

Glucocorticoid Induced Glaucoma

Yunchuan Liu, Xiaonan Zhao, Jinghai Li

AIER Eye Hospital of Jinan, Jinan
Email: doctorliuyck@163.com

Received: Aug. 13th, 2013; revised: Sep. 16th, 2013; accepted: Oct. 2nd, 2013

Copyright © 2013 Yunchuan Liu et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2013 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Yunchuan Liu et al. All Copyright © 2013 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: The onset of glucocorticoid induced glaucoma (GIG) is hidden, and the progress of this disease is slow, so it can lead to severe visual impairment, which is similar to clinical manifestations of open-angle glaucoma. At the same time, it is often accompanied by myopia, so missed diagnosis or misdiagnosis is common. Due to the widespread use of the hormone drugs in clinical practice, the incidence of corticosteroid glaucoma increases. So the patient's intraocular pressure (IOP) should closely be observed in the process. Once patient's IOP increases, the drug should be stopped immediately to prevent the occurrence of glucocorticoid-induced glaucoma and damages to the visual function.

Keywords: Glucocorticoid; Open-Angle Glaucoma

糖皮质激素性青光眼

刘云川, 赵晓楠, 李镜海

济南爱尔眼科医院, 济南
Email: doctorliuyck@163.com

收稿日期: 2013年8月13日; 修回日期: 2013年9月16日; 录用日期: 2013年10月2日

摘要: 激素性青光眼发病隐蔽, 进展缓慢, 对视功能损害较严重, 类似开角型青光眼临床表现, 同时常伴有近视, 从而易被漏诊或误诊。由于目前激素药物在临床的广泛应用, 使糖皮质激素性青光眼发生率有所上升。所以在用药过程应密切观察病人的眼压, 一旦发现眼压升高, 需立即停药, 以防激素性青光眼发生及引起视功能损害。

关键词: 糖皮质激素; 开角型青光眼

1. 引言

糖皮质激素性青光眼又被称为激素性青光眼、皮质类固醇性青光眼, 即全身或局部使用糖皮质激素后引起眼压升高, 视野损害, 发生青光眼。自 Francois (1954)首次报道局部使用激素制剂引起眼压升高以来, 已越来越引起人们的重视, 许多学者通过大量的临床观察和实验研究, 对该病有了进一步的认识。

2. 遗传及流行病学

家族随访及人群研究提供的证据显示患者对糖皮质激素的反应由基因决定, 为常染色体单基因遗传机制, 且与决定激素反应和开角型青光眼的基因有密切联系。临床中可见原发性开角型青光眼(POAG)中激素高反应者阳性率高达 90%。Becker 等认为激素性青光眼与开角型青光眼由共同基因决定。隐性纯合子(gg)

与开角型青光眼有关；而杂合子(Ng)或基因携带者与糖皮质激素性青光眼有关。在激素反应上与正常人有区别。临床实践中亦可见长时间使用糖皮质激素而眼压一直保持正常者，说明存在个体差异。

除了 POAG 与糖皮质激素性青光眼存在密切关系外，糖尿病患者和高度近视对糖皮质激素呈高敏反应。

3. 糖皮质激素性青光眼的发病机制

目前的研究证明，糖皮质激素主要通过增加房水流出阻力使眼压升高。但其确切机制不清^[1]。以下分别介绍有关学科的研究内容。

3.1. 组织学

Johnson 通过光学、电子显微镜对糖皮质激素性青光眼患者的小梁网研究发现，长时间(数月至数年)全身或局部使用糖皮质激素后可引起小梁网超微结构改变，即一种类似基底膜的指纹样排列物质(FBM)出现于角巩膜小梁外侧部和邻管组织内侧，在接近 Schlemm 管内壁处仅可见少量 FBM 物质。该物质不同于 POAG 典型的衍生鞘斑，可能是糖皮质激素性青光眼的特征性改变。此外，紧靠 Schlemm 管内壁内皮细胞下可见致密的细微原纤维物质的异常堆积，而 POAG 仅见少量或不存在。上述组织学改变是否就是糖皮质激素性青光眼的特征性改变还不能肯定。

3.2. 生物化学、细胞生物学及分子生物学

早先 Francois 就曾指出：聚合状态的酸性粘多糖可影响其对水分吸收的容量，并因而改变引流房水空隙的大小，推测在糖皮质激素性青光眼中，糖皮质激素可稳定溶酶体膜，抑制溶酶体酶的活性，从而使聚合状态的粘多糖相应增加，使房水流出阻力增加。

糖皮质激素对小梁细胞骨架的影响近年来已越来越受到人们的重视。通过在培养的小梁细胞中加入各种糖皮质激素观察发现，部分小梁细胞(30%~70%)产生交叉连接肌动蛋白网(CLANs)^[2]。CLANs 仅在糖皮质激素诱导下在小梁细胞内生成，其他激素，其他眼组织不能产生。糖皮质激素去除后，CLANs 可逆。四氢考的松(tetrahydrocortisol, THF)可抑制 CLANs 形成，随着浓度的增加，抑制作用亦加强。糖皮质激

素可以降低小梁细胞的吞噬活性，原因之一与 CLANs 形成有关。稳定的 CLANs 可抑制细胞的吞噬活性。同时，糖皮质激素还可抑制小梁网细胞的移行、增生。其综合作用，导致小梁细胞清除房水内的细胞碎屑、色素颗粒及其他物质的作用下降，这些物质沉积堵塞了房水流出通道，致使眼压升高^[3]。

糖皮质激素对小梁细胞的作用存在受体介导。早期研究结果表明，小梁细胞内存在皮质类固醇受体，通过放射自显影技术对青光眼和正常人眼小梁细胞分析发现在小梁网、巩膜成纤维细胞和 Schlemm 管及血管内皮细胞核内可见氘标记的地塞米松定位，考虑是地塞米松与包浆内糖皮质激素受体结合后，继而转运至细胞核的结果。糖皮质激素可能是通过直接影响这些靶细胞的代谢来改变房水流出易度的。

许多学者还对外周血内的糖皮质激素及受体进行研究。发现在高血压与开角型青光眼患者血中，总的考的松水平低，而活性部分，游离考的松百分比高，提示存在下丘脑垂体肾上腺轴功能紊乱。在此基础上，外源性糖皮质激素的增加，可加重紊乱，在眼部表现为影响房水流出，眼压升高，这可能是全身应用糖皮质激素知识眼压升高的原因之一。

4. 激素反应

在正常人群中，Armaly 和 Becker 用 0.1%地塞米松点眼，每日 3 次，持续 4 至 6 周，发现人群中 64%~66%眼压无升高或升高<5 mmHg，称激素低反应者；29%~32%眼压升高在 6~15 mmHg 之间，称激素中度反应者；4%~5%眼压升高>15 mmHg，称为激素高反应者。不同的皮质类固醇所致的高血压反应也不同。Kitazawa 对激素高反应者使用不同种类、不同浓度的糖皮质激素点眼，每日 4 次，持续 4 周，观察发现糖皮质激素引起眼压升高由强至弱的顺序为：0.1%倍他米松、0.05%倍他米松、1.25%四氢氟羟泼尼松龙(tetrahydrotri-amcinolone)、0.02%倍他米松、0.1%氟米龙、1%甲羟松、0.01%倍他米松。而 0.25%四氢氟羟泼尼松龙和 0.05%及 0.01%氟米龙不引起明显的眼压升高。因而，提高用药浓度，增加用药频率，延长用药时间均可增加对激素中度和高度反应者眼压升高反应的强度。

Weinstock 等研究发现，PRK 术后应用碘必舒眼

药水 3 个月高眼压的发生多于 1 个月($P < 0.005$), 提示用药后 3 个月更应密切注意眼压变化。用药后 1 个月男性(16.64%)药物反应比女性(5.54%)明显($z = 53.51, P < 0.005$)高, 二组差异非常显著。糖皮质激素性高眼压的升压反应与屈光状态无明显关系, 低度近视组(小于 -2.90 D)与中度近视组(大于 -3.0 D)高眼压的发生率无显著差异。

5. 与原发性开角型青光眼的关系

原认为对糖皮质激素呈明显敏感“高反应者”的正常眼, 与原发性开角型青光眼患者一样, 对青光眼具有相似的隐性遗传基因的遗传特征, 高反应者对以后发展为青光眼的危险性大, 但后续的工作不支持此假说; 高反应者并未具有较高频率发展成开角型青光眼。一种解释为什么开角型青光眼中大量的“高反应者”, 可能是小梁网原有的状态所致。开角型青光眼的房水引流系统受累, 以及糖氨多糖的改变或者其他成分改变可能对已有房水引流阻塞的眼比正常眼有较明显作用。正常眼因糖皮质激素引起的少量小梁网阻塞可能仅影响小部分房水引流改变。

6. 糖皮质激素性青光眼的临床表现

糖皮质激素药物引起眼压升高与诸多因素有关。首先是患者的易感性, 其次为用药的剂型、剂量、用药频率及途径等。目前, 全身应用糖皮质激素引起该病较为少见, 局部使用包括点眼、结膜下注射、眼睑外用和鼻腔吸入激素类药物等引起眼压升高发生青光眼的频率较高。

糖皮质激素性青光眼主要发生于中、青年, 分急性和慢性两种。急性发作较少见, 可出现急性青光眼的症状, 表现为急性头痛、眼痛、球结膜混合性充血、球结膜水肿、虹视、瞳孔散大、眼压显著升高, 但房角镜检正常, 如为全身或双眼应用糖皮质激素, 则双眼的眼压升高, 如为单眼滴用, 则该眼的眼压升高。

慢性激素性青光眼与原发性开角型青光眼有许多相似之处^[4]。其临床表现随患者的年龄而不同。如果发生于婴幼儿, 可出现类似于先天性青光眼的表现, 角膜直径增大, 呈雾状水肿, 后弹力层断裂, 视乳头生理凹陷扩大^[5]。成年人表现为过去接受糖皮质激素治疗的正常眼压青光眼, 如: ①眼压升高。②宽

前房角且开放。③一般不充血, 无痛苦。④C 值下降。⑤眼压长期升高可有视野缺损, 视乳头凹陷扩大甚至视神经萎缩。⑥降眼压药物治疗有效。同时两者也有区别, 糖皮质激素性青光眼应用糖皮质激素前眼压正常, 早期停用糖皮质激素后有自愈倾向。

糖皮质激素性青光眼引起的视野损害取决于眼压升高的多少而非眼压的绝对值。在形态上表现为生理盲点向两极扩大、环形暗点、鼻侧阶梯, 严重者可出现等视线缩小、颞侧视岛、管状视野甚至视野消失。

7. 治疗

由于糖皮质激素性高眼压和青光眼的表现类似原发性开角型青光眼(患者多无症状), 因此激光表面切削术后必须密切监测眼压变化。值得注意的是, 屈光手术后角膜变薄及结构的改变会造成眼压测量值较真实眼压偏低。因此, 对这类患者进行青光眼排查时, 应常规进行角膜厚度测量, 并与其术前眼压值比较, 可以较为准确的估测实际眼压, 有助于减少误诊、漏诊率, 提高糖皮质激素性青光眼检出的效率和准确性。

1) 对眼压升高而又不能立即停用糖皮质激素类药物者, 选用对眼压影响较小的糖皮质激素药物。碘必舒和百力特激素作用强, 但容易引起高眼压。0.1% FML 对眼压影响较小。或改用非甾体类抗炎药。

2) 减少糖皮质激素滴眼次数: 治疗有效率为 91.6%。

3) 抗青光眼药物运用: 一旦发现眼压较术前眼压升高, 或 >2.933 kPa, 就应减少激素用药次数或降低药物浓度, 同时加用 β -受体阻断剂 0.5%噻吗心胺 1 周或 2 周至眼压恢复正常。如果眼压 >4.0 kPa, 立即停用激素^[6], 除加用噻吗心胺外尚应口服醋氮酰胺, 1~2 周后眼压亦多可降至正常。对滴眼用糖皮质激素类药物尽快减量到停药, 急性发病者还需加用高渗剂。

4) 手术治疗的问题: 对于是否采取滤过性手术, 要多观察一段时间, 因为大多数患者停用糖皮质激素后, 高眼压可缓解或降至正常眼压水平。我们曾遇到一位糖皮质激素性青光眼患者, 用降眼压药物控制眼压近半年后停药, 眼压才恢复正常。这可以说明, 皮质激素性青光眼患者房水排出的通道没有造成永久

性的损害^[7]，长期高眼压的患者，眼压也可以恢复正常。

8. 预防

首先注意不要滥用糖皮质激素类药物，特别是对原发性开角型青光眼患者及其子女，高度近视眼，以及对糖皮质激素呈高敏反应者，更应慎重。对于病情需要者，在使用糖皮质激素的同时，注意观察眼压，并选用对眼压影响较小的糖皮质激素类药物，以防止发生糖皮质激素性青光眼。对初始眼压较高，房水流畅系数低的患者最好不做准分子激光表面切削手术，以避免术后长期局部滴糖皮质激素引起糖皮质激素性青光眼，对要求治疗近视的患者，如符合 LASIK 手术指征，最好进行 LASIK 手术治疗。

参考文献 (References)

- [1] Yamamoto, Y., Komatsu, T., Koura, Y., et al. (2008) Intraocular pressure elevation after intravitreal or posterior sub-Tenon triamcinolone injection. *Canadian Journal of Ophthalmology*, **43**, 42-47.
- [2] Cao, J. and Zhang, D.X. (2007) Effects of low dose of latrunculin-A on actin cytoskeleton and extracellular matrix protein TSP-1 in dexamethasone induced bovine TMCs. *Chinese Ophthalmic Research*, **25**, 502-505.
- [3] Zhang, X., Ognibene, C.M., Clark, A.F. and Yorio, T. (2007) Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. *Experimental Eye Research*, **84**, 275-284.
- [4] Gerzenstein, S.M., Pletcher, M.T., Cervino, A.C., et al. (2008) Glucocorticoid receptor polymorphisms and intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Genetics*, **29**, 166-170.
- [5] 冯柯红, 范莲, 龚宇 (2012) 小儿糖皮质激素性高眼压和青光眼 46 例临床分析. *国际眼科杂志*, **2**, 337-338.
- [6] 晁明伦, 王红民 (2007) LASIK 术后激素性青光眼临床分析. *医药论坛杂志*, **22**, 66-68.
- [7] 刁慧杰, 王凤华, 姚丽岩 (2011) 眼局部应用激素引起眼压升高的研究现状. *牡丹江医学院学报*, **2**, 85-86.