维普资讯 http://www.cqvip.com

97-100 类固醇性高眼压、青光眼、发病机制

文章编号：0253-3626（2000）01-0097-04

39

类固醇性高眼压及青光眼发病机制的研究

刘朝晖 综述 游世平 审校
（重庆医科大学临床学院眼科 400016）

R775.02

中国图书分类法分类号：R 775.9 文献标识码：A 收稿日期：1998-11-25

正

类固醇药物在临床上应用广泛。全身或局部使用，均可引起高眼压[1]；若被忽视而造成永久性的视乳头和视野损害，则称为类固醇性青光眼。类固醇药物可使兔子、猫、狗、灵长类动物及人类眼压升高，改变房水外流阻力，且常与原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)有联系[2]。自Froncois[3]1954年报道第一例类固醇性青光眼以来，各国学者做了大量研究，提出用药后小梁网形态和生化改变使房水外流阻力增加而引起眼压升高[2]。现又发现皮质类固醇中某些种类可降低眼压，对其机制研究有一定意义。最近，随着分子遗传学的发展，有望对类固醇性高眼压及青光眼发病机制的认识取得突破性进展，对其防治有重要意义。现将这三方面文献内容进行综述。

1 小梁网结构和功能改变

1.1 正常结构及功能 小梁网是前房角的一个特殊组织，被认为正常情况下能调节大量房水外流，在青光眼，这个组织也被认为是产生房水外流阻力的主要部位。小梁细胞被认为是起源于神经嵴并具有类似巨噬细胞的特性[4]。小梁细胞和细胞外基质成分对维持正常房水外流系统是必须的，细胞外基质(Extracellular Matrix，ECM)由一批微分子如胶原蛋白、结构糖蛋白、弹性蛋白和蛋白多糖构成。小梁细胞呈内皮细胞形态，具有多种功能：吞噬、移行、代谢合成、释放溶酶体酶和基质降解酶，产生细胞外基质成分，ECM不仅起一个细胞支架插入支持作用，在决定细胞行为和生物学特性方面也是重要因素。

1.2.1 细胞形态改变和细胞内骨架重组 对小梁细胞使用地塞米松(Dexamethasone，DEX)后发现：小梁细胞及核的大小明显增长、细胞内高尔基器和内质网发达[5]。细胞上述改变提示分泌合成旺盛，与ECM堆积有关。DEX也引起细胞内骨架改变，使用DEX组，无论青光眼或正常眼的小梁细胞内交叉肌动弹白网水平较高[5]，且两种眼该水平接近，未用DEX组，交叉肌动弹白网水平较低。细胞内骨架由微管、微丝、中间丝及微梁网格组成，微丝分为肌动蛋白微丝和肌球蛋白微丝。细胞内骨架与细胞结构的完整、吞噬功能、维持扁平的内皮贴附、分泌有关。肌动蛋白微丝可通过自身的舒缩牵拉小梁板层、影响吞噬功能和调节房水流出易度；微管、微丝与细胞内分泌颗粒、溶酶体和吞噬颗粒的组成和运输有关，DEX可引起微管和微丝的改变。由此可见，DEX导致小梁细胞形态改变和细胞内骨架重组有可能影响小梁网处房水外流阻力。

1.2.2 ECM堆积及生化改变：对类固醇引起的ECM改变做了许多研究，但结果不完全一致。胶原蛋白是构成ECM的主要蛋白，结构糖蛋白主要有纤维粘连蛋白(Fibronectin，FN)、基膜粘连蛋白(Laminin，LN)，它们是基膜的主要结构成分[6,7]；蛋白多糖由葡胺多糖附到核心蛋白上组成,而弹性蛋白在ECM中形成富有弹性的网状支架。整合素(integrins)是一种蛋白质，作为细胞表面受体而使细胞和细胞外环境相互影响，在细胞内骨架和细胞外基质之间起连接作用,它还与粘连斑形成、伤口愈合及移行、简单传导功能有关，蛋白多糖可与FN，LN及胶原蛋白结合，与细胞表面受体相互作用[2]。

在人眼灌注培养中，DEX引起眼压升高和ECM堆积，FN、I型和IV型胶原增多[6]，在对照组和治疗组，蛋白多糖无统计学意义上的变化，LN无变化[4]。在人眼组织培养中，DEX引起弹性蛋白[8]、FN[9]和蛋白多糖[4,10]表达增加。I型胶原和LN、组织纤维蛋白溶解酶原激活剂和基质溶解素水平下降、各种

作者介绍：刘朝晖(1967-01出生)，男，主治医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

整合素改变，α_2、α_5、α_V三种亚单位表达改变，α_3、α_4亚单位无变化[2,4]。

胶原蛋白的改变，会影响ECM结构和小梁网的筛状结构；LN、FN在房水流出道中堆积，弹性蛋白增多变硬，蛋白多糖的分解减少；这些均可能改变小梁网眼的大小，增加小梁网房水外流阻力。

蛋白多糖生化成分改变已有报道，小梁细胞体外培养用DEX治疗，发现透明质酸合成量比对照组明显减少，作者认为蛋白多糖中透明质酸减少与小梁网房水外流阻力增加有关[11]。

虽然POAG患者远高于一般人群的皮质类固醇阳性率，但近来对类固醇性青光眼和开角型青光眼病人长期使用类固醇药物(排除了类固醇药物引起眼压升高的患者)的小梁网超微结构研究发现：所有类固醇性青光眼均可见到一种类似基底膜的指纹样排列物质，紧靠Schlemm's管内壁内皮细胞下，可见致密的细微原纤维物质异常堆积。类固醇性青光眼与POAG眼比较：堆积于小梁网的细胞外物质有所不同，而且长期使用类固醇药物治疗的POAG眼也并不出现与类固醇性青光眼所见相同的细胞外物质。这值得进一步研究[11]。

2.2.3 抑制前列腺素生成 DEX明显抑制培养的人眼小梁细胞上的磷脂酶，抑制前列腺素生成[12,13]。业已证明PGE_2、PGF_2可引起眼压下降[12]。

综上所述，类固醇药物引起房水外流下降而致眼压升高，有下列解释[13]：①蛋白多糖在小梁网的积聚(类固醇药物阻止它们的分解代谢而不是刺激合成)；②小梁细胞对异物吞噬能力下降；③抑制前列腺素生成。这些解释仅从小梁网形态和生化方面的改变进行推测，却不能解释不同人群为什么有不同的皮质类固醇反应阳性率。

2 降低眼压的某些皮质类固醇

小梁细胞内存在类固醇受体，肾上腺皮质激素通过与受体结合发挥其作用[14]。目前临床常用的皮质类固醇如地塞米松、强的松龙等较易引起眼压升高，而某些肾上腺皮质激素却能降低眼压，如醛固酮、雄激素、雌激素、孕激素、RU486，它们是经典的皮质类固醇受体拮抗剂，通过与受体结合而限制类固醇药物起作用[5]；近来又发现3α，5β-tetrahydrocortisol，一种皮质类固醇的代谢产物可降低兔高眼压，在POAG患者使用该混悬液1%浓度滴眼，每日4次，共六周，平均能降低眼压4.9mmHg，未发现其他眼部改变[15]。Tetrahydrocortisol(THF)[5]，现已认为它不是经典的皮质类固醇受体拮抗剂，因为它不能改变类固醇药物引起小鼠的高血压和体重下降。实验证明它却能限制地塞米松引起的小梁细胞内交叉肌动蛋白网水平升高，且随THF剂量增大而作用加强，能部分抑制并逆转地塞米松引起的微管改变，而单独使用THF使小梁细胞内微丝增加。因此THF降低眼压可能与它对细胞内骨架的作用有关。对它们降眼压的机制进一步研究，有可能从另一方面揭示皮质类固醇升高眼压的机制。

3 遗传研究

3.1 传统研究 不同人群对皮质类固醇反应阳性率存在差别，POAG患者远高于一般人群，许多学者认为与POAG的性状遗传有关，60年代的大量研究得出这样一个结论：对皮质类固醇滴眼的眼压反应阳性与遗传有关，而且控制这些反应的基因也与POAG遗传密切相关。但这种基因相关性一直有争议，因实验缺乏可重复性和单卵双胎对类固醇反应阳性只有一个较低的一致性[16]。

3.2 分子遗传学研究 目前基因研究已发展成为青光眼研究的主要技术。连锁分析技术在试图阐明POAG的遗传性上已成为有价值的工具，其价值在于未知某种病理状态过程下能被应用来定位致病基因。当一种致病基因突变首次发生于一个群体时，它必定存在于某一条染色体上，从而存在一个与特定连锁标记形成的单体型；一但某一疾病基因被定位于某一染色体上，就可以制定一系列以单体型分析为基础的策略，进一步行连锁不平衡分析，通过连锁分析快速将致病基因定位于染色体一个近似区域是常规分析手段，然后在该近似区域内，通过患者的细胞学可检测异常改变及候选基因等途径，进一步分离和克隆出致病基因，找出缺陷蛋白。

1993年Shiffield成功地运用连锁分析技术对青

维普资讯 http://www.cqvip.com

少年性青光眼研究[17]，计算出各标记的LOD值，即根据标记位点和致病位点连锁，分析其可能发生在家系中的重组体，据此信息计算二者距离，确定了该病致病基因位于第1号染色体的1q21-1q31[16]，第1号染色体上的JOAG疾病基因被命名为GLC1A基因[18]。重组图谱将该危险区域确定在DIS191和DIS194之间约23厘摩(cM)区域内[19]。Stone等将突变分析和精细作图技术结合，识别出1q上的一个反应性基因，该基因与糖皮质激素诱导小梁网蛋白(trabecular meshwork induced glucocorticoid response protein，TIGR)表达有关，命名该基因为TIGR基因[16]，位于DIS431- DIS2790之间8.8cM区内[19]，在使用糖皮质激素后小梁网和睫状体可表达TIGR蛋白，蛋白量与激素使用时间长短有关[16]。而Richardson等应用PCR-SSCP技术研究后认为糖皮质激素引起眼压升高的机制与心钠素基因上的类固醇反应成分(glucocorticoid-responsive element)无关[20]。

原发性开角型青光眼包括婴幼儿型青光眼、青少年开角型青光眼(JOAG)、成人型青光眼。目前对TIGR基因的研究已成为青光眼研究热点，主要从三个方面进行：(1).分析TIGR基因突变在青光眼患者中的发生率；(2).分析TIGR基因的结构和特性；(3).研究TIGR基因表达的蛋白在小梁网形态和生化功能中的作用。

Stone等对初发性开角型青光眼(包括青少年性青光眼及成人型青光眼)的患者作GLC1A基因图检查，将GLC1A基因作为候选基因，进行系列位点和单倍体分析，发现基因图上TIGR有突变；在有青少年性青光眼家族史的成员，发现1/3的青光眼患者有TIGR基因突变，而对照组仅有0.2%。而Rechards对一个有八代JOPG家族史的成员分析了引起该病的基因改变，利用PCR和连锁分析对GLC1A基因检查，发现该家族成员TIGR基因上Ile477Asn突变率远高于正常人群[19]。Stone报告1q连锁位上TIGR基因有三个突变：两种错义突变，即密码子430酪氨酸至组氨酸的改变和密码子357甘氨酸至缬氨酸的改变；一种无义突变，产生该基因产物的一个136氨基酸片断[18]。TIGR突变在有青光眼家族史的初发青光眼患者中已得到证实，另外还发现其它临床确诊的青光眼患者中2.9%有TIGR突变[16]。由此可见，TIGR基因突变在青光眼发病中起一定作用。

Nguyen[21]分析其结构和特性发现TIGR基因由2个碱基构成，含有3个外显子，5千个碱基的启动区，该区包含13个激素反应成分(包含几个类固醇反应成分和其它几个重要调节成分)。Polansky[22]等人认为TIGR基因的启动区不正常，可提高TIGR表达蛋白，引起开角性青光眼外流阻力升高。已发现TIGR基因蛋白有二种：一个55Kda区的糖蛋白，一个66Kda区的糖蛋白。后一种类似肌浆球蛋白样的蛋白(Myocilin,myosin-like protein)，它的cDNA序列与TIGR基因序列的差别仅为2个碱基不同，认为Myocilin是光感受细胞内TIGR基因55Kda区表达的糖蛋白。在小梁细胞体外培养中发现受到氧化损害时TIGR蛋白表达增加[21]。

以前就有人认为TIGR蛋白阻止房水外流可引起眼压升高[16]。现已开始TIGR基因表达的蛋白在小梁网形态和生化功能中的作用。Drecoll[23]等用多克隆抗体在人眼小梁网进行TIGR蛋白染色，青光眼患者TIGR蛋白在色素膜小梁网和小梁网的前部染色阳性，与对照组相比，TIGR蛋白可出现在小梁网的更多区域而且染色更浓密，而对照组中有三个老年人正常眼有类似表现。作者认为TIGR蛋白对小梁细胞和细胞内骨架有作用，染色浓密提示TIGR蛋白能增加房水外流阻力。

鉴别出TIGR基因在POAG发病中扮演的角色，也许可解释皮质类固醇反应阳性和POAG之间的关系。现已有人开始遗传工程研究，利用转基因动物，使某些产生突变的TIGR，某些产生未突变的TIGR，这一研究将有助于确定类固醇引起高眼压和青光眼的机制，并阐明它与POAG的关系[16]。

4 展 望

继续对皮质类固醇性高眼压和青光眼研究有下列意义：(1)可识别皮质类固醇引起高眼压和青光眼的分子机制，进行基因治疗。(2)可证实皮质类固醇是否在POAG的发病中起作用。(3)有可能发现某些皮质类固醇能被用于治疗青光眼。

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

[1] Opatowsky I ,Feldman R ,Gross R et al.Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids[J]. Ophthalmology, 1995;102:177～179

[2] Dickerson JE, Steely T,Clark AF et al.The effect of dexamethasone on integrin and laminin expression in cultured human trabecular meshwork cells[J]. Exp.Eye Res, 1998;66:731～738

[3] Kalina PH, Erie JC, Rosenbaum L.Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots[J]. Arch Ophthalmol, 1995;867～869

[4] Yue.BYJT. The extracellular matrix and its modulation in the trabecular meshwork.[J] . Survey of ophthalmology, 1996; 40(5):379～390

[5] Clark AF, Lane D, Miggans S et al. Inhibition of dexamethasone-induced cytoskeletal changes in cultured human trabecular meshwork cells by tetradrocortisol[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,1996;37:805～813

[6] Yue B, Zhou I.Effects of dexamethasone on the levels of fibronectin, laminin, and collagen type I and type IVin the bovine tabecular meshwork(abstract) [J].Invest ophthalmol Vis Sci, 1995:36:726

[7] Yue BYJT, Higginbotham EJ ,Chang IL. Ascorbic acid modulates the production of fibronectin and laminin by cells from an eye tissue-trabecular meshwork[J].Exp Cell Res, 1990;187:65～68

[8] Yun AJ,Murphy CG, Polansky JR et al. Proteins secreted by human trabecular cells: Glucocorticoid and other effects[J]. Invest ophthalmol Vis Sci, 1989;30(9):2012～2022

[9] Steely HT, Browder ST Julian MB et al. The effects of dexamethasone on fibronection expression in cultured human trabecular meshwork cells[J].Invest ophthalmol Vis Sci, 1992; 33(7):2242～2250

[10] Knepper PA, Collins JA,Frederick R. Effect of dexamethasone, Progesterone,and testosterone on intraocular pressure and glycosaminoglycans in the rabbit eye[J].Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985,26:1093～1100

[11] Johnson D, Gottanka J, Flugel C. Ultrastrucral changes in the trabecular meshwork of humen eyes treated with corticosteroids[J]. Arch Ophthalmol,1997;115(3):375～383

[12] Weinreb RN, Mitchell MD, Polansky JR.Prostaglandin production by human trabecular meshwork cells:in vitro inhibition by dexamethasone[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,1983; 24:1541～1544

[13] Moorthy RS,Mermoud A, Baerveldt G et al.Glaucoma associated with uveitis[J]. Survey of Ophthalmol,1997;41(5):361～394.

[14] Zhuo Y,Ge J, Guo Y.Characterization of glucocorticoid receptor on lymphocytes in chinese patients with glucocorticoid-induced glaucoma[J].Eye Science,1998;14(3):145～148

[15] Louis SA, Wandel,Thaddeus et al.Treatment of glaucoma with 3α、5β-tetrahydrocortisol:a new therapeutic modality[J]. J.Ocul.Pharmacol. 1994;10(1):385～391

[16] Booth A,Churchill AD,Anwar RS et al.The genetics of primary open angle glaucoma[J]. Br J Ophthalmol,1997;81:409～414

[17] Vogel G.Glaucoma gene provides light at the end of the tnnnel[J].Science,1997;275(31):621

[18] Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al.Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma[J]. Science, 1997; *275 (31):668～670*

[19] Richards JE, Ritch RR, Lichter PR, et al.Novel trabecular meshwork inducible glucocorticoid response mutation in an eight generation Juvenile-onset primary open angle glaucoma prdigree [J]. Ophthalmology,1998;105(9):1698～1706

[20] Richardson KA. PCR-SSCP analysis of the glucocorticoid-responsive element of atrial natriuretic peptide gene in familial primary open-angle glaucoma[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1997;24(6):427～429

[21] Polansky JR, Fauss DJ ,Chen P, et al.Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product[J]. Ophthalmologica, 1997; 211:126～139

[22] Nguyen TD, Chen P, Huang WD, et al. Gene structure and properties of TIGR, an Olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells[J].J Bio Chem, 1998;273:6341～6350

[23] Drecoll EL, May CL, Polansky,JR, et al. Localization of the stress proteins a B-Crystallin and trabecualr meshwork inducible glucocorticoid responsc protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998;39(3):517～525