

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.002494

高度近视眼结构功能的改变及其与原发青青光眼发病的关系

蒲燕瑜, 李 鸿

(重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆 400016)

【摘 要】青光眼是世界范围内第一大不可逆致盲性疾病,严重影响人们的视觉健康,但其发病的具体机制有待明确。大量研究表明,高度近视与青光眼特别是开角型青光眼的发病密切相关。高度近视眼的各个结构在眼轴延长中受到机械性伸展,可产生各种可能与青光眼发病相关的病理生理性改变,进而导致青光眼发病风险增加。本研究回顾分析近 10 年中英文文献,就高度近视眼各结构及功能的改变及其对青光眼发病的可能影响作一综述。

【关键词】高度近视;原发性青光眼;发病关系

【中图分类号】R775.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-01-03

Structural and functional changes in myopic eyes and their association with etiology of primary glaucoma

Pu Yanyu, Li Hong

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Glaucoma, as the first irreversible blinding disease worldwide, severely impairs people's vision health, but with unclear pathogenic mechanism. A large quantity of researches have demonstrated the close relation between myopia and glaucoma, especially open-angle glaucoma. Structures of high myopic eyes are mechanically stretched in axial elongation and lead to various pathophysiological changes associated with glaucomatous damages, so as to cause the increased onset risk for glaucoma. This study retrospectively analyzed papers published in the past 10 years at home and abroad and reviewed structural and functional changes in myopic eyes and their relationship with the etiology of primary glaucoma.

【Key words】high myopia; primary glaucoma; pathogenic relation

青光眼是一组多因素引起的、以伴随视神经节细胞凋亡的视神经病变为主要临床特征的疾病,其早期发现与干预日益受到眼科临床的关注,然而其具体发病机制并不明确。近年来,大量研究表明高度近视与原发性青光眼特别是开角型青光眼的发病密切相关,但对于高度近视如何增加青光眼的发病风险仍有待明确。由于儿童青少年教育压力过大、户外活动受限等原因,近视已成为一个十分普遍的现象,尤其是在东亚及东南亚国家,且发病呈年轻化趋势。流行病学调查显示,2050 年全球将会有近 47.58 亿人口近视,其中高度近视就有 9.38 亿^[1]。随着高度近视人口的快速增长,其所参与介导的青光眼发病也相应增加,故研究两者的关系尤为重要。

轴性高度近视在眼轴进行性延长过程中,其眼部各结构受到机械性伸展,可引起特征性的生物化学改变,进而导致各种并发症产生。本研究通过总结高度近视眼各结构及功能的改变及其对青光眼发病的可能影响来探讨两者的关系。

1 角膜生物力学改变与青光眼发病的关系

角膜是眼部抵抗外界刺激与损伤的重要防御屏障,其超微结构影响角膜的生物力学特征。研究发现,青光眼患者的角膜较正常人更易变形且变形程度更高,即角膜滞后性降低,且角膜滞后性的降低程度与青光眼的进展密切相关^[2]。同时,角膜滞后性的降低也出现在高度近视眼中^[3]。这为高度近视眼与青光眼发病的关系提供了一个新的信息。因角膜、巩膜、视乳头周围组织、筛板等主要由相同的细胞外基质成分组成,高度近视眼角膜滞后性的降低或许可作为反映其视神经节周围支持组织薄弱性的一个重要指标^[4]。也有学者认为,角膜

作者介绍:蒲燕瑜, Email: puyanyu1994@163.com,

研究方向:青光眼。

通信作者:李 鸿, Email: lihongcqmu@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81770913)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200513.1309.012.html>

(2020-05-13)

滞后性的降低可通过减少其在单位气压脉冲下对外界能量的吸收,使得进入眼内对眼内容物及眼后段视神经的冲击力增加,导致眼内结构易发生变形与重塑,对眼压耐受性下降,而最终增加视神经病理性损伤的风险^[9]。还有研究提出,高度近视眼这一类似于青光眼患者角膜生物力学的改变,也可能通过影响其角膜的能量吸收力而增加开角型青光眼的发生风险^[6]。因此,高度近视与青光眼患者角膜生物力学的一致性改变,提示其可能在增加高度近视患者发生青光眼的风险中起着一定作用。

2 眼前节内氧化应激水平改变与青光眼发病的关系

近年来许多研究表明,小梁网组织的氧化应激损伤在开角型青光眼的发生中占有重要作用。小梁网厚度是反映小梁网病理生理性改变的一个重要指标,开角型青光眼患者的小梁网厚度较正常人明显变薄^[7]。Chen Z 等^[8]在近期的 1 项研究中发现,高度近视眼的小梁网厚度较正常人明显减少。他们认为一方面可能是由于眼轴延长产生的机械伸展压力引起,另一方面可能与高度近视眼房水内某些代谢物质含量的改变有关。Ji Y 等^[9]在高度近视眼的房水内发现,与活性氧生成有关的物质亚油酸甲酯及谷氨酰胺的含量明显增加。Barbas-Bernardos C 等^[10]也在高度近视眼的房水内检测到明显增加的与活性氮生成有关的精氨酸和瓜氨酸等物质。这些物质的增多可能提示高度近视眼内氧化应激水平的增加,但具体原因并不清楚。作为一个多基因疾病,高度近视患者的血清内也被检测到许多异常的与氧化应激及炎症密切相关的代谢物质^[11]。这或许与高度近视眼房水内与氧化损伤有关的代谢产物含量增加有关。虽然目前还需要更多的研究证实,但以上发现为高度近视眼中开角型青光眼发病风险的增加提供了一个新的理论机制。

3 眼前节解剖结构改变与青光眼发病的关系

眼前节内的空间作为房水的主要循环通路,影响着眼内压力的变化。浅前房、窄房角是公认的闭角型青光眼发生的危险解剖因素。在某些高度近视眼中,研究发现其前房深度并不与眼轴长度存在明显的正向关联,说明在这些高度近视眼轴的延长过程中,其前后节的发展是不平衡的^[12]。近年也有研究报道原发性房角关闭在高度近视眼中存在的现象,其中 1 个研究发现在房角粘连的高度近视眼中,存在浅前房、厚晶体及晶体位置相对靠前的情况,被认为是高度近视眼发生房角关闭的主要危险因素^[13]。但这一情况的发生原因并不明确。Yong KL 等^[14]发现尽管发生房角关闭的高度近视眼轴及玻璃体腔纵轴明显长于非近视性房角关闭患者,但两者的前房深度是没有明显差异的。另外,Li M 等^[15]还发现在房角关闭患者中,长眼轴者的眼前节相对参数如前房相对拱高(绝

对前房拱高/眼轴长度)、晶体相对位置(即前房深度+1/2 晶体厚度)与眼轴长度的比值是小于非长眼轴者的,提示高度近视眼在眼轴延长过程中其前后节空间结构发展的不平衡可能使得某些高度近视眼就自身眼部而言,存在相对位置靠前的晶体及较为狭窄的前房,从而影响房水的循环。虽然这一推断还有待更多的研究与探索,但也提醒我们不能果断认定所有高度近视性青光患者的房角都是开放的。

4 视盘、视乳头周围组织及筛板改变与青光眼发病的关系

随着光学相干断层扫描及血管成像技术在眼底组织结构及微血管无创检测中的广泛应用,高度近视与青光眼患者的眼底改变也逐渐成为研究的热点。越来越多的研究表明,高度近视性青光眼视神经病变的发生可能主要与视神经头结构如视盘、视乳头周围组织及筛板等的改变有关^[16-18]。

高度近视眼的视盘形态往往不规则,可出现扭转或倾斜,且常伴有视盘周围萎缩病变。视乳头周围 β 萎缩区(β -zone parapapillary atrophy, β -zone PPA)是紧邻视盘的区域,其主要特征为脉络膜视网膜组织萎缩,并可见暴露的巩膜及脉络膜血管。 β -zone PPA 的位置及面积在青光眼的监测中具有重要意义^[19]。在高度近视眼中,视盘旋转的程度被证实与其出现青光眼视野损害的程度有关^[16]。Asai T 等^[20]发现高度近视眼的视盘倾斜程度越大时,其脉络膜厚度更薄、视盘周围萎缩病变面积更大。这提示在高度近视眼轴进行性延长的过程中,伴随视盘的倾斜转位产生了额外的压力作用于视乳头周围组织结构,进而引起青光眼视神经损伤,但具体的机制还有待解释。

视神经的缺血性损伤在青光眼视神经病变的发生发展中起着重要作用。研究证实, β -zone PPA 内的脉络膜微血管损害与青光眼视野损害密切相关^[21]。Park HL 等^[22]发现 β -zone PPA 内的脉络膜微血管网缺损容易出现进展期开角型青光眼患者中,尤其是在伴有视盘出血或高度近视患者中,且后者的视网膜及视野损害程度往往更大。Sung MS 等^[23]还发现高度近视眼视盘周围的脉络膜微血管密度与视盘转位的程度存在负向关联。以上发现提示,在高度近视眼视盘发生形态学改变的过程中,其视乳头周围的血管可能遭受到额外的机械压力,进而引起与视神经节细胞损伤有关的微血管损害。视神经节轴突的血液供给主要来自穿过视乳头周围巩膜组织进入眼内形成的脉络膜血管,以及经过视乳头周围巩膜凸缘进入筛板和筛板前部的睫状后动脉各个分支^[24]。研究发现,视乳头周围巩膜及巩膜凸缘在高度近视的发展过程中,因机械压力的伸展^[17]及基因水平改变引起的胶原纤维含量减少^[25]而变得薄弱。这就可能使容纳于其内供应视神经节细胞的血管受机械压力损伤的易感性增加,进而增加神经节细胞缺血性损伤的风险。

筛板是青光眼视神经轴突受损的主要区域。局灶性的筛板孔缺损被发现与视盘出血明显相关,且两者共同参与促成了青光眼的进展^[26]。有研究比较发现,在青光眼、高度近视性青光眼、单纯高度近视眼及正常眼中,筛板缺陷出现的比例分别是 50%、41.8%、22.9%及 0.03%,说明高度近视眼较正常眼更易发生筛板损害,可能参与了青光眼视神经损害的发生^[27]。研究认为,高度近视性青光眼患者发生筛板缺陷与其视盘形态学改变有关,主要观察到的是颞下方筛板的损害及向颞侧倾斜的视盘改变^[28]。与单纯青光眼患者的筛板缺陷相比,高度近视性青光眼的筛板缺陷往往表现为更大且更多的筛板与邻近巩膜组织的撕脱样裂缝,且筛板缺陷的数量与眼轴长度及视盘倾斜程度有关,而在单纯高度近视眼的筛板颞侧也观察到许多较大的孔隙改变^[18]。Lee KM 等^[29]在最近的 1 项研究中发现,高度近视眼的筛板向鼻侧迁移,同时其颞侧筛板上也存在许多较大的孔,并提出因巩膜组织进行性伸展产生的机械力量所导致的筛板向鼻侧的迁移也是引起视盘形态学改变的一个主要因素。基于以上发现,关于高度近视眼是如何增加青光眼损害风险的具体机制可解释如下:在高度近视眼轴的延长过程中,会在眼球的后极部产生一个向后的拉力,引起筛板及视乳头周围巩膜组织的局部扩张,进而出现筛板的迁移或视盘本身的倾斜,最终导致视盘主要偏向颞侧的扭转。因此,颞侧筛板组织受到的张力增加,使得此处的筛板与邻近巩膜易发生脱离,形成裂孔,对眼压耐受下降。当青光眼产生时,其筛板上的裂孔就更易发展增大形成更严重的缺陷^[18,28-30],从而一方面使得筛板束上对视神经节细胞起支持保护作用的结构受到损害,另一方面也影响筛板内的轴浆运输及血液供给,进而引起神经节细胞的损害丢失,增加青光眼视神经病变的发生风险^[24]。

5 眼底血管改变与青光眼发病的关系

近年来,关于高度近视与青光眼患者眼底血管的改变也一直是许多研究的热点。研究证实,血管调节异常在青光眼视神经节细胞缺血缺氧再灌注损伤中起重要作用^[31]。与脉络膜血管主要受交感神经支配不同的是,视网膜血管具有自调节能力,以维持视网膜组织稳定的血流灌注,并受局部因素,如氧和二氧化碳分压、酸碱度等的影响^[32]。有研究认为,在高度近视眼中,因眼轴延长所致视网膜神经纤维层厚度的减少会降低视乳头周围组织对氧及血供的需求,进而触发视网膜血管自调节功能,以减少血流灌注来适应低氧环境^[23]。而高度近视患者的眼底常呈进行性、退行性改变,因此在长期反复适应退化的视网膜组织过程中,很可能增加了其血管特别是视乳头周围血管调节功能损害的风险,从而导致青光眼视神经节病变发生风险的增加,但这一推论有待证实。另外,高度近视眼视网膜及脉络膜血管减少退化导致的眼底血流灌注减少及低氧状态本身,也被认为可能在引起视网膜组织及

视神经节细胞缺血缺氧再灌注损伤,以及增加开角型青光眼的发生风险的机制中起着重要作用^[33]。

6 眼压改变与青光眼发病的关系

病理性眼压升高是青光眼发生发展的主要危险因素。研究测得高度近视患者的非接触眼压及角膜代偿眼压明显较高^[34]。尽管发生的具体机制不明,但相对于正常眼来说,高度近视眼升高的眼压对其易感性本就较高的视神经来说就更为危险。另外,研究证实长期的眼压波动是青光眼进展的一个重要危险因素^[34]。眼压波动是引起眼内血流不稳定的主要原因之一,而眼内不稳定的血流灌注在引起青光眼特别是正常眼压性青光眼视神经节细胞的缺血缺氧再灌注损伤中起重要作用^[34]。最近研究发现,在进行较大强度的运动时,正常人的眼压会即刻上升,且上升的幅度与运动强度有关,提示较大强度的运动可能增加青光眼患者视神经节细胞的易感性^[35]。有研究比较了在开角型青光眼患者中,高度近视者与非高度近视者眼压波动的情况,发现虽然在安静状态下两者的眼压波动无明显差异,但在中至高等强度的运动后,高度近视患者的眼压下降幅度明显较高,增大其眼压的波动^[36]。尽管目前还需大量的研究证实运动是否会增加高度近视患者的眼压波动,但这些发现提示,对于热爱体能活动的高度近视患者而言,长期高强度运动可能使其眼压出现反复波动,进而引起血管调节功能异常,增加青光眼视神经缺血缺氧再灌注损伤的风险。

7 总结

高度近视与青光眼存在密切的联系,高度近视是青光眼特别是开角型青光眼发生的高危因素。高度近视眼在其发生发展过程中,可出现与青光眼发病有关的各结构及功能的改变,因此高度近视眼发生青光眼损害的原因可能是多因素的。在临床研究工作中,眼科医生应重视高度近视眼每一结构及功能的变化特征,仔细分析其与青光眼发病相关因素的影响,对这类患者进行早期的风险评估及早期干预,防止视功能损害,提高视觉质量。

参 考 文 献

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5):1036-1042.
- [2] Susanna CN, Diniz-Filho A, Daga FB, et al. A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 187:148-152.
- [3] Wu W, Dou R, Wang Y. Comparison of corneal biomechanics be-

- tween low and high myopic eyes; a Meta-analysis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 419–425.
- [4] Chang PY, Chang SW. Corneal biomechanics, optic disc morphology, and macular ganglion cell complex in myopia[J]. *J Glaucoma*, 2013, 22(5): 358–362.
- [5] Lee R, Chang RT, Wong IY, et al. Novel parameter of corneal biomechanics that differentiate normals from glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(6): e603–609.
- [6] Chansangpet S, Panpruk R, Manassakorn A, et al. Impact of myopia on corneal biomechanics in glaucoma and nonglaucoma patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 4990–4996.
- [7] Yan X, Li M, Chen Z, et al. Schlemm's canal and trabecular meshwork in eyes with primary open angle glaucoma: a comparative study using high-frequency ultrasound biomicroscopy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145824.
- [8] Chen Z, Song Y, Li M, et al. Schlemm's canal and trabecular meshwork morphology in high myopia[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2018, 38(3): 266–272.
- [9] Ji Y, Rao J, Rong X, et al. Metabolic characterization of human aqueous humor in relation to high myopia[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 159: 147–155.
- [10] Barbas-Bernardos C, Armitage EG, García A, et al. Looking into aqueous humor through metabolomics spectacles—exploring its metabolic characteristics in relation to myopia[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 127: 18–25.
- [11] Dai L, Yang W, Qin X, et al. Serum metabolomics profiling and potential biomarkers of myopia using LC-QTOF/MS[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 186: 107737.
- [12] Khokhar S, Takkar B, Agarwal E, et al. Biometric evaluation of myopic eyes without posterior staphyloma: disproportionate ocular growth[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(6): 2427–2434.
- [13] Liu X, Ye H, Zhang Q, et al. Association between myopia, biometry and occludable angle: the Jiangning eye study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165281.
- [14] Yong KL, Gong T, Nongpiur ME, et al. Myopia in asian subjects with primary angle closure: implications for glaucoma trends in East Asia[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(8): 1566–1571.
- [15] Li M, Chen Y, Jiang Z, et al. What are the characteristics of primary angle closure with longer axial length?[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1354–1359.
- [16] Hung CH, Lee SH, Lin SY, et al. The relationship between optic nerve head deformation and visual field defects in myopic eyes with primary open-angle glaucoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209755.
- [17] Jonas JB, Weber P, Nagaoka N, et al. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175120.
- [18] Sawada Y, Araie M, Ishikawa M, et al. Multiple temporal lamina cribrosa defects in myopic eyes with glaucoma and their association with visual field defects[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11): 1600–1611.
- [19] Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, et al. The region of largest β -zone parapapillary atrophy area predicts the location of most rapid visual field progression[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(12): 2409–2413.
- [20] Asai T, Ikuno Y, Akiba M, et al. Analysis of peripapillary geometric characters in high myopia using swept-source optical coherence tomography[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(1): 137–144.
- [21] Park HY, Shin DY, Jeon SJ, et al. Association between parapapillary choroidal vessel density measured with optical coherence tomography angiography and future visual field progression in patients with glaucoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(6): 681–688.
- [22] Park HL, Kim JW, Park CK. Choroidal microvasculature dropout is associated with progressive retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma with disc hemorrhage[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(7): 1003–1013.
- [23] Sung MS, Lee TH, Heo H, et al. Clinical features of superficial and deep peripapillary microvascular density in healthy myopic eyes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0187160.
- [24] Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(2): 120–132.
- [25] Liu HH, Kenning MS, Jobling AI, et al. Reduced scleral TIMP-2 expression is associated with myopia development; TIMP-2 supplementation stabilizes scleral biomarkers of myopia and limits myopia development[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(4): 1971–1981.
- [26] Mistry V, An D, Barry CJ, et al. Association between focal lamina cribrosa defects and optic disc Haemorrhage in glaucoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(1): 98–103.
- [27] Miki A, Ikuno Y, Asai T, et al. Defects of the lamina cribrosa in high myopia and glaucoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137909.
- [28] Lee KM, Lee EJ, Kim TW. Lamina cribrosa configuration in tilted optic discs with different tilt axes: a new hypothesis regarding optic disc tilt and torsion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5): 2958–2967.
- [29] Lee KM, Choung HK, Kim M, et al. Positional change of optic nerve head vasculature during axial elongation as evidence of lamina cribrosa shifting: boramae myopia cohort study report 2[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(8): 1224–1233.
- [30] Guo Y, Liu LJ, Tang P, et al. Parapapillary gamma zone and progression of myopia in school children: the Beijing children eye study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1609–1616.
- [31] Konieczka K, Fränkl S, Todorova MG, et al. Unstable oxygen supply and glaucoma[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014, 231(2): 121–126.
- [32] Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation[J]. *Ophthalmic Res*, 2000, 32(6): 249–256.
- [33] Francisco BM, Salvador M, Amparo N. Oxidative stress in myopia[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 750637.
- [34] Guo ZZ, Chang K, Wei X. Intraocular pressure fluctuation and the risk of glaucomatous damage deterioration: a Meta-analysis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(1): 123–128.
- [35] Vera J, Raimundo J, García-Durán B, et al. Acute intraocular pressure changes during isometric exercise and recovery: the influence of exercise type and intensity, and participant's sex[J]. *J Sports Sci*, 2019, 37(19): 2213–2219.
- [36] Yang Y, Li Z, Wang N, et al. Intraocular pressure fluctuation in patients with primary open-angle glaucoma combined with high myopia[J]. *J Glaucoma*, 2014, 23(1): 19–22.