

局部降眼压药物对青光眼患者后视盘及其周围血流密度变化的影响

李丹丹¹, 刘伟², 张万红¹, 季健²

(1.天津市泰达医院/天津医科大学眼科医院泰达眼科中心青光眼科, 天津 300457;

2.天津医科大学眼科医院眼视光学院/天津医科大学眼科研究所青光眼科, 天津 300384)

摘要:目的 观察青光眼患者局部应用降眼压药物后视盘血流密度的变化。方法 选择2019年2月~9月我院门诊收治的原发性青光眼患者32例(48眼)作为研究对象,局部应用2%盐酸卡替洛尔滴眼液、布林佐胺滴眼液和酒石酸溴莫尼定滴眼液治疗,比较患者治疗前、用药1周、1个月时眼压、视网膜神经纤维层厚度(RNFL)、视网膜神经节细胞复合体(GCC)厚度、C/D值、视盘整体血流密度及盘周血流密度,分析影响视盘血流密度的相关因素。结果 用药1周、1个月,患者眼压分别为 (15.98 ± 2.70) mmHg和 (16.47 ± 4.15) mmHg,均低于用药前的 (31.65 ± 5.35) mmHg,差异有统计学意义($P < 0.05$);用药前,视盘整体及盘周血流密度分别为 $(49.64 \pm 4.87)\%$ 和 $(37.72 \pm 3.25)\%$,用药1周视盘整体及盘周血流密度为 $(52.14 \pm 5.30)\%$ 和 $(39.91 \pm 3.33)\%$,1个月时为 $(52.13 \pm 5.13)\%$ 和 $(40.03 \pm 3.37)\%$,均较用药前增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);用药1周、1个月C/D值、RNFL厚度、GCC厚度与用药前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);视盘整体血流密度和盘周血流密度的增加量与眼压下降量、C/D值、RNFL厚度、GCC厚度的变化量无相关性($P > 0.05$)。结论 青光眼患者局部应用降眼压药物后眼压改善效果较好,视盘整体血流密度及盘周血流密度均增加,视盘血流状态得到改善。

关键词:青光眼;光学相干断层扫描血管成像;降眼压药物;视盘整体血流密度;盘周血流密度

中图分类号:R775

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.033

文章编号:1006-1959(2021)04-0126-04

Effects of Local Intraocular Pressure-lowering Drugs on the Changes of Posterior Optic Disc and Surrounding Blood Flow Density in Patients with Glaucoma

LI Dan-dan¹, LIU Wei², ZHANG Wan-hong¹, JI Jian²

(1.Tianjin TEDA Hospital/Department of Glaucoma, TEDA Eye Center, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300457, China;

2.School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital/Glaucoma Department, Institute of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China)

Abstract: Objective To observe the changes of optic disc blood flow density after local application of intraocular pressure lowering drugs in glaucoma patients. Methods 32 cases (48 eyes) of primary glaucoma patients admitted to our hospital from February to September 2019 were selected as the research objects. Topical application of 2% carteolol hydrochloride eye drops, brinzolamide eye drops and brimonidine tartrate eye drops for treatment, compare patients' intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), retinal ganglion cell complex (GCC) thickness, C/D value, the overall optic disc blood flow density and peridiscal blood flow density were analyzed, and the related factors affecting optic disc blood flow density were analyzed. Results The intraocular pressures of the patients were (15.98 ± 2.70) mmHg and (16.47 ± 4.15) mmHg respectively after 1 week and 1 month of medication, which were lower than the (31.65 ± 5.35) mmHg before medication, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Before medication, the blood flow density of the entire optic disc and peridiscal was $(49.64 \pm 4.87)\%$ and $(37.72 \pm 3.25)\%$, respectively. The blood flow density of the entire optic disc and peridiscal was $(52.14 \pm 5.30)\%$ and $(39.91 \pm 3.33)\%$ during the first week of medication. One month later, it was $(52.13 \pm 5.13)\%$ and $(40.03 \pm 3.37)\%$, both of which increased compared with before medication, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The C/D value, RNFL thickness and GCC thickness of 1 week and 1 month after medication were compared with those before medication, there was no significant difference ($P > 0.05$); There was no correlation between the increase in the overall optic disc blood flow density and the peridiscal blood flow density and the decrease in intraocular pressure, C/D value, RNFL thickness, and GCC thickness ($P > 0.05$). Conclusion After local application of intraocular pressure lowering drugs in glaucoma patients, the effect of improving intraocular pressure is better. The blood flow density of the whole optic disc and the blood flow density of the disc are increased, and the blood flow status of the optic disc is improved.

Key words: Glaucoma; Optical coherence tomography angiography; Intraocular pressure lowering drugs; Whole optic disc blood flow density; Peridiscal blood flow density

青光眼(glaucoma)指一组以视乳头萎缩及凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征性疾病。病理性眼压升高致使视神经受压的机械压力学说为青光眼发病机制主流学说,但是越来越多的研究表明血管因素在青光眼的发病机制中也占据不可忽视的重要作用^[1,2]。更有学者提出,视盘血流的状态可能会为评估青光眼进展和恶化的速率提供重要的信息^[3]。因此,治疗对视盘血流的影响也逐渐被人关注。既往

对于患者视盘血流状态的检测方法,局限于荧光素眼底血管造影、彩色多普勒成像以及海德堡视网膜流量计,但是这些检测手段存在显示不清、有侵入性、要求患者配合度高等局限性。光学相干断层扫描血管成像(OCTA)的出现为更深入地了解青光眼的视盘血流状况提供了可靠的检测手段^[4,5]。2012年,首次有学者报道应用OCTA观察到青光眼患者视盘血流密度减小^[6],随后又有研究报道,开角型青光眼患者在一天中不同的时间点的视盘血流密度指标比健康及高眼压人群的各项指标都低^[7]。虽然有研究

作者简介:李丹丹(1983.2-),女,河北保定人,硕士,主治医师,主要从事白内障、青光眼的诊治研究

报道了青光眼滤过术后视盘流密度的变化^[4],但关于局部降眼压药物对视盘的血流密度影响的研究报道较少见。基于此,本研究应用 OCTA 对局部应用降眼压药物后的青光眼患者视盘血流密度的变化进行研究,旨在为临床治疗该病提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月~9 月于天津市泰达医院就诊的原发性青光眼患者 32 例(48 眼),其中男 14 例(20 眼),女 18 例(28 眼)。纳入标准:①确诊为原发性青光眼患者;②诊断标准参考我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识^[5];③等效球镜度数绝对值 ≤ 2.50 D。排除标准:①青光眼急性发作期患者;②眼部外伤史、眼内疾病史及眼部手术史;③高血压、糖尿病、心血管疾病及其他严重全身疾病史者;④屈光间质混浊无法采集清晰图像者;⑤固视不佳或不能配合的检查者;⑥近期有毛果芸香碱滴眼液的应用史及瞳孔直径 <2 mm 者。

1.2 方法

1.2.1 药物选择 本组患者局部降眼压药物包括:2%盐酸卡替洛尔滴眼液(中国大冢制药有限公司,国药准字 H10950121,规格:100 mg:5 ml)、布林佐胺滴眼液(S.A.Alcon-Couvreur N.V, 国药准字 H20140976,规格:50 mg:5 ml)和 0.2%酒石酸溴莫尼定滴眼液(艾尔建爱尔兰制药公司,国药准字 H20160681,规格:10 mg:5 ml)。

1.2.2 眼压检查 由经验丰富的医师在同一时间段内使用非接触眼压计完成所有患者用药前、用药后 1

周、用药后 1 个月眼压的测量。每位患者患眼连续测量 3 次,取平均值。

1.2.3 OCT 与 OCTA 检查 OCT 和 OCTA 检查由操作熟练的医师完成。调整台面及下颌托至合适高度,扫描头对准瞳孔中心,嘱被检查者集中注意力注视前方目镜中蓝点,避免眼球运动和眨眼。共扫描 2 次,采用系统自带软件进行图像分析,获取视网膜血流图像。OCT 检测:视盘区扫描范围 4.5 mm \times 4.5 mm,自动获取 RNFL 厚度、GCC 厚度及 C/D 值。OCTA 检测:采用 Angio Disc Quick Vue 系统扫描,视盘区扫描范围为 4.5 mm \times 4.5 mm,视盘旁视网膜由系统界定为视盘边界向外延伸的 0.75 mm 宽的环形区域。血流密度为视盘周围内界膜到 RNFL 的视网膜的毛细血管密度(由仪器自带的软件分析系统得出)。记录用药前、用药后 1 周、1 个月 RNFL 厚度、GCC 厚度、C/D 值、视盘及盘周血流密度等数据。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 进行统计学处理,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内多重比较采用 LSD-*t* 检验;相关性采用 Pearson 线性相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各项指标比较 用药 1 周、1 个月的眼压较用药前有明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);用药 1 周、1 个月视盘整体血流密度、盘周血流密度均增加,差异有统计学意义($P<0.05$);用药 1 周、1 个月对视盘 C/D 值、RNFL 厚度、GCC 厚度较用药前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	眼压(mmHg)	C/D 值	RNFL 厚度(μ m)	GCC 厚度(μ m)	视盘整体血流密度(%)	盘周血流密度(%)
用药前	31.63 \pm 5.35	0.49 \pm 0.12	77.76 \pm 7.61	62.25 \pm 5.97	49.64 \pm 4.87	37.72 \pm 3.25
用药 1 周	15.98 \pm 2.70	0.48 \pm 0.11	78.85 \pm 8.20	62.46 \pm 6.02	52.14 \pm 5.30	39.91 \pm 3.33
用药 1 个月	16.47 \pm 4.15	0.47 \pm 0.07	77.71 \pm 7.40	62.19 \pm 5.61	52.13 \pm 5.13	40.03 \pm 3.37
<i>F</i>	212.877	0.288	0.333	0.028	3.833	7.229
<i>P</i>	0.000	0.750	0.717	0.973	0.024	0.001

2.2 视盘血流密度与各项指标的相关性 视盘整体血流密度增加量、盘周血流密度增加量与患者年龄、用药后眼压下降量、视盘 C/D 值的变化量、RNFL 厚度的变化量、GCC 厚度的变化量均无相关性,见表 2。

表 2 视盘血流密度与各项指标的相关性

项目	视盘整体血流密度		盘周血流密度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.157	0.285	0.063	0.672
眼压下降量	0.191	0.193	0.234	0.110
C/D 变化量	0.036	0.808	0.094	0.524
RNFL 厚度变化量	0.132	0.370	0.001	0.992
GCC 厚度变化量	0.011	0.939	0.170	0.248

3 讨论

既往大量文献报道证,实青光眼患者视盘处于缺血或亚缺血状态^[9,10],视盘血流密度低于健康人群视盘血流^[6,11]。研究发现^[12,13],RNFL 厚度与视盘血流密度密切相关,视盘血流密度越低,RNFL 厚度越薄。本研究中,青光眼患者局部应用降眼压药物 1 周后视盘整体及盘周血流密度较用药前均有增加,与曹国凡等^[3]报道的青光眼滤过术后 1 周的视盘血流密度变化结果一致。与此同时,本研究发现用药 1 周后视盘周围 RNFL 厚度并未增加,观察时间延长至用药后 1 个月,结果显示:视盘周围 RNFL 厚度较用药前未增加。说明应用降压药物后患者视盘及视盘

周围血流供应得到改善,但 RNFL 厚度并不能逆转。分析 RNFL 厚度与视盘血流密度变化不同步的原因:RNFL 由视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 发出的轴索构成,其厚度反映了 RGCs 的损害程度。RGCs 作为人类代谢最活跃的细胞之一,需要大量来自视网膜表层毛细血管网能量来满足细胞代谢的需求。青光眼患者视盘血流密度低于正常人群,RGCs 和 RNFL 能量供给下降,功能异常,代谢减弱,致使能量需求减少,导致血流密度进一步降低^[14],从而产生恶性循环。长期能量不足、代谢异常使 RGCs 逐步坏死,RNFL 慢慢萎缩而变薄。药物治疗使眼压在短时间内下降,视盘及其周围视网膜表层毛细血管灌注增加,充盈改善^[15],血流密度增加,但视盘周围血供改善并不能促使某些因子的破坏作用在短期内消失,凋亡的 RGCs 也不能恢复,RNFL 厚度自然不会改变^[16]。本研究中,RNFL 厚度由用药前的 77.76 μm 增加到用药 1 周后的 78.85 μm ,1 个月后又降为 77.71 μm ,分析原因:眼压短期内下降后视盘周围神经纤维层内毛细血管血管充盈扩张而产生一过性的 RNFL 厚度增加。而部分关于青光眼视盘血流密度与 RNFL 厚度关系的研究结果是基于横断面研究基础上的,反映的是一定时期青光眼患者视盘血流密度与 RNFL 厚度关系,因此与本研究结果并不矛盾。

为了解青光眼患者局部应用降眼压药物后视盘血流密度增加的原因,本研究将可能与之有关的因素进行了相关性分析。结果显示视盘整体血流密度增加量、盘周血流密度增加量与患者年龄、用药前后眼压、C/D 值、RNFL 厚度、GCC 厚度的变化量均无相关性,与部分文献报道的小梁切除术后视盘血流密度的增加量与眼压的下降量呈正相关的研究结果存在差异^[13,17]。在本研究中,虽然局部应用降眼压药物后眼压下降与视盘血流密度增加同步发生,但两者的相关系数并不高。分析原因:不同于滤过性手术,降眼压药物自身的药理学作用对视盘的血流也产生一定影响。从以往文献报道可知,除了溴莫尼定对眼部血循环影响不明显外^[18],卡替洛尔和布林佐胺对视网膜血流均有改善作用^[19]。降眼压药物对视乳头及其周围脉络膜血流的影响主要是通过对血管壁上 α 、 β 受体或对自主神经系统以影响眼部血管的张力而发挥作用的。盐酸卡替洛尔作为非选择性 β -肾上腺受体阻断剂,对 β_1 和 β_2 受体均有阻断作用。一方面,其可以使睫状后短动脉血流阻力下降,提高眼部整体血流灌注;另一方面,其内在的拟交感活性对视盘血管的收缩产生抑制作用,这两方面共同作用对视盘的血流密度产生影响^[19]。布林佐胺对视盘血流的影响主要通过改变血管内外的 pH

值来实现。大鼠离体视网膜免疫组化实验显示,碳酸酐酶抑制剂能降低细胞外 pH 值,升高细胞内 pH 值。细胞内 pH 越高,毛细血管的舒展性越大,即碳酸酐酶抑制剂能通过舒展血管壁的周细胞来舒张视网膜毛细血管,从而起到改善视网膜血流的作用^[20]。因此,局部降眼压药物的改善视盘血流密度的作用可能是通过降低眼内压和药物本身的对视盘血管的影响共同作用引起的。基于以往众多的研究,虽然青光眼患者视盘血流密度减少与视神经损害的因果关系尚不能确定,但是青光眼治疗过程中视盘血流变化的事实在一定程度上说明该因素在青光眼发生、发展过程中占据重要的一环。这也提醒了眼科医生在关注青光眼患者眼压的同时,也不能忽视视盘的血流状态。由于本研究样本量较少,所以未对青光眼类型进行详细分类,这需要在今后研究中加大样本量,更深入的认识视盘血流在各类型青光眼发生机制中所占的比重。

综上所述,青光眼患者局部应用降眼压药物后眼压下降的同时,视盘及盘周血流密度状态也有改善。但其改善视盘血流密度的作用机制尚不完全清楚,可能与眼内压下降有关,也可能与药物本身对血管的药理学作用有关。

参考文献:

- [1] Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, et al. Vessel density in glaucoma of different entities as measured with optical coherence tomography angiography [J]. Clin Ophthalmol, 2019 (13): 2527-2534.
- [2] Zhu X, Zeng W, Wu S, et al. Measurement of retinal changes in primary acute angle closure glaucoma under different durations of symptoms [J]. J Ophthalmol, 2019 (2019): 5409837.
- [3] Moghimi S, Zangwill LM, Pentead RC, et al. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma [J]. Ophthalmology, 2018, 125(11): 1720-1728.
- [4] Tao SY, Cao GF. Evaluation of the changes in flow density at optic nerve head and peripapillary area after trabeculectomy in glaucoma patients [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2019 (5): 437-443.
- [5] Werner AC, Shen LQ. A Review of OCT angiography in glaucoma [J]. Semin Ophthalmol, 2019, 34(4): 279-286.
- [6] Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow [J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(12): 3127-3137.
- [7] Verticchio AC, Harris A, Tanga L, et al. Optic nerve head diurnal vessel density variations in glaucoma and ocular hypertension measured by optical coherence tomography angiography [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020.
- [8] 中华医学会眼科学分会青光眼组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共 (2014) [J]. 中华眼科杂志, 2014 (5): 382-382.
- [9] Jeon SJ, Shin DY, Park HL, et al. Association of Retinal Blood Flow with Progression of Visual Field in Glaucoma [J]. Sci Rep,

2019,9(1):16813.

[10]Chansa S,Lin SC.Optical coherence tomography angiography in glaucoma care[J].Curr Eye Res,2018,43(9):1067-1082.

[11]Zhong Y,Che HX.Detective values of optical coherence tomography angiography for primary glaucoma [J].Rec Adv Ophthalmol,2018,38(4):352-356.

[12]Moghini S,Zangwill M,Penteado RC,et al.Macular and optic nerve head vessel density and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma [J].Ophthalmology,2018,125 (11):1720-1728.

[13]Yarmohammadi A,Zangwill LM,Diniz-Filho A,et al.Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma [J].Ophthalmology,2016,123(12):2498-2508.

[14]Lommatzsch C,Rothaus K,Koch JM,et al.Vessel density in OCT angiography permits differentiation between normal and glaucomatous optic nerve heads [J].Int J Ophthalmol,2018,11(5):835-843.

[15]Yu DY,Cringle SJ,Balaratnasingam C,et al.Retinal ganglion cells:energetics,compartmentation,axonal transport,cytoskeletons and vulnerability[J].Prog Retin Eye Res,2013(36):217-246.

[16]Xu H,Kong XM.Study of retinal microvascular perfusion alteration and structural damage at macular region in primary open-angle glaucoma patients[J].Chin J Ophthalmol,2017,53(2):98-103.

[17]Holt DG,Young J,Stagg B,et al.Anterior chamber intraocular lens,sutured posterior chamber intraocular lens,or glued intraocular lens:where do we stand [J].Curr Opin Ophthalmol,2012,23 (1):62-67.

[18]Umit UI,Sitki SE,Aylin Y,et al.The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulbar vessels:a 3-month clinical trial[J].Acta Ophthalmologica Scandinavica,2003,81(2):155-160.

[19]Liu XH,Zhong YS.Effect of drugs on ocular blood vascular system in glaucoma[J].Rec Adv Ophthalmol,2006(1):67-70.

[20]Reber F,Gersch U,Funk RW.Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter,decrease of extra-cellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture[J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2003,241(2):140-148.

收稿日期:2020-11-23;修回日期:2020-12-22

编辑/王朵梅