

青光眼与微循环改变的研究进展

龙丹宁¹, 莫亚²

引用: 龙丹宁, 莫亚. 青光眼与微循环改变的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(8):1355-1358

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81674031)

作者单位:¹(610072) 中国四川省成都市, 成都中医药大学眼科学院;²(617002) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科

作者简介: 龙丹宁, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合综合治疗眼表及眼底疾病。

通讯作者: 莫亚, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合综合治疗眼表及眼底疾病. moyas286@cdutcm.edu.cn

收稿日期: 2019-10-18 修回日期: 2020-06-28

摘要

青光眼是全球范围内导致视功能障碍的一大主要原因, 是一组涉及视神经和相关结构的疾病, 最终导致不可逆的失明。研究认为, 诱导青光眼的发病机制主要为机械压迫学说和血管学说(微循环)。随着临床研究及诊疗的发展, 后者已成为青光眼研究的重点和发展方向。青光眼患者出现视乳头、视盘、甲床皱襞毛细血管等相应部位血管密度的降低, 通过深度卷积神经网络和光学相干断层扫描血管造影等技术可客观阐述其微循环相应参数的改变, 并对青光眼的病程进展具有一定监测作用。本文从青光眼与微循环改变进行综述, 旨在扩充临床上对于青光眼的认识, 从而进一步指导临床诊治。

关键词: 青光眼; 微循环; 视网膜神经层; 血管密度; 眼压

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.12

Progress in glaucoma and microcirculation changes

Dan-Ning Long¹, Ya Mo²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81674031)

¹College of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 617002, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ya Mo. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 617002, Sichuan Province, China. moyas286@cdutcm.edu.cn

Received: 2019-10-18 Accepted: 2020-06-28

Abstract

• Glaucoma is a major cause of visual dysfunction worldwide. It is a group of diseases involving the optic

nerve and related structures. It is characterized by visual field defects and optic disc depression, which ultimately lead to irreversible blindness. Many years of research have found that the pathogenesis of induced glaucoma is mainly mechanical compression theory and vascular theory (microcirculation). In view of the current clinical research and further development of diagnosis and treatment, the latter has become the focus and development direction of modern research. Patients with glaucoma will have a decrease in blood vessel density in the corresponding parts such as the optic papilla and optic disc. Examination techniques such as deep convolutional neural network and OCT-A can objectively explain the changes in the corresponding parameters of their microcirculation and can monitor the progress of glaucoma. Therefore, this article discusses from the aspects of glaucoma and microcirculation, aiming to expand the clinical understanding of glaucoma microcirculation, so as to further guide the clinical.

• KEYWORDS: glaucoma; microcirculation; retinal nerve layer; blood vessel density; intraocular pressure

Citation: Long DN, Mo Y. Progress in glaucoma and microcirculation changes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(8):1355-1358

0 引言

青光眼 (glaucoma) 的特征在于视网膜神经节细胞变性, 视乳头和视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 的特征性变化以及相关的视野损害。一直以来, 对于青光眼的认知和治疗无论从实验还是临床多从机械学说着手, 近几年, 多项研究发现, 青光眼与微循环之间联系紧密。为了更好地了解它们之间的关系, 以便于进一步指导临床, 现综述如下。

1 青光眼与微循环相关性的提出

自血管学说被正式提出以后, 众多国内外研究者就血管的相关因素进行了广泛的临床及实验研究。随着血管检测技术的不断提高, 临床发现了大量与青光眼发病相关的血管因素新证据, 全面证实了青光眼的发病与血管因素密切相关^[1-2]。基于人群和临床的研究报道显示, 视网膜脉管系统的变化与视神经损伤和青光眼发病具有相关性^[3], 与供血不足有关的全身和/或视网膜血管疾病在青光眼视神经病变中发挥着关键作用^[4]。研究发现, 年龄与视网膜血管密度、视网膜内层血流速度呈显著负相关^[5]。Wang 等^[6]研究发现球结膜的血管密度变异性似乎最小, 但仍需进一步证实, 而 Shi 等^[7]认为视网膜中的微循环与结膜中的微循环不同, 结膜小静脉的平均血流速度显著低于视网膜小动脉和视网膜小静脉, 结膜中的血流速率也显著低于视网膜中的血流速率。血管的功能障碍会引起眼

睛局部的血管痉挛,而血管功能障碍和植物神经功能紊乱也与眼压水平分层的原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)具有一定相关性^[8],另有研究发现在 POAG 患者中存在微血管内皮功能和内皮依赖性血管舒张功能的受损,故认为微血管内皮功能是 POAG 的潜在危险因素^[9]。

2 青光眼与微循环

2.1 青光眼与 RNFL 微循环的研究 Chen 等^[2]研究开发了基于具有主动跟踪功能的傅立叶域光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)系统的光学微血管造影(optical microangiography, OMAG)成像技术,这是第一项使用基于 OCT 的血管造影技术在大视野中研究视乳头周围 RNFL 微循环的研究。在使用 OMAG 研究青光眼患眼视乳头周围 RNFL 微循环变化的研究中发现,血管微循环缺陷可能先于 RNFL 的结构变化,在青光眼患者视网膜中检测到 RNFL 微循环减少,这与视野丧失和 RNFL 变薄密切相关^[10]。同时多项研究证明,视盘 RNFL 厚度的变化早于青光眼患者可检测到的视觉损害^[11],其厚度的降低可作为青光眼的早期征兆^[12],另一项研究显示扇区式 RNFL 变薄似乎先于原发性闭角型青光眼眼中的血管变化和功能障碍^[13]。张顺华等^[14]研究指出视乳头的血流供应减少以及视乳头旁毛细血管网的异常与青光眼的进程相关,此结论更新了以往对青光眼机械学说的认识。

2.2 青光眼与血管密度降低的研究 Yarmohammadi 等^[15]研究将视网膜脉管系统信息总结为血管密度,即选定区域中血管所占面积的百分比。青光眼患者会出现视网膜血管密度降低,并且在视盘区最明显^[16],血管密度的降低多与视野损伤的严重程度相关,且在对应于青光眼视野缺损的位置中,发现相应区域的视乳头周围血管密度降低^[17]。黄薇等^[18]研究也发现 POAG 患者视乳头旁毛细血管密度降低。Yarmohammadi 等^[19]研究提出将视网膜血管信息总结为血管密度图和容器密度,即流动的容器面积占所评估总面积的比例,且青光眼患者的双眼与健康眼相比,开角型青光眼眼中的平均血管密度显著降低。除此之外,Liu 等^[20]研究进一步表明血管密度的降低还可能与特发性黄斑裂孔眼中灌注不足有关。

2.3 青光眼与甲皱襞毛细血管的相关性 结合全身的血运状况,作为人体终末血管,甲皱襞毛细血管可以反映人体的末梢微循环情况,并且与视网膜浅层及视盘浅层毛细血管之间存在天然共性。正常人的甲皱襞动静脉枝毛细血管管径以及有无血管的间距一致,而青光眼患者甲皱襞毛细血管会出现缺失、充血、扩张或增生等各种异常情况^[21-22]。Maric 等^[23]研究提出甲皱襞毛细血管床与虹膜微脉管系统有相同的发夹环结构,揭示了剥脱综合征患者的甲皱襞毛细血管形态变化,这项研究首次尝试评估毛细血管形态的所有参数,并使用标准双目显微镜以 45°角照明,放大 40 倍观察血管,发现健康人的毛细血管排列密度均匀一致且随年龄增长而增加,部分原因是自然成熟过程;而在剥脱综合征患者中,有更多的患者会出现管径狭窄或部分狭窄,提示虹膜血管管腔变窄,甚至闭塞。

3 青光眼微循环相关因素检查的研究进展

3.1 深度卷积神经网络 荧光血管造影、吲哚菁绿血管造影等技术已被用于研究视网膜微血管和青光眼进展之间的关系。多项研究指出,与眼科传统检查相比,使用深度卷积神经网络在自动区分青光眼视野与非青光眼视野方

面具有更高的准确性^[24-25]。深度卷积神经网络检查能够共同优化特征提取和分类任务,成功实现高灵敏度和高特异性,可用于疾病的诊断,其诊断过程主要涉及成像报告,而基于机器学习的疾病自动诊断取决于输入带有确定标签的大量临床数据

3.2 OCTA

3.2.1 OCTA 对视网膜血管的监测 多项研究表明,光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)可直接观察视网膜和视神经乳头不连续层内的微血管,有助于我们对青光眼眼部血流和视网膜微血管的进一步认识^[16,26]。OCTA 作为一种新的成像方式,可用于观察视网膜层中的脉管系统,定量评估视神经乳头及其周围区域的微循环^[14],休克时使用 OCTA 测量发现视网膜血管密度显著降低,经液体治疗后又得到恢复^[27]。OCTA 可用于测量 RNFL 中的毛细血管周围血管密度,鉴别诊断可疑青光眼^[28-29]。此外,机器学习系统也可以从 OCT 数据中提取的彩色眼底图像来准确区分是否患有青光眼^[30]。在青光眼诊断中综合 OCTA、模式视网膜电图(pattern electroretinogram, PERG)和模式视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, PVEP)均有助于早期检测和监测^[31-32]。Joseph 等^[33]研究显示,自适应光学检眼镜能够报告人类毛细血管中的单血细胞流速,弥补 OCTA 对于青光眼微循环检查中不能量化血流量或速度的不足。当 OCTA 与 OCT 结合使用时,青光眼的诊断特异性会增强^[34]。OCTA 还有助于加深对血管在病理生理学中改变的认识^[12,17]。此外,刘勇等^[35]研究发现 POAG 患者视盘周围血管密度明显变小,这与 POAG 诊断存在显著相关性。

3.2.2 OCTA 对黄斑部血管密度的检测 青光眼检查时,观察视网膜神经节细胞和内丛状层厚度是区分眼睛是否受青光眼影响的好方法^[36]。与浅表神经丛相比,神经节细胞中黄斑部血管密度具有更高的诊断能力,并且与青光眼的功能损害具有更好的相关性^[13]。在青光眼患者中可观察到黄斑血管密度减少,黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)周长增加和非圆指数降低,这些指标的变化与青光眼的严重程度及分期具有显著相关性,并且在矫正屈光不正的情况下,上述指标的变化依然对明确青光眼程度及分期具有较高价值^[37]。

4 青光眼微循环治疗的研究进展

研究发现,微循环血管因素与青光眼的发病机制、诊断、治疗等均具有相关性^[38]。临床治疗青光眼除常规手术治疗外,应实行药物治疗的个体化,抗青光眼药物改善眼部血液灌注的疗效是其作用的重要方面,可增加组织供血和供氧^[39]。蒋鹏飞等^[40]研究表明活血化瘀中药对于治疗青光眼疗效显著。灯盏细辛具有舒张血管、降低脑血管阻力、改善微循环血流淤滞的现象,对眼压已控制的青光眼具有视神经保护作用^[3,41]。青光眼视神经病变血管发病机理的基础是眼部血流的破坏^[42],直接评估眼部血流动力学为青光眼检测和探讨可能的新的治疗方式提供了希望^[43]。目前,青光眼的治疗主要目的是改善眼部微循环、促进眼部新陈代谢,但从微循环方面论治青光眼仍处于探索阶段。青光眼患者会表现出多个部位血管密度的降低,孙姣等^[16]发现血管密度在青光眼不同阶段和视网膜不同区域中所具有的诊断能力不同,且血管密度的变化与眼压之间的关系也不明确,有学者认为二者密切相

关^[44],但也有研究证明即使青光眼患者的眼压降至正常,其视盘周围的血管密度仍然降低,眼压正常与否可能与研究对象和研究方法的差异有关,确切的关系有待于深入探索^[45]。

5 小结

青光眼与微循环密切相关,青光眼患者出现视乳头、视盘等相应部位血管密度的降低,可从 RNFL 微循环、甲床皱襞毛细血管等多方面阐述青光眼在微循环方面的病理发展进程,并通过深度卷积神经网络和 OCTA 技术及相关指标客观阐述青光眼微循环的变化,便于临床上对青光眼进行准确预测、诊断和治疗,从而减轻青光眼患者进行性的视力损害,并提高患者的生存质量。微循环作为新的切入点,对于青光眼的诊治具有一定的临床价值,纵然存在诸多问题,但目前针对青光眼微循环的诸多研究及多学科交叉协作对于青光眼的诊治将会发挥积极作用。

参考文献

- 李若诗, 潘英姿. 血管因素与原发青光眼相关性的研究进展. 中华眼科杂志 2017; 53(10): 791-796
- Chen CL, Zhang A, Bjorkman KD, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(9): OCT475-OCT485
- Chan KKW, Tang F, Tham CCY, et al. Retinal vasculature in glaucoma: a review. *BMJ Open Ophthalmol* 2017; 1(1): e000032
- Kiuchi Y, Yanagi M, Itakura K, et al. Association between radiation, glaucoma subtype, and retinal vessel diameter in atomic bomb survivors. *Sci Rep* 2019; 9(1): 8642
- Wei Y, Jiang H, Shi Y, et al. Age-Related Alterations in the Retinal Microvasculature, Microcirculation, and Microstructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(9): 3804-3817
- Wang J, Hu L, Shi C, et al. Inter-visit measurement variability of conjunctival vasculature and circulation in habitual contact lens wearers and non-lens wearers. *Eye Vis (Lond)* 2019; 6: 10
- Shi C, Jiang H, Gameiro GR, et al. Microcirculation in the conjunctiva and retina in healthy subjects. *Eye Vis (Lond)* 2019; 6: 11
- Pasquale LR. Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27(2): 94-101
- Mudassar IBS, Yew KK, Thambiraja R, et al. Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma. *Ther Adv Ophthalmol* 2019; 11: 2515841419868100
- Chen CL, Bjorkman KD, Wen JC, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Vascular Microcirculation in Eyes With Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Loss. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(5): 461-468
- 李红月, 惠瑜, 孙海霞, 等. 原发性开角型及慢性闭角型青光眼患者视盘毛细血管密度和视野缺损的关联性研究. 中国眼耳鼻喉科杂志 2019; 19(6): 400-404
- 童妍, 卢苇, 邢怡桥, 等. 人工智能在眼科诊断中的应用研究现状. 中华眼底病杂志 2019; 35(5): 506-509
- Mansoori T, Balakrishna N. Peripapillary Vessel Density and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Unilateral Primary Angle Closure Glaucoma with Superior Hemifield Defect. *J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13(1): 21-27
- 张顺华, 赵家良, 吴婵. 视乳头的微循环与青光眼. 中华眼科杂志 2016; 52(6): 466-470
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and

- Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 123(12): 2498-2508
- 孙皎, 王佳琳, 王艳玲, 等. 眼部血管密度测量及其临床意义研究进展. 眼科新进展 2018; 38(11): 1089-1093
- Park JH, Yoo C, Kim YY. Peripapillary Vessel Density in Young Patients with Open-Angle Glaucoma: Comparison between High-Tension and Normal-Tension Glaucoma. *Sci Rep* 2019; 9(1): 19160
- 黄薇, 蒋沁, 曹国凡. 光学相干断层扫描血管成像技术在青光眼诊治中的研究进展. 国际眼科杂志 2017; 17(4): 665-668
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(9): OCT451-OCT459
- Liu XX, Teng YF, Gao M, et al. The optic nerve head perfusion and its correlation with the macular blood perfusion in unilateral idiopathic macular hole: an optical coherence tomography angiography study. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(3): 438-444
- 田佳鑫, 李猛, 辛晨, 等. 原发性开角型青光眼患者甲皱襞微循环的初步观察. 眼科 2019; 28(1): 17-23
- 田佳鑫, 曹凯, 石砚, 等. 原发性开角型青光眼全身危险因素及眼体同治的系统回顾和 Meta 分析. 中华眼科医学杂志(电子版) 2019; 9(5): 281-291
- Maric V, Grgurevic A, Cirkovic A, et al. Nailfold capillary morphology and platelet function in patients with exfoliative glaucoma. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219505
- Li F, Wang Z, Qu G, et al. Automatic differentiation of Glaucoma visual field from non-glaucoma visual field using deep convolutional neural network. *BMC Med Imaging* 2018; 18(1): 35
- Gómez-Valverde JJ, Antón A, Fatti G, et al. Automatic glaucoma classification using color fundus images based on convolutional neural networks and transfer learning. *Biomed Opt Express* 2019; 10(2): 892-913
- 杨爱萍, 汪浩. OCT 血管成像在眼科的应用. 国际眼科杂志 2017; 17(11): 2073-2076
- Alnawaiseh M, Ertmer C, Seidel L, et al. Feasibility of optical coherence tomography angiography to assess changes in retinal microcirculation in ovine haemorrhagic shock. *Crit Care* 2018; 22(1): 138
- Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, et al. Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol* 2017; 182: 107-117
- Richter GM, Madi I, Chu Z, et al. Structural and Functional Associations of Macular Microcirculation in the Ganglion Cell - Inner Plexiform Layer in Glaucoma Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Glaucoma* 2018; 27(3): 281-290
- An G, Omodaka K, Hashimoto K, et al. Glaucoma Diagnosis with Machine Learning Based on Optical Coherence Tomography and Color Fundus Images. *J Healthc Eng* 2019; 2019: 4061313
- Kuryshva NI, Maslova EV, Zolnikova IV, et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS One* 2018; 13(8): e0201599
- Richter GM, Sylvester B, Chu Z, et al. Peripapillary microvasculature in the retinal nerve fiber layer in glaucoma by optical coherence tomography angiography: focal structural and functional correlations and diagnostic performance. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2285-2296
- Joseph A, Guevara-Torres A, Schallek J. Imaging single-cell blood flow in the smallest to largest vessels in the living retina. *Elife* 2019; 8: e45077
- Kwon HJ, Kwon J, Sung KR. Additive Role of Optical Coherence

Tomography Angiography Vessel Density Measurements in Glaucoma Diagnoses. *Korean J Ophthalmol* 2019; 33(4): 315-325

35 刘勇, 郭毅, 曾洪波. 原发性开角型青光眼视盘周围血管密度变化的研究. *国际眼科杂志* 2019; 19(12): 2036-2040

36 Unterlauff JD, Rehak M, Böhm MRR, *et al.* Analyzing the impact of glaucoma on the macular architecture using spectral-domain optical coherence tomography. *PLoS One* 2018; 13(12): e0209610

37 Choi J, Kwon J, Shin JW, *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184948

38 Tsai T, Reinehr S, Maliha AM, *et al.* Immune Mediated Degeneration and Possible Protection in Glaucoma. *Front Neurosci* 2019; 13: 931

39 Kuryshva NI. Assessment of the optic nerve head, peripapillary, and macular microcirculation in the newly diagnosed patients with primary open-angle glaucoma treated with topical tafluprost and tafluprost/timolol fixed combination. *Taiwan J Ophthalmol* 2019; 9(2): 93-99

40 蒋鹏飞, 沈志华, 周亚莎, 等. 活血化瘀中药在青光眼中的应用进展. *江西中医药* 2019; 50(2): 68-71

41 赵颖, 潘金花, 张来林, 等. 国医大师廖品正基于玄府理论探析青光眼的视神经保护. *中国中医眼科杂志* 2018; 28(5): 313-315

42 Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, *et al.* Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med* 2019; 17(1): 563-574

43 Mohindroo C, Ichhpujani P, Kumar S. Current Imaging Modalities for assessing Ocular Blood Flow in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2016; 10(3): 104-112

44 Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, *et al.* Regional Comparisons of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2016; 171: 75-83

45 Wang X, Jiang C, Kong X, *et al.* Peripapillary retinal vessel density in eyes with acute primary angle closure: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255(5): 1013-1018