

世界青光眼学会联合会共识系列
WGA Consensus Series

青光眼药物治疗

Medical Treatment of Glaucoma

主编 Robert N. Weinreb, Makoto Araie, Remo Susanna,
Ivan Goldberg, Clive Migdal, Jeffrey Liebmann

总主译 王宁利

Chief Editor Ningli WANG

分册主译 刘旭阳 王 涛

Editors Xuyang LIU Tao WANG



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

世界青光眼学会联合会共识系列

WGA Consensus Series

青光眼药物治疗

Medical Treatment of Glaucoma

编委会主任 王宁利

Director of Editorial Board: Ningli WANG

编委会副主任 张秀兰

Vice Director of Editorial Board: Xiulan ZHANG

编委会成员 (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	张纯	张虹	张秀兰	张忠志	陈君毅	陈晓明
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

Members of Editorial Board:

Yu CAI, Feng WANG, Tao WANG, Dabo WANG, Ningli WANG, Kaijun WANG,
Yan FANG, Aiwu FANG, Jingming SHI, Jiaquan SHEN, Jianhua LV, Yihua ZHU,
Xuyang LIU, Xinghuai SUN, Shuming LI, Xinguang YANG, Renyi WU, Huijuan WU,
Minbin YU, Jiantao WANG, Xu ZHANG, Chun ZHANG, Hong ZHANG, Xiulan
ZHANG, Zhongzhi ZHANG, Junyi Chen, Xiaoming CHEN, Ding LIN, Yehong
ZHUO, Qi ZHOU, Hezheng ZHOU, Yajuan ZHENG, Zhilan YUAN, Yuansheng
YUAN, Xiaobo XIA, Wen HUANG, Liang LIANG,
Yuanbo LIANG, Jian GE, PAN, Chao DAI

人民卫生出版社

People's Medical Publishing House

Translation from the English language edition:
World Glaucoma Association: Medical Treatment of Glaucoma, by Robert
N. Weinreb, Jeffrey Liebmann.
Copyright ©2010 Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands
All Rights Reserved.

世界青光眼学会联合会共识系列 青光眼药物治疗

总主译 王宁利

分册主译 刘旭阳 王 涛

中文版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

青光眼药物治疗 / 韦瑞博(Weinreb, R.N.)主编; 王宁利译.
—北京: 人民卫生出版社, 2016
(世界青光眼学会联合会共识系列)
ISBN 978-7-117-22288-4

I. ①青… II. ①韦…②王… III. ①青光眼—药物治疗
IV. ①R775.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 054699 号

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

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2015-4457

世界青光眼学会联合会共识系列
青光眼药物治疗

总主译: 王宁利

分册主译: 刘旭阳 王 涛

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: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 17 字数: 324 千字

版 次: 2016 年 5 月第 1 版 2016 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22288-4/R · 22289

定 价: 70.00 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)

目 录

导读	1
第1章 什么样的人应该接受治疗?	2
第2章 治疗目标——目标眼压	18
第3章 药物	22
第4章 药物选择	111
手术及药物治疗	117
第5章 其他类型开角型青光眼的药物治疗	118
第6章 给药	130
第7章 卫生经济学	137
第8章 青光眼的非药物治疗及方法	144
第9章 神经保护剂	223
第10章 婴儿和儿童青光眼的药物治疗	230
第11章 妊娠期青光眼治疗	236
第12章 未满足的需要	242
共识点小结	248

导 读

我们连续第七年记录世界青光眼协会青光眼共识。此次，我们的主题是青光眼的药物治疗。

通过国际合作组机构，邀请、聚集全球专家，开始于 2009 年 11 月，参与该项目论坛讨论区，一个独特的在线机会来促进每一个共识会议的讨论。与会者参与十个主题领域的讨论，对每一个关键问题达成共识，围绕和渗透青光眼药物治疗的所有方面。这些深思熟虑的讨论结果将由每个部分的摘要方式形成初步共识声明。共识报告的草案，包括于 2010 年 5 月 1 日星期六在劳德代尔堡初步共识声明，先于被分配给社会和合作伙伴审查和评论之前的共识会议。有关的利益相关者参与这次促进性的、有教育意义和启发性的会议，强调了审查和修订共识声明。针对讨论过程中的反馈意见，以及孕妇和儿童青光眼患者治疗部分，连同对这些问题的共识声明都被加入到《青光眼药物治疗》一书。共识报告由共识主席和编辑最后敲定。共识声明由专家协商小组最后确定。

Robert N. Weinreb

Jeff Liebmann

(葛 坚 译)

(Translated by Jian GE)

第1章 什么样的人应该接受治疗?

Felipe A. Medeiros, Remo Susanna Jr., Kuldev Singh

章节主编 Remo Susanna

章节副主编: Felipe Medeiros, Kuldev Singh

编著者: Rupert Bourne, Bruce Prum, Anne Coleman, Tanuj Dada, Murray Fingeret, Christopher Girkin, Fabian Lerner, Felipe Medeiros, Eugenio Maul, Stefano Miglior, Sameh Mosaed, Kouros Nouri-Mahdavi, Remo Susanna, Kuldev Singh, Augusto Paranhos, Rajul Parikh, Lisandro Sakata, AnuragShrivastava, Ravi Thomas, Fotis Topouzis

共识观点

1. 总的来说, 治疗是针对青光眼患者以及有视功能损害进展或者有视力相关生活质量降低风险的可疑青光眼患者。

注解: 当疾病进展风险大于治疗所带来的风险和副作用时, 通常建议治疗。

2. 所有的治疗决策都应该考虑到与之共存的患者眼部条件、预期寿命、全身健康情况以及患者对治疗的认识和期望。

3. 在考虑青光眼患者的治疗方案时, 评估疾病进展是至关重要的。对于疾病进展速率将极有可能导致余生视力相关生活质量明显下降的患者建议治疗。

4. 治疗一般来说针对有确定青光眼性视野缺损的患者, 尤其是此类缺损是进展性缺损且此进展可以被检测到。

5. 视神经和视神经纤维层的青光眼特征性改变预示了青光眼的功能性视野缺损, 因此这类确定有进展性损害的结构证据的患者一般需要进行降低眼内压治疗。

6. 要不要治疗可疑青光眼患者需要考虑以下关于疾病发展的危险因素, 包括年龄、青光眼家族史、眼内压、中央角膜厚度、假性剥脱表现、视乳头出血、视神经乳头和视网膜神经纤维层结构及功能完整性的测量。

注解: 虽然有关青光眼进展相关危险因素的研究已经取得进展, 但仍需要做大量工作来更好改进风险模型。尽管如此, 那些影响疾病进展的危险因素还是可以帮助判断患者疾病治疗的预后, 决定随访的频率和所采取的治疗力度。

7. 视神经乳头和视网膜神经纤维层的影像资料能够提供有用的预测数据, 估计青光眼造成的进展性的功能丧失的风险。因此能够作为视力损失可替代的

检测方法。

8. 选择性的视功能检查可以预测青光眼患者的功能损失,因此可以作为辅助检查帮助决定治疗方案。

9. 前瞻性模型或者风险估算可以协助临床医生来提供更多关于个体患者进展性的青光眼风险客观评价的信息。

注解:前瞻性模型是根据严格筛选的患者群体建立的。患者群体是按照严格的入选标准和排除标准选择的,且可能不代表在每天的临床工作上遇到的全体患者。这些模型的使用应该严格针对那些与上述研究中类似的病人。

基本概念

青光眼是一种进行性视神经病变,可能导致严重的视力损害,使得患者的健康状况、生活质量乃至经济状况均受到影响^[1]。随着老龄化加剧,到2020年为止,估计有超过5800万人将患有开角型青光眼,其中大约10%会导致双侧致盲,这使得青光眼成为全球范围内首位不可逆致盲疾病^[2]。在美国,每年青光眼治疗费用高达25亿美元,同时青光眼也是患者去看医生的最常见原因之一^[3]。此外,受损的生理和心理健康状况以及由于视力原因下降的生活质量严重地增加了这个疾病造成的负担。

在过去的十年里,我们对于眼内压(IOP)在青光眼中的认识有了重要的发展。现在我们已经清楚地认识到降低IOP疗法可以显著地延缓或是阻止青光眼进展。尽管现在的以降低眼压为主的疗法普遍被认为是安全的,但是仍可能有严重的局部或是全身副作用。另外,由于在诊断、日常用药的负担及治疗费用等方面所导致的患者焦虑或抑郁症状,治疗开始阶段可能会导致患者生活质量的降低。因此,青光眼的治疗应该以评估功能性损害进展或是视觉相关的生活质量下降带来的风险为根据,并且考虑多种因素,比如眼部条件,患者预期寿命,全身健康状况以及患者对治疗的认识和预期。

已经确认有视功能损伤或是有视觉损害风险的病人需要治疗,这点很少有争议,但是在疾病早期阶段或是有可疑青光眼的症状但是没有明确结构或是功能损害证据的病人是否需要治疗,就存在争议。根据美国眼科学会推荐的实践指南,可疑青光眼患者的治疗是“复杂并且取决于眼部、全身、医疗以及社会心理因素”。最近一些多中心的临床实验结果如高眼压症治疗研究(OHTS)^[4]、欧洲青光眼预防研究(EGPS)^[5],提供了关于青光眼在高压眼症患者的发病率以及相关影响因素的证据。并不是所有高压眼症患者都会患青光眼。事实上,即使不治疗,高压眼症患者五年内发生早期视神经或视野损害症状的平均比例不超过10%。然而,如果有相关确定的风险因素,那么患病的风险就会大大提高,这

些因素的信息,可以为治疗可疑青光眼患者提供更好的循证医学指南。

即使是有青光眼视神经病变或是被标准自动视野计检测出视野丢失的患者,治疗时还应该考虑疾病发展的速度。尽管在疾病的发展过程中,绝大多数青光眼患者会表现出一些疾病进展的证据,恶化的速度可以是不一致的^[1, 6-8]。有些患者在几年甚至是几十年的病程中可能只有很少的视力下降,但是同时也有些患者的疾病进展很快,除非采取合适的治疗干预措施,最终会导致眼盲或是严重损害。因此,评估病变程度是治疗中一个最基础的方面,这样,医疗资源可以指向那些最有可能出现严重损害的患者。

下面,我们回顾一些一致同意可以指导治疗青光眼患者或是疑似青光眼患者的证据。

降低眼压延缓或是阻止青光眼发展的有效性

治疗方法阻止疾病发展的有效性是决定某些情况下治疗是否开始的一项基本考虑因素。目前的研究显示,降低眼内压是能够有效延缓或阻止青光眼进展的唯一有效的方法。最近几年里,几个多中心临床试验的结果提供了降低眼压对防止青光眼造成的结构和功能损害的巨大作用的证据。在青光眼治疗中,降低眼压的有效作用证据是存在的,既可以降低疾病发生率,也可以减慢它的进展。

OHTS^[4, 9] 和 EGPS^[5, 10] 两个实验证明了降低眼压可以防止或是延缓高眼压患者的青光眼视神经病变和可疑青光眼患者的视野缺损。在 OHTS 中,1636 名患者被随机分为观察组和实验组,平均随访时间 72 个月。高眼压症基于一只眼压 24~32mmHg,另一只眼压 21~32mmHg,且房角镜检查房角开放,视野正常,视乳头正常。分配到实验组的参与者开始治疗,目标眼压是 24mmHg 或更低,至少比平均预设 IOP 降低 20%。治疗组和观察组的平均基线 IOP 分别为 24.9 ± 2.6 mmHg 和 24.9 ± 2.7 mmHg。治疗组的平均 IOP 降低 $22.5\% \pm 9.9\%$,而观察组则降低 $4.0\% \pm 11.6\%$ 。60 个月里,进展为原发性开角型青光眼概率在治疗组为 4.4%,而观察组则为 9.5%,治疗降低了 54% 的几率进展青光眼风险。

EGPS 是设计来调查在高眼压患者中开角型青光眼的发生是否能够被治疗阻止。EGPS 的入选标准和 OHTS 相似。然而,预设的 IOP 要求至少一只眼在 22~29mmHg 之间,由至少间隔两小时的两次连续测量为准,对另一只眼的眼压没有入选/排除标准。EGPS 实验中 1081 位参与者随机接受多佐胺或是安慰剂治疗,平均计划随访五年。然而,只有 64% 的治疗组患者和 75% 的安慰剂组完成了这次试验。多佐胺组平均基线 IOP 为 23.4mmHg,安慰剂组为 23.5mmHg。五年内平均 IOP 减少为多佐胺组 22.1%,安慰剂组 18.7%。实验完成时,进展为青光眼概率并没有显著差异。有些原因可以解释 OHTS 和 EGPS 实验结果的不

同,包括平均效果的减退,缺少目标 IOP 和有选择性的失访。然而,尽管用多佐胺的实验组效果并没有比安慰剂更优越,但是 EGPS 实验结果依然支持高 IOP 是青光眼发生的危险因素。在一个包含年龄、心血管疾病的表现、CCT 和假剥脱样表现的多元模型中,1mmHg 眼压的升高会使青光眼发病率提高 18%。

对于已确诊为青光眼的患者,多个临床试验均能提供证据表明降低眼内压能停止疾病的进展。EMGT^[11] 专门为评估降低眼内压在青光眼进展的治疗效果而设计的。EMGT 招募 255 例新诊断的、之前未治疗的开角型青光眼患者,在基线水平上有视野的缺损。患者被随机分配到治疗组和未治疗组,平均随访时间为 6 年。治疗组的平均眼压降幅达 25%,对照组则无变化。对照组中,青光眼进展的患者的比率明显比治疗组大(62% 相对 45%; 危险率 = 0.50; 95%CI: 0.42~0.84; $P=0.003$)。随访时,平均眼内压每升高 1mmHg,意味着进展风险增加 13% ($HR=1.13$; 95%CI: 1.07~1.19; $P<0.001$)。在调整为其他危险因素的多变量模型中,结果都是一致的。

CNTGS^[12] 招募了 230 例单侧或者双侧为正常眼压性青光眼患者,其有典型的青光眼视杯凹陷的改变,有确定的视野缺损,在十次基线测量中,平均眼压为 20mmHg 或者低于 20mmHg (没有超过 24mmHg 的眼压记录)^[12]。患眼被随机分组到对照组或者通过药物治疗/手术治疗使眼压降低 30% 的试验组。此研究发现在校正了白内障增加频率对基线眼压水平的影响之后的分析中,和对照组相比较试验组有更少的进展(12% 对比 35%),然而,这种意向性治疗分析不能显示出治疗的优势。

其他前瞻性临床试验也提供了一些证据:眼压降低可以延缓青光眼的进展。然而,值得注意的是这些试验都不是专门为表明眼压降低与青光眼进展的关系而设计的。进展期青光眼干预治疗试验(AGIS)^[13] 是为了研究评估药物无法控制的开角型青光眼分别接受两种手术治疗的临床路径的长期试验,591 例患者,789 只眼随机分组到(1)氩激光小梁成形术,小梁切除术和小梁切除术(ATT)或者是(2)小梁切除术、氩激光小梁成形术和小梁切除术(TAT)。AGIS^[13] 中的一个报告证实了眼压的控制与视野缺损的关系。在此相关性(ASSOCIATIVE ANALYSIS)分析中,患眼根据低于 18mmHg 眼压的随访比例分组。分为 4 组,100%(A 组),75%~100%(B 组),50%~75%(C 组),0~50%(D 组)。A 组的平均变化从基线到视野缺损的分值接近于 0,相比于 A 组,B、C、D 组的患者的视野缺损都有进展。在分析 AGIS 中视野丢失的可预测因素中,在随访最初的 18 个月,眼内压每升高 1mmHg 都使的在随后的随访中视野缺损分数升高 0.10,而且此结果是在调整了种族、设置的干预顺序、年龄、糖尿病、性别、相关眼内压及相关视野缺损分数因素之后^[13]得出的结论。

CIFTS^[14] 随机选择新诊断的开角型青光眼的 607 患者来比较药物治疗和手

术治疗。每个患者都被制定一个目标眼压,即眼压基线和一个参考的视野,以至于越严重的患者的眼压需要降低更多。药物治疗组的病人在眼科医师的指导下使用降眼压药物,然而手术治疗组的病人被安排小梁切除术(根据眼科医师的判断使用 5-FU)。手术组眼压平均下降 48%,药物组下降 35%。视野使用一个定义好的协议采用计分制(分数越高反映视野丢失严重程度,范围从 0 到 20)。在最近几年的随访中,两组的视野评分在平均水平上有细微的变化。在 CIGTS 中,手术组的病人平均眼压降得更低,除了在长期疗效的统计学分析方面外,似乎没有更深远的益处,这揭示了手术组在阻止早期视野丢失上有更好的结果^[15]。

影响青光眼进展的危险因素

对于可疑青光眼患者,治疗应依据对其青光眼相关的危险因素的具体分析。同样,对于已有青光眼损害体征的患者,治疗的选择也应考虑到其疾病进展及视力损害的危险因素。危险因素的分析需要和治疗副作用、预期寿命和眼部及合并全身疾病的表现综合分析。

多个研究都已调查了影响青光眼进展的危险因素。这些研究的分析显示,多个危险因素或多或少影响青光眼进展:高眼压,老龄化,疾病重(已有确定损害的病人),视乳头出血,黑人,角膜薄^[16]。最近,有更多证据指出眼灌注压是疾病进展另一个危险因素^[17]。其他因素,例如:性别,糖尿病表现,体循环动脉高压,偏头痛病史,近视,还缺乏证据去证实与之相关。即使有青光眼家族史的人很有可能发生青光眼,但是是否能影响青光眼的发展,尚不清楚。以下我们介绍与青光眼进展相关的危险因素和相关依据。

眼内压

多个临床试验支持较高平均眼内压是作为青光眼发展的一个危险因素,对于有青光眼表现的个人,也是会导致疾病进展。在 EMGT, AGIS, OHTS, EGPS 和加拿大人青光眼研究^[18]中显示,眼内压每升高 1mmHg 会增加 10%~19% 的风险。

年龄

有证据显示老龄化是作为青光眼发展进展的一个独立危险因素。这已被多个纵向临床试验和基于多人群的研究证实。老龄化对于增加青光眼风险的影响会在预期寿命的内容中解释。即使老龄化有增加疾病进展的风险,但由于预期寿命较短,疾病进展导致功能性障碍相对风险较低。

角膜厚度

角膜厚度是导致青光眼发展进展的另一个危险因素。在 OHTS^[9], EGPS^[10] 和巴巴多斯眼研究^[19] 中显示, 中央角膜厚度是原发性开角型青光眼进展的一个重要预测因素。角膜厚度对于已有青光眼性视神经损害的病人和具有相关结构与功能性异常的青光眼病人的视野缺损的进展是一危险因素^[20, 21~23]。EMGT 中一个长期随访报告证实角膜厚度对于已有青光眼和眼压升高的病人来讲, 是导致疾病进一步发展的危险因素。角膜厚度每降低 40 μm , 就增加 25% 风险^[17]。

疾病严重程度

多项调查表明疾病越严重的患者, 青光眼进展及致盲的风险越高。EMGT 中^[17, 24], 视野缺损更严重的患者随着时间推移更有机会进展。但是值得一提的是, 疾病严重程度测量不能完全作为疾病的危险因素, 因为它只是定义的一部分。然而, 疾病严重程度在预测模型中的评估已经被证明对预测什么样的病人未来更有可能发展为疾病的某一重要临床分期有帮助^[25~26]。实际上, 高眼压症、眼底杯盘比大或者视野标准模式偏差结果较差的病人显示出更大风险使青光眼进展。这些可预测危险因素在预测此类人群疾病风险时已经被纳入到成功模型中。

黑色人种

祖先是非洲裔的人开角型青光眼的发病率较高, 早期疾病就易进展, 疾病进展和致盲率较高^[27, 28]。还有许多因素导致青光眼进展和致盲, 包括缺乏反应和获得治疗的机会。而且, 祖先为非洲裔的人显示出更大的视乳头和更小的盘沿, 较少数量视神经纤维, 这在生物力学上存在劣势。这些人角膜偏薄, 无形中增加了疾病危险因素, 这一点在前面已提及。总的来说, 他们也很少体检和治疗, 对青光眼的风险也缺乏认识, 在治疗依从性和持久性方面亦存在较大差异。然而, 尽管环境、教育及医疗条件存在差异, 还是有证据表明非洲裔的人种存在青光眼疾病的风险。

视乳头出血

许多研究包括 OHTS^[29] 及 EMGT^[30] 显示, 视乳头出血通常与开角型青光眼进展的风险增加联系在一起。而且, 视乳头出血与疾病进展加快相关^[31]。这些出血可能是由于盘沿的缺血性梗死或者因视神经纤维萎缩导致毛细血管的机械性损伤, 一般会在数月后消失。

家族史

基于人群的研究显示有证据强烈支持原发性开角型青光眼的家族遗传性。在鹿特丹研究中,有家族史的人得青光眼的风险比没有家族史的人高 10 倍^[32]。重要的是,在此项研究中,所有能涉及的家庭成员都接受了检查,以便除去潜在回忆偏倚和来自自我报告数据错误分类的可能性。在巴巴多斯家系研究中,根据对病人的亲属的检查,家族史也是被确认为一个青光眼主要危险因素^[33]。OHTS 和 EGPS 没有发现有家族史是青光眼进展的危险因素,所以这是这些研究中方法学上的不足。因为这些研究没有检查研究对象的亲属,研究中不得不依靠自我报告的家族史,存在潜在的不准确性。

在已经确定有青光眼损害的病人中,家族史和疾病进展的风险的关系还不确定。家族中又因青光眼致盲的历史可能暗示会患有严重类型的青光眼,进展可能性更高。然而,现在还没有研究来证实这个假说。

其他危险因素

越来越多的证据显示眼灌注压降低是青光眼进展的危险因素。在 EMGT 中,收缩灌注压低于 125mmHg 的人相比于大于 125mmHg 的人高出 42% 的风险^[17]。在调整了其他危险因素后,灌注压的影响仍然存在。

糖尿病常规被认为是原发性开角型青光眼的危险因素,直到最近的 15 年,几个多基于群体的研究和临床试验显示与原发性开角型青光眼没有联系。过去认为糖尿病和青光眼有相关性,部分是来源于确认偏倚,因为糖尿病患者会接受更多的眼科检查。现在认为,糖尿病与青光眼进展的风险的关系还不确定。

在 CNTGS 中,有偏头痛的病史被认为是正常眼压性青光眼患者进展的危险因素。研究显示,血管痉挛影响青光眼的发病^[34]。其他全身血管痉挛的症状,例如,雷诺现象,还没有被其他研究显示与青光眼进展有关联。

近视曾经被研究认为与青光眼患病率有关系^[35],然而,与已确定有青光眼损害的患者疾病进展的风险的确切关系尚不清楚。

辅助检查在评估治疗决策的作用

诊断一个疾病,医生通常要整合一系列病人所表现出来的症状和体征,然后根据其表现来确定疾病的可能性程度。评估青光眼时,通常先是问病史,接下来是查体,通常是包括裂隙灯检查,眼压测量,视神经检查。在所有信息收集后,医生会假设患青光眼的可能性,然后预约更多的检查,例如视野检查。通常病人有可疑视乳头表现,但视野检查表现出正常或是无定论。在这种情况下,

考虑到诊断不确定性,需要增加检查,例如视乳头和/或视神经纤维层照相或者功能特异性视野检查可以减小错误范围。然后,检查结果用来帮助临床评估,来决定是否这个可疑病人真的患病还是健康的。这些信息可以和风险因素的信息一起来决定是否病人应该接受治疗还是决定随访的必要性和频率。为了评估辅助检查的作用,有必要知道它们在预测青光眼功能性损害进展中的优势及局限性。

之前的调查显示横断面基线结构测量,不论是专家评估的眼底立体像或者客观照相技术,都可以预测可疑青光眼患者未来视野损害的进展。这表明这些检查方法在青光眼早期排查和可疑青光眼治疗方面是重要的^[26, 36~41]。作为OHTS共聚焦扫描激光检眼镜辅助检查研究的一部分,盘沿视神经纤维薄的高血压病患者在随访中显示出进展为青光眼的风险更大。偏振光扫描仪和OCT的研究也表明RNFL薄的可疑青光眼患者进展为确定青光眼性功能损害的风险更大。然而,在这些研究中,预测性的检查方法通常显示横断面结构性检测对预测个体功能性损害的精确性较低。例如,在OHTS CSLO研究中,Moorfields回归分析显示一个异常结果的阳性预测率仅有14.1%,表明在预测青光眼个体未来进展方面基线测量的精确性较低^[37]。因为视神经及其纤维层个体差异性较大,使得以疾病早期体征来诊断是困难的。即使视乳头改变随着时间进展的检测更有可能具体预测青光眼结构性及功能性损害,但视乳头进展性改变在预测青光眼患者功能性结局的能力只是在最近得到了解释。Medeiros等^[42]的研究显示,眼底立体像有进展视乳头改变的可疑青光眼患者在随访时比没有改变的患者视野缺损的几率高出26倍的机会($HR = Hazard\ ratio, HR: 25.8; 95\%CI: 16.0 \sim 41.7$)。视乳头进展性改变是最重要的危险因素, R^2 为79%,比其他已知的危险因素都要重要,例如眼压,角膜厚度。Chauhan等^[43]在对81人的队列研究预测功能性损害的一项研究也显示,用海德堡视网膜断层分析的TCA软件检测出视乳头进展的变化,显示出照相设备检测也能被用来检测视乳头改变表现。

检测青光眼进展性功能损害在临床上是非常有意义的。最近基于人群数据的分析显示出青光眼患者甚至是轻微的视野丢失也对视觉相关的生活质量有消极的影响^[44]。假使保守治疗有效,超过10%的诊断早期视野损害的青光眼患者接受保守治疗,将还是会在日后导致视力损害甚至致盲^[45]。这些证据似乎指出在视野丢失进展前早期诊断及治疗青光眼是非常有必要的。因此,在视野损害发生之前检查视神经改变的目的是为了早期检测出青光眼,减少青光眼相关的功能性损害。

特异性功能性视野检查例如SWAP或者FDT已经被建议作为早期侦查青光眼性功能损害的辅助检查。即使初始SWAP的评价相比于全阈值视野计显示出有意义的结果,但是更多研究显示当与SITA标准视野计相比时,SWAP的

优点尚不明确^[46~48]。对于 FDT, 现在的研究显示其可能侦查到功能性损害在 SITA 标准视野之前, 然而, 也只是一些纵向研究中有证明^[49~51]。更多的是, 当一个临床医生评估这些检查结果时和如何纳入这些信息决定治疗时, 还不清楚应该使用哪个参数。

在青光眼治疗中预测模型是否有用?

即使个体危险因素的信息可能帮助临床医生做出治疗决策, 但是把几个危险因素的信息整合在一起然后为某个具体的病人提供一个全面评估通常是困难的。在这种状况下, 预测模型或者风险计算器(Risk Calculator)可能帮助临床医生提供一份更客观的风险评估。Mansberger 等演示了一项眼科医师去评估他们预测高眼压患者的青光眼进展风险的能力的调查^[52]。眼科医师有口头评述及总结 OHTS 结果的手写材料的优势。调查发现与风险计算器估计的风险相比, 眼科医师倾向于低估风险。眼科医师也有一个大范围的预测, 有时会比真实的风险相差 40%, 这更说明了需要一个更标准的风险评估方法。

预测模型的发展需要经过一系列复杂的过程。最开始包括在多次严格随访患者之后在一个或多个纵向研究基础上对研究资料的获取与分析。2005 年 Medeiros 等^[26]人发表了一个风险计算器的研究结果来评价高眼压症患者发展为青光眼的风险, 这个风险计算器的结果来源于 OHTS^[9, 53]研究发表的结果。这个风险计算器的设计是为了评估如果左眼在 5 年内不进行治疗其右眼从高眼压症发展为青光眼的风险有多大? 为了简化风险计算器的使用, 特意为临床医生设计了一个点系统(Point System)和一个电子计算器。在 2007 年 OHTS 和 EGPS 调查者发表了基于 OHTS/EGPS 数据库分析基础上的一个青光眼风险计算器进展分析结果, 此结果和 2005 年发表的预测模型的结果是相似的^[41]。这个风险计算器包括了和青光眼风险密切相关的 5 个因素: 年龄、IOP、PSD、CCT 以及垂直 C/D 比值。

来源于某一个特殊的数据集的预测模型并不保证对一个不同组的病人有效。事实上, 回归模型(风险计算器)作为诊断或者预测工具的表现通常比建立在新数据上的同样的模型好。因此, 在风险计算器成功应用于临床工作中前, 它们需要在不同人群中被证实有效, 也就是说, 它们必须表明在病人身上能有满意的效果, 而不只是从模型得出的数据结果上看有意义。Medeiros 等在 2005 年发表的风险计算器, 在 DIGS 的一个独立的群体中被证实有效, 体现出在确认青光眼进展方面相当的预测能力。这个风险模型来源于集中 OHTS/EGPS 样本中, 超过 1100 例高眼压患者, 也显示出 0.74 的统计量和好的精准度。OHTS/EGPS 风险计算器可以在以下网址上查阅到: <http://ohts.wustl.edu/risk>。

青光眼进展的预测模型

对已经确诊青光眼的患者评估青光眼进展损害和对评估未患青光眼患者发展成为青光眼的风险同样重要。青光眼进展的预测模型可以用同样的准则,像用在青光眼发展和证实的模型上一样。一开始,审核那些随访青光眼患者的纵向研究来确认与疾病进展相关的危险因素。预测模型理论上根据以上纵向研究的结果可以被开发出来。这样的—个模型在评估青光眼患者是否有较大风险导致视觉功能丧失很有帮助。值得强调的是,任何一个预测模型都会在一个独立病人群体中被证实有效,正如上述高眼压病的风险计算器—样。

预测模型的局限性

预测模型在临床的应用上有诸多局限。预测模型是以严格筛选的病人群体为基础的,是有严格的入选标准和排除标准的,这可能不能代表我们每天在临床上见到的病人。这些模型的使用应该限制在与研究中类似的患者中。值得重视的是,其实预测模型能提供一个更为客观的风险评估,但是它们的使用并不能代替临床医生为病人做治疗决策。举个例子,现有的风险计算器可以评估青光眼进展的风险,但是并不包括指导治疗例如健康状况、预期寿命、病人的治疗意愿、治疗花费、治疗对生活质量的影响等重要信息。还有需要强调的是,现在的青光眼风险计算器已经被设计成评估早期疾病的进展风险,并不对患者视觉质量有影响。最后,越来越多关于疾病发展及进展相关危险因素的证据被发现,因此,有理由相信,更新更好的预测模型将会被开发用来替代现有的模型。

疾病进展速度评估对治疗决策的重要性

在考虑青光眼患者的治疗时,评估疾病进展是最根本和重要的。对疾病进展极有可能导致余生视觉相关生活质量下降的患者,通常建议治疗^[8]。因为在不同患者青光眼病变的进展是完全不同的,一些患者可能进展缓慢而疾病在视觉质量上只有轻微的影响,另一方面,快速进展且急剧恶化的患者随着时间推移可能会导致功能性损害,导致生活质量迅速下降。

标准自动视野计仍然是评估青光眼功能性损害的金标准。EMGT最近的一项报告提供了开角型青光眼的自然病史和视野丢失进展率的相关信息^[7]。未治疗的青光眼患者平均随访了6年。平均视野丢失速率是0.4dB/每年。但在不同患眼之间青光眼的进展速度还是存在很大的变异,有些患眼在随访期间很稳定,进展几乎为0dB,然而有些患者却以每年5dB速度进展。如此大的变异率暗示有必要针对每个病人进行个体化评估疾病进展速率。

多项研究提供证据显示,在标准自动视野计上检测到确定的功能性视野丢失之前,有意义的视乳头和视神经纤维层的结构性改变就已经有可能出现^[4, 42, 54~50, 9]。标准视野计对疾病早期检测的相对低敏感度,可能与疾病的自然病程相关或者可能反映出测量方法和视野数据对数函数的变异性。对数函数可能显示出青光眼的结构与功能性检测值之间的相关比例关系^[56~57, 60~61]。对数函数可以使视野在一个低 dB 水平上的敏感性变化更明显而在高 dB 水平上则相反。因此,视觉功能改变在疾病早期不如结构性损害会那么明显,以致给人的印象是结构改变在先,这一点在疾病进展的测量中也许暗示,应用 SAP 对疾病早期功能性损害的测量可能不敏感,更强调了对结构性改变测量的重要性。

即使视乳头立体像已经被认为是评估青光眼结构性损害的金标准,但由于这项检查的定性与主观特性,使用立体像评估青光眼结构性改变还存在困难。来源于图片影像技术的客观及定量检查方法的使用可以帮助评估疾病结构性损害。多个研究显示已经用图片影像技术例如共聚焦扫描激光检眼镜^[62~64],偏振光激光扫描仪^[8, 65~67]和 OCT 来评估青光眼的进展^[68, 69]。另外,其他研究也显示运用这些影像设备来评估疾病进展也与疾病危险因素相关,例如眼压^[67]。这些结果显示使用以上设备来评估结构性改变可以提供更多的信息来评价使用标准自动视野计检测视野进展性丢失。

其他方面

成本效益

开始青光眼的治疗所需的花费对于个人还是社会来说,都需要仔细的评估,因为治疗可能性与可用资源之间的间隙持续在加大。最近,有更多关于研究青光眼治疗的成本效益^[70],然而,主要的带有经济学模型方法学问题是临床相关长期成本效益研究所缺乏的。一个使用成本效用分析的类似的研究以患有高眼压症的人做假设性队列研究,不同治疗范围从“一个不治”到“治疗所有人”^[71]。这样治疗所有人的选择比其他选择花费更多且效益更低。每年青光眼进展风险大于 2% 的患者接受治疗可能是最有成本效益的。一些医疗结构尝试为青光眼及高眼压患者提供成本效益策略,然而以成本效益为根据的证据有限。

预期寿命和全身健康状况

在决定是否治疗时,病人的预期寿命和全身健康状况是非常重要考虑因素。使用计算从特定年龄组的发病率得出的开角型青光眼患病率的模型, Broman 等^[72]估计,从青光眼诊断时的年龄评估预期寿命,欧洲人平均为 13.1 年,西班牙

牙人平均为 13.0 年, 中国人平均为 10.5 年, 非洲人平均为 15.4 年。现有风险计算器并不包括指导治疗的关键信息例如预期寿命和病人对日复一年使用眼药水的意愿^[7]。评估 5 年的青光眼风险时, 应考虑到死亡率, Griffin 等^[73]报道死亡风险(使用 Charlson 指数)可以被用来计算在个体一生中青光眼进展的风险。另外, 非常重要的是要保证病人可以依从并坚持治疗。

避免伤害

病人需要对治疗有切合实际的期望, 这要和临床医生进行有效的沟通。青光眼治疗可能会有以下副作用, 从过敏性结膜炎到导致盲的手术并发症。对于青光眼治疗的误解可能会使以下情形发生: 可能对治疗依从性产生影响, 不仅关系到个人, 也会在参与到的朋友及家人中, 阻碍青光眼护理工作。当决定是否及如何治疗青光眼病人时, 这些问题需要被考虑到。

(王 涛 译)

参考文献

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004; 363: 1711-1720.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-267.
3. Schappert SM. Office visits for glaucoma: United States, 1991-92. *Adv Data* 1995;1-14.
4. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713; discussion 829-830.
5. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005; 112: 366-375.
6. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 247-253.
7. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116: 2271-2276.
8. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Weinreb RN. Rates of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma measured by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 908-915.
9. 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; discussion 829-30.
10. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 3-9.
11. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279.
12. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progres-