监测以防复发^[43]。高眼压和继发性青光眼可能发生在白内障术后,尤其是当术中使用曲安奈德玻璃体腔注射时^[44]。人工晶状体在儿童葡萄膜炎的作用仍然存在争议。最近研究发现 JIA 患儿白内障术后无晶状体眼和人工晶状体眼两者的并发症发生并无差异^[45, 46]。

为减轻炎症从而降低青光眼的风险,儿童白内障手术的技巧包括:保持前房稳定,以避免术中低眼压和前房塌陷,BSS 溶液中使用肝素(1 单位/ml)^[47, 49]以及术中玻璃体腔注射曲安奈德。

(方 严 译)

眼外伤

定义

眼内压升高(>21mmHg)继发于眼外伤,病程可为急性或慢性,发病性质可为钝挫伤或穿透伤。

青光眼的发生机制

钝挫伤

青光眼发生有两个高峰,分别是 1 年内及 10 年后^[50]。

眼内压升高机制

葡萄膜炎

在外伤性虹膜炎的情况下,初始眼压往往较低可能是由于短暂的睫状体关闭。随后几天由于炎症碎片或小梁网肿胀,导致房水排出通道阻塞眼压会随之上升,这种情况导致的眼压升高较轻而且比较容易被控制^[51]。另外类固醇激素用于治疗炎症时也可能导致眼压升高。

前房积血

外伤性前房积血的平均发病率为 17:100 000 (其中男性比例为 20:100 000, 女性比例为 4:100 000)^[52, 53]。钝挫伤可导致眼前后段的挤压及眼球赤道部扩张, 挤压前房角结构, 进而造成虹膜基质血管和 / 或睫状体血管破裂、出血^[54]。复发性出血的诱因包括血块溶解和血块回缩, 眼内压升高常与此类出血有关。

急性眼内压升高的诱因包括: 血凝块、炎症细胞或红细胞碎片阻塞小梁网, 前后房中大量积血导致瞳孔阻滞。积血块越大, 则眼内压升高的可能性越高。在镰状细胞性贫血患者中, 微量积血也可能引起大幅度的眼内压升高。

全前房积血及部分前房积血

与部分前房积血相比, 全前房积血往往意味着更为不乐观的视功能恢复, 以及更加严重的并发症^[55]。全前房积血患者一般需要手术治疗。存留 1 周以上的前房积血可能造成虹膜周边前粘连(PAS)或周边后粘连。

再出血及非再出血

再出血可大幅度地增加前房积血量, 所以此类出血可导致眼内压升高, 角膜血染, 视神经萎缩, 虹膜周边前粘连(PAS)等并发症。再出血患者常常需要进行手术^[56]。因为前房积血量的多少本身与再次出血的概率无关, 所以不论积血多少, 都应考虑使用可显著降低再出血发生的药物。

镰刀状细胞贫血症

镰刀状细胞贫血症(SCD)的表征为至少一组异常血红蛋白等位基因(HbS)以及另一异常等位基因(往往是另一组 HbS)引起的异常性血红蛋白聚合。这些患者拥有镰状血红蛋白(HbS)和正常血红蛋白(HbA)的杂合体^[57]。此疾病往往会提高复发出血的概率。另外, 在镰状贫血的患者群中, 中度的眼内压升高也能引起青光眼性视神经损害^[58]。因为镰状细胞贫血会造成血管闭塞, 所以中度眼内压升高也可明显地影响视神经的血流灌注。若前房积血在指定时间段内没有消散, 那么必须评估是否有如镰状贫血等其他诱因的存在^[59]。碳酸酐酶抑制剂不适用于镰状贫血患者, 因为此药品可促进血红蛋白镰变并进一步提高眼内压。

房角后退

眼外伤引起的房角后退发病率在 20%~94% 之间。在眼外伤性房角后退病人中, 5%~20% 会发展成青光眼, 此概率与房角后退的程度相关^[60]。房角向后移位的范围越大, 青光眼的继发概率则越高。但是, 这种因果关系并非固定不变, 当前房角宽度大于 180 度时, 移位程度和青光眼继发率的关系更为紧密。青光眼继发时机可能在伤后数年。

血影细胞性青光眼

玻璃体出血后, 红细胞会从双凹细胞退化为土黄色的球形血影细胞。血影细胞比正常红细胞僵硬, 所以如果玻璃体前界膜已破裂, 那么血影细胞就能迁

移至前房并堵塞小梁网。正常红细胞至血影细胞的退化过程需要 1~2 周,所以血影细胞性青光眼的继发时机约在伤后 3 周左右^[61]。此类继发性青光眼在儿童中非常少见。据一篇涵括了 200 多病例的文献综述报道,外伤性玻璃体出血和非外伤性玻璃体出血皆未在儿童患者中促发血影细胞性青光眼^[62]。

晶状体脱位

晶状体悬韧带断裂可引发晶状体前脱位或后脱位。通过悬韧带断裂处向前脱出的晶状体或玻璃体可引起瞳孔阻滞和闭角型青光眼。完全性晶状体前脱位可因瞳孔阻滞而引起急性闭角型青光眼,也可因房角被晶状体或晶状体碎片阻塞而引起开角型青光眼。晶状体后脱位诱发青光眼的概率较小,但如果伴有玻璃体脱出,则可能发生瞳孔阻滞性青光眼。如果晶状体已经混浊,晶状体蛋白质漏出可导致晶状体溶解性青光眼的发生。

穿透伤

眼球穿透伤的修复过程中可继发青光眼,其危险因素包括:葡萄膜炎、前房积血和上皮/基质细胞向下生长。

在现有的文献资料中,只有少数前瞻性研究旨在寻找眼球外伤后发生慢性青光眼的早期预测信号。其中, Sihota 等^[63]描述了一些体征,包括:房角镜检查发现前房角有色素沉积,较高的基础眼压,超声生物显微镜(UBM)或房角镜检查发现睫状体分离,前房积血,大于 180 度的房角退缩,以及晶状体损伤。

治疗

一般性措施

眼外伤治疗原则旨在控制眼压及减少对角膜和房角的损害。有前房积血的病人在第一周需要密切的观察^[64]。如果能得到合适的照顾,大多数儿童患者可在家中休养^[65]。在创伤发生的一日后,患者应至医院接受复诊观察。根据病情进展情况,患者应在创伤发生的十日内接受另外两到三次复诊。复诊项目应包括再次出血和眼压的检查。虽然对照研究暂时缺失,但病人在恢复期间应多加休息,并避免体力活动。很多医生也会开睫状肌麻痹剂(如:阿托品)和皮质固类醇激素以控制伤后炎症及前房出血^[66]。眼压高于 25mmHg 的病人应接受治疗。

眼压升高的治疗

药物治疗

眼部用药

- 除非病人有禁忌证, β 受体阻滞剂通常作为一线用药。肾上腺素受体激动

剂如阿可乐定或溴莫尼定可作为第二选择。溴莫尼定不适用于幼儿患者。毛果芸香碱因其可增加血管通透性并提高瞳孔阻滞发生的可能性,所以应该避免使用。理论上,前列腺素类药物也应避免使用,但目前尚无充分证据表明在眼外伤继发青光眼患者中应用前列腺素类药物会增加炎症反应。

- 对前房积血患者来说,睫状肌麻痹剂可减轻患者疼痛,并降低瞳孔阻塞/闭锁的发生率。

全身用药

- 口服或静脉注射乙酰唑胺。在镰状贫血病患者中,全身使用乙酰唑胺会引起镰状细胞危象,所以应避免使用此类药物。全身使用碳酸酐酶抑制剂会引起前房血液镰状化,延长前房积血吸收。具有镰刀细胞素质的患儿并非完全禁忌使用碳酸酐酶抑制剂,但应注意充分补水。静脉注射甘露醇可以使用,但使用此类药物的镰状贫血患者应接受严密的血液监测。应用止血药物(如止血酸)是否能有效防止再出血,目前尚无确切证据^[67]。

手术治疗

如果持续高眼压不能控制,会导致永久性角膜血染和视神经损伤,需要及时手术治疗。研究表明具有以下危险因素的患者需要考虑手术干预^[68],包括:前房积血,角膜损伤,视神经萎缩,视力低于20/200,和有眼球穿透伤病史。对紧急情况下采取手术干预的时机目前已达成共识。这些紧急情况包括:前房积血满贯,或部分前房积血伴有持续性眼压升高,采用最大剂量药物治疗(包括口服碳酸酐酶抑制剂)眼压仍高于30mmHg,以及任何角膜血染的征兆。

高眼压性前房积血的手术方式目前尚无统一标准。前房冲洗术可推荐使用。部分研究者认为前房冲洗后行小梁切除术具有一定效果^[69]。另有报道表明,在少量前房积血伴有高眼压(>30mmHg)的患者,在Koeppel镜指引下前房/房角冲洗,可有效降低眼压,不需要行小梁切除术^[70]。

糖皮质激素继发高眼压和青光眼

定义

糖皮质激素继发高眼压:由于口服、静脉注射、吸入、局部用药、眼周和玻璃体腔注射糖皮质激素导致的眼压升高^[71]。

糖皮质激素性青光眼:由糖皮质激素继发高眼压(如上述)而导致的青光眼。

概述

早在1950年,McLean首次报道,使用ACTH(促肾上腺皮质激素)引起眼

内压升高^[72]。成人患者局部使用4~6周皮质类固醇激素后,5%的患者眼压升高超过16mmHg,30%的患者眼压升高6~15mmHg^[73~75]。

皮质类固醇发挥效应的程度主要取决于其效价和服用方式。高效价激素作用于眼部容易引起眼压升高^[71]。

儿童患者对皮质固类醇激素的反应更严重,发生率更高。Lam等报道,使用0.1%地塞米松每天四次点眼的儿童,71%的患者眼压升高大于21mmHg,36%的患者眼压超过30mmHg。在6岁以下患儿,眼压升高程度更高,达到峰值眼压的时间更短^[76]。

病理生理学机制

1. 房水流出阻力增加^[71]。
2. 小梁网内部结构改变。
3. 小梁网细胞外基质沉积增加。
4. 小梁网降解能力降低。

皮质类固醇的制备和使用方法

在儿童患者中,皮质类固醇以眼部用药居多,所以此应用方式引起的眼内压升高也最多^[76~81]。点用皮质类固醇引起的眼压升高程度和药物的抗炎效力有关^[76,82]。Lam等^[76]报道36%的儿童在每天四次点用0.1%地塞米松后出现超过30mmHg的眼压^[76],而Fan等^[82]报道仅6.5%的儿童在使用较低效力的0.1%氟米龙每天点六次后表现出超过30mmHg的眼压。局部激素引起眼压升高具有剂量和年龄相关性。频繁点用皮质类固醇会增加高眼压的发生率^[76]。患者年龄越小,其眼压升高的幅度更大,达到峰值眼压的时间更短。婴儿患者眼压升高更快,损害更严重。有研究报道,一例3周大的婴儿在局部使用皮质固类醇一周后出现牛眼^[83],另一例6个月大的婴儿在局部使用皮质固类醇四个月后出现青光眼^[84]。

有研究报道成人患者球结膜下注射曲安耐德后出现眼压升高^[85]。儿童葡萄膜炎患者,在炎症发作后行眼周激素注射治疗,眼压升高的概率会升高。眼周类固醇注射的次数和眼压升高的概率无关^[77]。资料显示,有一例儿童患者在局部使用激素和球结膜下注射曲安耐德后发生了青光眼^[86]。

玻璃体腔植入激素缓释剂常常引起成人患者眼压升高^[87]。Patel等^[78]研究了6~13岁的儿童患者玻璃体腔植入醋酸氟轻松缓释剂对眼压的影响,他们发现6例眼中有4例眼压升高达30~45mmHg,其中2例经药物治疗成功降低了眼内压,而另外2例接受了青光眼房水引流器(GDD)植入手术。其余2只眼在玻璃体腔植入激素缓释剂之前先安装了房水引流器装置,之后并未表现出眼

内压升高。

长期服用皮质类固醇同样会导致儿童患者眼压升高。Hayasaka 等^[79]研究表明 20% 的儿童患者长期口服泼尼松龙(平均 4 年)后出现眼压升高达 22~30mmHg, 其中 1 例最终继发青光眼并接受手术治疗。此项研究发现年龄、药物剂量和使用时间长短和眼压升高无相关性。Yamashita 等^[88]的研究显示, 5 例儿童患者在口服或注射高剂量的地塞米松(2.5~3 年内间歇性使用)后表现出高于 21mmHg 的眼压(平均最高眼压为 33mmHg), 其中 1 例患者发生了青光眼视神经病变。虽然很罕见, 但有研究表明患者在口服高剂量泼尼松龙(60mg/d, 服用后 7~8 日)眼压可发生急剧升高, 达 38~56mmHg^[89, 90]。

长期、间歇性(大于两年)吸入或鼻吸入皮质类固醇通常不会导致儿童患者继发高眼压^[80, 81]。然而, 有 1 例报道描述了一位 8 岁女童在使用鼻吸入皮质固类醇后出现眼压升高^[91]。

治疗

首选治疗包括停用激素, 如果可以停用。然而, 激素继发的眼压升高可能持续数月, 数年, 甚至终生, 因此必须接受药物或手术治疗。

药物治疗

尽可能避免使用皮质类固醇激素。如果病情需要使用激素尽可能使用其他药物替代(如免疫抑制剂或生物制剂)。

如果皮质固类醇在疾病治疗中不可替代, 那么可以在不影响疗效的前提下采用最小剂量并改变患者的服用方式^[89, 92]。激素继发高眼压的发生率取决于药物的剂量和服用方式^[82, 93~96]。在接受皮质固类醇治疗期间, 患者需要密切随访监测, 以防止任何副作用的产生。

持续眼压升高或任何导致眼压升高的病变可能需要降眼压治疗。通常首选抑制房水产生的药物^[90, 97]。前列腺素类药物也可应用, 取决于需要激素治疗的原发病^[83]。

手术治疗

当药物治疗无法控制眼压时, 需要进行手术干预。如果炎症没有导致房角粘连, 那么房角手术可作为首选, 因为病变发生在小梁网, 下游房水流出通路理应不会发生病变。

如果房角手术效果不佳, 那么青光眼滤过性手术(青光眼房水引流器或小梁切除术)可能有效。如果全身已使用免疫抑制剂, 在小梁切除术中可以不用抗瘢痕药物。小型号青光眼房水引流器一般来说足够降低眼压, 特别对于皮质

类固醇用于治疗葡萄膜炎的患者或者全身使用免疫抑制剂的患者。

有资料表明,小梁切除术后有滤道和弥散性滤过泡存在的情况下,激素仍然会继续影响眼压^[98]。因此,术前识别是否有激素应答有利于患者术后管理。

(张旭译)

肿瘤

引言

眼内肿瘤发生率较低,由眼内肿瘤导致的继发性青光眼较为少见。这类患者可因为肿瘤的快速生长而表现为急性青光眼,也可由于肿瘤生长缓慢而青光眼症状不明显。视网膜母细胞瘤、髓上皮瘤和黑色素瘤是最易导致继发性青光眼的眼内肿瘤,其致病机制包括以下几个方面:肿瘤直接侵犯小梁网;肿瘤细胞种植到前房角;色素细胞或炎症细胞播散阻塞前房角;晶状体虹膜隔前移导致房角关闭。其他机制还包括:噬黑素细胞,血影细胞,脉络膜上腔出血,虹膜新生血管和脉络膜脱离等。

对原因不明的青光眼患者,应考虑到眼内肿瘤继发的可能性。对于严重慢性葡萄膜炎合并眼压升高的患儿,需要鉴别诊断以排除眼内肿瘤。

肿瘤的类型

良性肿瘤

虹膜和睫状体囊肿

虹膜囊肿在儿童时期并不常见^[99,100],可分为原发性虹膜囊肿和继发性虹膜囊肿2大类。原发性虹膜囊肿通常发生于婴儿期到青少年时期,但也可能发生的更迟,没有外伤或手术等诱因。根据发生年龄,原发性虹膜囊肿可进一步分为先天性和获得性虹膜囊肿。根据发生位置和组织病理学,原发性虹膜囊肿可分为色素上皮囊肿和虹膜基质囊肿^[101,102]。

原发性色素上皮囊肿(约占60%~70%)好发于以下部位:周边虹膜和睫状体连接部;虹膜中间部(图2);瞳孔缘;囊肿脱落停留在虹膜上或游离在前房。色素上皮囊肿通常表现为色素团块,沿色素上皮排列,不透光^[103]。文献报道这类囊肿可长时间保持稳定,一般不需要临床治疗。

相对而言,原发性虹膜基质囊肿(约占20%~30%)从虹膜前部向色素上皮生长,呈半透明的团块,容易长大因此需要临床治疗^[100]。

通常认为,虹膜色素上皮囊肿多见于成年人,虹膜基质囊肿多见于儿童。

但 Shields 等对 57 例儿童虹膜囊肿研究后发现,虹膜上皮囊肿较虹膜基质囊肿更为常见。

儿童继发性虹膜囊肿常发生于外伤、手术后、恶性肿瘤或寄生虫感染。

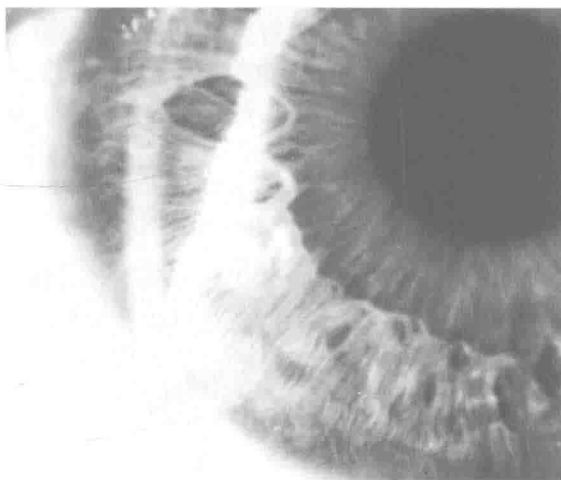


图2 位于虹膜中间部虹膜囊肿

诊断

大部分原发性虹膜囊肿没有临床症状,通过常规眼科检查即可确诊^[99, 103]。很多虹膜色素上皮囊肿是在常规眼科检查中被发现的,这时就需要鉴别它们是否由于眼内恶性肿瘤引起,特别是脉络膜黑色素瘤或髓上皮瘤^[103]。

原发性虹膜囊肿的症状与囊肿大小和损害范围及程度有关。视力可不受影响,也可导致明显视力下降。在青少年时期或成年时期,原发性虹膜囊肿很少随时间而增大并引起临床症状。

当诊断虹膜囊肿时,非常重要的一点是需要与眼内恶性肿瘤进行鉴别(表4)。一些检查手段例如 UBM 检查对诊断非常有帮助^[104]。

治疗

虹膜囊肿治疗方式的选择主要根据病因及囊肿的严重程度。治疗方法有很多种,包括保守治疗和各种手术治疗。对没有临床症状的虹膜囊肿,通常建议保守治疗。但当出现眼压升高,弱视或角膜失代偿时,则需要积极手术治疗。

在下列这些情况下需要手术治疗:超过半个前房的巨大虹膜囊肿;不断增大并有临床症状的虹膜囊肿;导致虹膜睫状体炎反复发作;由于囊肿接触内皮导致角膜失代偿;引起继发性青光眼^[105~107]。

虹膜睫状体囊肿通过向前推挤虹膜根部,引起虹膜膨隆及房角关闭而导致继发性青光眼。对一大批患有闭角型青光眼的年轻患者进行检查后发现,虹

表4 虹膜囊肿与眼内恶性肿瘤的鉴别(摘自 Rao 等^[99])

	虹膜囊肿	恶性肿瘤
形态	囊性	实质性(少数中空)
边界	规则	不规则
表面	光滑	粗糙且不规则
血管化	无	表面布满血管
内容物	液性	实性病变
虹膜	挤压虹膜	从虹膜基质生长
其他表现	多样化	色素膜外翻, 白内障, 新生血管性青光眼
生长性	偶有变大	强, 越来越大
UBM 检查		
壁	薄	厚
内容物	清亮	颗粒状悬浮物
形状	规则	不规则并侵及角膜虹膜晶状体
侵及眼后段	很少	常见
房角	极少侵及	通常侵犯房角

膜睫状体囊肿是第二大致病原因^[108]。囊肿通常会导致多个不同部位的前房角关闭。

激光是治疗虹膜囊肿的主要方法之一, 包括氩激光和 Nd:YAG 激光^[109, 110]。氩激光用来光凝固和破坏色素上皮, 使囊肿缩小^[111, 112]。Nd:YAG 激光通过击穿囊壁达到治疗目的。

当虹膜囊肿继发闭角型青光眼时, 激光是主要的治疗方式, 包括激光囊肿穿刺, 对持续房角关闭的患者可行氩激光周边虹膜成形术^[108]。

手术切除是较彻底的虹膜囊肿治疗方式, 适用于所有类型的虹膜囊肿。手术方式包括: 扇形虹膜切除, 虹膜切除联合角膜刮除, 囊肿切除联合后部角膜剥除, 虹膜切除联合冷冻疗法, 虹膜睫状体切除术, 穿透性角膜移植联合虹膜睫状体切除术^[104, 113]。

虹膜囊肿的治疗充满挑战, 无论保守治疗还是手术切除都有复发的可能性。治疗后囊肿内容物的释放会导致明显的眼内炎症反应。手术治疗可能会破坏眼球解剖结构的完整性, 囊肿越大这种破坏的风险越高。

幼年性黄色肉芽肿(JXG)

幼年性黄色肉芽肿是一种发生于婴幼儿及儿童的良性皮肤疾病, 80%~90% 的患儿可表现出临床症状^[114]。10% 的患儿可侵及眼部, 有时眼部表现甚至早于皮肤病变, 包括虹膜浸润、葡萄膜炎、前房出血和虹膜异色等, 侵犯眼后节较为少见(图3)。

青光眼是幼年性黄色肉芽肿常见的并发症，其机制可能包括：病变组织细胞和前房出血后红细胞阻塞小梁网；反复发作的小梁网炎症导致周边虹膜前粘连和新生血管青光眼。

幼年性黄色肉芽肿导致的继发性青光眼对视力危害极大，是非常严重的眼部并发症，因此早期诊断非常重要。青光眼合并虹膜损害或自发性前房出血应高度怀疑幼年性黄色肉芽肿的可能性^[115]。彻底的皮肤检查对于确诊该疾病非常重要，尤其是对头颈部损害的皮肤进行组织病理学检查。如果只有眼部表现而缺乏皮肤损害并不能完全排除该疾病，因为皮肤损害可能已经消退或还没有出现。在这类病例中进行房水穿刺和虹膜活检可明确诊断^[115, 117]。



图3 眼前节幼年性黄色肉芽肿伴前房出血及牛眼

治疗

药物

- 局部和/或口服降眼压药物；
- 皮质类固醇药物：局部应用，结膜下注射（包括短效糖皮质激素药物如地塞米松和长效糖皮质激素药物如倍他米松）^[118]；
- 全身用药。

对于一些难治性病例，可能需要应用强效药物（例如长春碱或甲氨蝶呤）以及放射治疗。

手术

对于难治性病例，需要青光眼手术治疗。尽管不使用抗瘢痕药物的小梁切除手术通常被认为是暂时性治疗手段，但青光眼引流器植入手术是有效的。选择小梁切除术还是青光眼引流器植入取决于眼前节的解剖结构和状态。该疾病可

导致反复的前房出血和炎症反应,对眼前节解剖结构造成不同程度的损害。

恶性肿瘤

儿童全身系统某些恶性肿瘤会累及眼部。1/4 的急性白血病患者,前房会出现浮游细胞和房水闪辉^[119, 120]。

青光眼的发生往往是由于肿瘤细胞导致的前房积脓或前房积血所致。部分患者脉络膜浸润会导致渗出性视网膜脱离和急性闭角型青光眼^[119]。此时青光眼的治疗应该相对保守,以避免肿瘤向眼外播散。

视网膜母细胞瘤

5%~7% 的视网膜母细胞瘤患儿表现出青光眼症状。研究发现,青光眼是视网膜母细胞瘤区别于其他白瞳症的典型临床表现^[121]。17%~23% 视网膜母细胞瘤患眼中发现有高眼压^[122],约一半被摘除的眼球中发现有青光眼视神经损害的组织病理学改变^[123]。

导致青光眼的机制^[122, 123]

- 虹膜新生血管(NVI)是最常见的原因
- 较大的肿瘤导致前房角关闭
- 肿瘤细胞阻塞房角

对于一个表现为“牛眼”且浅前房的患儿^[124],应高度怀疑是否有眼后节占位性病变,B超检查是必须的(尤其是当角膜水肿不能行眼底检查时)。另外,对另一只眼进行眼底检查也可能发现有肿瘤存在。

在治疗上,如何正确处理视网膜母细胞瘤较青光眼更为重要。青光眼通常应用抑制房水生成的药物降眼压治疗,但当发展为新生血管青光眼时,药物治疗无效,往往需要眼球摘除。青光眼滤过性手术和房水引流器植入手术是绝对禁忌的,因为有导致肿瘤细胞向眼外扩散的风险。

有研究发现,眼压升高和视网膜母细胞瘤的恶性程度有显著相关性^[125]。虹膜新生血管和眼压升高也预示着肿瘤已经侵犯脉络膜,多数病例发展到这个阶段通常需要摘除眼球。

髓上皮瘤

髓上皮瘤是好发于儿童期的睫状体肿瘤^[128, 129],可以是良性,也可以是恶性。肿瘤多为单侧,表现为从睫状体向外生长的分叶状实性肿块。在儿童期发现有睫状体肿块存在时,通常即可诊断为睫状体髓上皮瘤。容易混淆的体征是发生于儿童的呈扇形混浊的白内障,这种情况通常是外伤所致。对于较小的睫状体髓上皮瘤,通常采用手术切除或碘放射治疗,预后较好。对于较大的肿瘤,或视力极差并伴有眼球疼痛,或肿瘤生长较快而高度怀疑恶性时,需考虑眼球摘除手术。

睫状体髓上皮瘤患儿通常表现出前房炎症反应和高眼压,临床上容易误诊

为葡萄膜炎继发青光眼或眼内炎^[130]。一些患儿也可有新生血管性青光眼的症状和体征。

由于这种肿瘤发生率低,患儿数量较少,因此尚不能明确哪种治疗是最佳治疗方案。但青光眼滤过性手术和房水引流器植入手术应尽量避免,手术治疗有引起肿瘤种植性转移的风险。

(王凯军 译)

葡萄膜黑色素瘤

葡萄膜黑色素瘤常发生于虹膜、睫状体、脉络膜或联合发生于这些部位。儿童非常少见^[131]。尽管侵袭虹膜和睫状体的前葡萄膜黑色素瘤没有脉络膜黑色素瘤常见(5%~8%)^[132],但因其与小梁网紧密的解剖学联系,与之相关的眼压(IOP)升高更常见^[133]。

在儿童和成人中,虹膜黑色素瘤的发病率在所有葡萄膜黑色素瘤中约为4%^[134]。14%~30%虹膜黑色素瘤的患眼发生继发性青光眼^[122, 133~137]。

虹膜黑色素瘤的治疗取决于肿瘤大小、肿瘤是否播种、眼压及患者的年龄。肿瘤体积小和没有肿瘤播种征象的年轻患者可采用局部切除。斑贴放射治疗适用于肿瘤体积大和肿瘤播种可能性增大的老年患者,然而对于肿瘤体积较大、广泛肿瘤播种和继发性青光眼晚期患者仍建议采取眼球摘除术。

继发性青光眼发生率随患者年龄增大而增加。继发性青光眼发病率在小于20岁的患者中为17%,在21~60岁的患者中为25%,在大于60岁的患者中为38%^[134]。虹膜黑色素瘤通过多种方式导致青光眼,包括肿瘤细胞阻塞小梁网导致房水外流受阻。在最近发表的一篇144例虹膜黑色素瘤患者的病例报告中,Shields发现40%的患者在诊断时就有继发于肿瘤的青光眼。青光眼发生的机制如下:肿瘤阻塞房角(86%),房角新生血管(7%)和继发于前房出血的青光眼(7%)^[138]。

放疗可使肿瘤复发率降低,但由于放疗直接作用于房角导致小梁网炎症和瘢痕,放疗患者在治疗随访早期可能会发生高眼压^[139]。虹膜黑色素瘤引起的继发性青光眼的治疗方法包括降眼压药物、手术和睫状体消融^[140]。因为传统认为青光眼手术有肿瘤播种的高风险,手术在此类患者中被严格限制。最近Sharkawi等研究显示,眼前段质子束辐照后眼压无法控制的前葡萄膜黑色素瘤患者,86%的患者可通过Baerveldt引流阀控制眼压^[141],在这一短短随访12个月的研究中未发现肿瘤复发和转移。尽管已有的研究(主要在成人中)认为有切口的青光眼手术没有或鲜有肿瘤播种风险,但此风险并不能被排除,故在儿童患者需慎重考虑。对患有恶性眼部病变的儿童需避免青光眼引流器植入手术,除非我们有更长随访和更大样本量的研究证实,全身转移率在非引流器植入手术眼和引流器植入手术眼无差别。

早产儿视网膜病变(ROP)

定义

ROP 导致的青光眼发生在有 ROP 病史, 并由于 ROP 或 ROP 治疗导致解剖学改变的患眼。ROP 视野缺损难于评估和发现的原因在于: ROP 导致的结构改变(如: 牵引性改变造成的视神经变形、角膜水肿)、低视力或早产神经系统后遗症混淆视野解读。

背景

ROP 是一种发生于早产儿的视网膜血管系统疾病, 尽管有时已进行冷冻或激光光凝治疗, 严重的病例仍可致视网膜脱离。在严重 ROP 患儿玻璃体内注射抗血管内皮生长因子类药物显示有治疗前途^[142]。在发达国家由于对早产和 ROP 的及时处理显著降低了并发症的发生率, 在不发达国家出生并有早产史的患者可能会发生包括青光眼在内的严重眼部并发症。

在 ROP 冷冻治疗的随机试验中, 出生时体重低于 1251g 有临界 ROP 的婴儿随机分为冷冻治疗组或观察组, 5% 治疗眼和 10% 未治疗眼在 10 岁左右被诊断为青光眼^[143]。在 ROP 早期治疗的随机试验中, 出生时体重低于 1231g 有高风险阈值前 ROP 的婴儿被随机分为治疗或观察直到出现临界 ROP, 6 年的观察结果显示约有 2% 的患眼发展为青光眼。这些患眼约一半有浅前房, 仅一眼有可测量到的视力^[144]。

ROP 新生儿合并闭角型青光眼的诊断

多种原因可导致 ROP 患儿合并闭角型青光眼, 若有以下几种临床表现应怀疑此病: 角膜水肿、角膜直径增大、重度浅前房以及 IOP 异常增高。

青光眼的机制和病理生理学

有三个阶段或时间点可能发生青光眼或高眼压, 它们有各自的潜在机制, 这三个时间点包括:

1. 与视网膜光凝相关;
2. 与 ROP4 期和 5 期的治疗相关;
3. 与未治疗的 ROP4 期或 5 期相关。

与临界 ROP 的激光治疗早期相关

多种因素可导致 ROP 患者发生浅前房：如过度光凝后脉络膜脱离。晶状体后团块形成或相对的晶状体厚度增加等，但其具体原因仍不明确^[145]。在 ROP 患儿中，由于晶状体及其韧带的弹性，可发生晶状体前移引起继发性闭角型青光眼。

行视网膜光凝治疗 ROP 后，眼科医生需意识到可能发生闭角型青光眼的可能性。光凝治疗 ROP 后房角关闭的发生有几种原因：

- 脉络膜血管的热损伤可能导致脉络膜血管的闭塞和脉络膜充血，随之引起晶状体 - 虹膜隔向前移位^[146]。
- 睫状体水肿可能导致晶状体 - 虹膜隔向前移位。
- 前房积血（在有明显的晶状体血管膜时更常见）堵塞小梁网并短暂性破坏房水外流，形成粘连或瞳孔阻滞^[145]。
- 晶状体本身的改变导致晶状体体积增大，引起或加剧房角关闭（晶状体源性青光眼）。
- 晶状体物质溢出可诱导眼内炎症和晶状体溶解性青光眼。

这些机制均可导致房角变窄，从而可能继发房角关闭和形成周边虹膜前粘连。此外，行激光治疗 ROP 后，眼内炎症可能促进前后粘连的形成并加剧急性闭角型青光眼的发生^[147]。超声生物显微镜检查有助于明确 IOP 升高或青光眼发生的原因^[145, 148]。

与 4 期或 5 期 ROP 治疗相关

这组患者通常有进行性后部型 ROP，对激光治疗不敏感且伴广泛纤维血管增生并迅速发展为牵拉性视网膜脱离^[146, 149]。

青光眼是 4/5 期 ROP 术后常见并发症。玻璃体切除术后 IOP 升高的发生率高达 22%，并与低视力形成^[150]、低胎龄、无晶状体眼相关^[151]。此外，青光眼也可在 ROP 行巩膜环扎术后发生^[152]。

ROP 的晚期影响

伴或不伴有瞳孔阻滞的继发性闭角型青光眼很早就被认为是一种 ROP 晚期并发症^[147, 148, 153, 154]。除了房角关闭机制，这一人群房角结构异常或房角发育停滞也可能导致房水流出异常和青光眼^[155]。

ROP 合并青光眼的其他机制

ROP 房角关闭的其他机制包括：相对性前部小眼球合并近视（继发于 ROP 或其治疗导致的结构改变的相对性前部小眼球）^[156]。ROP 合并近视通常与增加的晶状体厚度和屈光度相关，与角膜陡度，眼轴长度和晶状体中心向前移位的相关性较小^[157, 158]。

青光眼可在几年或几十年后发生，所以对有 ROP 病史或早产史的患者进行

长期监测是有必要的^[159]。在牵拉性视网膜脱离并未完全修复的 ROP 患者中, 新生血管性青光眼可能加速 ROP 的恶化。在婴幼儿期对 ROP 相关的视网膜脱离进行视网膜修复手术并摘除晶状体时, 无晶状体眼青光眼亦可加速其恶化。

治疗

对瞳孔阻滞引起的青光眼, 药物治疗和周边虹膜切除术是主要治疗方法。房角手术可能对保留晶状体的玻璃体切除术后相关开角型青光眼适用。手术中是否切除晶状体取决于导致青光眼发生的病因。对慢性房角关闭的患者, 当药物或疾病的治疗失效时, 可考虑行青光眼引流器植入手术或睫状体消融术。

(石晶明 译)

参考文献

1. Chebil A, Chaabani L, Kort F, et al. [Epidemiologic study of pediatric uveitis: a series of 49 cases]. *J Fr Ophthalmol* 2012; 35: 30-34.
2. Edelsten C, Reddy M, Stanford M, et al. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 676-680.
3. Kim SJ. Diagnosis and management of noninfectious pediatric uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51: 129-145.
4. BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Patterns of intraocular inflammation in children. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2001; 279: 35-38.
5. Kanski J, Shun-Shin G. Systemic uveitis syndromes in childhood: an analysis of 340 cases. *Ophthalmology* 1984; 91: 1247-1252.
6. Azar D, Martin F. Paediatric uveitis: a Sydney clinic experience. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32: 468-471.
7. Holland GN, Stichm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 867-878.
8. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996; 103: 375-383.
9. Heinz C, Mingels A, Goebel C, et al. Chronic uveitis in children with and without juvenile idiopathic arthritis: differences in patient characteristics and clinical course. *J Rheumatol* 2008; 35: 1403-1407.
10. Krupin T, Feitl M, Karalekas D. Glaucoma associated uveitis. In: Ritch R, Shields M, Krupin T (Eds.), *The Glaucomas*. Second ed. St Louis: Mosby 1996, pp. 1225-1258.
11. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics in Review* 2012; 33: 303-313.
12. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics in Review* 1993; 92: 295-296.
13. Kotaniemi K, Savolainen A, Aho K. Severe childhood uveitis without overt arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 395-398.
14. Jabs D, Nussenblatt R, Rosenbaum J. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-516.

15. Thorne J, Woreta F, Kedhar S, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 840-846.
16. Tappeiner C, Heinz C, Roesel M, Heiligenhaus A. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol (Oxf)* 2011; 89: e521-527.
17. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-778.
18. Petty R, Southwood T, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
19. Daniel E, Pistilli M, Pujari SS, et al. Risk of hypotony in noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2012; 119: 2377-2385.
20. Key Sr, Kimura S. Iridocyclitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 425-429.
21. Lovell D. Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 64: 72-76.
22. van der Horst-Bruinsma I, Nurmohamed M. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 413-422.
23. Kemper A, Van Mater H, Coeytaux R, et al. Systematic review of disease-modifying anti-rheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr* 2012; 12: 29.
24. Kemper A, Coeytaux R, Sanders G, et al. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). [Internet]2011 September Contract No.: 11-EHC039-EF.
25. Cantarini L, Simonini G, Frediani B, et al. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 1-6.
26. Habot-Wilner Z, Sallam A, Roufas A, et al. Periocular corticosteroid injection in the management of uveitis in children. *Acta Ophthalmol (Oxf)* 2010; 88: e299-304.
27. Sallam A, Comer RM, Chang JH, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema in children. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 200-205.
28. Ungar W, Costa V, Burnett H, et al. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 597-618.
29. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 361-376.
30. DeWitt E, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1001-1010.
31. Fishman P, Bar-Yehuda S, Liang B, Jacobson K. Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug Discov Today* 2012; 17: 359-366.
32. Klisovic DD. Mycophenolate mofetil use in the treatment of noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol* 2012; 51: 57-62.
33. Foster CS, Havrlikova K, Baltatzis S, et al. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 576-579.
34. Heinz C, Pleyer U, Ruokonen P, Heiligenhaus A. Secondary glaucoma in childhood uveitis. *Ophthalmologie* 2008; 105: 438-444.
35. Chang J, McCluskey P, Missotten T, et al. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 916-912.
36. Ho CL, Walton DS. Goniosurgery for glaucoma secondary to chronic anterior uveitis: prognostic factors and surgical technique. *J Glaucoma* 2004; 13: 445-449.
37. Bohnsack BL, Freedman SF. Surgical outcomes in childhood uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 134-142.

38. Lam LA, Lowder CY, Baerveldt G, et al. Surgical management of cataracts in children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 772-778.
39. Heinz C, Koch J, Heiligenhaus A. Trabeculectomy or modified deep sclerectomy in juvenile uveitic glaucoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2011; 1: 165-170.
40. Välimäki J, Airaksinen P, Tuulonen A. Molteno implantation for secondary glaucoma in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1253-1256.
41. Kafkala C, Hynes A, Choi J, et al. Ahmed valve implantation for uncontrolled pediatric uveitic glaucoma. *J AAPOS [Comparative Study]* 2005; 9: 336-340.
42. Heinz C, Koch J, Heiligenhaus A. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis: high failure rate after short term follow up. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 737-740.
43. Angeles-Han S, Yeh S. Prevention and management of cataracts in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 142-149.
44. Cleary CA, Lanigan B, O'Keefe M. Intracameral triamcinolone acetate after pediatric cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1676-1681.
45. Sijssens KM, Los LI, Rothova A, et al. Long-term ocular complications in aphakic versus pseudophakic eyes of children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1145-1149.
46. Terrada C, Julian K, Cassoux N, et al. Cataract surgery with primary intraocular lens implantation in children with uveitis: long-term outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1977-1983.
47. Sukhija J, Ram J. Anti-inflammatory effect of low-molecular-weight heparin in pediatric cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 1003-1004.
48. Rumelt S, Stolovich C, Segal ZI, Rehany U. Intraoperative enoxaparin minimizes inflammatory reaction after pediatric cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 433-437.
49. Wilson ME, Jr., Trivedi RH. Low molecular-weight heparin in the intraocular irrigating solution in pediatric cataract and intraocular lens surgery. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 537-538.
50. Blanton F. Anterior angle recession and secondary glaucoma: a study of the aftereffects of traumatic hyphemas. *Arch Ophthalmol* 1964; 72: 39-44.
51. De Leon-Ortega JE, Girkin CA. Ocular trauma-related glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15: 215-223.
52. Agapitos P, Noel L, Clarke W. Traumatic hyphema in children. *Ophthalmology* 1987; 94: 1238-1241.
53. Kennedy R, Brubaker R. Traumatic hyphema in a defined population. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 123-130.
54. Wilson F. Traumatic hyphema. Pathogenesis and management. *Ophthalmology* 1980; 87: 910-919.
55. Read J, Goldberg M. Comparison of medical treatment for traumatic hyphema. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78: 799-815.
56. Kutner B, Fourman S, Brein K, et al. Aminocaproic acid reduces the risk of secondary hemorrhage in patients with traumatic hyphema. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 206-208.
57. Bender M, Hobbs W. Sick Cell Disease. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2013 [28th July 2013]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.
58. Goldberg M. Sickled erythrocytes, hyphema, and secondary glaucoma: I. The diagnosis and treatment of sickled erythrocytes in human hyphemas. *Ophthalmic Surg Lasers* 1979; 10: 17-31.
59. Hooper CY, Fraser-Bell S, Farinelli A, Grigg JR. Complicated hyphaema: think sickle. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 377-378.
60. Salmon J, Mermoud A, Ivey A, et al. The detection of post-traumatic angle recession by gonioscopy in a population-based glaucoma survey. *Ophthalmology* 1994; 101: 1844-1850.
61. Montenegro M, Simmons R. Ghost cell glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1995; 35: 111-115.

62. Spirn M, Lynn M, Hubbard Gr. Vitreous hemorrhage in children. *Ophthalmology* 2006; 113: 848-852.
63. Sihota R, Kumar S, Gupta V, et al. Early predictors of traumatic glaucoma after closed globe injury: trabecular pigmentation, widened angle recess, and higher baseline intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 921-926.
64. Ashaye A. Traumatic hyphaema: a report of 472 consecutive cases. *BMC Ophthalmol* 2008; 8: 24.
65. Rocha K, Martins E, Melo LJ, Moraes N. Outpatient management of traumatic hyphema in children: prospective evaluation. *J AAPOS* 2004; 8: 357-361.
66. Walton W, Von Hagen S, Grigorian R, Zarbin M. Management of traumatic hyphema. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 297-334.
67. Albiani D, Hodge W, Pan Y, et al. Tranexamic acid in the treatment of pediatric traumatic hyphema. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 428-431.
68. Ozer PA, Yalvac IS, Satana B, et al. Incidence and risk factors in secondary glaucomas after blunt and penetrating ocular trauma. *J Glaucoma* 2007; 16: 685-690.
69. Baig M, Ahmed J, Ali M. Role of trabeculectomy in the management of hypertensive traumatic total hyphaema. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 496-499.
70. Pandey P, Sung VCT. Gonioaspiration for refractory glaucoma secondary to traumatic hyphema in patients with sickle cell trait. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41: 386-389.
71. Jones RI, Rhee D. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: A brief review and update of the literature. *Curr Op Ophthalmol* 2006; 17: 163-167.
72. McLean J. Use of ACTH and cortisone. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1950; 48: 293-296.
73. Armaly M. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965; 4: 187-197.
74. Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965; 4: 198-205.
75. Schwartz B. The response of ocular pressure to corticosteroids. *Int Ophthalmol Clin* 1966; 6: 929-989.
76. Lam D, Fan D, Ng J, et al. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Exper Ophthalmol* 2005; 33: 252-258.
77. Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TT, de Boer JH. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 853-859.e2.
78. Patel CC, Mandava N, Oliver SCN, et al. Treatment of intractable posterior uveitis in pediatric patients with the fluocinolone acetonide intravitreal implant (Retisert). *Retina* 2012; 32: 537-542.
79. Hayasaka Y, Hayasaka S, Matsukura H. Ocular findings in Japanese children with nephrotic syndrome receiving prolonged corticosteroid therapy. *Ophthalmologica* 2006; 220: 181-185.
80. Behbehani AH, Owayed AF, Hijazi ZM, et al. Cataract and ocular hypertension in children on inhaled corticosteroid therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 23-27.
81. Ozkaya E, Ozsutcu M, Mete F. Lack of ocular side effects after 2 years of topical steroids for allergic rhinitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011; 48: 311-317.
82. Fan D, Ng J, Lam D. A prospective study on ocular hypertensive and anti-inflammatory response to different dosages of fluorometholone in children. *Ophthalmology* 2001; 108: 1973-1977.
83. Hutcheson KA. Steroid-induced glaucoma in an infant. *J AAPOS* 2007; 11: 522-523.
84. Salim S. What's your diagnosis? Steroid-induced glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43: 270-284.
85. Kawamura R, Inoue M, Shinoda H, Shinoda K, et al. Incidence of increased intraocular pressure after subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27: 299-304.

86. Romano P. Fluorinated ocular/periocular corticosteroids have caused death as well as glaucoma in children. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31: 279-280.
87. Bollinger KE, Smith SD. Prevalence and management of elevated intraocular pressure after placement of an intravitreal sustained-release steroid implant. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 99-103.
88. Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, et al. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: a possible complication. *J Glaucoma* 2010; 19: 188-190.
89. Brito P, Silva S, Cotta J, Falcão-Reis F. Severe ocular hypertension secondary to systemic corticosteroid treatment in a child with nephrotic syndrome. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 1675-1679.
90. Tham C, Ng J, Li R, et al. Intraocular pressure profile of a child on a systemic corticosteroid. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 198-201.
91. Desnoeck M, Casteels I, Casteels K. Intraocular pressure elevation in a child due to the use of inhalation steroids--a case report. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001; 280: 97-100.
92. Mataftsi A, Narang A, Moore W, Nischal KK. Do reducing regimens of fluorometholone for paediatric ocular surface disease cause glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1531-1533.
93. Ng J, Fan D, Young A, et al. Ocular hypertensive response to topical dexamethasone in children: a dose-dependent phenomenon. *Ophthalmology* 2000; 107: 2097-2100.
94. Lee Y, Park C, Woo K. Ocular hypertensive response to topical dexamethasone ointment in children. *Korean J Ophthalmol* 2006; 20: 166-170.
95. Tripathi R, Kirschner B, Kipp M, et al. Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology* 1992; 102: 1957-1961.
96. Tripathi RC, Kipp MA, Tripathi BJ et al. Ocular toxicity of prednisone in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Lens Eye Toxic Res* 1992; 9: 469-482.
97. Park J, Gole G. Corticosteroid-induced glaucoma in a child after a scleral reinforcement procedure. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 372-374.
98. Thomas R, Jay JL. Raised intraocular pressure with topical steroids after trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 337-340.
99. Rao A, Gupta V, Bhadange Y, et al. Iris cysts: a review. *Semin* 2011; 26: 11-22.
100. Shields J, Shields C, Lois N, Mercado G. Iris cysts in children: classification, incidence, and management. The 1998 Torrence A Makley Jr Lecture. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 334-338.
101. Shields JA, Kline MW, Augsburger JJ. Primary iris cysts: a review of the literature and report of 62 cases. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 152-166.
102. Wong RK, Salchow DJ. Iris cyst after iris-sutured intraocular lens implantation in a child. *J AAPOS* 2012; 16: 199-200.
103. Lois N, Shields CL, Shields JA, Mercado G. Primary cysts of the iris pigment epithelium. Clinical features and natural course in 234 patients. *Ophthalmology* 1998; 105: 1879-1885.
104. Conway R, Chew T, Golchet P, et al. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 950-955.
105. Shen CC, Netland PA, Wilson MW, Morris WR. Management of congenital nonpigmented iris cyst. *Ophthalmology* 2006; 113: 1639.e1-7.
106. Bruner W, Michels R, Stark W, Maumenee A. Management of epithelial cysts of the anterior chamber. *Ophthalmic Surg* 1981; 12: 279-285.
107. Badlani VK, Quinones R, Wilensky JT, et al. Angle-closure glaucoma in teenagers. *J Glaucoma* 2003; 12: 198-203.
108. Ritch R, Chang BM, Liebmann JM. Angle closure in younger patients. *Ophthalmology* 2003; 110: 1880-1889.
109. Cleasby G. Photocoagulation of iris-ciliary body epithelial cysts. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971; 75: 638-642.

110. Honrubia F, Brito C, Grijalbo M. Photocoagulation of iris cyst. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982; 102: 184-186.
111. Xiao Y, Wang Y, Niu G, Li K. Transpupillary argon laser photocoagulation and Nd:YAG laser cystotomy for peripheral iris pigment epithelium cyst. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 691-693.
112. Kuchenbecker J, Motschmann M, Schmitz K, Behrens-Baumann W. Laser iridocystotomy for bilateral acute angle-closure glaucoma secondary to iris cysts. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 391-393.
113. Naumann G, Rummelt V. Block excision of cystic and diffuse epithelial ingrowth of the anterior chamber. Report on 32 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 223-227.
114. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 445-449.
115. Vendal Z, Walton D, Chen T. Glaucoma in juvenile xanthogranuloma. *Semin* 2006; 21: 191-194.
116. Liang S, Liu Y-H, Fang K. Juvenile xanthogranuloma with ocular involvement. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 232-234.
117. Zimmerman L. Juvenile Xanthogranuloma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 412.
118. Casteels I, Olver J, Malone M, Taylor D. Early treatment of juvenile xanthogranuloma of the iris with subconjunctival steroids. *Br J Ophthalmol [Case Reports]* 1993; 77: 57-60.
119. Abramson A. Anterior chamber activity in children with acute leukemia. *Ann Ophthalmol* 1980; 12: 553.
120. Santoni G, Fiore C, Lupidi G, Bibbiani U. Recurring bilateral hypopyon in chronic myeloid leukemia in blastic transformation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 223: 211-213.
121. Kashyap S, Meel R, Pushker N, et al. Clinical predictors of high risk histopathology in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 356-361.
122. Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology* 1987; 94: 839-846.
123. Yoshizumi MO, Thomas JV, Smith TR. Glaucoma-inducing mechanisms in eyes with retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 105-110.
124. de Leon JMS, Walton DS, Latina MA, Mercado GV. Glaucoma in retinoblastoma. *Semin* 2005; 20: 217-222.
125. Chantada G, Gonzalez A, Fandino A, et al. Some clinical findings at presentation can predict highrisk pathology features in unilateral retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 325-329.
126. Shields C, Shields J, Baez K, et al. Choroidal invasion of retinoblastoma: Metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 544-548.
127. Ellsworth R. The practical management of Retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol* 1969; 67: 462.
128. Shields JA, Eagle RC, Jr., Shields CL, Potter PD. Congenital neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (medulloepithelioma). *Ophthalmology* 1996; 103: 1998-2006.
129. Broughton L, Zimmerman L. A clinicopathologic study of intraocular medulloepitheliomas. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 407-418.
130. Chua J, Muen W, Reddy A, Brookes J. The Masquerades of a Childhood Ciliary Body Medulloepithelioma: A Case of Chronic Uveitis, Cataract, and Secondary Glaucoma. *Case Rep Ophthalmol Med* 2012; Article ID 493493.
131. Kanthan GL, Grigg J, Billson F, et al. Paediatric uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36: 374-376.
132. Wanner J, Pasquale L. Glaucomas secondary to intraocular melanomas. *Semin Ophthalmol* 2006; 21: 181-189.

133. Shields C, Materin M, Shields J, et al. Factors associated with elevated intraocular pressure in eyes with iris melanoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 666-669.
134. Shields C, Kaliki S, Furuta M, et al. Iris melanoma features and prognosis in children and adults in 317 patients. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012; 16: 10-16.
135. Shields C, Shields J, Materin M, et al. Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology* 2001; 108: 172-178.
136. Khan S, Finger P, Yu B, et al. Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 57-64.
137. Fernandes B, Krema H, Fulda E, et al. Management of iris melanomas with 125 Iodine plaque radiotherapy. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 70-76.
138. Shields C, Shah S, Bianciotto C, et al. Iris Melanoma Management with Iodine-125 Plaque Radiotherapy in 144 Patients: Impact of Melanoma-Related Glaucoma on Outcomes. *Ophthalmology* 2013; 120: 55-61.
139. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 867-880.
140. Zhao H-S, Wei W-B. Dilemma in management of ocular medulloepithelioma in a child. *Chin Med J* 2012; 125: 392-395.
141. Sharkawi E, Oleszczuk J, Bergin C, Zografos L. Baerveldt shunts in the treatment of glaucoma secondary to anterior uveal melanoma and proton beam radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1104-1107.
142. Mintz-Hittner H, Kennedy KA, Chuang A, for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 603-615.
143. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110-1118.
144. Bremer D, Rogers D, Good W, et al. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS* 2012; 16: 449-452.
145. Uehara A, Kurokawa T, Gotoh N, et al. Angle closure glaucoma after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1099-1100.
146. Mensher J. Anterior chamber depth alteration after retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 113-116.
147. Trigler L, Weaver RG, Jr., O'Neil JW, et al. Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2005; 9: 17-21.
148. Pollard ZF. Secondary angle-closure glaucoma in cicatricial retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 651-653.
149. Choi J, Kim JH, Kim S-J, Yu YS. Long-term results of lens-sparing vitrectomy for progressive posterior-type stage 4A retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26: 277-284.
150. Knight-Nanan DM, Algawi K, Bowell R, O'Keefe M. Advanced cicatricial retinopathy of prematurity – outcome and complications. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 343-345.
151. Iwashita-Shima C, Miki A, Hamasaki T, et al. Intraocular pressure elevation is a delayed-onset complication after successful vitrectomy for stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2012; 32: 1636-1642.
152. Halperin LS, Schoch LH. Angle closure glaucoma after scleral buckling for retinopathy of prematurity. Case report. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 453.
153. Michael AJ, Pesin SR, Katz LJ, Tasman WS. Management of late-onset angle-closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1093-1098.
154. Faure C, Caputo G, Sahel JA, Paques M. [Retinopathy of prematurity complicated by late glaucoma: a case report]. *J Fr Ophthalmol* 2008; 31: 535.e1-3.
155. Hartnett ME, Gilbert MM, Richardson TM, et al. Anterior segment evaluation of infants

- with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97: 122-130.
156. Ziemssen F, Adam H, Bartz-Schmidt K, Schlote T. Angle closure glaucoma in association with relative anterior microphthalmos (RAM) after premature birth retinopathy (ROP). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221: 503-508.
157. Garcia-Valenzuela E, Kaufman L. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS* 2005; 9: 121-128.
158. Jayaprakasam A, Martin KR, White AJR. Phacomorphic intermittent angle closure in a patient with retinopathy of prematurity and lenticular high myopia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 646-647.
159. Smith J, Shivitz I. Angle-closure glaucoma in adults with cicatricial retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 371-372.



Cecelia Fenerty



Nicola Freeman



John Grigg

第 10 章 白内障术后继发性青光眼

Cecilia Fenerty, Nicola Freeman, John Grigg

章节主编: John Grigg, Cecilia Fenerty, Nicola Freeman

编著者: Allen Beck, Ta Chen Peter Chang, Teresa Chen, Tam Dang, Vera Essuman, Hernán Iturriaga-Valenzuela, Karen Joos, Ramesh Kekunnaya, Chan Yun Kim, Chris Lyons, Alicia Serra-Castanera, Ed Wilson

共识观点

1. 白内障术后继发性儿童青光眼是指儿童时期在白内障摘除后发生的青光眼,包括先天性特发性白内障、白内障合并眼部或全身综合征,以及获得性白内障。

2. 继发性青光眼可发生在无晶状体眼或人工晶状体眼。

3. 低龄儿童行白内障手术以及小角膜患儿发生青光眼的风险较高。

4. 继发性青光眼可以发生在房角开放患者,也可以发生在房角关闭患者。

重要的是要阐明可能的发生机制(如房角镜检查)。

5. 儿童白内障术后发生青光眼的风险伴随终身,因此定期监测非常必要。

6. 药物降低眼压通常是白内障术后继发性青光眼的一线治疗选择。当药物治疗失败,可以考虑行抗青光眼手术,但在最佳手术方式选择上尚无共识。

定义

这一章讲儿童白内障术后继发性青光眼,仅指那些白内障手术前无青光眼的情况。如果白内障术前存在青光眼则依据不同的发病机制归类到相应类别。在这类青光眼,晶状体摘出对发生青光眼起直接作用。它是儿童继发性青光眼最常见的一种原因,也是这类青光眼的发病原因。白内障术后继发性青光眼可发生在无晶状体眼或人工晶状体眼。不同病因的白内障包括:

- 先天性特发性白内障;
- 先天性白内障合并眼部异常或已知的与青光眼相关的全身综合征[如 Lowe 综合征,先天性风疹综合征,无虹膜症,或永存原始玻璃体增生症(PFV)];
- 获得性白内障;

本章将主要叙述先天性白内障术后继发性青光眼。

先天性白内障术后继发性青光眼的发病率

儿童白内障术后继发性青光眼发生率高而且发病风险伴随终生^[1~4]。过去十年的研究显示低龄儿童白内障术后继发性青光眼的发生率较高^[5~12]。Trivedi等回顾性研究在4.5月龄或更小的时候接受了白内障手术后继发性青光眼的患者,发现继发性青光眼的发病率在人工晶状体眼为24.4%,无晶状体眼为19%^[13]。在英国一项对165名儿童先天性白内障的回顾性分析研究中发现,白内障术后继发性青光眼的年发病率为5.25%^[14]。低龄与青光眼发病相关。对这些儿童持续性随访发现甚至在白内障术后6.73年仍可继发青光眼^[14]。在澳大利亚回顾性研究147眼儿童白内障术后继发性青光眼的年发病率是3.9%^[15]。双眼白内障及低龄期手术的儿童发生青光眼的风险较高^[15]。另一项回顾性研究分析了113例白内障手术患儿,术后6个月~10年继发性青光眼的发病率为9.7%^[16]。继发性青光眼风险也可能与手术者因素相关。

先天性白内障手术标准

先天性白内障摘除术通常会联合一期后囊膜切开和前部玻璃体切割术,植入或不植入人工晶状体。预防低眼压至关重要。为减少这种并发症术中采取的措施包括:应用前房(AC)维持器或独立的灌注系统并且牢固地缝合所有的切口包括辅助切口。术后一段时间内使用足量的局部皮质类固醇激素控制炎症十分必要,前房灌注系统中加用肝素可能对控制炎症也有一定作用^[17~18]。

为预防闭角型青光眼可行虹膜周边切除术。虹膜周边切除术不是常规必须做的,但在以下情况应考虑实施:人工晶状体植入睫状沟,瞳孔不能散大,浅前房,无法行前部玻璃体切割术。

小角膜和先天性白内障

伴有小角膜的白内障需要格外注意。术前评估包括测量眼压(IOP)、中央角膜厚度(CCT)、房角镜检查、眼轴长度的测量,必要时行超声生物显微镜(UBM)检查,有助于确定最佳手术方式。需要调整手术方式的情况如:

- 如果瞳孔不能充分散大需要行瞳孔成形术;
- 可用虹膜拉钩或类似的器械替代瞳孔成形术;
- 小心谨慎避免角膜内皮细胞的损伤;
- 最好避免植入人工晶状体(IOL);
- 撕囊足够大、术后应用阿托品;

- 术后测量和监测 IOP, CCT, 眼轴长度和屈光状态。

伴有小角膜的白内障术后发生继发性青光眼被认为是一种严重的并发症。Wallace 等对无晶状体眼性青光眼^[19]的 29 名患儿的 48 只眼进行了系列病例分析,发现 45/48 眼(94%)的角膜直径小于同龄正常儿童。他们建议所有接受白内障手术的儿童都应该记录角膜直径^[19]。角膜直径小于同龄正常儿童者应在整个儿童期和其后的随访期密切观察是否发生青光眼。

许多研究报道小角膜与继发性青光眼有关。有人提出小角膜眼容易发生虹膜角膜贴附和房角关闭;但小角膜无晶状体眼性青光眼的房角常常是开放的。因此确切的发病机制仍然不清楚。小角膜容易发生青光眼的其他危险因素包括瞳孔不能散大,晶状体皮质残留和合并的眼部异常。

青光眼的发病机制

儿童白内障术后继发性青光眼的发病机制分为两类:开角和往往继发于瞳孔阻滞的闭角。

开角的继发性青光眼是最常见的,可以有虹膜周边前粘连(PAS),但房角大部分是开放的。在术后任何时期都可以发生^[3~5]。

继发于瞳孔阻滞的闭角型青光眼在现代儿童白内障手术很少发生,一般来说发生在术后较早期。发生的危险因素包括小角膜,瞳孔不能散大,残留晶状体物质,IOL 睫状沟固定,葡萄膜炎伴瞳孔膜形成。局部前房变浅最常见是由晶状体纤维增殖引起,但也可能是由于玻璃体前界膜前移所致。如能早期发现,手术去除晶状体纤维增殖联合虹膜周边切除术将最大降低闭角型青光眼的发生风险。术后炎症也会导致进行性房角关闭。

儿童白内障术后继发性开角型青光眼的发病机制

儿童白内障摘除是发生继发性青光眼的危险因素^[20]。对大龄且能合作的儿童或麻醉下(EUA)检查的儿童行术前房角镜检查,并没有得到一致的房角表现来揭示其发病机制^[4]。开角型青光眼的发病机制知之甚少但可能包括以下几点:

- 由于炎症或细胞阻塞所致的小梁网(TM)功能障碍;
- 皮质类固醇激素诱导机制;
- 晶状体上皮细胞或玻璃体导致房水流出易度降低和/或房角发育迟缓的相互作用影响房角结构发育^[21];
- 由于缺乏睫状体牵拉致小梁网塌陷。

儿童白内障术后继发性开角型青光眼的危险因素

手术年龄和小角膜是两个最常见的与青光眼相关的危险因素(见表1)^[22],在婴幼儿无晶状体眼治疗研究(IATS)1年期的结果显示,角膜直径是中等相关,多元回归分析显示手术年龄和PFV仅是有统计学意义的危险因素。

文献也支持手术年龄越小发生青光眼的风险越高。许多研究报道在12月龄内不同年龄段手术发生继发性青光眼的风险高。研究的第一个时间点是在4周龄内手术^[11, 23]。仅有一个研究没有发现手术年龄(12周龄前)与发生青光眼相关^[24]。其他研究发现9月龄内白内障手术比9月龄后手术发生青光眼的风险高^[1, 3, 25]。进一步的研究证实了12月龄前白内障手术增加青光眼的发生风险^[13, 25~27]。

一些小规模初期或非随机研究报道IOL植入可降低青光眼的发生风险^[28~30]。12月龄以下婴幼儿仅在某些选择性病例中植入IOL。许多医生决定是否植入IOL的标准是那些没有儿童白内障术后继发性青光眼相关的风险因素者。在这些研究中选择性偏倚解释了婴幼儿人工晶状体眼有较低的继发性青光眼发生率的原因。已经有3个研究报道IOL不能避免继发性青光眼的发生^[12, 13, 31]。植入或不植入IOL的现代先天性白内障手术技术不能完全消除术后早期继发性青光眼的发生^[31]。这些研究都强调了需要终生监测青光眼。

PFV是一种非获得性眼部异常,没有白内障手术史也可以伴发青光眼^[32]。晶状体摘除术后的PFV发生青光眼的风险显著增高。

表1 儿童白内障术后继发性开角型青光眼的危险因素

白内障手术年龄(手术年龄越小青光眼发生危险越高)
小角膜
二期增殖膜切除术/周边虹膜切除术
慢性葡萄膜炎
白内障类型(核性和永存原始玻璃体增生症)
先天性白内障术后继发性青光眼家族史

临床表现和随访

有症状的眼压显著升高的病例容易在早期被发现,如继发于瞳孔阻滞引起的急性房角关闭者,也可以发生在开角的患者。大多数开角的患者依赖于术后定期的随访来发现青光眼发生前的眼压升高,因此临床医生必须警惕青光眼的发生风险。

推荐的术后随访

- 虽然没有随访问隔的相关研究,但一些专家建议随访问隔为术后 1 周、1 个月及随后 2~4 个月。
- 接下来的随访问隔取决于对青光眼危险因素的临床评估:高危因素的 2~4 个月,低危因素的 6~12 个月。
- 已确定的相关的危险因素(表 1)

评估/随访的方法

随访主要在门诊进行。很多原因(例如:眼球震颤)使 IOP 测量比较困难。iCare 压平式眼压计由于其便捷性在门诊患者得到越来越广泛的应用。由于小瞳孔、眼球震颤、晶状体/囊膜残留等因素视神经检查较为困难,为获得全面的青光眼的评估,有时 EUA 是必要的。鉴别眼压升高的不同机制很重要。儿童性白内障术后引起眼压升高的最重要的机制之一就是激素敏感。一个病人术后停用局部激素至少 6 周仍持续 IOP 增高,同时停药后间断出现正常 IOP,可以除外激素因素。

随访主要项目

1. IOP: 测量比较困难。
 - a. 门诊病人越来越广泛地使用压平式眼压计。
2. 视盘改变。
3. 角膜特征。
 - a. 角膜水肿(常因高眼压所致,常引起角膜接触镜不耐受)
 - b. 后弹力层撕裂(Haab 纹)
 - c. 角膜直径
 - d. CCT 测量
4. 屈光(超出正常发育的眼球轴径增加的近视)。
5. 眼轴长度。
6. 视野: 适合大龄且能合作的儿童,因视力较差、眼球震颤、眼镜片等因素检查比较困难。
7. 角膜混浊时使用前节 UBM 评估房角情况。

中央角膜厚度(CCT)

未手术的单眼先天性白内障眼的 CCT 在正常值范围或与对侧健眼接近。儿童白内障术后的角膜厚度增加。Simon 等发现 42 名无晶状体眼或人工晶状

体眼平均 CCT 是 $660\mu\text{m}$, 对侧有晶状体眼平均 CCT 是 $576\mu\text{m}$ ($P<0.0001$)^[33]; 同样 Simsek 等也发现白内障术后平均 CCT 增厚, 但无晶状体眼与一期人工晶状体植入术后人工晶体眼存在差异 ($P=0.011$)^[34]。他们的研究发现白内障手术时的年龄与 CCT 之间呈负相关^[34]。一项包括 184 眼的儿童性青光眼 CCT 多中心研究表明, 无晶状体眼青光眼平均 CCT 为 $651\mu\text{m}$, 与原发先天性青光眼的 $563\mu\text{m}$ ($P<0.0001$) 和 Axenfeld-Rieger 综合征青光眼的 $529\mu\text{m}$ ($P<0.0001$)^[35] 有显著性差异。

Lim 等发现白内障眼平均 CCT 为 $552\mu\text{m}$, 对侧健眼为 $551\mu\text{m}$ 。白内障术后眼 CCT 平均增加 $29.7\mu\text{m}$ 而对侧健眼没有变化 ($P=0.03$)^[36]。另外, 伴有青光眼的人工晶状体眼 / 无晶状体眼的 CCT 比不伴有青光眼的人工晶状体眼 / 无晶状体眼平均增厚 $56\mu\text{m}$ ($P=0.043$)^[36]。Resende 等的前瞻性研究也发现在 37 眼白内障术后平均 CCT 增加^[37], 无晶状体眼增加 $56\mu\text{m}$, 人工晶状体眼增加 $13\mu\text{m}$ 。低龄儿童白内障术后通常为无晶状体眼。研究还发现 1 岁内行白内障手术比 1 岁后手术 CCT 增加多^[37]。Ventura 等发现白内障术后前房注射曲安奈德的 53 眼术后 CCT 没有变化^[38]。Filous 等研究发现真性小眼球白内障术后的平均 CCT ($635\mu\text{m}$) 与未手术真性小眼球的相似 ($642\mu\text{m}$)^[39]。白内障术后随着时间延长 CCT 逐渐增加, 这种情况在无晶状体眼较人工晶状体眼更明显^[40]。尽管其他参数如角膜内皮细胞计数和形态学特征与对照组相似, 但 CCT 仍逐渐增加^[41]。

尽管理论上厚角膜眼的 IOP 测量值偏高, 但是无晶状体眼的儿童确实容易发生青光眼和视野缺损^[22]。这可能说明这种获得性 CCT 增加不会导致 IOP 测量值偏高, 原因也许与儿童眼的角膜特性有关。CCT 测量在诊断儿童青光眼的的作用尚未确定。虽然在儿童青光眼或儿童可疑青光眼都应常规检测 CCT, 但不能根据 CCT 进行 IOP 测量值的校正。不管角膜厚度如何改变, 视盘形态检查依然是评估青光眼的最重要指标^[22]。

(蔡鸿英 译)

先天性白内障术后继发性青光眼的治疗

儿童白内障术后继发性青光眼或高眼压的处理是最具挑战性的临床难题之一。^[3, 42] 药物治疗依然是儿童开角型青光眼的首选, 而手术则是瞳孔阻滞性青光眼的权威治疗手段。

瞳孔阻滞性青光眼

手术是瞳孔阻滞性青光眼患者首选。手术包括去除任何可能导致瞳孔阻滞的继发性晶状体纤维增殖以及包括清除前房内玻璃体的充分前部玻璃体切割术。

房角粘连分离术对打开房角可能有所帮助。将肝素钠加入手术所用平衡盐灌注液中能有效减轻炎症和玻璃体与手术切口的粘连。

开角型青光眼

药物还是激光或手术治疗取决于患者青光眼严重程度、眼球特征和其社会—家庭—经济等综合因素。

药物治疗

药物是治疗儿童白内障术后高眼压或继发性青光眼的一线选择。然而全身与局部类固醇类药物的应用令人困惑,需要找到具有同样抗炎效果的替代药物。每个临床医生对药物的选择都不相同,这取决于药物功效、潜在副作用、花费以及是否适用于不同医保制度(见第4章)。

- β -肾上腺能受体阻滞剂: 某些情况的一线选择。患儿的呼吸系统副作用需引起重视,即使以前没有哮喘病史。
- 碳酸酐酶抑制剂: 局部使用为某些情况一线选择。当最大量局部药物仍然无法充分控制患儿眼压而等待手术时可短期口服应用。
- 缩瞳剂: 并非一线选择,但对无晶状体眼患儿可能会有特效,而对人工晶状体眼患儿则不然。
- 前列腺素衍生物: 某些情况一线选择。但对某些患儿可能起效甚微。尽管很罕见,理论上会导致黄斑囊样水肿风险,若使用该类药物后视力与预期差异较大要考虑这种可能性。在一些医保系统中此类药物价格昂贵。
- 肾上腺能受体激动剂: 该类药物非一线用药。对于6岁以下或体重低于20公斤的患儿应谨慎使用,因其有引起低龄患儿嗜睡和昏迷的风险。

手术

白内障术后继发性青光眼的手术或激光治疗的研究报道结果有限,原因有:①大多病例数太少;②手术技巧与设备各不相同;③手术成功标准各不相同。有些文章中的数据描述了多种类型儿童青光眼的手术结果,在这些论文里先天性白内障术后继发性青光眼仅为其中一种。总之,手术与睫状体光凝术适用于药物不能控制的青光眼。白内障术后患儿尤其是那些牛眼患儿,行青光眼手术后若是低眼压,并发症发生几率会更大。建议的处理原则见图1。

房角手术

尽管房角手术(房角切开术和小梁切开术)已被用于治疗先天性白内障术后无晶状体眼的继发性青光眼,有关该治疗方式的具体数据依然很少。^[43] 据一

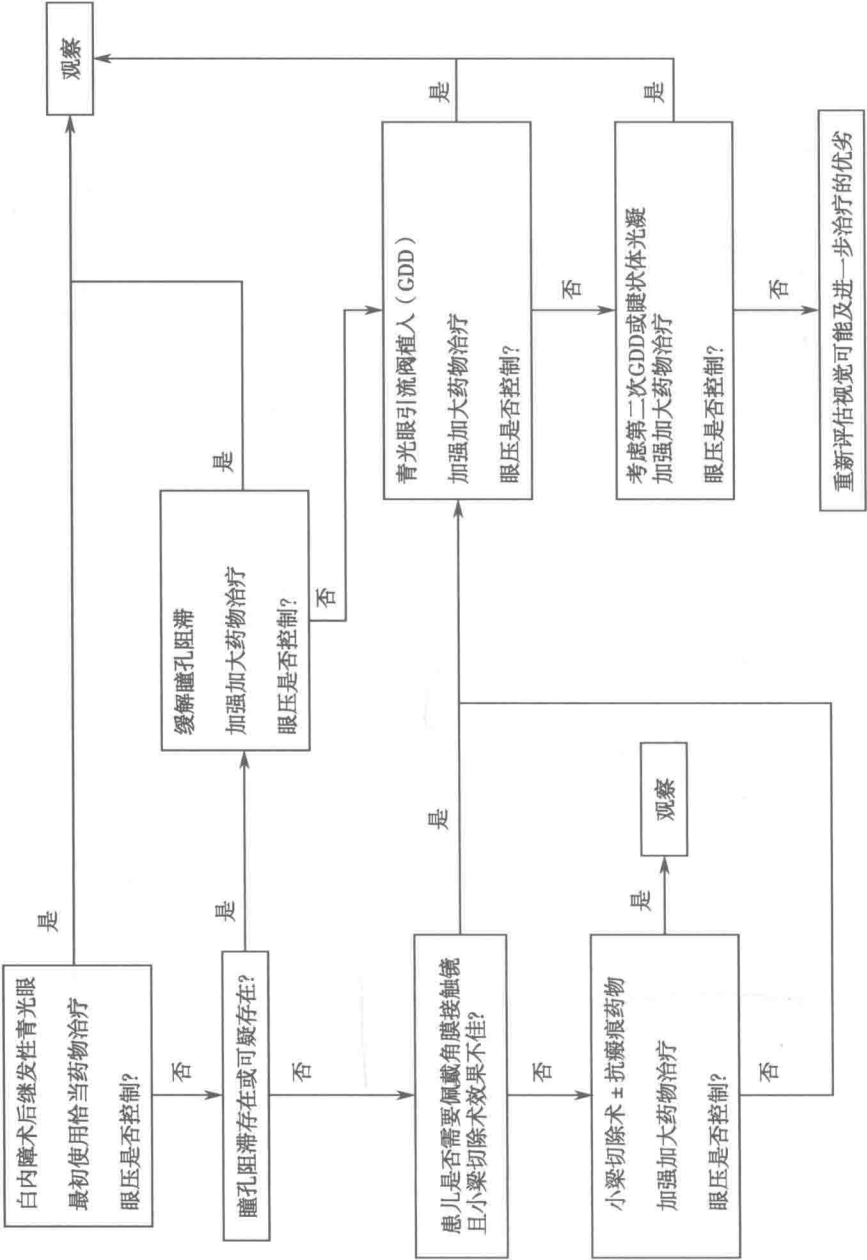


图 1 白内障术后继发性青光眼的建议处理流程 (可根据手术医生偏好、经验及当地设备和仪器配置进行调整)

项平均 4.2 年的随访报道, 儿童白内障术后继发性青光眼行房角手术单一治疗的成功率为 42.9% ($n=11$), 而使用两种治疗手段会使成功率增至 57%。^[43] 然而也有较低的成功率, 如 Walton ($n=16$)^[4] 与 Chen ($n=14$)^[22] 分别报道为 15% 和 16%。

小梁切除术

小梁切除术可能更适合那些不需要佩戴角膜接触镜年龄较大更为合作的儿童, 无晶状体眼是手术失败的一个重要危险因素。Azuara-Blanco 等^[44] 发现, 对无晶状体眼实施小梁切除术成功率为 0 ($n=8$)。Beck 等^[45] 发现对无晶状体眼实施丝裂霉素 (Mitomycin C, MMC) 加强小梁切除术后手术失败风险显著增加。1 岁以上无晶状体眼 / 人工晶体眼儿童 (17 眼) 2 年中手术累计成功率为 46%, 小于 1 岁无晶状体眼 / 人工晶状体眼儿童 (3 眼) 手术成功率为 0, 1 岁以上有晶状体眼儿童 (24 眼) 手术成功率 88%, 小于 1 岁有晶状体眼儿童 (5 眼) 手术成功率 20%。Mandal 等^[46] 也报道了亚洲无晶状体眼人群无论在小梁切除术中使用或不使用 MMC, 手术成功率都较低, 3 年内手术完全成功率为 36.8%。

最常被报道的加用 MMC 小梁切除术后并发症包括浅前房和浆液性脉络膜脱离, 两种并发症都表现为低眼压。大眼球 (牛眼) 尤其容易发生脉络膜上腔出血。另外, 如果患儿需要角膜接触镜矫正屈光不正, 那么小梁切除术就不合适, 因其容易引发滤过泡相关并发症 (尤其是滤过泡炎与眼内炎)^[31, 43, 46, 47]。

青光眼引流阀植入术

青光眼引流阀植入术 (glaucoma drainage devices, GDD) 逐渐成为许多无晶状体青光眼患者首选手术手段。^[48] 它特别适用于需要佩戴角膜接触镜的无晶状体眼患者、不适合小梁切除术的低龄患儿和不宜采用其他手术方式或其他手术方式失败的患者 [如预防性房角手术 (preventing angle surgery, PAS)]。引流管可以置于前房或睫状体平坦部, 位置取决于临床情况及前房解剖结构。

曾有报道不论伴或不伴药物治疗, Ahmed 青光眼引流阀 (Ahmed glaucoma implant, AGI) 手术成功率为 68%。^[27] 另外一个研究报道 19 例中有 18 例手术成功 (眼压低于 15mmHg, 包括局部药物治疗)。^[49]

一个关于混合 GDDs 使用情况的系列报道显示, 一年手术成功率为 90%, 然而 10 年后降至 55%。一项随访超过 11 年的系列研究显示 Moltano 引流阀植入术的成功率为 85%, 其中 44% 的病例为无晶状体眼。^[50]

Pakravan 等^[51] 调查了无晶状体青光眼使用 MMC 的小梁切除术与使用 MMC 的 AGI 的成功率, 在 14 个月时使用 MMC 的小梁切除术完全成功率为 33.3%, 基本成功率为 40%, 使用 MMC 的 AGI 并发症发生率为 40%, 在类似的随访中它

们有 20% 与 66.7% 并发症发生率为 27%。尽管结果没有统计学意义, 但 GDDs 所呈现的较低并发症发生率显示它可能的较好术后效果。

睫状体破坏手术

睫状体光凝术(巩膜外, 经内窥镜)是一种治疗眼压难控性无晶状体眼/人工晶状体眼的重要手段, 它在绝大多数情况下已取代了如睫状体冷凝术等其他睫状体破坏术式。睫状体光凝术也被认为是对儿童患者的一种姑息疗法。

Kirwan 等关于睫状体光凝术的报道为最大的连续性研究之一, 他经过 2 年对 77 眼的调查, 发现基本手术成功率为 54%, 并且重新治疗率为 66%, 而无晶状体眼继发性青光眼比其他继发性青光眼在眼压的下降方面更持久。

视网膜脱离为睫状体光凝术普遍承认的并发症, 尤其在无晶状体眼中易发生。Kirwan 等^[52]报道 9% (3/34) 的无晶状体眼光凝术后发生了视网膜脱离。

内窥镜下睫状体光凝术与经巩膜睫状体光凝术不管是成功率(43%)还是并发症都基本一致, 如视网膜脱离发生率都为 6% (2/36 眼)^[53] 但前者复治率较低(25%~38%)^[53, 54]。

激光与手术治疗方法总结

目前还没有关于先天性白内障术后继发性青光眼手术治疗方式的前瞻性和随机性研究可作为临床指南的参考。对于所有的激光与手术干预, 几乎都可能加用局部抗青光眼药物来达到成功。目前的研究数据指出房角手术适用于部分病例, 使用情况需根据前房角镜检查情况决定, 且手术成功与否难以预料。滤过手术, 不论是否加用抗瘢痕增生药物, 成功率都极为有限; 而且术后需要使用角膜接触镜矫正屈光的患儿不宜选择。青光眼引流阀植入手术成功率最高, 且其长期效果比小梁切除术更好。激光手术成功率低且对无晶状体眼患者有显著发生视网膜脱离的风险。

视觉效果与弱视

在白内障术后继发性青光眼患儿中, 弱视是视力障碍主要原因, 因此弱视治疗必须尽早, 需与抗青光眼治疗同时进行。^[55] 视觉效果同时受白内障类型、^[56] 青光眼并发角膜改变、屈光改变以及手术情况影响。早期排查出青光眼及经常监测视力是尽可能提高视力的关键。

参考文献

1. Rabbiah PK. Frequency and predictors of glaucoma after pediatric cataract surgery. *Amer J Ophthalmol* 2004; 137: 30-37.
2. Simon J, Mehta N, Simmons S, et al. Glaucoma after pediatric lensectomy/vitreectomy. *Ophthalmology* 1991; 98: 670-674.
3. Swamy BN, Billson F, Martin F, et al. Secondary glaucoma after paediatric cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1627-1630.
4. Walton D. Pediatric aphakic glaucoma: a study of 65 patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 403-413.
5. Comer RM, Kim P, Cline R, Lyons CJ. Cataract surgery in the first year of life: aphakic glaucoma and visual outcomes. *Can J Ophthalmol* 2011; 46: 148-152.
6. Egbert J, Wright M, Dahlhauser K, et al. A prospective study of ocular hypertension and glaucoma after pediatric cataract surgery. *Ophthalmology* 1995; 102: 1098-1101.
7. Kuhli-Hattenbach C, Luchtenberg M, Kohnen T, Hattenbach L-O. Risk factors for complications after congenital cataract surgery without intraocular lens implantation in the first 18 months of life. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 1-7.
8. Magnusson G, Abrahamsson M, Sjostrand J. Glaucoma following congenital cataract surgery: an 18-year longitudinal follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 65-70.
9. Mills M, Robb R. Glaucoma following childhood cataract surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994; 31: 355-360.
10. Miyahara S, Amino K, Tanihara H. Glaucoma secondary to pars plana lensectomy for congenital cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 176-179.
11. Vishwanath M, Cheong-Leen R, Taylor D, et al. Is early surgery for congenital cataract a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 905-910.
12. Wong IBY, Sukthankar VD, Cortina-Borja M, Nischal KK. Incidence of early-onset glaucoma after infant cataract extraction with and without intraocular lens implantation. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1200-1203.
13. Trivedi RH, Wilson ME Jr., Golub RL. Incidence and risk factors for glaucoma after pediatric cataract surgery with and without intraocular lens implantation. *J AAPOS* 2006; 10: 117-123.
14. Chak M, Rahi JS, British Congenital Cataract Interest G. Incidence of and factors associated with glaucoma after surgery for congenital cataract: findings from the British Congenital Cataract Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1013-8.e2.
15. Ruddle J, Staffieri S, Crowston J, et al. Incidence and predictors of glaucoma following surgery for congenital cataract in the first year of life in Victoria, Australia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013.
16. Urban B, Bakunowicz-Lazarczyk A. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery with and without intraocular lens implantation. *Klin Oczna* 2010; 112: 105-107.
17. Vasavada V, Praveen M, Shah S, et al. Anti-inflammatory Effect of Low-Molecular-Weight Heparin in Pediatric Cataract Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 252-258.
18. Dada T, Dada V, Sharma N, et al. Primary posterior capsulorhexis with optic capture and intracameral heparin in pediatric cataract surgery. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28: 361-363.
19. Wallace DK, Plager DA. Corneal diameter in childhood aphakic glaucoma. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 230-234.
20. Levin AV. Aphakic glaucoma: a never-ending story? *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1574-1575.
21. Michael I, Shmoish M, Walton DS, Levenberg S. Interactions between trabecular meshwork cells and lens epithelial cells: a possible mechanism in infantile aphakic glaucoma. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 3981-3987.
22. Chen TC, Walton DS, Bhatia LS. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1819-1825.
 23. Lambert S, Lynn M, Drews-Botsch C, et al. A comparison of grating visual acuity, strabismus, and reoperation outcomes among children with aphakia and pseudophakia after unilateral cataract surgery during the first six months of life. *J AAPOS* 2001; 5: 70-75.
 24. Watts P, Abdolell M, Levin AV. Complications in infants undergoing surgery for congenital cataract in the first 12 weeks of life: is early surgery better? *J AAPOS* 2003; 7: 81-85.
 25. Haargaard B, Ritz C, Oudin A, et al. Risk of glaucoma after pediatric cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1791-1796.
 26. Koc F, Kargi S, Biglan AW, et al. The aetiology in paediatric aphakic glaucoma. *Eye* 2006; 20: 1360-1365.
 27. Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B, Mahmood U. Ahmed valve drainage implant surgery in the management of paediatric aphakic glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 855-858.
 28. Asrani S, Freedman S, Hasselblad V, et al. Does primary intraocular lens implantation prevent "aphakic" glaucoma in children? *J AAPOS* 2000; 4: 33-39.
 29. O'Keefe M, Fenton S, Lanigan B. Visual outcomes and complications of posterior chamber intraocular lens implantation in the first year of life. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 2006-2011.
 30. Ahmadi H, Javadi MA. Intra-ocular lens implantation in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 30-34.
 31. Beck A, Freedman S, Lynn M, et al. Glaucoma-Related Adverse Events in the Infant Aphakia Treatment Study: 1-Year Results. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 300-305.
 32. Johnson CP, Keech RV. Prevalence of glaucoma after surgery for PHPV and infantile cataracts. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 14-17.
 33. Simon J, O'Malley M, Gandham S, et al. Central corneal thickness and glaucoma in aphakic and pseudophakic children. *J AAPOS* 2005; 9: 326-329.
 34. Simsek T, Mutluay AH, Elgin U, et al. Glaucoma and increased central corneal thickness in aphakic and pseudophakic patients after congenital cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1103-1106.
 35. Tai TY, Mills MD, Beck AD, et al. Central corneal thickness and corneal diameter in patients with childhood glaucoma. *J Glaucoma* 2006; 15: 524-528.
 36. Lim Z, Muir KW, Duncan L, Freedman SF. Acquired central corneal thickness increase following removal of childhood cataracts. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 434-441.
 37. Resende G, Lupinacci A, Árieta C, Costa V. Central corneal thickness and intraocular pressure in children undergoing congenital cataract surgery: a prospective, longitudinal study. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1190-1194.
 38. Ventura M, Ventura B, Ventura C, et al. Congenital cataract surgery with intracameral triamcinolone: pre- and postoperative central corneal thickness and intraocular pressure. *J AAPOS* 2012; 16: 441-444.
 39. Filous A, Osmera J, Hlozanek M, Mahelkova G. Central corneal thickness in microphthalmic eyes with or without history of congenital cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 374-378.
 40. Muir KW, Duncan L, Enyedi LB, et al. Central corneal thickness: congenital cataracts and aphakia. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 502-506.
 41. Nilforushan N, Falavarjani KG, Razeghinejad MR, Bakhtiari P. Cataract surgery for congenital cataract: endothelial cell characteristics, corneal thickness, and impact on intraocular pressure. *J AAPOS* 2007; 11: 159-161.
 42. Bhola R, Keech RV, Olson RJ, Petersen DB. Long-term outcome of pediatric aphakic glaucoma. *J AAPOS* 2006; 10: 243-248.
 43. Bothun E, Guo Y, Christiansen S, et al. Outcome of angle surgery in children with aphakic

- glaucoma. J AAPOS 2010; 14: 235-239.
44. Azuara-Blanco A, Wilson RP, Spaeth GL, et al. Filtration procedures supplemented with mitomycin C in the management of childhood glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 151-156.
 45. Beck A, Wilson W, Lynch M, et al. Trabeculectomy with adjunctive mitomycin C in pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 648-657.
 46. Mandal AK, Bagga H, Nutheti R, et al. Trabeculectomy with or without mitomycin-C for paediatric glaucoma in aphakia and pseudophakia following congenital cataract surgery. *Eye* 2003; 17: 53-62.
 47. Beck A, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with mitomycin-C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 994-1000.
 48. O'Malley Schotthoefer E, Yanovitch TL, Freedman SF. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucomas: I. Long-term outcomes. *J AAPOS* 2008; 12: 33-39.
 49. Chen TC, Bhatia LS, Walton DS. Ahmed valve surgery for refractory pediatric glaucoma: a report of 52 eyes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 274-283; quiz 304-305.
 50. Cunliffe I, Molteno A. Long-term follow-up of Molteno drains used in the treatment of glaucoma presenting in childhood. *Eye* 1998; 12: 379-385.
 51. Pakravan M, Homayoon N, Shahin Y, Ali Reza BR. Trabeculectomy with mitomycin C versus Ahmed glaucoma implant with mitomycin C for treatment of pediatric aphakic glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16: 631-636.
 52. Kirwan J, Shah P, Khaw P. Diode laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmology* 2002; 109: 316-323.
 53. Neely D, Plager D. Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas. *J AAPOS* 2001; 5: 221-229.
 54. Carter BC, Plager DA, Neely DE, et al. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation in the management of aphakic and pseudophakic glaucoma in children. *J AAPOS* 2007; 11: 34-40.
 55. Bradford G, Keech R, Scott W. Factors affecting visual outcome after surgery for bilateral congenital cataracts. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 58-64.
 56. Parks M, Johnson D, Reed G. Long-term visual results and complications in children with aphakia. A function of cataract type. *Ophthalmology* 1993; 100: 826-840.



Tanuj Dada



Jugnoo Rahi



Shveta Jindal Bali



Sharon Freedman

附录 儿童青光眼处理中的伙伴：病人、父母及服务提供者

Tanuj Dada, JugnooRahi, Shveta Jindal Bali, Sharon Freedman

概要

1. 青光眼不仅影响儿童的健康相关生活质量，还会影响到他们从幼儿期、青春期到成年时期在学校中的学习与成长。

2. 目前，关于青光眼本身及其治疗对患者和父母以及护理提供者带来的影响的信息较为缺乏。

3. 关于儿童青光眼患者照顾人员的情感状态和心理负担鲜有报道，但是从其他童年时期的视力残疾性疾病的报道估计这种影响可能很大。

4. 针对父母的干预，可减轻父母的压力，并增加其信心，会对儿童青光眼患者的行为和治疗效果产生积极的影响。

5. 医师，父母/病人应建立一种伙伴合作关系，共同制定一种最有利于疾病控制的策略，以减少儿童青光眼带来的生理、心理、社会和经济上的损害的策略。

世界范围内儿童性致盲性眼病的发病率从发达国家的 0.03% 到不发达国家的 0.12% 不等^[1]。引起视力损害和盲的原因复杂多样。在儿童致盲性眼病中，青光眼占 4.2%~5%^[2, 3]。几乎所有的儿童青光眼患者都需要手术治疗，并且 30%~40% 的患儿需要再次手术来控制眼压^[4, 5]。近年来，随着儿童性青光眼的预后越来越好，病情和医疗对患儿及其护理人员的影响逐渐受到重视。此外，以病人为主导的关于疾病影响的评估已经对卫生服务规划和政策形成了重要的影响。

青光眼将会影响到孩子们健康相关的生活质量(QoL)，而且无论在家庭或学校中，从儿童早期到青春期再到成年期都可以影响正常社会功能的发挥^[6]。众所周知，儿童视觉缺陷将会终身显著地影响儿童发育的所有方面(生理、社会、情感和认知)，教育、就业机会、独立自立能力以及社会融入能力等。为了更好地理解青光眼对于儿童时期心理的影响，专门针对儿童的多方面健康状态的测评工具是非常重要的。方法学评价领域的进展^[7]和疾病残疾影响评估的重要性的认可，以及从病人的角度进行的治疗促进了小儿眼科学特殊需要的患者结局报告测量工具(PROMs)的发展。比如卡迪夫儿童视觉能力问卷(CVAQC)，儿童视

觉损害的影响 (IVI-C), LV Prasad- 功能性视觉问卷第二版 (LVP-FVQII)^[8~10]。PROMs 包括健康相关的生存质量, 日常活动或健康状态等方面的结局评估。关于儿童视觉测量的 PROMs 较少。首先, 它说明需要测量的视觉相关因素尚不确定, 例如视觉功能缺陷的影响在表达上各有不同, 如视功能 (视力)、功能性视力 (在一定的视觉功能状态下的活动范围), 视觉相关的生存质量 (患者在一种眼病或者视力损害状态下对生活的感受)。这些都是视觉 / 眼睛状况的不同方面, 必须对其进行明确定义和评估。其次受到适于儿童年龄的调查方法上的限制, 导致最终缺乏一种广泛接受的 QoL 定义。目前的共识是, 一个人对他们的生活质量的感受来源于生活的方方面面, 是一种主观的精神感受, 包括生理的、情感的、社会的和自立感受。测量工具应该包括疾病影响的生活质量的所有方面。

目前急需开发出一种用于儿童青光眼自然病史或治疗观察的, 患者自己报告的, 并且能在随访中敏感地监测到变化的工具^[11]。对于儿童青光眼患者来说有待评估和记录的方面包括: ①青光眼的诊断——具有不确定的预后、疼痛及美观问题的慢性病情; ②青光眼相关的视觉损害; ③治疗; ④经济后果。而且, 上述评估和记录应当包含在青光眼患者的综合管理中, 以便卫生政策能根据影响儿童青光眼视觉损害最重要的方面进行决策^[11]。

儿童青光眼的照顾及护理问题很复杂, 工作量大, 对于提供照顾的人员, 如父母、兄妹、以及家庭来说增加了相当大的个人机会成本。因此, 儿童青光眼的诊断不只是影响患儿本身并且也影响其护理人员, 所以处理措施应该不只围绕患儿自身还应考虑其家庭。然而, 由于缺乏患者经验评估 (Patient Reported Experience Measures, PREMs) 即病人和他们的家属对健康服务经历的评估, 如我们在多大程度上在为患者提供咨询和帮助方面是以家庭为中心的, 并满足了他们的需求。

照顾人员负担是指照顾人员所经历的因面临病人状态所带来的问题与挑战形成的压力与负担^[12]。明显的照顾人员的精神压力可导致慢性系统性疾病^[13, 14]。大量研究表明慢性疾病者如痴呆、中风、癌症和心脏衰竭, 他们的照顾者会因为照料工作的巨大需求导致焦虑和抑郁。残疾儿童的照顾者容易患有严重的情感障碍, 并且更易发生背痛、偏头痛和胃溃疡等系统性疾病^[19~21]。父母在权衡他们的家庭与职业角色时须考虑儿童的医疗、教育和发展的需要^[22]。Mitra 等的研究认为即使是那些远期预后较好的疾病如肾病综合征的患儿, 其监护人中重度抑郁的患病率仍可达 48%^[23]。慢性肾病患儿监护人特别是母亲的精神压力会导致患儿的行为障碍^[24, 25]。

关于视力损害患者监护人的护理负担与抑郁关系的相关研究报道非常少^[26]。而法定盲人的监护者的压力具有明显的时间依赖性和情绪性, 有生存和身体负担和抑郁^[27]。数小时的密切看护与紧张的照料被发现与照顾者总体压力相关。

在同一研究中发现,法定盲人的监护人中 16%~48% 个人患有抑郁症。这个比例明显高于美国、印度抑郁症的患病率(6.7%~15%)^[28, 29]。

在最近发表的一项关于印度先天性青光眼患儿监护人的压力与忧郁程度的评估研究^[30]表明,55 对父母中近 70% 被调查者有显著的社会经济和精神压力,这些负担与他们大量付出照顾他们视力残疾的孩子有关,22% 的个体具有中度抑郁,11% 的父母具有严重的抑郁症。对那些缺乏相应的机构支持和专业护理机构的发展中国家而言,这篇研究意义重大。在印度只有 30% 左右的工薪阶层能够支付医保费用^[31]。因为没有医疗保险,大多数患者需要自费治疗。

但是,我们也不必过于悲观,临床报告和大量的临床经验也表明,并非所有的残疾儿童和他们的父母都遭受到残疾的负面影响,他们可以适应环境,而且家庭生活也很美满。因此,在关于儿童残疾疾病的文献中描述了一种现象“残疾悖论”(disability paradox),即那些在儿童残疾中被定义为最严重的功能损害的儿童比被定义为不太严重的功能损害的儿童,有着更好的生活质量。对照顾痴呆症的家庭成员进行的研究表明,照顾者在承受中等程度的负担同时也可获得极大的满足感^[32]。在残疾儿童照顾的另一项研究中,研究者发现照顾自己的孩子对父母有积极的精神影响^[33]。

鉴于照看视障儿童会对照顾者产生一定的影响,那么针对照顾者的干预,如减少照顾者的压力,并增强其信心,可能对青光眼患儿的结局产生积极的影响。特别是对“主要照顾者”提供必要的咨询,支持和联系在儿童眼科中已证明是行之有效的^[34]。文献中报道的应对机制包括:社会支持(护理者和家人及朋友的关系),家庭功能(家庭作为一个整体)以及针对照顾者的压力管理,策略和实践培训^[35]。最近的研究表明:瑜伽和冥想是减轻痴呆症照顾者的压力方面一种有效的策略^[36~38]。Danucalov 等人指出,为期八周的瑜伽和冥想课程可显著减少护理者们的紧张,焦虑和抑郁^[36]。这种干预疗法可导致唾液皮质醇的减少及端粒酶活性增加^[36, 37]。

总结,在疾病和健康保健两方面同时强调病人和护理者的生活质量是一个新兴的概念。不仅医生应该意识到它影响的多面性,并且评估应作为组成儿童青光眼管理的重要组成部分。在确定儿童青光眼对患者及护理者影响方面,目前的测量工具尚不能满足需要,需要进一步的研究。关于疾病影响的评估应该包括过程,经验以及护理结果的评估。医生,照顾护理人员和患者应该携手共同制定相应的策略,不仅为控制患儿的疾病提供更好的机会,也减少儿童青光眼所受累的包括照顾者在内所有人员的生理、心理、社会和经济方面的影响。高效率的、并且有效的儿童情况健康管理体系,应当对所有受影响者,包括照顾人员,以一种团体参与方式进行适当的干预和保健。

(梁远波 译)

参考文献

1. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* 2012; 16: 501-507.
2. Dandona L, Williams JD, Williams BC, Rao GN. Population-based assessment of childhood blindness in southern India. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 545-546.
3. Gilbert CE, Rahi JS, Quinn GE. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale RA, West SK (Eds.), *The Epidemiology of Eye Disease*, 2nd ed. London: Hodder Arnold 2003, pp. 260-286.
4. Tourame B, Ben Younes N, Guigou S, Denis D. Congenital glaucoma: future of vision and pressure: results of an 11-year study. *J Fr Ophtalmol* 2009; 32: 335-340.
5. Kargi SH, Koc F, Biglan AW, Davis JS. Visual acuity in children with glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 229-238.
6. Zhang XL, Du SL, Ge J, et al. Quality of life in patients with primary congenital glaucoma following antiglaucoma surgical management. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009; 45: 514-521.
7. Rahi JS, Tadić V, Keeley S, Lewando-Hundt G. Vision-related Quality of Life Group. Capturing children and young people's perspectives to identify the content for a novel vision-related quality of life instrument. *Ophthalmology* 2011; 118: 819-824.
8. Khadka J, Ryan B, Margrain TH, Court H, Woodhouse JM. Development of the 25-item Cardiff Visual Ability Questionnaire for Children (CVAQC). *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 730-735.
9. Cochrane GM, Marella M, Keefe JE, Lamoureux EL. The Impact of Vision Impairment for Children (IVI_C): validation of a vision-specific pediatric quality-of-life questionnaire using Rasch analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1632-1640.
10. Gothwal VK, Sumalini R, Bharani S, Reddy SP, Bagga DK. The second version of the L. V. Prasad-functional vision questionnaire. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 1601-1610.
11. Tadic V, Hogan A, Sobti N, Knowles RL, Rahi JS. Patient-reported outcome measures (PROMs) in paediatric ophthalmology: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2013.
12. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-655.
13. Rudnick A. Burden of caregivers of mentally ill individuals in Israel: a family participatory study. *Int J Psychosocial Rehabil* 2004; 9: 147-152.
14. Parks S, Novielli KD. A practical guide to caring for caregivers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2613-2620, 2621-2622.
15. Rabow MW, Hauser JM, Adams J. Supporting family caregivers at the end of life: "they don't know what they don't know." *JAMA* 2004; 291: 483-491.
16. Kasuya R, Polgar BP, Takeuchi R. Caregiver burden and burnout: a guide for primary care physicians. *Postgrad Med* 2000; 108: 1-7.
17. Pochard F, Azoulay E, Chevret S, et al. Symptoms of anxiety and depression in family members of intensive care unit patients: ethical hypothesis regarding decision-making capacity. *Crit Care Med* 2001; 29: 1893-1897.
18. Cannuscio CC, Jones C, Kawachi I, Colditz GA, Berkman L, Rimm E. Reverberations of family illness: a longitudinal assessment of informal caregiving and mental health status in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health* 2002; 92: 1305-1311.
19. Tong HC, Haig AJ, Nelson VS, Yamakawa KS, Kandala G, Shin KY. Low back pain in adult female caregivers of children with physical disabilities. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2003; 157: 1128-1133.

20. Wang KW, Barnard A. Technology-dependent children and their families: a review. *J Adv Nursing* 2004; 45: 36-46.
21. Brehaut JC, Kohen DE, Raina P, et al. The health of primary caregivers of children with cerebral palsy: how does it compare with that of other Canadian caregivers? *Pediatrics* 2004; 114: e182-e191.
22. Silver EJ, Westbrook LE, Stein RE. Relationship of parental psychological distress to consequences of chronic health conditions in children. *J Pediatr Psychol* 1998; 23: 5-15.
23. Mitra S, Banerjee S. The impact of pediatric nephrotic syndrome on families. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1235-1240.
24. Mehta M, Bagga A, Pande P, Bajaj G, Srivastava RN. Behavior problems in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1995; 32: 1281-1286.
25. R  th EM, Landolt MA, Neuhaus TJ, Kemper MJ. Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 778-783.
26. Hamblion EL, Moore AT, Rahi JS. The health-related quality of life of children with hereditary retinal disorders and the psychosocial impact on their families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7981-7986.
27. Braich PS, Lal V, Hollands S, Almeida DR. Burden and depression in the caregivers of blind patients in India. *Ophthalmology* 2012; 119: 221-226.
28. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617-627.
29. Poongothai S, Pradeepa R, Ganesan A, Mohan V. Prevalence of depression in a large urban South Indian population--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-70). *PLoS One* 2009; 28; 4:e7185.
30. Dada T, Aggarwal A, Bali SJ, Wadhvani M, Tinwala S, Sagar R. Caregiver burden assessment in primary congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 324-328.
31. Healthcare in India. Boston, MA: Boston Analytics 2009, pp. 16-19.
32. Andren S, Elmstahl S. Family caregivers' subjective experiences of satisfaction in dementia care: aspects of burden, subjective health and sense of coherence. *Scand J of Caring Science* 2005; 19:157-168.
33. Marshall ES, Olsen SF, Mandleco BL, Dyches TT, Allred KW, Sansom N. 'This is a Spiritual Experience': perspectives of Latter-Day Saint families living with a child with disabilities. *Qualitative Health Research* 2003; 13: 57-76.
34. Rahi JS, Manaras I, Tuomainen H, Hundt GL. Meeting the needs of parents around the time of diagnosis of disability among their children: evaluation of a novel program for information, support, and liaison by key workers. *Pediatrics* 2004; 114: e477-82.
35. Raina P, O'Donnell M, Schwellnus H, et al. Caregiving process and caregiver burden: conceptual models to guide research and practice. *BMC Pediatr* 2004; 4: 1.
36. Danucalov MA, Kozasa EH, Ribas KT, et al. A yoga and compassion meditation program reduces stress in familial caregivers of Alzheimer's disease patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 513149.
37. Lavretsky H, Epel ES, Siddarth P, et al. A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 57-65.
38. Oken BS, Fonareva I, Haas M, et al. Pilot controlled trial of mindfulness meditation and education for dementia caregivers. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 1031-1038.

共识点小结

第1章 定义、分类和鉴别诊断

1. 儿童青光眼(childhood glaucoma)是一类与眼内压(intraocular pressure, IOP)相关的眼部损伤。

注释:除 IOP、视盘形态及视野以外,该定义还同时包含了 IOP 对婴幼儿其他眼部结构所产生的作用。

2. 对于婴幼儿及低龄儿童的 IOP 测量,尤其在麻醉状态下的测量结果,受很多因素影响。

注释:婴幼儿及低龄儿童青光眼的其他体征,例如:眼球扩大、Haab 纹和杯/盘比增大,在病情评估中可能比 IOP 数值更为重要。

3. 儿童青光眼分为原发性和继发性两类。继发性儿童青光眼又进一步按照出生时病变存在与否分为非获得性(出生时就有)和获得性(出生后获得)。非获得性儿童青光眼再依据体征主要出现在眼部或全身进行分类。

注释:“发育性”(development)、“先天性”(congenital)或“婴幼儿性”(infantile)青光眼,这些术语因缺乏明确定义而不建议使用。

4. 除非已经有充足依据明确诊断并排除其他类似青光眼的病变,不应轻易给一名儿童下青光眼的诊断或进行手术治疗。

第2章 明确诊断及判定疾病进展

1. 及时正确诊断儿童青光眼并进行适当的治疗能最大程度地减少视功能的损害。

注解:麻醉或镇静条件下进行检查有助于诊断、施行手术或进一步的治疗。

2. 除非诊断非常明确,并排除其他类似青光眼的情况,否则不应轻易为儿童贴上青光眼的标签或进行手术治疗。

注解:假如诊断存在疑问,或不能确定疾病是否有进展,建议进行适宜的定期随访或在麻醉/镇静下进行检查。

注解:如果可能的话,应鼓励儿童在裂隙灯显微镜前进行更准确的检查(眼压测量和视盘检查)。

3. 儿童青光眼的特征是眼压升高以及特征性的视盘凹陷。除此之外,婴幼儿的青光眼往往伴随着眼球增大,牛眼。

注解:对于儿童青光眼患者,眼压测量以及视盘的检查是最基本的,应该终身进行。由于婴儿的眼球结构容易受到高眼压的影响,持续性高眼压的后果(角膜直径变大,眼轴变长,以及近视进行性发展)都要考虑到并定期评估。

注解:儿童青光眼的诊断和进展的判断要综合考虑所有临床表现及检查结果再下结论。

4. 婴幼儿和低龄儿童的眼压测量可能会受到许多因素的影响,所以在儿童青光眼的诊断和治疗中往往是不可靠的。

5. 麻醉药物对眼压的影响无法预测。所有吸入性麻醉剂会降低眼压,有时候会降得迅速而显著。

注解:水合氯醛、氯胺酮、咪达唑仑目前尚未发现有降低眼压的作用,建议在连续检查的时候用同一种麻醉药物。

6. 角膜增大是婴幼儿以及低龄儿童各种类型青光眼的一个共同特征。

注解:由于眼压升高导致的角膜增大通常发生于3岁以前。角膜直径的连续测量有助于明确诊断以及监测3岁以前的病情进展。

注解:中央角膜厚度(CCT)不应用来校正眼压值,因它对儿童眼压测量的影响尚未明确。

7. 房角镜检查对儿童青光眼的正确诊断和制订手术方案至关重要。在可能的情况下应至少检查一次。

8. 视盘外观是儿童青光眼诊断和判断疾病进展重要而敏感的指标。

注解:应记录视盘大小,杯/盘比,盘沿局部缺损及视网膜神经纤维层缺损情况,最好在散瞳的状态下检查。记录基线以及随访过程中的视盘外观有助于确定诊断以及对治疗的反应情况。

注解:最好进行放大的立体检查,在儿童配合的情况下尽可能在裂隙灯显微镜下检查。

注解:在确定诊断和判断治疗反应时均需要记录基线和随诊中的视盘外观。

注解:视盘凹陷逆转在治疗有效的儿童青光眼患者中是常见的现象。

注解:自动视神经成像系统(如OCT等),由于目前尚缺乏正常儿童标准值,而且携带不便,应用受到了一定的限制。

9. 当巩膜仍易受眼压的影响时,屈光状态和眼轴的迅速改变有助于疾病的诊断以及判断对治疗的反应。

注解:眼轴长超过正常范围时高度提示患有青光眼可能。

注解:眼轴在正常范围外的持续增长提示青光眼的治疗尚不理想。

注解:近视的进展是青光眼进展的另一证据。

10. 视野检查对儿童青光眼的评估有价值,但具有挑战性。

注解:应用最短时间的检查程序(如24-2 SITA快速程序)可能有所帮助。

注解:可为明确视野缺损应进行重复检查。如果重复检查显示一致的结果时,则检查结果是可靠的。

注解:尽管目前没有正常儿童的数据库,标准自动视野计平均偏差的年龄校正值很小(0.7dB/10年)。此外,有用的视野指标如图形标准偏差,青光眼半视野检查,以及青光眼变化可能性等很大程度上不随年龄而改变。

第3章 遗传学

1. 遗传学评估对于儿童青光眼十分重要,特别对那些基因型与表现型已经确定存在相关性的青光眼类型。

注解:这些检查的结果对于遗传咨询、预后判断以及治疗十分重要。

2. 原发性先天性青光眼与 *CYP11B1* 基因突变之间的联系已广为所知。

注解:对一个患病家系,如果致病基因的两个等位基因均已确定,则可对亲属进行携带者检测。

3. 有常染色体显性遗传的青少年型开角型青光眼(JOAG)家系中发现有 *MYOC* 基因突变。

注解:对于患者的一级和二级家属,基因筛查和遗传咨询有助于亚临床病人的诊断。

4. Axenfeld-Rieger 异常和综合征与 *PITX2* 和 *FOXC1* 基因突变有关。

注解:*PITX2* 基因突变一般与全身体征密切相关,而青光眼的发生风险则随着 *FOXC1* 基因重复复制及 *PITX2* 基因突变的出现而升高。

注解:准父母可以考虑做遗传基因咨询以计算风险。

5. 无虹膜症通常以常染色体显性遗传的方式遗传,具有高的外显率和多变的表現度,几乎无例外都是因 *PAX6* 基因突变所致。

注解:对于散发无虹膜症的患儿应行超声波检查以排除 Wilms 瘤(肾母细胞瘤)的可能,除非遗传学检查排除了与 Wilms 瘤有关基因的微小染色体缺失可能。

6. *LTBP2* 基因突变可导致复杂的眼部表现型,包括晶状体异位,大角膜(与高眼压无关),小球形晶状体,并与继发性青光眼有关。

7. 为更好地向家庭提供遗传学咨询,准确的临床诊断至关重要。

注解:因原发性或继发性儿童青光眼存在显著的外显率和表现度变异,患儿父母和同胞兄弟姐妹都应接受检查,为临床遗传学家提供尽可能准确的表现型诊断。

8. 全身性的儿科检查是青光眼患儿治疗的重要部分,很大程度上有助于发现全身性异常,并促使及早进行治疗。

9. 遗传学分析具有多方面的重要作用,包括确定或识别综合征性诊断,复发风险评估,遗传学诊断,分子数据的解释,以及生育咨询,完成恰当的遗传学咨询后的家庭可能会提出这一要求。

第4章 药物治疗

1. 对于婴幼儿和低龄儿童,尤其原发性先天性青光眼(PCG)患者,单纯药物作为首选治疗很少能维持长久的疗效。

注解:药物治疗通常用于儿童青光眼术前暂时降眼压或者手术治疗获得部分成功后的辅助治疗。

注解:降眼压药物可能有助于儿童青光眼手术前减轻角膜水肿。

注解:药物治疗也可以作为某些儿童青光眼的一线治疗方案(如葡萄膜炎相关的青光眼,白内障术后继发青光眼)。

2. 儿童青光眼病因多样,对不同青光眼药物的反应也各不相同。

3. 青光眼药物的全身药代动力学在儿童身上与成人不同。

注解:儿童对药物的全身吸收可能会非常明显,可以指导父母让患儿滴眼药后闭眼(如果可能的话),擦去过多的眼周药液,以及压闭鼻泪管,从而减少药物的全身吸收。

注解:应当用最少的用药次数和最低的药物浓度来达到目标眼压。

4. 儿童接受青光眼药物治疗时,有些潜在的严重或致死的全身不良反应在成年人中罕见,但在儿童却有可能发生。

注解:一些药物的不良反应在儿童身上的表现可能并不典型(如 β -阻断剂导致夜间咳嗽,而不是伴随异常气道反应性的哮喘)。

注解:溴莫尼定应该避免在低龄儿童中使用。

注解:儿童更易受到药物不良反应的影响,由于儿童可能无法表达症状且父母不易察觉。

注解:患儿父母必须被告知药物潜在的副作用。

5. 儿童用药的依从性和顺应性问题较成人更为突出也更为复杂,这与患儿依赖于监护人或父母、治疗时可能不合作,以及并存一些使药物治疗变得复杂的其他医疗问题有关。

6. 治疗过程中应当设定目标眼压,并根据所有可获得的、与青光眼是否得到了有效控制相关的信息进行再次评估。

注解:由于对儿童进行视神经的结构和功能检查比较困难,判断儿童青光眼控制情况尤为困难。

7. 当药物治疗控制不佳时需考虑进行手术治疗。

注解：儿童青光眼的药物治疗必须个体化进行，尤其是当手术风险超过了继续进行药物治疗带来的益处时。

第5章 儿童青光眼手术

1. 手术是儿童青光眼治疗的重要组成部分。

注解：患儿、其父母或监护人都应该有终身随访及未来进行手术的准备。

2. 抗青光眼手术最好应由训练有素的医生来完成，并应选择有足够多的病人数量保证其手术经验和技巧并能实施安全麻醉的医疗中心。

注解：一个长期的手术策略包括手术方式的选择应当基于术者所受的训练、经验、后勤以及个人喜好。

注解：第一次手术往往是手术成功最好的机会，选择最合适的手术方法至关重要。

3. 儿童抗青光眼手术比成年人手术更具有挑战性，其失败率和并发症的发生率比成年人更高。

4. 前房角手术（前房角切开术、小梁切开术，常规或全周）是原发性先天性青光眼（PCG）的治疗方法，具体术式选择直接取决于角膜透明度、医生的经验和喜好。

注解：前房角手术治疗继发性儿童青光眼的效果通常没有原发性先天性青光眼（PCG）好，但也有一些例外，如青光眼合并其他获得性疾病[如青少年特发性关节炎患者的青光眼合并获得性异常（葡萄膜炎）]。

5. 有经验的儿童青光眼医生在某些合适的病例施行小梁切除术能获得很好的效果。

注解：抗瘢痕化药物以及其他联合技术可能有帮助。

6. 房水引流阀（GDD）植入手术在很多儿童青光眼能带来最有效的长期降低眼压作用，尤其是那些对其他手术无效的患者。

注解：目前尚缺乏前瞻性的研究表明抗瘢痕化药物会影响房水引流阀植入手术的治疗效果。

7. 应用二极管激光行睫状体光凝的长期效果是有限的，且常常需要再次治疗和继续应用降眼压药物。

8. 其他的抗青光眼术式在儿童青光眼并未得到广泛采用，或是因为这些手术在“牛眼”上的应用存在挑战，或是因为这些手术在儿童身上的有效性和安全性尚需进一步证实。

9. 在治疗青光眼的同时，应当对视觉发育进行评价并通过矫正屈光不正和弱视治疗来改善。

10. 对于儿童青光眼手术, 医生需要仔细地权衡每一种治疗方法的风险和疗效, 尤其是对侧眼较为健康的那些难治性青光眼患者, 或者独眼患者。

注解: 不管什么时候, 在做困难的决定之时, 都要尽可能去征求患儿的同意。

第6章 原发性先天性青光眼和青少年型开角型青光眼

1. 原发性先天性青光眼(PCG)是婴幼儿最常见的非综合征相关性青光眼, 根据体征发生的时间分类。全球范围内其发病率不尽相同, 且受血缘关系影响。

2. PCG 通常为常染色体隐性遗传, 在 10%~40% 的病例中存在家族史。在有血缘关系的家族中更常见。

注解: 多个 *CYP11B1* 基因突变已被证实, 基因表现度和表型各异。

注解: 如果存在父母近亲婚配, 很有必要对现在的和将来的同胞兄弟姐妹进行临床筛查。

3. PCG 的发病机制仍未阐明, 临床所见的前房角发育不成熟被认为与神经嵴细胞来源组织发育成熟停止有关。

4. PCG 需手术治疗, 手术方式的选择常为前房角手术(前房角切开或小梁切开术), 在合适的病例以及经过多次手术治疗的病例中都能获得较高的成功率。

注解: 对某些病人而言, 有人建议施行小梁切开联合小梁切除手术作为初始治疗比施行单一手术更容易成功。在文献中目前尚无前瞻性研究证实这一比较。

5. 一旦前房角手术失败后, 下一步的手术选择可以是小梁切除术或青光眼引流阀植入术。

6. 青少年型开角型青光眼(JOAG)是一种相对较少见的儿童青光眼类型, 通常于4岁之后发病, 患眼前房角结构正常, 无其他眼部异常或全身性疾病。

7. 依据患者年龄, 药物也是 JOAG 的首选治疗选择, 尽管经常需要手术处理。

8. 至今尚无可靠证据表明哪种手术是 JOAG 的最佳首选手术方式。

第7章 青光眼合并非获得性眼部异常

1. 患有非获得性眼部异常儿童常合并需要儿科医生评估和 / 或治疗的全身性疾病。

2. 许多非获得性眼部异常多为遗传性。

注解: 对于此类患者, 有必要进行家族筛查和遗传学咨询。

3. 青光眼合并非获得性眼部异常可能在出生时即存在, 或在成长过程中不

断发展,所以终身的定期随访非常必要。

4. 在青光眼发生之前,应当对非获得性眼部异常引起的眼压升高(继发性高眼压)进行治疗。

5. 婴幼儿期发生的青光眼合并非获得性眼部异常通常伴随有牛眼征和角膜后弹力层破裂。

6. 药物治疗通常为一线治疗选择,但是对先天性/婴幼儿型青光眼,手术常常是必需的,且不能耽搁。

注解: 婴幼儿患者的前房角手术可能有效,虽然治疗效果通常不如原发性先天性青光眼患者。

注解: 为了控制 IOP 所需,通常需采用小梁切除术联合抗瘢痕药物应用,或者房水引流阀植入手术。

注解: 在小梁切除术或房水引流阀植入手术失败后,可以施行睫状体破坏性手术。

7. 非获得性眼部异常患者具有很多的与基因型有关的表现型变异。

8. 现在认为 Axenfeld-Rieger (AR) 异常代表一类疾病,而此前归为 Axenfeld 异常和 Rieger 异常。Axenfeld-Rieger 综合征包括 AR 异常的眼部表现合并全身异常。

注解: 家庭成员应进行包括房角镜在内的检查以明确患者是更大家系中的一员、还是新发病例。

9. Peters 异常 (Peters anomaly) 通常表现为单一的眼部异常,但也可合并神经嵴来源的全身异常,此时称为 Peters-Plus 综合征。

注解: 排除全身异常十分重要。如存在全身异常,需要儿科医生共同治疗。

注解: 此病患者的青光眼的评估具有挑战性,因按常规通过中央角膜进行 IOP 测量并不准确,而且视盘无法窥见。如有可能,通过透明的角膜进行 IOP 测量。

10. 无虹膜症通常合并青光眼,可能同时有开角和闭角的机制存在。

注解: 散发的无虹膜症患儿需要排除是否患有 Wilms 瘤(肾母细胞瘤)。

11. 处理残存的胎儿期眼内脉管系统非常困难,因为其临床表现复杂多变。

注解: 手术治疗的目的是保留有用的视力,以及预防或处理继发的并发症如青光眼。

第8章 青光眼合并非获得性全身疾病或综合征

1. 出生时即存在的合并全身异常或疾病的综合征可合并存在眼部表现,包括青光眼。

注解: 患者应当接受终身的随访以排除青光眼。如有 IOP 升高, 则应当及时治疗。

注解: 患者应当接受全身疾病的评估。

2. Sturge-Weber 综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS) 通常合并青光眼。

注解: 眼周葡萄酒色斑常合并同侧眼的青光眼。眼睑受累和 / 或巩膜上毛细血管生成异常进一步增加患青光眼的风险。

注解: 脉络膜血管瘤的存在增加了术后脉络膜浆液性渗漏和脉络膜上腔出血的风险, 特别是在眼压骤降或术后出现低眼压的情况。需要对手术技术进行相应的调整以减少低眼压的发生。

注解: 患者应进行包括神经影像学的检查评估, 以了解是否存在 SWS 的其他临床表现。

3. I 型神经纤维瘤病 (Neurofibromatosis, NF1) 并发青光眼的情况较少。

注解: 视神经胶质瘤可见于约 12~15% 的神经纤维瘤病患者中, 引起与青光眼不同的视力下降。

4. 晶状体异位 (Ectopia Lentis, EL) 可以单独表现为眼部异常, 或合并眼部或其他全身性异常。

注解: 晶状体异位的病人有发生急性瞳孔阻滞的危险。

注解: 对任何没有明确诱因的晶状体异位患儿, 在麻醉或镇静之前, 都应该行尿液同型半胱氨酸尿症检查和血液同型半胱氨酸水平检查, 否则会有危及生命的血管系统风险。

注解: 马方综合征 (Marfan syndrome) 的患者术前均应行心脏超声检查并请心内科会诊。

5. 对于确诊或可疑风疹病毒感染的婴幼儿应进行密切随访, 因为在部分患儿在出生时青光眼的表现并不明显。

注解: 风疹病毒性角膜炎的表现与由于眼压高导致的角膜水肿表现并不相同, 要加以区别。

第9章 青光眼合并获得性疾病

1. 儿童葡萄膜炎继发性青光眼的处理具有挑战性。使用局部或全身合适的免疫抑制剂控制眼内炎症, 是治疗的关键之一。

注解: 要特别注意手术后的低眼压, 应调整手术技术降低低眼压发生的风险。

2. 外伤性青光眼的发病原因是多方面的。

注解: 镰状细胞贫血病 [Sickle cell disease, 非镰状细胞性状 (trait)] 患者再出血风险高, 易出现青光眼性视神经损伤, 即使仅有中度的眼压升高。

注解:治疗的目的是控制眼压,尽可能减少对角膜和视神经的损伤。当持续性眼压升高 $>30\text{mmHg}$ 且最大剂量抗青光眼药物治疗无效时,或存在角膜血染时应考虑手术治疗。

3. 在局部和全身应用皮质类固醇治疗的儿童中,激素所致的眼压升高并不少见,有时可能是严重的。

注解:如有可能,停用皮质类固醇激素,或改用激素助减剂以保证基础疾病的控制。基础疾病的控制具有优先性。

注解:眼压升高可能持续数月,数年甚至一直存在,需要药物或手术干预。

4. 眼内肿瘤继发青光眼在儿童相对较为罕见。

注解:患儿可因肿瘤快速发展而出现急性青光眼的症状,在缓慢生长的肿瘤患者可无任何症状。

注解:当出现不能解释的青光眼时,要考虑眼内肿瘤的可能性,尤其是患儿表现为严重的葡萄膜炎合并高眼压。

注解:对恶性眼部病变继发的青光眼,切开性的降眼压手术治疗是禁忌证。

5. 早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)继发青光眼的病因是多方面的,但很大程度上是由于继发性前房角关闭。

注解:第4或第5期病变早产儿视网膜病变的患儿,无论治疗与否,数年或数十年后可出现青光眼,因此长期的随访检测十分必要。

注解:阈值病变ROP进行激光治疗时可能引起IOP升高。

第10章 白内障术后继发性青光眼

1. 白内障术后继发性儿童青光眼是指儿童时期在白内障摘除后发生的青光眼,包括先天性特发性白内障、白内障合并眼部或全身综合征,以及获得性白内障。

2. 继发性青光眼可发生在无晶状体眼或人工晶状体眼。

3. 低龄儿童行白内障手术以及小角膜患儿发生青光眼的风险较高。

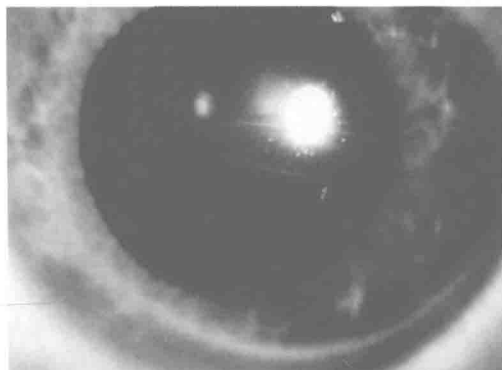
4. 继发性青光眼可以发生在房角开放患者,也可以发生在房角关闭患者。重要的是要阐明可能的发生机制(如房角镜检查)。

5. 儿童白内障术后发生青光眼的风险伴随终身,因此定期监测非常必要。

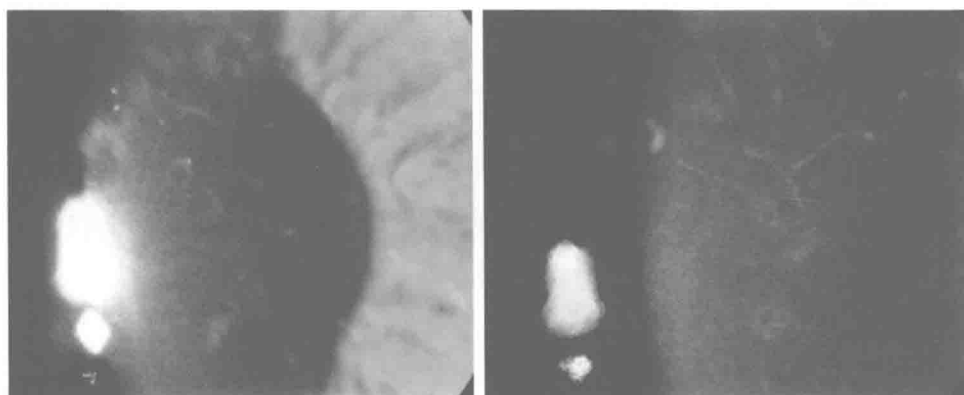
6. 药物降低眼压通常是白内障术后继发性青光眼的一线治疗选择。当药物治疗失败,可以考虑行抗青光眼手术,但在最佳手术方式选择上尚无共识。

(张秀兰 吴仁毅 译)

第2章



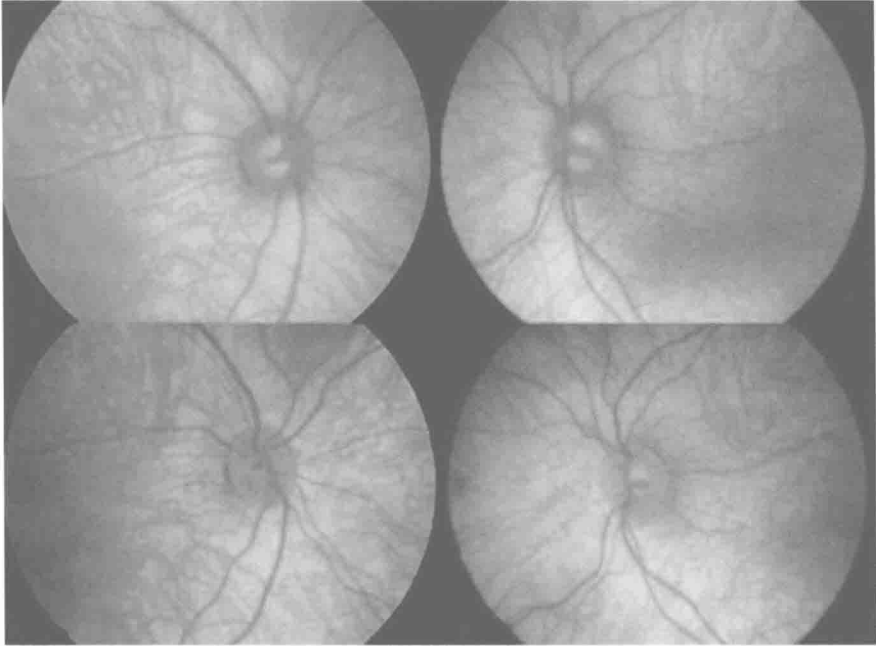
彩图 1 升高的眼压导致狄氏膜破裂, Haab 纹



彩图 2 后部多形性营养不良特征性的表现是位于狄氏膜的泡状及带状病变

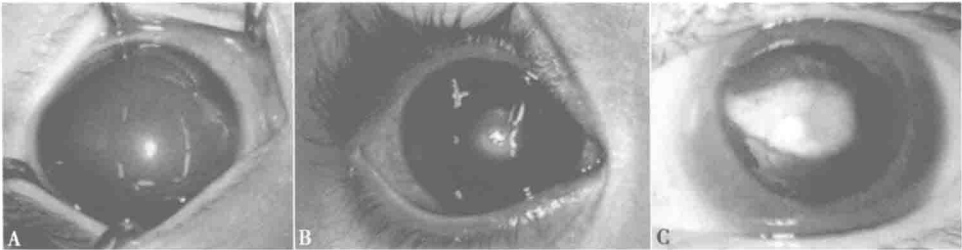


彩图 3 原发性先天性青光眼房角发育不成熟的表现

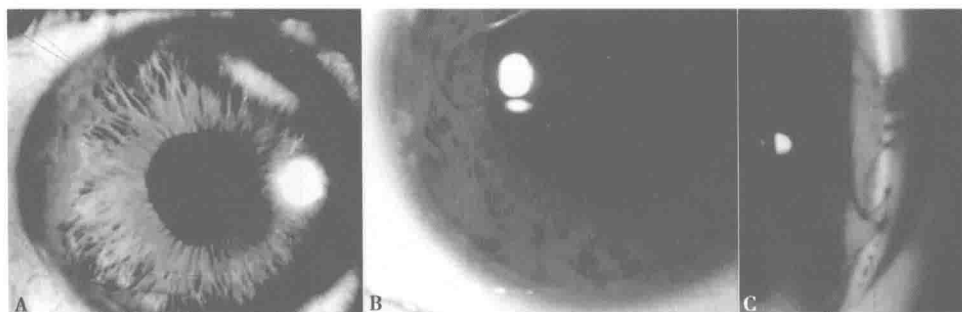


彩图 4 原发性先天性青光眼术后视盘凹陷的逆转图像。上排图——婴幼儿术前初始麻醉检查显示明显的视盘凹陷；下排图——在全周小梁切开后，眼压降低，术后 6 个月出现逆转，视杯变浅

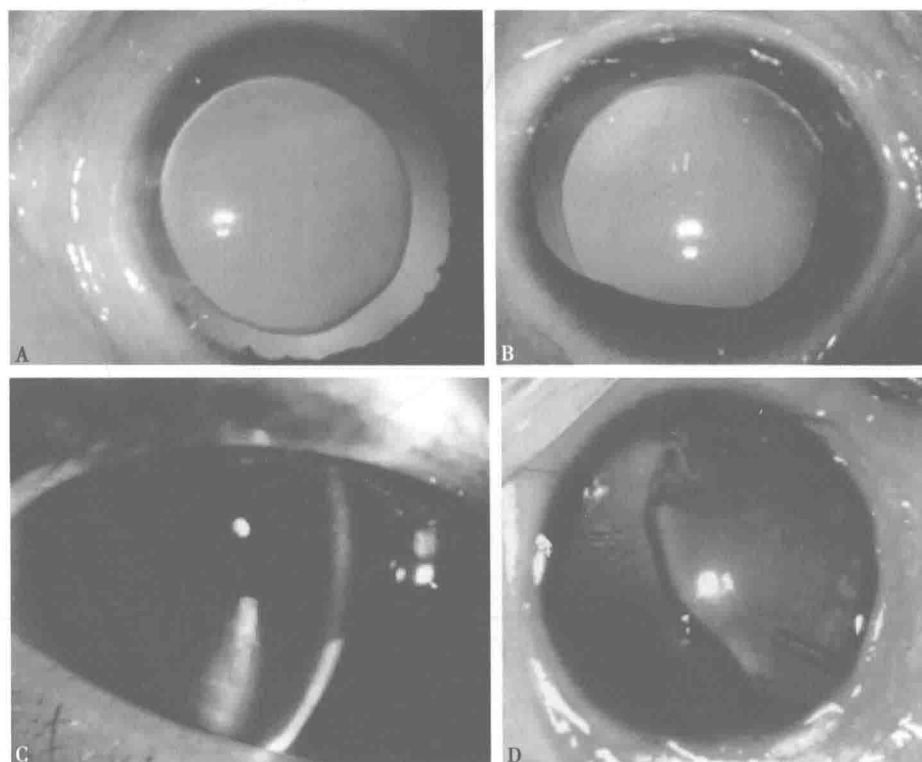
第 3 章



彩图 1 *CYP1B1* 基因突变及不同的表现型。A. 原发性先天性青光眼牛眼和角膜广泛混浊；B. 牛眼和持续性角膜中心混浊，无晶体眼或虹膜缺损；C. Peters 异常，角膜后的斑块预示着晶体前囊异常



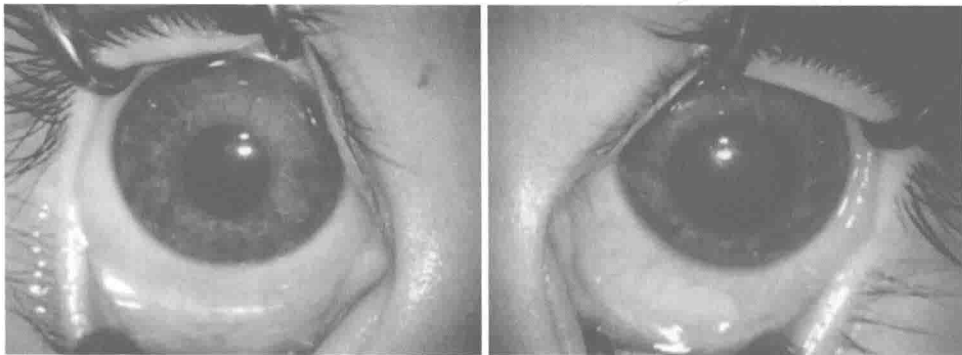
彩图2 家族史和检查。A. 患儿因角膜混浊和虹膜改变就诊, 初诊考虑为与产伤有关; B和C. 眼前节检查, 包括房角镜检查, 发现其父有AR异常的表现



彩图3 PAX6表型谱。A. 虹膜完全缺如; B. 虹膜部分缺如; C. 虹膜轻度发育不良和色素膜外翻; D. 少许残留虹膜和晶状体异位

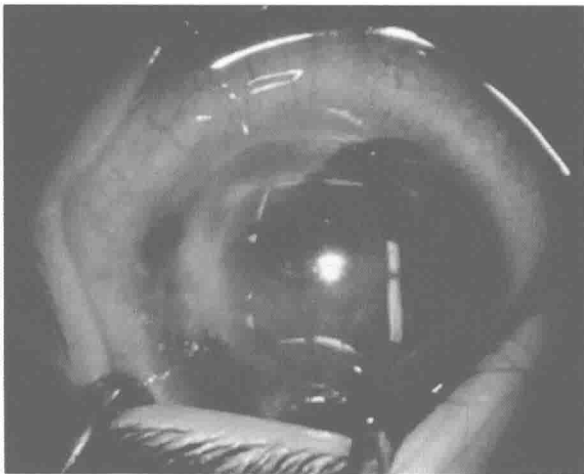


彩图 4 11 号染色体图显示 *PAX6* 基因邻近 *WT1* 基因 (Wilms 肿瘤基因), 2 个基因都缺失的一例患者表型为虹膜完全缺如



彩图 5 8 个月大患儿, 先天性遗传性角膜内皮营养不良, 角膜持续性混浊, 无 Haab 纹, 角膜中央厚度 1084 μ m 和 1113 μ m, 双角膜横径 11.5mm, 屈光度 +2.0D (检查时为麻醉状态, 瞳孔轻度散大)

第 9 章



彩图 3 眼前节幼年性黄色肉芽肿伴前房出血及牛眼



WGA共识：儿童青光眼（参会人员）



共议9联合主席及议题组长: Peng T. Khaw, Oscar Albis-Donado, Eugenio J. Maul, Ta Chen Peter Chang, Allen Beck, Kazuhisa Sugiyama, James D. Brandt, Elizabeth Hodapp, Maria Papadopoulos, Franz Grehn, Alana L. Grajewski, John Brookes, Robert N. Weinreb, Alex Levin, Cecilia Fenerty, John Grigg, Ching Lin Ho, Julian Garcia Feijoo, Tanuj Dada, Anil Mandal, Beth Edmunds (从左至右)