

针刺分离联合5-氟尿嘧啶注射治疗功能不良滤过泡的临床观察

高燕华, 梁涛, 赵善瑶, 向燕茹, 冉东飞, 王永红

作者单位:(266003)中国山东省青岛市,青岛大学附属医院眼科
作者简介:高燕华,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。
通讯作者:梁涛,博士,副主任医师,副教授,研究方向:青光眼、
角膜病。lt19722000@126.com
收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-06-14

Clinical observation of needle revision and 5-fluorouracil subconjunctive injection for the dysfunctional filtering blebs

Yan-Hua Gao, Tao Liang, Shan-Yao Zhao, Yan-Ru Xiang, Dong-Fei Ran, Yong-Hong Wang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Tao Liang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. lt19722000@126.com
Received:2016-03-25 Accepted:2016-06-14

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of needle revision with 5-fluorouracil (5-FU) on the dysfunctional filtering blebs after trabeculectomy and to assess the factors that may impact the success.

• **METHODS:** Eighty-three eyes in 76 patients underwent the needle revision and 5-FU subconjunctive injection for the dysfunctional blebs after trabeculectomy and were followed up for 12mo. The intraocular pressure (IOP), the number of drugs, corneal endothelium, bleb morphology and complications were observed and recorded.

• **RESULTS:** IOP decreased significantly from 35.3 ± 5.8 mmHg (1kPa = 7.5mmHg) of pre-needling to 17.0 ± 4.3 mmHg of post-needling ($P < 0.01$); the average numbers of medications decreased significantly from 1.7 ± 0.9 of pre-needling to 0.4 ± 0.7 of post-needling ($P < 0.01$). At 12mo after needling, the success rate of filtering blebs was 89.2% and the complete success rate was 69.9%. The Kaplan-Meier survival analysis estimated mean survival period was 11.0mo (95% CI: 10.3 - 11.6). Statistically, there were no significant difference on needling effect with reference to the types of glaucoma, the use of mitomycin C (MMC) during the previous filtration surgery, the ages of patients, the intervals of needling operation from previous trabeculectomy, while there were significant difference on needling effect with reference to bleb appearance before needling, and the mean number

of needling in patients that had surgery within 3mo were less than those who had surgery for more than 3mo.

• **CONCLUSION:** The needle revision combined with 5-FU is a safe, effective and simple method. Dysfunctional blebs should be treated early after trabeculectomy.

• **KEYWORDS:** glaucoma; trabeculectomy; needle revision; 5-fluorouracil

Citation: Gao YH, Liang T, Zhao SY, et al. Clinical observation of needle revision and 5-fluorouracil subconjunctive injection for the dysfunctional filtering blebs. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016; 16(7):1306-1309

摘要

目的: 观察针刺分离联合5-氟尿嘧啶(5-FU)结膜下注射治疗青光眼小梁切除术后不同时期功能不良滤过泡的临床疗效、影响因素及安全性。

方法: 对76例83眼小梁切除术后功能不良滤过泡进行针刺分离联合5-FU结膜下注射,针刺分离后随访12mo,对随访时患者的眼压(intraocular pressure, IOP)、用药次数、角膜内皮、滤过泡的形态及并发症进行观察记录。

结果: 针刺分离前患者的眼压为 35.3 ± 5.8 mmHg (1kPa = 7.5mmHg),随访结束时眼压为 17.0 ± 4.3 mmHg,两者差异有显著统计学意义($t = 24.846, P < 0.01$);术前平均用药种类为 1.7 ± 0.9 种,随访结束时平均用药种类为 0.4 ± 0.7 种,两者差异有显著统计学意义($t = 11.145, P < 0.01$)。针刺分离12mo后滤过泡成功率为89.2%,其中完全成功率为69.9%,Kaplan-Meier生存分析示83眼平均生存时间为11.0mo(95% CI: 10.3 ~ 11.6)。青光眼的类型、滤过手术是否使用丝裂霉素C(mitomycin C, MMC)、患者年龄及滤过手术至针刺分离的间隔时间对针刺分离效果无影响,针刺分离前滤过泡形态对针刺分离效果有影响,包裹型滤过泡较扁平型滤过泡针刺分离效果好,滤过手术后3mo内进行针刺分离的患者比>3mo的患者平均针刺分离的次数明显减少。

结论: 针刺分离联合5-FU结膜下注射是治疗小梁切除术后功能不良滤过泡的一种安全、有效的简单处理方法,小梁切除术后发现功能不良滤过泡应早期处理。

关键词: 青光眼;小梁切除术;针刺分离;5-氟尿嘧啶

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.25

引用: 高燕华,梁涛,赵善瑶,等. 针刺分离联合5-氟尿嘧啶注射治疗功能不良滤过泡的临床观察. 国际眼科杂志 2016;16(7):1306-1309

0 引言

在众多抗青光眼手术中,小梁切除术仍然是治疗青光眼手术中的金标准^[1]。虽然抗代谢药物的联合应用使手术的成功率有所提高^[2],但仍有部分患者术后出现滤过泡纤维增殖和瘢痕化,从而眼压升高导致手术失败。对功能不良滤过泡进行适时的干预性治疗,有助于恢复滤过泡功能,改善手术效果。此研究旨在探讨针刺分离联合 5-FU 结膜下注射治疗不同时期功能不良滤过泡的临床疗效、影响因素及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2010-01/2014-02 于青岛大学附属医院眼科行青光眼小梁切除术后随访的青光眼患者中,因滤过泡形态不良且眼压控制不佳的患者行滤过泡针刺分离联合结膜下注射 5-FU,共 76 例 83 眼。其中男 36 例 39 眼,女 40 例 44 眼;年龄 32~75(平均 54.5±12.3)岁;滤过手术至针刺分离间隔时间:>1~3mo 者 30 眼,>3~6mo 者 26 眼,>6mo 者 27 眼;术前青光眼诊断类型:原发性闭角型青光眼 42 眼,原发性开角型青光眼 26 眼,外伤及葡萄膜炎继发性青光眼 9 眼,白内障术后继发性青光眼 6 眼。

1.2 方法

1.2.1 针刺分离指征 术后滤过泡形态不良,表现为滤过泡肥厚、充血、局限或成囊状;经按摩眼球及加用降眼压药物后眼压仍 ≥ 21 mmHg;行 UBM 检查滤过内口通畅者,期间未行其他眼部手术。

1.2.2 一般步骤^[3-7] 术前常规进行视力、眼压、裂隙灯、眼底、角膜内皮及 UBM 检查。患眼 4g/L 奥布卡因表面麻醉 3 次,0.1g/L 安尔碘洗眼液 10mL 冲洗结膜囊。用 28G 针头从滤过泡基底 10mm 避开血管进针至筋膜囊下,针尖沿结膜-巩膜间隙潜行穿刺进入滤过泡;先对滤过泡侧壁做多处穿通,再拨开和分离滤过泡基底及其周围的增殖组织,如阻力较大,需反复拨离,参照 UBM 结果,必要时分离巩膜瓣与巩膜床之间的粘连,注意避免穿破顶壁结膜及结膜下较大血管。退针后观察前房和滤过泡情况,如发现前房变浅、房水反流及滤过泡扩大,则针刺分离成功,待前房和眼压恢复后,于距滤过泡约 5mm 球结膜下注射 5-FU 注射液 5mg,注射出针后用生理盐水冲洗结膜囊。术后局部滴用抗生素和糖皮质激素眼液点眼,患者于针拨后 1d,1、2wk,1、3、6、12mo 复查。对眼压高于正常、滤过泡形态不良者及时再次行针刺分离联合 5-FU 结膜下注射,但总数不超过 3 次(两次针拨间隔至少为 48h),继续列入观察对象;针刺分离联合 5-FU 结膜下注射 3 次后眼压高于正常者给予局部降眼压药物治疗。

疗效判断标准:(1)绝对成功:不用药物眼压可维持在 21mmHg 以下;(2)相对成功:加用 1 种降眼压药物眼压控制在 21mmHg 以下;(3)失败:加用 2 种或 2 种以上降眼压药物,不论眼压是否正常,均认为失败。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 22.0 进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,针刺分离前后眼压、用药次数及角膜内皮的比较采用配对样本 *t* 检验,不同组间针刺分离次数的比较采用单因素方差分析,两两比

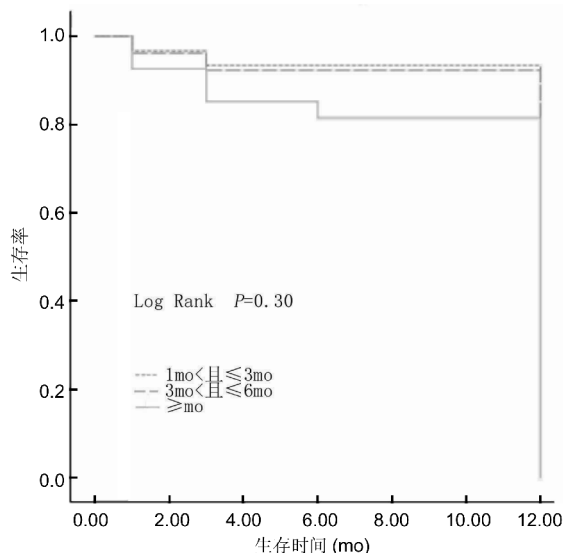


图 1 Kaplan-Meier 生存分析。

较采用 LSD-*t* 检验,影响针刺分离的因素采用多因素 Logistic 回归分析,针刺分离后滤过泡生存时间采用 Kaplan-Meier 生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼压与用药次数改变 术前眼压为 35.3±5.8mmHg,随访末眼压为 17.0±4.3mmHg,差别有显著统计学意义($t = 24.846, P < 0.01$);术前平均用药种类为 1.7±0.9 种,随访末平均用药种类为 0.4±0.7 种,差别有显著统计学意义($t = 11.145, P < 0.01$)。

2.2 针刺分离次数比较 患者 83 眼平均针刺分离次数为 1.7±0.8 次,>1~3mo 平均针刺分离次数为 1.4±0.7 次,>3~6mo 平均针刺分离次数为 1.8±0.8 次,>6mo 平均针刺分离次数为 1.8±0.8 次,单因素方差分析示三组间差异有统计学意义($F = 3.219, P = 0.045$),三组间采用 LSD-*t* 检验进行两两比较显示:>1~3mo 与>3~6mo 比较,差异有统计学意义($P = 0.038$),>1~3mo 与>6mo 比较,差异有统计学意义($P = 0.036$),>3~6mo 与>6mo 比较,差异无统计学意义($P = 0.235$)。

2.3 滤过泡生存时间比较 随访结束时,74 眼为功能滤过泡,呈轻度隆起、弥散或多腔形态;9 眼为非功能滤过泡,表现为泡壁肥厚、充血或无滤过泡形成。随访结束时滤过手术至针刺分离不同间隔时间生存时间分别为:>1~3mo 平均生存时间为 11.3mo(95% CI:10.4~12.2)、>3~6mo 平均生存时间为 11.2mo(95% CI:10.2~12.3)、>6mo 平均生存时间为 10.3mo(95% CI:8.90~11.7),83 眼平均生存时间为 11.0mo(95% CI:10.3~11.6),Log rank 检验结果显示三组间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.406, P = 0.30$,图 1)。

2.4 影响因素分析 将青光眼类型、针刺分离前滤过泡类型、滤过手术 MMC 的使用和患者年龄为针刺分离效果的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析(表 1)。结果显示青光眼类型、小梁切除术抗代谢药物的使用、患者年龄和针刺分离效果间无统计学差异($P = 0.767, 0.747, 0.867$)。而针刺分离前滤过泡类型与针刺分离效果间有统计学差异($P = 0.027$),包裹型滤过泡针拨效果优于扁平型滤过泡。

表1 针刺分离效果与影响因素间的关系

针刺分离效果	青光眼类型(眼)		滤过泡形态(眼)		滤过手术 MMC 使用(眼)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
	原发性	其他	扁平型	包囊型	用 MMC	未用 MMC	
成功	62	12	24	50	54	20	54.5±11.9
失败	6	3	7	2	6	3	54.1±15.9
<i>P</i>	0.767		0.027		0.747		0.867
回归系数	-0.249		2.025		-0.264		-0.011
标准误	0.841		0.914		0.818		0.037
<i>Wals</i>	0.088		4.910		0.104		0.708
<i>OR</i>	0.779		7.573		1.302		0.989
95% <i>CI</i>	0.150 ~ 4.049		1.263 ~ 45.399		0.262 ~ 6.469		0.920 ~ 1.063

2.5 针刺分离术中和术后并发症 前房变浅是针刺分离成功的重要指征,但因过度通畅而出现轻度浅前房和低眼压者5眼,9眼在针刺过程中出现结膜下轻度出血,二者均无需特殊处理,并于2wk内自行恢复。术前角膜内皮计数为2563.5±381.4个/mm²,最后1次针刺分离结束1mo时角膜内皮计数为2538.1±336.2个/mm²,差异无统计学意义($t=1.228, P=0.223$)。

3 讨论

滤过通道的纤维增殖、瘢痕化是青光眼滤过手术失败的主要原因。小梁切除手术失败可发生在术后的任何时期,术后早期1mo内属于创伤修复过程中的纤维增殖期和瘢痕形成初期^[8],可通过拆除可调节缝线、按摩眼球等方法进行处理,对于术后>1mo的功能不良滤过泡,需使用降眼压药物、再次滤过手术、安置引流阀或针刺分离等方法控制眼压^[3]。针刺分离可通过打开结膜-巩膜间和巩膜瓣-巩膜床之间的粘连,在前房和结膜下重建房水外流通道,分离滤过泡基底及其周围的增殖组织房水进入更广泛的结膜下间隙。5-FU是卤代嘧啶类似物,抑制脱氧胸苷酸合成酶,掺和到分裂增殖期细胞DNA和RNA中,从而导致细胞生长受抑制,减少术后成纤维细胞增殖,防止瘢痕形成。Ewing等^[9]于1990年首次报道的针刺分离联合5-FU结膜下注射是一种简便治疗小梁切除术后功能不良滤过泡的方法,近年来国内外也对此进行了大量报道,但既往文献对患者的选择、联合抗代谢药物的应用、成功的判断标准及术后随访的时间各不相同,结果也有所差异。

Shin等^[6]应用针刺分离联合5-FU结膜下注射治疗功能不良滤过泡,对64例64眼随访4a,以不超过2种降眼压药物眼压控制在靶眼压以下为成功的标准,其1、2、4a的成功率分别为45%、33%、28%;Kapasi等^[3]采用相同方法对37例37眼随访2a,以不用降眼压药物、进行单次针刺分离眼压得到控制为完全成功的标准,以使用降眼压药物、进行重复针刺分离或行激光手术眼压得到控制为相对成功的标准,其完全成功率为29.7%,相对成功率为35.1%。本研究中,76例患者(83眼)术前平均眼压35.3mmHg,随访末平均眼压17.0mmHg,针刺分离12mo后滤过泡成功率为89.2%,其中完全成功率为69.9%,虽然术后随访时间较短不能代表滤过泡的最终结局,但效果明显好于以往报道。这可能与以下因素相关:(1)术前行UBM检查排除了滤过内口堵塞的病例,因为内口堵塞原因复杂,针刺分离时需进入内眼操作难度较大;(2)

Jinza等^[10]研究表明对巩膜瓣和巩膜床过度治疗,巩膜伤口可能参与结膜下滤过泡的纤维化,术前行UBM检查能够明确滤过泡内部结构、正确定位滤过泡纤维化的位置、指导针刺分离的范围,避免了对巩膜瓣和巩膜床过度穿刺。

影响针刺分离效果的因素有很多,以往报道的结果也不尽相同。Tsai等^[7]研究表明原发性青光眼的类型与针刺分离成功与否无关,但增加针刺分离的次数与针刺分离失败相关,认为需要多次针刺分离的患者具有更大的滤过泡纤维化倾向,此外对滤过泡进行过多的针刺分离也刺激了成纤维细胞的增生。本研究发现,虽然滤过手术至针刺分离间隔的时间与针刺分离效果无关,但在滤过手术后3mo内进行针刺分离的患者比>3mo的患者平均针刺分离的次数明显减少,因为晚期的滤过泡一般囊壁较厚、出现较严重的纤维增殖和瘢痕化,所以早期对功能不良的滤过泡进行针刺分离,能够较容易重建滤过泡形态、恢复滤过功能。我们对患者年龄、青光眼类型、滤过泡形态、滤过手术是否使用MMC进行了回归分析,发现仅滤过泡的形态对针刺分离效果有影响,包囊型滤过泡针刺分离效果优于扁平型滤过泡。早期包囊型滤过泡UBM呈现结膜层增厚、滤过泡内部有多个大小不等的中小液腔,针刺分离操作相对容易、彻底,晚期的包囊型滤过泡一旦形成厚的囊壁,巩膜及结膜组织分界不清,针刺难度会加大,但可以通过重复针刺分离和5-FU巩固注射来克服;而扁平型滤过泡UBM显示一般没有结膜下腔隙,巩膜瓣上腔隙亦不可见,在球结膜、Tenon囊下腔、浅层巩膜界面间及巩膜瓣和巩膜床之间形成广泛的粘连,粘连组织难以彻底分离,针刺分离效果欠佳。而患者年龄、青光眼类型、滤过手术是否使用MMC对针刺分离效果无影响,Shin等^[6]对针刺分离相关危险因素进行分析,发现小梁切除术时未应用MMC为独立的危险因素,认为MMC作用时间持久,能产生长时间、有效的抗纤维增殖作用,在针刺分离修复时仍起作用。本研究结果显示,虽然MMC具有抑制纤维增殖作用,但对于术中应用MMC而滤过泡功能不良的患者,其滤过区仍然发生了较严重的纤维增殖、瘢痕化,与组中其他患者并无明显差异,显示MMC应用与否对针刺分离效果无影响。

针刺分离是一种较安全的手术方式,严重的并发症并不常见。Rotchford等^[11]报道针刺分离最常见的并发症为结膜渗漏,术后1wk时渗漏率为9%,既往也有脉络膜上腔出血、恶性青光眼、眼内炎、前房出血等严重并发症^[12]

报道,但发生率极低。本组患者中出现轻度浅前房、低眼压为6%,结膜下轻度出血为11%,均于2wk内自行恢复,在针刺过程中和术后随访12mo内未发生上述严重并发症。针刺分离进针时应避开滤过泡以滤过泡基底10mm进针为宜,以免进针处发生渗漏,对滤过泡进行分离时避免穿破顶壁结膜及结膜下较大血管。

综上所述,针刺分离联合5-FU结膜下注射能够重建滤过泡形态、恢复滤过功能,是治疗小梁切除术后功能不良滤过泡的一种安全、有效的方法,针刺分离前行UBM检查能够明确滤过泡内部结构、指导针刺分离的范围、减少并发症的发生。由于本研究术后随访时间较短,未包括新生血管性青光眼、先天性或青少年性青光眼、玻璃体切除术后继发性青光眼等难治性青光眼或顽固性青光眼,有待进一步收集病例,进行长时间的观察。

参考文献

- 1 Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66(4):673-679
- 2 De Fendi Li, Arruda GV, Scott IU, et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil as an adjunctive treatment for trabeculectomy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41(8):798-806
- 3 Kapasi MS, Birt CM. The efficacy of 5-fluorouracil bleb needling performed 1 year or more posttrabeculectomy: a retrospective study. *J Glaucoma* 2009;18(2):144-148
- 4 Suzuki R, Susanna-Jr R. Early transconjunctival needling revision with

- 5-fluorouracil versus medical treatment in encapsulated blebs: a 12-month prospective study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(10):1376-1379
- 5 Rashad MA. Efficacy of repeated 5-fluorouracil needling for failing and failed filtering surgeries based on simple gonioscopic examination. *Clin Ophthalmol* 2013;7:15-22
- 6 Shin DH, Kim YY, Ginde SY, et al. Risk factors for failure of 5-Fluorouracil needling revision for failed conjunctival filtration blebs. *Am J Ophthalmol* 2001;132(6):875-880
- 7 Tsai AS, Boey PY, Htoon HM, et al. Bleb needling outcomes for failed trabeculectomy blebs in Asian eyes: a 2-year follow up. *Int J Ophthalmol* 2015;8(4):748-753
- 8 任泽钦, 乔荣华. 针拨联合 52 氟尿嘧啶结膜下注射治疗功能不良滤过泡的临床观察. *中华眼科杂志* 2005;41(12):1082-1085
- 9 Ewing RH, Stamper RL. Needle revision with and without 5-fluorouracil for the treatment of failed filtering blebs. *Am J Ophthalmol* 1990;110(3):254-259
- 10 Jinza K, Saika S, Kin K, et al. Relationship between formation of a filtering bleb and an intrascleral aqueous drainage route after trabeculectomy; evaluation using ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Res* 2000;32(5):240-243
- 11 Rotchford AP, King AJW. Needling Revision of Trabeculectomies. *Ophthalmology* 2008;115(7):1148-1153
- 12 Broadway DC, Bloom PA, Bunce C, et al. Needle revision of failing and failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-fluorouracil: survival analysis. *Ophthalmology* 2004;111(4):665-673