

原发性开角型青光眼与血流异常的关系

田佳鑫 综述 王宁利 审校

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:王宁利,Email:wningli@vip.163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.014

【摘要】 原发性开角型青光眼(POAG)作为青光眼的常见类型,发病隐匿,并存在患者眼压不高却伴有青光眼性视神经损害或眼压降低至正常范围后疾病仍处于进展状态的情况,相应的病程控制和疾病预防也仍是难点。本文主要对 POAG 患者存在的眼部及全身血流异常情况,包括眼部血流高阻低流、血管密度减少,全身血流调控能力降低、血液流变学改变、血压和甲皱襞微循环的异常情况进行总结,分析、归纳血流异常引起青光眼性视神经损害的作用机制。加强对 POAG 发病机制中血流学说的认识,为今后 POAG 的研究提供新思路。

【关键词】 原发性开角型青光眼; 血流异常; 青光眼性视神经损害; 发病机制

基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目(扬帆计划)(ZYLX201501)

The relationship between primary open angle glaucoma and blood flow abnormalities Tian Jiaxin, Wang Ningli
Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Ophthalmology,
Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Ningli, Email: wningli@vip.163.com

【Abstract】 As one of the common types of glaucoma, primary open angle glaucoma (POAG) occurs insidiously with conditions, such as patients have normal intraocular pressure while accompanying with glaucomatous optic nerve damage, or the intraocular pressure is reduced to normal range, while the disease is still progressing. Additionally, the control and prevention of corresponding disease remain difficult. This paper summarized the ocular and systemic blood flow abnormalities in POAG, including high resistance and low flow rate of the ocular blood, reduction of vascular density in the eye, systemic vascular dysregulation, hemorheology change, as well as abnormalities in blood pressure and nailfold microcirculation. Keeping in mind the impact of these abnormalities on the occurrence and development of POAG, this paper analyzed the mechanism of glaucomatous optic nerve damage caused by abnormal blood flow and strengthened the understanding of blood flow theory in the pathogenesis of POAG. The ultimate goal is providing a novel thought for future research in POAG.

【Key words】 Primary open angle glaucoma; Blood flow abnormality; Glaucomatous optic neuropathy; Pathogenesis

Fund program: Beijing Hospital Authority Special Fund for Major Medical Specialty (Yangfan Project) (ZYLX201501)

青光眼作为全球主要的不可逆致盲眼病,对人类视觉健康及生活质量产生严重影响。预计至 2020 年,全球青光眼患者将达到 7 900 万人^[1],而原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)作为青光眼的常见类型之一,其患病人数约占青光眼患者的 70%^[2]。POAG 主要的临床特征为发病隐匿、常双侧发病、房角开放并存在特征性视神经损害和视野缺损。根据眼压情况可将 POAG 进一步分为高眼压性青光眼(high tension glaucoma, HTG)和正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)。24 h 眼压峰值超过 21 mmHg (1 mmHg =

0.133 kPa)称为 HTG,峰值不超过 21 mmHg 则称为 NTG^[3]。POAG 作为一个多因素疾病,至今尚无假说可以完整解释 POAG 的临床特征,尤其是面对一些患者眼压不高却发生了青光眼性视神经损害,或者眼压降低至正常范围后,视神经损害仍不断进展的情况。目前 POAG 的发病机制主要分为压力依赖性和非压力依赖性学说,其中非压力依赖性学说主要包括血流学说、自身免疫学说和基因学说等。

研究表明,眼部及全身的血流异常对青光眼的发生和发展均有重要影响,POAG 患者眼部血流阻力高而流速低,视网膜血

管密度减少^[4-8]。更有研究提示,在出现视野缺损之前,便已存在视网膜毛细血管层血流密度降低的情况^[8]。全身血液流变学异常、血流调节能力降低以及血压异常等情况可通过使眼部血流减少或不稳定,引起相应组织的能量供给减少和缺血-再灌注损伤,加剧视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的进行性丢失和视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)变薄^[9]。本文对 POAG 眼部及全身的血流异常情况的相关研究进行总结,归纳其对 POAG 的影响,进一步提高 POAG 发病机制中血流学说和相关危险因素的认识。

1 POAG 与眼部血流异常

20 世纪 80 年代末,随着彩色多普勒超声成像技术的应用,大量研究表明,与正常人相比,青光眼患者眼球后血流呈现高阻低流状态,尤其是睫状后短动脉、视网膜中央动脉和眼动脉血流速度明显下降,而血流阻力明显增高^[4-6]。单眼发病的青光眼患者对侧正常眼也处于球后血流高阻低流的状态,并由此提出在发生青光眼性视神经损害之前眼部血流减少便已存在的观点^[6]。相对于原发性闭角型青光眼(primary angle closure glaucoma, PACG), POAG 各项指标下降更为显著^[7]。荧光素眼底血管造影结果也显示, POAG 患者臂-视网膜充盈时间、视网膜动静脉充盈时间较正常人明显延长,早期视盘呈淡荧光充盈状态,提示视盘血管床减少或变细^[4]。

目前,光相干断层扫描血流成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)的应用进一步证实, POAG 患者视盘及黄斑区视网膜的血管密度较正常眼显著降低,并与 RNFL 厚度、RGCs 厚度和视野平均缺损相关^[10-11]。盘周血管密度减少的区域亦可与视野缺损的范围相对应^[12]。此外,眼部血流密度的减少发生在视野损害出现之前。Yarmohammadi 等^[8]通过对单眼发生 POAG 损害的患者进行 OCTA 血管密度测量,发现其对侧正常眼的视盘及黄斑区血流密度虽较患眼增高,但较正常人明显降低。并且与神经纤维层厚度相比,视盘血管密度对正常人和 POAG 患者的鉴别能力更强,与视野平均缺损程度更具相关性^[13,15]。相应的解释为:由于部分 RGCs 存在功能障碍,引起血流降低,血管密度减少以及视野敏感度下降。但失去功能的 RGCs 并没有萎缩,因而尚不能通过检查手段发现 RNFL 变薄以及盘沿面积改变。组织病理学研究也提示, RNFL 变薄与 RGCs 丢失程度仅呈中等相关,所以 RNFL 变薄并不能完全反映 RGCs 的功能^[16-17]。虽然中晚期 POAG 患者之间黄斑区血流密度差异并无统计学意义,但可以通过“地板效应”对其进行解释^[11,14],且 OCTA 血流密度的测定依赖于血管中运动粒子的流速,当血流速度降低至仪器不能检测的范围时,便不能被纳入血流密度的计算,进而影响了测量结果^[18]。Chen 等^[19]认为,黄斑区血流密度测定对 POAG 的早期诊断具有重要意义。有研究表明,青光眼患者固视点 5° 范围内最先出现视野缺损,并提出黄斑区是青光眼早期受累的部位的观点^[20]。与视盘相比,黄斑区血管密度和形态不容易受近视的影响^[21]。而部分研究认为,视盘区血流密度对 POAG 早期诊断的意义较黄斑区血流密度更强^[8],因为 RGCs 集中于黄斑

区,在疾病早期依然可以保持很好的完整性,进而对黄斑区血管产生结构和功能的双重保护^[22]。需要注意的是,虽然目前 OCTA 对眼部血流情况的检查有意义,但降眼压滴眼液的使用可能影响眼部血供和血流的自我调节,从而影响研究结果,需要在以后的研究中注意^[23-24]。

基于目前众多的横断面研究,血流密度减少与青光眼性视神经损害的因果关系尚不能确定。部分研究认为, RGCs 的功能异常导致代谢减弱,能量需求减少,进而引起血流密度的降低^[13]。但从生理功能的角度思考,作为人类代谢最活跃的细胞之一, RNFL 由 RGCs 发出的轴索构成,且需要大量的能量供应来满足细胞代谢的需求^[25],而 RGCs 和 RNFL 的能量和营养供应全部来自于表层视网膜毛细血管丛^[11],当血流供给下降时,便会对 RGCs 和 RNFL 产生很大的影响和损害,从而导致青光眼性视神经病变的发生。多项临床随访研究也证明,眼部血流异常是 POAG 进展的危险因素。Moore 等^[26]对 78 例 POAG 患者随访 4 年,发现出现视神经损害和视功能进行性下降的青光眼患者,眼动脉收缩期峰值流速和舒张末期流速较正常人显著降低。北京眼病研究分析 4 439 例受试者视网膜血管管径,发现出现视网膜小动脉变细者青光眼患病率明显增加^[27]。蓝山眼科研究也通过对 2 417 名具有 POAG 患病风险的受试者进行 10 年的随访,发现视网膜小动脉变细是 POAG 发生的长期危险因素^[28]。此外,眼灌注压降低也对 POAG 的发生具有重要的影响^[29]。

2 POAG 与血流调控异常

相较于正常人, POAG 患者眼压和眼部血流调控能力显著下降的情况在诸多研究中得以证实^[30-31]。如 POAG 患者眼压在体位改变时变化更为显著^[30]。Portmann 等^[31]曾对未经治疗的 POAG 患者、高血压症患者以及正常人进行研究,发现虽然正常人的黄斑部脉络膜血流量明显高于 POAG 组和高血压症组,但是经过 90 s 的握力试验后, POAG 患者的黄斑区脉络膜血流量明显增高,且增高的程度为正常对照组的 2 倍。陆云峰等^[32]亦通过眼外负压吸引诱导眼灌注压改变的实验证明,与正常人相比, POAG 患者存在视盘微循环自身调节能力的受损,且在 NTG 患者中表现更为明显。此外, POAG 患者存在血管痉挛综合征、原发性血管调节功能失常(primary vascular dysregulation, PVD)等全身血流调节异常的比率明显高于正常人^[9,33],主要表现为四肢凉、口渴感降低、入睡困难、脑卒中和对情绪、压力及外界刺激较为敏感等,女性较为多见。Flammer 等^[34]也通过研究证实,伴有 PVD 者视网膜血管走行更为僵直、无规则,眼部神经-血管耦合能力及自我调节能力下降, NTG 的患病风险增加,反向证明了眼部血流调控异常和青光眼的发生关系紧密。也有研究证明, POAG 患者更易发生缺血性心脏病^[35],而糖尿病也可通过损害微循环加重青光眼疾病的进展^[36]。

视网膜及视盘部血流调控主要依靠内皮细胞、血管调控因子和局部的代谢产物^[9]。多项研究表明, POAG 发生血流调控失常的机制可能与血管内皮功能异常有关,包括内皮舒张功能减弱、内皮祖细胞数量减少、释放的血管活性物质减少而缩血

管物质增加,以及对某些缩血管物质反应更加敏感^[37]。Galassi 等^[38]用体扫扫描术发现,NTG 患者较正常人外周内皮舒张功能减弱,房水和血浆中血管舒张因子,如 NO、环前列腺素等减少,而内皮素-1 等收缩因子增加。Gian 等^[39]对无心血管疾病的高眼压症患者、POAG 患者和正常人进行内皮功能的描述,发现高眼压症和 POAG 患者的内皮数量及内皮依赖性血管舒张功能明显降低。也有研究显示,微血管的内皮功能紊乱程度及血浆中内皮素-1 浓度与 POAG 严重程度相关^[40]。

3 POAG 与血压异常

从眼灌注压计算公式[眼灌注压 = 2/3 平均动脉压 - 眼压; 平均动脉压 = 1/3(2×收缩压 - 舒张压)]来看,血压的变化对眼灌注压有直接影响。研究提示,低血压可以通过降低眼灌注压使眼部血供减少,造成 RGCs 缺血性损害,进而成为 POAG 发病的重要因素^[41]。多项研究也证明,长期低血压,眼灌注压降低、波动幅度大加剧了 POAG 的病程进展,并且在 NTG 发病中产生的影响较 HTG 更为明显^[29,42-44]。此外,Boltz 等^[45]认为血压偏低的个体血流调控能力相对较差,合并高眼压后更易出现眼部缺血性损害。

血压的异常波动也会对 POAG 产生影响。正常人夜间血压存在 5% ~ 10% 的生理性降低,对人体重要脏器起保护作用,而对于夜间血压下降超过正常范围的 POAG 患者,其疾病更容易处于进展状态^[46-47]。Pillunat 等^[47]对 314 例 POAG 患者观察发现夜间血压过度降低是病情进展的重要危险因素。也有研究证实,与血压波动正常的患者相比,夜间血压过度下降的 POAG 患者舒张末期眼动脉流速明显降低,而血流阻力升高^[48]。夜间血压的过度降低可能增加了眼部血流的昼夜变异率而降低眼部血流调节能力,引起长期反复的眼部缺血-再灌注。也有研究认为,夜间血压的降低幅度小于正常范围,会降低对重要脏器的保护,增加心血管疾病的发生率,从而成为 POAG 患者病情进展的另一危险因素^[49]。高血压症也可通过损伤靶器官,引起血管壁的不可逆损害和管壁内皮细胞过度肥大,最终导致血流减少,增加 POAG 的发病风险^[50]。也有研究者提出,高血压对年龄小于 60 岁的 POAG 患者起保护作用,但对年龄大于 70 岁的 POAG 患者不利^[51]。其相应的解释为:相对年轻的高血压患者尚未存在血管壁的损害,且可以通过增加眼灌注压改善眼部血供,而老年人随着血管壁受损、管壁调节顺应性下降、管径变细,可能导致眼灌注压降低、血流调节能力下降等,促使了青光眼损害的发生。

4 POAG 与血液流变学异常

血液流变学是研究血液的流动性、黏滞性及血管弹性的科学。正常情况下,微循环通过自身调节来完成血流灌注压和血管管径的调控。但当自身调节受损或有限时,血黏度因素便在血流调控中发挥较大的作用。例如血液黏度增高、血

中有成分过度聚集、血管弹性的改变均可引起组织缺血、缺氧及代谢障碍。如果这种血流改变发生于眼部,便可引起相应组织,如视神经和神经节细胞的代谢异常,从而产生相应的病理性损害。刘杏等^[52]曾在 1996 年提出,原发性开角型青光眼隶属于“高黏滞血症”的观点,并对 24 例 POAG 患者视野缺损率进行多因素回归分析,证实低切变率下全血表观黏度对视野缺损率影响最大,即全血表观黏度越大则视野缺损越严重。相应的机制为在视网膜血流慢,血管管径大,即受到低切变率影响时,红细胞压积、聚集性和刚性的增加促使血液黏度增加,使视网膜血流减少、毛细血管非灌注产生,引起局部缺血,缺氧,甚至通过正反馈的方式使缺血、缺氧加重,最终导致青光眼性视神经病变的形成。Kilic-Toprak 等^[53]对 23 例 POAG 患者和 23 名正常对照进行血液流变学研究,发现 POAG 组红细胞聚集振幅和平均血红蛋白浓度明显升高。其他研究也显示,POAG 患者与正常人相比,存在全血黏度、红细胞压积、血小板黏附率升高以及红细胞变形性下降等情况^[52-54],其中红细胞变形性的下降不仅使红细胞结合氧的能力降低,也使红细胞寿命缩短,减少人体末梢组织的摄氧量。血液流变异常使视网膜及视盘微循环出现循环淤滞,血供、氧供减少的倾向增加。而 RGCs 等组织本身对能量供给的波动较为敏感,视网膜血流自身调节力也有限,因此易受血流波动和血液流变学特征的影响,引起组织缺血、缺氧,以及氧化应激等多种损伤的发生,最终导致 RGCs 的结构和功能损害^[9,29,52]。

5 POAG 与甲皱襞微循环异常

微循环是指微动脉和微静脉之间的血液循环,是血液与组织细胞进行物质交换的场所。甲皱襞的微循环是人体活体状态下可以直观的肢体末端毛细血管结构,其由指动脉发出,形成小动脉并进入甲皱襞的真皮,在真皮中分为细动脉,并逐渐分支成毛细血管,走向表皮,形成毛细血管襻的输入枝,并在顶端急剧反转形成与输入枝平行的毛细血管襻输出枝,之后逐渐汇合注入乳头下静脉丛。其中毛细血管壁仅由单层内皮细胞、

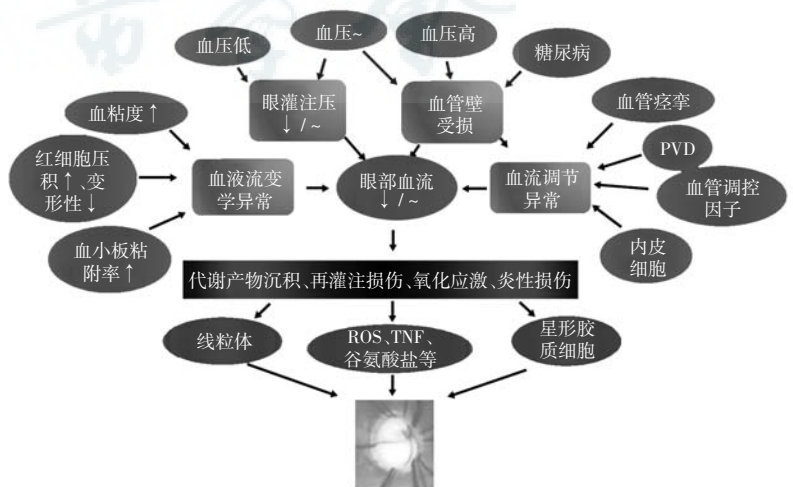


图 1 全身血流异常促使青光眼性视神经损害示意图 注:PVD:原发性血管调节功能失常;ROS:活性氧簇;TNF:肿瘤坏死因子;~:波动幅度大

基底膜和散在的壁内周细胞构成,通透性良好。管壁的舒缩调节主要依靠内皮细胞和局部产生的血管活性物质,与视网膜及视盘的血流调控相似。

研究发现,POAG 患者甲皱襞微循环异常的比例较正常人明显增高。Park 等^[55]对 HTG、NTG 和正常人进行甲皱襞微循环分析,发现 HTG 和 NTG 甲皱襞微循环出血比率明显增高,其中甲皱襞血管出血、无血管区都与视盘出血具有相关性,而甲皱襞血管出血与视盘出血的相关性更强,无血管区也与局限性神经纤维层缺损相关。Pasquale 等^[56]对 199 例 POAG 患者和 124 名正常人进行对比研究,在排除年龄、性别等多种混杂因素的影响后发现,甲皱襞血管扩张、无血管区及出血的情况与 POAG 明显相关。此外,微循环异常在 NTG 患者中表现得更为明显,NTG 患者中出现甲皱襞血管形态异常的比率较 POAG 患者明显增高^[33],血流调控能力相对较差。Gasser 等^[57]曾对 30 例 NTG、30 例 POAG 和 30 名正常人进行甲皱襞血流的研究,发现相对于其他 2 个组,NTG 患者血流速度明显降低,尤其在给予冷刺激后,20 例 NTG 患者出现 12 s,甚至更长时间的血流停滞,而仅有 3 名正常人和 4 例 HTG 患者者出现可测量的血流停滞。

甲皱襞微循环检测可以反映机体的血液流变、血流调节、血压等多种情况。甲皱襞微循环异常也与多种因素有关,包括内皮祖细胞数量减少,对血管内皮细胞出现损伤的修复作用减弱^[58];内皮细胞功能异常、一氧化氮信号通路受损,导致血管调节功能异常;血小板微粒和活化的血小板数目增加,导致血液流变学改变等^[59]。也有研究认为,血管的扩张和无血管区可能与血浆基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9 的增加导致管壁基底膜变薄,血管形态、结构易于改变有关,青光眼患者星形胶质细胞和外周单核细胞中存在 MMP-9 水平明显增高的情况^[60]。MMP-9 作为水解细胞外基质的重要参与者,其水平升高后可能通过参与视盘组织重建导致筛板改变、破坏视盘处血脑屏障,促使视盘出血,并通过促进细胞凋亡等多种方式,参与青光眼性视神经损害的发生。

6 POAG 的血流损伤机制

在多种因素的作用下,血压、血液流变学和血管自身调节功能等的异常不仅使 POAG 患者眼部血流供给减少,能量和氧份供给不足,损害相应组织结构,还存在血流供给不稳、波动幅度大等情况,促使了 RGCs、RNFL 及周围组织的代谢产物沉积,进一步加剧氧损伤和炎性损伤。反复的缺血-再灌注引起活性氧簇的产生,损伤了细胞中线粒体,尤其是视盘处的线粒体,使相应组织的能量供给进一步下降^[9,61],RGCs 及视神经等高耗能、高耗氧的组织损害大大增加。氧化应激反应和线粒体的损伤也可促进肿瘤坏死因子、谷氨酸盐等多种有害物质的表达增多,造成对眼部多种结构的损害^[62]。再灌注所激发的氧化应激反应也可通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶促使 RGCs 的程序性凋亡、神经通路内轴突损伤和星形胶质细胞活化,活化的星形胶质细胞可以产生 NO,而过量的 NO 本身对 RGCs 有直接毒性。此外,NO 半衰期较短、体积小、脂溶性,可以迅速扩散至其他细胞;若同时合并再灌注损伤,引起过氧化物阴离子浓度升

高,两者结合便可产生对多种细胞有毒性的过亚硝酸盐。活化的星形胶质细胞也可通过分泌 MMPs 使视盘和神经节细胞周围的细胞外基质发生改变和重塑,进而引起青光眼性视神经病变^[63]。在全身多种因素的影响下,眼部血流供给下降或不稳,促使多种损伤途径激活,并相互累加、作用,最终导致眼部组织、结构受累,促进青光眼性视神经病变的发生。

7 总结

POAG 患者眼部血流呈现高阻低流状态,视网膜血流速度慢、供给减少、血管管径变细以及视盘及黄斑区血流密度减低等情况,并且常伴有血压、全身血液流变学和血管自身调节功能异常。长期的眼部血流、营养供给减少或失调引起多种组织能量摄取缺失,进一步引起氧化应激反应和多种有害物质的表达增加,损害视网膜神经节细胞和神经纤维层。多种血流因素的相互作用促使了 POAG 特征性视神经损害的发生。而 POAG 作为一个多因素影响疾病,虽然其发病机制尚未明确,但目前研究结果表明,眼部及全身血流异常在 POAG 的发生和发展中起着不可忽视的作用。正确认识 POAG 发病机制中的血流因素有助于我们更好地对 POAG 相关人群进行疾病筛查、病情监测,并最终提供更多有效、合理的治疗方案。

参考文献

- [1] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90 (3): 262-267. DOI:10.1136/bjo.2005.081224.
- [2] Beidou G, Mousa SA. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions [J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 1699-1707. DOI: 10.2147/OPTH.S32933.
- [3] 葛坚,王宁利. 眼科学 [M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 271-272.
- [4] 王守境,赵靖,姜利斌. 原发性开角型青光眼血流动力学研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2001, 19(9): 674-677. Wang SJ, Zhao J, Jiang LB, et al. Color doppler imaging in primary open-angle glaucoma [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2001, 19(9): 674-677.
- [5] 孟娜娜,曲毅. 彩色多普勒超声成像观察原发性开角型青光眼球后血流动力学变化的 meta 分析 [J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(6): 608-613. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.06.017. Meng NN, Qu Y. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis [J]. Chin J Ocul Fund Dis, 2014, 30(6): 608-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.06.017.
- [6] 张向荣,陈蕾娟,陈丽,等. 彩色多普勒超声对青光眼血流动力学变化的研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2001, 19(8): 610-612. Zhang XR, Chen QJ, Chen L, et al. Color Doppler imaging analysis of ocular hemodynamics in patients with glaucoma [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2001, 19(8): 610-612.
- [7] 李艳丽,李静敏. 原发性青光眼患者血流变学和血流动力学的变化 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(8): 1435-1438. DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.08.002. Li YL, Li JM. A clinical experimental study on the relationship between primary glaucoma and retinal blood perfusion due to blood viscosity [J]. Int J Ophthalmol, 2009, 9(8): 1435-1438. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.08.002.
- [8] Yarmohammadi A, Zangwill LM, Manalastas PIC, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with primary open-angle glaucoma and unilateral visual field loss [J]. Ophthalmology, 2018, 125(4): 578-587. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.10.029.

- [9] Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 224-233.
- [10] Wang X, Jiang C, Ko T, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (9) : 1557-1564. DOI: 10. 1007/s00417-015-3095-y.
- [11] 许欢, 孔祥梅. 原发性开角型青光眼底黄斑区视网膜微循环和结构损伤的研究[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53 (2) : 98-103. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 02. 006.
Xu H, Kong XM. Study of retinal microvascular perfusion alteration and structural damage at macular region in primary open-angle glaucoma patients [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53 (2) : 98-103. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 02. 006.
- [12] Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and Octopus visual field cluster mean defect values[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (2) : e0171541 [2018-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289610/>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0171541.
- [13] Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (12) : 2498-2508. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 08. 041.
- [14] Aizawa N, Kunikata H, Shiga Y, et al. Correlation between structure/function and optic disc microcirculation in myopic glaucoma, measured with laser speckle flowgraphy[J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2014, 14 : 113 [2017-12-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194365/>. DOI: 10. 1186/1471-2415-14-113.
- [15] Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes[J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (9) : OCT451-459 [2018-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968912/>. DOI: 10. 1167/iovs. 15-18944.
- [16] Munguba GC, Galeb S, Liu Y, et al. Nerve fiber layer thinning lags retinal ganglion cell density following crush axonopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (10) : 6505-6513. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14525.
- [17] Chauhan BC, Stevens KT, Levesque JM, et al. Longitudinal *in vivo* imaging of retinal ganglion cells and retinal thickness changes following optic nerve injury in mice [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (6) : e40352 [2018-01-23]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040352>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0040352.
- [18] Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, et al. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography [J]. *Biomed Opt Express*, 2013, 4 (10) : 1909-1924. DOI: 10. 1364/BOE. 4. 001909.
- [19] Chen HS, Liu CH, Wu WC, et al. Optical coherence tomography angiography of the superficial microvasculature in the macular and peripapillary areas in glaucomatous and healthy eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (9) : 3637-3645. DOI: 10. 1167/iovs. 17-21846.
- [20] Heijl A, Lundqvist L. The frequency distribution of earliest glaucomatous visual field defects documented by automatic perimetry [J]. *Acta Ophthalmologica*, 1984, 62 (4) : 658-664. DOI: 10. 1111/j. 1755-3768. 1984. tb03979. x.
- [21] Wang X, Zheng Y, Kong X, et al. The characteristics of peripapillary retinal perfusion by optical coherence tomography angiography in tessellated fundus eyes [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (7) : e0159911 [2018-01-04]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159911>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0159911.
- [22] Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, et al. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (7) : 1774-1782.
- [23] Feke GT, Bex PJ, Taylor CP, et al. Effect of brimonidine on retinal vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158 (1) : 105-112. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 03. 015.
- [24] Siesky B, Harris A, Brizendine E, et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow [J]. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54 (1) : 33-46. DOI: 10. 1016/j. survophthal. 2008. 06. 002.
- [25] Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 36 : 217-246. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2013. 07. 001.
- [26] Moore NA, Harris A, Wentz S, et al. Baseline retrobulbar blood flow is associated with both functional and structural glaucomatous progression after 4 years [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (3) : 305-308. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-308460.
- [27] Wang S, Xu L, Wang Y, et al. Retinal vessel diameter in normal and glaucomatous eyes: the Beijing eye study [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 35 (9) : 800-807. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2007. 01627. x.
- [28] Mitchell P, Leung H, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma [J]. *Digest World Latest Med Inform*, 2005, 112 (2) : 245-250. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2004. 08. 015.
- [29] Tham YC, Lim SH, Gupta P, et al. Inter-relationship between ocular perfusion pressure, blood pressure, intraocular pressure profiles and primary open-angle glaucoma: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases study [J/OL]. *Br J Ophthalmol*, 2018, pii : bjophthalmol-2017-311359 [2018-02-14]. <http://bjo.bmj.com/content/early/2018/01/12/bjophthalmol-2017-311359>. long. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2017-311359.
- [30] Katsanos A, Dastiridou AI, Quaranta L, et al. The effect of posture on intraocular pressure and systemic hemodynamic parameters in treated and untreated patients with primary open-angle glaucoma [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33 (8) : 598-603. DOI: 10. 1089/jop. 2017. 0030.
- [31] Portmann N, Gugleta K, Kochkorov A, et al. Choroidal blood flow response to isometric exercise in glaucoma patients and patients with ocular hypertension [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (10) : 7068-7073. DOI: 10. 1167/iovs. 11-7758.
- [32] 陆云峰, 褚仁远, 孙兴怀, 等. 眼灌注压对人视乳头微循环的影响 [J]. *眼科研究*, 2004, 22 (2) : 209-212. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2004. 02. 028.
Lu YF, Chu RY, Sun XH, et al. Effect of ocular perfusion pressure on microcirculation of human optic nerve head [J]. *Chin Ophthal Res*, 2004, 22 (2) : 209-212. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2004. 02. 028.
- [33] Božić M, Senčanić PH, Spahić G, et al. Is nail fold capillaroscopy useful in normotensive and primary open angle glaucoma? A pilot study [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35 (12) : 1099-1104. DOI: 10. 3109/02713683. 2010. 512113.
- [34] Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases [J/OL]. *EPMA J*, 2013, 4 (1) : 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693953/>. DOI: 10. 1186/1878-5085-4-14.
- [35] Chen YY, Hu HY, Chu D, et al. Patients with primary open-angle glaucoma may develop ischemic heart disease more often than those without glaucoma: An 11-Year Population-Based Cohort Study [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (9) : e0163210 [2017-12-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029879/>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0163210.
- [36] Shoshani Y, Harris A, Shoja MM, et al. Impaired ocular blood flow regulation in patients with open-angle glaucoma and diabetes [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 40 (7) : 697-705. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2012. 02778. x.
- [37] Li S, Zhang A, Cao W, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016 : 2678017 [2018-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124679/>. DOI: 10. 1155/2016/2678017.
- [38] Galassi F, Renieri G, Sodi A, et al. Nitric oxide proxies and ocular

- perfusion pressure in primary open angle glaucoma [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88 (6) : 757-760.
- [39] Fadini GP, Pagano C, Baesso I, et al. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma [J]. Acta Ophthalmol, 2010, 88 (1) : 135-141. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01573.x.
- [40] Bukhari SM, Kiu KY, Thambiraja R, et al. Microvascular endothelial function and severity of primary open angle glaucoma [J]. Eye (Lond), 2016, 30 (12) : 1579-1587. DOI: 10.1038/eye.2016.185.
- [41] Zheng XL, He L, Yang XG, et al. The relationship of nitric oxide, endothelin-1 and primary open-angle glaucoma [J]. Chin Ophthal Res, 2001, 19 (3) : 269-270.
- [42] Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 2010, 149 (5) : 704-712. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.018.
- [43] 余敏斌, 冯光强. 原发性开角型青光眼和正常眼压性青光眼危险因素的研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2001, 19 (5) : 363-365. Yu MB, Feng GQ. The risk factors for primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2001, 19 (5) : 363-365.
- [44] de Oliveira AP, Kasahara N. Correlation between ocular perfusion pressure fluctuation and glaucoma severity [J]. Int Ophthalmol, 2015, 35 (2) : 187-192. DOI: 10.1007/s10792-014-9929-5.
- [45] Boltz A, Schmidl D, Werkmeister RM, et al. Regulation of optic nerve head blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33 (12) : 1850-1856. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.137.
- [46] Chiotoroiu SM, Stefanu O, Noaghi M, et al. The role of systemic blood pressure in glaucoma progression [J]. Rom J Ophthalmol, 2015, 59 (3) : 141-147.
- [47] Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C, et al. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2015, 93 (8) : e621-626 [2018-01-23]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.12740. DOI: 10.1111/aos.12740.
- [48] Marjanović I, Marjanović M, Martínez A, et al. Relationship between blood pressure and retrobulbar blood flow in dipper and nondipper primary open-angle glaucoma patients [J]. Eur J Ophthalmol, 2016, 26 (6) : 588-593. DOI: 10.5301/ejo.5000789.
- [49] Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma [J]. Jpn J Ophthalmol, 2004, 48 (4) : 380-385. DOI: 10.1007/s10384-003-0071-6.
- [50] Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 158 (3) : 615-627. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.05.029.
- [51] Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study [J]. J Glaucoma, 2004, 13 (4) : 319-326.
- [52] 刘杏, 周文炳, 葛坚, 等. 原发性开角型青光眼血液流变学改变及其对视功能的影响 [J]. 中国实用眼科杂志, 1996, 14 (3) : 141-144.
- [53] Kilic-Toprak E, Toprak I, Kilic-Erkek O, et al. Increased erythrocyte aggregation in patients with primary open angle glaucoma [J]. Clin Exp Optom, 2016, 99 (6) : 544-549. DOI: 10.1111/exo.12388.
- [54] Cull G, Burgoyne CF, Fortune B, et al. Longitudinal hemodynamic changes within the optic nerve head in experimental glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (6) : 4271-4277. DOI: 10.1167/iov.13-12013.
- [55] Park HY, Park SH, Oh YS, et al. Nail bed hemorrhage: a clinical marker of optic disc hemorrhage in patients with glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129 (10) : 1299-1304. DOI: 10.1001/archophthol.2011.249.
- [56] Pasquale LR, Hanyuda A, Ren A, et al. Nailfold capillary abnormalities in primary open-angle glaucoma: a multisite study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 (12) : 7021-7028. DOI: 10.1167/iov.15-17860.
- [57] Gasser P, Flammer J. Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 1991, 111 (5) : 585-588.
- [58] Ma F, Morancho A, Montaner J, et al. Endothelial progenitor cells and revascularization following stroke [J]. Brain Res, 2015, 1623 : 150-159. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.010.
- [59] Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, et al. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31 (1) : 15-26. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.200956.
- [60] Lee NY, Park HY, Park SH, et al. The association of nailfold capillaroscopy with systemic matrix metalloproteinase-9 concentration in normal-tension glaucoma [J]. Curr Eye Res, 2015, 40 (10) : 1001-1007. DOI: 10.3109/02713683.2014.971937.
- [61] Tanito M, Kaidzu S, Takai Y, et al. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6 : 25792 [2018-01-13]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863173/. DOI: 10.1038/srep25792.
- [62] 尹则琳, 郑日忠. 青光眼及其视神经损害的免疫学研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31 (3) : 298-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.021. Yin ZL, Zheng YZ. Advance of immunological pathogenesis of glaucoma and glaucomatous neuropathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31 (3) : 298-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.021.
- [63] Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes [J]. Glia, 2001, 33 (3) : 205-216.

(收稿日期: 2018-04-04 修回日期: 2018-06-19)

(本文编辑: 刘艳)

广告目次

- 止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 普诺特(预装式非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页
- 普罗纳克(0.1%溴芬酸钠滴眼液) 千寿制药株式会社……前插页
- 润丽(玻璃酸钠滴眼液) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……前插页
- 见康(拉坦前列素滴眼液) 华润紫竹药业有限公司……前插页
- 普南扑灵(普拉洛芬滴眼液) 千寿制药株式会社……前插页
- 泰普罗斯(他氟前列素滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底