

ROP 的视网膜长期剖复位和视功能结果的比较,激光比冷凝效果好。特别是后极部的病变用激光治疗有 83% 保持视网膜在位,而用冷凝治疗只有 25%。激光的并发症包括角膜浑浊、虹膜烧伤、白内障和眼内出血等。

对已经发生视网膜部分或全部脱离的 ROP 的患儿,必须行视网膜复位术,包括巩膜扣带术或玻璃体切割术。对 ROP 4A 期可以进行巩膜环扎或玻璃体切割术,但前者术后容易出现显著的屈光参差性近视以及需要二次手术松解巩膜扣带以利于早产儿的眼球发育<sup>[17]</sup>。对 ROP 4B 进行玻璃体切割手术的目的是尽可能降低因脱离所导致的视网膜扭曲和解除增生牵拉,预防病情进展到 ROP 5 期(全视网膜脱离),以往对 ROP 4A 期以上病变进行手术,手术后视力极不理想,但近来有报道对 ROP 5 期进行玻璃体切割手术也能使患儿保留一定视力。

### 5 ROP 的预后

大约 85% 未经治疗的 ROP 自行消退并发育成完全血管化的视网膜,标准的治疗可以预防剩下的 50% 的儿童视力丧失,大约 6%~10% 的 ROP 患者最终出现严重的视力丧失。ROP 可能的后遗症包括早发的核性白内障、青光眼、渗出性视网膜病变和裂孔性视网膜脱离等。特别是视网膜的无血管区容易出现视网膜萎缩和异常的玻璃体视网膜界面,容易发生视网膜裂孔和裂孔性视网膜脱离,而且视网膜裂孔多为不规则形态。

因此,在我国普及开展 ROP 的筛查和治疗以及进行相关课题的研究应该是广大医务工作者特别是眼科和儿科医生义不容辞的责任。

### 参考文献:

- [1] Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular shash behind each crystalline lens[J]. Am J Ophthalmology, 1942, 25: 203-204.
- [2] Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity[J]. Am J Ophthalmol, 1951, 34: 1249-1259.
- [3] Dulofeut R, Critz A, Adams Chapman I, et al. Avoiding hyperoxia in infants <or = 1250g is associated with improved short and long term outcomes [J]. J Perinatol, 2006, 6(11): 700-705.
- [4] Akkovan I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity [J]. J AAPOS, 2006, 10(5): 449-453.
- [5] Kama P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: A prospective cohort study[J].

BMC Pediatr, 2005, 5(1): 18.

- [6] 陈立军,蔡文江,赵小简. 早产儿视网膜病变的相关因素[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(6): 545-546.
- [7] Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in singapore[J]. Ann Acad Med Singapore, 2005, 34(2): 169-178.
- [8] Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity[J]. JAAPOS, 2003, 7(1): 34-37.
- [9] Dibiasie A. Evidence-based review of retinopathy of prematurity prevention in VLBW and ELBW infants [J]. Neonatal Netw, 2006, 25(6): 393-403.
- [10] Filling R, Axer Sieqe R, Hersocovici Z, et al. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births [J]. Ophthalmolog3, 2007, 14(2): 32.
- [11] Drack A. Retinopathy of prematurity[J]. Adv Pediatr, 2006, 53: 211-226.
- [12] The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of refinoopathy of prematurity [J]. Arch Ophthalmol, 1984, 102: 1130-1134.
- [13] Lee SK, Nomand C, McMillan D, et al. Evidence for changing guideline for routine screening for retinopathy of prematurity [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2001, 155: 387-393.
- [14] Goble RR, Jones HS, Fielder AR. Are we screening too many babies for retinopathy of Prematurity [J]. Eye, 1997, 11: 509-514.
- [15] 黎晓新. 我国早产儿视网膜病变特点和筛查指南[J]. 中华眼底病杂志, 2004(20): 384-386.
- [16] Cryotherapy for Retionopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter Trial of cryotherapy for ROP results [J]. Arch Ophthamol, 1988, 106: 471-479.
- [17] Capone A, Trese MT. Take good care of my baby: evolving standards of care for retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmol, 2002, 109: 831-833.

收稿日期: 2013-11-05

## 青光眼视神经损伤发病机制的研究进展

黄春玲

(广西宜州市中医院眼耳鼻喉科, 广西 宜州 546300 E-mail: huangchunyizhou@126.com)

**摘要:** 青光眼是导致人类失明的三大致盲眼病之一, 总人群的发病率为 1%。青光眼是由多因素导致的视神经永久性损伤和视野丢失的一类疾病, 本质上是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的进行性死亡, 但其发生的具体机制尚不明确。笔者对近年来青光眼视神经损伤发病机制的研究进行了综述, 旨在为临床早期诊断和治疗方法的选择提供一定的参考。

**关键词:** 青光眼; 视神经损伤; 发病机制

**中图分类号:** R775 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)01-0097-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.058

青光眼是严重的不可逆的致盲性眼病<sup>[1]</sup>, 是导致人类失明的三大致盲性眼病之一, 也是我国主要的致盲性眼病之一, 总人群发病率为 1%, 45 岁以后为 2%。有关研究资料显示, 全球

约有原发性青光眼患者 6 700 多万人, 我国目前至少有 500 万名青光眼患者, 其中有 79 万患者双目失明。到 2020 年全球青光眼人数将增加到 8 000 万, 因青光眼而失明的人数将增至 1

120万<sup>[2]</sup>。青光眼致盲问题日益突出,对青光眼的临床治疗提出更高的要求,而要想攻克下青光眼这一顽疾,首先就要对其发病机制进行研究,明确其发病机制再用以指导临床实践治疗。

过去,我们将青光眼定义为:眼内压间断或持续升高的一种眼病,持续的高眼压超过视神经所能承受的限度,而引起的视神经萎缩和视野缺损<sup>[3]</sup>。眼压超过正常范围,一般即认为已患青光眼。因此,传统的青光眼临床治疗方法,大多数是降低眼压。在临床上,临床医师普遍认可的正常眼压值范围为1.33~2.78 kPa,两眼压差<0.53~0.67 kPa,昼夜波动差<0.67 kPa。临床治疗青光眼的目的是将眼压控制在正常范围内,以降低疾病加重的发展趋势。但在临床实践中发现,部分患青光眼疾病的患者虽有视神经损伤和视野丢失,但他们的眼压却是在正常眼压值范围内,我们称该部分患者为正常眼压性青光眼患者或低眼压性青光眼患者。而且越来越多的事例表明:青光眼的发病机制除了高眼压外还有其他发病因素。早在20世纪90年代,Levin<sup>[4]</sup>已提出过青光眼性视神经病变(glaucomatous optic neuropathy,GON)的概念。近年来的实际研究表明,青光眼是由多因素导致的视神经永久性损伤和视野丢失的一类疾病<sup>[5]</sup>,是一组具有病理性高眼压或正常眼压合并视乳头、视网膜神经纤维层损害及青光眼性视野改变的常见眼病<sup>[6]</sup>,本质上是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGCs)的进行性死亡<sup>[7]</sup>。但其发生的具体机制尚不明确。笔者对近年来青光眼视神经损伤发病机制的研究进行了整理,综述如下:

### 1 视神经损伤的机械压力学说

眼球的前房和后房充满一种透明液体,即房水。房水在后房产生,通过瞳孔进入前房,然后经过外引流通道出眼。在正常情况下,房水的产生与排出处于动态平衡状态以维持眼内压。但青光眼病人的房水虽仍在正常产生,但排出却受阻,导致眼内积存房水过多,引起眼内压升高。时间一长,增高的压力就会压迫视神经。视神经损伤的机械压力学说就是在强调视神经纤维直接被高眼压所压迫,阻断了轴浆流运转,损伤视网膜神经节细胞及其轴突。眼压升高时导致筛板变形,将视神经细胞轴浆流阻挡在筛板区,视神经细胞轴浆流的运输受阻。轴浆的流动具有物质运输的作用,视神经细胞轴浆流运输受阻,导致轴突膜不能很好地利用线粒体产生的ATP酶生成轴突蛋白,轴突蛋白的流动性减弱,无法维持神经细胞生理活动的正常进行。且因高眼压引起的视神经细胞轴浆流运转受阻,一些神经营养因子(Neurotrophin,NT)不能及时被运输到靶细胞,靶细胞营养成分的供给将会减少,致使RGCs因营养成分供给不足,进而发生凋亡。实验证明,虽然眼压的失调不是引起青光眼的唯一因素,但高眼压仍在青光眼视神经损伤及发病机制中扮演着重要的角色。

### 2 视神经损伤的血流学说

青光眼视神经损伤的部分发病机制是由于视神经和视乳头的血流异常所致<sup>[8]</sup>。血管自身调节异常,对低灌注压的耐受能力减低,容易缺血,而机体缺血缺氧4 min即可造成神经细胞的死亡。研究发现,患者容易因为动脉硬化引起中央静脉阻塞等相关疾病,导致新生血管青光眼<sup>[9-11]</sup>。许多事实表明,视网膜缺血缺氧能引起视神经细胞的凋亡。视网膜缺血缺氧时,ATP的产生减少,细胞膜去极化,Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交换减少,Ca<sup>2+</sup>超载反应,脂质过氧化物生成,引起对神经元的毒性作用;视网膜缺血缺氧的同时,谷氨酸会大量释放,也会对神经元产生毒性作用。这些复杂的生化反应经过一系列的变化,最终导致视神经细胞的凋亡。

### 3 谷氨酸对神经节细胞的毒性作用

谷氨酸是一种酸性氨基酸,大量存在于哺乳动物的中枢神经系统内。谷氨酸具有生理和病理双重作用。生理情况下,谷氨酸在生物机体的代谢上具有重要意义。谷氨酸是生物体内氮代谢的基本氨基酸之一;L-谷氨酸是蛋白质的主要构成成分,在生物体内的蛋白质代谢过程中占重要地位;脑组织只

能氧化谷氨酸,而不能氧化其它氨基酸,故谷氨酸可作为脑组织的能量物质,改进维持大脑机能。病理情况下,谷氨酸的过度释放,会对神经元产生毒性作用。组织缺血缺氧的能量耗竭,过量的谷氨酸聚集在细胞外时,会对邻近的神经元产生毒性作用<sup>[12]</sup>,神经元受损后又释放大量的谷氨酸,大量的谷氨酸与视网膜神经节细胞表面的NMDA等受体结合,通过多种途径致使视网膜神经节细胞的凋亡。

### 4 NT的剥夺

NT是一类由神经所支配的组织和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子。目前已被确定的NT有神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、NT3和NT4/5。除以上经典的NT外,能影响神经元生长的还有睫状神经营养因子、胶质细胞源神经营养因子和转化生长因子等。神经元的生长与存活需要其支配组织或其他组织的营养性支持,引起视网膜节细胞死亡的重要原因中就包括了神经营养的供给不足,故靶组织营养成分的供给充足对视网膜神经节细胞的生长与存活至关重要。NT的剥夺已是诱发青光眼RGCs凋亡的重要因素。

4.1 BDNF Ghaffariyeh等<sup>[13]</sup>的研究证实,早期青光眼患者的血清BDNF浓度明显减低,正常眼压性青光眼患者泪液中BDNF含量也明显减低<sup>[14]</sup>。表明BDNF对RGCs的存活具有促进作用,BDNF浓度在正常范围内,可以延缓RGCs凋亡的发展;若BDNF的运输受阻,可导致RGCs缺乏营养支持,继而发生RGCs的凋亡。

4.2 NGF 在NGF发育过程中,任何神经元的生长活动都离不开NGF的营养性支持。NGF可持续地调整神经元的内在代谢活动,影响其持久性的结构、生化和生理的变化,促进神经细胞的生长与存活。NGF的缺乏必然影响到RGCs的正常生理活动,诱发RGCs的凋亡。

### 5 一氧化氮(nitric oxide,NO)

NO是一种可扩散、多功能、可自由进出细胞的新型细胞信使分子,在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)作用下由L-精氨酸产生,L-精氨酸是血管内皮细胞合成NO的前体,高浓度的NO对神经元具有的毒性作用。正常情况下,NO能在神经系统的细胞中发挥作用。NO通过扩散,作用于相邻的周围神经元如突出前神经末梢和星状胶质细胞,再激活GC从而提高cGMP水平而产生生理效应,导致血管舒张、缺血缺氧等条件下,细胞凋亡的发生可以是由NO激活p53诱导而成。病理条件下,高浓度的谷氨酸聚集在细胞外时,可激活NMDA受体,引起细胞内Ca<sup>2+</sup>的超载反应,与钙调蛋白结合激活NOS。在NO作用下L-精氨酸产生大量的NO,诱导线粒体释放多余的超氧阴离子,二者相结合形成具有强烈毒性的过氧亚硝酸根离子,致使RGCs凋亡。研究发现<sup>[15]</sup>青光眼患者的眼视神经中有NOS存在,NOS可以作用于L-精氨酸产生NO,而在正常人中的眼视神经中则没有NOS的存在。表明NO对RGCs有毒性作用,可诱导RGCs的凋亡,是影响青光眼视神经损伤及发病的重要因素。

### 6 免疫系统

早在20世纪60年代,就有Becker等科学家开始研究免疫系统在青光眼中所起的作用。近年来,越来越多的实验研究表明,免疫系统在青光眼视神经损伤和发病机制中起着重要作用。免疫系统在青光眼视神经损伤中的作用应该是双重的:一方面,免疫系统具有免疫调节和免疫监视作用,遇到应激情况时,可以立即作出反应,对视神经的保护起到一定的作用。另一方面,研究发现,青光眼视神经病变是一种自身免疫性疾病<sup>[16-18]</sup>。青光眼视神经的损伤可以是由自身免疫系统的自身抗体引起的或者是由自身免疫系统的间接模拟对敏感抗原的自身免疫反应而引起。近年来实验表明,青光眼患者体内存在多种自身抗体。譬如谷胱甘肽S转移酶、糖胺聚糖抗体、磷脂酰丝氨酸抗体等<sup>[16-18]</sup>。

6.1 HLA复合体 HLA复合体受控于称作人类主要组织相

容性复合体(MHC)的基因簇,定位于第 6 染色体短臂上,HLA 复合体有两个亚型:HLA-1 类分子和 HLA-2 类分子。HLA 复合体具备某些有别于其他真核基因系统的特征,主要是通过单倍体或二倍体进行遗传。研究发现<sup>[19]</sup>,HLA-DR3 抗原出现频率在原发性开角型青光眼患者组中的比例较高,表明 HLA-DR3 抗原出现频率的增高可能在青光眼遗传控制中起到重要的作用,产生重要的影响。

6.2 热休克蛋白(HSP) HSP 是在哺乳动物中广泛存在的一类热应急蛋白质,当机体受到组织损伤的有害刺激时,机体会产生大量的 HSP 对有害刺激作出反应,以保护机体免受有害刺激的损伤。临床实践发现,部分青光眼患者的眼压已控制在正常范围内,但该部分患者的视野损伤仍在进一步加深。经研究发现,在正常眼压性青光眼患者血清中抗 HSP 抗体水平升高<sup>[20]</sup>。这表明,HSP 的活性被机体自身免疫系统产生的 HSP 抗体所抑制,进而引起视神经细胞的凋亡。

## 7 遗传因素

青光眼是具有高度遗传异质性的复杂性眼部疾病<sup>[21]</sup>。它在近亲家庭中的发病率约 5%~9%,而有家族史的患者的发病率则高达 50%,说明青光眼的发病具有家族聚集性。对青光眼的家族遗传进行研究,可以从遗传学的角度阐明青光眼视神经损伤及发病机制,用以指导临床防治青光眼。

综上所述,青光眼是由多原因导致的视神经永久性损伤和视野丢失的一类疾病,本质上是 RGCs 的进行性死亡。过去单纯地认为青光眼视神经损伤发生机制只是由眼压不平衡或血流异常而引起的观点,已不能完全适用于当今的临床研究与实践,大量事实研究表明,青光眼视神经损伤发病机制是受多种因素影响的。譬如,神经营养因子因素、NO 因素、免疫机制、遗传因素都有可能对青光眼视神经的损伤,但它们发生的具体机制尚不明确,还有待探究。进一步对青光眼视神经损伤发病机制进行研究,对青光眼的发病机制、早期诊断、临床治疗方法的选择具有重要参考意义。

## 参考文献:

[1] Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti S, et al. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(1): 63-70.

[2] 赵家良. 减少青光眼导致的盲和视力损伤是防盲的重要内容[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(10): 865-867.

[3] 严密. 眼科学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 107-117.

[4] Levin LA. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy[J]. Survey of Ophthalmology, 1999, 43(z1): 98-101.

[5] 石峰, 邴寒. 免疫系统在青光眼发病机制中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(4): 307-310.

[6] 葛坚. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 201-

209.

[7] 于静, 唐由之, 胡瑛, 等. 青光眼视神经损伤保护研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2011, 21(3): 179-182.

[8] Hoeh AE, Schaal KB, Ach T, et al. Treatment of peripapillary choroidal neovascularization with intravitreal bevacizumab[J]. Eur J Ophthalmol, 2009, 19(1): 163-165.

[9] Di Capua M, Coppola A. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion [J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 30(1): 16-22.

[10] Yau JW, Lee P, Wong TY. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management[J]. Intern Med J, 2008, 38(12): 904-910.

[11] Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis[J]. Semin Ophthalmol, 2009, 24(2): 113-121.

[12] 黄正如, 管怀进. 青光眼的视神经保护[J]. 中国实用眼科杂志, 2003, 21(11): 808-813.

[13] Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Heidari MH, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma[J]. Optom Vis Sci, 2011, 88(1): 80-85.

[14] Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Shakiba Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal-tension glaucoma[J]. Optometry, 2009, 80(11): 635-638.

[15] Neufeld AH, Hernandez MR, Conzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head [J]. Archives of Ophthalmology, 1997, 115(4): 497-503.

[16] Grus F, Sun D. Immunological mechanisms in glaucoma [J]. Semin Immunopathol, 2008, 30(2): 121-126.

[17] Wax MB, Tezel G. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma[J]. Exp Eye Res, 2009, 88(4): 825-830.

[18] 谢媛, 王宁利, 马建民. Muller 细胞对青光眼视网膜神经节细胞影响的研究进展[J]. 眼科眼睛, 2010, 28(8): 786-790.

[19] Yang J, Patil RV, Yu , et al. T cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 131(4): 421-426.

[20] Wax MB, Tezed G, Saito I, et al. Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 1998, 125(2): 145-157.

[21] 孙兴怀, 陈宇虹. 期待青光眼基因研究的突破[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(6): 481-484.

收稿日期: 2013-12-29