

# 原发性先天性青光眼研究进展

于琼

安徽省蚌埠市第二人民医院眼科, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2022年2月27日; 录用日期: 2022年3月12日; 发布日期: 2022年3月29日

## 摘要

青光眼, 作为一种致盲性眼病, 具有发病率高涉及地区广的特点。很大程度上剥夺了患者的视觉健康及质量。临床观察发现, 大部分青光眼患者具有起病急、病情进展迅速的特点, 发病者往往因为未及时有效的降低眼压, 严重损伤了视神经且难以恢复, 部分患者最终走向失明的结局。近年来, 原发性先天性青光眼作为损害婴幼儿视力的第一大原因, 越来越受到临床医师广泛关注, 治疗方法也日趋成熟, 及时有效地干预大大挽救了婴幼儿视力, 提高了患儿生活质量。本文就原发性先天性青光眼的研究现状进展做一综述。

## 关键词

原发性先天性青光眼, 发病原因, 治疗

# Research Progress of Primary Congenital Glaucoma (PCG)

Qiong Yu

Department of Ophthalmology, The Second People's Hospital of Bengbu City, Bengbu Anhui

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 12<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Glaucoma, as a blinding eye disease, has the characteristics of high incidence and wide coverage. It deprives the patient of visual health and quality to a large extent. Clinical observation found that the majority of glaucoma patients have the characteristics of acute onset and rapid progress of the disease. The optic nerve is seriously damaged and difficult to recover due to the failure of timely and effective reduction of IOP, and some patients eventually go blind. In recent years, primary congenital glaucoma, as the first cause of visual impairment in infants, has attracted more and more attention from clinicians, and treatment methods are becoming increasingly mature. Timely

and effective intervention has greatly saved infants' visual acuity and improved their quality of life. This article reviews the research progress of primary congenital glaucoma.

## Keywords

### Primary Congenital Glaucoma, Causes, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

研究者发现, 患儿在胚胎时期, 在致病因素的作用(环境因素、先天遗传因素)下, 胎儿前房角由于发育进程出现异常, 干扰了小梁网-Schlemm 管系统的房水引流, 引流不畅的房水直接造成眼压升高, 大多数该病患儿在出生时就已表现出典型的青光眼症状。临床调查发现, 原发性先天性青光眼患者中, 约有 60% 在出生后 6 个月内、80% 在一岁以内出现症状, 少数在 1 岁以后出现临床症状。婴幼儿眼球壁较薄, 在高眼压的作用下容易扩张, 扩张的眼球不仅会导致晶状体脱位, 虹膜震颤, 视乳头凹陷以及萎缩, 后期甚至可能并发前房出血以及眼球破裂, 萎缩, 除此之外, Saltzmann, Essuman, Mandal [1] 经过多年调查随访发现, 原发性先天性青光眼患儿早期即出现角膜混浊, 随着病情迅速进展, 角膜混浊也迅速加重, 部分原发性先天性青光眼患者最终需要角膜移植手术保留视力[2]。因此, 原发性先天性青光眼作为一种致盲性眼病, 不仅极大剥夺了患儿视力, 更给患儿以及家庭带来巨大痛苦。近年来, 关于原发性青光眼发病原因、治疗手段以及预防措施的研究引起了眼科医师的广泛关注。

## 2. 原发性先天性青光眼发病原因

### 2.1. 基因突变学说

临床研究表明, 大部分原发性先天性青光眼呈现散在发病的特征, Gencik, Gencikova, Gerinec [3] 等学者认为, 该病虽然呈现隐形遗传特征, 但并非典型常染色体隐形遗传, 其遗传方式更为复杂。临床上今年研究表明该病发病机制很可能与基因突变有关。

1) *CYP11B1* 基因: Suh, Kee 等[4]研究发现绝大多数家族遗传病例和少量散发病例中存在 *CYP11B1* 基因的突变。Sarfaraizi, Stoilov, Schenkman 等学者[5]也通过实验论证出, *CYP11B1* 在眼球结构中大量表达并且参与了整个眼球结构的发育阶段。基因突变造成的异常表达, Anderson [6]和 Tawara, Inomata [7]认为很大程度上影响了小梁网的发育成熟, 造成房水流出障碍, 最终形成该疾病。该病具有前葡萄膜系统嵌顿(虹膜以及睫状体前部)、小梁网不同程度增厚、Schlemm 管内皮液泡的减少以及 Schlemm 发育不良等特点。

2) *P-A* 基因: 除了 *CYP11B1* 基因之外, *P-A* 基因近年来也受到眼科学者的广泛关注。国内部分学者[8]致力于对 *P-A* 基因的研究, 应用全外显子测序法并且经过 Sanger 测序验证, 证实了 *P-A* 基因的表达对于小梁网生长发育阶段的重要影响, 为 *P-A* 基因突变可能为原发性先天性青光眼的致病因素提供有力佐证。

3) *LTBP2* 基因: 宋娜[9]研究团队针对散发性病例以及病例家系的研究发现, *LTBP2* 基因突变参与先天性青光眼发病。

## 2.2. 病毒感染学说

研究者发现,患儿在胚胎时期,在致病因素的作用(环境因素、先天遗传因素)下,胎儿前房角由于发育进程出现异常,干扰了小梁网-Schlemm管系统的房水引流,引流不畅的房水直接造成眼压升高,大多数该患儿在出生时就已表现出典型的青光眼症状。近年来一些针对原发性先天性青光眼发病机制的研究显示,部分青光眼患者的房水中检测到一定数量的疱疹病毒,表明病毒感染可能是原发性先天性青光眼的发病因素之一。Fernandes [10]学者调查得出,大部分亚洲国家疱疹病毒人群感染率较高。冯丽丽等人[11]也论证了疱疹病毒感染可能与PCG的发生存在相关性。

## 3. 治疗

### 3.1. 药物治疗

1) 肾上腺素受体阻滞剂: Chang, Ong, Bunce *et al.* [12]通过多年临床跟踪随访研究,发现肾上腺素受体阻滞剂因为全身并发症较少(偶发的心动过缓和支气管痉挛)、局部反应轻微(包括一过性的结膜充血、烧灼感、异物感以及畏光等),对于低龄患者来说更为安全,广泛应用与原发性先天性青光眼患者中。Ho, Walton [13]认为其中代表药物是噻吗洛尔,临床观察发现在原发性先天性青光眼的治疗过程中,合理使用低浓度噻吗洛尔对于病情的缓解有明显益处。

2) 碳酸酐酶抑制剂: Larsson, Alm [14]研究认为局部碳酸酐酶抑制剂如多佐胺(dorzolamide)和布林佐胺(brinzolamide)在降低眼压方面具有显著效果。除此之外,Wayman, Larsson, Maus *et al.* [15]研究认为碳酸酐酶抑制剂和 $\beta$ 受体阻滞剂如果同时使用,可使其抑制房水产生作用显著加强,更好的控制病情。除此之外,Ho, Walton [13]研究表明还研究得出口服碳酸酐酶抑制剂在降低眼压方面同样效果显著,但是会产生例如肾脏毒性等副作用,在临床使用时应该注意剂量以及进行患者随访,一旦出现明显副作用时应及时调整剂量以及用药疗程。

3)  $\alpha$ 受体激动剂: 溴莫尼定作为一种选择性 $\alpha$ 受体激动剂,不同于其他降眼压药物,不仅可以抑制房水生成,并且可以增加葡萄膜巩膜途径房水外流,具有双重降低眼压作用[16]。降低眼压的同时,关于其副作用的报道也屡见不鲜。溴莫尼定的药物毒性主要体现在神经系统,Carlsen, Zabriskie, Kwon *et al.* [17]致力于关注报道溴莫尼定在儿童中引起的不良反应,经调查发现,主要表现为心动过缓、低血压等,甚至有少部分儿童用药后出现呼吸暂停和反应迟钝,应引起眼科医师足够重视。

4) 前列腺素(prostaglandin, PG)衍生物: 临床使用最广泛的有拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素等。其中拉坦前列素增加葡萄膜巩膜引流途径显著,在降低眼压方面效果不可替代。并且药物副作用少,在儿童期青光眼中的应用较为广泛。Uva, Avitabile, Reibaldi *et al.* [18]也论证了拉坦前列素对原发性先天性青光眼患者的有效性。除此之外,Traynor [19]研究得出他氟前列素眼药水也可以用于青光眼治疗,但目前为止临床使用较少。

### 3.2. 手术治疗

临床研究发现,在原发性先天性青光眼的治疗中,单一应用抗青光眼药物无法解决根本问题,药物治疗联合手术是目前最佳治疗方法。Hoffmann [20]在关于儿童青光眼手术的长期随访过程中发现,对于原发性先天性青光眼患儿来说,及时有效地手术可以有效控制眼压,延缓视神经萎缩,从而挽救视力,达到最佳预后。Uva [18]认为小梁切开术在临床上的应用较多,以及成为治疗原发性婴幼儿型青光眼的主要术式。近年来,随着眼外科技术的不断发展,小梁切开联合小梁切除术取得重大突破,在术后眼压控制方面取得显著效果。

1) 原发性 CTT (小梁切开 - 小梁切除联合): Mandal 等人[21]发现原发性 CTT(小梁切开 - 小梁切除联合)能够安全地用于控制眼压, 从而有效延缓患儿视神经萎缩。眼压是影响原发性先天性青光眼患儿手术结局的堵路因素, 术后长期眼压控制良好的患儿, 视神经萎缩速率大大降低, 在较长时期内保持了理想视力。

2) MAT: (微导管辅助小梁切开术): 随着眼外科技术设备的不断先进, 近年来 MAT: (微导管辅助小梁切开术)得到广泛应用于临床并取得满意疗效。Wagdy 等[22]将原发性先天性青光眼患儿分为两组, 一组采用传统小梁切开联合小梁切除术, 另外一组采用 MAT: (微导管辅助小梁切开术), 术后不同时间点随访显示, MAT: (微导管辅助小梁切开术)成功率均较高, 证明了该种手术方式在临床应用的价值。国内学者研究也证实了 MAT: (微导管辅助小梁切开术)手术成功率较传统手术方式更高。MAT: (微导管辅助小梁切开术)虽然具有较高的手术成功率, 但仍然具有自身局限性。Elwchidy [23]等人研究发现, 部分原发性先天性青光眼患儿存在管腔发育不良的情况, 手术过程中可能会出现穿引不畅甚至穿引迷路, 必要时需要黏弹剂辅助扩张管腔或临近区域管腔再切开, 甚至小梁网切开处理。

3) 外路小梁切开联合小梁切除、虹膜周切手术 NPTST: 近年来, 部分眼科医师为原发性先天性青光眼患儿采用 NPTST, 取得了令人满意的疗效。Na-kane 等人[24]通过对采用 NPTST 的患儿进行回顾性分析, 发现该类患儿术后眼压均得到有效控制, 术后部分患者角膜横径略有减少, 且术后并发症概率较低, 安全性高。这项研究证明, NPTST 对原发性先天性青光眼来说是一种安全有效的术方式。Mendes 等[25]的研究也证实了该手术方式的有效性。除了对于眼压的控制较为理想, NPTST 还具有缩小 C/D 比值的作用。Alharkan 等[26]眼科学者致力于关于原发性先天性青光眼术后 C/D 比值方向的研究, 经过术后随访发现, 部分患儿完成 NPTST 手术后, C/D 比值缩小。目前研究认为, 术后 C/D 比值缩小是因为眼压得到有效控制后, 通过眼内组织弹性回缩, 其中的神经胶质细胞再生所致。

## 4. 前景展望

### 4.1. 产前筛查

随着生活水平的不断提高, 产前筛在预防疾病中的重要性越来越受到关注。在日常产前筛查中, 宋宴鹏等学者[27]发现一例特殊病例。本例于孕 23 周 + 6 引产, 娩出一女性死胎, 体重 650 g, 诊断可疑先天性青光合并左侧拇指轴前多指畸形。胎儿染色体及全外显子测序均未见异常。且该孕妇孕早期无上呼吸道感染病史、无服用妊娠期禁忌药物史、无放射线接触史。唯一值得关注的是, 孕 23 周 + 2 产前常规超声筛查, 发现胎儿室间隔缺损, 宽约 2.5 mm; 左、右眼球前后径分别为 18.57 和 17.26 mm, 横径分别为 18.21 和 17.22 mm, 均大于同孕周胎儿相应眼球测量值; 动态观察双侧眼睑呈睁眼状态, 角膜暴露于羊水中。此病例提示, 当产前超声发现胎儿单眼、双眼大眼畸形时, 应考虑先天性青光眼的可能, 应作为日后产前筛查的重点, 对于原发性先天性青光眼的预防具有积极的指导作用。

### 4.2. 婴幼儿眼病筛查

婴幼儿由于年纪幼小, 对高眼压所造成的疼痛耐受度极差, 所以相较于成年的青光眼患者, 先天性青光眼患儿所承受的痛苦更大。此外, 高眼压对于婴幼儿视神经损伤程度更为严重, 且该种损伤为不可逆损伤, 极大影响了患儿的视力甚至致盲。由于地区教育水平限制, 先天性青光眼患儿早期容易发生误诊, 未有进行及时有效的控制眼压以及保护视神经, 最终错过患儿视功能挽救的最佳时机。因此, 加强对于 PCG 的科普教育, 促进早期发现和诊疗, 对于挽救患儿的残余视力, 避免致盲结局具有重大意义。杨海霞等人通过对当地婴幼儿眼病筛查工作进行总结分析发现先天性青光眼患儿发病率逐年增高, 说明



小儿眼病筛查工作的必要性,也说明了系统连贯的筛查对于避免婴幼儿盲的发生具有重大指导意义,应作为今后防盲工程的重点。

## 5. 总结

原发性先天性青光眼作为一种致盲性眼病,已成为严重威胁婴幼儿视力的一大疾病。原发性先天性青光眼不仅给患儿以及家属带来极大的经济负担,更对患儿身心健康的发展带来极大不利影响。近年来,针对原发性青光眼的研究逐渐成为眼科医师的关注焦点。在临床工作中,药物治疗一直是原发性先天性青光眼的治疗基础,在此基础上,及时有效的手术治疗更能够及时将患儿眼压控制在安全范围内,从而延缓视神经不可逆性萎缩,挽救患儿视力。随着眼科显微手术技术的不断提高,手术方式的成功率也逐年提高。在疾病的预防方面,系统连贯的产前筛查以及婴幼儿眼底病筛查可以有助于该疾病的早期诊断,对于诊疗、预后具有一定的辅助作用。

## 参考文献

- [1] Saltzmann, R.M., Reinecke, S., Lin, X., Cavanagh, H.D. and Whitson, J. (2012) Long-Term Outcomes of Apseudo 360 Degree Trabeculotomy *ab externo* Technique for Congenital Glaucoma at Children's Medical Center. *Clinical Ophthalmology*, **6**, 689-698 <https://doi.org/10.2147/OPHT.S29898>
- [2] Kim, Y.J., Jeoung, J.W., Kim, M.K., Park, K.H., Yuy, S. and Oh, J.Y. (2018) Clinical Features and Outcome of Corneal Opacity Associated with Congenital Glaucoma. *BMC Ophthalmology*, **18**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0865-4>
- [3] Gencik, A., Gencikova, A. and Gerinec, A. (1980) Genetic-Heterogeneity of Congenital Glaucoma. *Clinical Genetics*, **17**, 241-248. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1980.tb00142.x>
- [4] Suh, W. and Kee, C. (2012) A Clinical and Molecular Genetics Study of Primary Congenital Glaucoma in South Korea. *British Journal of Ophthalmology*, **96**, Article No. 1372. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301517>
- [5] Sarfarazi, M., Stoilov, I. and Schenkman, J.B. (2003) Genetics and Biochemistry of Primary Congenital Glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America*, **16**, 543-554. [https://doi.org/10.1016/S0896-1549\(03\)00062-2](https://doi.org/10.1016/S0896-1549(03)00062-2)
- [6] Anderson, D.R. (1981) The Development of the Trabecular Meshwork and Its Abnormality in Primary Infantile Glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, **79**, 458-485.
- [7] Tawara, A. and Inomata, H. (1981) Developmental Immaturity of the Trabecular Meshwork in Congenital Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, **92**, 508-525. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(81\)90644-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(81)90644-9)
- [8] 凌晨. P-A 基因在原发性先天性青光眼中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 电子科技大学, 2020.
- [9] 宋娜. 先天性青光眼患者 CYP1B1 及 LTBP2 基因突变筛查的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [10] Fernandes, N.D. and Badri, T. (2018) Herpes, Simplex, Congenital. StatPearls, Treasure Island. <http://europepmc.org/article/MED/29939674>
- [11] 冯丽丽, 王晓蕾, 王朱健, 曹文俊, 陈雪莉. 先天性青光眼患儿房水及血清疱疹病毒抗体检测分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2018, 18(5): 325-328.
- [12] Chang, L., Ong, E.L., Bunce, C., Brookes, J., Papadopoulos, M. and Khaw, P.T. (2013) A Review of the Medical Treatment of Pediatric Glaucomas at Moorfields Eye Hospital. *Journal of Glaucoma*, **22**, 601-607. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31824d1e2f>
- [13] Ho, C.L. and Walton, D.S. (2004) Primary Congenital Glaucoma: 2004 Update. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, **41**, 271-288. <https://doi.org/10.3928/01913913-20040901-11>
- [14] Larsson, L.I. and Alm, A. (1998) Aqueous Humor Flow in Human Eyes Treated with Dorzolamide and Different Doses of Acetazolamide. *Archives of Ophthalmology*, **116**, 19-24. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.1.19>
- [15] Wayman, L.L., Larsson, L.I., Maus, T.L. and Brubaker, R.F. (1998) Additive Effect of Dorzolamide on Aqueous Humor Flow in Patients Receiving Long-Term Treatment with Timolol. *Archives of Ophthalmology*, **116**, 1438-1440. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.11.1438>
- [16] Toris, C.B., Gleason, M.L., Camras, C.B. and Yablonski, M.E. (1995) Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. *Archives of Ophthalmology*, **113**, 1514-1517. <https://doi.org/10.1001/archophth.1995.01100120044006>
- [17] Carlsen, J.O., Zabriskie, N.A., Kwon, Y.H., Barbe, M.E. and Scott, W.E. (1999) Apparent Central Nervous System

- Depression in Infants after the Use of Topical Brimonidine. *American Journal of Ophthalmology*, **128**, 255-256. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00083-5)
- [18] Uva, M.G., Avitabile, T., Reibaldi, M., Bucolo, C., Drago, F., Quaranta, L., *et al.* (2014) Long-Term Efficacy of Latanoprost in Primary Congenital Glaucoma. *Eye*, **28**, 53-57. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.232>
- [19] Traynor, K. (2012) FDA Approves Glaucoma Treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **69**, 446. <https://doi.org/10.2146/news120018>
- [20] Hoffmann, E.M., Aghayeva, F., Schuster, A.K., Pfeiffer, N., Karsten, M., Schweiger, S., *et al.* (2021) Results of Childhood Glaucoma Surgery over a Long-Term Period. *Acta Ophthalmologica*, **100**, e448-e454. <https://doi.org/10.1111/aos.14985>
- [21] Mandal, A.K., Gothwal, V.K., Bagga, H., Nutheti, R. and Mansoori, T. (2003) Outcome of Surgery on Infants Younger than 1 Month with Congenital Glaucoma. *Ophthalmology*, **110**, 1909-1915. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00671-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00671-7)
- [22] Wagdy, F.M. (2020) *Ab Externo* 240-Degree Trabeculotomy versus Trabeculotomy-Trabeculectomy in Primary Congenital Glaucoma. *International Ophthalmology*, **40**, 2699-2706. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01453-x>
- [23] Elwchidy, A.S., Haggas, S.M., Bayoum, I.N., Abdelghafar, A.E. and Badawi, A.E. (2020) Five-Year Results of Viscotrabeculotomy versus Conventional Trabeculotomy in Primary Congenital Glaucoma: A Randomized Controlled Study. *European Journal of Ophthalmology*, **31**, 786-795. <https://doi.org/10.1177/1120672120922453>
- [24] Nakane, T., Kousuke, N., Sonoko, H., Yuko, K., Sato, H., Kubota, T., *et al.* (2013) Subtelomere Deletion with Congenital Glaucoma, Severe Mental Retardation, and Growth Impairment. *Pediatrics International*, **55**, 376-381. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03729.x>
- [25] Mendes, M.H., Betinjane, A.J. and Quiroga, V.A. (2013) Correlations between Different Tonometries and Ocular Biometric Parameters in Patients with Primary Congenital Glaucoma. *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia*, **76**, 354-356. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492013000600007>
- [26] Alharkan, D.H. and Khan, A.O. (2013) Markedly Asymmetric Buphthalmos but without Anisometropia in a Girl with Primary Congenital Glaucoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, **17**, 533-534. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2013.04.009>
- [27] 宋宴鹏, 毕华婷, 于海燕, 王铁柱. 可疑先天性青光眼胎儿一例[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 549-551.