

原发性闭角型青光眼小梁细胞相关变化的研究进展

黄旭东, 姜雅琴, 王继兵

作者单位: (261042) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院
作者简介: 黄旭东, 主任医师。
通讯作者: 姜雅琴, 主治医师. jyqoph@163. com
收稿日期: 2010-10-18 修回日期: 2010-11-04

Advancement of correlative changes of trabecular cells in primary angle-closure glaucoma

Xu-Dong Huang, Ya-Qin Jiang, Ji-Bing Wang

Weifang Eye Hospital, Weifang 261042, Shandong Province, China
Correspondence to: Ya-Qin Jiang. Weifang Eye Hospital, Weifang 261042, Shandong Province, China. jyqoph@163. com
Received: 2010-10-18 Accepted: 2010-11-04

Abstract

• In primary angle-closure glaucoma, the iris is pushed or pulled up against the trabecular meshwork at the angle of the ocular anterior chamber. Aqueous humor is blocked and cannot drain out, thereby increasing the IOP. After the angle closes, changes will happen to the trabecular cells morphologically and physiologically. Studies show that IOP will decrease for some degree after phacoemulsification plus intraocular lens implantation and combined with goniosynechialysis for primary angle-closure glaucoma. It is suggested that the function of trabecular cells can restore partially when the angle reopened. However its specific mechanism need further research and discussion.

• KEYWORDS: primary angle-closure glaucoma; trabecular cell

Huang XD, Jiang YQ, Wang JB. Advancement of correlative changes of trabecular cells in primary angle-closure glaucoma. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(12): 2313-2315

摘要

原发性闭角型青光眼房角关闭致房水流出受阻, 眼压升高。随着房角的关闭, 小梁细胞在形态及生理功能上都会发生变化。有报道原发性闭角型青光眼经超声乳化联合房角分离术后, 在一定时间内眼压会有不同程度的下降, 说明房角重新开放后, 小梁细胞也发生了相关变化, 功能得到了不同程度的恢复。但其具体机制以及与房角关闭持续时间的关系等还需要进一步研究和探讨。

关键词: 原发性闭角型青光眼; 小梁细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 12. 027

黄旭东, 姜雅琴, 王继兵. 原发性闭角型青光眼小梁细胞相关变化的研究进展. *国际眼科杂志* 2010; 10(12): 2313-2315

0 引言

原发性闭角型青光眼的发病机制无论是瞳孔阻滞型、非瞳孔阻滞型或者混合机制型, 都最终引起周边虹膜根部与功能小梁相贴导致房角关闭和眼压升高, 持续的房角关闭使虹膜根部与小梁接触, 加之反复发作的眼压升高, 造成小梁组织的不可逆损害^[1]。正常的小梁细胞是房水流出正常的保障, 其吞噬、合成和降解等功能在青光眼的发生发展中起着关键作用。现将原发性闭角型青光眼小梁细胞的形态和功能等相关变化及临床意义的研究进展作一综述。

1 组织病理学

1.1 形态学改变 小梁网内皮细胞增生水肿, 小梁网及内皮细胞中有程度不等的色素沉积, 内皮细胞排列紊乱, 数目减少或消失, 小梁细胞的细胞外基质成分和含量的改变(黏多糖、胶原蛋白、非胶原糖蛋白、弹性蛋白、生物素等), 出现大量电子致密小体, 使小梁网网眼狭窄和塌陷; 小梁细胞内的细胞收缩骨架含量和成分的异常(微丝、微管和中等纤维, 其中微丝的肌动蛋白丝明显减少), 使小梁细胞的收缩性降低、小梁细胞间网眼变小或僵硬, 从而加重房水流出阻力, 眼压升高^[2]。

1.2 凋亡 Baleriola 等^[3]用末端脱氧核苷酰转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记的方法检测发现青光眼患者小梁组织中凋亡的小梁细胞明显增加。小梁细胞的凋亡随眼压增高逐渐增多, 眼压为 8. 24kPa 时出现凋亡的小梁细胞, 表现为细胞核固缩, 异常染色质聚集, 部分线粒体空泡变性, 滑面内质网脱颗粒, 细胞膜不完整, 线粒体 DNA 明显减少或缺失^[4]。闭角性青光眼发病机制是由于房角关闭, 房水流出道受阻, 导致眼压迅速升高。说明高眼压状态下, 小梁细胞凋亡被激活, 启动凋亡程序, 通过多种途径打破 bcl-2 家族的平衡, 使 bax mRNA 表达量增加, bcl-2mRNA 表达量减少, 导致细胞凋亡发生率明显增加。随小梁细胞数量明显减少, 小梁网房水流出阻力增大, 从而形成小梁细胞凋亡与眼压升高之间的相关关系^[5]。

2 生理功能

2.1 水通道蛋白 在正常眼小梁细胞中, AQP1 是最早被发现的水通道蛋白(AQP)亚型, 其分子结构和功能也相对清楚, 选择性分布在那些与体液吸收或分泌有关的上皮细胞及可能协同水跨膜转运的内皮细胞中, 执行着各部位细胞水分的重吸收、液体分泌和细胞内外水的平衡功能, 是调节水分子和阳离子的蛋白质通道^[6]。AQP1 在眼组织中的表达相当广泛, 包括小梁组织、睫状体非色素上皮细胞、晶状体上皮细胞、角膜上皮细胞等, 几乎与水的转运、代谢和调节密切相关的组织均有其分布^[7]。研究结果表明: 无论是开角型青光眼还是闭角型青光眼, 小梁网部位 AQP1 的表达较正常眼球弱。上述现象可能的原因尚不清楚, 推测开角型青光眼可能与小梁网的发育有关, 而闭角型青光眼则可能与高眼压和周边虹膜前粘连有关。AQP1 存在于 Schlemm 管内皮细胞、小梁网内皮细胞及巩

膜网。它在这些部位的特殊作用还不得而知,但其表达与毛细血管及静脉内皮不同。AQP1可能为其提供了一个高水平的渗透性。允许水高效率的穿过这些障碍,排入巩膜及色素膜血管。例如角巩膜网包含许多相互联系的薄膜向角膜延伸。这些薄膜含孔洞,但洞的开放数目有限,故房水必须运输一定的距离,从一个孔洞进入另一个孔洞。AQP1可能为房水的流通提供了一个高效通路^[8]。

2.2 水通道蛋白与青光眼的可能关系^[9] 根据上述资料及已有的文献报道,可以推测水通道蛋白与青光眼发病的可能关系:正常情况下,AQP1,AQP3,AQP4和AQP5在眼部的分布以及各种类型之间的比例关系处于一种平衡稳定的状态,AQP发挥正常的功能调控着房水的产生、分泌及排出,维持正常的眼压。一旦受外界因素(如激素、压力等)和/或内部因素(如基因突变等)的影响,或直接作用于AQP1启动子中相应的反应元件,或循cAMP依赖性AQP1磷酸化途径,使转录、翻译出现异常,AQP1数量和功能发生变化,导致小梁网水的产生、转运不能正常进行,引起小梁网和Schlemm管内皮结构和功能的改变。小梁细胞容积,水流传导功能,ATP酶活性及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共同体,膜上离子电流,蛋白的分泌、降解及功能改变造成细胞外基质堆积等一系列综合因素的影响,打破了原来的平衡状态,AQP的表达及其功能状态可能发生改变,睫状体上皮、小梁网和Schlemm管内皮上的AQP不能发挥其正常水通道的作用,该部位水的产生、转运不能正常进行,小梁网细胞蛋白分泌、降解及某些蛋白的功能发生改变,造成细胞外基质堆积。

2.3 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类金属依赖性的蛋白水解酶家族,是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解的主要介质。现在研究表明MMPs表达下降,小梁网ECM含量的改变使小梁网网眼狭窄或塌陷导致了眼压升高。Bradley等^[10]通过实验为小梁细胞MMPs直接控制房水流出提供了有力证据:(1)在培养的人眼前段组织加入活化的MMPs(包括MMP-2,MMP-3,MMP-9)及IL-1 α ,均导致小梁网房水流出不可逆增加;(2)组织金属蛋白酶抑制剂TIMP-2降低小梁网房水流出,且可被IL-1 α 逆转而增加房水流出;(3)IL-1 α 和MMPs抑制剂对ECM的重塑作用可持续12~24h。

2.4 基质金属蛋白酶与青光眼的可能关系 葡萄膜-巩膜房水流出通路限速部位在睫状肌,当睫状肌舒张时,葡萄膜-巩膜房水引流量最大,随年龄增加引流减少。已知青光眼睫状肌ECM的改变与正常人眼不同,表现为斑块样物质增加和ECM增加。睫状肌的ECM包括胶原I,II,III,IV型,纤连蛋白、弹性纤维,层粘连蛋白及蛋白多糖^[11]。处理的睫状肌细胞诱导C-Fos的表达,这是一种与AP-1调节因子相联系的DNA结合蛋白。AP-1的激活与几种MMPs的产生有关^[12]。Sagara等^[13]通过定量免疫组化技术发现MMP-1大量分布于虹膜根部、睫状肌和与睫状肌相邻的巩膜,在角膜、虹膜中层和葡萄膜小梁网中只有微量的MMP-1。可以看出MMP-1分布的位置可在葡萄膜-巩膜房水通路的调节中起重要作用。由此认为MMPs可以降解小梁网及睫状肌细胞之间的ECM,使传统小梁网房水流出通道及葡萄膜-巩膜房水流出通道阻力下降,进而降低眼压,而TIMP能特异性抑制MMPs活性,起到与MMPs相反的作用^[14]。但Mossböck等^[15]研究发现患者MMP的相关功能基因包括MMP1-1607 1G/2G

(rs1799750),MMP2-1306 C/T(rs243865),MMP2-1575 G/A(rs243866),MMP9 Q279R(rs17576)的基因类型分布及等位基因频率是没有明显异常的。氩激光小梁成形术是治疗原发性青光眼的有效方法之一。Parshley等发现激光作用于小梁网后,MMP-3,MMP-9及TIMP-1的表达均增强^[16,17]。之后,Parshley等^[18]通过免疫组化和原位杂交的方法证明激光小梁成形术后,间质溶素及其mRNA在小梁网小管旁表达增强。这些研究为激光小梁成形术的作用机制提供了有力的证据,激光作用后,可刺激细胞产生IL-1和TNF- α ,二者会使小梁网及其小管旁MMPs表达增强,TIMP-2/MMP-2比率降低,降解小梁网ECM,并通过小管旁细胞进一步吸收和降解ECM,从而增加房水外流,起到治疗目的,而眼压再次升高者TIMP-2/MMP-2比率也相应增加^[19,20]。由此可见,MMPs作为一族降解ECM成分的含锌蛋白酶类,在青光眼的发生、病理改变和治疗中具有重要意义,通过对其相应的检测,可以对青光眼的发病和疗效进行评估。

3 原发性闭角青光眼行超声乳化联合房角分离术后小梁细胞的变化

原发性闭角型青光眼传统的手术方式为对房角关闭范围 $\leq 180^\circ$ 的行虹膜周边切除术,但有研究表明,对有虹膜根部肥厚、附着点靠前等因素参与的原发性闭角型青光眼,采用虹膜周边切除术不能解决房角继续关闭、眼压继续升高的问题。对房角关闭范围 $> 180^\circ$ 的行滤过性手术,术后易出现浅前房、术后持续低眼压、脉络膜脱离、恶性青光眼继发白内障等并发症,影响手术疗效。房角分离术是将黏弹剂注入前房并加深前房,接着再将足量的黏弹剂注入到 360° 范围的前房角附近,并以黏弹剂注射针头轻压虹膜根部,充分打开粘连关闭的房角,前房角附近注入黏弹剂对房角的撑开作用及注射针对虹膜根部推压的综合作用,使关闭的房角重新开放,小梁细胞功能可有不同程度的恢复。Canlas等^[21]用UBM检测中央前房深度,房角分离术前为 $1.47 \pm 0.32\text{mm}$,术后为 $2.35 \pm 0.34\text{mm}$,差异有明显统计学意义。Fang等^[22]用眼科显微镜直视下进行房角分离,可以更准确、更安全的分离关闭的房角,减少对房角组织不必要的损伤,是一种更安全有效的新方法。Harasymowycz等^[23]报道超声乳化联合房角分离(PEGS)术后所有手术眼眼压平均下降 25mmHg ,随访时间平均为 11.7mo ,术后前房角宽度均增加,房角开放;前房角镜检查房角均增宽,睫状体带易于看见;术后视力明显提高。目前认为,超声乳化联合房角分离术治疗原发性闭角青光眼的降眼压机制是:(1)解除了晶状体因素在闭角型青光眼中的作用,虹膜变平坦,前房加深,开放了前房角^[24]。(2)术中前房内使用黏弹剂,增加了前房内压力,同时能造成对前房角的分离作用。(3)超声的振荡和眼内灌注的湍流冲击效应,使原本开放的以及术后重新开放的前房角小梁网的糖氨多糖溶解,小梁网孔增大,诱导小梁细胞分裂和增强小梁细胞的吞噬功能,小梁网通透性增大,房水流出易度提高^[25]。(4)超声激活小梁细胞表达产生ELAM-1/IL-1/NF- κB ,使眼压降低。(5)超声乳化头发出的超声波可抑制睫状体的分泌功能,使房水生成减少^[26]。(6)人工晶状体成功的植入于囊袋内可增加葡萄膜-巩膜房水排出^[27]。

综上所述,闭角型青光眼在房角关闭后,小梁网组织可能出现各种病理生理改变,导致房水流出受阻,眼压进一步升高。临床研究结果证明了超声乳化联合房角分离

术治疗原发性闭角型青光眼的有效性,很多患者术后眼压能得到很好的控制,说明房角关闭重新开放后,小梁网功能会有不同程度的恢复。但房角关闭持续时间与小梁网改变的关系以及房角重新开放后小梁网的相关改变仍需进一步研究。手术的远期疗效如何,小梁网功能是否发生改变,术后小梁网滤过功能的恢复程度及房角粘连是否继续进展及手术的远期疗效,尚有待进一步的观察和研究。下一步将通过研究超声乳化联合房角分离术前后小梁细胞的相关功能指标变化,为此方法治疗闭角型青光眼的适应证选择和疗效评估提供理论依据和临床指导。

参考文献

- 1 周文炳. 临床青光眼. 北京:人民卫生出版社 2000;178-179
- 2 Sihota R, Lakshmaiah NC, Walia KB. The trabecular meshwork in acute and chronic angle closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2001;49(4):255-259
- 3 Baleriola J, Garcia-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Apoptosis in the trabecular meshwork of glaucomatous patients. *Mol Vis* 2008;14:1513-1516
- 4 Izzotti A, Sacc SC, Longobardi M. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2010;128(6):724-730
- 5 Hamard P, Debbasch C, Blondin C. Human trabecular cells and apoptosis: *in vitro* evaluation of the effect of betaxolol with or without preservative. *J Fr Ophthalmol* 2002;25(8):777-784
- 6 Anthony TL, Brooks HL, Boassa D. Cloned human aquaporin-1 is a cyclic GMP-gated ion channel. *Mol Pharmacol* 2000;57(3):576-588
- 7 Stamer WD, Poppel K, O'Donnell ME. Expression of aquaporin-1 in human trabecular meshwork cells: role in resting cell volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(8):1803-1811
- 8 Tradtrantip L, Tajima M, Li L. Aquaporin water channels in transepithelial fluid transport. *J Med Invest* 2009;56(Suppl):179-184
- 9 Stamer WD, Snyder RW, Smith BL. Localization of aquaporin CHIP in the human eye: implications in the pathogenesis of glaucoma and other disorders of ocular fluid balance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(11):3867-3872
- 10 Bradley JM, Vranka J, Colvis CM, et al. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(13):2649-2658
- 11 Tamm E, Baur A, Lutjen-Drecoll E. Synthesis of extracellular matrix components by human ciliary muscle cells in culture. *Curr Eye Res* 1992;11(4):333-341
- 12 Lindsey JD, To HD, Weinreb RN. Induction of c-fos prostaglandin F2 alpha in human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(1):242-250
- 13 Sagara T, Gaton DD, Lindsey JD, et al. Topical Prostaglandin F2 alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):794-801
- 14 潘佳鸿,叶纹. 基质金属蛋白酶及其在眼科的研究进展. 国外医学眼科分册 2003;27(6):365-369
- 15 Mossböck G, Weger M, Faschinger C. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas. *Mol Vis* 2010;16:1764-1770
- 16 Wirtz MK, Xu H, Rust K. Insulin-like growth factor binding protein-5 expression by human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:45-53
- 17 Parshey DE, Bradley JMB, Samples JR. Early changes in matrix metalloproteinases and inhibitors after *in vivo* laser treatment to the trabecular meshwork. *Curr Eye Res* 1995;14:537-544
- 18 Parshey DE, Bradley JMB, Fish A. Laser trabeculoplasty induces stromelysin expression by trabecular juxtacanalicular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:795-804
- 19 Cellini M, Leonetti P, Strobbe E. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors after selective laser trabeculoplasty in pseudoexfoliative secondary glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2008;8:20
- 20 Bradley JM, Anderssohn AM, Colvis CM. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by IL-1 β and TNF α . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:422-430
- 21 Canlas OA, Ishikawa H, Liebmann JM. Ultrasound biomicroscopy before and after goniosynechialysis. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):570-571
- 22 Fang AW, Yang XJ, Nie L. Endoscopically controlled goniosynechialysis in managing synechial angle-closure glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19(1):19-23
- 23 Harasymowycz PJ, Papamtheakis DG, Ahmed I. Phacoemulsification and goniosynechialysis in the management of unresponsive primary angle closure. *J Glaucoma* 2005;14(3):186-189
- 24 葛坚,郭彦,刘奕志,等. 超声乳化白内障吸除术治疗闭角型青光眼的初步临床观察. 中华眼科杂志 2001;37(5):355
- 25 Laborde JL, Hita A, Caltagirone JP, et al. Fluid dynamics phenomena induced by power ultrasounds. *Ultrasonics* 2000;38:297-300
- 26 梁远波,王宁利,乔利亚,等. 对单纯白内障手术合并白内障的闭角型青光眼的疗效评价. 中华眼科杂志 2004;40(11):723-724
- 27 郁建平. 超声乳化白内障吸除术治疗原发性闭角型青光眼. 交通医学 2003;17(3):306-307