

Ex-PRESS 引流器植入术与鼠神经生长因子联合治疗青光眼的效果及机制

王晶晶, 龚一波*

(陕西省汉中市中心医院眼科, 陕西 汉中 723000)

摘要: 青光眼常引发患者失明,为了探究合适的治疗方案,将80例青光眼患者分别应用Ex-PRESS引流器植入术(对照组)和Ex-PRESS引流器植入术加用鼠神经生长因子(观察组)治疗。结果显示,两组手术成功率和并发症发生率无统计学差异;手术后1个月,与对照组比较,观察组视力、视野缺损值改善情况优良,上下侧视网膜神经纤维层厚度改善情况较好(P 均 <0.05);血清内皮素-1、热休克蛋白27抗体较低,另外,两组眼压无统计学差异。结果说明,鼠神经生长因子联合Ex-PRESS引流器植入术是一种可靠的治疗方案。

关键词: Ex-PRESS引流器植入术; 鼠神经生长因子; 原发性开角型青光眼; 内皮素-1; 热休克蛋白27

中图分类号:R775.2

文献标识码:A

青光眼是导致不可逆转的视力障碍的主要原因,预计到2020年,全球将有超过1000万人因青光眼而致盲^[1]。药物治疗对于早期青光眼患者是有效的,然而我国患者多于出现症状的中晚期才前来就诊,手术仍是主要的治疗手段,而Ex-PRESS引流器植入术是近年传入我国的新型术式,同小梁切除术及Ahmed青光眼引流阀相比较也具有独特的优势^[2]。鼠神经生长因子可改善神经髓鞘的肿胀现象,可保护术后青光眼患者的视神经^[3]。为此,本室就鼠神经生长因子联合Ex-PRESS引流器植入术治疗青光眼效果进行了探究。由于血清内皮素-1(endothelin-1,ET-1)可以通过影响血管的舒张而影响视神经细胞的状态,热休克蛋白27(heat shock protein 27,HSP-27)抗体可通过与HSP-27抗原相结合形成免疫复合物而介导视神经细胞的凋亡^[4],因此,进一步探讨对血清ET-1及HSP-27抗体的表达水平是否与鼠神经生长因子作用机制有关,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月至2018年4月来本院预进行

手术治疗的80例青光眼患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组40例。观察组中男25例,女15例;年龄38~62岁,已经因该病而进行过一次手术治疗的患者为17例。对照组中男23例,女17例;年龄35~61岁;已经因该病而进行过一次手术治疗的患者为19例。两组性别、年龄、既往手术的比较无统计学差异($\chi^2=0.213, P=0.648; t=0.716, P=0.476; \chi^2=0.202, P=0.653$)。本研究已经本院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:房角镜检查结果显示为开角型青光眼,且患者均为原发性;药物治疗效果欠佳,符合手术适应症;签署知情同意书;可配合治疗。**排除标准:**闭角型青光眼;精神异常者;继发性青光眼患者;合并眼部其他疾病或者严重的感染及代谢性疾病;临床资料不完整;对本研究药物过敏;有药物或者酒精依赖病史;恶病质患者;存在重要脏器的功能障碍;妊娠或者哺乳期女性。

1.3 治疗方案

对照组:术前3天给予妥布霉素滴眼液(0.3%,批准文号:国药准字H20093982,生产厂家:长春迪瑞制药有限公司)2滴/次,3次/日,同时给与降低眼压药物应用使患者眼压控制在28 mmHg以下。术前1h给予硝酸毛果芸香碱滴眼液(5 mL:25 mg,批准文号:国药准字H20058062,生产厂家:安徽省双科药业有限公司)滴术眼,1滴/

次,每隔 10 min 一次,共 4 次。球后麻醉后轻轻按摩眼球,在上穹窿部造一结膜瓣,角膜缘造一巩膜瓣,其厚度约为巩膜的一半。将事先浸泡于 0.2 g/L 丝裂霉素(生产厂家:海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H19999025)稀释液中的棉片取出置于结、巩膜瓣之间,随后采用生理盐水冲洗。在角膜缘外侧行前房穿刺,注入粘弹剂,巩膜下方行切口,在与虹膜相平行的方向,把 Ex-PRESS 引流器植入穿刺切口,最终植入前房。可根据患者眼压的大小选择合适型号的引流器。缝合巩膜瓣和结膜瓣切口,并且将妥布霉素地塞米松眼膏(3 g,批准文号:国药准字 H20020496,生产厂家:齐鲁制药有限公司)涂于患者结膜囊中。术后给予抗生素静脉滴注,同时给予妥布霉素地塞米松滴眼液及普拉洛芬滴眼液(0.1%,批准文号:国药准字 H20093827,生产厂家:山东海山药业有限公司)应用,1 滴/次,4 次/日。观察组:手术方式同上,在患者术后给予注射用鼠神经生长因子(30 μg ,批准文号:国药准字 S20060023,生产厂家:舒泰神(北京)生物制药股份有限公司)加 2 mL 生理盐水溶解后肌肉注射,30 μg /次,1 次/天,疗程为 4 周。

1.4 检测指标

1.4.1 手术疗效 术后对患者手术疗效进行判定:患者术后可以在或者不在降眼压药物的作用下使眼压控制在 6~21 mmHg 即认为手术成功;将未能成功置入引流器或者即使在药物作用下患者眼压仍不能控制在上述范围及出现严重并发症定义为手术未成功。

1.4.2 眼压、视力、视野缺损值、及视网膜神经纤维层厚度 分别在手术前、手术后 1 个月对患者上述指标进行测定。采用日本拓普康 CT-80 非接触式眼压计对患者眼压进行检测;使患者居于暗室 10 min,应用康华瑞明全自动电脑视野计 APS-60 对患者术眼在上、下、颞、鼻四个象限中光敏感度下降值即视野缺损值进行测量;先采用托吡卡胺滴眼液(批准文号:国药准字 H53020396,生产厂家:昆明振华制药厂有限公司)散瞳,应用北京拓普康医疗器械有限公司所生产的 3D OCT-2000 光学相干断层扫描仪对患者上、下、颞、鼻四个象限的视网膜神经纤维层厚度进行测定。

1.4.3 血清 ET-1、HSP27 抗体水平 分别在手术前、手术后 1 个月取患者空腹肘静脉血约 10 mL 左右,于 3 000 r/min 条件下,离心 10 min,转移上清液,

-20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下保存待检。分别采用上海纪宁实业有限公司及生工生物工程股份有限公司所提供的 ELISA 试剂盒测定血清 ET-1、HSP27 抗体水平。

1.4.4 安全性分析 记录所有患者在手术中及手术后 1 个月的观察期间所发生的各种不良反应,并进行对症处理。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 处理所收集数据,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组手术疗效比较

观察组有 2 例(5%)患者因隐瞒病情导致手术失败;对照组所有患者手术均成功,两组手术成功率的比较无统计学差异($\chi^2 = 0.514$, $P = 0.474$)。

2.2 两组手术前后眼压、视力、视野缺损值及视网膜神经纤维层厚度比较

手术前,两组眼压、视力、视野缺损值及视网膜神经纤维层厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);手术后 1 个月,两组眼压、视力、视野缺损值均较手术前有所改善,观察组视力、视野缺损值改善情况优于对照组($P < 0.05$),两组眼压的比较无统计学差异($P > 0.05$)。手术前后对照组视网膜神经纤维层厚度无明显变化,手术后 1 个月,观察组上下侧视网膜神经纤维层厚度较手术前有所改善且高于对照组($P < 0.05$),观察组鼻颞侧视网膜神经纤维层厚度与手术前相比无明显变化且同对照组相比无统计学差异($P > 0.05$),详见表 1。

2.3 两组血清 ET-1、HSP27 抗体水平比较

手术前,两组血清 ET-1、HSP27 抗体水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);手术后 1 个月,两组上述指标均较手术前有所改善,且观察组上述指标改善情况优于对照组($P < 0.05$),详见表 2。

2.4 安全性分析

观察期间,观察组有 2 例患者出现前房出血,3 例患者出现低眼压;对照组有 1 例患者出现低眼压,1 例出现浅前房,1 例出现低眼压。观察组并发症发生率(12.50%)与对照组(7.50%)相比无统计学差异($\chi^2 = 0.143$, $P = 0.709$)。前房出血患者未行特殊处理,后出血均自行吸收;浅前房经散瞳处理后恢复;低眼压患者均为早期低眼压,后自行恢复。

表1 两组手术前后眼压、视力、视野缺损值及视网膜神经纤维层厚度比较

组别	术前				术后1个月			
	眼压(mmHg)		视力		眼压(mmHg)		视力	
观察组	37.29±3.20		0.37±0.05		15.73±2.55 ^a		0.50±0.06 ^a	
对照组	36.95±3.14		0.36±0.07		16.61±3.02 ^a		0.46±0.11 ^a	
<i>t</i>	0.480		0.735		1.408		2.019	
<i>P</i>	0.633		0.465		0.163		0.048	

组别	术前视野缺损值(dB)				术后1个月视野缺损值(dB)			
	上	下	颞	鼻	上	下	颞	鼻
观察组	6.42±0.73	5.85±0.56	8.37±0.79	7.25±0.81	5.51±0.47 ^a	5.12±0.43 ^a	7.22±0.58 ^a	6.17±0.82 ^a
对照组	6.33±0.52	5.94±0.57	8.25±0.84	7.38±0.60	5.83±0.36 ^a	5.40±0.39 ^a	7.68±1.13 ^a	6.65±0.53 ^a
<i>t</i>	0.635	0.712	0.658	0.816	3.419	3.051	2.290	3.109
<i>P</i>	0.527	0.478	0.512	0.417	0.001	0.003	0.026	0.003

组别	术前视网膜神经纤维层厚度(I/μm)				术后1个月视网膜神经纤维层厚度(I/μm)			
	上	下	颞	鼻	上	下	颞	鼻
观察组	91.28±9.60	92.33±10.17	75.28±6.34	70.29±7.57	97.54±10.72 ^a	99.86±8.39 ^a	76.96±11.53	72.34±6.89
对照组	90.77±10.54	93.85±10.36	77.45±5.94	71.32±8.86	91.49±8.86	94.63±9.15	75.33±6.19	73.20±9.23
<i>t</i>	0.226	0.662	1.580	0.559	2.751	2.664	0.788	0.472
<i>P</i>	0.822	0.510	0.118	0.578	0.007	0.009	0.434	0.638

与治疗前相比,^a*P*<0.05(*n*=40)

表2 两组血清 ET-1、HSP27 抗体水平比较

组别	术前		术后1个月	
	ET-1(ng/L)	HSP27 抗体(μg/mL)	ET-1(ng/L)	HSP27 抗体(μg/mL)
观察组	76.39±8.44	2.33±0.15	50.94±5.27 ^a	1.84±0.10 ^a
对照组	77.56±10.25	2.38±0.16	62.35±6.78 ^a	2.01±0.05 ^a
<i>t</i>	0.557	1.442	8.404	9.617
<i>P</i>	0.579	0.153	0.000	0.000

与治疗前相比,^a*P*<0.05(*n*=40)

3 讨 论

原发性开角型青光眼是青光眼常见种类,早期临床症状不明显而容易被人忽视,接诊时可发现多数患者视力已发生不可逆转的损伤^[5]。复合式小梁切除术是应用广泛的手术方式,然而并发症较多^[6]。Ex-PRESS 引流器植入术降眼压原理与其相同,且无需切除虹膜及其他组织,出血量少^[7]。青光眼患者多伴有视神经的损伤,近年来,人们也逐渐重视术后对视神经的保护。研究表明^[8],使用神经生长因子凝胶的患者在视力等的改善情况均较未使用者好。为此,本研究探索了 Ex-PRESS 引流器植入术联合鼠神经生长因子的效果。

本研究中两组手术成功率无差异。手术后1个月,观察组视力、视野缺损值、上下侧视网膜神经纤维层厚度改善情况优于对照组,两组眼压则无差异。Dib Bustros Y 等^[9]认为,Ex-PRESS 引流器可在巩膜瓣下引流房水并形成滤过泡,该引流术可以作为小梁切除的替代术式。Ex-PRESS 引流器与组织的相容性较好,主要是通过前房中积聚的房水引流至巩膜内间隙,从而达到降低眼内压、改善视力及控制视野缺损的治疗目的,且不容易滑脱,手术切除组织相对较少,术中出血等并发症也因此有所减少^[10]。因而两组患者术后并发症都不高的现象。鼠神经生长因子既有助于促进神经细胞轴、树突的发育,保护神经元,同时对于胶质细胞的生长和受损神经细胞的修复都有一定的作用^[11]。为此,观察组以上指标改善情况更好。

血清 ET-1 与血管内皮功能障碍有关,并有可能参与原发性开角型青光眼的发生发展^[12]。Reinehr S 等^[13]指出,免疫可以对视网膜内层细胞产生影响,而 HSP27 可加深这种影响并造成视网膜神经节细胞的减少。手术后1个月,观察组血清 ET-1、HSP27 抗体改善情况优于对照组。手术本身可改善眼部微循环,缓解高眼压对眼部小血管和神经造成的压迫,有助于眼生理状态的恢复。鼠神经生长因子可以对视神经修复起到促进作用,可以抑制兴

奋性氨基酸的表达水平及其作用,进而影响钙离子内流过程和 ET-1 的表达水平^[14];另外,鼠神经生长因子对于 HSP27 抗体的表达可能同样具有抑制作用。再者,对 ET-1 的有效控制有助于增加视网膜中动脉在收缩期和舒张末期的流速^[15],增加眼部血液和氧气的供应;HSP 抗体与抗原结合可介导自身免疫性青光眼模型中视神经细胞的缺失^[16],因而 HSP 抗体的减少可使形成的免疫复合物的含量降低,对视神经的不良影响变小。这也反过来解释了观察组视力等指标的恢复更好的现象。

综上所述,鼠神经生长因子联合 Ex-PRESS 引流器植入术具有安全高效的特点,值得深入研究。

参考文献:

- [1] BO W, DAI D, SUN F. Observation of curative effects of Ex-PRESS and AGV implantation in the treatment of refractory glaucoma[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5):4419-25.
- [2] 韩光杰,周和政. Ex-PRESS 引流器植入术治疗青光眼研究进展[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(2):194-6.
- [3] 奉红波. 脑蛋白水解物与鼠神经生长因子对青光眼术后视神经的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2014, 34(5):477-9.
- [4] 欧阳科,何跃,干锦华,等. 不同类型青光眼患者血清热休克蛋白 27 抗体的测定比较[J]. *四川医学*, 2016, 37(4):390-3.
- [5] 张永梅,于蒙,莫日根. 原发性开角型青光眼发病机制的研究[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2016, 47(2):189-94.
- [6] 许晓. Ex-PRESS 引流器植入术治疗青光眼的临床观察[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2017, 31(4):90-3.
- [7] HANNA R, TIOSANO B, GRAFFI S, et al. clinical efficacy and safety of the ex-press filtration device in patients with advanced neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2018, 9(1):61-9.
- [8] 刘翀,肖启国,费志刚,等. 探讨复合式小梁切除术在治疗原发性青光眼中的临床应用效果[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(3):309-11.
- [9] DIB BUSTROS Y, FECHTNER RS, KHOURI A. Outcomes of Ex-PRESS and trabeculectomy in a glaucoma population of african origin: one year results [J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2017, 11(2):42-7.
- [10] 陈玉冰,朱敏,李国培,等. EX-PRESS 青光眼引流器植入术治疗原发性开角型青光眼[J]. *广东医学*, 2017, 38(22):3445-7.
- [11] 张建峰,张恒,王立肖. 鼠神经生长因子对原发性闭角型青光眼小梁切除术后视神经的保护作用及安全性[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(1):86-90.
- [12] LOPEZ-RIQUELME N, VILLALBA C, TORMO C, et al. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients [J]. *Int Ophthalmol*, 2015, 35(4):527-32.
- [13] REINEHR S, KUEHN S, CASOLA C, et al. HSP27 immunization reinforces AII amacrine cell and synapse damage induced by S100 in an autoimmune glaucoma model [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(2):237-49.
- [14] 王德利,阮狄克,杨敏杰,等. 大鼠脊髓损伤后神经生长因子对内皮素含量的影响[J]. *海军总医院学报*, 2003, 16(3):142-5.
- [15] 温积权,曹永葆,汪恽,等. 曲伏前列素滴眼液对原发性开角型青光眼患者眼压及血浆内皮素-1 的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(22):2056-8.
- [16] CASOLA C, SCHIWEK JE, REINEHR S, et al. S100 alone has the same destructive effect on retinal ganglion cells as in combination with HSP 27 in an autoimmune glaucoma model [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(1):228-36.

(本文编辑:秦旭平)