

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160290

# 青光眼视神经损害机制

王余萍, 袁源智\*

复旦大学附属中山医院眼科, 复旦大学循证医学中心, 上海 200032

**[摘要]** 青光眼是一组以视神经萎缩和视野缺损为共同特征的进行性的视神经退行性疾病。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的渐进性死亡和轴突的丢失是青光眼的重要特征,严重时导致患者不可逆视力丧失。目前认为,青光眼视神经损害(glaucomatous optic neuropathy, GON)可由多种因素引起,除了机械学说和缺血学说,还有神经因素、氧化应激作用、免疫因素等多种因素的参与,遗传和生活方式也可能影响其发生发展。GON的发病机制尚未阐明。本文就近年来 GON 机制的研究作一综述,以期对视神经损害的预防及治疗提供参考依据。

**[关键词]** 青光眼;视神经病变;机制**[中图分类号]** R 775.2 **[文献标志码]** A

## Mechanisms of glaucomatous optic neuropathy

WANG Yu-ping, YUAN Yuan-zhi\*

Department of Ophthalmology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** Glaucoma is a group of progressive optic neurodegenerative diseases with common features of optic atrophy and visual field defects. Progressive death of retinal ganglion cells and loss of axons are important features of glaucoma, which eventually lead to irreversible visual loss in severe cases. At present, glaucomatous optic neuropathy (GON) can be caused by many factors—apart from the mechanical theory and vascular ischemia theory, the two most prevalent hypotheses on the pathomechanisms of GON, neural factors, oxidative stress and immune factors are also involved. Genetic factors and lifestyle may also affect its occurrence and development. The mechanism of GON has not been fully understood. This article reviews the recent studies on the mechanism of GON, and hopefully provides new insights into the prevention and treatment of optic nerve damage.

**[Key Words]** glaucoma; optic neuropathy; mechanism

青光眼是致盲率居全球第 2 位的不可逆致盲性眼病<sup>[1]</sup>。青光眼不单指一种疾病,它泛指一类疾病,一般分为原发性青光眼和继发性青光眼。青光眼所致的视神经损害具有进行性和不可逆性的特点,随着病情的进展会严重影响患者的生活质量。各种类型青光眼发病机制各异,目前青光眼视神经损害(glaucomatous optic neuropathy, GON)的发病机制也尚未阐明。虽然并非所有青光眼患者的眼压会异常升高,但眼压仍是目前公认造成视神经损害的最重要因素,控制眼压也是目前青光眼最有效的治疗措施。然而,临床上部分患者即使眼压得到良好控制,其视神经损害仍持续进展,说明除了眼压因素,还可能存在其他导致 GON 的因素,如神经因素、氧化应激、免疫因素。此外,遗传因素和生

活方式也可能与 GON 的发生发展密切相关。

### 1 机械压力

1.1 单纯眼压作用 眼压是 GON 发病的危险因素之一。青光眼有多个危险因素,其中,眼压升高是目前公认的最主要因素,可以进行干预。巩膜筛板处缺少巩膜,是眼球纤维层最薄弱的部位,较容易受到损害。机械学说认为,高眼压直接压迫视神经纤维,阻断轴浆运输,从而损伤视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3-4]</sup>证实,高眼压对视神经有直接损害作用。Sakata 等<sup>[5]</sup>研究表明,正常眼压青光眼患者 24 h 的眼压峰值、眼压波动幅度与其视野损害程度正相关。由此说明,青光眼患者无论眼压高低与否,眼压值的高低及其

**[收稿日期]** 2016-03-17 **[接受日期]** 2016-07-25**[基金项目]** 上海市自然科学基金(11DZ1921206)。Supported by Natural Science Foundation of Shanghai (11DZ1921206)。**[作者简介]** 王余萍, 硕士生。E-mail:14211210067@fudan.edu.cn

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-2684, E-mail: yuan.yuanzhi@zs-hospital.sh.cn

波动幅度的大小都影响其视功能,是视神经损害发生发展的重要影响因素。

1.2 跨筛板压力差 巩膜筛板处的视神经和血管同时受到眼压和来自蛛网膜下腔的与颅内压等值的压力的作用<sup>[6]</sup>。这两个压力分居于筛板前后,筛板后视神经周围的脑脊液压力与筛板前眼内压之间形成压力差,称为“跨筛板压差”<sup>[3]</sup>。该压力差的改变可能影响视神经的存活。王宁利教授带领的北京 ICO 研究组通过一系列临床病例研究、动物实验研究以及流行病学研究提出跨筛板压力差致 GON 理论。该理论将高眼压导致 GON 的概念转变为了跨筛板压力差导致 GON。研究表明,正常眼压青光眼患者的颅内脑脊液压力偏低,可能是发生视神经损害的主要危险因素<sup>[7]</sup>,而跨筛板压力差增大是导致 GON 的主要原因<sup>[8]</sup>,筛板压力差值与青光眼患者视野缺损程度的相关性也较强<sup>[9]</sup>。无论是降低眼压后视神经损害仍进展的患者还是正常眼压青光眼患者,均可能是由于颅内压力偏低导致跨筛板压力差增大而发生持续的视神经损害。

1.3 线粒体 DNA 机制 RGC 能量消耗较多,细胞内的线粒体含量丰富。因此,线粒体的功能变化对 RGC 的存亡至关重要。线粒体 DNA(mtDNA)由于其结构特点易受到损伤,发生突变的机率较高。研究<sup>[10]</sup>表明,异常升高的眼压可直接导致 mtDNA 的损伤和突变,导致线粒体功能障碍、mtDNA 修复酶修复能力下降,mtDNA 由此进一步损伤和突变,形成恶性循环,引起 RGC 进行性凋亡;即使在眼压恢复后,这种变化也不会停止,说明 mtDNA 损伤和突变一旦发生就可能不依赖压力而直接导致 RGC 凋亡。此外,mtDNA 损伤和突变后,RGC 变得更加脆弱,若再受到高眼压和谷氨酸损伤,其凋亡数量会进一步增加<sup>[11]</sup>。上述研究表明,线粒体在 RGC 的凋亡中起关键性的作用,但其具体机制尚待进一步研究。

## 2 血管及血液流变机制

眼球的血液供应主要来自于眼动脉,其属于颈内动脉在颅内的分支。视网膜中央动脉和睫状后短动脉是眼动脉的两条重要分支,两者供应视神经乳头表面的神经纤维层筛板后区以及筛板区和筛板前区。这些区域的血管血流动力学发生改变都可能会影响视神经乳头局部血供。视乳头的血液调节既有自身的特殊性又与全身血液调节机制密

切相关。缺血学说认为,眼部血管异常或血流调节机制异常等造成视神经灌注不足、缺血,导致视神经损害,使病变持续进展;全身性血管疾病也导致视神经缺血损害发生发展,尤其是对于低眼压的青光眼患者<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>表明,血管内皮素能够使视盘周边血管收缩,导致视乳头血液供应减少,视神经缺血,进而使视杯进一步扩大、加深,视野逐渐缩小,视力逐渐下降。

血液流变学是研究人和动物体内的血液流动和细胞变形,血液与血管、心脏之间相互作用,血细胞流动性质,以及血液内生物化学成分的一门科学。随着生物学技术的快速发展,该学科的研究目前已深入到分子水平<sup>[14]</sup>。现代医学中各种疾病的血液流变学研究提示,血液流变异常可能是这些疾病发生的始动因素或中间环节,对其研究有利于探讨疾病的发病机制。血液流变改变会影响视神经的血液供应,推测其可能是导致视神经损害的危险因素之一<sup>[15]</sup>。

## 3 机械力与血管混合学说

该学说将机械学说与缺血学说相结合,更全面和深入地阐释了视神经损害的机制。眼灌注压是控制进入眼部血流量多少的关键因素,同时受到动脉压和眼压的影响,其值等于动脉压和眼压之差。研究<sup>[16]</sup>表明,眼灌注压不足可能是原发性闭角型青光眼发病的危险因素,也更能体现眼局部的血流情况。眼灌注压的变化可能与 GON 的发生发展有关。Sung 等<sup>[17]</sup>通过研究正常眼压青光眼患者中这两者之间的关系,证实 24 h 平均眼灌注压波动是导致正常眼压青光眼中央视野损害的重要原因,而且也是影响其预后的重要因素。因此,维持眼灌注压并尽量减少其波动对控制 GON 的发生发展具有重要意义。

## 4 神经因素

随着研究的进展,关于 GON 神经因素的讨论越来越深入,例如谷氨酸的神经毒性、神经营养因子的剥夺<sup>[18]</sup>、胶质细胞激活及胶质细胞营养供给不足等。这些因素最终会导致神经元细胞远端轴突变性和凋亡。小胶质细胞的激活可释放大量的兴奋性氨基酸,同时兴奋性氨基酸可进一步激活小胶质细胞。而兴奋性氨基酸过多产生的兴奋毒性可以导致神经损伤,包括炎症、缺血及神经退行性变。

谷氨酸是中枢神经系统介导兴奋性突触传递的主要神经递质。但是,突触间过量的谷氨酸会导致兴奋毒性,致使神经元损伤甚至死亡,引起各种神经病理改变。青光眼患者高眼压或低血灌注所致缺血缺氧、轴流中断、神经营养因子剥夺、胶质细胞激活等使得谷氨酸大量聚集,通过谷氨酸受体引起细胞内钙超载,从而激活凋亡途径;谷氨酸的局部聚集还可引起半胱天冬酶和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 增加,导致RGC凋亡。高浓度谷氨酸引起RGC兴奋毒性损害是导致青光眼患者死亡的主要因素<sup>[19]</sup>。

## 5 氧化应激作用

氧化还原反应是机体的一种基本的生化反应。氧化反应过程中会产生自由基,相对应的抗氧化系统则能将这些自由基清除,使内环境稳态得以维持。但是,当各种原因导致机体内氧自由基的产生与清除失衡时,将会发生氧化应激(oxidative stress, OS),氧自由基在细胞内蓄积引发氧化反应,从而导致组织发生氧化损伤<sup>[20-21]</sup>。活性氧(active oxygen species, ROS)是生物有氧代谢过程中的副产物,包括氧离子、过氧化物和含氧自由基等。ROS种类较多,例如超氧自由基、过氧化氢、氢氧自由基、单线态分子氧等<sup>[22]</sup>,过多的ROS蓄积是导致氧化应激的主要原因。研究<sup>[23-24]</sup>表明,氧化应激反应增强和ROS产生增多在青光眼的发生发展中发挥着重要作用。ROS可通过损伤小梁网、视乳头及视网膜而导致眼压升高及RGC损伤凋亡<sup>[25-26]</sup>。大量自由基引起组织氧化应激反应,最终会导致RGC凋亡。ROS可通过受体依赖的Caspase级联的外源性途径,或通过破坏线粒体功能的内源性途径对RGC造成氧化损伤,最终导致RGC凋亡<sup>[23]</sup>。内源性和外源性凋亡途径并非完全独立,两者之间可以相互促进,共同促进RGC凋亡。针对氧化应激作用,一般可以通过使用抗氧化药物等清除自由基,从而阻止或减缓自由基对视神经的损伤。

## 6 免疫机制

近年来发现,免疫系统在GON发生发展中发挥着重要作用。实验<sup>[27-29]</sup>表明,青光眼患者体内谷胱甘肽S转移酶、糖胺聚糖抗体和磷脂酰丝氨酸抗体以及热休克蛋白HSP 27、HSP 60等多种自身抗体增多。这些抗体可通过免疫机制间接地损害RGC<sup>[30]</sup>。

多种细胞因子参与视神经损伤过程。研究<sup>[31-32]</sup>证实,原发性开角型青光眼患者外周血中sIL-2R、IL-4、IL-6、IL-12水平异常,视神经损伤程度不同患者体内sIL-2R和IL-12存在着显著差异。转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )是一类功能复杂的细胞因子,其在原发性开角型青光眼和新生血管性青光眼的房水中异常增多,并且是抗青光眼术后瘢痕形成的重要细胞因子。TGF- $\beta_2$ 可以通过小梁网TGF- $\beta$ /Smad信号通路来调节眼压变化<sup>[33]</sup>。TGF- $\beta_2$ 是造成小梁网细胞外基质和视神经头结构性变化的一个关键因素,小梁网细胞外基质的变化很可能会增加房水流出阻力,从而导致高血压;视神经头视神经轴突的变形则会造成轴突运输和神经营养供应障碍,从而导致视神经不断退化<sup>[34]</sup>。信号转导与转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)对细胞凋亡起调控作用,Jak2等相关细胞因子可能通过STAT途径调控细胞凋亡<sup>[35]</sup>。此外,还有多种转录因子参与RGC凋亡的调节,如p53、核因子- $\kappa$ B等。

## 7 遗传因素

青光眼是一种具有高遗传异质性的复杂眼病<sup>[36]</sup>。原发性开角型青光眼是最常见的青光眼类型,与其相关的主要致病基因有MYOC、OPTN基因等<sup>[37]</sup>,而WDR36和NTF4的作用尚有争议,目前尚未发现其他关键性致病基因<sup>[38]</sup>。在有家族史的患者中,青光眼发病率达50%<sup>[2]</sup>,表明青光眼的发病具有明显的家族聚集性,遗传因素与青光眼的发病密切相关。随着生物学技术的发展,将会找到更多的青光眼相关基因靶点,进而从基因角度预防视神经损害及保护视神经。

## 8 生活方式

研究<sup>[39]</sup>表明,运动、饮食、吸烟可能与GON的发生发展有关。生活方式与我们的身心健康密切相关,良好的生活方式可以对整个机体产生积极的影响。因此,适度运动、合理饮食、尽量避免吸烟等健康生活方式对防治GON的发生发展有重要意义。

综上所述,GON发生发展机制除了主要的机械学说和血管缺血学说,还有神经因素、氧化应激、免疫因素、遗传等多种机制参与其中。GON是由多种

因素共同作用的结果。然而,GON的上述各种机制均未完全明确,各种机制之间的相互关系存在多种问题,仍需深入研究和证实。此外,在研究机制的同时,希望能为此疾病寻找更多有效的预防及治疗途径。由于青光眼导致的视力丧失具有不可逆性,早期发现视神经损害并早期治疗具有重要意义。降低眼压仍是目前唯一得到证实的能够延缓疾病进展的措施。针对各种视神经损害机制,目前临床上保护视神经的主要方法仍然是通过药物、激光或手术来降低眼压。此外,改变生活方式对于防治GON也是有益的<sup>[40]</sup>。因此,不断深入研究认识GON发生发展的机制,有助于疾病的防治,防止或减少青光眼眼盲,减轻疾病负担,提高患者生活质量。

### 参考文献

- [1] Quigley HA. New paradigms in the mechanisms and management of glaucoma[J]. *Eye (Lond)*, 2005, 19(12): 1241-1248.
- [2] 黄春玲. 青光眼视神经损伤发病机制的研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(1): 97-99.
- [3] Golzan SM, Avolio A, Graham SL. Hemodynamic interactions in the eye: a review[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228(4): 214-221.
- [4] Morrison JC, Johnson EC, Cepurna W, et al. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(2): 217-240.
- [5] Sakata R, Aihara M, Murata H, et al. Intraocular pressure change over a habitual 24-hour period after changing posture or drinking water and related factors in normal tension glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5313-5320.
- [6] 胡丹萍, 贺冰, 高怡红. 青光眼视功能损害的血流动力学[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(8): 2288-2290.
- [7] Jonas JB, Yang D, Wang N. Intracranial pressure and glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2013, 22(7): 597.
- [8] Ren R, Wang N, Zhang X, et al. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(7): 1057-1063.
- [9] Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(2): 259-266.
- [10] 吴继红. 慢性高眼压视网膜神经节细胞进行性死亡的线粒体机制[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [11] Golzan SM, Avolio A, Graham SL. Hemodynamic interactions in the eye: a review[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228(4): 214-221.
- [12] Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(4): 359-393.
- [13] 韩浩, 包志强, 李静敏. 血浆内皮素-1与原发性青光眼视功能损害程度相关性探讨[J]. *内蒙古民族大学学报(自然科学版)*, 2013, 28(2): 223-225.
- [14] 毛江洪, 汪青山, 钮心怡, 等. 临床血液流变学的研究现状[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(5): 148-151.
- [15] 李梅, 王彦荣, 王琦, 等. 青光眼视神经损害的血流动力学观察[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(24): 39-40.
- [16] 甘春兰. 原发性开角型青光眼 24 小时眼压和血压分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [17] Sung KR, Cho JW, Lee S, et al. Characteristics of visual field progression in medically treated normal-tension glaucoma patients with unstable ocular perfusion pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2): 737-743.
- [18] Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(3): 764-774.
- [19] Seki M, Soussou W, Manabe S, et al. Protection of retinal ganglion cells by caspase substrate-binding peptide IQACRG from N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 1198-1207.
- [20] Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, et al. Time course changes of oxidative stress markers in a rat experimental glaucoma model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4635-4640.
- [21] Babizhayev MA. Biomarkers and special features of oxidative stress in the anterior segment of the eye linked to lens cataract and the trabecular meshwork injury in primary open-angle glaucoma: challenges of dual combination therapy with N-acetylcarnosine lubricant eye drops and oral formulation of nonhydrolyzed carnosine[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(1): 86-117.
- [22] Lee H, Arnouk H, Sripathi S, et al. Prohibitin as an oxidative stress biomarker in the eye[J]. *Int J Biol Macromol*, 2010, 47(5): 685-690.
- [23] Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(1): 48-53.
- [24] Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(2): 178-186.
- [25] Majsterek I, Malinowska K, Stanczyk M, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 90(2): 231-237.
- [26] Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, et al. Evaluation of presumptive biomarkers of oxidative stress, immune response and apoptosis in primary open-angle glaucoma[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(1): 98-107.

- [27] Grus F, Sun D. Immunological mechanisms in glaucoma[J]. *Semin Immunopathol*, 2008, 30(2): 121-126.
- [28] Wax MB, Tezel G. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(4): 825-830.
- [29] 谢媛, 王宁利, 马建民. Müller细胞对青光眼视网膜神经节细胞影响的研究进展[J]. *眼科研究*, 2010, 28(8): 786-790.
- [30] 李诺, 黄丽娜, 曾平. 青光眼视神经保护治疗的研究进展[J]. *中国中医眼科杂志*, 2013, 23(3): 231-233.
- [31] 姜艳碧, 胡敏. 原发性开角型青光眼视神经损伤不同阶段血清细胞因子水平分析及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(4): 561-563.
- [32] 黄萍, 齐越, 徐永胜, 等. 开角型青光眼患者外周血细胞因子与视神经损伤关系的研究[J]. *眼科研究*, 2007, 25(6): 454-457.
- [33] Kang MH, Oh DJ, Kang JH, et al. Regulation of SPARC by transforming growth factor  $\beta$ 2 in human trabecular meshwork[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4): 2523-2532.
- [34] Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF- $\beta$  in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 279-290.
- [35] Parganas E, Wang D, Stravopodis D, et al. Jak 2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors[J]. *Cell*, 1998, 93(3): 385-395.
- [36] 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.
- [37] 顾明亮. 原发性开角型青光眼致病基因研究进展及研究策略[J]. *国际遗传学杂志*, 2012, 35(6): 326-333.
- [38] Gemenetzi M, Yang Y, Lotery AJ. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment [J]. *Eye (Lond)*, 2012, 26(3): 355-369.
- [39] Pasquale LR, Kang JH. Lifestyle, nutrition, and glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2009, 18(6): 423-428.
- [40] 刘瀛, 何媛. 青光眼视神经保护研究进展[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(12): 1193-1197.

[本文编辑] 姬静芳