

眼病中性别差异的研究进展

宁小娜, 严宏

作者单位:(710038) 中国陕西省西安市,第四军医大学唐都医院眼科

作者简介:宁小娜,第四军医大学2011级八年制学员,研究方向:白内障。

通讯作者:严宏,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:白内障、小儿弱视。yongh@fmmu.edu.cn

收稿日期:2015-10-14 修回日期:2016-01-11

Research progress of gender difference in ophthalmic disorders

Xiao-Na Ning, Hong Yan

Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong Yan. Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. yongh@fmmu.edu.cn

Received:2015-10-14 Accepted:2016-01-11

Abstract

• There is the strong epidemiologic evidence of gender-specific difference for the incidence of the same ophthalmic disorder recently. Physiologic, behavioral, environmental and hereditary factors may contribute to these differences, but its pathogenesis is still unclear. This paper gives a brief review of research progress on epidemiologic feature and mechanism of the common ophthalmic disorders, including cataract, glaucoma, neuro-ophthalmologic disorders, and hereditary ocular disorders.

• **KEYWORDS:** ophthalmic disorder; gender; sex hormone; hereditary

Citation: Ning XN, Yan H. Research progress of gender difference in ophthalmic disorders. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(2):270-273

摘要

近年来,流行病学资料显示人群中同一眼病的发病率存在着显著的性别差异,可能与男女本身的生理结构、行为习惯、环境、遗传等因素有关,但具体机制尚不清楚,仍需进一步研究。本文就白内障、青光眼、神经性眼病、遗传性眼病等眼科常见病的流行病学特征及可能原因的研究进展作一综述。

关键词:眼病;性别;性激素;遗传

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.2.18

引用:宁小娜,严宏.眼病中性别差异的研究进展.国际眼科杂志 2016;16(2):270-273

0 引言

近年来流行病学研究显示,性别差异在眼病中的影响越来越突出。这种性别引起的差异有生物和社会因素,包括生理结构、行为习惯、社会环境、遗传等,而男女本身性激素水平的差异在其中起着关键的调控作用。目前,人们对性激素的认知已经不仅仅局限于固有的生殖方面,它对于整个身体的生理功能都有着重要的意义。在某些领域,性别差异已被广泛接受,比如心血管系统疾病、自身免疫疾病等。而在眼病中,这种认知还不成熟,研究也尚不清楚。现以白内障为主,将已有四类眼科常见病的性别差异作一系统性综述,以突出其重要性,期待更多关注和研究。

1 白内障

白内障是首位致盲疾病,高龄是关键影响因素,40岁以上患白内障的人群可高达31%~41%。而另一个明显差异即为性别。尽管关于白内障患病率的诸多流行病学调查中用了不同的定义和实验设计,但大多数研究均认为女性白内障发生率高于男性。资料显示65~74岁的年龄段中女性晶状体混浊发生率为24%~27%,而男性为14%~20%,二者比率在1.14~1.33之间。

探究导致白内障性别差异的原因,首先必须考虑诸多危险因素。在双胞胎相关研究中,对于白内障的发生和严重程度,基因因素可解释35%~53%、年龄因素占16%~38%、个人因素(如吸烟、紫外线等)占14%~26%^[1]。紫外线暴露和皮质性白内障尤为相关,而皮质性白内障恰恰是女性更易患的白内障亚型^[2]。紫外线暴露导致性别差异仍具有争议性,但是已经证实女性眉毛和前额均较男性低,防紫外线的保护作用更弱^[3]。皮质性白内障的危险因素除了年龄、性别和紫外线暴露外,还有糖尿病、高水平血红蛋白A1c、吸烟、嗜好、关节炎、口服β受体阻滞剂等^[4]。

不同性别采用白内障手术率的差异是造成女性视力丧失发生率较高的主要原因之一。女/男手术率随年龄变化,70~79岁达到顶峰,比率可高达1.55~1.57,而在低年龄差异不明显,更高年龄患病率同样都很高^[3]。Rius等^[5]证明了女性的白内障诊出率和手术率呈高度不一致,暗示更多女性需要白内障摘除术却没有治疗。有意思的是,西方国家女性的白内障手术发生率明显高于男性^[2],而中低收入国家恰好相反。一项关于中低收入国家人群的Meta分析显示,23个调查中有21个白内障手术率为男性多于女性,比率为1.71倍(95%CI 1.48~1.97)^[6],并且推断如果排除白内障手术在性别上的不平等性,白内障导致的严重视力损伤和失明将降低11%^[6]。如上现象可能的解释是女性(尤其是较老的人群)文化水平较低,获取白内障手术信息受限,且家庭经济资源较少花费在眼部护理或到医院的交通费上^[7]。除此之外,即使在一些女性的白内障手术率高的发达国家(如瑞典),女性术前视力一般较差,等待手术时间则较长^[8];在一些沙眼流行地区,女性更易患倒睫,导致视力丧失,这些因素都与白内障流行率和手术率相关^[9]。

此外,白内障风险的性别差异与白内障形成过程中雌激素的作用密切相关。雌激素有抗晶状体混浊的保护性作用,可减缓白内障进程。就内源性雌激素来讲,绝经期女性雌激素水平显著降低,导致白内障风险较同龄男性高^[4],且初潮早或绝经晚的女性白内障风险降低^[10];而外源性雌激素(口服避孕药或激素治疗)则存在很大争议,以往研究认为口服避孕药有微弱的保护作用或是无统计学差异,以及绝经后雌激素治疗确实有防止白内障的保护性作用^[10];近期部分研究却统计出整体上来看白内障的发生率与是否采用激素治疗无明显差异^[11],甚至有研究指出激素治疗后女性的白内障摘除术的发生率反而升高^[12]。这可能与统计过程中部分女性不记得具体激素治疗方案(单一雌激素还是联合孕激素)以及不同人群的治疗方案比较起来困难有关。

为研究雌激素对晶状体的影响,Bigsby等^[13]构建动物模型,对切除卵巢的大鼠用甲基唑啉诱导白内障发生,而使用雌二醇(E2)激素替代治疗组较对照组的晶状体混浊程度明显降低,并且发现晶状体细胞主要表达雌激素受体ER α 和ER β ,因此提出雌激素在防止大鼠白内障形成中可能具有保护作用,并有可能是受体介导的通路。此后诸多研究进而证明雌激素对于不同原因诱导的白内障都有保护作用,并且雌激素的暴露时间是很重要的。而体外实验模型是以UVB和吸烟为危险因素,这种氧化应激能诱导晶状体混浊,与人晶状体老龄化的改变类似。在晶状体上皮细胞中,E2能降低过氧化物和超氧化物水平,保护体外人晶状体细胞不受H₂O₂引起的氧化应激损伤^[14]。总的来说,雌激素具有抗氧化性质,而氧化应激被认为是白内障形成的主要致病机制,这也就解释了雌激素的保护性作用^[15]。雌激素的抗氧化作用可能主要通过以下机制:清除活性氧、产生一氧化氮中和活性氧、激活硫氧还蛋白通路、上调锰-超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等^[4]。

2 青光眼

青光眼是世界上首要的不可逆致盲疾病,它能导致视神经轴突变性和相应的视野缺损。眼内压是青光眼中仅有已知的可改变的危险因素,不可改变因素有年龄、种族、中央角膜厚度和家族史^[16]。

特定人种患青光眼类型风险不一,中国人更易患闭角型青光眼(angle closure glaucoma, ACG)。北京眼科学会的一项关于4 439名40岁以上的人群研究显示,ACG患病率为1.0%^[17],并且发现女性明显视轴长度较短以及前房深度较浅^[18]。另一项研究显示中国北方5 197名40岁以上人群的ACG患病率为1.42%,其中女性占72%^[19]。诸如此类研究表明,女性患ACG的风险较男性高。另有流行病学显示女性与开角型青光眼(open angle glaucoma, OAG)的进展明显相关^[20]。最可能解释这种差异的理由包括女性本身的解剖结构以及内分泌差异。

在解剖结构方面,女性的视轴长度较短,晶状体大小却差不多,因此女性眼前房结构生理性增厚,进一步减小了前房深度和前房角,这种结构更倾向于增加ACG的风险。前房深度最重要的决定因素是晶状体间隙,而狭窄前房角与虹膜的曲率、范围、厚度分别相关,特别在女性中表现明显^[21]。

在内分泌方面,性激素是重要影响因素。一项荷兰的研究调查了3 078名绝经后女性,包括绝经期、月经初潮、

外源性激素治疗等情况及视力、眼内压、视野等眼科检查^[22]。该研究总结出45岁前自然绝经(正常为51岁)的女性患OAG的风险较对照组高(比率=2.6),即使在排除年龄和性激素使用影响下仍得到同样结论,故说明内源性激素对青光眼的发展有保护作用。近期研究发现,视网膜胶质细胞表达雌激素受体,雌激素可以传导信号发挥神经保护作用^[23],这也可在视神经的轴突中体现^[24]。雌激素可促进细胞外基质的增加^[25],如果这能发生在视神经头里,便很可能防止青光眼的发生^[26]。另外,雌激素的保护作用与基因多样性有重要联系,Pasquale等^[27]用性别特异性方法研究了雌激素代谢通路单核苷酸多态性的整个序列与原发开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)的联系,结果显示雌激素代谢通路与女性POAG相关,而与男性POAG无关。最新关于POAG的GWAS研究或许可以更好的显示基因关系与基因-基因和基因-环境的相互作用,提供新的思路去研究性激素与POAG相关代谢通路的相互作用。

3 神经性眼病

目前已发现诸多神经性眼病有明显的性别差异,且多数更倾向于女性多发,如自发性颅内高压(Idiopathic intracranial hypertension, IIH)、脑膜瘤、脑静脉窦血栓形成、多发性硬化、视神经脊髓炎等。清楚认识该现象不仅能进一步理解疾病的发生发展过程,还能进行有效的风险评估。下面将关注几种典型的神经性眼病的性别差异。

IIH是由不明原因引起颅内压增高的一种疾病,导致视乳头水肿、视野变小、视力丧失。IIH主要影响生育年龄的肥胖女性,患病率女/男为10:1,且超过90%的IIH患者是肥胖者。人群中患病率为1/100000,而20~44岁的肥胖女性患病率是其20倍^[28]。但对于男性来说,睡眠呼吸暂停综合征高发,是IIH的一个危险因素^[29]。在青春期前IIH患病率并无明显的性别差异,青春期后女性则高发,暗示着性激素很可能在其中起着重要作用,并且可以由脂肪组织和肥胖调节,然而机制尚无结论。

脑膜瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤,约占30%^[30],临床上常以视野缩小和颅神经麻痹导致的复视就诊。而女性更易受影响,患病率女/男为2:1^[30],在儿童和青少年中并无性别差异,间接支持激素在其中起着重要作用^[31]。但整体来看,脑膜瘤和月经初潮、绝经期、生育之间并无明显相关^[32]。大部分研究显示,绝经后激素治疗和口服避孕药可导致脑膜瘤的发生率轻微增加,也有部分研究认为仍缺乏统计学差异^[32]。另有关于长时间孕酮拮抗治疗停止后多发性脑膜瘤复发的研究指出,外源性激素与脑膜瘤生长存在着直接联系^[33]。

与上述相反,Leber氏遗传性视神经病变(leber's hereditary optic neuropathy, LHON)成年男性多发,50%有病理突变的男性会发展为视神经病变,导致视力丧失,而女性仅有10%^[34]。这很可能是受多因素影响的,包括异质性、线粒体DNA、核DNA、环境因素以及男女间激素的不同^[34]。核修饰基因可调节线粒体基因的表达,并影响线粒体疾病,猜测X染色体上有一个或多个隐性基因是导致不完全显性和性别差异。近期研究已证实至少两个易感基因在X染色体上^[35],虽然没有指出具体基因,但强烈指示X染色体上的核修饰基因是导致LHON性别差异的主要原因。除核修饰基因外,生活因素(如饮酒、吸烟)也很可能加重LHON突变患者的视力丧失,这也是该病性别差异的另一原因。

综上所述,大多数神经性眼病成年女性高发,并且在青春期前和绝经后这段时间并没有性别倾向,此外还受怀孕影响,说明激素在倾向女性的疾病中有着重要作用。少数男性高发的神经性眼病以 LHON 为例,可能与遗传有关。若理解激素、基因等如何影响疾病的发生发展,可以为治疗提供新的思路。

4 遗传眼疾病

对于遗传性眼病表现出的性别差异的研究,以往多集中在外源性激素、怀孕、绝经期等状态对于疾病的影响。除此之外,氧化应激的激素调节、非折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)、X染色体失活等生物学效应均是重要的影响因素。

在氧化应激方面,视杆细胞光感受器受到损伤后,氧化应激损伤可导致视锥细胞光感受器死亡^[36]。而雌激素受体存在于大脑的各区域,雌激素能进入血-脑屏障,调节神经系统功能和表现^[37]。内源性卵巢激素(特别是E2)已经被证实存在脑缺血、蛛网膜下腔出血和淀粉样蛋白导致的氧化应激中起到了神经保护作用^[38]。关于UPR,异常的细胞内蛋白运输和UPR的激活是视网膜光感受器细胞死亡^[39]和角膜萎缩^[40]的重要影响因素。动物模型的研究显示性激素能影响细胞激活UPR的能力,但并没有临床实验能证明。而在X染色体连锁遗传性疾病中,X染色体失活是一个重要机制,即莱昂化作用,包括DNA甲基化、RNA介导的基因沉默和染色质修饰^[41]。近期一项研究指出,神经管的X染色体失活在解剖上不对称,归因于原始细胞导致的统计数据小范围内的波动。他们研究诺里病的老鼠模型中视网膜和Corti氏器的表现型多样性,分析了三只携带突变的诺里(Ndp)基因的雌鼠视网膜的血管结构和X连锁的镶嵌现象,杂合的雌鼠血-视网膜屏障明显受影响,血管密度却仅轻微降低。因此Ndp⁻X染色体在视网膜中的分布影响血管密度降低的程度^[42]。

以近视遗传学为例,受遗传因素、环境因素、人种因素以及性别差异等多因素影响,并且与白内障过早发生、孔源性视网膜脱离、青光眼、脉络膜新生血管膜等疾病相关^[43]。早有大样本研究认为女性天生视轴较短、角膜较陡,导致女性近视比男性进展得慢,而进展速度在青春期8~10岁的年龄段最快,这与女生更倾向于户内活动的行为习惯有关。此外,近视眼会发生巩膜变薄和重建,而雌激素可上调基质金属蛋白酶2的表达,直接改变巩膜。Chen等^[44]认为生成类固醇的酶的基因多态性或许可以解释近视的发展,是由循环性激素增多间接导致的。一项238例高度近视眼(>-6.00D)男女比例平均的研究显示,患者的血清中孕酮水平明显降低,雌二醇和睾酮水平显著增高,因此推测高度近视和睾酮升高有关,无性别差异。

总之,生物学效应是影响疾病的基础,遗传是根本,再加上性激素分泌的不同、特异的状态(女性怀孕、绝经等)和生活习惯等,共同形成了临床上眼病患病的性别差异。

5 展望

性别差异在眼病中的表现越来越突出,已成为一个最新的焦点。对一部分眼病来说,男女体内性激素水平的差异对疾病的发生发展有着显著的影响,很可能是一个关键因素,然而具体机制仍不清楚,需要更多研究探讨。探讨性别差异的原因可以提供理解和治疗疾病的新思路,乃至预防疾病的发生,为眼部提供更好护理。

参考文献

- 1 Hammond CJ, Duncan DD, Snieder H, et al. The heritability of age-related cortical cataract: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(3):601-605
- 2 Koo E, Chang JR, Agron E, et al. Ten-year incidence rates of age-related cataract in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 33. *Ophthalmic Epidemiol* 2013;20(2):71-81
- 3 Zetterberg M, Celojovic D. Gender and cataract - the role of estrogen. *Curr Eye Res* 2015;40(2):176-190
- 4 Richter GM, Torres M, Choudhury F, et al. Risk factors for cortical, nuclear, posterior subcapsular, and mixed lens opacities: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119(3):547-554
- 5 Rius A, Artazcoz L, Guisasaola L, et al. Visual impairment and blindness in Spanish adults geographic inequalities are not explained by age or education. *Ophthalmology* 2014;121(1):408-416
- 6 Lewallen S, Mousa A, Bassett K, et al. Cataract surgical coverage remains lower in women. *Br J Ophthalmol* 2009;93(3):295-298
- 7 Khairallah M, Kahloun R, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in North Africa and the Middle East: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98(5):605-611
- 8 Smirthwaite G, Lundstrom M, Albrecht S, et al. Indication criteria for cataract extraction and gender differences in waiting time. *Acta Ophthalmol* 2014;92(5):432-438
- 9 Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):614-618
- 10 Freeman EE, Munoz B, Schein OD, et al. Hormone replacement therapy and lens opacities: the Salisbury Eye Evaluation project. *Arch Ophthalmol* 2001;119(11):1687-1692
- 11 Kanthan GL, Wang JJ, Burlutsky G, et al. Exogenous oestrogen exposure, female reproductive factors and the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2010;88(7):773-778
- 12 Lindblad BE, Hakansson N, Philipson B, et al. Hormone replacement therapy in relation to risk of cataract extraction: a prospective study of women. *Ophthalmology* 2010;117(3):424-430
- 13 Bigsby RM, Cardenas H, Caperell-Grant A, et al. Protective effects of estrogen in a rat model of age-related cataracts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(16):9328-9332
- 14 Celojovic D, Petersen A, Karlsson JO, et al. Effects of 17beta-estradiol on proliferation, cell viability and intracellular redox status in native human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2011;17:1987-1996
- 15 Beebe DC, Holeykamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. *Ophthalmic Res* 2010;44(3):155-165
- 16 Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714-720
- 17 Wang YX, Xu L, Yang H, et al. Prevalence of glaucoma in North China: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):917-924
- 18 Xu L, You QS, Wang YX, et al. Associations between gender, ocular parameters and diseases: the Beijing Eye study. *Ophthalmic Res* 2011;45(4):197-203
- 19 Song W, Shan L, Cheng F, et al. Prevalence of glaucoma in a rural northern china adult population: a population-based survey in Kailu county, inner Mongolia. *Ophthalmology* 2011;118(10):1982-1988
- 20 Drance S, Anderson DR, Schulzer M, et al. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):699-708
- 21 Wang B, Sakata LM, Friedman DS, et al. Quantitative iris parameters and association with narrow angles. *Ophthalmology* 2010;117(1):11-17
- 22 Hulsman CA, Westendorp IC, Ramrattan RS, et al. Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. *Am J*

- Epidemiol 2001;154(2):138-144
- 23 Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V, *et al.* 17Beta-estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an *in vivo* model of glaucoma. *Mol Pharm* 2013;10(8):3253-3261
- 24 Wang C, Jie C, Dai X. Possible roles of astrocytes in estrogen neuroprotection during cerebral ischemia. *Rev Neurosci* 2014;25(2):255-268
- 25 Zalewski A, Cecchini EL, Deroo BJ. Expression of extracellular matrix components is disrupted in the immature and adult estrogen receptor beta-null mouse ovary. *PLoS One* 2012;7(1):e29937
- 26 Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93(2):120-132
- 27 Pasquale LR, Loomis SJ, Weinreb RN, *et al.* Estrogen pathway polymorphisms in relation to primary open angle glaucoma: an analysis accounting for gender from the United States. *Mol Vis* 2013;19:1471-1481
- 28 Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54(1):1-11
- 29 Fraser JA, Bruce BB, Rucker J, *et al.* Risk factors for idiopathic intracranial hypertension in men: a case-control study. *J Neurol Sci* 2010;290(1):86-89
- 30 Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-oncology* 2012;14(5):v1-v49
- 31 Li X, Zhao J. Intracranial meningiomas of childhood and adolescence: report of 34 cases with follow-up. *Childs Nerv Syst* 2009;25(11):1411-1417
- 32 Claus EB, Calvoceossi L, Bondy ML, *et al.* Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013;118(3):649-656
- 33 Vadivelu S, Sharer L, Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy. *J Neurosurg* 2010;112(5):920-924
- 34 Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(1):109-117
- 35 Shankar SP, Fingert JH, Carelli V, *et al.* Evidence for a novel x-linked modifier locus for leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet* 2008;29(1):17-24
- 36 Usui S, Oveson BC, Lee SY, *et al.* NADPH oxidase plays a central role in cone cell death in retinitis pigmentosa. *J Neurochem* 2009;110(3):1028-1037
- 37 Khayum MA, de Vries EF, Claudemans AW, *et al.* *In vivo* imaging of brain estrogen receptors in rats: a 16alpha-18F-fluoro-17beta-estradiol PET study. *J Nucl Med* 2014;55(3):481-487
- 38 Simpkins JW, Singh M, Brock C, *et al.* Neuroprotection and estrogen receptors. *Neuroendocrinology* 2012;96(2):119-130
- 39 Athanasiou D, Aguila M, Bevilacqua D, *et al.* The cell stress machinery and retinal degeneration. *FEBS Lett* 2013;587(13):2008-2017
- 40 Meng H, Matthaei M, Ramanan N, *et al.* L450W and Q455K Col8a2 knock-in mouse models of Fuchs endothelial corneal dystrophy show distinct phenotypes and evidence for altered autophagy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):1887-1897
- 41 Cotton AM, Chen CY, Lam LL, *et al.* Spread of X-chromosome inactivation into autosomal sequences: role for DNA elements, chromatin features and chromosomal domains. *Hum Mol Genet* 2014;23(5):1211-1223
- 42 Wu H, Luo J, Yu H, *et al.* Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neuronal development, function, and disease. *Neuron* 2014;81(1):103-119
- 43 Pan CW, Cheung CY, Aung T, *et al.* Differential associations of myopia with major age-related eye diseases: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology* 2013;120(2):284-291
- 44 Chen ZT, Wang IJ, Liao YT, *et al.* Polymorphisms in steroidogenesis genes, sex steroid levels, and high myopia in the Taiwanese population. *Mol Vis* 2011;17:2297-2310