



急性高眼压下猫眼视乳头形态变化

王守欣^{1,2},孙伟健³,张昆亚^{1,2},刘志成^{1,2},钱秀清^{1,2}

1.首都医科大学生物医学工程学院,北京100069;2.临床生物力学应用基础研究北京市重点实验室,北京100069;3.首都医科大学附属北京儿童医院,北京100045

【摘要】目的:研究随着眼压增高,视乳头各形态学参数的变化趋势,以及视乳头形态学参数对压力的敏感性。**方法:**①选择12只健康家猫,排除各种眼疾,利用光学相干断层扫描成像技术获得正常眼压下猫视乳头形态学参数;②通过前房灌注的方法制造急性高眼压动物模型,利用光学相干断层扫描成像技术获得在40、60、80 mmHg眼压下猫视乳头形态学参数;③利用均值和标准差分析随着眼压增高,视乳头各形态学参数的变化趋势,利用Spearman相关性分析视乳头形态学参数对压力的敏感性。**结果与结论:**Bruch膜开口距离与筛板深度对压力的敏感性最强,随着眼压的升高,Bruch膜开口距离逐渐增大,筛板深度逐渐减小。Bruch膜开口距离变大与筛板深度变浅对研究青光眼病程的发展有一定的指导意义。

【关键词】猫;高眼压;动物模型;视乳头;形态学参数

【中图分类号】R775.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)04-0399-05

Morphological changes of the optic nerve head in cats with acute high intraocular pressure: a study with optical coherence tomography

WANG Shouxin^{1,2}, SUN Weijian³, ZHANG Kunya^{1,2}, LIU Zhicheng^{1,2}, QIAN Xiuqing^{1,2}

1. School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Beijing Key Laboratory of Fundamental Research on Biomechanics in Clinical Application, Beijing 100069, China; 3. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Abstract: Objective To study the changes in the morphological parameters of the optic nerve head (ONH) and the sensitivity of these parameters to pressure in cats with acute high intraocular pressure. Methods Twelve healthy cats without eye diseases examined for baseline morphological parameters of the ONH using optical coherence tomography. After the baseline examinations, acute high intraocular pressure was induced in the cats by anterior chamber perfusion, and the changes in the morphological parameters of the ONH in response to intraocular pressures of 40, 60, 80 mmHg were recorded using optical coherence tomography to analyze the variation pattern of these parameters. The sensitivity of the morphological parameters of the ONH to the intraocular pressure changes were analyzed using Spearman correlation analysis. Results and conclusion With the increase of intraocular pressure, the Bruch's membrane opening increased progressively and the depth of the lamina cribrosa decreased gradually. The Bruch's membrane opening and lamina cribrosa depth were the most sensitive to intraocular pressure changes. The changes in the Bruch's membrane opening and lamina cribrosa depth in acute high intraocular pressure provide evidence for studying the development of the disease course of glaucoma.

Keywords: cat; high intraocular pressure; animal model; optic nerve head; morphological parameter

前言

青光眼引起的视功能损伤是不可逆的,其他疾

【收稿日期】2017-01-20

【基金项目】国家自然科学基金(31670964,31570952);北京自然科学基金(7142024)

【作者简介】王守欣,女,在读硕士,主要从事眼生物力学方面的研究,
E-mail:ccmu_wangshouxin@163.com

【通信作者】钱秀清,博士,副教授,E-mail:qianxq@ccmu.edu.cn

病也会伴有青光眼,如脑三叉神经血管瘤病Ⅱ型,单纯面部血管畸形,无颅内病变,伴有青光眼^[1]。青光眼是全球第一大不可修复致盲眼疾,以视乳头凹陷进行性扩大及视野缺损进行性加重为主要特点^[2]。青光眼的发病机制尚不清楚,目前公认的损伤机制有机械学说和缺血学说。机械学说认为主要是眼压的病理性升高导致视乳头处筛板区发生变形,使视神经轴浆运输发生阻断,进而影响视网膜神经节细

胞的代谢活动^[3],最终导致视网膜神经节细胞丢失甚至死亡,以致患者的视野逐渐丧失。因此,高眼压在青光眼损伤机制中的作用不容忽视。

临床治疗发现降眼压是目前为止唯一有效控制青光眼发展的重要手段^[4]。一般来说,眼压只要控制在目标眼压以下,就能防止视神经的进一步损伤,然而实践发现有些患者即使眼压控制在目标眼压以下,视神经损伤仍在进展,因此青光眼病程的发展与眼压波动有关。研究发现患者的眼压波动往往比正常人要大。Costa等^[5]对27例原发性开角型青光眼患者进行24 h眼压监测,发现在所有测量的时间点中,原发性开角型青光眼患者的眼压与正常人相比有明显增高,且24 h眼压波动范围也比正常人要大^[6]。也有研究发现眼压峰值多出现在凌晨,而白天的眼压波动不明显^[7]。眼压波动将导致视乳头形态变化,同时,视网膜神经节细胞的丢失早于视野缺失,而视乳头形态的改变也早于视野缺失^[8-9]。因此,研究视乳头形态变化可以预测青光眼的病程发展。

研究视乳头形态结构变化有很多方法,如X射线摄影、激光多普勒测速仪、共焦激光断层扫描和组织冷冻切片^[10-13]等。近来,光学相干断层扫描仪(Optical Coherence Tomography,OCT)拍摄的图像已经可以清晰地看到视乳头深层结构,越来越多的学者利用OCT研究视乳头形态变化。Strouthidis等^[14]用9只成年恒河猴研究慢性眼压升高下视乳头的结构变化,探测到Bruch膜开口(Bruch's Membrane Opening,BMO)和筛板前表面均向后移位。随后,他们研究了急性高眼压不见眼压的结构变化,发现筛板前表面深度与周边Bruch膜有显著性相关^[15]。Jiang等^[16]通过对青光眼患者的研究,和暗室激发试验前后视乳头形态的变化的测量,发现眼压的升高与视杯变宽、视杯变深、筛板变薄显著相关。

因此,本文建立急性高眼压动物模型,分析不同眼压下视乳头形状参数的变化,获得视乳头形态学参数对压力的敏感性,提示青光眼患者病情的发展情况,为更好地制定目标眼压奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康成年家猫12只,体质量1.5~2.5 kg,排除各种眼疾。饲养条件为室温20~25 ℃,统一以猫饲料喂养。所有动物由首都医科大学动物实验部提供,实验过程中对动物的处理方法符合动物伦理学要求。

1.2 实验材料

846麻醉剂;苏醒剂;盐酸美卡因;生理盐水;留

置针;三通管;吊瓶;散瞳药(复方托吡卡胺滴眼液)。

1.3 实验设备

OCT(3D OCT-1000 Mark II,Topcon Corporation, Japan),轴向分辨率可达10 μm,纵向分辨率可达5 μm,采用脉络膜模式,可对视乳头深部结构清晰成像。采用连续平行断层扫描,对视乳头区域的正方形面积内进行成像,在视乳头表面(6.0×6.0×2.3) mm³的区域内获得512×128×650像素(插值后)的三维体矩阵。实验设备还包括了微量注射泵(PHD22/2 000, Harvard Apparatus, America)、压力传感器、装有Powerlab软件的笔记本电脑。

1.4 实验测试平台设计

设计并搭建测试平台,将三通管的三端分别连接吊瓶、微量注射泵和滞留针的一端。滞留针的另一端与压力传感器相连;压力传感器与笔记本电脑相连,以便利用Powerlab软件实时读取压力值(图1)。

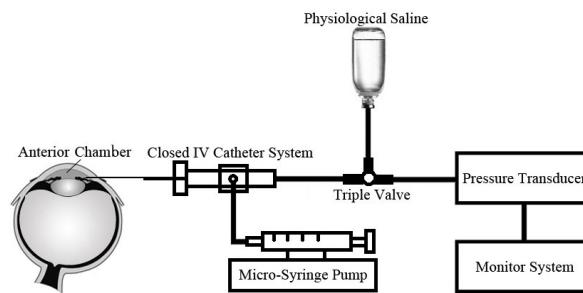


图1 实验平台图示

Fig.1 Illustration of the experimental platform

1.5 实验方法

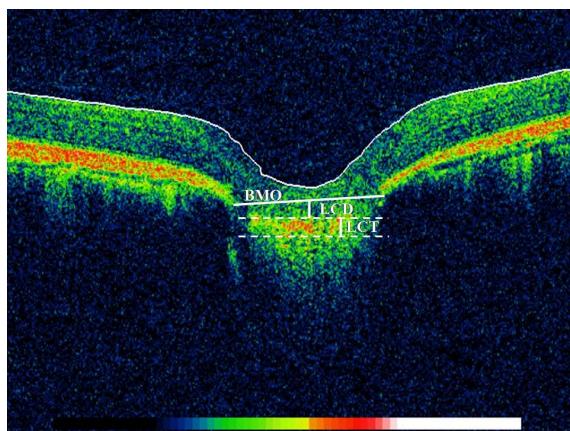
(1)首先连接各种实验设备(图1)。(2)利用Powerlab软件进行压力调零。调零过程中,压力传感器与留滞针和实验时猫眼所在位置处于同一水平位置,以固定加压前后猫眼眼压为零的位置。(3)用846麻醉剂对实验猫进行麻醉(0.35 mL/kg),散瞳,然后用OCT对正常情况下的实验眼进行扫描;结束后将其固定,同时眼球表面滴入局部眼表麻醉剂(盐酸美卡因)减少实验猫的疼痛。将留滞针扎入猫眼前房,利用Powerlab软件测量猫眼正常眼压。(4)将三通管连接微量注射泵与吊瓶的两端接通,调节吊瓶高度,直至Powerlab软件显示为5.3 kPa为止。再将三通管连接微量注射泵与留滞针的两端接通,用微量注射泵(速率10 μL/min)向猫眼前房注射生理盐水,由Powerlab软件读取眼压值,直至眼压值为40 mmHg,然后停止加压,将三通管转为吊瓶与留滞针相连的状态,以便维持眼压,并进行OCT扫描。之后按照上



述步骤, 分别在 60 mmHg 和 80 mmHg 的压力下进行上述实验。(5)实验结束后, 待猫自然清醒后将其放回动物部。

1.6 测量方法

OCT 扫描时采用以视乳头为中心的平行扫描模式, 每次至少扫描 5 次, 选出图像质量最高的一组。以最中间的图像为标准, 利用软件自带的测量功能记录下 Bruch 膜开口距离 BMO、筛板厚度 LCT 和筛板深度 LCD(图 2)。Bruch 膜开口距离 BMO 指 Bruch 膜两个终端之间的距离; 筛板厚度 LCT 指筛板前后界之间的垂直距离; 筛板深度 LCD 指 BMO 中点到筛板前界的垂直距离。



BMO: Bruch's membrane opening; LCD: Lamina cribrosa depth; LCT: Lamina cribrosa thickness; ONH: Optic nerve head; OCT: Optical coherence tomography

图2 利用 OCT 自带软件测量的视乳头参数

Fig.2 Parameters of the ONH measured by OCT built-in software

根据 OCT 出示视乳头各参数值, 可以得到视盘面积 DA、视杯面积 CA、Rim 环面积 RA、视杯体积 CV、Rim 环体积 RV、杯盘比 C/D、横向杯盘比 LineaC/D、纵向视盘半径 VD.D 和横向视盘半径 HD.D(图 3)。

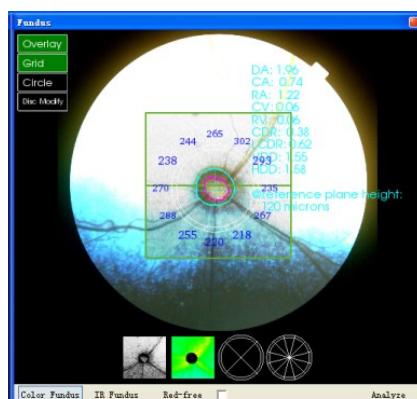


图3 OCT 给出视乳头参数

Fig.3 ONH parameters calculated by OCT

1.7 统计学分析

统计学分析使用 SPSS 软件。猫视乳头形态参数在基线眼压和 40、60、80 mmHg 的眼压用均数±标准差表示。对于每一只猫的视乳头形态学参数在基线眼压和 40、60、80 mmHg 的眼压下作 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 说明二者有统计学意义。

2 结 果

本研究对 12 只健康家猫在基线眼压和 40、60、80 mmHg 的压力下进行了视乳头形态结构的测量。表 1 在是不同压力下, 各视乳头形态学参数的均数和标准差, 可以看出随着眼压升高, 筛板厚度 LCT、筛板深度 LCD、Rim 环面积 RA 逐渐减小, Bruch 膜开口距离 BMO、视盘面积 DA、视杯面积 CA、杯盘比 CDR、横向杯盘比 LCDR、纵向视盘半径 VD.D、横向视盘半径 HD.D 逐渐增大, 视杯体积 CV、Rim 环体积 RV 变化规律不明显。

为了分析视乳头形态学参数对压力的敏感性, 我们作了不同压力下视乳头参数与基线压力下视乳头参数的相关性分析, 如表 2。Bruch 膜开口距离 BMO 与筛板深度 LCD 对压力敏感性最强, 与 40、60 和 80 mmHg 的眼压均有统计学意义; 视盘面积 DA 与纵向视盘半径 VD.D 对 40 mmHg 压力较为敏感, 筛板厚度 LCT 与视杯体积 CV 对 60 mmHg 压力较为敏感; 其他参数如视盘面积 DA、视杯面积 CA、Rim 环面积 RA、Rim 环体积 RV、杯盘比 CDR、横向杯盘比 LCDR、横向视盘半径 HD.D 均对压力不敏感。

3 讨 论

本研究发现 Bruch 膜开口距离 BMO 与筛板深度 LCD 对压力敏感性最强, 随着眼压的增高, Bruch 膜开口距离 BMO 逐渐变大, 筛板深度 LCD 逐渐变小。从生物力学的角度出发, 可能是视乳头本身, 也有可能是周边巩膜管(视神经纤维汇集并穿过巩膜管巩膜筛板)对压力进行响应, 因此筛板 LC 的变形有两种可能:(1)压力作用在视乳头上表面, 筛板 LC 前表面接触到压力, 在压力的作用下筛板 LC 自然向后移动^[17];(2)压力作用在周边巩膜管上, 使巩膜管扩大, 在带动作用下, 筛板 LC 向前移动。Pazos 等^[18]以挪威棕兔眼作为实验对象, 研究高眼压下早期视乳头结构变化, 发现在压力作用下 Bruch 膜开口有显著扩大。Bellezza 等^[19]研究 8 只正常猴眼的前筛板表面在压力作用下的形态变化, 发现巩膜管扩大、筛板变薄, 相应的筛板前表面上移。Sigal 等^[20]利用三维矢量图分析压力作用下视乳头的变形情况, 巩膜



表1 不同眼压下视乳头形态参数

Tab.1 Morphological parameters of the ONH in cats with different intraocular pressures

Parameter	Baseline pressure	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
BMO/ μm	1 453.08±108.93	1 457.75±115.71	1 460.67±114.47	1 463.92±154.53
LCT/ μm	116.83±17.71	112.83±13.89	105.92±8.03	98.17±7.07
LCD/ μm	112.42±28.28	108.83±35.49	105.25±24.47	103.83±31.57
DA/ mm^2	1.78±0.21	1.91±0.31	1.95±0.31	2.02±0.32
CA/ mm^2	0.87±0.33	1.20±0.54	1.28±0.52	1.47±0.40
RA/ mm^2	0.91±0.27	0.71±0.29	0.67±0.36	0.55±0.16
CV/ mm^3	0.07±0.06	0.07±0.05	0.09±0.04	0.07±0.04
RV/ mm^3	0.22±0.46	0.09±0.06	0.13±0.13	0.16±0.14
CDR	0.48±0.17	0.61±0.21	0.64±0.22	0.72±0.11
LCDR	0.69±0.13	0.77±0.14	0.78±0.16	0.83±0.09
VD.D/mm	1.49±0.09	1.53±0.14	1.56±0.13	1.58±0.14
HD.D/mm	1.53±0.11	1.58±0.14	1.59±0.13	1.60±0.13

DA: Disc area; CA: Cup area; RA: Rim area; CV: Cup volume; RV: Rim volume; CDR: Cup disc diameter ratio; LCDR: Linear cup disc diameter ratio; VD.D: Vertical disc diameter; HD.D: Horizontal disc diameter

表2 不同压力下视乳头参数与基线压力下视乳头参数的相关性

Tab.2 Correlation between the parameters of the ONH in cats with baseline and high intraocular pressures

Parameter	40 mmHg		60 mmHg		80 mmHg	
	r value	P value	r value	P value	r value	P value
BMO	0.725**	0.004	0.769**	0.002	0.517*	0.042
LCT	0.432	0.080	0.537*	0.036	0.373	0.116
LCD	0.767**	0.002	0.760**	0.002	0.860**	0.000
DA	0.623*	0.015	0.396	0.101	0.319	0.156
CA	0.451	0.071	0.000	0.500	0.463	0.065
RA	0.105	0.372	0.287	0.183	0.309	0.164
CV	0.455	0.069	0.696**	0.006	0.371	0.118
RV	0.256	0.211	0.103	0.375	0.057	0.430
CDR	0.137	0.336	0.139	0.334	0.312	0.162
LCDR	0.109	0.368	0.146	0.326	0.238	0.228
VD.D	0.700**	0.006	0.460	0.066	0.477	0.059
HD.D	0.480	0.057	0.389	0.106	0.210	0.256

* P<0.05; ** P<0.01.

管向左右两端移动, 巩膜牵扯筛板LC向两侧移动, 导致LC有轻微向前移动的趋势。这样的结论可能是由于视杯深度比视杯宽度小, 导致巩膜管对压力的响应要大于筛板LC上表面对压力的响应。

另外, 本研究发现筛板深度LCD、视杯面积CA、视杯体积CV和纵向视盘半径VD.D与眼压也有相关性。众多学者研究筛板LC在青光眼发展过程中的厚度变化, 均得出LCT变薄的趋势^[21-22], 从表1中也





可以看出筛板LC随着眼压增高逐渐变薄。Fatehee等^[23]研究了急性高眼压下猪眼视乳头结构,实验加压从0~48 mmHg,发现视杯横截面积随之增加。视杯面积CA增大,视杯体积CV也会相应的增大,这也与我们的结论相一致。其中对于视盘半径VD.D这个参数,虽然没有明确证明与眼压相关,但是Park等^[24]认为在疑似患者中横向视盘半径HD.D/纵向视盘半径VD.D变化很大,却在青光眼患者中变化较小,间接证明纵向视盘半径VD.D仍是一个可以参考的指标。

本研究中,我们分析了视乳头形态参数对压力的敏感性,以及随着眼压的升高视乳头形态参数的变化趋势,发现Bruch膜开口距离BMO和筛板深度LCD可能是青光眼病程发展的重要指标。当患者进行复查时,如果Bruch膜开口距离BMO增大,筛板深度LCD减小,则预示着眼压波动可能已经开始影响视乳头结构变化,进一步将会对视野造成损伤,视野的丢失过程是不可逆转的,因此,视乳头形态变化的预测是青光眼早期诊断及病程发展的关键。

【参考文献】

- [1] 吴洁, 花放, 王晓华, 等. Sturge-Weber综合征的临床及影像学特点分析(附8例报道)[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(10): 1026-1031.
WU J, HUA F, WANG X H, et al. Clinical and radiological features in Sturge-Weber syndrome: an analysis of 8 cases[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2016, 15(10): 1026-1031.
- [2] 高伟, 杨呈童, 张诗瑶, 等. 猫视乳头三维模型重建及有限元分析[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(18): 2717-2724.
GAO W, YANG Y T, ZHANG S Y, et al. Three-dimensional reconstruction and finite element analysis of the optic nerve head of a cat[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2016, 20(18): 2717-2724.
- [3] CALANDRELLA N, SCARSELLA G, PESCOLOLIDO N, et al. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 301(1-2): 155-163.
- [4] DOWNS J C, ROBERTS M D, SIGAL I A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism[J]. Exp Eye Res, 2011, 93(2): 133-140.
- [5] COSTA V P, JIMENEZ R J, CARRASCO F G, et al. Twenty-four-hour ocular perfusion pressure in primary open-angle glaucoma[J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(10): 1291-1294.
- [6] WOZNIAK K, KÖLLER A U, SPÖRL E, et al. Intraocular pressure measurement during the day and night for glaucoma patients and normal controls using Goldmann and Perkins applanation tonometry [J]. Ophthalmologe, 2006, 103(12): 1027-1031.
- [7] APTEL F, LESOIN A, CHIQUET C A, et al. Long-term reproducibility of diurnal intraocular pressure patterns in patients with glaucoma[J]. Ophthalmology, 2014, 121(10): 1998-2003.
- [8] BELLEZZA A J, HART R T, BURGOYNE C F. The optic nerve head as a biomechanical structure: initial finite element modeling[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(10): 2991-3000.
- [9] BELLEZZA A J, RINTALAN C J, THOMPSON H W, et al. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44 (2): 623-637.
- [10] MORGAN W H, CHAUHAN B C, YU D Y, et al. Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(10): 3236-3242.
- [11] SIGAL I A, FLANAGAN J G, TERTINEGG I, et al. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2009, 8(2): 85-98.
- [12] TAMAKI Y, ARAIE M, FUKAYA Y, et al. Validation of scanning laser Doppler flowmetry for retinal blood flow measurements in animal models[J]. Curr Eye Res, 2002, 24(5): 332-340.
- [13] YAN D B, COLOMA F M, METHEETRAIRUT A, et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure [J]. Br J Ophthalmol, 1994, 78(8): 643-648.
- [14] STROUTHIDIS N G, FORTUNE B, YANG H L, et al. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(3): 1206-1219.
- [15] STROUTHIDIS N G, FORTUNE B, YANG H L, et al. Effect of acute intraocular pressure elevation on the monkey optic nerve head as detected by spectral domain optical coherence tomography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(13): 9431-9437.
- [16] JIANG R, XU L, LIU X E, et al. Optic nerve head changes after short-term intraocular pressure elevation in acute primary angle-closure suspects[J]. Ophthalmology, 2015, 122(4): 730-737.
- [17] WU Z H, XU G H, WEINREB R N, et al. Optic nerve head deformation in glaucoma a prospective analysis of optic nerve head surface and lamina cribrosa surface displacement[J]. Ophthalmology, 2015, 122(7): 1317-1329.
- [18] PAZOS M, YANG H L, GARDINER S K, et al. Expansions of the neurovascular scleral canal and contained optic nerve occur early in the hypertonic saline rat experimental glaucoma model[J]. Exp Eye Res, 2016, 145: 173-186.
- [19] BELLEZZA A J, RINTALAN C J, THOMPSON H W, et al. Anterior scleral canal geometry in pressurized (IOP 10) and non-pressurised (IOP 0) normal monkey eyes[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(10): 1284-1290.
- [20] SIGAL I A, FLANAGAN J G, TERTINEGG I, et al. 3D morphometry of the human optic nerve head[J]. Exp Eye Res, 2010, 90(1): 70-80.
- [21] KIM M, BOJIKIAN K D, SLABAUGH M A, et al. Lamina depth and thickness correlate with glaucoma severity[J]. Indian J Ophthalmol, 2016, 64(5): 358-363.
- [22] LI L, BIAN A L, CHENG G W, et al. Analysis of morphologic changes of lamina cribrosa in primary open angle glaucoma using enhanced depth imaging optical coherence tomography[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2016, 52(6): 422-428.
- [23] FATEHEE N, YU P, MORGAN W, et al. The impact of acutely elevated intraocular pressure on the porcine optic nerve head [J]. Invest Ophth Vis Sci, 2011, 52(9): 6192-6198.
- [24] PARK H Y, KIM S E, PARK C K. Optic disc change during childhood myopic shift: comparison between eyes with an enlarged cup-to-disc ratio and childhood glaucoma compared to normal myopic eyes[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131781.

(编辑:谭斯允)