

玻璃体的超微结构与年龄相关性改变的研究进展

赵燕^{1,2}, 杨红¹

作者单位:¹(430030)中国湖北省武汉市,华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科;²(430060)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科医院眼底病科

作者简介:赵燕,女,硕士,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病。

通讯作者:杨红,女,博士,主任医师,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病. 1500475173@qq. com

收稿日期:2011-03-25 修回日期:2011-05-16

Research progress of age-related changes in vitreous ultrastructure

Yan Zhao^{1,2}, Hong Yang¹

¹Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China; ²Department of Fundus Diseases, Aier Eye Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Hong Yang. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. 1500475173@qq. com

Received: 2011-03-25 Accepted: 2011-05-16

Abstract

• Vitreous liquefaction plays an important role in the pathogenesis of many eye diseases, but its exact mechanism is unclear. To recognize the relationship of age-related changes in vitreous ultrastructure may be useful in understanding the disease pathogenesis, and subsequently provide some clues for finding a better treatment. This review will discuss the normal vitreous ultrastructure and how it is altered with age.

• KEYWORDS: vitreous body; vitreous liquefaction; age-related

Zhao Y, Yang H. Research progress of age-related changes in vitreous ultrastructure. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(7):1179-1181

摘要

玻璃体液化在许多眼病的发病机制中起着重要作用,但玻璃体本身的液化机制并不明确。对玻璃体超微结构与进行性变结构改变的研究,为了解疾病的发生机制及寻找更好的治疗方法提供了理论基础。本文就玻璃体正常结构及液化时结构改变的相关研究进行综述。

关键词:玻璃体;玻璃体液化;年龄相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.07.016

赵燕,杨红. 玻璃体的超微结构与年龄相关性改变的研究进展.

国际眼科杂志 2011;11(7):1179-1181

0 引言

玻璃体是一种少细胞而富含水分(含水98%)的细胞外基质,呈透明的凝胶状态,主要由纤细的胶原结构和亲水的透明质酸和很少的玻璃体细胞组成^[1]。玻璃体凝胶除了在眼球发育中发挥重要的作用外,还能对晶状体和视网膜起到支持、减震作用,并能阻止大分子物质和细胞进入玻璃体而维持其透明。玻璃体有其特殊的超微结构,该超微结构变化与年龄的增长明显相关,最终导致玻璃体液化^[2]。

1 玻璃体的超微空间结构

冷冻蚀刻联合透射电子显微镜显示,构成玻璃体凝胶的胶原纤维呈三维网状结构^[3]。胶原纤维的密度因部位而异,中央区胶原纤维的密度最低,皮质次之,基底部最密集。中央区胶原纤维网稀疏,胶原纤维彼此相互连接,较粗的纤维之间可观察到比其直径更加细小的纤维,后者通常位于胶原纤维或纤维束的交汇处。胶原纤维在皮质部形成海绵网状结构,在基底部规则有序密集排列,其粗宽的纤维束交织在一起,各束之间有细小的纤维连接。在玻璃体的基底部和皮质部,玻璃体细胞与胶原纤维结合并分布于纤维网中^[4]。

2 年龄相关性玻璃体的改变

人类玻璃体凝胶随年龄增长发生进行性液化。研究发现,玻璃体从4岁开始液化,14~18岁时约20%的玻璃体液化,40岁以后液化玻璃体进一步增加,到80~90岁,50%以上的玻璃体发生液化。随着玻璃体液化的增加,玻璃体皮质与内界膜的黏附力随之降低,约25%年龄相关性玻璃体液化患者会发生玻璃体后脱离,而玻璃体后脱离可导致某些严重的玻璃体视网膜疾病,如孔源性视网膜脱离、黄斑裂孔和黄斑囊样水肿等^[5]。

2.1 病因和机制 玻璃体液化的原因和机制还不是很明确。光诱导玻璃体液化可能是年龄相关性玻璃体液化的重要原因。Akiba等^[6]将核黄素作为光敏剂注射进兔眼玻璃体内并用白光照射,同时观察玻璃体液化情况,结果显示玻璃体液化率随照射时间的延长而增加;SDS-PAGE电泳和高效液相色谱法分析照射后的玻璃体胶原和透明质酸分子量的改变,发现有高分子量复合物的增加和透明质酸分子量的减少。这种现象的产生推测可能是诱导产生的单态氧、超氧阴离子等活性氧物质使玻璃体胶原相互交联和透明质酸降解所致^[7]。在对玻璃体液化的相关研究中发现,各种酶可导致II型胶原降解或构象发生明显的改变^[8]。除正常的 α -肽链表达外,还出现了另外两种分子量成倍增加的胶原II型肽链,可能是相互交联后形成的多聚体复合物,如“胶原-纤维连接蛋白-胶原”、“胶原-胶原”或“胶原-胶原-胶原”的大分子结构^[9-11]。正常人玻璃体中含有少量的核黄素,在一生中受到可见光的照射,产生氧自由基,使玻璃体胶原结构发生改变,最终导致年龄相关性液化。氧自由基清除剂^[6]如超氧化物歧化酶、过氧

化氢酶或甘露醇可明显抑制这种光诱导的玻璃体液化。玻璃体内自身存在的抗氧化防御机制可以清除 H_2O_2 和超氧阴离子等氧自由基。随年龄增长,这种抗氧化的防御机制降低引起老年性玻璃体液化。有研究发现,随年龄增长玻璃体抗氧化能力降低,这直接导致光感受器的减少,视网膜感光强度增加,Bruchs 膜厚度增加,从而引起年龄相关性视网膜疾病^[12]。

2.2 生化改变 某些酶在玻璃体液化的发生发展过程中发挥重要作用^[13]。正常人眼玻璃体中含有基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 酶原^[14]。有研究表明,激活态的 MMP-2 对 II 型胶原无明显作用,但可降解 V/XI 型胶原和 IX 型胶原片段 COL2 和 COL2 + COL3,在体外实验中也观察到 MMP-2 降解玻璃体凝胶的现象,该研究认为 MMP-2 的激活是年龄相关性玻璃体液化和各种玻璃体视网膜病理变化的可能机制^[15]。随着年龄增加,玻璃体内 MMP-2 酶原和 MMP-9 酶原量无变化,但纤溶酶量增加,这种酶可降解纤维连接蛋白、VI 型胶原、蛋白多糖的核心蛋白,并激活 MMPs^[16],二者共同分解胶原,导致玻璃体液化,同时还可分解玻璃体与内界膜的粘连^[17],导致玻璃体后脱离。Bishop 等^[18]发现,老化玻璃体的胶原纤维束表面 IX 型胶原丢失,导致内层的 II 型胶原大量暴露。他认为,IX 型胶原凭借连接的硫酸软骨素边链遮蔽 II 型胶原免于暴露,维持玻璃体正常结构,而老化玻璃体的活性 MMP-2 增加,分解了 IX 型胶原,使 II 型胶原暴露而互相黏着凝聚致玻璃体液化及后脱离。在对不同年龄人的玻璃体蛋白羟基含量的研究中发现^[19],总蛋白羟基含量与年龄之间没有相关性,但是有两种主要蛋白——白蛋白和转铁蛋白的羟基化作用随年龄增加而增加,并且在老年玻璃体中检测出了一些视网膜蛋白,如色素上皮分化因子、S-抑制蛋白、2 型角蛋白,这都是人玻璃体随年龄增加的氧化破坏作用所致。

2.3 形态学改变

2.3.1 空间结构的改变 玻璃体液化的同时还伴有玻璃体的浓缩。在玻璃体液化过程中,玻璃体的胶原-透明质酸三维网状支架结构收缩塌陷,网眼变小使部分玻璃体的胶原纤维变致密导致浓缩,而另一部分空间区域的玻璃体胶原纤维变稀疏或消失,透明质酸分子从尚保留在凝胶成分中的胶原细纤维上分离开,其结合的水分子逸出形成液化腔,胶原细纤维则聚集成平行的束状纤维。应用冷冻蚀刻联合透射电子显微镜^[3,4]观察液化玻璃体,发现仍然可以看到胶原纤维,但是各部分的纤维网结构均有破坏:基底部胶原纤维不再呈现规律有序的束状排列,而是杂乱无章的单根纤维,细小的连接纤维消失;中央区胶原纤维之间的连接断开,纤维网状结构破坏,胶原堆积,细小的纤维不复存在,胶原纤维的超微结构处于一种松散的状态;皮质部胶原纤维网不再呈海绵状,纤维明显稀疏减少。

2.3.2 微观结构的改变 在对年龄相关性玻璃体液化的光镜观察中发现^[20],液化腔的数量和范围随年龄而增加。对中央区玻璃体液化部位的透射电镜观察显示,不论是液化腔与非液化腔的过渡区,还是非液化的基底部,均可见胶原纤维断裂碎片增加,尤其是液化腔的边缘部碎片增多更明显,同时胶原纤维和蛋白多糖的密度下降。这一形态学观察说明,年龄相关性玻璃体液化是由于胶原纤维断裂和蛋白聚糖减少引起的。

2.4 流变学改变 玻璃体凝胶的大分子结构影响其黏弹性^[21]。研究发现,玻璃体表现出非牛顿流体的特性,即流

动线不是直线,黏度随剪切率而变化,上升曲线与下降曲线不重合而表现出有弹性滞后现象,存在残余应力^[22]。玻璃体在高剪切范围时上升与下降曲线非常接近,但也表现出非牛顿流体的特点,在剪切力去除后不能按原轨迹返回原点,说明存在内滞力和应力。在低剪切力时流动曲线有滞后环,在剪切力去除后显示出更大的内滞力。玻璃体的这种黏弹性,使玻璃体在外力消除后能立刻恢复原状,从而减轻了外力对眼部重要结构的直接作用。研究还表明年龄与黏度之间负相关,说明存在年龄相关的玻璃体液化。Nickerson 等^[23]运用流变仪对猪与牛眼玻璃体进行振荡测试与稳定剪切率测试,描述了时间相关的剪切系数改变曲线,从剪切系数角度反映了玻璃体黏弹性改变情况,结果提示透明质酸在维持玻璃体三维结构中起着重要作用,而玻璃体液化可能与透明质酸的分解有关。采用动态 B 超定量分析 18~91 岁受试者眼玻璃体凝胶的生物力学改变,发现年龄越大其测量值越小,说明玻璃体液化增多^[24]。

2.5 临床研究 年龄相关性玻璃体液化可引起玻璃体后脱离并导致多种眼部疾病。在对玻璃体后脱离随年龄增长趋势的研究中发现^[25],年龄越大玻璃体后脱离的发生率越高,这一方面是玻璃体随年龄增加液化加重,另一方面是围绕玻璃体皮质的细胞基底膜随着年龄的增长逐渐增厚,使之与视网膜易发生分离,形成玻璃体后脱离。玻璃体后脱离发生时或发生后,对视网膜产生的牵拉可引起视网膜裂孔及/或视网膜脱离,也可发生玻璃体出血。当玻璃体发生不全后脱离时,常发生玻璃体视网膜界面疾病(黄斑前膜、黄斑裂孔、黄斑水肿、玻璃体黄斑牵拉综合征等)^[2,26]。而且液化的玻璃体还是老年性白内障及原发性开角型青光眼的危险因素^[5]。因此在临床上应定期检查,及时发现并积极预防其可能引起的疾病。有报道^[27],静脉注射 500mg 荧光素钠后用裂隙灯活组织显微镜、高敏照相机即时观测和记录的视频系统可观察到玻璃体的细微改变。

3 展望

玻璃体液化是导致许多原发性玻璃体视网膜界面疾病及视网膜疾病的原因。希望对玻璃体液化的机制及相关结构改变的进一步研究,能提供减缓玻璃体液化的方法,从而减少相关疾病的发生。

参考文献

- 1 Theocharis DA, Skandalis SS, Noulas AV, et al. Hyaluronan and chondroitin sulfate proteoglycans in the supramolecular organization of the mammalian vitreous body. *Connect Tissue Res* 2008;49(3):124-128
- 2 Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye(Lond)* 2008;22(10):1214-1222
- 3 Norlen L, Oktem O, Skoqlund U. Molecular cryo-electron tomography of vitreous tissue sections: current challenges. *J Microsc* 2009;235(3):293-307
- 4 Bos KJ, Holmes DF, Meadows RS, et al. Collagen fibril organisation in mammalian vitreous by freeze etch/rotary shadowing electron microscopy. *Micron* 2001;32(3):301-306
- 5 Holekamp NM. The vitreous gel: more than meets the eye. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):32-36
- 6 Akiba J, Ueno N, Chakrabarti B. Mechanisms of photo-induced vitreous liquefaction. *Curr Eye Res* 1994;13(7):505-512
- 7 Takahashi K, Arai K, Hayashi S, et al. Degree of degraded proteoglycan in human vitreous and the influence of peroxidation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2006;110(3):171-179
- 8 van Deemter M, Pas HH, Kuijter R, et al. Enzymatic breakdown of

- type II collagen in the human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(10):4552-4560
- 9 Ma J, Ke Y, Wu D, *et al.* Experimental study on relationship between retinal vein occlusion and loss of vitreous gel mass. *Mol Vis* 2005;11: 744-748
- 10 Bos KJ, Holmes DF, Kadler KE, *et al.* Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J Mol Biol* 2001;306(5): 1011-1022
- 11 Ikuno Y, Kazlauskas A. TGF beta1-dependent contraction of fibroblasts is mediated by the PDGF alpha receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(1):41-46
- 12 Berra A, Ferreira S, Stanga P, *et al.* Age-related antioxidant capacity of the vitreous and its possible relationship with simultaneous changes in photoreceptors, retinal pigment epithelium and Bruchs' membrane in human donors' eyes. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(3): 371-377
- 13 Gandorfer A. Enzymatic vitreous disruption. *Eye(Lond)* 2008;22 (10):1273-1277
- 14 Vaughan-Thomas A, Gilbert SJ, Duance VC. Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41 (11):3299-3304
- 15 Symeonidis C, Papakonstantinou E, Androudi S, *et al.* Interleukin-6 and the matrix metalloproteinase response in the vitreous during proliferative vitreoretinopathy. *Cytokine* 2011;54(2):212-217
- 16 Baramova EN, Bajou K, Remacle A, *et al.* Involvement of the PA/plasmin system in the processing of pro-MMP-9 and in the second step of pro-MMP-2 activation. *FEBS Lett* 1997;405(2):157-162
- 17 Lopez-Lopez F, Rodriguez-Blanco M, Gómez-Ulla F, *et al.* Enzymatic vitreolysis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):57-62
- 18 Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, *et al.* Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(4):1041-1046
- 19 Kumagai A, Nakayashiki N, Aoki Y. Analysis of age-related carbonylation of human vitreous humor proteins as a tool for forensic diagnosis. *Leg Med (Tokyo)* 2007;9(4):175-180
- 20 Los LI, van der Worp RJ, van Luyn MJ, *et al.* Age-related liquefaction of the human vitreous body; LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44 (7):2828-2833
- 21 Sharif-Kashani P, Hubschman JP, Sassooun D, *et al.* Rheology of the vitreous gel; effects of macromolecule organization on the viscoelastic properties. *J Biomechanics* 2011;44(3):419-423
- 22 陈晶华,黎晓新.人眼玻璃体黏度的研究. *眼科研究* 2001;19(5): 405-406
- 23 Nickerson CS, Park J, Kornfield JA, *et al.* Rheological properties of the vitreous and the role of hyaluronic acid. *J Biomechanics* 2008;41 (9):1840-1846
- 24 Walton KA, Meyer CH, Harkrider CJ, *et al.* Age-related changes in vitreous mobility as measured by video B scan ultrasound. *Exp Eye Res* 2002;74(2):173-180
- 25 Johnson MW. Posterior vitreous detachment; evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):371-382
- 26 Mity D, Fleck BW, Wright AF, *et al.* Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment; predisposing anatomy and cell biology. *Retina* 2010; 30(10):1561-1572
- 27 Mori K, Yoneya S. Enhanced documentation of slit-lamp images of the human vitreous stained with fluorescein sodium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35(3):233-238