

原发性闭角型青光眼发病机制的研究进展

王樱奎, 齐艳秀

引用:王樱奎,齐艳秀. 原发性闭角型青光眼发病机制的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(3):389-391.

作者单位:(154002)中国黑龙江省佳木斯市,佳木斯大学附属第一医院眼科

作者简介:王樱奎,毕业于佳木斯大学,硕士,研究方向:青光眼。

通讯作者:齐艳秀,毕业于中国医科大学,博士,主任医师,主任,研究方向:青光眼. mengqi99@163.com

收稿日期:2023-07-18 修回日期:2024-01-18

摘要

原发性闭角型青光眼(PACG)是导致失明的常见原因,房角关闭是PACG的一个基本病理过程。随着眼科设备的发展,对PACG的发病机制有了更深入的了解。除了传统的瞳孔阻滞、高褶虹膜机制,研究发现其发病原因不仅与异常眼球解剖结构相关,还与眼部动态变化因素、遗传因素和心理生理应激因素等有较为密切的关系。本文结合文献报道对PACG的发病机制和危险因素进行归纳总结,以期为临床工作提供指导作用,为青光眼的早期诊断和治疗方案的制定提供有益的理论支撑。

关键词:原发性闭角型青光眼;发病机制;危险因素;房角关闭;青光眼;原发性房角关闭疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.11

Research progress on the pathogenesis of primary angle-closure glaucoma

Wang Yingluan, Qi Yanxiu

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Correspondence to:Qi Yanxiu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China. mengqi99@163.com

Received:2023-07-18 Accepted:2024-01-18

Abstract

• Primary angle-closure glaucoma (PACG) is a common cause of blindness, and angle closure is a fundamental pathologic process in PACG. With the development of ophthalmic equipment, the pathogenesis of PACG has been better understood. In addition to the traditional mechanisms of pupillary block and plateau iris, it has been found that its pathogenesis is not only related to abnormal ocular anatomy, but also more closely related to ocular dynamics, genetic factors, and psychophysiological stressors. This article summarizes the pathogenesis and risk factors of PACG in conjunction with literature reports, with a view to providing guidance for

clinical work and useful theoretical support for early diagnosis and treatment options for glaucoma.

• **KEYWORDS:** primary angle - closure glaucoma; pathogenesis; risk factors; angle closure; glaucoma; primary angle-closure disease

Citation: Wang YL, Qi YX. Research progress on the pathogenesis of primary angle - closure glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(3):389-391.

0 引言

按照国际分类,原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)根据严重程度分为可疑房角关闭(primary angle-closure suspect, PACS)、原发性房角关闭(primary angle-closure, PAC)及PACG^[1],三者统称为原发性房角关闭疾病(primary angle-closure disease, PACD)。预计到2040年,亚洲PACD患者总数将达到全球第一^[2]。由于青光眼具有遗传性、隐匿性的特征,许多患者就诊时病情已进展到中晚期阶段,故青光眼被称为“无声的光明盗贼”^[3]。PACD是导致东亚人群致盲的主要原因,其致病机制和危险因素是临床科研的研究重点,应采取积极科学的措施进行早期干预,避免造成患者视功能的损害^[4]。因为最初的设备仪器少,测量方式局限,仅限于眼部超声和裂隙灯检查,所以人们普遍认为瞳孔阻滞是PACD的主要发病机制。随着科技发展和检查手段的增加,如超声生物显微镜(ultrasonic biomicroscop, UBM)、眼前节光学相干断层扫描(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)、扫频源光学相干断层扫描(swept source optical coherence tomography, SS-OCT)等技术的出现,可从静态和动态观察到更广的范围,使检测数据更精确,为揭示PACD的发病机制提供了更先进的方法^[5]。通过查阅文献发现,部分患者进行了周边虹膜切除术,解除了瞳孔阻滞,但仍会出现青光眼的急性发作,提示瞳孔阻滞可能并非PACD发病的唯一机制^[6]。因此,本文旨在对PACG的发病机制进行简要综述,希望提供更多的临床思路。

1 瞳孔阻滞机制

1920年,Curran首先提出瞳孔阻滞机制^[7],是PACG迄今为止唯一相对成熟的病理生理机制。正常情况下瞳孔缘与晶状体位置较为紧密,被称为“生理性瞳孔阻滞”,但在某些特定人群的某个阶段,虹膜括约肌与晶状体前表面接触过于紧密,房水自后房流向前房构成阻碍,造成房水在后房淤滞,引起后房压力不断增高,推挤相对薄弱或弹性较差的周边虹膜向前房膨隆,使房角发生急性或慢性关闭,阻断房水经小梁网的排出通路,最终引起眼压升高^[8]。

2 高褶虹膜机制

高褶虹膜是虹膜结构的一种解剖变异,虹膜根部附着

靠前或同时伴有虹膜肥厚。肥厚的周边虹膜在房角入口处形成梯形,在瞳孔散大时发生周边虹膜堆积,与小梁网相贴而阻塞房角,造成房角拥挤或关闭,进而引起眼压升高^[9]。有学者发现部分具有高褶虹膜者,其睫状突较大,位置靠前或向前旋转,将虹膜顶向小梁网,从而导致房角关闭的发生^[10]。

3 解剖结构因素

3.1 虹膜-睫状突距离 虹膜-睫状突距离 (iris-ciliary process distance, ICPD) 反映虹膜与睫状体之间的相对位置。当睫状突发生前移时,ICPD 缩小导致房角关闭。睫状突较大或位置靠前或向前旋转,将虹膜顶向小梁网,从而导致房角关闭。UBM 显示睫状体及睫状突靠前,周边虹膜厚,虹膜根部短,睫状沟消失。此外,睫状体位置前移,悬韧带松弛,导致晶状体位置前移,也可最终引发房角关闭的发生。既往研究发现,与白种人相比,中国人的睫状体虽然更薄,但睫状突更向前旋,晶状体位置也更靠前,这可能导致中国人更容易发生 PACG^[11]。

3.2 晶状体诱发性机制 当晶状体脱位或膨胀时,其位置向前或倾斜,易与虹膜相贴进而发生瞳孔阻滞。另外,晶状体悬韧带由于老化或外伤等出现松弛或断裂,晶状体位置发生变化,造成晶状体-虹膜隔向前移位,引起前房变浅、虹膜膨隆和瞳孔阻滞,最终导致房角关闭的发生^[12]。长前部悬韧带 (long anterior zonules, LAZ) 是指在晶状体前表面,比正常眼终止区更靠中心位置 1.0 mm 的悬韧带。Roberts 等^[13]应用多因素回归分析眼压与 LAZ 之间的关系,结果发现 LAZ 眼的平均眼压比非 LAZ 眼高约 1.3 ± 0.4 mmHg, LAZ 眼的潜在患病率接近 2%,与较高的眼压相关,提示 LAZ 可能为提高 PACG 患病风险的潜在危险因素。

3.3 虹膜解剖结构 虹膜根部构成前房角后壁的一部分,其位置的前后移动,将直接影响房角的宽窄。王冰松等^[14]提出周边虹膜厚度 500 和房角宽度显著相关,而中周部虹膜厚度 1 500 与房角宽度并非显著相关,由此推测周边虹膜肥厚是引起房角狭窄的主要因素,这与 Santos 等^[15]和楚莹莹等^[16]研究结果一致,即虹膜根部增厚,瞳孔缘相对变薄。增厚的虹膜导致房水外引流通路狭窄,甚至完全阻滞小梁网,最终导致房角关闭的发生。

虹膜细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是由细胞合成并分泌到细胞外的大分子物质,决定虹膜的力学特性。ECM 成分改变引起虹膜弹性变化,进而导致虹膜与小梁网的关系改变,最终引起房角关闭的发生。Pant 等^[17]关于 20 对虹膜样品的体外力学测试显示,虹膜硬度增加引起虹膜增厚,最终发生房角变窄或关闭,推测虹膜硬度增加是 PACG 发生的解剖因素之一,提示可以寻找降低虹膜硬度的治疗方法。

3.4 液体迷流和玻璃体阻滞 液体迷流的根本原因是 Berger 间隙与 Ergelet 间隙的压力不平衡。Berger 间隙压力升高,而 Ergelet 间隙压力较低,房水可通过玻璃体前皮质的纤维缝隙经 Ergelet 间隙进入中央玻璃体,但是进入中央玻璃体的房水却难以再从玻璃体皮质返回 Berger 间隙。这是因为玻璃体前皮质的后面含有大量玻璃体纤维,这些纤维使玻璃体前皮质构成一个瓣膜。由于中央部玻璃体内压力不断升高,向前推动玻璃体前皮质, Berger 间隙与 Petit 间隙变窄,引起局部玻璃体前皮质紧贴于睫状体和晶状体悬韧带的后表面,晶状体-虹膜隔向前推

移,前房进一步变浅,导致房角关闭的发生。

既往闭角型青光眼的治疗方案包括降眼压药物、激光周围虹膜切开术等已被证明有效,但并不是所有患者采用传统的治疗方案均能获得良好的治疗效果,因此低剂量经巩膜睫状体光凝术 (low-dose transscleral cyclophotocoagulation, LDTSCP) 日益成为青光眼治疗的较好选择。LDTSCP 引起的损伤或炎症反应可改变恶性青光眼和闭角型青光眼玻璃体前部的结构,从而降低后房压力,引起晶状体-虹膜隔向后运动,导致前房加深和房角重新开放。

3.5 玻璃体韧带假说 玻璃体韧带 (vitreous zonule, VZ) 为一组起始于锯齿缘的韧带组织,可以直接与晶状体赤道部相连^[18]。一项恒河猴眼的研究发现使用 α -胰凝乳蛋白酶裂解 VZ 后,睫状体平均向前移动 0.256 mm,同时出现房角变窄的情况。因此,VZ 的存在可能防止睫状突前旋和房角变窄。此外,VZ 可能作为晶状体赤道后方的半刚性“支柱”,对晶状体向前运动产生阻力,从而在调节过程中抑制晶状体增厚。因此,缺乏 VZ 可能导致晶状体向前移位。Lv 等^[19]研究比较不同类型 PACD 患者和正常人眼的 VZ 存在比例,以及有 VZ 组 (VZG) 和无 VZ 组 (NVZG) 的眼前段各项参数的关系,结果表明 VZ 的缺失可影响虹膜、睫状体及晶状体的位置,且 NVZG 与 VZG 相比,房角更窄,睫状突前旋程度更大,晶状体前拱高更高,因此推测 VZ 可能参与 PACG 的发病。

3.6 涡静脉引流不畅 涡静脉为脉络膜血液的主要引流血管,对脉络膜及眼前段血流引流尤为重要^[20]。小眼球患者巩膜胶原纤维排列紊乱且相互交错,其巩膜厚度大于正常人。有学者提出假说,增厚的巩膜阻碍涡静脉内血液流出,导致脉络膜引流不畅继发充血,将玻璃体向前推动,使前房容积减少,虹膜角膜角变窄,从而引起眼压升高。因此,涡静脉结构异常亦可能参与 PACG 发病。

4 眼部动态变化因素

4.1 虹膜体积与瞳孔直径变化 Quigley 等^[21]研究表明,随着瞳孔的增大,PACG 患眼虹膜体积相比原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 患眼减小,在扩张过程中较大体积的虹膜更有可能阻塞房角,且瞳孔每增加 1 mm,虹膜截面积减小 0.19 mm^2 ,虹膜截面积随瞳孔扩张而减小是闭角型青光眼发生的潜在危险因素,动态变化的虹膜截面积值可作为预测闭角型青光眼发生的前瞻性指标。这种虹膜的动态变化为闭角型青光眼的早期诊断提供了临床依据。

4.2 脉络膜膨隆学说 脉络膜位于葡萄膜的后部,是一种高度血管化的结构,占眼内血流量的 90%^[22],具有向视网膜供氧气和营养等作用。人眼脉络膜厚度约为 400 μm ,然而,其厚度是可变的,受多种参数的调节,包括脉络膜血管内的动脉和静脉压、脉络膜细胞外间隙的胶体渗透压和眼压^[23]。脉络膜厚度在 PACG 的发生、发展中具有重要意义,其通过脉冲同步增厚减薄影响眼脉搏,眼内压随之改变。由于角膜及巩膜的生物力学限制作用,轻微的脉络膜扩张即可显著影响眼内结构及眼内压,使晶状体-虹膜隔前移,诱发瞳孔阻滞及房角关闭。Maul 等^[24]提出的脉络膜膨隆学说认为脉络膜扩张导致后房眼压升高,前房和后房压力差引起房水流出前房,前房体积减小。同时,玻璃体导流性差会阻止房水流出,从而进一步增加后段的压力,晶状体-虹膜隔向前移动,最终导致房角关闭。Arora

等^[25]研究显示,PACG患者比POAG患者和正常人脉络膜厚度更厚,表明脉络膜厚度的增加可能是PACG的另一个风险因素。因此,PACG患者脉络膜厚度的增加可能参与了导致房角关闭的动态过程。

5 遗传因素

近年研究发现 PACG 的发生与许多遗传基因相关。Gharakhani 等^[26]进行了一项全基因组关联研究,该研究通过比较 1 854 例 PACG 患者和 9 608 例健康人发现了与 PACG 有显著关联的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)新位点,即 PLEKHA7 基因的 SNP 位点 rs11024102、COL11A1 基因的 SNP 位点 rs3753841 及 PCMTD1ST18 基因与 PCMTD1 基因之间的 SNP 位点 rs1015213,这 3 个新的易感基因位点可通过改变葡萄膜的生理功能,早期筛查 PACG 并及早治疗,从而减少致盲的发生。

6 心理生理应激因素

临床上 PACG 患者大多比普通人群更易出现焦虑,表明 PACG 的发病机制可能还包括心理生理应激因素。Stamatiou 等^[27]回顾性研究分析青光眼与抑郁之间的关系,结果显示,青光眼与抑郁症之间具有统计学意义的相关性,青光眼患者患抑郁症的风险更高。类似地,Abe 等^[28]进行了一项横断面研究,通过抑郁量表问卷分析了 74 例男性和 55 例女性青光眼患者的情况,结果表明大部分青光眼患者患有抑郁症或焦虑症,其中女性患病率更高。另外,有研究通过问卷和自评量表对 PACG 患者和 POAG 患者的人格特质和心理障碍进行比较,结果发现 PACG 患者抑郁患病率明显高于 POAG 患者。上述研究结果提示情绪变化与眼压变化之间存在一定的相关性,因此,对于 PACG 患者不能只关注其自身解剖结构,人格类型、情绪波动和心理应激等也是需要考虑的因素。未来研究应从生物学、心理学和社会学多方面、多角度探索其发病机制,以便提供更好的治疗方案。

7 讨论与小结

PACG 是严重威胁视功能的疾病,且中国人群好发,给人们的视力健康及生活质量带来巨大损害。PACG 的发病机制复杂多样,解剖因素、遗传因素、社会心理因素及环境因素等均可能参与发病过程。传统的浅前房、窄房角、短眼轴、厚晶状体等解剖因素,以及老年人、女性、亚洲人种等人口学因素,到虹膜与脉络膜的动态变化,眼部生物因素、心理生理因素和基因学研究,新的指标不断被挖掘,有助于对 PACG 的发病机制有更深入的了解,为该病的治疗带来更多的启示。

参考文献

[1] 胡晗,王晓琴,聂浩,等.原发性闭角型青光眼的发病机制研究新进展.国际眼科杂志,2022,22(5):794-797.
[2] 朱少凡,刘丹岩,梁爽,等.原发性房角关闭性疾病患者脉络膜厚度的临床研究.国际眼科杂志,2021,21(2):304-310.
[3] 赵海蔓.警惕“青光眼”悄悄偷走你的视力.大众健康报,2022-12-27(14).
[4] 高燕.急性闭角型青光眼视网膜神经纤维层变化的研究.延安大学,2021.
[5] 李文青.原发性闭角型青光眼一级亲属眼前节结构的临床研究.南昌大学,2023.
[6] 梁远波,林海双,张绍丹,等.跨晶状体压力差与睫状体阻滞——闭角型青光眼房角关闭机制思考.眼科,2021,30(2):89-96.
[7] 任泽钦.关于原发性闭角型青光眼发病机制的几点思考.眼科,

2021,30(5):333-336.

[8] 吴梦楠,吴仁毅.眼球生物学测量参数与原发性闭角型青光眼的研究进展.国际眼科杂志,2020,20(10):1752-1755.
[9] 姚宝群.高褶虹膜.国际眼科杂志,2023,23(2):217-221.
[10] 严钰洁,吴玲玲.高褶虹膜的研究进展.中华眼科杂志,2022,58(1):51-57.
[11] 曾阳发,刘杏,王涛,等.正常人眼前段组织与房角开放度数的关系.中山大学学报(医学科学版),2009,30(4):450-453.
[12] Li M, Yan XQ, Li GY, et al. Post-miosis changes in the anterior chamber structures in primary and lens-induced secondary chronic angle-closure glaucoma. Int J Ophthalmol, 2019,12(4):675-680.
[13] Roberts DK, Newman TL, Roberts MF, et al. Long anterior lens zonules and intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018,59(5):2015-2023.
[14] 王冰松,刘晶,姚晶磊,等.房角狭窄和虹膜参数的相关性.眼科新进展,2016,36(6):543-545.
[15] Santos MC, Lee AR. Iris stromal cyst in a 6-month-old with rapid progression to angle closure. J Glaucoma, 2020,29(10):e113-e115.
[16] 楚莹莹,杨潇远,朱海燕,等.急性闭角型青光眼慢性期青光眼白内障联合术后房角功能观察.中华眼视光学与视觉科学杂志,2020,22(1):8-13.
[17] Pant AD, Gogte P, Pathak-Ray V, et al. Increased iris stiffness in patients with a history of angle-closure glaucoma: an image-based inverse modeling analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018,59(10):4134-4142.
[18] Shon K, Sung KR, Kwon J, et al. Vitreous zonule and its relation to anterior chamber angle characteristics in primary angle closure. J Glaucoma, 2019,28(12):1048-1053.
[19] Lv K, Liang ZQ, Yang KY, et al. Novel discoveries of the relationship between the vitreous zonule and the anterior segment characteristics in eyes with primary angle-closure disease. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022,63(13):16.
[20] Agrawal R, Ding JB, Sen P, et al. Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascularity index. Prog Retin Eye Res, 2020,77:100829.
[21] 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 Glaucoma, 2009,18(3):173-179.
[22] Chay IW, Tan CS. Independent factors of choroidal thickness. Ocul Immunol Inflamm, 2019,27(4):567-568.
[23] Vithana EN, Khor CC, Qiao CY, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. Nat Genet, 2012,44:1142-1146.
[24] Maul EA, Friedman DS, Chang DS, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. Ophthalmology, 2011,118(8):1571-1579.
[25] Arora KS, Jefferys JL, Maul EA, et al. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012,53:7813-7818.
[26] Gharakhani P, Jorgenson E, Hysi P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. Nat Commun, 2021,12(1):1258.
[27] Stamatiou ME, Kazantzis D, Theodosiadis P, et al. Depression in glaucoma patients: a review of the literature. Semin Ophthalmol, 2022,37(1):29-35.
[28] Abe RY, Silva LNP, Silva DM, et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in patients with glaucoma: a cross-sectional study. Arq Bras Oftalmol, 2021,84(1):31-36.