

## 控制眼压波动与眼压峰值同等重要

段宣初 李宁

**【摘要】**较大的昼夜眼压波动是青光眼重要的独立危险因素,是导致视野损害进展的主要原因。但它出现时间隐匿,影响因素众多,不易发现且很难得到有效控制。为了最大程度阻止青光眼的病程进展,在临床上需要掌握眼压波动规律,严密监控眼压波动。本文对眼压的波动规律、控制方法以及存在的相关问题进行了分析讨论。(眼科,2011,20:9-12)

**【关键词】**青光眼;眼压波动

**To control intraocular pressure fluctuations and its peak are equally important** DUAN Xuan-chu, LI Ning. Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: DUAN Xuan-chu, Email: duanxchu@yahoo.com.cn

**【Abstract】**The significant fluctuations in diurnal intraocular pressure (IOP) may be an independent risk factor for the progression of visual field loss in glaucoma. The morbidity is insidious but serious, and many factors affect it. IOP fluctuation is not easy to be found and controlled effectively. It is necessary for clinicians to monitor closely the pathological intraocular pressure fluctuation to prevent the glaucoma progression. In this article, the regular pattern, monitor, treatment and the relative problems of IOP fluctuation were discussed. (Ophthalmol CHN, 2011, 20: 9-12)

**【Key words】** glaucoma; IOP fluctuation

目前已经明确,眼压升高是青光眼发生和发展最重要的危险因素,降眼压治疗是目前惟一经实践证明能有效控制青光眼性损害和保护视野的手段。“早期青光眼诊疗研究(Early Manifest Glaucoma Trial, EMGT)”<sup>[1]</sup>结果明确显示了降眼压治疗能够减缓早期青光眼的恶化机率。然而,部分青光眼患者即使眼压降至正常,视野损害仍在进展。新近研究显示,较大的昼夜眼压波动是一重要的独立危险因素,是导致视野损害进展的主要原因<sup>[2]</sup>。因此,在关注眼压绝对值的同时,控制眼压波动和眼压峰值同等重要。

### 一、正常人的昼夜眼压波动

昼夜更替,涨落潮汐,几乎所有的生物体均有自己的昼夜节律来顺应自然界的明暗变化。眼是向中枢节律器输送信息的主要器官,其组成部分均表现了昼夜节律性。研究证明,光刺激作为神经信号经视网膜视丘下部通路传导。视丘下部前方的视交叉上核(SCN)所发出的信息通过交感神经控制着房水产生<sup>[3]</sup>。房水生成的昼夜变化与小梁网流出易度

一致。另外,在分子水平上,糖皮质激素、褪黑激素、循环儿茶酚等激素均表现出一定的昼夜分泌周期性。

正常眼压在一天 24 小时中是存在波动的。中华医学会眼科学分会青光眼学组规定眼压昼夜差 < 5 mm Hg 为正常, > 8 mm Hg 者为病理性眼压。已有研究证实,大多数人昼夜眼压波动遵循一个可重复模式。Liu 等<sup>[4]</sup>曾经对 18~25 岁的健康志愿者分别取卧位及坐位行 24 小时眼压测量。发现两种体位下,夜间的平均眼压显著高于白天,这可能与从白天站立位转换为夜间卧位有关。眼压峰值和低谷分别出现在夜晚和白昼结束时,坐位及卧位时的眼压波动幅度分别为(3.4±0.6)mm Hg 及(3.8±0.6)mm Hg,两者差异无显著性,且两种体位下的 24 小时眼压变化节律是同步的。

最近亦有研究表明<sup>[5]</sup>,正常人双眼眼压存在不对称性波动,这提示了节律中枢对双眼的调控并不完全同步,即眼压波动表现为单眼内波动性和双眼间不对称性。这在临床和科研工作中具有重要意义。

### 二、病理性眼压波动

大部分青光眼患者的 24 小时眼压波动无昼夜节律性且每天眼压波动幅度也不尽相同。

Drance<sup>[6]</sup>观察到青光眼患者的昼夜眼压变化幅度是正常人的 2~3 倍,病情控制的原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的日眼压波动为 7.5 mm Hg,病情进一步发展的 POAG 日眼压波动为 12.5 mm Hg。另外,Liu 等<sup>[7]</sup>对未经治疗的早期青光眼患者昼夜眼压变化进行分析,发现无论坐位还是卧位,白天平均眼压均高于正常组,夜间卧位眼压显著高于白天坐位眼压,只是眼压从白天到夜间升高的幅度减小。

正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)患者的眼压曲线在其平均眼压、波动性等方面与正常人生理状态基本一致。但 NTG 患者波动幅度较正常组大。多数患者 24 小时眼压波动>8 mm Hg。另外,NTG 患者受体位改变影响可较正常人高出 2~4 mm Hg。Kano 和 Kuwayama<sup>[8]</sup>观察 NTG 患者的昼夜眼压变化,发现 69.2%患者的眼压峰值出现在门诊就诊时间,眼压谷值最常出现在午夜时分,占患者总数的 34.1%,这就提示超过 30%患者的眼压峰值出现在门诊诊疗时间之外。

因未检测到眼压峰值与眼压波动,致使许多患者在看似正常的眼压下出现视野损害。特别在中国,因受经济状况等因素的影响, $\beta$ 受体阻滞剂在相当多的 POAG 患者仍是一线用药。由于其夜间降眼压效果有限<sup>[9]</sup>,可能也是青光眼病情进展的因素之一。

因此,关注 24 小时眼压波动,控制夜间眼压峰值,应该引起临床医师的重视和警惕。

### 三、眼压波动的检测方法

由于眼压是一个处于不断变化中的动态数值,因此要想真正掌握患者眼压的波动规律,准确评价患者眼压的耐受水平,检测 24 小时眼压波动、描记 24 小时眼压曲线显得尤为重要。

目前的 24 小时眼压测量方法是在 24 小时内每 1~4 小时测量 1 次,首次最好是在起床前测量。中华医学会眼科学分会青光眼学组暂定检测时间为:上午 5、7、10 点,下午 2、6、10 点。增加测量密度,缩短时间间隔,能更精确的接近患者眼压的实际值。每隔 3 个或是 2 个小时,甚至 1 个小时的眼压测量,在临床和科研中,越来越被医学工作者所重视<sup>[10]</sup>,但测量次数的增加,同时增加了医生的工作量和患者的经济负担,如何选择确切的测量时间和次数,尚有待于进一步探讨和规范。

另外,既往昼夜眼压的数据多来源于坐位眼

压。然而,夜间睡眠时体位的变化影响了巩膜上静脉的血液回流,眶静脉压增加,致使房水回流阻力增加,眼压升高。有研究显示,睡眠时用仰卧位眼压值替代坐位眼压值而重新生成的眼压曲线,与单纯坐位眼压值得到的眼压曲线有明显差异<sup>[11]</sup>。健康人和青光眼患者卧位眼压高于坐位眼压。因此,全面考虑患者昼夜的体位变化,注意不同体位之间患者的眼压区别,尽量真实反映患者的眼压水平,是掌握眼压波动规律,准确描记眼压曲线的前提。

由于眼压检测对于青光眼患者的重要性,测定眼压工具的研发工作成绩斐然。进入现代,在 Goldmann 压平眼压计(Goldmann applanation tonometer, GAT)作为眼压测量“金标准”的同时,眼压测量工具越来越向准确性高、便携、易操作、大众化的方向发展。Perkins 手持压平式眼压计(Perkins applanation tonometer)、Tono-Pen XL 电子眼压计(Tono-Pen XL digital tonometer)、iCare 回弹式眼压计(iCare tonometer)<sup>[12]</sup>的应用为大规模眼压筛选及儿童眼压测量带来希望。家庭自测眼压计<sup>[13]</sup>的问世为患者自己在家庭检测眼压与眼压波动提供了可能。新近研发的动态轮廓眼压计(dynamic contour tonometer, DCT)<sup>[14]</sup>能直接、连续、动态地测量眼压和眼脉动振幅(ocular pulse amplitude, OPA)。目前正在进行大规模临床试验的 24 小时眼压监测仪(无线接触镜感应器)<sup>[15]</sup>利用一个直接与巩膜组织相接触的“智能”隐形眼镜,自动对患者眼压进行 24 小时连续监测,使得动态眼压测量、远程眼压监测和 24 小时血压与心电监测一样成为可能。因此,眼压测量,大有学问;眼压检测,大有可为。

### 四、减少眼压波动的方法

控制眼压波动的目的是根据眼压的昼夜波动规律,尽可能地阻止青光眼的病情进展,减少视网膜神经节细胞的丧失,从而保持视觉功能的生理需要。治疗目标不仅仅是降低眼压峰值,更要缩小昼夜眼压波动幅度。主要方法有药物治疗、激光治疗和手术治疗。

众所周知,1996 年之前  $\beta$  受体阻滞剂一直是青光眼治疗的“金标准”药物。然而因其作用机制是减少房水产生,在夜间睡眠状态下房水的生成已经降至很低的水平,所以降压幅度有限。而前列腺素衍生物因其作用机制为增强葡萄膜-巩膜途径的房水流出,不依赖房水的产生,且半衰期较长,能明显缩小患者的昼夜眼压波动幅度,在许多国家已成为治

疗开角型青光眼及高血压症的首选药物。有研究证明<sup>[16]</sup>,拉坦前列素的降眼压幅度显著大于噻吗洛尔,前者使眼压峰值降低 8.9 mm Hg,后者降低 5.77 mm Hg,差异具有显著性。Orzalesi 等<sup>[17]</sup>分析了噻吗洛尔、拉坦前列素和多佐胺的降眼压效果,研究显示前列腺素衍生剂和局部用碳酸酐酶抑制剂是夜间最有效的降眼压药物。而在白天,前列腺素衍生剂亦是最有效的药物。Orzalesi 等<sup>[18]</sup>还比较了 24 例 POAG 和高眼压症患者应用拉坦前列素、曲伏前列素、贝美前列素三种前列腺素衍生剂的作用效果,发现三者控制昼夜眼压波动方面效果相似。

相比于药物治疗,Agarwal 等<sup>[19]</sup>一项随机双盲临床试验,发现 40 例首选氩激光小梁成形术治疗的青光眼患者,眼压波动幅度从治疗前的 6.4 mm Hg 降至 3.2 mm Hg;而拉坦前列素组则从 6.4 mm Hg 降至 2.1 mm Hg。提示相对于氩激光小梁成形术,前列腺素衍生剂能更好地控制眼压波动。无独有偶,Nagar 等<sup>[20]</sup>随后进行的一项前瞻性随机双盲临床试验中,40 例高眼压症或 POAG 患者被随机分配到选择性激光小梁成形术(selective laser trabeculoplasty, SLT)组和 0.005%拉坦前列素组,分别记录术后上午 8、11 点,下午 2、6 点 4 个时点的眼压。结果显示,相对于 SLT,前列腺素衍生剂同样能更好地控制眼压波动。

手术治疗方面,Konstas 等<sup>[21]</sup>回顾性分析了小梁切除术手术组和最大量药物治疗组控制进展期开角型青光眼的的眼压波动,结果表明手术组的 24 小时眼压波动为(2.3±0.8)mm Hg,药物组为(4.8±2.3)mm Hg( $P<0.0001$ )。表明成功的小梁切除术可以获得更低的眼压、更低的眼压峰值和更小的眼压波动。然而,Mansouri 等<sup>[22]</sup>的前瞻性研究结果却持不同意见。他分析了 60 例 POAG 患者,其中 20 例患者仅使用拉坦前列素,40 例患者仅接受手术治疗,结果显示手术组虽然平均眼压明显低于药物治疗组,但是眼压波动两者间并无差异。

综上所述,目前控制眼压波动较好的方法是使用前列腺素衍生剂,必要时选择小梁切除术等手术治疗。

### 五、存在的问题与挑战

1. 重视夜间眼压的监测与治疗:由于眼压峰值常出现在夜晚,夜间睡眠状态下眼压升高,同时伴有睡眠时的动脉血压下降,夜间睡眠时间应被视为青光眼监测和治疗的关键期。然而由于条件的限

制,夜间眼压数据主要来源于睡眠实验研究,非常有限。对所有青光眼患者进行 24 小时眼压测量并不现实。因此,选用作用时间长、降眼压幅度大的药物,控制眼压波动的效果会更明显。

2. 考虑众多影响因素:季节、血压、体温和肾上腺糖皮质激素分泌等外界和生理功能变化情况下均会出现眼压的节律变化。但目前这种相互关系的研究尚无定论。另外,生活规律被打乱、精神紧张等植物神经功能紊乱也对眼压节律产生较大影响。更有研究证实,除体位因素外,眼睑对眼球的压迫,内分泌激素的调节异常等因素也是导致眼压升高的原因。因此,认真分析诱发因素,才是对症治疗的关键。

3. 晚期青光眼患者的治疗:对于晚期青光眼患者,滤过性手术控制眼压波动的效果可能比药物治疗更好,但是也存在反对意见。此外,眼压波动太小或者缺乏眼压波动,是否与生理节律不一致,从而影响机体的自适应和自我调节能力,反过来也影响患者的视功能应值得考虑。因此,如何更好地控制晚期青光眼患者的眼压波动,仍有待于进一步研究。

总之,较大的昼夜眼压波动是青光眼重要的独立危险因素,是导致其视野损害进展的主要原因。要达到掌握病理性眼压波动规律、阻止青光眼病情进展的目的,目前尚需要大样本的临床观察。此外,掌握原发性闭角型青光眼的的眼压波动情况也是今后中国青光眼研究工作的重要课题。

### 参 考 文 献

- [1] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120: 1268-1279.
- [2] Romant JP, Maurent-Palombi K, Noel C, et al. Nyctohemeral variations in intraocular pressure. *J Fr Ophthalmol*, 2004, Spec No2: 2S19-2S26.
- [3] Deokule SP, Doshi A, Vizzeri G, et al. Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2009, 116: 833-839.
- [4] Liu JH, Bouligny RP, Kripke DF, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 4439-4421.
- [5] 负洪敏,傅培,袁劲松,等.原发性开角型青光眼患者及正常人的眼压日内波动趋势. *眼科*, 2007, 16: 33-36.
- [6] Drance SM. What can we learn from the disc appearance about the risk factors in glaucoma?. *Can J Ophthalmol*, 2008, 43: 322-327.



- [7] Liu JH, Zhang X, Kripke DF, et al. Twenty-four hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 1586-1590.
- [8] Kano K, Kuwayama Y. Diurnal variation of intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2003, 107: 375-379.
- [9] Konstas AG, Lzke S, Economou AI, et al. 24-Hour control with a latanoprost-timolol fixed combination vs timolol alone. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124: 1553-1557.
- [10] Jürgens C, Antal S, Henrici K, et al. Fluctuation of intraocular pressure in 24-hour telemonitoring compared to tonometry during normal office hours. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2009, 226: 54-59.
- [11] Prata TS, De Moraes CG, Kanadani FN, et al. Posture-induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Surv Ophthalmol*, 2010, 55: 445-453.
- [12] 李娜, 段宣初. 回弹式眼压计的临床应用价值. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28: 689-693.
- [13] Jürgens C, Antal S, Henrici K, et al. Fluctuation of intraocular pressure in 24-hour telemonitoring compared to tonometry during normal office hours. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2009, 226: 54-59.
- [14] Read SA, Collins MJ, Becker H, et al. Changes in intraocular pressure and ocular pulse amplitude with accommodation. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94: 332-335.
- [15] Faschinger C, Mossböck G. [Continuous 24h monitoring of changes in intraocular pressure with the wireless contact lens sensor Triggerfish™. First results in patients]. *Ophthalmologie*, 2010, 107: 918-922.
- [16] Sihota R, Saxena R, Agarwal HC, et al. Crossover comparison of timolol and latanoprost in chronic primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122: 185-189.
- [17] Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41: 2566-2573.
- [18] Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, et al. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*, 2006, 113: 239-246.
- [19] Agarwal HC, Sihota R, Das C, et al. Role of argon laser trabeculoplasty as primary and secondary therapy in open angle glaucoma in Indian patients. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86: 733-736.
- [20] Nagar M, Luhishi E, Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93: 497-501.
- [21] Konstas AG, Topouzis F, Leliopoulou O, et al. 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2006, 113: 761-765.
- [22] Mansouri K, Orguel S, Mermoud A, et al. Quality of diurnal intraocular pressure control in primary open-angle patients treated with latanoprost compared with surgically treated glaucoma patients: a prospective trial. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 332-336.

(收稿日期:2010-11-25)

## · 图片病例 ·

### 黄斑分支静脉阻塞眼底出血进展

患者女性, 57 岁。2010 年 7 月因急性闭角型青光眼缓解期行双眼 Nd: YAG 激光周边虹膜切开术。高血压病史 4 年。无糖尿病。右眼视力下降 10 天于 8 月 26 日就诊。视力 0.3, 眼压 17.3 mm Hg, 眼底见右图。口服活血化瘀中药治疗。10 月 28 日复诊时, 视力 0.06, 眼压 16.5 mm Hg, 眼底见左图。



(图片提供: 李建军)