

IIIA 型格子状角膜营养不良患者角膜前弹力层神经侵噬现象的自身对照研究

张醇,程灿,应方微,吕洁璇,林宝涛,于莉,郭萍,聂丹瑶,黎明

引用:张醇,程灿,应方微,等. IIIA 型格子状角膜营养不良患者角膜前弹力层神经侵噬现象的自身对照研究. 国际眼科杂志 2020;20(7):1295-1298

基金项目:深圳市科技计划项目(No.JCYJ20170306140020487, JCYJ20160428144605809)

作者单位:(518040)中国广东省深圳市眼科医院暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院 深圳眼科学重点实验室 深圳眼外伤治疗与干细胞定向分化公共服务平台

作者简介:张醇,毕业于中山大学中山眼科中心,硕士,副主任医师,研究方向:角膜屈光手术。

通讯作者:黎明,毕业于中山大学中山眼科中心,硕士,主任医师,研究方向:眼表疾病. liming75@sina.com

收稿日期:2019-10-08 修回日期:2020-06-04

摘要

目的:采用角膜激光共焦显微镜研究分析 IIIA 型格子状角膜营养不良(LCD)患者的角膜神经侵噬现象,对 10a 连续观察图像数据进行定量分析后进行自身对照研究。

方法:收集 2007-09/2018-12 确诊的 IIIA 型 LCD 患者 10 例 13 眼,采用角膜激光共焦显微镜对患者的角膜进行连续的扫描检测,观察分析其前弹力层神经的检查情况。

结果:随着观察时间的延长,IIIA 型 LCD 患者的正常角膜基质神经(0 级神经)逐渐减少,I 级~V 级受累神经(淀粉样物包裹的神经纤维)逐渐增多,提示 IIIA 型 LCD 患者角膜前弹力层神经侵噬情况(淀粉样沉积物)是随着时间延长而逐渐加重的。

结论:IIIA 型 LCD 患者角膜前弹力层神经存在着嗜神经现象,随着病变的加重而逐渐加重,该病变能从侧面解释该型 LCD 复发性上皮损害的情况。利用角膜激光共焦显微镜对 IIIA 型 LCD 患者进行连续的观察,能够很好地了解该病变的发展情况,解释其临床表现。

关键词:IIIA 型格子状角膜营养不良;角膜激光共焦显微镜;角膜神经侵噬现象;嗜神经现象;前弹力层;自身对照研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.40

A self-controlled study on corneal nerve invasion phenomenon of Bowman's membrane in patients with III A lattice corneal dystrophy

Chun Zhang, Can Cheng, Fang-Wei Ying, Jie-Xuan Lyu, Bao-Tao Lin, Li Yu, Ping Guo, Dan-Yao Nie, Ming Li

Foundation items: Basic Research on Science, Technology and

Innovation Commission of Shenzhen (No.JCYJ20170306140020487, JCYJ20160428144605809)

Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Optometry School of Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Shenzhen Eye Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming Li. Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Optometry School of Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Shenzhen Eye Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. liming75@sina.com

Received:2019-10-08 Accepted:2020-06-04

Abstract

• **AIM:** To analyze and study the corneal nerve invasion phenomenon of Bowman's membrane in patients with IIIA lattice corneal dystrophy by confocal laser scanning microscopy. Quantitative analysis of 10a continuous observation image data was performed, followed by self-control studies.

• **METHODS:** A total of 10 patients (13 eyes) with IIIA Lattice corneal dystrophy were continuously examined by confocal laser scanning microscopy. The data were observed and analyzed.

• **RESULTS:** The normal corneal nerve of Bowman's membrane (Grade 0) of IIIA LCD patients gradually decreased with the prolongation of observation time. The nerves of grade I to V involved (amyloid-wrapped nerve fibers) gradually increased correspondingly. So suggested that the corneal nerve invasion of Bowman's membrane (amyloid deposits) in patients with IIIA LCD were gradually increasing with time.

• **CONCLUSION:** In patients with type III A lattice corneal dystrophy, there is a neurotropic phenomenon in Bowman's membrane, which gradually worsens with the aggravation of the lesion. This lesion can explain the recurrent epithelial damage of the IIIA LCD from some degrees. Continuous observation of patients with type IIIA LCD by corneal laser confocal microscopy can well understand the development of the lesion and explain its clinical manifestations.

• **KEYWORDS:** III A lattice corneal dystrophy; confocal laser scanning microscopy; corneal nerve invasion phenomenon; neurotropic phenomenon; Bowman's membrane; self-controlled study

Citation: Zhang C, Cheng C, Ying FW, et al. A self-controlled study on corneal nerve invasion phenomenon of Bowman's membrane in patients with IIIA Lattice corneal dystrophy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1295-1298

0 引言

格子状角膜营养不良(lattice corneal dystrophy, LCD)是一种淀粉样物在角膜内沉积导致角膜基质出现网格状混浊的遗传性疾病,对视力损害较重,有着显著的遗传性,分为五个亚型:LCD I、II、III、III A、IV型^[1-5]。嗜神经现象是指在共焦显微镜下,这种淀粉样沉积物沿角膜神经包裹沉积走行,最后累及整个角膜的神经网络的现象,实际上从侧面反映了角膜神经分布情况^[1-6]。III A型LCD除了角膜基质内格子样改变外,还具有复发性上皮损害,而III型LCD不存在此种临床表现。

本研究主要是对III A型LCD患者,采用角膜激光共焦显微镜对患者的角膜前弹力层神经进行连续的扫描检测,发现这种淀粉样沉积物除了延角膜基质神经走行外,还沿角膜前弹力层的神经包裹走行,这种前弹力层的嗜神经现象可能是该型LCD复发性上皮损害的原因,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2007-09/2018-12就诊于深圳市眼科医院诊治的III A型LCD患者10例13眼,其中单眼患者7例7眼,双眼患者3例6眼;男7例8眼,女3例5眼,年龄19~54(平均 29.51 ± 4.15)岁。所有患者常规裂隙灯检查,角膜上皮有反复发作的上皮缺损灶,角膜基质可见格子状条纹状混浊。同时排除其他角膜营养不良、青光眼、葡萄膜炎等其他影响眼前节改变的眼病^[6-7]。所有患者每年进行一次共焦显微镜检查,且连续进行10a的观察。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有患者均知情同意。

1.2 方法 使用角膜激光共焦显微镜检查^[6-7]:主要参数:放大倍数为800倍,接触检测角膜面积为 $400\mu\text{m} \times 400\mu\text{m}$,所获得二维图像的质量是 384×384 像素。检查前激光扫描摄像头的显微物镜的屈光度设定为+12D,焦点位置显示的深度值应在 $-150 \sim +150\mu\text{m}$ 。检查操作步骤^[6-7]:用0.5%盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉3次;用蘸有丙酮的软棉球仔细清洁纤维镜头的前表面,在显微镜镜头的前表面点一大滴Vidisc TM凝胶,避免气泡逸入其中;将角膜接触镜从无菌包装中取出,安装于物镜头上。患者坐于检查台前,前额和下颌分别紧靠头托和下颌托上,嘱患者注视前方的固视光点。调节角膜激光共焦显微镜摄像头的位置,使角膜激光共焦显微镜摄像头的光轴与激光扫描摄像头的光轴垂直。将激光扫描摄像头缓缓前移,直到患者角膜与Rostock角膜接触帽的距离 $5 \sim 10\text{mm}$,上下左右移动激光扫描摄像头,使角膜接触帽定位在角膜中心。再缓慢将激光扫描摄像头前移,使角膜接触帽接触患者角膜。当显示器上出现角膜图像时,微调焦距,扫描角膜各层的图像,同时踩下记录按钮,记录所需图像。通过显示器筛选需要的图像并存盘。图像及数据处理^[6-7]:应用NAVIS图像软件系统和Heidelberg Retina Tomograph III Cornea Module图像分析软件进行观察对比。共焦显微镜检查内容包括:(1)角膜各层细胞的共焦显微镜形态和密度;(2)角膜前弹力层神经纤维的共焦显微镜形态;(3)角膜前弹力层神经纤维随时间变化的共焦显微镜形态。对连续观察图像数据进行定量分析,然后进行自身对照研究。

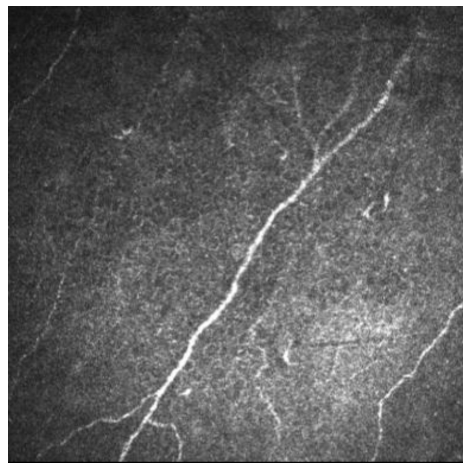


图1 共焦显微镜显示未受嗜神经现象累及的角膜前弹力层神经,定义为0级嗜神经现象。此时的前弹力层神经纤维为高反光条索状结构,走行连续、略迂曲,边界光滑,结构清晰。

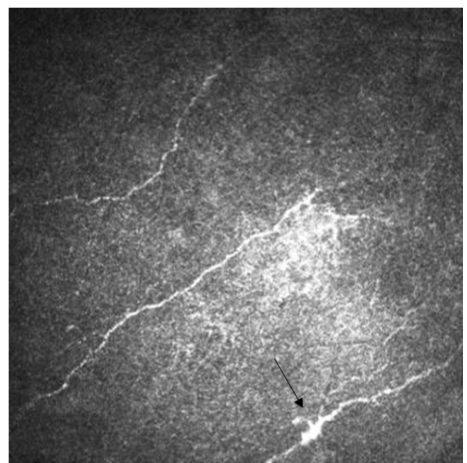


图2 显示共焦显微镜下的I级嗜神经现象,黑色箭头处显示前弹力层神经纤维出现1个高反光的包裹团块,病变的部分膨大、增粗。

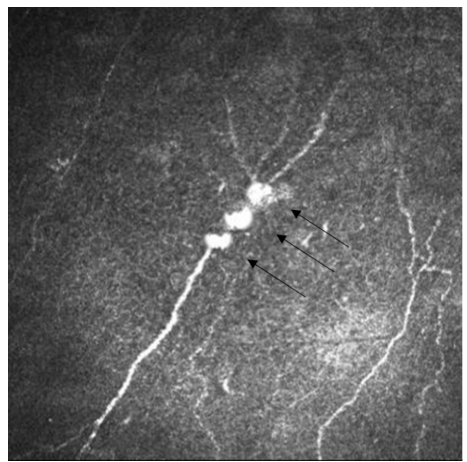


图3 显示共焦显微镜下的II级嗜神经现象,黑色箭头处显示前弹力层神经纤维出现3个高反光的包裹团块,病变的部分膨大、增粗,呈串珠状。

2 结果

根据共焦显微镜下角膜前弹力层神经发生嗜神经现象的程度将前弹力层的神经分为6类,见图1~6。所有患者每次检查时,将角膜分为4个象限,按上述标准将神经纤维分级,每发现一处神经结构计数为1,连续观察10a III A型LCD患者,共13眼角膜前弹力层神经的嗜神经现

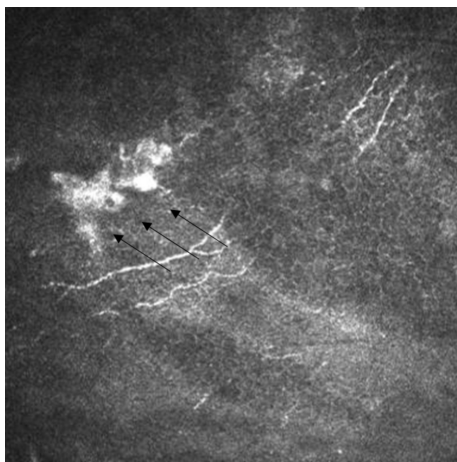


图4 III级嗜神经现象,显示共焦显微镜下多个团块状的高反光病变结构融合为一个片状的高反光结构(黑色箭头)。

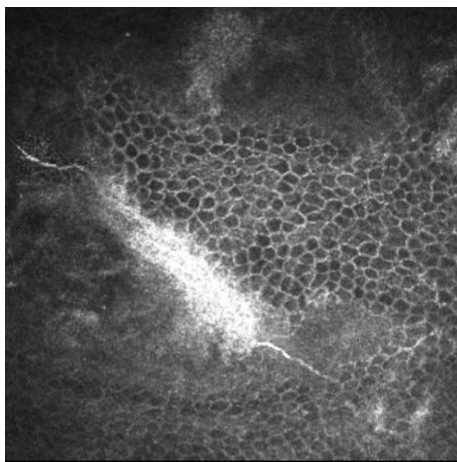


图5 IV级嗜神经现象,显示共焦显微镜下多个片状的高反光病变结构延长成一个条状的高反光结构,周围上皮不能覆盖于病变区域。

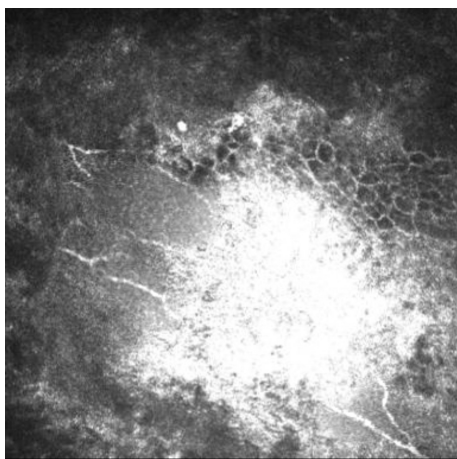


图6 V级嗜神经现象,显示共焦显微镜下多个条状的高反光病变融合为一个大片的高反光结构,病变累及多条前弹力层的神经纤维,病变部位上皮缺损。

象数据取平均值后,做趋势图,见图7。由图7可见,随着观察时间的延长,连续观察患者的0级神经(正常神经)逐渐减少,I级~V级受累神经(淀粉样物包裹的神经纤维),逐渐增多。从第6a开始,I~V级嗜神经现象的计数逐渐开始超过0级;第8a开始,V级嗜神经现象计数增加的斜率变陡,开始超过IV级;第10a开始,V级嗜神经现象的计数开始超过III级。

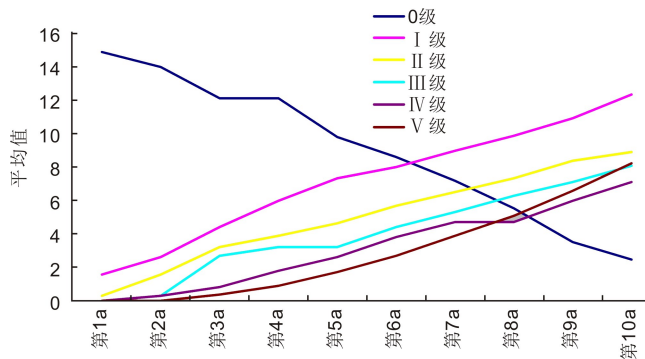


图7 连续观察10a IIIA型LCD患者共13眼角膜前弹力层神经的嗜神经现象数据取平均值后的趋势图。

3 讨论

III A型LCD患者除了在角膜基质中出现格子状混浊外,还具有复发性上皮损害^[2-8]。以往文献报道发现,LCD患者在角膜基质内出现的网格状混浊是该病的特征性病变,典型的临床表现是在角膜中出现格子形线条,在裂隙灯显微镜下具有折光性,且半透明;采用后照明法照明时,可见明显的格子状线条及结节,具有双轮廓折光性,经常可见其内有半透明的核心^[1-8]。嗜神经现象是指LCD患者角膜在共焦显微镜下,淀粉样沉积物沿角膜神经包裹沉积走行,最后累及整个角膜基质神经^[8]网络的现象,实际上从侧面反映了角膜基质神经的分布情况^[3-8]。

通过本文的研究发现,嗜神经现象不仅发生在角膜基质神经^[3-8],在III A型LCD患者角膜的前弹力层也存在着这种病变,这是III A型LCD患者与其他型的LCD患者嗜神经现象的不同之处。这种发生部位的变化,可以从一个侧面解释为什么III A型LCD患者具有复发性上皮损害的临床表现。这是由于淀粉样物质逐渐包裹了角膜前弹力层的正常神经纤维(图1),包裹物逐渐增大(图2~6),由于病变位于角膜前弹力层,隆起嗜神经病变可以引起该部位的上皮覆盖不良、缺损,从而出现复发性上皮损害,患者也可以出现畏光、流泪等症状。临床上患者配戴角膜绷带镜后,绷带镜覆盖了病灶,从而缓解上述症状。不过本组病例相对较少,观察时间也不够长,二者的相关性尚需大样本进一步研究。

另外从图7我们可以发现,随着观察时间的延长,连续观察患者的0级神经(正常神经)逐渐减少,I级~V级受累神经(淀粉样物包裹的神经纤维),逐渐增多。从第6a开始,I~V级嗜神经现象的计数逐渐开始超过0级;第8a开始,V级嗜神经现象计数增加的斜率变陡,开始超过IV级;第10a开始,V级嗜神经现象的计数开始超过III级。由于V级嗜神经现象的增加,大量角膜前弹力层的神经被病变包裹,晚期患者的角膜知觉可以减退。上述改变可以解释部分III A型LCD患者晚期上皮糜烂症状逐渐消失的临床症状,这是由于病变角膜组织瘢痕形成,神经组织被包裹,造成相应的角膜知觉相应减退^[3-8]。

利用角膜激光共焦显微镜对III A型LCD患者进行连续的观察,能够很好地了解该病变的发展情况,解释其临床表现^[8-17]。对于III A型LCD患者角膜嗜神经现象的研究,尚需对更多患者进行更长时间地观察,下一步对嗜神

经物质的提取和鉴定,会有利于抗嗜神经药物的设计,以期能用药物对该病进行临床治疗。

参考文献

- 1 Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies current status. *Front Biosci* 2003;8(1):687-713
- 2 Bochart R, Zhivov A, Kraak R, *et al.* Contribution to comprehension of image formation in confocal microscopy of cornea with Rostock cornea module. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(10):1351-1355
- 3 Lemp MA, Dilly PN, Boyde A. Tandem - scanning (confocal) microscopy of the full-thickness cornea. *Cornea* 1985; 4(4):205-209
- 4 Nicholson DH. Corneal dystrophies. New York: Masson 1980:23-54
- 5 Anita NS, Andrea C, Pedram H. Confocal Microscopy of Corneal Dystrophies. *Semin Ophthalmol* 2012 ; 27 (5-6): 107-116
- 6 黎明,姚晓明,林跃生,等. 正常中国汉族儿童角膜的共焦显微镜研究. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2010;18(2):49-54
- 7 朱远飞,黎明,成洪波,等. 共聚焦显微镜在圆锥角膜交联术后的应用. *中国实用眼科杂志* 2017;35(6):636-639
- 8 黎明. 共焦显微镜临床应用指南. 第1版. 北京:人民卫生出版社 2015:76-79
- 9 Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4(7): 1-38
- 10 Chiou AG, Beuerman RW, Kaufman SC, *et al.* Confocal microscopy

- in lattice corneal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(8): 697-701
- 11 Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, *et al.* *In vivo* confocal microscopy of Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea* 1998;17(5):493-503
- 12 Woreta FA, Davis GW, Bower KS. LASIK and surface ablation in corneal dystrophies. *Surv Ophthalmol* 2015;60(2):115-122
- 13 Ann LB, Abbouda A, Frausto RF, *et al.* Variant lattice corneal dystrophy associated with compound heterozygous mutations in the TGFBI gene. *Br J Ophthalmol* 2017;101(4):509-513
- 14 Aldave AJ, Rayner SA, King JA, *et al.* No pathogenic mutations identified in the TGFBI gene in polymorphic corneal amyloid deposition. *Cornea* 2006;25(4):413-415
- 15 Aldave AJ, Principe AH, Lin DY, *et al.* Lattice dystrophy - like localized amyloidosis of the cornea secondary to trichiasis. *Cornea* 2005; 24(1):112-115
- 16 Karring H, Poulsen ET, Runager K, *et al.* Serine protease HtrA1 accumulates in corneal transforming growth factor beta induced protein (TGFBIp) amyloid deposits. *Mol Vis* 2013; 19(4):861-876
- 17 Dyrland TF, Poulsen ET, Scavenius C, *et al.* Human cornea proteome: identification and quantitation of the proteins of the three main layers including epithelium, stroma, and endothelium. *J Proteome Res* 2012; 11(8):4231-4239