

原发性青光眼患者虹膜变化的研究

陈思源¹, 刘珊珊², 范晓军², 彭俊杰², 王一涵², 杨蕾², 王继兵²

(1. 滨州医学院, 山东 烟台 264000;

2. 潍坊眼科医院国家临床重点专科医院, 山东 潍坊 261000)

摘要: 青光眼是临床上常见的一类致盲性眼科疾病, 严重损害患者视力, 降低患者生活质量, 但青光眼的发病机制目前尚未完全阐明。虹膜是眼内最前部的葡萄膜组织, 其结构与青光眼的发生发展息息相关, 青光眼患者的虹膜组织也在各种因素的影响下发生各种变化。本文就青光眼患者虹膜的厚度、体积、组织结构、神经受体及免疫调节变化作一综述, 以期对青光眼的早期预防及治疗提供参考依据。

关键词: 青光眼; 虹膜; 眼压

中图分类号: R775.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.08.014

文章编号: 1006-1959(2021)08-0053-04

Study on Changes of Iris in Patients with Primary Glaucoma

CHEN Si-yuan¹, LIU Shan-shan², FAN Xiao-jun², PENG Jun-jie², WANG Yi-han², YANG Lei², WANG Ji-bing²

(1. Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong, China;

2. National Key Clinical Specialty Hospital of Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong, China)

Abstract: Glaucoma is a common blinding ophthalmological disease in clinic, which severely damages the vision of patients and reduces the quality of life of patients. However, the pathogenesis of glaucoma has not yet been fully elucidated. The iris is the uveal tissue in the foremost part of the eye, and its structure is closely related to the occurrence and development of glaucoma. The iris tissue of glaucoma patients also undergoes various changes under the influence of various factors. This article reviews the changes in the thickness, volume, tissue structure, neuroreceptors and immune regulation of the iris of patients with glaucoma, in order to provide a reference for the early prevention and treatment of glaucoma.

Key words: Glaucoma; Iris; Intraocular pressure

青光眼(glaucoma)是目前世界上不可逆性致盲性眼病的首要原因^[1], 超过 6700 万人患有青光眼。目前临床上通常将青光眼分为原发性青光眼、继发性青光眼及发育性青光眼三大类, 其中原发性青光眼根据眼压升高时前房角的状态-关闭或是开放, 可分为闭角型青光眼和开角型青光眼。在各种类型青光眼中, 病理性眼压升高是主要的危险因素^[2,3]。研究发现, 眼压升高后最先损伤虹膜组织^[4], 虹膜的动态变化也被认为是促进青光眼发生的危险因素之一^[5]。本文就青光眼患者虹膜的厚度、体积、组织结构、神经受体及免疫调节变化作一综述, 以期对青光眼的早期预防及治疗提供参考依据。

1 虹膜厚度

大量研究数据表明周边虹膜厚度与房角关闭的发生有密切的关系, 李雅琳等^[6]对原发性房角关闭组(primary angle-closure glaucoma, PACG)、临床前期组、慢性闭角型青光眼组(chronic angle-closure glaucoma, CACG)和正常对照组的周边虹膜厚度进行比较, 结果发现 PACG 组周边虹膜厚度明显大于正常对照组, 但临床前期和 CACG 组周边虹膜厚度无明显差异, 可见虹膜厚度增加是 PACG 发生的危

险因素之一, 但其并不能说明随着青光眼病情的发展, 周边虹膜厚度有一定的改变。Chen HJ 等^[7]在黑暗条件下的对 CACG 患者与 AACG 患者对侧眼虹膜厚度进行比较, 结果发现 CACG 患者虹膜较平坦, 且明显厚于 AACG 患者。因亚洲人的虹膜较厚, 周边虹膜较厚可能会挤占房角, 进而促进房角关闭的发生。

2 虹膜体积

虹膜体积可随着瞳孔的扩大而改变, 这一动态因素会使患者房角关闭的危险性增加。Quigley HA 等^[8]利用眼前节光学相干断层扫描(AS-OCT)对 POAG 患者、可疑原发性房角关闭(primary angle-closure suspect, PACS)患者和 PACG 患者散瞳前后的虹膜体积变化进行比较, 结果显示后两者生理性和药物性散瞳后虹膜体积减少的程度均小于前者。在 PACG 患者中, 瞳孔扩张后虹膜体积没有明显变化, 提示健康者和 POAG 眼中的虹膜是可压缩的, 但在 PACG 和 PACS 患者中虹膜可压缩性较小, 在瞳孔扩大时难以将虹膜中的液体排出, 增加了房角阻塞的可能性, 这一结论也可以解释弱光条件下容易出现房角关闭的急性发作的现象。

3 虹膜组织结构

虹膜是位于眼内最前部的葡萄膜组织, 由视杯前段的神经外胚叶和其前部的中胚叶组织发育而成, 其组织结构由前向后可分为: 前表面层、基质与瞳孔括约肌层、前色素上皮与瞳孔开大肌层、后色素

基金项目: 潍坊市科技计划项目(编号: 2020YX069)

作者简介: 陈思源(1996.2-), 女, 山东临沂人, 硕士研究生, 主要从事青光眼的研究

通讯作者: 王继兵(1965.10-), 男, 山东潍坊人, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事青光眼的研究

上皮层。研究发现^[9],早期青光眼患者的虹膜中瞳孔色素缘会发生部分或者完全性破坏,后色素上皮层萎缩,虹膜实质及其表面色素沉着,虹膜瞳孔区实质层变薄,隐窝处形成多孔状缺损,可见白色萎缩组织。另有研究发现^[10],在POAG患者中,虹膜的显著病理改变是前表面层肿胀,黑色素细胞聚集,内质网膨胀、空泡化以及色素上皮细胞肿胀。而在CACG患者的虹膜中可见肿胀的黑色素细胞、大量游离黑色素颗粒以及空泡化的色素上皮细胞。

4 虹膜超微结构

4.1 细胞器 线粒体是组织细胞中提供能量的场所,粗面内质网是蛋白合成的场所。线粒体功能障碍越来越多地被认为是导致包括青光眼在内的神经退行性疾病的发病机理,而线粒体功能障碍可能是由衰老、局部缺血和(或)氧化应激触发的^[11]。秦怀棣等^[12]研究发现,AACG患者的虹膜色素细胞排列较规则,有较多扩张的内质网、线粒体和高尔基复合体,糖原颗粒明显增多;而CACG患者的虹膜内色素颗粒增多,粗细不一,分布较均匀或密集成灶。有研究表明^[13],在PACG患者的周边虹膜中可发现急性发作期及慢性期结构完好的线粒体数量增加,考虑因为其是机体对一定程度的非特异性刺激(损伤)做出的反应。另有研究表明^[14],线粒体、粗面内质网的增多可证明PACG患者急性期和慢性早期代谢旺盛,细胞处于增生阶段;而绝对期PACG患者虹膜胞质中充满大量平行排列的粗面内质网,后色素上皮细胞肿胀、坏死,内质网肿胀、空泡化,使得粗面内质网以及虹膜基质内成纤维细胞的数量减少,提示成纤维细胞功能欠佳,合成胶原蛋白的功能减弱。以上研究结果均表明,青光眼属于一种退行性疾病,且虹膜组织中的细胞器也在随着青光眼的进展发生变化。

4.2 胶原纤维 I型和III型胶原纤维是虹膜基质中两种主要的胶原纤维^[15,16]。I型胶原纤维可增加虹膜张力,而III型胶原纤维可增加虹膜弹力。魏海英等^[17]通过透射电镜观察PACG组及正常组虹膜切除标本发现,I、III、IV型胶原在人眼虹膜中均有表达,其中I型胶原纤维在PACG组表达减少,而两组III、IV型胶原纤维表达无明显差异,与Chung C等^[18]研究相符,其结果发现在偏光显微镜下,与PACG/PACS患者相比,CACG患者虹膜的I型胶原较疏松比例较低,III型胶原密度无明显差异,说明作为抗张力作用较强的I型胶原含量在PACG虹膜中表达减少,PACG的虹膜张力也随之下降。在一定眼压的作用下,PACG虹膜根部与正常眼相比更容易发生变形,更易向前膨隆而堵塞房角,而秦怀棣等^[12]研究发现,与健康对照组相比,AACG患者的虹膜基质组织

中I型胶原密度显著升高,CACG与健康对照组无显著性差异。Kim WJ等^[19]研究发现,健康志愿者与PACG患者的虹膜变化,结果发现与健康志愿者相比,PACG患者虹膜明显坚硬。此外,Narayanaswamy A等^[20]利用应用原子力显微镜对PACG患者和POAG患者的虹膜进行生物力学特性评价,结果发现PACG患者虹膜比POAG患者虹膜硬度值更大,提示在虹膜较硬的眼睛中,房角宽度的变化可能较小。

5 虹膜神经受体

虹膜由三种周围神经纤维支配,分别为交感肾上腺素能神经、副交感胆碱能神经和眶上神经。He J等^[21]利用降钙素基因相关肽和P物质的抗体对新西兰大白兔虹膜进行染色,观察到虹膜间质中有粗大的神经走行,从虹膜周边到瞳孔边缘形成4~5个间质神经环,并相互连接,构成间质神经丛;在前部,由间质神经衍生出的细小分支,形成神经网络样结构,瞳孔边缘的神经支配最为密集;在后部,神经束沿瞳孔开大肌呈放射状排列。有研究表明^[22],副交感神经通过胆碱能受体支配的瞳孔括约肌以缩小瞳孔,而交感神经通过肾上腺素能受体支配瞳孔开大肌以扩大瞳孔。

5.1 肾上腺素能受体 研究表明^[23],肾上腺素能受体是G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCRs),可分为 α 和 β 两大类,并根据其不同亚基(α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3)进一步分组。 β_1 受体主要分布于心脏,可增加心肌收缩性、自律性和传导功能,还分布在瞳孔开大肌,起扩瞳作用。 α_1 肾上腺素能受体拮抗剂影响瞳孔开大肌,导致虹膜肌肉张力丧失。当 α 受体被阻断时,瞳孔开大肌松弛,导致不可逆的肌肉萎缩,最终导致虹膜松弛综合征^[24]。Prata TS等^[25]研究也表明,接受坦索罗辛(选择性 α_1 肾上腺素受体阻断剂)治疗的患者虹膜开大肌区变薄,这一现象可能与不可逆的虹膜萎缩有关。

5.2 胆碱能受体 分子生物学研究表明,毒蕈碱(M)受体存在5种亚型,分别为 M_1 ~ M_5 受体。 M_1 受体主要分布于大脑皮质和海马等组织, M_2 受体主要位于心肌, M_3 受体主要分布于平滑肌和腺体中,起介导平滑肌收缩和腺体分泌的作用^[26]。 M_1 、 M_2 和 M_4 受体的基因敲除小鼠的相关实验研究先后被报道^[27,28],分别阐述了在中枢神经系统中各种M受体亚型的作用,但这些基因敲除小鼠的外周自主神经功能完好无损,说明了 M_3 亚型在外周胆碱能系统中的重要性。研究发现^[29],在人类瞳孔括约肌中,M受体主要亚型是 M_3 型,占毒蕈碱受体的60%~75%,而其他毒蕈碱受体亚型(M_1 、 M_2 、 M_4 和 M_5)表达水平较低(5%~10%)。Matsui M等^[30]研究发现,缺乏 M_3 受体

的基因敲除小鼠存在瞳孔扩张的现象,证实了 M_3 受体的缩瞳作用,为 M_3 受体在小鼠正常瞳孔收缩中的关键作用提供了遗传学证据。但毒蕈碱受体与青光眼的发生和发展的关系需要进一步的研究予以阐明。

6 虹膜免疫调节

1998 年, Wax MB 等^[10]通过检测正常眼压性青光眼(normal-tension glaucoma, NTG)患者血清中抗热休克蛋白 60(HSP60)等内源性抗原的抗体,首次提示免疫系统参与青光眼的发生。近年来研究表明青光眼的发病机制可能与辅助性 T 细胞(Th)及 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)参与的免疫调节有关。Th 是细胞因子的主要来源, Wong M 等^[32]利用多聚酶链反应(PCR)检测青光眼患者虹膜中 Th1[白细胞介素(IL)-2, 干扰素 γ (IFN- γ)], Th2(IL-4, IL-6, IL-10)和 Th3[转化生长因子 β (TGF- β)]细胞因子的表达,结果发现 POAG 和 CACG 患者虹膜 IL-2 和 IFN- γ 的表达呈上升趋势, IL-6 的表达呈下降趋势。TLRs 不仅在病原体感染后自身免疫中具有关键作用,还在无菌性损伤时与内源性配体结合并触发免疫反应,杨海燕^[33]在 AACG 虹膜中发现 TLR4 及髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)表达量增加,提示 AACG 的免疫调节可能与 TLR4-MyD88 依赖性信号传导路径有关。外周固有免疫系统和适应性免疫系统的在青光眼患者虹膜中的多种变化已经被检测出来,其为进一步研究有价值的治疗靶点提供了基础。

7 总结

青光眼是世界范围内最常见的致盲原因之一,而且随着人口老龄化,其发病率也在逐步增加。青光眼发病机制复杂,与虹膜厚度、体积、超微组织结构、神经受体等多种因素相关。通过进一步了解青光眼患者在各病理阶段虹膜的动态变化,有助于早期准确地识别青光眼,如此才能更加准确的指导临床中青光眼的预防与前期治疗。

参考文献:

- [1] Parihar JK. Glaucoma: The 'Black hole' of irreversible blindness [J]. Med J Armed Forces India, 2016, 72(1): 3-4.
- [2] Liu SA, Zhao ZN, Sun NN, et al. Transitions of the Understanding and Definition of Primary Glaucoma [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(23): 2852-2859.
- [3] Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma [J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2183-2193.
- [4] Labelle-Dumais C, Pyatla G, Paylakhi S, et al. Loss of PRSS56 function leads to ocular angle defects and increased susceptibility to high intraocular pressure [J]. Dis Model Mech, 2020, 13(5): dmm042853.

- [5] Lin J, Wang Z, Chung C, et al. Dynamic changes of anterior segment in patients with different stages of primary angle-closure in both eyes and normal subjects [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177769.
- [6] 李雅琳. 周边虹膜厚度与原发性闭角型青光眼的关系[D]. 河北医科大学, 2013.
- [7] Chen HJ, Wang X, Yan YJ. Postiridotomy ultrasound biomicroscopy features in the fellow eye of Chinese patients with acute primary angle-closure and chronic primary angle-closure glaucoma [J]. J Glaucoma, 2015, 24(3): 233-237.
- [8] Quigley HA, Silver DM, Friedman DS, et al. Iris cross-sectional area decreases with pupil dilation and its dynamic behavior is a risk factor in angle closure [J]. J Glaucoma, 2009, 18(3): 173-179.
- [9] 马婧一. 人工智能在青光眼图像诊断中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(5): 438-441.
- [10] He M, Lu Y, Liu X, et al. Histologic changes of the iris in the development of angle closure in Chinese eyes [J]. J Glaucoma, 2008, 17(5): 386-392.
- [11] Chan DC. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15(1): 235-259.
- [12] 秦怀棣, 董红燕, 陈世超. 闭角型青光眼虹膜超微结构观察 [J]. 徐州医学院学报, 1995(1): 52-53, 112.
- [13] 董胜江, 江晓春, 吴彬. 原发性急性闭角型青光眼前期的早期干预研究 [J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(3): 83-85.
- [14] Craig JE, Han X, Qassim A, et al. Multitrait analysis of glaucoma identifies new risk loci and enables polygenic prediction of disease susceptibility and progression [J]. Nat Genet, 2020, 52(2): 160-166.
- [15] Thumann G, Hueber A, Dinslage S, et al. Characteristics of iris and retinal pigment epithelial cells cultured on collagen type I membranes [J]. Curr Eye Res, 2006, 31(3): 241-249.
- [16] Seet LF, Narayanaswamy A, Finger SN, et al. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44(8): 684-692.
- [17] 魏海英, 贺忠江, 王欢, 等. 原发性闭角型青光眼虹膜基质中 I, III, IV 型胶原纤维的表达 [J]. 国际眼科杂志, 2008(05): 893-895.
- [18] Chung C, Dai M, Lin J, et al. Correlation of iris collagen and anterior segment structures in patients in different stages of chronic primary angle-closure in both eyes [J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(10): 1638-1644.
- [19] Kim WJ, Kim JM, Kim KN, et al. Effect of Preoperative Factor on Intraocular Pressure after Phacoemulsification in Primary Open-angle Glaucoma and Primary Angle-closure Glaucoma [J]. Korean J Ophthalmol, 2019, 33(4): 303-314.
- [20] Narayanaswamy A, Nai MH, Nongpiur ME, et al. Young's Modulus Determination of Normal and Glaucomatous Human Iris [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(7): 2690-2695.
- [21] He J, Bazan HE. Morphology and neurochemistry of rabbit

iris innervation[J].Exp Eye Res,2015(135):182-191.

[22]Groot ALW,Groot AED,Maillette de Buy Wenniger LJ,et al.Clinical aspects of the abnormal pupillary response;shedding light on pupillary response[J].Ned Tijdschr Geneesk,2020(164):D4452.

[23]Zhu P,Verma A,Prasad T,et al.Expression and Function of Mas-Related G Protein-Coupled Receptor D and Its Ligand Alamandine in Retina[J].Mol Neurobiol,2020,57(1):513-527.

[24]Oliver E,Mayor F Jr,D'Ocon P.Beta-blockers:Historical Perspective and Mechanisms of Action [J].Rev Esp Cardiol(Engl Ed),2019,72(10):853-862.

[25]Prata TS,Palmiero PM,Angelilli A,et al.Iris morphologic changes related to alpha (1)-adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome[J].Ophthalmology,2009,116(5):877-881.

[26]Mitchelson F.Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function [J].Handb Exp Pharmacol,2012(208):263-298.

[27]Felder CC,Goldsmith PJ,Jackson K,et al.Current status of muscarinic M1 and M4 receptors as drug targets for neurodegenerative diseases[J].Neuropharmacology,2018,136(Pt C):449-

458.

[28]Pozhidaev IV,Boiko AS,Loonen AJM,et al.Association of Cholinergic Muscarinic M4 Receptor Gene Polymorphism with Schizophrenia[J].Appl Clin Genet,2020(13):97-105.

[29]杨麟,剧锦哲,吕凤凤,等.毒蕈碱3型受体胞外区第二环多肽诱导 NOD-scid 小鼠体内 IL-17 和 IFN- γ 的分泌[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,28(12):1233-1236,1241.

[30]Matsui M,Motomura D,Karasawa H,et al.Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2000,97(17):9579-9584.

[31]Wax MB,Tezel 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):145-157.

[32]Wong M,Huang P,Li W,et al.T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma[J].PLoS One,2015,10(3):e0122184.

[33]杨海燕.TLR4 及 MyD88 在急性闭角型青光眼患者虹膜中的表达[D].吉林大学,2015.

收稿日期:2021-02-20;修回日期:2021-03-05

编辑/王海静