

【文献综述】

虹膜松弛综合征的临床研究[△]

容蓉 徐婷婷 邵毅

RONG Rong, XU Ting-Ting, SHAO Yi

Key words: alpha-1 blockers; intraoperative floppy iris syndrome; phacoemulsification; benign prostatic hyperplasia

[Abstract] In recent years, there are many studies have reported that a small pupil syndrome appeared during routine phacoemulsification in patients with current or previous use of alpha-1 adrenergic receptor antagonists, with these clinical manifestations; an iris that appears floppy as it billows during normal irrigation and aspiration in the anterior chamber, a tendency for the iris to prolapse and progressive intraoperative miosis during surgery, which called intraoperative floppy iris syndrome. This article mainly reviews the morbidity, pathogenesis, clinical features, complications, prophylaxis and treatment of the intraoperative floppy iris syndrome.

【中图分类号】 R773.1

【关键词】 α -1 受体阻滞剂;虹膜松弛综合征;白内障超声乳化;前列腺增生

【摘要】 近年来,越来越多的研究发现应用 α -1受体阻滞剂的患者在白内障手术中出现小瞳孔综合征,手术中出现眼内液灌注正常时虹膜呈松弛翻涌现象,虹膜易从手术切口脱离出来以及在充分散瞳后术中瞳孔仍进行性缩小的三联征现象,称为虹膜松弛综合征。本文就其发病率、产生机制、临床表现、并发症和预防治疗方法作一简要综述。

修回日期:2016-10-20

本文编辑:付中静

目前很多研究发现白内障超声乳化手术中出现的虹膜松弛综合征 (intraoperative floppy iris syndrome, IFIS) 给手术带来极大不便, 而报道最多的是服用 α -1 受体阻滞剂患者。 α -1 受体阻滞剂具有舒张血管和平滑肌的作用, 被广泛应用于治疗前列腺增生以及高血压。而服用此类药物的患者 IFIS 发病率明显升高, 使预防及减少其并发症显得尤为重要。

1 IFIS 的来源

CHANG 等^[1]在 2005 年首次报道 IFIS,发现服用 α -1 受体阻滞剂的前列腺增生患者在白内障手术中出现一种瞳孔进行性缩小现象,在其他眼科手术中也发现此类现象^[2]。常见于 40 岁以上人群,而 80 岁以上男性群体中发病率达 90% 以上^[3],用 α -1 受体阻滞剂可以减轻括约肌紧张程度和前列腺增生程度,从而缓解症状。在美国高于 80% 的前列腺增生患者在使用坦索洛辛,他们认为使用坦索洛辛更少引起体位性低血压^[4]。白内障是随年龄增长的老年性眼病,50 岁以上人群发生率为 60% ~ 70%^[5]。最初研究发现服用坦索洛辛的患者进行白内障手术时出现 IFIS,且在手术中出现大量并发症^[1]。目前研究发现其他 α -1 受体阻滞剂也能引起 IFIS^[6-7],但服用坦索洛辛的患者 IFIS 的发生率和严重程度均大于其他服用 α -1 受体拮抗剂和未服用者^[6]。

2 流行病学

有研究报道服用坦索洛辛的患者 IFIS 发病率为 53.3% ~ 93.8%^[1-8]; GOYAL 等^[9]报道 980 例行白内障手术患者中, 7% 有术前服用坦索洛辛病史, IFIS 发病率为 4.78%, 而服用坦索洛辛和阿味唑嗪发生 IFIS 的几率分

Foundation item: National N

Foundation of China (No: 81160118, 81460092, 81400372, 81660158); Jiangxi Province Voyage Project (No: 2014022); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No: 20161ACB21017); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BAB215016); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BBG70223)

From the *Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China*

Responsible author: SHAO Yi, E-mail: freebee99 @ 163. com; ORCID: 0000-0003-1571-2433

别是 68.3% 和 16.6% ; VOLLMAN 等^[10] 报道 1254 例术前服用 α -1 受体拮抗剂的前列腺增生患者中, 428 例术中出现 IFIS, 发病率为 34.1%, 而发生 IFIS 患者中服用 α -1 受体拮抗剂者占 75.2% ; LIM 等^[11] 对 596 例 (758 眼) 白内障患者研究发现术前有 α -1 受体拮抗剂应用史的韩国患者术中发生 IFIS 者仅 0.8%, 瞳孔直径在试验组和对照组中无明显差别, 从而认为韩国患者 IFIS 的发病率远低于西方国家的报道。我国在 IFIS 方面的报道不多, 发病率也较西方国家报道的低^[12]。

3 IFIS 发生机制

α -1 受体不仅广泛存在于前列腺以及膀胱平滑肌上, 还发现虹膜开大肌上也存在同前列腺平滑肌上相同的 α -1 受体^[13]。因此有学者提出 α -1 受体阻滞剂通过影响位于虹膜开大肌上的受体, 从而使肌肉丧失紧张度而导致 IFIS 的发生^[1]。由于药物的长期作用致使虹膜开大肌变薄出现了不可逆的萎缩也是发生 IFIS 的重要原因^[14-15]。 α -1 受体分为 α -1A、 α -1B、 α -1D 等受体亚型, 近来研究证明 α -1A 受体亚型在兔虹膜开大肌收缩导致瞳孔缩小的过程中起着重要的信号转导作用^[16-17], 因此提出交感神经介导的瞳孔扩大正是通过激活 α -1A 受体来实现的。由于 α -1A 受体在使瞳孔缩小的过程中起着信息传递作用, 应用 α -1 受体阻滞剂能阻断 α -1A 受体引起瞳孔开大肌收缩的作用, 导致瞳孔不能缩小。除此之外, α -1A 受体亚型也广泛存在于虹膜小动脉上^[18], 这种受体在引起血管收缩上起着重要作用^[19], 可能由于长期的受体阻滞效应导致血管的调节异常, 随后继发虹膜开大肌的萎缩, 最终导致白内障术中虹膜一系列的异常表现。还有研究证明 α -1B 受体亚型在引起瞳孔的收缩过程中也起到一定作用^[20]。

4 危险因素

除使用 α -1 受体阻滞剂是引起 IFIS 的危险因素外, 目前更多学者提出, 瞳孔的收缩和松弛不单是由简单的两条神经通路调节实现的, 还包括由多种神经通路, 如交感副交感、多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素血管紧张素等^[21-22] 互相制衡起到调节作用的结果, 以上很多信号通路都可以受到靶向药物作用从而影响瞳孔开大肌的功能, 导致 IFIS 的发生。近年来有研究报道了抗精神病药和抗抑郁药等引起 IFIS 的发生, 以及短眼轴者也存在引起 IFIS 的潜在风险^[23-24]。MOTLEY 等^[25] 报道了 1 例双眼先天性瞳孔残膜患儿在行剥膜手术时 1 眼发生了 IFIS 的病例, 先天发育因素导致的结构功能紊乱及瞳孔开大肌功能的不完善也是发生 IFIS 的危险因素之一。

5 临床表现及并发症

IFIS 主要表现为前房液体灌流正常时虹膜呈松

弛翻涌现象, 虹膜松弛有从手术切口脱出倾向, 术前充分扩瞳术中瞳孔仍进行性缩小等。根据手术中出现 IFIS 的情况以及病情轻重分级, 0 级: 正常的虹膜及没有出现明显的瞳孔缩小; 1 级: 轻微可见的虹膜松弛, 瞳孔缩小轻或无, 没有虹膜脱出的倾向; 2 级: 虹膜松弛, 明显的瞳孔缩小以及有虹膜脱出的可能性; 3 级: 有强烈的虹膜脱出倾向。其中明显的瞳孔缩小定义为瞳孔直径变为 2.0 mm 甚至在手术中更小^[26]。在已发生 IFIS 的患者中, CHANG 等^[27] 研究发现轻度症状者 17%, 中度者 30%, 重度者 43%, 由此可见一旦手术中出现 IFIS, 大多数患者表现为中重度症状。IFIS 患者在眼科手术中会发生一系列严重并发症, 如晶状体前囊破裂、后囊破裂、玻璃体脱出、虹膜创伤等, 甚至发生脉络膜脱离, 使手术操作不便。发生 IFIS 者中 21.97% 至少会出现以上并发症中的一种, 其中 68.8% 出现一种并发症, 31.2% 出现多种并发症^[10]。而术后 IFIS 患者也会出现角膜水肿时间延长, 葡萄膜炎、术后散光等发生率增加以及眼压升高等情况。

6 主要防治措施

目前应对 IFIS 主要采用前房内注药、注入高黏弹剂以及使用瞳孔扩张器等保证手术正常进行。预防 IFIS 的关键在于白内障术前应仔细询问患者疾病史及药物治疗史等, 在眼科手术前应充分评估 IFIS 发生率, 根据情况采取相应措施, 确保手术顺利进行。建议在白内障术前停用两周坦索洛辛, 在手术结束后立即开始服用, 但有些患者即使在停药 1 a 后仍会在术中出现 IFIS, 目前没有报道指出术前停用 α -1 受体拮抗剂, 对降低 IFIS 的发生率及严重程度有明确的意义, 相反停用 α -1 受体拮抗剂可能会加重患者原有疾病并增加急性尿储留的风险。

6.1 药物治疗 阿托品具有强效扩瞳和松弛平滑肌作用, 但起效慢, 应提前数天开始使用, 使用前还需注意有无房角关闭, 是否引起尿潴留。此外, 术中前房内注射肾上腺素是一种高效预防 IFIS 发生的方法, 肾上腺素是 α 受体、 β 受体激动剂, 术中应用能有效减轻 IFIS 的症状, 保持虹膜的硬度, 使瞳孔恢复到术前散大状态。因此, 术前除常规使用扩瞳剂外, 术前局部滴用 $10\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿托品每天 2 次, 持续 10 d 可以达到良好的效果, 使用 $10\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿托品每天 3 次, 持续 2 d, 同时术中联合前房注射肾上腺素效果也很好^[28]。LORENTE 等^[29] 对 42 例 (84 眼) 术前有坦索洛新应用史的白内障患者研究发现, 手术开始时接受前房注射 $15\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 肾上腺素的一组与注射生理盐水的对照组相比术中没有任何发生 IFIS 的迹象, 而生理盐水注射组有 88.09% 发生了 IFIS, 说明肾上腺素是一种方便有效的预防及治疗 IFIS 的方法, 临床上值得推广。

6.2 改良手术 ARMARNIK 等^[26] 研究中发现前房穿刺时, 角膜切口在距角膜缘前方约 1 mm, 较传统手术切口更狭长 1.5 ~ 2.0 倍可以降低手术中 IFIS

的发生率,并且发生 IFIS 中 68.4% 的患者分级为轻度,与传统手术切口相比病情更轻^[27],而且避免了使用额外的辅助工具或材料而顺利完成手术,并且能够有效地维持术中中和术后前房的稳定性。故在白内障超声乳化术中选择合适的前房穿刺口也能有效预防 IFIS 的发生。

6.3 其他方法 术中发生 IFIS,采用机械辅助工具虹膜拉钩、瞳孔扩张环以及前房注射高黏弹剂等均证实有一定的作用。虹膜拉钩或瞳孔扩张环相较于使用肾上腺素等更能有效阻止虹膜翻涌及瞳孔缩小,但不能有效阻止虹膜脱出及造成虹膜机械性损伤。高黏弹剂在虹膜前方注射,能有效撑起前房,防止虹膜脱垂,扩张瞳孔,避免手术操作带来的损伤,但注意操作时应缓慢轻柔。

7 前景与展望

IFIS 作为一种可预防性的疾病,预防往往比治疗更重要。 α -1 受体拮抗剂、抗精神病药、抗抑郁药等与 IFIS 的发生有一定的联系,因此术前应充分评估相关危险因素,减少并发症的发生。目前对 IFIS 的研究尚处于初始阶段,服用多少剂量 α -1 受体拮抗剂等药物会引起 IFIS;术前停药多长时间能有效降低 IFIS 的发生;IFIS 在不同地区发病率的不同,是否与种族差异导致虹膜组织结构的不同有关以及发生 IFIS 的具体机制等都需进一步研究。

参考文献

- [1] CHANG DF, CAMPBELL JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin (Flomax) [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2005, 31 (31): 664-673.
- [2] NORRIS JH, MALL S, BURNETT CAM. Floppy iris syndrome hull hooks (FISH Hooks): a new technique for managing IFIS in trabeculectomy surgery [J]. *Eye*, 2008, 23 (3): 743-744.
- [3] PARISER JJ, PEARCE SM, PATEL SG, BALES GT. National trends of simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia with an analysis of risk factors for adverse perioperative outcomes [J]. *Urology*, 2015, 86 (4): 721-726.
- [4] FLACH AJ. Intraoperative floppy iris syndrome: pathophysiology, prevention, and treatment [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2009, 107 (107): 234-239.
- [5] GOLLOGLY HE, HODGE DO, SAUVER JLST, ERIE JC. Increasing incidence of cataract surgery: a population-based study [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39 (9): 1383-1389.
- [6] CHANG DF, CAMPBELL JR, COLIN J, SCHEITZER C. Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus aluzosin [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (4): 829-834.
- [7] IPEKCI T, AKIN Y, HOSCAN B, TUNCKIRAN A. Intraoperative floppy iris syndrome associated with silodosin [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93 (4): 306-306.
- [8] KAPLAN SA. Re: Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus alfuzosin [J]. *J Urol*, 2015, 193 (3): 949-949.
- [9] GOYAL S, DALELA D, GOYAL NK, CHAWLA S, DHESI R, KAMBOJ B, et al. Intraoperative floppy iris syndrome in Indian population: A prospective study on incidence, risk factors, and impact on operative performance [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2014, 62 (8): 870-875.
- [10] VOLLMAN DE, GONZALEZ-GONZALEZ LA, CHOMSKY A, DALY MK, BAZE E, LAWRENCE M. Intraoperative floppy iris and prevalence of intraoperative complications: results from ophthalmic surgery outcomes database [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (6): 1130-1135.
- [11] LIM DH, LEE MG, CHUNG TY, CHUNG ES. Korean patients taking alpha 1-adrenergic receptor antagonists show lower incidence of intraoperative floppy iris syndrome than western patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98 (4): 479-483.
- [12] 孙冰, 孙思勤, 温跃春, 吴章友. α -1 受体拮抗剂患者瞳孔直径与 Phaco 术中虹膜松弛综合征的关系 [J]. 眼科新进展, 2014, 34 (2): 172-174.
- [13] SUN B, SUN SQ, WEN YC, WU ZY. Relationship of pupil diameters and intraoperative floppy iris syndrome in patients taking alpha-ladrenergic antagonists [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34 (2): 172-174.
- [14] SUZUKI F, TANIGUCHI T, NAKAMURA S, AKAGI Y, KUBOTA C, SATOH M, et al. Distribution of alpha-1 adrenoceptor subtypes in RNA and protein in rabbit eyes [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135 (3): 600-608.
- [15] TUFAN HA, GENCER B, KARA S, COMEZ AT, KURT HA, ALAN C. Alterations in iris structure and pupil size related to alpha-1 adrenergic receptor antagonists use: implications for floppy iris syndrome [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29 (4): 410-413.
- [16] SHTEIN RM, HUSSAIN MT, COONEY TM, ELNER VM, HOOD CT. Effect of tamsulosin on iris vasculature and morphology [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40 (5): 793-798.
- [17] MICHEL MC, OKUTSU H, NOGUCHI Y, SUZUKI M, OHTAKE A, YUYAMA H, et al. In vivo studies on the effects of alpha (1)-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2006, 372 (5): 346-353.
- [18] YU Y, KOSS MC. Studies of alpha-adrenoceptor antagonists on sympathetic mydriasis in rabbits [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2003, 19 (3): 255-263.
- [19] PANAGIS L, BASILE M, FRIEDMAN AH, DANIAS J. Intraoperative floppy iris syndrome: report of a case and histopathologic analysis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128 (11): 1437-1441.
- [20] GOULD DJ, HILL CE. α -adrenoceptor activation of a chloride conductance in rat iris arterioles [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271 (6): H2469-H2476.
- [21] KORDASZ ML, MANICAM C, STEEGE A, GOLOBORODKO E, AMATO C, LASPAS P, et al. Role of α 1-Adrenoceptor subtypes in pupil dilation studied with gene-targeted mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (12): 8295-8301.
- [22] CHUMAN T, CHUMAN H, NAOI N, SAWADA A, YAMAMOTO R, WADA A. Nitric oxide-sensitive and -insensitive contractions of the isolated rabbit iris sphincter muscle [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37 (7): 1437-1443.
- [23] PIANKA P, ORON Y, LAZAR M, GEYER O. Nonadrenergic, non-cholinergic relaxation of bovine iris sphincter: role of endogenous nitric oxide [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (3): 880-886.
- [24] CHATZIRALLI I, PARIKAKIS E, PEPONIS V, MANIATEA A, MITROPOULOS P. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: One year prospective study [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2013, 91 (s252): 1-6.
- [25] CHATZISPASOU E, VERIKOKAKI D, KASIMATIS N, LAMPROU L, VARVAYANNIS N. Intraoperative floppy-iris syndrome associated with duloxetine [J]. *Jcrs Online Case Reports*, 2016, 4 (2): 31-33.
- [26] MOTLEY WW, MELSON AT. Pediatric intraoperative floppy iris syndrome associated with persistent pupillary membrane [J]. *J AAPOS*, 2011, 15 (2): 196-197.
- [27] ARMARNIK S, MIMOUNI M, ROSEN E, ASSIA EI, SEGEV F. Modified corneal incisions in intraoperative floppy iris syndrome (IFIS)-prone patients [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254 (1): 123-127.
- [28] CHANG DF, OSHER RH, WANG L, KOCH DD. Prospective multi-center evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin (Flomax) [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114 (5): 957-964.
- [29] PEREZ-SILGUERO D, RAMALLO-FARINA Y, PEREZ-SILGUERO MA, JIMENEZ-GARCIA A, PENATE-VALDIVIELSO S, OEREZ-HERNANDEZ FR. Comparison of the effectiveness of two different pharmacologic approaches to prevent intraoperative floppy iris syndrome [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2009, 84 (11): 549-556.
- [30] LORENTE R, DE ROJAS V, VAZQUEZ DE PARGA P, MORENO C, VARELA J, LANDALUCE ML, et al. Intracamer al phenylephrine 1.5% for prophylaxis against intraoperative floppy iris syndrome: prospective, randomized fellow eye study [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (10): 2053-2058.