

新生血管性青光眼发病机制现状

欧玉仑, 邝国平

作者单位: (423000) 中国湖南省郴州市, 南华大学附属郴州市第一人民医院眼科

作者简介: 欧玉仑, 男, 主治医师, 南华大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 邝国平, 男, 主任医师, 主任, 研究方向: 青光眼、眼底病。kgp@163.com

收稿日期: 2012-03-15 修回日期: 2012-07-02

The status in pathogenesis of neovascular glaucoma

Yu-Lun Ou, Guo-Ping Kuang

Department of Ophthalmology, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Affiliated Hospital of Nanhua University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo-Ping Kuang. Department of Ophthalmology, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Affiliated Hospital of Nanhua University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. kgp@163.com

Received: 2012-03-15 Accepted: 2012-07-02

Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a kind of refractory glaucoma which due to kinds of abnormal ocular and extraocular factors which would cause hypomia of eyeball. Early diagnosis and effective treatment are critical in controlling the intraocular pressure (IOP) and maintaining better visual acuity. Whereas the pathological mechanisms and effective treatments are uncertain. We made this review on the pathological mechanisms of NVG upon recent papers.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; mechanism; vascular endothelium growth factor; influence factors

Citation: Ou YL, Kuang GP. The status in pathogenesis of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012; 12 (8): 1504-1506

摘要

新生血管性青光眼(NVG)是一种由眼部及眼外异常因素(主要是引起眼部缺氧)而引发难治的顽固性青光眼,早期诊断及采取有效的治疗措施是控制眼压和保留较好视力的关键。至今其发病机制复杂,难以用单一的理论来解释,亦无统一的治疗方案。本文依据近年相关文献,对新生血管性青光眼的发病机制现状进行综述。

关键词: 新生血管性青光眼; 机制; 血管内皮生长因子; 影响因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.08.22

引用: 欧玉仑, 邝国平. 新生血管性青光眼发病机制现状. 国际眼科杂志 2012; 12(8): 1504-1506

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是由于各种原因引起眼内新生的纤维血管组织在房角增生,导致小梁网阻塞,以及周边虹膜前黏连和进行性房角关闭,阻碍房水排出引起的一种难治性青光眼。目前对它确切的发病机制仍不清楚,就病理状态下视网膜出现新生血管有以下几种^[1]学说:(1)缺氧学说;(2)炎症学说;(3)白细胞介导学说;(4)视网膜新生血管抑制因子的破坏;(5)视网膜新生血管生成因子的产生;(6)消除视网膜水肿的机械屏障破坏;(7)细胞外基质的作用;(8)细胞因子平衡学说;(9)氧化应激学说^[2]。其中广泛性视网膜缺血是NVG最常见的病因,尤以糖尿病视网膜病变和视网膜主要血管阻塞为主。主要中心环节是视网膜毛细血管闭塞形成无灌注区,造成视网膜缺血、缺氧,从而导致多种因素影响下的各种参与新生血管生长的细胞因子的释放或各种抑制新生血管生长的细胞因子的凋亡;从而产生视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)。一般认为RNV是正常活体组织中由于各种因素使视网膜动、静脉受阻导致视网膜缺血缺氧的一种反应。视网膜无灌注区越大,则越容易产生RNV。因此阐明NVG发生机制的主要问题是了解RNV机制,这将对NVG的诊断及治疗具有重要意义。

1 新生血管产生机制

1.1 视网膜缺血 视网膜缺氧可能是虹膜、前房角、视网膜和视乳头上新生血管形成的一个重要原因,是因为有许多伴有虹膜红变的情况下包含有视网膜灌注的减少。这个观点受到临床观察的支持,在伴有增生性糖尿病视网膜病变^[3]或者视网膜中央静脉阻塞^[4]的虹膜红变有明显的毛细血管无灌注时更容易发生。各种原因所致的视网膜缺血,导致局部灌注不足而缺氧,缺氧进一步引发一系列的反应产生各种炎症介质、细胞因子等,同时导致大量抑制因子的凋亡。其中血管内皮生长因子(VEGF)是最重要的一种。研究发现增加缺氧诱导VEGF的分泌和释放,促进了病理性视网膜新生血管增生,VEGF在生殖期糖尿病视网膜病变的房水和玻璃体中浓度明显增加^[5,6]。在缺血性视网膜疾病中VEGF对新生血管的发生发展过程中发挥着非常重要作用^[6,7]。

1.2 血管生长因素 血管生成是由多种细胞因子和细胞参与的动态协调过程。影响RNV产生的相关因素较多,同时也受各种相关因子作用和调控^[8]。近年来,各种参与新生血管生长的细胞因子陆续被人们发现并提纯,尤以VEGF最为重要。VEGF又称血管通透因子,是一种血管

内皮细胞(EC)特异性有丝分裂原,是促进 RNV 形成最主要且最关键的细胞因子。在正常眼组织血管中有 VEGF 分泌和对内皮细胞有丝分裂具有特异性及趋化作用,并随着局部浓度的增高对内皮细胞的作用也随之增强,其主要生物学作用是诱导血管内皮细胞增殖,促进血管形成和增加微血管通透性等。

1.2.1 VEGF 的作用 VEGF 的作用由其内皮细胞表面受体 VEGF-1 (flt) 和 VEGF-2 (flk) 调节。VEGF-1 结构与 VEGF-2 相似,但 VEGF-2 比 VEGF-1 多;两者在调节内皮细胞的作用也是不同的:内皮细胞的功能主要是靠 VEGF-1 调节,而在血管发育和内皮细胞扩增方面 VEGF-2 起主要作用。VEGF 参与血管形成的生理过程,维持内皮细胞的活性和稳定性。正常情况下在视网膜血管系统发育阶段起重要作用,即促进视网膜血管的形成。目前研究表明血管内皮生长因子参与血管形成是在一定条件下通过与其受体的结合而发挥功能:VEGF 与 VEGF 受体 (VEGFR) 结合后,受体的磷酸化,而后激活磷脂酰胆碱特异性磷脂酶 C,再经一系列水解反应后激活细胞质中的蛋白激酶 C。蛋白激酶 C 产生的主要效应包括:促进内皮细胞增生、迁移、分化,新生血管的形成和生长;促进血管壁的通透性的增加;促进异常组织中的毛细血管生长;也能抑制内皮细胞及异常组织细胞的老化和凋亡。VEGF 还可以通过刺激一氧化氮的合成,间接促进血管因子的表达;进而维持内皮细胞存活、增加炎性细胞及炎症因子向血管外迁移促进动脉生成。

1.2.2 VEGF 家族的受体 VEGF 家族的受体有三种:VEGFR-1(Flt-1),VEGFR-2(KDR/Flk-1),VEGFR-3(Flk-4),他们同属于络氨酸激酶受体 (RTKS) 第 1 亚型,都含有相同的跨膜区域及细胞内、外区域。Flt-1 和 KDR/Flk-1 (亦称 KDR) 是血管内皮细胞上具有与 VEGF 高度特异结合的主要受体,且具有高度选择性,对于不同来源的内皮细胞对 VEGF 反应不同。在胚胎时期 Flk-4 存在于血管母细胞中,随着细胞分化,最后局限于淋巴管内皮细胞中。

1.2.3 视网膜中 VEGF 的分泌及影响因素 视网膜中有数种类型的细胞都可以产生 VEGF,但在视网膜缺血情况下,Müller 细胞是分泌 VEGF 的主要细胞。在机体中缺氧、瘤基因^[9]、抑瘤基因、多种生长因子、高糖及高胰岛素水平等因素都将影响 VEGF 的表达^[8,10],目前研究表明眼部视网膜 Müller 细胞分泌 VEGF 主要受缺氧、高糖、胰岛素的影响。

1.2.3.1 缺氧对 VEGF 分泌的影响 视网膜新生血管形成的主要诱因是视网膜局部组织缺血、缺氧。正常情况下视网膜血管能提供足够的氧供;当视网膜局部出现缺血缺氧时,视网膜组织会产生一系列代偿性变化,从而诱导 VEGF 的分泌和释放增加,研究表明视网膜局部缺氧程度直接影响视网膜细胞合成和分泌 VEGF,缺氧越严重分泌的 VEGF 越多^[6,11],大量的 VEGF 促进了病理性视网膜新生血管增生,实验证实增加 VEGF 的表达可增加血管密度^[12-14]。张惠蓉采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 证实了视网膜中央静脉阻塞 (RVO) 和视网膜静脉周围炎患者玻璃体中 VEGF 水平明显升高,VEGF 蛋白表达增多,在缺血改善时降低,说明其玻璃体内 VEGF 水平与眼内组织缺血存在一定的对应关系。在实验性兔 RVO 的研究结果显示,相对于正常视网膜组织中,VEGF mRNA 的表达在缺血性视网膜及新生血管组织中有不同程度的增强,表达

的程度以 RNV 组织中最强^[13,14]。研究证实缺氧促进 VEGF 的分泌的主要机制是通过增加 VEGF 基因转录率和提高 VEGF mRNA 稳定性使 VEGF 基因表达上调而形成的^[15]。

1.2.3.2 血糖对 VEGF 分泌的影响 葡萄糖可通过增加 VEGF 蛋白质的转录水平^[16] 及表达而加速糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的进展,VEGF 通过蛋白激酶 C 途径刺激葡萄糖转运载 (Glucose transporter-1, GLUT-1) 移位到细胞膜上,促使细胞外的葡萄糖向细胞内转运加速,致细胞内葡萄糖水平增高^[17],从而刺激 Müller 细胞分泌 VEGF 增多。如此形成一有效的产生 VEGF 循环。因此除视网膜局部缺氧外,血糖水平升高是视网膜 Müller 细胞分泌 VEGF 增多的又一重要因素,也可以通过控制血糖来切断葡萄糖刺激 VEGF 蛋白质的转录水平,从而减少 VEGF 的产生。

1.2.3.3 胰岛素对 VEGF 分泌的影响 胰岛素不仅可以间接刺激 VEGF 分泌^[18],还可以直接促进微血管内皮细胞 DNA 的合成,加速内皮细胞增殖,促进血管芽的形成,形成新生血管。也可以通过胰岛素与类胰岛素一号增长因子 (IGF-1) 受体结合来刺激 Müller 细胞编码 VEGF 基因的转录,增强 VEGF 蛋白的表达^[19]。因此了解和探讨机体中 VEGF 增多的主要影响因素及相关调控机制,通过对这些影响因素的干预、对调控机制的阻断,来控制 VEGF 在眼内的表达水平,减少新生血管的形成,这对预防和治疗视网膜新生血管有很大的意义,尤其是对 DR 的治疗有着重要意义。

1.2.4 其他促进 VEGF 表达的因子 其他成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF), 表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 转移生长因子 (transforming growth factor, TGFa/b), 胰岛素样生长因子, 血小板源性生长因子等都可上调 VEGF mRNA 的表达,提高 VEGF 的表达;白介素 6 (IL-6), 可被缺氧诱导产生的一种促炎症反应细胞因子,已被发现在视网膜静脉阻塞导致的新生血管性青光眼患者的房水中上调。但这些生长因子的具体作用机制不详。

1.3 眼部血管慢性扩张 最近也有学者认为血管扩张时导致新生血管生长的刺激源,对缺氧或者引起血管扩张的其他因素刺激新生血管生长^[20]。根据这一理论,虹膜红变是由于虹膜局部缺血所致,虹膜局部缺血引起虹膜血管扩张,随后新生血管形成。

1.4 血管抑制因子 目前有学者认为眼部组织可产生抑制新生血管的物质。玻璃体^[21] 和晶状体被认为可能有这些血管抑制因子,这可以解释糖尿病视网膜病变患者行玻璃体切割术或者晶状体摘除术后增加虹膜红变的危险原因。也有人认为是手术后视网膜上的血管内皮生长因子 (VEGF) 等众多血管生长因子向前扩散加速作用于虹膜和前房角致出现新生血管;尤其是晶状体摘除晶状体后囊不完整或 YAG 激光后囊切开后,VEGF 更易到达虹膜和房角,因而 NVG 发生率增高。但视网膜色素上皮细胞已被证实可以释放新生血管生长抑制因子^[1]。另有学者首先从脑下垂体腺分离出来血管生长肽和血管内皮生长因子介导伴有缺血的视网膜眼部新生血管生长,在一项非灵长类的视网膜静脉阻塞动物模型中发现其中和作用的抗 VEGF 抗体可以防止虹膜新生血管生长。在 RNV 的形成过程中具有一定抑制作用的因子有内皮抑素、血管抑素、

色素上皮衍生因子等。所有这些血管抑制因子的凋亡机制及其影响因素,血管抑制因子抗新生血管的作用机制还有待于进一步探讨。

2 临床分期

2.1 第 I 期 青光眼前期—在虹膜面上和前房角部产生新生血管,初期眼压也停留在正常范围,除非之前存在慢性开角型青光眼。疾病早期裂隙灯下检查发现之前即存在的毛细血管和在虹膜瞳孔缘的细小的、随机走向生长的血管。新生血管也表现为荧光素渗漏。多数病例中新生血管在瞳孔缘发现,但在糖尿病患者和视网膜中央静脉阻塞患者中这在前房角首先发现。因此房角镜检查可以发现正常的前房角或发现不同数量的房角新生血管,但仅表现为单纯的围绕睫状体带和巩膜突的血管束并且在小梁网处分叉。

2.2 第 II 期 开角型青光眼前期—新生血管的数量增加,扩张增粗,转变成伴有纤维成分的血管膜覆盖于虹膜前面(虹膜红变呈现典型的红色),裂隙灯下检查房水可发现炎症反应。房角镜检查前房角开放,但是新生血管密集,小梁的滤过功能受到损害,眼压呈上升趋势并有突然升高的可能,这一阶段也可有前房出血。在糖尿病患者伴有视网膜病变和视网膜中央静脉阻塞患者中到这一时期的新生血管性青光眼的发生率较高。

2.3 第 III 期 闭角型青光眼前期—虹膜实质层变平,外观变光滑,发白。纤维性血管膜收缩,将虹膜根部提高到 Schwalbe 线,形成周边虹膜前黏连,同时也使虹膜前面牵引性收缩,引起葡萄膜外翻,最终整个房角的粘连关闭。

综上所述,目前新生血管性青光眼的发病机制过程中眼部缺氧是致使新生血管发生的关键因素,其中以视网膜缺血、缺氧最为重要。而眼内新生血管形成过程中起关键作用的中心环节则是血管内皮生长因子。未来研究的方向主要在于了解眼部缺血、缺氧致新生血管的发生机制,进一步探究血管内皮生长因子的发生机制和影响因素,同时探讨血管抑制因子的作用机制及其凋亡过程,为新生血管性青光眼的早期诊断、治疗提供更好的依据。

参考文献

- 1 Bhadada SV, Goyal BR, Patel MM. Angiogenic targets for potential disorders. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25(1):29-47
- 2 Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404(6779):787-790
- 3 Prah S, Helbig H. Diabetic eye disease. *Ther Umsch* 2009;66(3):183-188
- 4 McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence - based systematic review.

Ophthalmology 2010;117(6):1113-1123

- 5 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-1487
- 6 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-335
- 7 黎晓新. 正确理解新生血管性疾病的发病机制,合理行使抗新生血管药物治疗. *中华眼底病杂志* 2008;24(3):157-159
- 8 俞亦龄,周国民. 视网膜神经血管发育及其相互影响研究进展. *解剖科学进展* 2006;12(2):160-163,167
- 9 Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009;24(2):113-121
- 10 Missotten GS, Schlingemann RO, Jager MJ. Angiogenesis and vascular endothelial growth factors in intraocular tumors. *Dev Ophthalmol* 2010;46(8):123-132
- 11 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372
- 12 Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26(3):279-284
- 13 Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26(3):352-354
- 14 卢海. 兔视网膜静脉阻塞眼视网膜新生血管组织中血管内皮生长因子 mRNA 的表达. *中华眼底病杂志* 2001;17(1):8-10
- 15 Das B, Yeger H, Tsuchida R, et al. A hypoxia - driven vascular endothelial growth factor/Flt1 autocrine loop interacts with hypoxia - inducible factor - 1alpha through mitogen - activated protein kinase/extracellular signal - regulated kinase 1/2 pathway in neuroblastoma. *Cancer Res* 2005;65(16):7267-7275
- 16 王越晖,王心蕊,朱向红,等. 高糖高胰岛素对兔视网膜 Müller 细胞血管内皮生长因子表达的影响. *中华糖尿病杂志* 2004;12(4):277-280
- 17 Yeh WL, Lin CJ, Fu WM. Enhancement of glucose transporter expression of brain endothelial cells by vascular endothelial growth factor derived from glioma exposed to hypoxia. *Mol Pharmacol* 2008;73(1):170-177
- 18 Zhang P, Liu N, Wang Y. Insulin may cause deterioration of proliferative diabetic retinopathy. *Med Hypotheses* 2009;72(3):306-308
- 19 宋鄂,王越晖,徐琪,等. 高浓度胰岛素对兔视网膜 Müller 细胞表达血管内皮生长因子的影响. *中华眼科杂志* 2004;40(1):40-44
- 20 Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(6):721-748
- 21 Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, et al. Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 2009;29(4):464-472