

原发性闭角型青光眼定义和分类的困惑与思考

孙由芹

作者单位:(221011)中国江苏省徐州市,徐州矿业集团第二人民医院眼科

作者简介:孙由芹,男,本科,主任医师,眼科副主任,研究方向:白内障、眼表疾病。

通讯作者:孙由芹.eyedoctor263@sina.com

收稿日期:2013-07-05 修回日期:2013-11-04

Confusion over and consideration about classification and definition of primary angle-closure glaucoma

You-Qin Sun

Department of Ophthalmology, Xuzhou Kuangwu Jituan Second Hospital, Xuzhou 221011, Jiangsu Province, China

Correspondence to: You-Qin Sun. Department of Ophthalmology, Xuzhou Kuangwu Jituan Second Hospital, Xuzhou 221011, Jiangsu Province, China. eyedoctor263@sina.com

Received:2013-07-05 Accepted:2013-11-04

Abstract

• This paper reflected upon the clinical confusion over the classification and definition of primary angle - closure glaucoma proposed by International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology (ISGEO). It is pointed out that lack of unified standards for glaucoma is the root of the confusion, and a preliminary discussion is made on the definition of glaucoma.

• KEYWORDS: primary angle - closure glaucoma; classification and definition; confusion and related thinking

Citation: Sun YQ. Confusion over and consideration about classification and definition of primary angle - closure glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(12):2418-2420

摘要

我们阐述了对国际地域和流行病学眼科学会(international society of geographical and epidemiological ophthalmology, ISGEO)提出的原发性闭角型青光眼分类及相关定义的困惑和思考,指出青光眼定义标准的不统一是导致困惑的根本原因,并对如何定义青光眼进行了初步探讨。

关键词:原发性闭角型青光眼;定义和分类;困惑与思考

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.15

引用:孙由芹.原发性闭角型青光眼定义和分类的困惑与思考. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2418-2420

0 引言

国际地域和流行病学眼科学会(international society of geographical and epidemiological ophthalmology, ISGEO)提出的原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)分类及相关定义^[1],与传统定义及分类存在显著差异,虽然国内专家们对此曾有许多争议和讨论^[2],但此分类先后被美国眼科学会、东南亚青光眼学会等采纳并在临床应用后,我国青光眼学组也参照制定了中国的青光眼临床指南^[3],因此我们曾很困惑,而且国内临床医生也不能完全认同^[4]。考虑我国青光眼发病特点不同于欧美,专家们建议科研上可参照执行,临床诊治仍应依据我国标准^[5],并于2008年正式达成了《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识》,再次强调了我国PACG定义标准^[6],这也一度化解了我们在临床诊疗上的困惑。但科研是要为临床诊疗服务的,当科研和临床诊疗的标准不同时,这样的研究结论对临床诊疗还有何参考价值呢?还有,在我国权威的眼科学教材中,把所有类型的“青光眼”定义为具有特征性视神经萎缩和视野缺损的眼病,而对PACG依旧是以我国传统的标准来定义^[7]。因此,作为主要从事临床诊疗工作的眼科医生,面对这种局面,依然比较困惑。现参考有关文献,对相关困惑和思考总结如下,并就产生困惑的原因和解决之道进行初步探讨。

1 关于 PACG 新定义的困惑和思考

传统观点认为,眼压升高或由此导致一系列不适和眼部组织结构损害,就是“青光眼”。但临床上有些“高眼压”人群,经长期观察却无其它异常表现;还有一些患者,具有类似眼压升高导致的视神经损害,但其眼压并不“高”。因此,为了在特定时间点和特定人群中,获得确切的“青光眼”患病率,在流行病学调查中,对所有类型的“青光眼”,统一采用具有因“眼压升高”导致的特征性视神经结构和功能损害定义“青光眼”,是可以理解的。现在已经明确,青光眼特征性视神经结构和功能损害的发生是从视网膜神经节细胞凋亡开始,然后其轴突变性和丢失,一定程度后,才表现为眼底可见的视网膜神经纤维层缺损(retinal nerve fiber layer defect, RNFLD),直至最后形成特征性视乳头萎缩,其发生发展是一连续过程,而且只有RNFLD到一定程度后才会表现为视野损害和视盘改变^[8]。目前临床上已有多种先进设备,能早期发现这些损害和改变,进而早期明确“青光眼”的诊断^[9]。这样,在横断面患病率调查中,以视盘的垂直杯盘比(vertical cup: disc ratio, VC/DR)和特征性的视野损害作为“青光眼”诊断标准^[1]来确立“PACG”的诊断,会不会因为没有早期明确也属于青光眼特征性损害的RNFLD等^[10],而降低了PACG的患病率呢?还有就是有些因急性前房角关闭后高眼压导致的视神经结构损害,仅表现为视乳头弥漫性的颜色变淡,而不是如同慢性高眼压所导致的特征性视杯扩大的视神经结构损害,这时又该依据什么标准诊断呢?PACG好发于老年人群的眼病,急性发作时具有特征性临床表现,如眼前节的特征性损害和眼压的显著升高,依据我国的共识^[6],临床很容易得出明确诊断,甚至在仅有

解剖异常而无任何症状情况下早期诊断。但 PACG 急性发作时角膜水肿和前房反应性渗出,常难以获得满意的眼底检查;即使在眼压缓解后,因年龄因素,其晶状体密度多有增加,透明性相对下降,如果不具有先进设备,恐也难以早期明确是否有视神经的结构和功能损害。在横断面患病率调查中,这些人群如果视力小于 0.05, 并且其眼压超过 99.5% 人群眼压^[1], 依此也可诊断为“青光眼”, 那这一诊断标准, 是不是又不能和依据 ISGEO 分类给出的 PACG 新定义相吻合了呢?

随着青光眼研究手段的不断更新和认识的深入, 回看 10 多年前由 ISGEO 分类提出的 PACG 定义及诊断标准, 在指导流行病学研究上相对简便, 但也有不妥之处, 从临床诊疗角度看也有一定局限性。因为 PACG 尤其是其中的急性 PACG 发作后, 就可能已经有细胞甚至分子水平的视网膜神经节细胞凋亡的启动, 只有到一定阶段才能通过现有设备发现其损害, 直至最后发展至特征性的视神经结构和功能改变^[5,8], 那是不是只有查到符合 ISGEO 提出的损害后才定义为 PACG 呢? 如果这样, 临床上采用各种先进设备, 试图在形成特征性的视神经结构和功能损害前, 发现早期的青光眼性视神经损害, 以便早期采取措施进行干预还有什么意义呢? 这会不会是我们在“青光眼”认识上出现偏差了呢? 我想回答应该是否定的。目前认为青光眼性视神经损害是不可逆性损害, 并可因此导致视功能不可逆性受损, 如果因此失明, 就现有医学技术, 还没有复明的手段, 因此“青光眼”被认为是当今世界范围内第一位不可逆的致盲性眼病, 这已是共识性的结论。那么会不会是“青光眼”定义的内涵不全面甚至是不正确呢? 我觉得这是有可能的。特征性的视神经结构和功能损害是目前唯一明确的原因——“眼压的病理性升高”导致的多种损害中的最严重损害, 目前所谓的“青光眼”新定义, 完全把已知的病因排除在定义要素之外, 仅将其内涵限定在多种损害中最严重的损害上, 显然是不全面的。这种强调以“终末器官损害”定义青光眼恰当与否, 还有待进一步验证^[3]。

2 关于 PACG 新分类的困惑和思考

青光眼的流行病学和临床眼科学观察的主体不同, 前者表面上都是“正常”人群, 目的是在这些“正常”人群中确定哪些是“青光眼”; 后者多为有不适表现的“异常”人群, 除要明确这些“异常”人群是否为“青光眼”外, 还要明确“青光眼”具体病情, 以便制定合理的治疗方案, 这就涉及对“青光眼”如何分类 (或者说分期与分级) 的问题。

ISGEO 就闭角型青光眼提出的可疑原发性房角关闭 (primary angle-close suspect, PACS)、原发性房角关闭 (primary angle-close, PAC) 和 PACG 新分类^[1], 其分类标准分别是: PACS 存在房角关闭可能、PAC 房角关闭及眼压升高等体征、PACG 在房角关闭后发生视神经结构与功能损害。对比我国 PACG 的分期, 除了依据眼压和相应症状外, 也参考了解剖结构异常、房角粘连与否以及有无视神经结构与功能损害等方面来进行界定的, 这样看来两种分类 (分期) 还是有相通之处的, 那为什么还认为有冲突并引起争论呢? 我国的分期前提是先明确诊断为 PACG, 后进行分期; 而 ISGEO 分期前提是先分期, 后明确 PACG 诊断, 没有视神经结构与功能损害, 只能称为 PACS 或 PAC。这显然还是“青光眼”定义标准不同导致的。在 ISGEO 分类关于 PAC 的评判标准中, “青光眼斑”也被认为是一重要体征^[1], 这样按照此分类还不能诊断为“青光眼”的 PAC, 却出现了“青光眼斑”体征, 这是不是矛盾呢?

其实正如新近提出的“青光眼”是所谓“连续体”的概念^[11], 既特征性视神经结构和功能损害是一连续的病理生理过程, 其实从 PACS 到 PAC 及最后发展至 PACG, 也是如此的。这种把连续的病理生理过程完全割裂开来, 人为划分的 ISGEO 分类, 是不是过于主观了呢? 如 ISGEO 分类, 在流行病学研究中如果有达到或超过 270° 的后部小梁网不可见, 就被定义为 PACS, 考虑这一定义存在人为因素, 作者指出还应进行有重点的纵向研究, 以期获得评价以此参数为基础的 PACS 定义更多的证据^[1]; 再比如急性 PAC 缓解后, 如果没遗留周边虹膜前粘连, 那显然只能被归类为 PACS, 其实已经有过关闭^[5]。这样看 ISGEO 分类对以人群为基础的青光眼患病率的研究也还是有不足之处的。

对比 PACG 传统分期 (分类) 和 ISGEO 分类, 在 PACG 治疗方案的选择上, 其中的小梁切除手术时机选择存有明显分歧。我国传统分类指出, PACG 急性发作房角粘连超过 180°, 或药物不能控制眼压的, 无论有无视神经的损害, 都可行小梁切除手术^[6]。依 ISGEO 分类理念, 必须把因 PAC 和其他诸如虹膜损害、非青光眼性的视神经损害等和 PACG 导致的视力受损加以区分^[1], 在没有青光眼性视神经损害前, 显然不主张外滤过手术^[1]。这样依我国标准, 在没有明确或无法明确视神经损害前, 就给予施行外滤过手术, 会不会有过度治疗之嫌呢? 如果恰巧发生了严重并发症, 在当前医患关系比较紧张的时期, 又会不会引发医患纠纷呢? 我想这是有可能的。这样看来, ISGEO 对 PACG 的新定义和分类中所考虑的, 在没有发现特征性视神经损害前, 就不予扣上青光眼的“帽子”和给予外滤过手术, 还是有其积极意义的。但是对于这种已出现特征性视乳头改变的 PACG, 此时视神经结构和功能损害已经是损害进展期^[9], 再予以外滤过手术, 对减缓或避免其失明还有多大效果呢? 会不会因为残存的视网膜神经节细胞也已经有凋亡的启动, 即使此时手术后眼压得到进一步控制, 其对应的视神经纤维依然会进行性受损呢?

最近 Sihota^[12] 指出 ISGEO 对 PACG 的新分类在流行病学研究上比较明确和简洁, 在临床上或许不实用, 从有利于施行标准化治疗出发, 在 ISGEO 分类基础上, 又提出了四级分类, 即可疑原发性前房角关闭疾病 (primary angle-close disease suspect, PACDS): 只存在前房角拥挤; 原发性前房角关闭疾病 I 级 (PACD I): 既存在前房角拥挤又存在明确的前房角关闭; 原发性前房角关闭疾病 II 级 (PACD II): 前房角拥挤且周边虹膜前粘连, 粘连的范围可以是部分或者几乎全部, 周边虹膜切除术后眼压仍升高, 甚至高于术前, 且有可疑的视乳头改变或 RNFLD; 原发性前房角关闭疾病 III 级 (PACD III): 在 PACD II 基础上伴有青光眼性视神经损害。对照 ISGEO 的三级分类, Sihota 的四级分类似乎在病情评价上更细化, 治疗选择更具目的性, 但这种分类和 ISGEO 分类一样, 也主要从房角关闭发生、经过及结果情况来划分的, 依然没有对房角关闭机制进行阐述和据此进行分类, 又怎么能据此指导治疗呢?

我国学者研究认为, PACG 房角关闭机制主要分为单纯性瞳孔阻滞、单纯性非瞳孔阻滞 (高褶虹膜型) 和多种机制共存等三种类型^[13,14]; 国际上认为还包括晶状体相关性因素以及晶状体后因素, 并从四个独特的解剖位置起作用: 瞳孔边缘、周边虹膜、睫状体-晶状体间隙、晶状体后潜在间隙^[15]。单纯性瞳孔阻滞型, 具有浅前房和晶状体位置靠前的解剖特征, 以及较高的瞳孔缘和晶状体前囊

膜间的阻滞力^[16],一旦后房的房水压力不能突破相对较高的瞳孔阻滞力,将导致周边虹膜进一步膨隆,进而导致房角关闭,另外晶状体厚度和年龄呈正相关,晶状体厚度每增加1mm,其位置也相应前移0.5mm^[17],这也是PACG多见于老年人的原因;单纯性非瞳孔阻滞型,又可分为根部虹膜肥厚和睫状体前旋两个亚型,导致房角关闭的机制分别是根部肥厚的虹膜和睫状体前移顶推根部虹膜导致房角狭窄和关闭;多种机制共存型,指同时具有两种或两种以上机制共同参与。我国PACG房角关闭中55%由多种机制造成,仅38%由单纯瞳孔阻滞引发^[17]。新近的研究表明,多种解剖和生理因素相互作用参与PACG房角关闭的发病机制^[18,19],如更大的虹膜膨隆、虹膜面积和虹膜厚度联合窄房角可能导致周边房角更加拥挤;异常解剖参数如更大晶状体凸度、晶状体矢高和更小前房角宽度、面积和体积,也独立增加了房角关闭的风险。然而,同样的外部环境,极少有PACG患者出现双眼同时急性发作;单纯性瞳孔阻滞型PACG,经虹膜切除或激光虹膜切开后,一般不会再急性发作,而在单纯性非瞳孔阻滞型和多种机制共存型PACG患者,则依旧有房角关闭的可能^[20]。这说明PACG房角关闭机制十分复杂,目前无论是ISGEO分类还是改进后的四级分类以及我国对PACG的分期一样,都没有体现房角关闭机制内容,都不能很好地指导临床治疗。

3 困惑的根源与对策

ISGEO新分类提出的所谓“PACG”和传统意义上的“PACG”,从内涵上看已经是完全不同的两种眼病,依然采用同一个病名,由此导致一些困惑或者说混乱,也就不可避免了。比如国内权威眼科机构在青光眼科研上,对同样病情的眼病,既有以ISGEO分类定义PACG,也有采用我国传统PACG定义^[18,21]。有学者指出,面对ISGEO新分类产生的争议或困惑,其根源就是对“青光眼”的定义依然没有完善的认识和结论造成的^[2]。因此统一“青光眼”的定义标准,制定能充分反映房角关闭机制的分类或分期,已是当务之急。

目前之所以以视神经损害为中心,来定义原发性开角型青光眼,主要是因为导致这些患者视神经损害的眼压多是慢性升高,早期多无明显的症状,很少引起眼前节损害,也许能引起损害,只是我们还没能认识到,或还没有手段发现。所谓“正常眼压”性青光眼,是指相对于统计学上所说的正常人群的眼压,其眼压是“正常”的,相较于其自身的基础眼压,可能已经是病理性的眼压;另外近年研究表明,所谓的“低眼压”性青光眼,其跨筛板压是存在显著异常的,其眼内压比颅内压较正常人群有显著增加^[22];还有,目前所有的青光眼治疗手段中,主要还都是通过降眼压治疗和控制其病情。因此,我们认为目前这种把眼压排除在“青光眼”定义要素之外的定义理念,是值得进一步商榷的。我们参考孙兴怀教授提出的青光眼概念^[10],建议把“青光眼”定义为:不同原因导致眼压的病理性升高,同时伴有或不伴有眼前节特异性组织结构损害,并可威胁和损害视细胞、视神经及其通路,导致视功能受损的眼病。如果眼压的病理性升高得不到及时有效控制,最终可发展至特征性视乳头改变,我们称之为青光眼性视神经萎缩。对于确无眼压的病理性升高人群和其它中枢神经系统疾病中发生的特征性视神经萎缩^[23],我们称之为青光眼样视神经萎缩,这只是视神经萎缩的一种特殊类型,而非青光眼。根据我们提出的青光眼定义,认为我国现行的PACG定义是比较恰当的,如何据此进行合理分类(或

分期),以便更好的指导临床和科研,还有待进一步探索。

4 展望

随着青光眼研究手段的不断涌现,人类对青光眼的认识水平也不断更新,但不管怎样都不能也不应该把眼压排除在青光眼定义要素之外,而仅以有无特征性的视神经损害来定义,否则就无法统一定义所有类型的青光眼,在今后的科研和临床上,也就依然会对同样病情的患者给出不同诊断^[18,21]这种令人困惑的局面。PACG是我国青光眼的主要类型,合理的PACG定义与分类(或分期)是指导临床诊治的前提,相信在不久的将来,依靠国内大量的PACG资源和青光眼专家及同道们的智慧,一定能探讨出在国际舞台有说服力的PACG定义与分类(或分期)。

参考文献

- 1 Foster PJ, Buhmann R, Quigley HA, et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2):238-242
- 2 任泽钦. 青光眼定义和分类之我见. *中华眼科杂志* 2008;44(5):388-390
- 3 葛坚, 黄晶晶, 蓝卫忠, 等. 国内外青光眼领域近五年进展. *中华眼科杂志* 2010;46(10):893-899
- 4 梁远波, 李思珍, 范肃洁, 等. 关于我国原发性闭角型青光眼筛查与诊断认识的问卷调查. *眼科* 2009;18(1):28-32
- 5 陈翔宇, 才瑜. 原发性闭角型青光眼的流行病学及分类现状. *中华眼科杂志* 2011;47(10):97-100
- 6 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中华眼科杂志编委会. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识. *中华眼科杂志* 2008;44(9):862-863
- 7 赵堪兴, 杨培增. *眼科学*. 第7版. 北京:人民卫生出版社 2008:152-169
- 8 王晓贞, 李树宁, 吴葛玮, 等. 频域 OCT 检测视乳头形态及视网膜神经纤维层厚度在青光眼诊断中的作用. *中华眼科杂志* 2010;46(8):702-708
- 9 葛坚, 卓业鸿, 白玉婧. 管窥青光眼的早期诊断. *中华医学杂志* 2011;91(7):433-435
- 10 葛坚. *眼科学*. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2010:241-260
- 11 赵家良. 构筑我国防治青光眼的体系. *中华眼科杂志* 2011;47(2):97-100
- 12 Sihota R. Classification of primary angle closure disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(2):87-95
- 13 Wang N, Wu H, Fan Z. Primary angle closure glaucoma in Chinese and Western populations. *Chin Med J* 2002;115(11):1706-1715
- 14 He M, Foster PJ, Johnson GJ, et al. Angle-closure glaucoma in East Asian and European people. Different diseases? *Eye* 2006;20(1):3-12
- 15 Subak - Sharpe I, Low S, Nolan W, et al. Pharmacological and environmental factors in primary angle-closure glaucoma. *Br Med Bull* 2010;93(1):125-143
- 16 Ritch R, Stegman Z, Liebmann JM. Mapstone's hypothesis confirmed. *Br J Ophthalmol* 1995;79(3):300
- 17 严良, 李雯. 闭角型青光眼房角关闭机制研究现状. *中国实用眼科杂志* 2013;31(6):653-656
- 18 刘杏, 李媚, 王忠浩, 等. 相干光断层扫描检测原发性闭角型青光眼的眼前节生物学参数. *中华眼科杂志* 2013;49(2):109-115
- 19 Nongpiur ME, Ku JY, Aung T. Angle closure glaucoma: a mechanistic review. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(2):96-101
- 20 Ramani KK, Mani B, George RJ, et al. Follow-up of primary angle closure suspects after laser peripheral iridotomy using ultrasound biomicroscopy and A-scan biometry for a period of 2 years. *J Glaucoma* 2009;18(7):521-527
- 21 苏文如. 急性原发性房角关闭治疗方法的疗效比较. *中山大学* 2008:1-47
- 22 Li Z, Yang YX, Lu Y, et al. Intraocular pressure vs intracranial pressure in disease conditions: A prospective cohort study (Beijing ICOP study). *BMC Neurology* 2012;12(3):66
- 23 刘旭阳, 陈晓明, 王宁利. 再论青光眼是否属于中枢神经系统疾病. *中华眼科杂志* 2010;46(12):1062-1065