

眼前节毒性反应综合征的研究进展

马 钰, 贺 经

作者单位: (716000) 中国陕西省延安市, 延安大学附属医院眼科
作者简介: 马钰, 毕业于延安大学, 眼科硕士研究生, 研究方向:
白内障、人工晶状体。

通讯作者: 贺经, 副教授, 主任医师, 眼科主任, 硕士研究生导师,
研究方向: 白内障、人工晶状体。hejing5828@163.com

收稿日期: 2016-11-17 修回日期: 2017-03-13

Research progress of toxic anterior segment syndrome

Yu Ma, Jing He

Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital,
Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jing He. Department of Ophthalmology,
Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi
Province, China. hejing5828@163.com

Received: 2016-11-17 Accepted: 2017-03-13

Abstract

• Toxic anterior segment syndrome (TASS) is a kind of acute and non-infective anterior segment inflammatory reaction. It's relatively rare for clinic, but recently, TASS is in increasing tendency with the development of anterior segment surgery. During surgery, various non-infective matters entering the anterior chamber all could result the appearance of TASS. After timely and effective treatment, most patients have favorable prognosis, however, a few patients may have remained permanent intraocular tissues damage to the extent of influencing eyesight. Now, this thesis summarizes the pathology, diagnosis, differential diagnosis, pathogenesis, prevention, treatment, prognosis etc. of TASS.

• **KEYWORDS:** toxic anterior segment syndrome; cataract; endophthalmitis

Citation: Ma Y, He J. Research progress of toxic anterior segment syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):669-672

摘要

眼前节毒性综合征(toxic anterior segment syndrome, TASS)是一种眼前节急性非感染性的炎症反应。临床相对少见,但近年来,随着眼前节手术的发展,TASS有逐渐增多的趋势。手术中进入前房的各种非感染性物质均可能导致TASS的发生。大多数患者经及时、有效治疗后预后良好,但少数可遗留永久性眼内组织损伤,以至于影响视力。现从TASS的病理、诊断及鉴别诊断、病因、预防、治疗和预后等方面对其予以综述。

关键词:眼前节毒性反应综合征;白内障;眼内炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.20

引用: 马钰, 贺经. 眼前节毒性反应综合征的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(4):669-672

0 引言

眼前节毒性反应综合征(toxic anterior segment syndrome, TASS)是一种眼前节急性非感染性炎症,常见于眼前节术后的早期,尤其多见于白内障超声乳化术后,但最近国外有多篇提到玻璃体切除术后引起^[1-2]。回顾文献,TASS发生的有关原因包括:灌注液、一切可进入眼内的药物、与眼内器械清洗和消毒有关的因素、人工晶状体及推注器、硅油、可进入眼内的医用异物、个体因素等。

1 病理

TASS的组织病理学特征性改变是眼前节组织的急性炎性反应——细胞坏死和(或)凋亡以及细胞外组织破坏^[3]。TASS患者角膜内皮细胞形态学改变主要为内皮细胞密度下降,平均内皮细胞面积增加,六角形细胞百分比降低^[4]。角膜电镜下观察:内皮细胞形态不规则,细胞间连接松弛,可见细胞脱落变性,微绒毛脱失,内皮表面高低不平,可见脱落的细胞与基质层间的胶原样物质(后弹力层肥厚),可见异形内皮细胞(成纤维细胞)。虹膜电镜下所见:色素上皮脱失,可见残存灶状色素上皮,表面可见细胞碎屑,纤维疏松外露。当侵及支配瞳孔的神经,引起瞳孔开大、强直,也可侵犯睫状上皮,引起低眼压,或侵犯小梁网,引起眼压升高^[5]。

2 诊断与鉴别诊断

2.1 诊断 主要依据患者的病史、临床症状、眼部体征和实验室检查。包括:(1)多见于过程顺利的眼前节手术后12~24h。(2)视物模糊,无明显疼痛或疼痛较轻。(3)弥漫性角膜水肿;可伴有轻度睫状充血;前房有纤维性渗出或积脓;虹膜萎缩和/或瞳孔不规则散大;严重者会继发青光眼。(4)眼前节组织无明显受累。(5)房水或玻璃体细菌培养为阴性。(6)糖皮质激素治疗有效^[6]。

2.2 鉴别诊断

2.2.1 感染性眼内炎 感染所致,多于内眼术后3~7d发生,约75%患者刺激症状明显。不仅发生于眼前节,且累及玻璃体。标本活检(前房水或玻璃体)革兰染色或细菌培养阳性,敏感抗生素治疗有效。但宋宏鲁等^[7]报道术后感染性眼内炎培养阳性率只有44%,因此培养结果阴性时仍不能排除感染性眼内炎。对于细菌培养阴性的患者,B超检查玻璃体的炎症表现可为早期诊断提供重要的客观资料^[8]。

2.2.2 术后角膜内皮炎 与自身免疫和病毒感染有关,一般发生在术后3~14d,有逐渐加重趋势,刺激症状明显,抗病毒与激素治疗有效。

2.2.3 角膜失代偿 为术后中、晚期并发症,患者术前存

在角膜内皮病变,或术中由于操作等造成角膜损伤,或术后并发如继发青光眼等引起。后期大疱性角膜病变疼痛剧烈,最终需角膜移植。

3 致病原因

TASS 发病可分为散发和爆发两种类型。其致病因素繁多且复杂,散在发生的病例很难找到具体原因,而爆发流行时,大都可以找到相关因素^[9]。其主要致病因素有以下几种。

3.1 眼内灌注液 术中进入眼内的灌注液 pH 值或渗透压与眼内组织不相容可造成 TASS。理想的眼内灌注液应与房水及玻璃体有相似的组成成分, pH 值及渗透压,更应无毒副作用。2005 年,多个国家的眼科中心发生了 TASS,通过调查及交流发现是由同一品牌的平衡盐溶液中的内毒素超标引起^[10]。在手术中灌注液中的添加物,如抗生素或肾上腺素,会改变灌注液的 pH 值、渗透压等,进而对眼内组织造成一定的影响^[11]。

3.2 眼科用药

3.2.1 防腐剂 各种含有防腐剂的局部眼科用药均会造成对角膜内皮的急性损伤,表现为角膜水肿。Liu 等^[12]曾报道了一组 TASS 病例,患者因应用了含有 0.1g/L 氯苄烷胺的眼外用冲洗液而发病,所有患者在术后均出现了弥漫性角膜水肿,1 例出现短暂疼痛,绝大多数患者因角膜持续性水肿,最终视力只有指数,部分患者进行了角膜移植。有研究发现,长期频繁局部使用含正常浓度(0.05 ~ 0.1g/L) 氯苄烷胺的眼药,也会引起结膜和角膜轻度损伤,若氯苄烷胺含量达到 2%,则可导致角膜和结膜坏死^[13]。

3.2.2 抗生素 临床上为了能有效预防术后眼内炎,通常选择在灌注液内加入抗生素,或者在手术结束前在眼前段注射抗生素,但这些药物均可产生不同程度的毒性反应。因庆大霉素眼内及结膜下用药后毒性作用,以及万古霉素耐药性的增加,这些年来,头孢噻肟和头孢呋辛成为预防白内障术后眼内炎发生的常用药物。但 Çakır 等^[14]报道 17 例白内障术后确诊为 TASS 的病例,考虑与眼前段注射头孢呋辛有关,在将头孢呋辛改为莫西沙星后再未发生。

3.2.3 麻醉药物 白内障手术的麻醉方式主要有球后麻醉、球周麻醉、前房麻醉、表面麻醉。前房内麻醉在某些方面优于球后、球周麻醉^[15]。有研究发现,眼内使用 5g/L 布比卡因及 20g/L 利多卡因会造成术后严重的角膜水肿和混浊,尽管这些药物不含防腐剂,但仍对角膜产生毒性,且损伤的程度与作用时间呈相关^[16]。也有相关报道称白内障手术中注射 10g/L 利多卡因是相对安全的^[17]。有研究发现^[18],现有临床使用浓度下盐酸奥布卡因对角膜内皮细胞(HCE 细胞)具有极大的毒性作用,只有在低于 62.5mg/L(临床使用浓度的 1/64)后才相对安全。因此,在眼科临床手术时应避免使用盐酸奥布卡因,更不能以前房注射的方法使用。

3.2.4 吡啶青绿 吡啶青绿是一种无毒性粉末状染色剂,它必须溶解于蒸馏水之后再用平衡盐溶液稀释后使用,TASS 发生可能与吡啶青绿在白内障手术期间的浓度、暴露时间和溶解度相关^[19]。

3.2.5 黏弹剂 透明质酸钠因来源不同,反应发生率也不同。由鸡冠中提取的透明质酸钠分子量大、质量好,严格的工艺保证了其很少含有致炎因子。而采用细胞发酵工

艺生产的透明质酸钠,分子量低,内毒素等有害成分难以完全清除。提高浓度以达到临床所需的粘度之时,内毒素指标也随之超标。因此黏弹剂制造过程中必须考虑内毒素限度(即 <0.5 内毒素单位/mL)^[20]。此外,术中残留的黏弹剂可阻塞房水流出通道,引起眼压升高,从而损伤角膜内皮。

3.2.6 眼膏 白内障术后结膜囊内眼膏的使用是引发迟发性 TASS 的潜在性因素。Werner 等^[21]报道一组与眼膏使用相关的 TASS 患者,所有患者的人工晶状体前表面有油滴样物质覆盖或是在前房内形成小的油滴样颗粒,且角膜内皮有不同程度的损害。对取出的人工晶状体进行分析发现,人工晶状体表面的油滴样物质与使用的眼膏成分一致,推测透明角膜切口的采用、术后加压包扎使眼膏进入前房导致毒性反应的可能。

3.2.7 自由基 众所周知,自由基可导致细胞损伤。Lockington 等^[22]认为,前房注射制剂中的自由基可以引起 TASS。其对 19 种眼内常用的注射剂进行分析,去甲肾上腺素所含自由基最高,大大高于 5g/L 过氧化氢稀释液。其他值得注意的包括头孢呋辛、20g/L 利多卡因和贝伐单抗。

3.3 与眼内器械清洗和消毒有关的因素

3.3.1 消毒去污剂 各种消毒剂或去污剂在清洗眼科器械尤其是一些管道器械时,如未完全彻底地冲洗,会沉积在机械的表面或内部,清洁剂内的酶或其他活性成分只有暴露在 $>140^{\circ}\text{C}$ 的高温环境时才会被灭活,而多数的高压灭菌器温度只能达到 $120^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$,因此术中可能将带有活性成分清洁剂进入眼内,从而导致角膜内皮的损伤、通透性增加、角膜水肿、前房炎症等^[23]。Werner 等^[24]对 19 例儿童白内障手术后发生 TASS 的病例进行分析后认为,用于手术包灭菌的环氧乙烷是该事件的根源。

3.3.2 细菌内毒素与细菌生物膜 Whitby 等^[25]报道了高压水池中的耐热细菌内毒素在高压灭菌完成后可附着在眼科手术器械上。一旦这种热稳定性的内毒素进入眼内就会引起明显的前房炎性反应。Sorenson 等^[26]研究 10 例 TASS 病例,认为与高压灭菌池的细菌生物膜污染密切相关,究其原因热稳定的细菌细胞抗原沉积在外科器械。

3.3.3 金属离子 金属离子的沉积或残留是引发 TASS 的另一潜在性因素。Duffy 等^[27]曾报道在应用等离子气体消毒时残留在金属器械表面的金属离子引发的毒性角膜内皮破坏综合征。

3.3.4 超声乳化/IA 头及手柄 因其重复使用,特别是衔接部可残留晶状体皮质及黏弹剂等。其中残留的物质在消毒灭菌过程中性质改变,成为引起眼内炎性反应的毒性物质。

3.3.5 水 对流入水和高压蒸气凝集物采取标本,进行分析后发现,在凝集物内含有携带毒性的物质——硫酸盐、二氧化硅、铜、锌和镍。温良等^[9]对 7 例 TASS 病例原因进行分析,考虑主要与清洗超声乳化引流管的去离子水有关,水中有有机物在手术过程中被带入前房。

3.4 人工晶状体及推注器 与人工晶状体有关的因素 TASS 曾被称为毒性晶状体综合征。由于人工晶状体自身材质以及其在制作过程中抛光、清洗、消毒过程中应用的化学物质进入眼内后,造成的免疫反应(异物反应)破坏了血-房水屏障,引起炎症反应^[28-29]。Miyake 等^[30]报道植入丙烯酸可折叠人工晶状体引起的 6 例迟发性 TASS,

原因是在 IOL 生产过程中使用的铝的毒性。同时推注器的制作工艺也应得到关注。

3.5 硅油 有学者认为硅油是引起 TASS 的原因之一, Moisseiev 等^[1]报告 4 例 TASS 硅油注入术后发生 TASS 的病例,所有病例均经局部类固醇治疗有效,硅油取出术后停止。这也说明了 TASS 不仅发生于前节手术。

3.6 医用无菌手套中的滑石粉及其他 手术用手套粉末中所含滑石粉(主要成分为硅酸镁)可引起前房炎症的发生^[31]。孙菲等^[32]在分析 1 例前房异物导致 TASS 的病例,考虑患者眼内白色粉末为建筑用滑石粉可能性大。同时医用敷料产生的细微丝絮等异物也是 TASS 的潜在病因。

3.7 患者个体因素 回顾文献记录,在同一批手术中单发的 TASS,是否考虑个体因素。比如患者是否患有全身性疾病,有无影响了眼部的免疫功能,为 TASS 的发生提供了微环境,有待进一步研究。活性氧自由基是导致角膜内皮细胞损伤的一个重要原因,角膜中超氧化物的存在及含量对对抗活性氧化自由基有一定影响^[33]。

4 预防

重中之重。针对以上引起 TASS 的病因,有以下建议:(1)应该高度警惕应用在眼前节手术时的任何物质。灌注液的浓度、pH 值、渗透压等必须正确,避免使用含有酸根的药物,灌注液中避免加用抗生素;不建议采用前房麻醉;吲哚青绿只在晶状体严重混浊时使用,且注意在黏弹剂的保护下,采用低浓度(0.25%) ;关注黏弹剂制作工艺,建议使用鸡冠中提取的透明质酸钠,使用后一定注吸干净,防止残留;人工晶状体及推注器、硅油等应选用正规厂家生产的,并记录种类、批次等,以便查对;建议使用无粉手套,对于仍使用有粉手套者术前应冲洗彻底;对于医用敷料产生的细微丝絮等异物应及时发现与处理,防止进入眼内;注重眼膏、眼罩的使用风险,要求构建切口完整性(水密封),术后尽量不用眼膏或使用时间推后。(2)眼科器械清洗及消毒带来的一些问题,应制定相关制度及流程。为防止革兰阴性菌以及细菌内毒素的污染,超声水池应该每天更换 1 次;应用高压蒸气灭菌所用的水必须至少 1wk 更换 1 次;对于重复使用的手术器械要保证绝对无菌、干净,且在最大使用次数之内,建议术前平衡盐溶液擦拭手术器械,防止残留的金属离子、消毒剂等进入眼内;对于高污染危险的器械及耗材,如有损伤的手术器械应及时更换,不重复使用超声乳化管道;超声乳化/IA 手柄使用后最好用高压水枪和气枪冲洗,或将其浸润蒸馏水中,使用至少 120mL 分别从灌注口和抽吸口进行冲洗,用针管吹干后再高压蒸汽灭菌,特别注意衔接部应拆开消毒及清洗;确保结膜囊消毒液冲洗干净后再手术,而用超声乳化手柄反复无死角冲洗更为可靠;术后有用酒精擦洗眼周皮肤者,切勿使酒精进入患者结膜囊内。

5 治疗

主要抑制免疫炎症反应。如果症状持续超过 6wk 就意味着很难恢复,所以早期的诊疗至关重要,应高度重视。(1)局部使用糖皮质激素滴眼液滴眼,建议采用分组频滴(例如每日 3 组,每组滴 4 滴,每滴间隔 5min,共 12 滴,可根据病情调整),临床效果较好,且较以往每小时滴一滴更严谨,不受患者作息时间影响。球周注射糖皮质激素,如果玻璃体腔内注射糖皮质激素,则推荐应用 4×10^6 mg/L 地塞米松^[34]。炎症反应严重时考虑全身应用激素。(2)营

养角膜。(3)配戴角膜绷带镜不仅能保护角膜上皮,还有利于角膜内皮功能的恢复,促进水肿消退。(4)眼压偏高者,应降眼压治疗,必要时可行前房穿刺,不仅能降眼压,且能通过放出一部分房水加快毒素排出。(5)不主张前房灌注,以免加重前房损伤。但国外有研究显示对前房反应重且难治的 TASS 房内注射 25mg 重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)是安全和有效的^[35]。(6)确保每日裂隙灯检查,一旦角膜水肿吸收并恢复透明,就应检查房角是否有损伤迹象,角膜内皮共焦显微镜检查了解角膜内皮损伤情况。(7)角膜内皮移植术。(8)中医药辅助治疗。

6 预后

TASS 的临床结果取决于许多因素,如诱导物的种类、含量、暴露持续时间以及何时开始治疗等^[36]。相对轻微的病例表现为炎症反应的快速消除、角膜水肿恢复(几天到几周);中度 TASS 相对病程长,角膜透明需要较长时间(几周到几个月),有的残留角膜混浊和/或眼压升高;严重的 TASS 患者表现为永久性眼部损害,角膜永久性混浊,明显的小梁网损害导致难以控制的眼压升高。

7 结语

随着白内障超声乳化手术的广泛普及,TASS 在眼前节手术后出现有逐渐增多的趋势,临床医生应提高对 TASS 的认知,一旦发生 TASS,应尽早诊断和治疗,更重要的是需要整个手术团队对每个环节乃至细节都加以防范,并制定可行的制度及流程,使 TASS 的发病率降到最低。

参考文献

- Moisseiev E, Barak A. Toxic anterior segment syndrome outbreak after vitrectomy and silicone oil injection. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):803-807
- Sato T, Emi K, Ikeda T, et al. Severe intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmology* 2010;117(3):512-516
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(2):324-333
- Cetinkaya S, Dachaci Z, Aksoy H, et al. Toxic anterior-segment syndrome (TASS). *Clin Ophthalmol* 2014;8(3):2065-2069
- 张玉光,王旭,韩旭光,等. TECD 综合征的临床研究. *中国实用眼科杂志* 2001;19(11):829-831
- 谢立信,黄钰森. 眼前节毒性反应综合征的临床诊治. *中华眼科杂志* 2008;44(12):1149-1151
- 宋宏鲁,王超英,刘迎庆,等. 眼内炎 16 例临床分析. *国际眼科杂志* 2013;13(9):1896-1897
- 胡小坤,罗添场,韩雅玲,等. 感染性眼内炎早期诊治分析. *中国实用眼科杂志* 2013;31(8):1045-1047
- 温良,王禹,孙笑,等. 眼前节毒性反应综合征的临床诊治. *中国实用眼科杂志* 2012;30(3):326-328
- Kutty PK, Forster TS, Wood-Koob C, et al. Muhi-state outbreak of toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(4):585-590
- 王红星,韩倩,张琰,等. 眼内灌注液对眼内组织影响研究进展. *中国实用眼科杂志* 2014;32(10):1140-1142
- Liu H, Routley I, Teichmann KD. Toxic endothelial cell destruction from intraocular benzalkonium chloride. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(16):1746-1750
- 张士胜,廖华萍,王康孙. 毒性眼前节综合征. *国际眼科纵览* 2007;31(2):221-225
- Çakır B, Celik E, Aksoy NÖ, et al. Toxic anterior segment syndrome after uncomplicated cataract surgery possibly associated with intracameral use of cefuroxime. *J Clin Ophthalmol* 2015;9(4):493-497
- 杨蕾蕾,李嘉丽. 毒性眼前节综合征. *中国耳鼻咽喉科杂志* 2008;8(1):63-64

16 Guze YM, Satic IA, Doga NZ. The effects of bupivacaine and lidocaine on the corneal endothelium when applied into the anterior chamber at the concentrations supplied commercially. *Ophthalmology* 2002;216(2):113-117

17 Heuermann T, Hartman C, Anders N. Long-term endothelial cell loss after phacoemulsification: peribulbar anesthesia versus intracameral lidocaine 1%: prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(4):639-643

18 樊廷俊, 温茜, 于苗苗, 等. 盐酸奥布卡因对人角膜内皮细胞影响作用的实验研究. *国际眼科杂志* 2012;12(8):1442-1446

19 Tandogan T, Khoramnia R, Uwe Auffarth G, et al. Impact of Indocyanine Green Concentration, Exposure Time, and Degree of Dissolution in Creating Toxic Anterior Segment Syndrome: Evaluation in a Rabbit Model. *J Ophthalmol* 2016;2016:3827050

20 Althomali TA. Viscoelastic substance in prefilled syringe as an etiology of Toxic Anterior Segment Syndrome. *J Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(3):237-241

21 Werner L, Sher JH, Taylor JR. Toxic anterior segment syndrome and possible associations with ointment in the anterior chamber following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(2):227-235

22 Lockington D, Macdonald EC, Young D, et al. Presence of free radicals in intracameral agents commonly used during cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1674-1677

23 Parikh C, Sippy BD, Martin DF. Effects of enzymatic sterilization detergents on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 2002;120(2):165-172

24 Werner L, Sher JH, Taylor JR, et al. Toxic anterior segment syndrome and possible association with ointment in the anterior chamber following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(2):227-235

25 Whitby JL, Hitchins VM. Endotoxin levels in Stefan and reservoirs of

table-top steam sterilizers. *J Refract Surg* 2002;18(1):51-57

26 Sorenson AL, Sorenson RL, Evans DJ, et al. Toxic anterior segment syndrome caused by autoclave reservoir wall biofilms and their residual toxins. *J Cataract Refract Surg* 2016;42(11):1602-1614

27 Duffy RE, Brown SE, Caldwell KL. An epidemic of corneal destruction caused by plasma gas sterilization, the Toxic Endothelial Cell Destruction Syndrome Investigative Team. *Arch Ophthalmol* 2000;118(10):1167-1176

28 Kumaran N, Larkin G, Hollicek EJ. Sterile postoperative endophthalmitis following HOYA IOL insertion. *Eye (Lond)* 2014;28(11):1382

29 Kokuzawa S, Suemori S, Mochizuki K, et al. Aspergillus cubing-nests endophthalmitis after cataract surgery with implantation of pre-loaded intraocular lens. *Semin Ophthalmol* 2014;29(4):218-221

30 Miyake G, Ota I, Miyake K, et al. Late-onset toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(3):666-669

31 Gopal L, Vijaya L. Toxic anterior segment syndrome. *J Ophthalmol* 2013;97(8):953

32 孙菲, 肖天林, 刘晓强. 前房异物导致眼前节毒性反应综合征1例. *国际眼科杂志* 2011;11(1):189-190

33 Koh SW, Waschek JA. Corneal endothelial cell survival in organ cultures under acute oxidative stress: effect of VIP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(13):4085-4092

34 Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(2):324-333

35 Dotan A, Kaiserman I, Kremer I, et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. *Br J Ophthalmol* 2014;98(2):252-255

36 黄钰森, 代云海, 谢立信. 眼前节毒性反应综合征一例. *中华眼科杂志* 2008;44(10):1128-1129