

青光眼周边部视神经纤维损伤机制探讨

赵俊宏^{1,2}, 胡海涛², 吕沛霖¹, 乔英¹, 梁厚成¹

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金资助课题 (No. 2005C255)

作者单位: ¹(710002) 中国陕西省西安市, 陕西省眼科研究所 西安市第一医院眼科; ²(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学医学院人体解剖与组织胚胎学系

作者简介: 赵俊宏, 主任医师, 博士, 研究方向: 青光眼、白内障。

通讯作者: 赵俊宏. zjjhh97@126.com

收稿日期: 2013-02-07 修回日期: 2013-04-25

Investigation on the mechanism of peripheral axonal injury in glaucoma

Jun-Hong Zhao^{1,2}, Hai-Tao Hu², Pei-Lin Lü¹, Ying Qiao¹, Hou-Cheng Liang¹

Foundation item: Natural Science Foundation of Shaanxi Province Science and Technology Department, China (No. 2005C255)

¹Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, Shaanxi Ophthalmological Institute, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; ²Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jun-Hong Zhao. Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, Shaanxi Ophthalmological Institute, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. zjjhh97@126.com

Received: 2013-02-07 Accepted: 2013-04-25

Abstract

• **AIM:** To compare the angles of longitudinal section of sclera around optic nerve heads and the never fiber layer changes in healthy adults and patients with glaucoma, and to investigate the mechanism of peripheral retinal axonal injury, with the combined knowledge of biomechanics.

• **METHODS:** The optical nerves and their peripheral tissue specimen in the 12 eyes from health adult donators and 12 eyes from glaucoma patient donators were dyed by Glee's method to compare the angles of longitudinal section of sclera around optic nerve heads (through optic nerve center), and to observe the anatomical features of the peripheral retinal axons.

• **RESULTS:** The mean angle of longitudinal section of sclera around optic nerve in healthy adults was 73.3°, while that in patients with absolute glaucoma was 75.6°.

The difference showed no significance ($t = 1.44$, $P > 0.05$). There was a sharp bend in the course of peripheral optical fiber in healthy adults. However, the optic nerve fiber disappeared completely in patients with glaucoma end stage.

• **CONCLUSION:** The angle between the medial edge and leading edge of sclera (around optic nerve heads) is an acute angle. The optical fiber in glaucoma end stage disappeared completely. The phenomenon may be related to high intraocular pressure, the sclera shape, the shear modulus of sclera and axons, and "axonal bending-injury" mechanism.

• **KEYWORDS:** glaucoma; optic nerve injury; sclera; optical fiber; biomechanics

Citation: Zhao JH, Hu HT, Lü PL, *et al.* Investigation on the mechanism of peripheral axonal injury in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):967-970

摘要

目的: 比较正常人和青光眼患者视盘周围巩膜纵切面形态(经过视神经中轴)以及神经纤维变化, 结合生物力学原理, 探讨青光眼周边部视神经损伤机制。

方法: 对捐献的 12 个正常人眼和 12 个青光眼绝对期患者的视神经及其周围组织标本进行固定、切片、格利染色, 比较视盘周围巩膜纵切面(经过视神经中心)形态, 观察毗邻的周边部视神经纤维走行特点。

结果: 视盘周围巩膜孔的纵切面为一锐角(平均角度为 73.3°), 青光眼绝对期患者残留的视盘周围巩膜纵切面也是锐角(平均角度为 75.6°), 两者差异无显著性($t = 1.44$, $P > 0.05$)。正常人视神经纤维从视网膜到筛板的走行变化急剧, 青光眼绝对期患者该段视神经纤维消失。

结论: 视盘周围的巩膜前缘和内侧缘夹角为锐角。青光眼绝对期视神经纤维消失的原因可能与高眼压和视盘周围巩膜的形态、巩膜和视神经纤维的剪切模量、以及“折曲损伤”机制有关。

关键词: 青光眼; 视神经损伤; 巩膜; 视神经纤维; 生物力学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.05.38

引用: 赵俊宏, 胡海涛, 吕沛霖, 等. 青光眼周边部视神经纤维损伤机制探讨. *国际眼科杂志* 2013;13(5):967-970

0 引言

青光眼是一种不可恢复的致盲眼病,其视功能损害的主要原因是青光眼视神经损害^[1-3]。目前认为青光眼视神经损害主要是由于眼内压增高所致,但是在眼内压增高怎样引起视神经损害的问题上存在着不同的学说。缺血学说认为眼内压增高影响血液供应,从而导致视神经萎缩;机械压迫学说^[4]认为在眼内压增高时,有两种力作用于筛板,一种力由球内向球外推挤,压迫筛板各层板片使其以弓形向外凸出,另一种力使巩膜壁扩张,视神经入口处的巩膜边缘向四周移位,牵引附着于该处的筛板板片。两种力的作用结果使筛板板片挤紧扭曲,压迫筛板片间的血管和筛板管内的视神经纤维,使神经纤维的轴浆流受阻,损害视神经轴突和节细胞,引起视野损害和青光眼杯形成。梁厚成^[5]提出青光眼视神经纤维“折曲损伤”机制,认为周边部视神经纤维由视网膜进入视神经筛板区需要经过视盘周巩膜的垂直弯曲,在拐弯处容易形成折曲损伤,阻断轴浆流,从而引起节细胞损伤和视杯扩大。目前,青光眼视神经纤维损伤的机制仍然是该领域研究的难点和热点^[6,7],视盘(包括筛板)被认为是视神经纤维损伤的主要部位。本文从视盘周围巩膜边缘形态的特点以及毗邻的视神经纤维走行特点出发,结合生物力学原理探讨青光眼周边部轴突损伤的机制。

1 对象和方法

1.1 对象 选择近年来收集的、因为青光眼绝对期摘除的眼球12眼,其中慢性闭角型青光眼5眼,开角型青光眼5眼,外伤性青光眼2眼,手术前眼底检查发现视杯/视盘之比(C/D)为0.9~1.0。选择捐献的正常人眼球12眼。

1.2 方法 标本制作和Glees染色:选择捐献的正常人眼球标本和青光眼(绝对期)患者眼球标本,取材后,平行于眼球赤道部并且向后约4mm处全层切开眼球壁,将眼球后半部分(包括视神经)投入20g/L甲醛溶液固定48h,手术显微镜下,垂直于视盘平面并且通过视神经轴中心,将视神经及眼球壁切成两半,石蜡包埋;作平行于上述切面的石蜡切片,厚度为8 μ m。切片经过脱蜡至纯乙醇、蒸馏水洗。然后将切片放入预温至37 $^{\circ}$ C的200g/L硝酸银液内作用30min。用配制的40g/L甲醛溶液洗去银溶液,注以新鲜的40g/L甲醛溶液10~15min。用Glees银液(双氮化硝酸银)洗去甲醛溶液,再注以新液作用30s,倾去银溶液,然后再用40g/L甲醛溶液洗数次。用新的40g/L甲醛溶液还原1min。双蒸馏水洗后,用50g/L次亚硫酸钠作用1~2min。最后用自来水洗,乙醇脱水,透明,封固,显微镜观察。显微镜下,对正常人及青光眼患者视乳头周围巩膜前缘纵切面(经过视神经中轴)切片进行照相,照片的宽和长同比例放大或缩小。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计学软件包,应用两个样本均数比较的t检验对正常人组和青光眼组视盘周围巩膜纵切面角度值进行统计分析。 $P < 0.05$ 差异有显著性统计学意义。

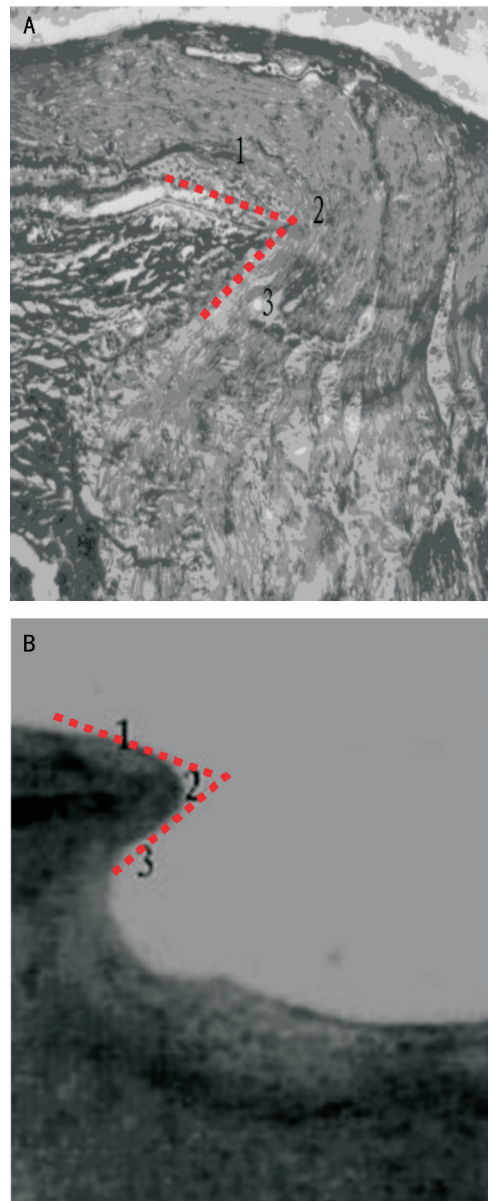


图1 正常人与青光眼患者视神经纵切面图(Glees染色 $\times 200$) 虚线表示巩膜尖夹角,1,2,3分别指相应巩膜的位置 A:正常人眼视神经纵切面(颞侧);B:青光眼绝对期眼视神经纵切面(颞侧)。

表1 正常人与青光眼患者视盘周围巩膜纵切面角度(颞侧/鼻侧)度

标本	正常人眼	青光眼
1	72/80	73/76
2	74/76	74/75
3	64/74	78/75
4	68/76	74/79
5	82/80	73/77
6	68/64	77/80
7	72/74	73/76
8	80/78	74/75
9	72/77	74/78
10	73/77	72/77
11	68/72	76/77
12	70/74	73/80
均值	73.3 \pm 6.8	75.6 \pm 7.2

2 结果

2.1 正常人周边部视神经纤维的走行 神经纤维经过视盘周巩膜孔时走行变化急剧、绕着巩膜孔的锐角拐了一个弯后进入视神经管,然后继续向后延伸(图 1A)。青光眼绝对期标本从视网膜到筛板前的神经纤维消失,筛板后的神经组织未见明显萎缩(图 1B)。

2.2 正常人与青光眼患者视神经纵切面巩膜夹角测量

经过视神经中轴的视盘周围巩膜纵切面照片显示,巩膜孔入口处由前向后有前缘和内侧缘两个边,两边形成一个夹角,呈楔形外观。用角度尺分别测量正常人与青光眼患者的夹角值(包括颞侧和鼻侧,表 1)。正常人眼视盘周围巩膜孔入口处前缘与内侧缘夹角均值为 $73.3^\circ \pm 6.8^\circ$,青光眼患者的夹角均值 $75.6^\circ \pm 7.2^\circ$,作两个样本均数比较的 t 检验, $t=1.44, P>0.05$, 差异无显著性。这说明青光眼绝对期患者与正常人眼的视盘周边巩膜形态变化不大。

3 讨论

本文对正常人眼和青光眼的视神经纤维及其周围巩膜标本进行 Glee's 染色,并且检测了两者的视盘周围巩膜前缘与内侧缘的夹角,结果提示,青光眼患者视盘周围巩膜前缘与内侧缘的夹角为 $75.6^\circ \pm 6.8^\circ$,正常人相应的夹角为 $73.3^\circ \pm 7.2^\circ$,两组比较差异没有显著性($P>0.05$)。这不仅说明了巩膜缘纵切面是锐角而不是人们通常认为的直角,也说明经过长期的高眼压的作用,青光眼患者视盘周巩膜孔边缘纵切面形态变化不大。同时提示,正常人视网膜神经纤维经过视神经孔时,拐了一个大约 106.3° ($73.3^\circ \sim 180^\circ$) 的急弯后进入视神经管,然后继续向后延伸。但是青光眼绝对期视神经纤维已经完全消失,消失的原因是什么呢?

大多数学者认为,青光眼视神经损伤的位置就在视盘处(包括筛板)。生物力学认为^[8],当物体受到外力的时候,可以引起物体内部组织之间的相互作用。青光眼绝对期患者周边部视神经纤维消失的病理过程,可以理解在异常增高的眼内压(即外力)作用下,视神经纤维与巩膜之间出现相互作用的内力和变形,使巩膜尖处的轴突折曲、狭窄、轴浆流阻滞引起的^[5]。现从巩膜、筛板和轴突的组织特点、生物力学理论等方面来诠释。Wu 等^[9]报道了在同一应力水平下,视网膜、脉络膜和巩膜的剪切模量之比,依次一个比一个高一个数量级,即: $E_r:E_c:E_s=1:10:100$ 。也就是说,视网膜的剪切模量与巩膜的剪切模量之比为 $1:100$ 。因为视网膜神经纤维(一层)只是视网膜(包括十层组织)的一部分,其厚度大约占视网膜厚度的 $1/6$ ^[10],假设剪切模量与视网膜厚度成正比,可以推测视神经纤维的剪切模量大约是视网膜的 $1/6$;这样换算一下,可以认为视神经纤维的剪切模量(刚性)要远远小于巩膜的剪切模量。从组织学分析,这可能是由于巩膜组织主要由胶原纤维和弹性纤维组成。胶原纤维是决定组织力学性质的主要成分,其弹性模量约为 10^6 kPa。视神经纤维主要是由轴膜和轴质构成,轴

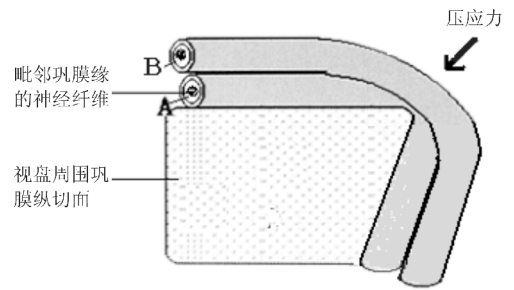


图 2 青光眼视神经纤维折曲损伤机制示意图 视盘周围巩膜缘的锐角以及在压应力的作用下毗邻的周边部视神经纤维折曲、狭窄的位置和形态。

膜为双层结构,由细胞膜形成。轴质内有轴浆流动。轴突的组成成分中没有胶原纤维和弹性纤维,因而两者的剪切模量差异很大。另外,因为符合生物组织三线段的应力-应变曲线,巩膜在低受力状态时表现为弹性,随应变增加而迅速表现出刚性^[11]。也就是说在异常的高眼压条件下,巩膜的刚性可能会变得更大。这说明在相同的高眼压(压应力)作用下,视神经纤维比其毗邻的巩膜组织更容易产生变形。

生物力学中把材料的局部区域发生应力增高的现象称为“应力集中”现象^[8]。“应力集中”通常出现在有刚性材料约束处,或者形状急剧变化的地方,如缺口、孔洞、沟槽等。相对于视神经纤维来说,巩膜是刚性很高的组织,另外,因为巩膜切面是锐角,巩膜尖处是形状变化比较急剧的地方,在眼压增高的情况下,毗邻巩膜尖处的视神经纤维会受到巩膜的刚性约束,出现“应力集中”现象,也就是加大的约束反力。所以对于视盘最周边的神经纤维来说,毗邻巩膜尖处的神经纤维最容易首先发生形变(弹性形变或者塑性形变)、最容易首先受到损伤。对于所有周边部纤维来说,越靠近巩膜边缘的神经纤维,越容易发生形变。形变的形式为神经纤维轴膜的折曲、狭窄,最后完全阻塞^[7](图 2)。

既然最周边的视神经纤维在视盘周巩膜最尖处受力最大、最容易变形和损伤,那么,视神经纤维是如何损伤的? 我们可以用生物力学中的弹性限度理论来解释最周边的一根神经纤维管径变窄和阻滞过程。假设一个青光眼患者早期的昼夜眼压在 $15 \sim 40$ mmHg 之间波动、并且眼压为 15 mmHg 的条件下,毗邻视盘周巩膜尖处的视神经纤维的管径直径为 $1D$ 。当眼压升至 30 mmHg 时,巩膜与神经纤维的相互作用力(压应力)也相应增大,神经纤维在巩膜尖处的压应力最大,因而该处的管径变窄为 $0.5D$ (弹性形变)。当眼压恢复为 15 mmHg 时,由于该轴突管径的形变是在其弹性限度以内,因而管径可以恢复至 $1D$ 。但是,当眼压由 15 mmHg 升高为 40 mmHg 时,轴突在增大的压应力作用下,管径再次被压缩、变为 $0.3D$ (塑性形变)。随后,当眼压再次恢复为 15 mmHg 时,由于该次形变超过了轴突本身的弹性限度、属于塑性形变,因而轴突管径不能再次恢复到 $1D$,而是变为 $0.6D$,也就是

说这时的管径实际上已经被压缩了0.4D。随着病情进展,当眼压再次增加到40mmHg时,上述管径再次被压缩0.4D,因而变为0.2D,如此反复压缩,管腔将被完全压缩、变为0D,轴浆流这时被完全阻断。进而引起相应的神经纤维溃变、坏死、溶解消失,也导致相应的节细胞营养失衡而产生节细胞凋亡,相应的周边视野缩小。之后,眼内压的作用使内侧神经纤维向外侧移动,填补因损害而消失的外侧神经纤维遗留的空间,然后再在同样的部位被损伤,如此直至该筛束内的神经纤维束消失。总之,这种损伤实际上是因为巩膜缘刚性大不容易变形,视神经纤维刚性小容易变形和曲折,因而最先变形的是靠近巩膜缘的神经纤维,因而出现了周边视神经纤维的“折曲损伤”。近年来,有作者关注到巩膜硬度随着眼压增加而增加,对神经纤维的损害更大也是这个道理^[12]。这就好像一百个运动员要一起挤过一扇小门,最先受伤的不是中间的人而是靠近门框边的人。并且,如果门框边是直角和门框边是锐角的两种情况相比,后者更容易损伤靠近门框边的运动员。这种损伤机制可以解释青光眼周边视野的损伤规律^[5],反映了周边部轴突损伤的机制。

众所周知,关于青光眼视神经损害发病机制的理论,一直存在争论。缺血学说认为,在眼内压增高时,浅层视网膜受压较重,血流即偏向深部而使浅层毛细血管层缺血,于是视乳头血供也减少,引起视神经纤维损伤性萎缩。机械压迫学说^[4]认为眼压增高时,使神经纤维的轴浆流受阻,形成青光眼杯。这两种学说对青光神经纤

维损伤与视野损害的对应性阐述尚不明确。“折曲损伤”机制能够解释周边部视神经损伤过程,并且能够解释视神经纤维损伤与青光视野损害的对应关系。当然,该机制的实质也属于一种机械性损伤,但与现有的机械压迫学说有所不同,今后还需要更进一步的研究证实。

参考文献

- 1 汪俊,崔巍. 我国原发性青光眼流行病学研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(4):667-670
- 2 Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(6):702-719
- 3 Rodriguez - Muela N, Boya P. Axonal damage, autophagy and neuronal survival. *Autophagy* 2012;8(2):286-288
- 4 Quigley HA, Addicks EM, Green WR, et al. Optic nerve damage in human glaucoma II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99(4):635-649
- 5 梁厚成. 开角型青光眼视神经损害的发生机制. 第四军医大学学报 1999;20(8):732-735
- 6 葛坚. 青光眼的研究进展和发展趋势. 中华眼科杂志 2000;36(3):192-196
- 7 杜兆江,严宏,朱宝义. 青光眼发病机制 CAI 课件的制作及教学应用. 国际眼科杂志 2012;12(8):1563-1565
- 8 姜宗来,樊瑜波. 生物力学. 北京:科学出版社 2010:1-60
- 9 Wu WZ, Peter WH, Hammer ME. Basic mechanical properties of retina in simple elongation. *J Biomech Eng* 1987;109(1):65-67
- 10 王海林,卢丽,陶军,等. 眼科解剖学图谱. 辽宁:辽宁科学技术出版社 2003:151-176
- 11 葛坚,孙兴怀,王宁利. 青光眼. 北京:科学出版社 2000:26-36
- 12 Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5656-5669