

# 夜间血压下降对开角型青光眼视神经损伤的影响

赵 炜, 卢 艳

作者单位: (100044) 中国北京市石景山医院眼科

作者简介: 赵炜, 女, 毕业于首都医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 卢艳, 女, 毕业于北京医科大学, 医学博士, 硕士研究生导师, 副教授, 研究方向: 青光眼. louiesluyan@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-05-14 修回日期: 2012-09-17

## Declining of nocturnal blood pressure influences the optic nerve damage of open angle glaucoma

Wei Zhao, Yan Lu

Department of Ophthalmology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100044, China

Correspondence to: Yan Lu. Department of Ophthalmology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100044, China. louiesluyan@yahoo.com.cn

Received: 2012-05-14 Accepted: 2012-09-17

### Abstract

• AIM: To investigate the relationship between nocturnal blood-pressure declining (dip) and retinal nerve injury of patients with open angle glaucoma and normal tension glaucoma.

• METHODS: The procedure included vision field examination, OCT checking of the average retinal nerve fiber layer thickness, 24-hour monitoring of intraocular pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring on 51 ophthalmic clinic's test subjects (51 eyes) with open angle glaucoma and normal-tension glaucoma, then the differences between three DIP groups were compared.

• RESULTS: The patients were classified into three groups according to dip, and there were significant variance in the value of mean defect (MD) ( $P=0.032$ ), intraocular pressure peak value ( $P=0.003$ ), and visual field defect score deviation ( $P=0.041$ ) among the three groups. There was significant dip differences ( $P=0.028$ ) among the visual field defect progressing group, visual field defect invariant group and visual field defect improving group. The visual field defect progressing incidence rate in overdipper group (50%) was higher than that in non-overdipper group (7%). The RNFL correlated factors were the nocturnal minimum mean arterial-pressure and dip ( $P=0.011$ ,  $P=0.032$ ,  $R^2=0.081$ ); MD correlated factor was intraocular pressure fluctuations ( $P=0.026$ ,  $R^2=0.115$ ); pattern standard deviation's correlated factors were intraocular pressure fluctuations and dip ( $P=0.020$ ,  $P=0.044$ ,  $R^2=0.141$ ).

• CONCLUSION: Normal tension glaucoma demonstrated

a higher incidence rate of excessive declining of nocturnal blood pressure than open angle glaucoma. Overdipper group has a higher incidence rate of visual field defect progressing than non-overdipper group. This result supports that there is obvious vision damage progress in the nocturnal blood-pressure excessive declining group. The nocturnal blood pressure value of declining in the visual field defect progressing group is higher than the other two groups. The data confirms that both the excessive declining of nocturnal blood pressure and the excessive fluctuations of diurnal intraocular pressure are high risk influential factors in glaucoma retinal nerve injury progressing.

• KEYWORDS: 24-hour ambulatory blood pressure; vision field examination; retinal nerve fiber layer; open angle glaucoma

Citation: Zhao W, Lu Y. Declining of nocturnal blood pressure influences the optic nerve damage of open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(10):1869-1872

### 摘要

目的: 探讨夜间血压下降与开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者视神经损伤进展的关系。

方法: 对我院眼科门诊确诊的开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者 51 例分别进行视野、OCT 检查, 进行平均视神经纤维层厚度、24h 动态血压监测、24h 眼压监测等检查, 分析夜间血压过度下降与视野进展率的关系。

结果: 根据夜间血压下降值 (dip) 进行分组, 三组间有显著性差异的数值为平均缺损 (MD) 差值 ( $P=0.032$ )、眼压峰值 ( $P=0.003$ )、视野缺损计分差值 ( $P=0.041$ )。在视野缺损进展组、视野缺损改善组、视野缺损不变组间, dip 有显著性差异 ( $P=0.028$ )。视野缺损进展组夜间血压下降值明显高于其他两组。夜间血压过度降低组视野缺损进展率明显高于不过度降低组 (视野缺损进展率分别为 50%、7%)。影响视神经纤维层 (RNFL) 厚度的相关因素为夜间最低平均动脉压和 dip ( $P=0.011$ ,  $P=0.032$ ,  $R^2=0.081$ ); 影响 MD 值的相关因素为眼压波动 ( $P=0.026$ ,  $R^2=0.115$ ); 影响模式标准差 (PSD) 值的相关因素为眼压波动和 dip ( $P=0.020$ ,  $P=0.044$ ,  $R^2=0.141$ )。

结论: 与开角型青光眼相比, 正常眼压性青光眼患者中夜间血压过度下降的发生率较高。夜间血压过度降低组中视野损伤进展明显。视野缺损进展组夜间血压降低更明显。眼压波动与 dip 是正常眼压性青光眼和高眼压开角型青光眼的患者视神经损伤与视野缺损高危因素。

关键词: 24h 动态血压; 视野; 视神经纤维层; 原发性开角型青光眼

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.10.14

引用:赵炜,卢艳.夜间血压下降对开角型青光眼视神经损伤的影响.国际眼科杂志 2012;12(10):1869-1872

## 0 引言

青光眼是我国目前主要致盲眼病之一,原发性青光眼在我国40岁以上人群中患病率为1.4%<sup>[1]</sup>,但对于这种严重的致盲眼病,其视神经损害的发病机制并不清楚。对于开角型青光眼,多种因素相互作用共同引起视神经损害,除外眼压因素,血管性因素在开角型青光眼的发生发展中的作用越来越引起眼科医生的重视。近年来有一些研究发现,在正常眼压性青光眼和开角型青光眼患者中低血压和夜间血压过度降低的现象出现较多<sup>[2,3]</sup>。我们的研究旨在探讨夜间血压下降与开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者视神经损伤的关系。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集我院眼科门诊确诊的开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者51例51眼,男33例,女18例;年龄44~80(平均64.86±9.478)岁;其中开角型青光眼患者40例40眼,年龄52~80(平均65.08±8.853)岁;正常眼压性青光眼11例11眼,年龄50~79(平均64.09±11.657)岁。原发开角型青光眼诊断标准:24h眼压监测至少有1次眼压>21mmHg,典型的青光眼视盘改变及视野缺损,高眼压下角开放。正常眼压性青光眼诊断标准:门诊多次眼压及24h眼压监测中,眼压均<22mmHg,典型的青光眼视盘改变及视野缺损,房角镜下房角开放。所有患者进入试验时均为青光眼的首诊患者,既往未经青光眼的治疗。排除标准:(1)引起视神经和视野损害的其他疾病;(2)视野检查中假阳性率>15%,假阴性率>15%,固定丢失率>20%;(3)明显的屈光间质混浊;(4)近视度数≥-6.00D。

## 1.2 方法

**1.2.1 24h动态血压测量** 使用美国Medilog BX型无创性便携式24h动态血压监测仪连续监测24h动态血压和心率。平均动脉压(MAP)=DBP+[1/3×(SBP-DBP)];夜间血压降低量(dip)=[(白天平均血压-夜间最低血压)/白天平均血压]×100%。根据dip将患者分为3组:(1)夜间血压不降低组(nondipper),dip<10%;(2)夜间血压生理性降低组(dipper):dip≥10%且<20%;(3)夜间血压过度降低组(overdipper),dip≥20%<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 视野检查方法** 采用Humphrey II型-750视野分析仪(德国Carl Zeiss),检测程序为中心30-2阈值检查。检查时每位患者均进行屈光矫正。检查时选择III型视标,持续时间为200ms,背景光亮度为31.5asb(阿熙提)。所有检查均由熟练的操作者完成。我们选择标准为假阳性率<15%,假阴性率<15%,固定丢失率<20%<sup>[5]</sup>。视野观察指标包括平均缺损(MD)、模式标准差(PSD)。我们采用进展性青光眼干预研究组(AGIS)的视野缺损积分法(VFDS)来评价视野缺损的严重程度。方法是以Humphrey视野分析仪30-2的阈值视野中的模式偏差图进行计分,计分为0~20分(鼻侧2分,上、下半视野各9分)。根据视野缺损评分判断视野改变,标准为:(1)视野缺损改善:视野缺损积分减少≥4;(2)视野缺损不变:视野缺损积分变化在±4之间;(3)视野缺损进展:视野缺损积分增加≥4<sup>[6]</sup>。根据此标准分组。

**1.2.3 神经纤维层厚度检查方法** 采用Carl Zeiss Meditec生产的Stratus OCT III成像仪,RNFLT 256检测程序。扫

描时患者均采用内注视,以视乳头中心为圆心,选择直径为3.4mm的圆周进行环形扫描,利用计算机图像分析系统进行RNFL切面4个象限及其平均厚度的测量,信号强度不小于4。复查时使用repeat程序对同一区域作扫描。**1.2.4 24h眼压监测** 患者在同1d分别于8am,11am,2pm,5pm,9pm,随后1d于7am测量眼压。

统计学分析:应用SPSS 15.0软件进行数据处理,正常眼压性青光眼与开角型青光眼两组间dip过度降低率有无差异性进行 $\chi^2$ 检验;两组间dip值有无差异进行独立样本t检验。根据dip进行分组,三组间分别对首诊MD,PSD,RNFL,及与目前各项差值、24h眼压波动值、24h眼压峰值、视野缺损计分进行单因素方差分析。根据dip分为过度降低与不过度降低组,组间对视野缺损进展发生率进行 $\chi^2$ 检验。根据视野缺损计分值分为视野缺损改善组、视野缺损不变组、视野缺损进展组的三组,组间对dip值进行单因素方差分析。对视野观察指标MD和PSD,神经纤维层厚度观察指标Average RNFL分别进行多元线性回归计算,以了解青光眼视神经损伤的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

正常眼压性青光眼患者11例,开角型青光眼患者40例。正常眼压性青光眼患者中dip过度降低的患者有6例(54.5%),开角型青光眼患者中dip过度降低的患者有18例(45.0%),两者相比正常眼压性青光眼组dip过度降低的发生率较高。但在 $\chi^2$ 检验中,两组之间并没有统计学显著性差异( $P>0.05$ )。在开角型青光眼患者中,dip均数为20.713;正常眼压性青光眼患者中,dip均数为21.366;夜间血压下降值略高于开角型青光眼患者,但进行两独立样本t检验,两组之间dip值并没有统计学显著性差异( $P=0.57$ ,表1)。

根据dip进行分组,三组间分别对首诊MD,PSD,RNFL及各项差值、视野缺损计分差值、24h眼压波动值、24h眼压峰值进行单因素方差分析,三组间有显著性差异的数值为MD差值( $P=0.032$ )、眼压峰值( $P=0.003$ )、视野缺损计分差值( $P=0.041$ )。夜间血压不降低组MD差值均数为-1.703db,眼压峰值均数为12mmHg,视野缺损计分差值均数为0.00;夜间血压生理性降低组MD差值均数为-0.468db,眼压峰值均数为19.03mmHg,视野缺损计分差值均数为1.09;夜间血压过度降低组MD差值平均值为-2.4185db,眼压峰值均数为17.87mmHg,视野缺损计分差值均数为-3.14。组间两两比较MD差值仅在夜间血压过度降低组与夜间血压生理性降低组间有显著性差异( $P=0.009$ )。眼压峰值在夜间血压不降低组与另两组间有显著性差异(眼压峰值比较分别为 $P=0.001$ , $P=0.002$ )。MD差值及视野缺损计分均在夜间血压过度降低组绝对值较大(表2)。

连续追踪观察视野3a的患者共22例22眼。根据视野缺损计分值将患者分为三组:视野缺损改善组、视野缺损不变组、视野缺损进展组。使用单因素方差分析,三组间dip值有显著性差异( $P=0.028$ ),三组间dip均数分别为16.883,15.625,27.649;视野进展组夜间血压下降值明显高于其他两组。三组间进行两两比较:视野缺损进展组与视野缺损改善组,视野缺损不变组间dip均有显著性差异( $P=0.010$ , $P=0.045$ ),而视野缺损改善组与视野缺损不变组间dip无显著性差异( $P=0.360$ )。

表 1 正常眼压性青光眼与高血压开角型青光眼组夜间血压变化情况 眼(%)

组别	夜间血压不降低组	夜间血压生理性降低组	夜间血压过度降低组
正常眼压性青光眼组	2(18.2)	3(27.3)	6(54.5)
开角型青光眼组	3(7.5)	19(47.5)	18(45.0)

表 2 MD, PSD, RNFL 等各项指标均数组间差异

组别	MD (db)	PSD (db)	RNFL ( $\mu\text{m}$ )	MD 差值 (db)	PSD 差值 (db)	RNFL 差值 ( $\mu\text{m}$ )	眼压波动 (mmHg)	眼压峰值 (mmHg)	视野缺损计分差值
夜间血压不降低组	-1.745	3.592	82.012	-1.703	0.735	-10.465	2.30	12.00	0.00
夜间血压生理性降低组	-4.181	5.322	87.968	-0.468	0.4076	-1.124	4.12	19.03	1.09
夜间血压过度降低组	-5.3052	5.668	81.168	-2.418	1.171	-2.321	4.57	17.87	-3.14
P	0.167	0.342	0.463	0.032	0.678	0.128	0.082	0.03	0.041

表 3 MD, PSD, RNFL 多影响因素分析

指标	性别	年龄	日 MAP	MAP <sub>最低</sub>	dip	眼压波动	眼压峰值	CCT	心率(日间)	心率(夜间)
MD	-	-	-	-	-	-0.339	-	-	-	-
PSD	-	-	-	-	-0.099	0.362	-	-	-	-
RNFL	-	-	-	0.293	0.244	-	-	-	-	-

表 4 影响 MD 和 PSD 及 RNFL 的相关因素

指标	P1	R <sup>2</sup>	标准化系数			P2		
			DIP	眼压波动	MAP <sub>最低</sub>	DIP	眼压波动	MAP <sub>最低</sub>
MD	0.026	0.115	-0.339			0.026		
PSD	0.050	0.141	-0.099	0.362		0.044	0.021	
RNFL	0.021	0.081	0.244		0.293	0.032		0.011

为了解夜间血压过度降低与视野进展发生率的关系,根据夜间血压是否过度降低分为两组:过度降低组有 8 例 8 眼患者,视野发生进展患者有 4 例(视野进展发生率为 50%);非过度降低组有 14 例,视野发生进展患者有 1 例(视野进展发生率为 7.1%)。两组间使用  $\chi^2$  检验进行统计学分析,夜间血压过度降低与不过度降低组的视野缺损进展发生率有显著性差异( $P=0.039$ ),夜间血压过度降低组视野缺损进展明显高于不过度降低组。

视野和神经纤维层厚度是反映青光眼视神经损伤的重要观察指标,我们对视野观察指标 MD 和 PSD,神经纤维层观察指标 Average RNFL 分别进行多元线性回归计算。在多因素分析中考虑的各种变量包括年龄、性别、日平均动脉压、夜间最低平均动脉压、dip 和日心率、夜间心率、24h 眼压波动值、24h 眼压峰值。RNFL 多元线性回归分析,相关因素为夜间最低平均动脉压和 dip( $P=0.011$ ,  $P=0.032$ ,  $R^2=0.081$ ),标准化系数绝对值分别为 0.293, 0.244;MD 多元线性回归分析,相关因素为眼压波动( $P=0.026$ ,  $R^2=0.115$ );PSD 多元线性回归分析,相关因素为眼压波动和 dip( $P=0.020$ ,  $P=0.044$ ,  $R^2=0.141$ ),标准化系数绝对值分别为 0.362, 0.099(表 3, 4)。

### 3 讨论

**3.1 青光眼视神经损伤的发病机制** 青光眼是一种具有病理性高眼压或正常眼压,合并视乳头、视网膜神经纤维层损害及青光眼视野改变的疾病。开角型青光眼病因复杂,青光眼性视神经损伤的发病机制主要有两种学说:筛板压力不平衡引起轴浆流阻滞的机械学说和缺血引起青光眼视乳头结构和功能损害的血管学说。一般推测认为闭角型青光眼视神经损害是压力因素作用的结果,正常眼

压性青光眼主要是由于非压力因素作用的结果,而开角型青光眼视神经损害既有压力因素的作用,也有非压力因素的作用。

**3.2 夜间血压下降在正常眼压青光眼和开角型青光眼的表现** 有研究发现正常眼压青光眼和开角型青光眼患者中低血压和夜间血压过度降低较普遍<sup>[3,7]</sup>。Choi 等<sup>[8]</sup> 研究结果显示在未经治疗的 NTG 患者中有较高比例的夜间血压过度降低组(55/132, 55%),要高于正常人群。在我们的研究中,正常眼压性青光眼患者与开角型青光眼患者中 dip 过度降低的发生率分别为 54.5% 和 45%。正常眼压性青光眼患者中,夜间血压下降值略高于开角型青光眼患者(dip 平均值分别为 21.366, 20.713)。从结果可以看出与开角型青光眼相比,正常眼压性青光眼患者中夜间血压过度下降的发生率高,夜间血压下降更明显。这些结果提示血管因素可能在部分正常眼压性青光眼和开角型青光眼患者视神经损伤中起重要作用。与开角型青光眼相比,正常眼压性青光眼患者中夜间血压过度下降的发生率高,夜间血压下降更明显。

**3.3 夜间血压过度下降对青光眼视神经损伤进展的影响** Tokunaga 等<sup>[4]</sup> 对 38 例正常眼压性青光眼及开角型青光眼患者追踪观察 4a,在非生理性夜间血压下降组中(夜间血压不下降或过度下降)有 50% 患者视野进展;而在生理性夜间血压下降组(夜间血压下降 10%~20%)中仅有 20% 患者视野进展,显示在非生理性夜间血压下降组视野进展的趋势;非生理夜间血压下降与生理性夜间血压下降组相比,前者有较高的视野缺损进展发生率,因此认为生理性夜间血压下降紊乱可能影响青光眼的进展。在我们的研究中,视野进展组夜间血压下降值明显低于其他两组,

夜间血压过度降低组视野缺损进展率明显高于夜间血压非过度降低组,因此夜间血压过度降低可能是视野缺损进展的危险因素。而在夜间血压不降低组,生理性降低组及过度降低组三组中,对 MD 差值及视野缺损计分差值进行单因素方差分析,三组间 MD 差值与视野缺损计分差值均有显著性差异,夜间血压不降低组 MD 差值平均值为-1.703db,视野缺损计分差值为 0.00;夜间血压生理性降低组 MD 差值平均值为-0.468db,视野缺损计分为 1.09;夜间血压过度降低组 MD 差值平均值为-2.4185db,视野缺损计分差值为-3.14。夜间血压过度降低组 MD 降低值、视野缺损计分差值均明显大于其他两组,视野光敏感度弥漫性降低的进展及局部缺损的进展均在夜间血压过度降低组中更明显,表明在夜间血压过度降低组中视野损伤进展明显。夜间血压过度降低的患者中视野缺损进展率高于夜间血压不过度降低组。夜间过度血压下降可能影响正常眼压性青光眼和开角型青光眼视神经病变的进展。

**3.4 开角型青光眼视神经损伤的危险因素** 我们进一步分析青光眼视神经损伤的可能影响因素,分别对 MD 和 PSD, Average RNFL 进行多元线性回归分析,考虑的影响因素包括年龄、性别、日平均动脉压、夜间最低平均动脉压、dip、日心率、夜间心率、24h 眼压波动值,24h 眼压峰值。RNFL 厚度相关因素为夜间最低平均动脉压和 dip, RNFL 厚度的变化中有 8.1% 受夜间最低平均动脉压和 dip 影响,夜间最低平均动脉压越低,夜间血压下降值越多,视网膜神经纤维层厚度越薄;MD 相关因素为眼压波动,MD 的变化中有 11.5% 受眼压波动影响,眼压波动范围越大,视野弥漫性光敏感度下降越大。PSD 相关因素为眼压波动和 dip, PSD 的变化中有 14.1% 受眼压波动与 dip 的影响,dip 值越大,夜间血压降低越多,眼压波动范围越大,视野局限性缺损越大;比较眼压波动与 dip 两者对 PSD 的影响,眼压波动的作用要大于 dip (Beta 分别为 0.362,0.099)。在我们考虑的青光眼视神经损伤的影响因素中对于正常眼压性青光眼和高眼压开角型青光眼的患者,夜间血压过度降低,昼夜眼压波动过大共同影响青光眼视神经损伤的进展。因此我们认为昼夜眼压波动是青光眼视神经损伤和视野缺损高危因素,dip 也是青光眼视神经损伤和视野缺损高危因素。

**3.5 夜间血压过度下降导致青光眼视神经损伤的机制**  
夜间血压过度下降导致青光眼视神经损伤的机制尚在研究中。Hayreh 等<sup>[9]</sup>认为在其他血管危险因素存在的条件

下,夜间低血压会造成视神经乳头血流降低至临界水平之下,Gherghel 等<sup>[10]</sup>发现青光眼患者有明显的夜间血压下降和眼球后流量参数的改变,在 Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS) 这个多中心研究中认为<sup>[11]</sup>血管功能失调并不能直接引起视乳头缺血损伤,而是干扰了正常的血管自身调节机制,眼灌注压是血压与眼压的差值,血管功能失调造成了视乳头在眼压升高或因低血压引起眼灌注压降低时的缺血改变,导致缺血再灌注损伤。正常眼压性青光眼可能与其他慢性缺血性终末器官病变有相同的发病机制,每日重复的缺血再灌注损伤,引起累积的眼球损伤,表现为青光眼性功能及解剖学上改变<sup>[8]</sup>,对于夜间血压降低引起青光眼视神经损伤的机制尚需进一步研究证实。

#### 参考文献

- 1 李凤鸣.实用眼科学.北京:人民卫生出版社 1997:1705
- 2 Graham SL, Drance SM, Wijisman K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995; 102(1):61-69
- 3 Meyer JH, Brandi-Dohrn J, Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80(10): 864-867
- 4 Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48(4):380-385
- 5 由新英,李军,房永红,等.原发开角型青光眼 HRT 视盘参数与视野缺损计分的关系.眼科新进展 2008;28(12):932-934
- 6 钟一声,叶纹.青光眼阈值视野缺损的计分方法评价.眼科学报 2003;19(4):218-220
- 7 Yazici B, Usta E, Erturk H, et al. Comparison of ambulatory blood pressure values in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eye* 2003;17(5):593-598
- 8 Choi J, Kim KH, Jeong J, et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(1):104-110
- 9 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117(5): 603-624
- 10 Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, et al. Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):641-647
- 11 Nicolela MT. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *CAN J Ophthalmol* 2008;43(3):337-341