

脉络膜血流灌注与儿童近视的相关性研究进展

马润庭,周炼红

引用:马润庭,周炼红. 脉络膜血流灌注与儿童近视的相关性研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(2):236-239

基金项目:湖北省重点研发计划项目(No.2022BCA044)

作者单位:(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科中心

作者简介:马润庭,在读硕士研究生,研究方向:儿童眼病与斜弱视、近视防控。

通讯作者:周炼红,博士,副教授,主任医师,研究方向:儿童眼病与斜弱视、近视防控. 2935292648@qq.com

收稿日期:2022-02-10 修回日期:2023-01-05

摘要

近视是最常见的屈光不正类型。目前我国近视低龄化与快速增长特点明显,青少年儿童近视已成为全社会关注的公共卫生问题。视觉经验指导儿童屈光状态与正视化的发育。近视的发生与发展伴随着眼球结构改变,脉络膜呈现变薄趋势。脉络膜的厚度变化可能由血流灌注决定。脉络膜血流灌注下降可能导致巩膜缺血缺氧,缺氧诱导巩膜基质重塑和眼轴增长。本文就脉络膜血流与近视的相关性展开综述,提示关注脉络膜变化在近视防控中的意义。

关键词:近视;儿童;巩膜;脉络膜厚度;脉络膜血流

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.2.11

Research progress on the correlation between choroidal blood flow perfusion and myopia in children

Run-Ting Ma, Lian-Hong Zhou

Foundation item: Key Research and Development Program of Hubei Province (No.2022BCA044)

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Lian - Hong Zhou. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. 2935292648@qq.com

Received:2022-02-10 Accepted:2023-01-05

Abstract

• Myopia is the most common type of refractive error. At present, the characteristics of the low age and rapid growth of myopia in our country are obvious, and the myopia of adolescents and children has become a public health problem of concern to the whole society. Visual experience guides the development of children's refractive state and emmetropization. The occurrence and

development of myopia is accompanied by changes in the structure of the eyeball, and the choroid has a thinning trend. The thickness change of the choroid may be determined by blood flow perfusion. Decreased choroidal blood flow perfusion may lead to scleral ischemia and hypoxia, and hypoxia induces scleral matrix remodeling and axial length growth. This article reviews the relationship between choroidal blood flow and myopia, and suggests the significance of paying attention to choroidal changes in the prevention and control of myopia.

• KEYWORDS: myopia; children; sclera; choroidal thickness; choroidal blood flow

Citation: Ma RT, Zhou LH. Research progress on the correlation between choroidal blood flow perfusion and myopia in children. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(2):236-239

0 引言

近视是发病率最高的屈光不正。到21世纪中叶,约50%世界人口可能发生近视,其中10%发展为高度近视^[1]。我国近视情况严峻,中小學生群体总体近视率已达到52.7%^[2],成为威胁青少年儿童视觉健康的首要因素。中低度近视也可能导致眼底病理改变并造成不可逆损害^[3]。目前已知环境与遗传是导致近视的两大因素^[4],但近视的成因至今未明。

近视的发生发展与视觉信号密切相关。以往研究初步阐明了近距离工作、户外活动不足等在近视发生中的重要性^[5]。持续的远视离焦和缺乏光照均是近视的促进因素^[6-7],提示在青少年儿童屈光发育过程中,异常的视觉输入(visual input)会影响视觉信号通路,进而诱导眼屈光微观结构的被动改变。既往研究多仅关注眼轴等指标的变化,近年研究发现近视相关的脉络膜厚度(choroidal thickness, ChT)变薄程度与屈光不正的程度显著相关,近视眼ChT明显较薄^[8]。此外,施加不同形式的离焦后ChT可在短时间内增厚或变薄,近视离焦的状态抑制近视的发展^[9]。尽管已知较厚的ChT是近视的保护性因素,但其调节机制并不完全清楚。近年研究认为脉络膜作为一种高度血管化的组织其厚度主要由脉络膜血流灌注(choroidal blood perfusion, ChBP)决定。新的观点认为在缺氧条件下巩膜基质重塑削弱了巩膜原有的稳定结构特性^[10]。因此,ChBP下降可能导致巩膜缺氧缺血并最终诱导轴性近视的发展。本文从脉络膜的角度综述其与儿童近视发生的相关性。

1 正视化发育与脉络膜

1.1 儿童正视化主动过程 正视化(emmetropization)定义为眼发育过程中,眼屈光状态完善化的各因子相互协调配合机能,使总屈光状态成为“正视”倾向。当儿童的正

视化不能在精准的范围和时间内实现各屈光组分的匹配,则会发生屈光不正。目前认为,遗传、环境因素和视觉均可影响正视化,该过程分为主动与被动两部分^[11]。视觉输入指导正视化的发育,是正视化的主动成分,而眼组织的微观结构变化被视为被动过程。

视觉输入进入视觉体系后眼球和大脑可对信息进行反馈与解读,随后指导眼球结构的被动调控。Wallman等^[12]早期在动物实验中证明形觉剥夺可导致眼轴增长与近视形成,这被认为可能干扰了正常视觉。此外,微小程度的离焦也敏感地导致眼球结构改变,这可能影响了形觉^[13]。近视离焦(成像于视网膜前)可延缓近视进展,减缓眼轴增长。远视离焦(成像于视网膜后)则会加快近视进展,加速眼轴增长。长期研究证实包括角膜塑形镜等有效的近视防治措施均在一定程度上得益于近视离焦的形成^[14]。然而,眼球在感受到离焦信号后产生结构性改变的原因尚不清楚。同时,眼球是通过何种信息和方式感受上述光学离焦的存在也并不完全知晓。既往包括调节、色差、昼夜节律、散光和高阶单色像差等因素均已有关研究^[15],但仍然不完全清楚其机制。总之,当正常的视觉输入被远视离焦的出现干扰时,眼球可能为了适应异常的视觉体验而发生微观上的结构改变,如脉络膜的厚度改变,而脉络膜的长期变薄则可能与近视发生的结局密切相关。

1.2 脉络膜的厚度改变 在儿童屈光发育过程中,屈光状态随着屈光结构的不断匹配最终达到正视。该过程具体体现为,随着儿童年龄的增加眼轴逐渐增长,晶状体厚度变薄,角膜由陡峭变平^[16]。由于眼轴增长是近视眼最重要的结构改变,因此脉络膜的状态在过去并未受到特别的关注。脉络膜在结构上大致分为大中血管层、毛细血管层与 Bruch 膜。脉络膜在生理上具有一定范围的可调节性,ChT 受日夜节律的改变可呈现小范围波动^[17]。正常生长发育过程中,若没有明显的屈光不正,非近视儿童 ChT 随身高发育逐渐增厚^[18]。但动物研究发现,与远视眼或正视眼相比,近视豚鼠脉络膜更薄^[9],且 ChT 的变薄程度与近视眼屈光不正程度显著相关^[19]。Nickla 等^[20]研究发现,正常小鸡脉络膜较薄的眼睛比脉络膜较厚的眼睛生长得更快。与动物研究类似,近视儿童 ChT 随年龄和眼轴增长显著减少,眼轴与 ChT 呈负相关^[21-22]。同时,研究发现眼轴增长迅速的儿童 ChT 低于非近视儿童^[23]。与成人相比,儿童青少年脉络膜变薄往往对应着更高的屈光不正^[24],提示脉络膜对近视的影响效力对于儿童而言更大。此外,研究认为近视视网膜变薄之前即可发现 ChT 变薄^[24]。

近视程度与 ChT 呈负相关在一定层面上反应了脉络膜与视觉状态及屈光发育的相关性。事实上脉络膜的动态性改变是一种重要的代偿。ChT 改变是为了满足视网膜的重新定位以获得清晰焦点。Howlett 等^[9]在动物实验中将正透镜与负透镜置于眼前,人为阻止视网膜获得清晰的视觉输入,发现近视离焦使 ChT 增加,远视离焦使 ChT 减少,去除透镜后 ChT 往原先的方向恢复。针对小鸡的动物实验发现短暂的离焦可以使其 ChT 在短时间内快速变化高达 $100\mu\text{m}$ ^[25]。对于儿童屈光发育过程而言,无论是长时间近距离用眼所致的调节痉挛还是缺乏户外远眺与光照,均会导致眼球长期接受成像于视网膜之后的视觉刺激。因此,脉络膜变薄的意义在于使视网膜向后移动接

受更清晰的物象。长期异常视觉信息导致 ChT 持续变薄和巩膜后极部增长,即正视化的稳态破坏并导致近视形成^[26]。

2 缺氧导致巩膜重塑

2.1 近视眼的巩膜特性 近视眼最重要的特点即为眼轴增长,其原因是巩膜变薄与微观结构改变。巩膜是眼球壁的最外层组织,主要由胶原纤维和成纤维细胞等成分构成。I 型胶原占有所有胶原蛋白的绝大多数,是巩膜韧性的结构基础,V 型胶原维持胶原纤维的均匀大小与规整。胶原的比例、厚度和生物学特性改变直接影响眼球形态及眼轴长度^[27]。巩膜发育约 10 岁时定型,巩膜的超微结构达到相对成熟,但在个体的一生中巩膜细胞外基质的重塑是生理动态的。近视的发生伴随巩膜基质胶原减少,基质细胞比例失调使巩膜失去原有的韧性与厚度。因此,准确调节巩膜细胞外基质以控制眼球生长是实现正视化的重要环节^[28-29]。

2.2 缺氧导致巩膜基质重塑 缺氧可能是上述近视眼巩膜微观结构改变的原因之一。Wu 等^[10]观察到形觉剥夺诱导的近视小鼠巩膜基质细胞比例发生改变,负责分泌 I 型胶原的成纤维细胞转分化为无分泌的肌成纤维细胞,巩膜胶原组分流失,该过程伴随着巩膜内缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducing factor, HIF-1 α) 的升高,且其在形觉剥夺消除后则恢复正常。为了进一步确定是缺氧诱导了这种基质重塑,该研究将人巩膜成纤维细胞暴露于低氧环境下后发现 α -SMA (肌成纤维细胞标志物) 与 HIF-1 α 的表达升高,而 COL1A1 (成纤维细胞标志物) 表达显著下降。Zhao 等^[30]通过基因测序和蛋白互作网络分析发现,巩膜 HIF-1 α 是近视发生发展过程中遗传和环境相互作用的关键调节因子,通过沉默巩膜缺氧相关蛋白互作网络中的关键节点基因可以抑制成纤维细胞数量减少和胶原分泌不足。

简言之,近视眼巩膜因为缺氧导致巩膜成纤维细胞 HIF-1 α 表达增加,转化为肌成纤维细胞,巩膜基质重塑使眼球外壁变弱并失去弹性和韧性。为了解释巩膜机制的重塑,需要探究缺氧的来源,作为主要供血来源的脉络膜是否和巩膜缺氧有关成为了研究的关键。

3 血流灌注减少导致脉络膜变薄与巩膜缺氧

3.1 近视眼供血下降 一般而言,血压、体位、环境与海拔、药物等会改变眼血流,但眼球的供血是相对稳定的^[31]。然而多项研究显示,近视眼脉络膜血液的供应呈现不同程度减少。Shih 等^[32]通过激光多普勒测速仪检测发现,小鸡在形觉剥夺形成近视后脉络膜血流下降。Yang 等^[33]利用血流分析仪评估近视人群的搏动性眼血流和搏动体积等指标发现,近视患者伴随着脉络膜供血减少,认为这可能与血管变窄和血管壁变硬有关。另有研究通过血管造影发现,近视患者表现出显著的脉络膜血流充盈延迟^[34]。因此,脉络膜血流的循环与充盈能力下降也是近视眼的一大特征。由于巩膜深层几乎无血管,而紧贴巩膜的脉络膜是巩膜提供营养的重要来源,因此近视眼巩膜缺氧的原因指向了脉络膜的供血减少。

3.2 血流灌注决定脉络膜厚度 脉络膜是高度血管化的组织,由于近视眼普遍同时表现出脉络膜变薄与血流灌注的下降,故二者之间可能存在正相关。研究发现,形觉剥夺小鸡的脉络膜血流减少,脉络膜毛细血管网密度减少,

失去规则的叶状血管分布形态^[35]。与毛细血管一样,近视人群中、大血管层也出现明显的变薄或萎缩,其中高度近视十分明显^[36]。随着光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)等技术的发展,脉络膜血流得到了更清晰的可视化。Zhang等^[37]利用OCTA评估形觉剥夺近视小鼠的ChT与ChBP的变化,发现二者均在近视发展期间显著降低,并在撤去形觉剥夺后逐渐恢复。同时,将小鼠的颞侧睫状动脉截断后,颞侧而非鼻侧ChT与ChBP较基线显著减少。与此类似,有研究发现直接全身应用血管扩张药物西地那非后,受试者ChT与ChBP提高^[38]。另有动物实验发现,注射血管扩张药物哌唑嗪不仅可以促进形觉剥夺小鼠ChT与ChBP提高,还可以有效减轻巩膜的缺氧程度,显著减缓近视发展^[39],以上证据表明ChT的变化与ChBP呈正相关,ChBP的变化可能是ChT变化的主要原因,增加脉络膜的供血供氧或可阻碍巩膜基质重塑与轴性近视的发展。

3.3 脉络膜血流灌注评估方法 临床上评估眼血流的方法众多,包括有创和无创技术,但尚缺乏一种完全准确的测量方法^[40]。目前使用最普遍的是光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)与OCTA技术,可以快速非侵入性地观察并量化视网膜和脉络膜供血情况。利用OCT与OCTA图像可以计算脉络膜血管指数(choroidal vascularity index, CVI)^[41]、脉络膜毛细血管密度^[42]、中心凹无灌注区(foveal avascular zone, FAZ)面积^[43],或利用数据处理软件直接计算感兴趣区域中产生运动的像素点总数,即通过探测并量化流动的血细胞^[39]直接或间接反应脉络膜血流。此外,有研究认为脉络膜血管的形态,如分枝数量、血管壁厚度等也可能与血流灌注有关^[44]。但由于没有统一测量标准且设备之间功能存在差异,目前评估脉络膜血流的方法不尽相同。

4 小结与展望

眼轴变长是近视眼的最终效应,如果仅关注眼轴和屈光度数等结果指标并不能把握近视的发生倾向和发展趋势,观察脉络膜血流灌注变化对近视防控或有潜在的预测价值^[45]。虽然有观点认为脉络膜的厚度变薄可能是眼轴增长的牵拉作用,但目前的研究成果并不能较好地解释二者的因果关系。此外,有研究认为脉络膜增厚不一定仅与增加血流灌注有关,较厚的脉络膜作为生长因子扩散的屏障或巩膜的机械缓冲也可能在抑制近视的机制中发挥作用^[46]。眼球90%的血液供应都在脉络膜,且70%血流在脉络膜毛细血管层,从供血角度和缺氧理论的角度思考,现有研究提示至少在部分程度上脉络膜血流变化的主动机制影响了后方的巩膜重塑,脉络膜则是连接视网膜视觉信号与巩膜的重要中介。因此,目前认为ChBP导致的ChT快速变化在从视网膜到巩膜的信号传递中形成了联系,ChT的变化可以调节更长期的巩膜变化^[46]。对于儿童青少年近视患者,如果能通过无创手段快速获得脉络膜血流相关数据并作为快速预测指标,将为近视提供完全新的防治思路。

参考文献

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 1036-1042
- 国家卫生健康委员会宣传司. 国家卫生健康委员会 2021年7月13日新闻发布会文字实录. (2021-07-13) <http://www.nhc.gov.cn/xcs/>

- s3574/202107/2fef24a3b77246fc9fb36dc8943af700.shtml
- 3 Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, et al. The complications of myopia: a review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(4): 49
- 4 Saw SM, Chua WH, Wu HM, et al. Myopia: gene-environment interaction. *Ann Acad Med Singap* 2000; 29(3): 290-297
- 5 Zhang Y, Wildsoet CF. RPE and choroid mechanisms underlying ocular growth and myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 221-240
- 6 Ruggeri M, de Freitas C, Williams S, et al. Quantification of the ciliary muscle and crystalline lens interaction during accommodation with synchronous OCT imaging. *Biomed Opt Express* 2016; 7(4): 1351-1364
- 7 周翔天. 近视研究新热点: 户外活动、光照和多巴胺. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2015; 17(6): 323-325
- 8 Gupta P, Saw SM, Cheung CY, et al. Choroidal thickness and high myopia: a case-control study of young Chinese men in Singapore. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(7): e585-e592
- 9 Howlett MHC, McFadden SA. Spectacle lens compensation in the pigmented Guinea pig. *Vis Res* 2009; 49(2): 219-227
- 10 Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(30): E7091-E7100
- 11 Brown NP, Koretz JF, Bron AJ. The development and maintenance of emmetropia. *Eye (Lond)* 1999; 13 (Pt 1): 83-92
- 12 Wallman J, Turkel J, Trachtman J. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience. *Science* 1978; 201(4362): 1249-1251
- 13 Hung LF, Crawford ML, Smith EL. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nat Med* 1995; 1(8): 761-765
- 14 Hiraoka T, Sekine Y, Okamoto F, et al. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018; 38(3): 281-289
- 15 Irving EL, Sivak JG, Callender MG. Refractive plasticity of the developing chick eye: a summary and update. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015; 35(6): 600-606
- 16 王瑞卿, 周翔天, 吕帆. 人眼和动物眼视觉系统发育的正视化过程研究进展. *眼视光学杂志* 2005; 7(1): 67-70
- 17 Nickla DL, Wildsoet C, Wallman J. Visual influences on diurnal rhythms in ocular length and choroidal thickness in chick eyes. *Exp Eye Res* 1998; 66(2): 163-181
- 18 He XG, Jin PY, Zou HD, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese children aged 6 to 12: the Shanghai children eye study. *Retina* 2017; 37(2): 368-375
- 19 Deng JJ, Li XL, Jin JL, et al. Distribution pattern of choroidal thickness at the posterior pole in Chinese children with myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(3): 1577-1586
- 20 Nickla DL, Totonelly K. Choroidal thickness predicts ocular growth in normal chicks but not in eyes with experimentally altered growth. *Clin Exp Optom* 2015; 98(6): 564-570
- 21 Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, et al. Choroidal thickness in myopic and nonmyopic children assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(12): 7578-7586
- 22 徐玲, 易敬林, 杜红岩. 近视儿童黄斑中心凹下脉络膜厚度的变化特征及影响因素. *国际眼科杂志* 2021; 21(3): 540-544
- 23 Read SA, Alonso-Caneiro D, Vincent SJ, et al. Longitudinal changes in choroidal thickness and eye growth in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(5): 3103-3112
- 24 Jin PY, Zou HD, Xu X, et al. Longitudinal changes in choroidal and retinal thicknesses in children with myopic shift. *Retina* 2019; 39(6): 1091-1099

- 25 Nickla DL. Transient increases in choroidal thickness are consistently associated with brief daily visual stimuli that inhibit ocular growth in chicks. *Exp Eye Res* 2007; 84(5): 951-959
- 26 Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron* 2004; 43(4): 447-468
- 27 Summers Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res* 2006; 82(2): 185-200
- 28 Harper AR, Summers JA. The dynamic sclera: Extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development. *Exp Eye Res* 2015; 133: 100-111
- 29 Zhou XT, Huang QZ, An JH, et al. Genetic deletion of the adenosine A2A receptor confers postnatal development of relative myopia in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(9): 4362-4370
- 30 Zhao F, Zhang DK, Zhou QY, et al. Scleral HIF-1 α is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis. *EBioMedicine* 2020; 57: 102878
- 31 Costa VP, Harris A, Anderson D, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(4): e252-e266
- 32 Shih YF, Fitzgerald MEC, Norton TT, et al. Reduction in choroidal blood flow occurs in chicks wearing goggles that induce eye growth toward myopia. *Curr Eye Res* 1993; 12(3): 219-227
- 33 Yang YS, Koh JW. Choroidal blood flow change in eyes with high myopia. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29(5): 309-314
- 34 Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(5): 611-615
- 35 Hirata A, Negi A. Morphological changes of choriocapillaris in experimentally induced chick myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(2): 132-137
- 36 Devarajan K, Sim R, Chua J, et al. Optical coherence tomography angiography for the assessment of choroidal vasculature in high myopia. *Br J Ophthalmol* 2020; 104(7): 917-923
- 37 Zhang S, Zhang GY, Zhou X, et al. Changes in choroidal thickness and choroidal blood perfusion in Guinea pig myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(8): 3074-3083
- 38 Kim DY, Silverman RH, Chan RVP, et al. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra[®]). *Acta Ophthalmol* 2013; 91(2): 183-188
- 39 Zhou X, Zhang S, Zhang GY, et al. Increased choroidal blood perfusion can inhibit form deprivation myopia in Guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(13): 25
- 40 Grudzińska E, Modrzejewska M. Modern diagnostic techniques for the assessment of ocular blood flow in myopia: current state of knowledge. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 4694789
- 41 Agrawal R, Gupta P, Tan KA, et al. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep* 2016; 6: 21090
- 42 张丹凤, 蔡劲锋, 王平, 等. 基于 OCTA 的青少年近视患者黄斑区视网膜脉络膜血管特点观察. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2020; 28(3): 1-4
- 43 田春柳, 赵军, 张娟美, 等. 基于 OCTA 的高度近视患眼黄斑区视网膜血管密度分析. *眼科新进展* 2020; 40(3): 257-260
- 44 Sugano Y, Sekiryu T, Furuta M, et al. Morphometrical evaluation of the choriocapillaris imaged by swept - source optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2267-2276
- 45 Zhou XT, Ye C, Wang XY, et al. Choroidal blood perfusion as a potential rapid predictive index for myopia development and progression. *Eye Vis (Lond)* 2021; 8(1): 1
- 46 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(2): 144-168