

· 专家述评 ·

青光眼视神经损伤与修复期待精准的个体化治疗

葛坚

510060 广州, 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者: 葛坚, Email: gejian@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.001

【摘要】 青光眼是临床上常见的以视神经损害为主要特征的致盲眼病,降低眼压仍是目前治疗青光眼的主要方法,但一些患者眼压虽然得到合理控制,视神经损害却难以恢复,甚至持续发展,因此其病理机制的研究和视神经损害的防治研究一直是近年来青光眼治疗研究的热点。最近随着生物医学研究的快速发展,尽管青光眼视神经损伤和修复的基础研究已经取得了显著进展,青光眼视神经损伤的机制已得到阐明,但是鲜见证据充分的、有确定疗效的临床研究报道。目前基因组学研究、干细胞研究、分子生物学研究、电子技术在医学中的应用研究等取得了长足进步,尤其是大数据时代的到来更为临床上青光眼的神经保护研究奠定了良好的基础。眼科医生应关注大数据信息时代为疾病精准化治疗带来的机遇和挑战,聚焦于青光眼视神经保护的精准个体化治疗,降低青光眼的致盲率。

【关键词】 青光眼; 视神经保护; 精准个体化治疗; 大数据时代

The precise personal management is expected to glaucoma neuroprotection Ge Jian

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, State Key Laboratory of Ophthalmology, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Ge Jian, Email: gejian@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Glaucoma is a common blinding eye disease mainly characterized by optic nerve damage. Lowering intraocular pressure is still the main managing method of glaucoma up to now. However, although the intraocular pressure is reasonably controlled, optic nerve damage is difficult to recovery and sustainable development in some patients. Therefore, the pathogenesis and prevention and treatment of glaucoma have always been the hot spot of the research of glaucoma in recent years. Even though the big progresses have been made in the experimental research of optical nerve injury and repair, little good evidence has been seen in the clinical management of glaucoma neuroprotection. In recent years, genomics study, stem cells study, molecular biological study, electronic technology application in medical research, especially the rise of big data era laid a good basis for the neuroprotection of glaucoma. Ophthalmologists should focus on new insights into the potential and beyond impact factors in the precise individual therapy of glaucoma neuroprotection.

【Key words】 Glaucoma; Neuroprotection; Precise individual therapy; Big data era

青光眼是由多种因素引起的不可逆性神经致盲眼病,世界卫生组织(WHO)将其列为全球第二大致盲眼病。曾有统计数据表明,预计到2020年,全球青光眼患者将达8000万,中国将达2200万^[1-3]。青光眼患者虽然能够通过手术降低眼压,但患者的视神经损伤却长期存在,因此这些患者难以复明,将对个人、家庭和社会带来巨大的负担,故青光眼患者视神经功能的保护是眼科医生面临的挑战,如何维持和改善青光眼患者的视功能和生活质量已成为目前亟需解决的临床问题。大数据时代疾病的医疗模式正发生着显著的变

化,我们应当以全局的眼光纵横青光眼视神经保护的过去、现在和未来。

迄今,青光眼性视神经损伤的多种机制已经阐明,以原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)的发病机制为例,其经典理论包括机械压力损伤、血液动力学和流变学异常改变、自身免疫和炎症介导的反应、视网膜胶质细胞的异常活化、颅内压与眼压失衡导致筛板损害等^[2-14];而依据大数据研究的理论包括线粒体功能下降和氧自由基增多^[15-16]、中枢外侧膝状体、视皮质改变^[17-20]、基因组学改变^[21]、转录组

学改变^[22]、蛋白组学改变^[23]、异常生物标记等。目前的研究已基本阐明了青光眼视神经损伤与保护的机制,相关的基础研究也已取得了显著的进展,然而与之相关的临床防治研究却未达到齐头并进。目前大量的青光眼视神经保护药物,如神经营养药物(苏肽生等)、扩张血管药物(硝苯地平)、促进眼组织代谢药物(胞磷胆碱)、活血化瘀中药(川芎嗪)、抗氧化应激药物(银杏叶提取物)、谷氨酸受体阻滞剂(美金刚)并未显示出显著的临床疗效,其中唯一进入Ⅲ期临床试验的 Memantine 也被发现其疗效与安慰剂等同,研究结果令人沮丧,亟待更大规模的临床对照研究结果。

青光眼视神经保护的基础研究与临床研究间存在着巨大鸿沟,盖因青光眼是一组多因素参与的疾病,体外实验与动物模型均难以模拟青光眼的自然病程,影响病程进展的危险因素过多,针对单一因素干预往往难以奏效,犹如盲人摸象,最终耽误和错失了干预时机。眼压是唯一可以控制、定量测量的独立危险因素,青光眼治疗的关键是眼压调控。然而,即便是眼压这一单因素也存在大量的影响因素,包括体位、昼夜节律、长期波动、短期波动、浪涌、年龄、中央角膜厚度、眼压计本身的系统误差等。目前仅有少量患者进行了 24 h 眼压测定,更枉论全面解读一条完整的 24 h 眼压曲线所包含的众多信息。因此,传统的数据收集和诊断治疗已不能适应大数据和循证眼科学时代对青光眼诊疗的需求,临床上呼吁精准的个体化治疗。

随着计算机领域、细胞分子生物学领域、生物信息学领域技术的革新和飞速发展,大数据和循证眼科学时代的到来为研究者和临床医生提供了海量的研究数据背景和先进的数据分析手段,为加快青光眼视神经保护基础研究和临床研究的有机结合和促进精准化、个体化、综合化诊治提供了有力支持,精准的个体化治疗呼之欲出。精准的个体化青光眼视神经保护治疗的研究方向应是纵向和横向结合。所谓纵向是指针对一个体从基因组学出发,结合转录组学、蛋白质组学和表观遗传学,从基因起源到临床表征,深入、系统地研究其视神经损伤的机制。所谓横向则是指针对患者群体设计完善、标准的、大样本、多中心、临床随机对照试验研究,特别是具有安慰剂对照组的前瞻性研究。2015 年,英国 Moorfields 眼科中心在 Lancet 杂志报道了国际首个临床随机安慰剂对照研究(UKGT),证明了降眼压可以有效减缓原发性开角型青光眼患者视野损害的进度。

传统的正常眼压概念仅是统计学分布上的概念,

与个体疾病的发生和发展并无直接联系,因此目标眼压的概念得以提出,即能阻止青光眼损害或将疾病进展降到最低的最高眼压,强调青光眼患者的眼压控制需根据疾病的严重程度、进展程度、随访效果、患者的期望寿命和生存质量综合考虑,更要根据患者个体的特定基因、生物标记、转录组变化等设定目标眼压,提供个体化诊治方案,如年轻的患者目标眼压应较低,年龄大的患者目标眼压应较高;以基线眼压为准,对早期、中期、晚期青光眼患者设定不同的目标眼压,寻找和关注窗口机会,分期进行个体化干预^[24-27]。

青光眼视神经保护不是为精准而精准,而有效的诊治必须是精准的个体化。未来青光眼视神经保护或可在以下领域取得突破:(1)人工视觉假体;(2)基于各种组学的基因治疗;(3)靶向干细胞替代治疗;(4)炎症和免疫调控治疗;(5)视神经保护制剂。

1 人工视觉假体

将计算机芯片技术与视觉计算理论结合,构建人工视觉假体,如人造视网膜、人工视网膜芯片等。目前美国、日本、德国已将该技术用于视网膜色素变性患者,可恢复部分光觉和形觉,未来若能制作足够数量的电极,将很有可能构建类似 AlphaGo 的仿生视觉信息智能处理体系,较好地模拟生物视网膜功能。

2 基于各种组学的基因治疗

目前依据孟德尔遗传规律研究的与 POAG 相关基因只有 3 个,Myocilin (MYOC) 基因突变对应于青少年性青光眼和 4% 的 POAG;Optineurin (OPTN) 基因突变对应于 1% ~ 2% 的正常眼压青光眼;TBK1 基因突变对应于 1% 的正常眼压青光眼^[3]。通过 GWAS 检测,截至 2016 年我们已经发现了与 POAG 发病相关的 66 个基因位点和 76 个基因^[28]。一项 Meta 分析显示,通过 GWAS 检测发现了 10 个与影响杯盘比值增大和青光眼进展相关的基因位点^[10],另外一项近期的研究则应用 GWAS 发现 TXNRD2、ATXN2 和 FOXC1 突变位点与青光眼发病的易感性相关^[29]。此外,通过蛋白组学分析发现 GRIP、ZFP804B 等 28 个可能的青光眼生物标志物,为青光眼的早期诊断提供了新的方法。然而,新的基因突变位点和新标志物的发现并不代表能产生治疗效果,目前针对视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 凋亡的靶点,如睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 和脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 等、小梁网疏通的靶点 (如钙调素结合蛋白、支架蛋白等)、

胶质细胞基质结构的靶点神经胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 等, 但治疗效果仍不理想, 尚需更多关于基因功能变化及其调控的研究。

3 靶向干细胞替代治疗

传统的干细胞替代治疗主要通过视网膜下腔注射和玻璃体腔注射细胞悬液的非靶向方式实现, 存在细胞定向分化效率低、定位细胞数量少、细胞定向连接差、靶向整合能力差、视觉恢复程度差等问题, 因此, 即便是从 2006 年到 2013 年, 美国 FDA 批准了 12 项干细胞替代治疗黄斑病变等不可逆神经致盲眼病的 I/II 期临床实验, 但疗效堪忧。如何进行干细胞的靶向输送是目前干细胞替代治疗的难题。组织工程材料学的发展为靶向干细胞替代治疗带来了可能, 目前, 已有研究者将干细胞与组织工程领域进行整合研究, 体外构建三维视网膜膜片, 并移植入非人灵长类恒河猴高眼压模型眼内, 取得了初步成效, 有望克服视网膜假体不能完全模拟神经元功能的不足, 并克服非靶向干细胞移植形成细胞团的缺陷, 具有良好的应用前景。

4 炎症和免疫调控治疗

自 1994 年 Wax 等首次证实免疫系统参与青光眼病变过程之后, 目前又陆续发现了多种存在于青光眼患者体内的抗眼部抗原自身抗体, 如抗黏多糖抗体、抗视网膜 S-抗原抗体、异常 T 细胞亚群、补体等^[27, 30-32]。这些异常炎症和免疫因子攻击 RGCs 胞体、轴突和突触, 导致 RGCs 凋亡。凋亡后的 RGCs 表达自身抗原, 加之其表面多种蛋白出现翻译后修饰 (如氧化、磷酸化等), 使其更易被免疫细胞所识别, 进一步加重其损伤。针对青光眼的免疫机制, 目前已有研究采用抗体、自身反应性 T 细胞疫苗、调控核因子- κ B 等促进 RGCs 的存活, 但效果有限^[33-34]。近年来肿瘤免疫治疗领域的研究飞速进展, 其中程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 的研究已取得突破性进展。PD-1 是一种表达于 T 细胞、前体 B 细胞的免疫蛋白超家族, 其与配体 PD-L1 结合可抑制 T 细胞的功能, 降低破坏性免疫反应, 促进保护性免疫反应。PD-1 于 2011 年被 FDA 批准上市, 用于治疗晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌等, 疗效显著, 被评为 2013 年 Science 的十大科学进展之首, 提示 PD-1 对免疫相关疾病具有良好的应用前景。最近有研究报道 PD-1 治疗可显著改善阿尔兹海默病小鼠的症状^[35], 而此前多项研究表明青光眼是眼部的阿尔兹海默病^[13-14], 因此, PD-1 将很可能为青光

眼视神经保护的免疫调控带来新的曙光。

5 视神经保护制剂

新型的神经营养因子不断出现, 如 NGF、BDNF、GDNF、PEDF 及靶向线粒体小分子肽等, 更期待有设计严谨的多中心临床随机对照研究, 例如英国青光眼研究 (UKGTS) 之眼压对视神经的影响。

青光眼视神经保护的基础研究进展显著, 而临床效果却不尽人意, 盖因影响因素过多, 缺乏可以完全模拟疾病自然发生和发展的动物模型, 更重要的是缺乏生物体整体行为的系统评估和解释, 即便大量基因组、转录组、蛋白组的研究提供了多种青光眼诊断的生物标志物和视神经保护的可能靶点, 但既存在基因和生物标志异常, 又存在临床疾病的理想情况者仅占临床真实情况的很小比重, 更多的常规状态是仅存在基因和生物标志物异常, 却不存在临床表征或仅出现临床表征却未发现特定基因和生物标志物的异常^[36]。因此, 大数据时代的青光眼视神经保护要求系统地了解青光眼, 从基因、RNA、蛋白、信号通路和环境等因素综合考虑, 将纵向研究与横向研究密切结合, 通过制定指南和共识开展循证医疗和精准医疗研究, 不仅关注看得见的病变, 更要关注检查不到的病变和无症状的病变。

我们 8 年前对青光眼视神经保护持悲观态度, 认为其处于近乎尴尬的困境; 随着大数据的崛起、脑计划的开展及计算机分析处理技术的迅猛发展, 现在人们对青光眼视神经, 乃至整个中枢神经网络的深入了解不再遥不可及。青光眼视神经保护的难题, 未见得比 AlphaGo 战胜李世石更难, 实现青光眼视神经保护的精准化个体化治疗应有预期。

志谢 非常感谢范志刚教授在本文资料的搜集方面提供帮助

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] Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide [J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80 (5): 389-393.
- [3] Quigley HA. Glaucoma [J]. Lancet, 2011, 377 (9774): 1367-1377. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
- [4] Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey [J]. Arch Ophthalmol, 1991, 109 (8): 1090-1095.
- [5] Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmid D, et al. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13 (1): 36-42. DOI:10.1016/j.coph.2012.09.003.
- [6] 葛坚, 周文炳, 诸建初, 等. 青光眼视功能损害与血液流变学、眼血

- 流图及其它诸影响因素相互关系的研究[J]. 中华眼科杂志, 1992, 28(4): 195-198.
- Ge J, Zhou WB, Zhu JC, et al. Visual function damage in primary open angle glaucoma (POAG) in relation to hemorheology, ocular rheograph and other factors[J]. Chin J Ophthalmol, 1992, 28(4): 195-198.
- [7] 葛坚, 周文炳, 诸建初, 等. 原发性开角型青光眼的血液流变学特性及其影响因素[J]. 中华眼科杂志, 1992, 28(5): 298-302.
- Ge J, Zhou WB, Zhu JC, et al. The hemorheological features and other related factors in patients with primary open angle glaucoma (POAG)[J]. Chin J Ophthalmol, 1992, 28(5): 298-302.
- [8] 葛坚, 周文炳, 诸建初, 等. 计算机多因素分析青光眼视功能损害的原因[J]. 中华眼科杂志, 1992, 28(6): 331-334.
- Ge J, Zhou WB, Zhu JC, et al. An analysis of the causes of glaucomatous visual function damage by computed multifactorial stepwise regression [J]. Chin J Ophthalmol, 1992, 28(6): 331-334.
- [9] 刘杏, 周文炳, 葛坚, 等. 中药川芎嗪治疗原发性开角型青光眼视功能损害的疗效[J]. 中国实用眼科杂志, 1999, 17(1): 14-17.
- Liu X, Zhou WB, Ge J, et al. Effect of ligustrazine on visual function in patients with primary open angle glaucoma [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 1999, 17(1): 14-17.
- [10] Bell K, Gramlich OW, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, et al. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? [J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 36: 199-216. DOI:10.1016/j.preteyeres. 2013. 02. 003.
- [11] Wax MB. The case for autoimmunity in glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2011, 93(2): 187-190. DOI:10.1016/j.exer. 2010. 08. 016.
- [12] Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(3): 2393-2409. DOI:10.1167/iov. 12-9781.
- [13] Liu B, Rasool S, Yang Z, et al. Amyloid-peptide vaccinations reduce β -amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice [J]. Am J Pathol, 2009, 175(5): 2099-2110. DOI: 10.2353/ajpath. 2009. 090159.
- [14] Yang Z, Zhang Q, Ge J, et al. Protective effects of tetramethylpyrazine on rat retinal cell cultures [J]. Neurochem Int, 2008, 52(6): 1176-1187. DOI: 10.1016/j.neuint. 2007. 12. 008.
- [15] He Y, Ge J, Tombran-Tink J. Mitochondrial defects and dysfunction in calcium regulation in glaucomatous trabecular meshwork cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(11): 4912-4922. DOI:10.1167/iov. 08-2192.
- [16] He Y, Leung KW, Zhang YH, et al. Mitochondrial complex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients: protection by antioxidants [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(4): 1447-1158. DOI:10.1167/iov. 07-1361.
- [17] Zhang Y, Gao Q, Duan S, et al. Upregulation of Copine1 in trabecular meshwork cells of POAG patients: a membrane proteomics approach [J]. Mol Vis, 2008, 14: 1028-1036.
- [18] Yücel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration [J]. Prog Brain Res, 2008, 173: 465-478. DOI:10.1016/S0079-6123(08)01132-1.
- [19] Lei Y, Garrahan N, Hermann B, et al. Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: a novel multiphoton-DAPI approach [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(5): 1940-1945. DOI:10.1167/iov. 07-0735.
- [20] Sriram P, Graham SL, Wang C, et al. Transsynaptic retinal degeneration in optic neuropathies: optical coherence tomography study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(3): 1271-1275. DOI:10.1167/iov. 11-8732.
- [21] Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma [J]. Nat Genet, 2016, 48(2): 189-194. DOI:10.1038/ng. 3482.
- [22] Hysi PG, Cheng CY, Springelkamp H, et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma [J]. Nat Genet, 2014, 46(10): 1126-1130. DOI:10.1038/ng. 3087.
- [23] Tezel G. A decade of proteomics studies of glaucomatous neurodegeneration [J]. Proteomics Clin Appl, 2014, 8(3-4): 154-167. DOI:10.1002/prca. 201300115.
- [24] 欧洲青光眼学会. 青光眼相关概念及临床指南 [S]. 4 版. 欧洲青光眼学会, 2014: 134-145.
- [25] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识 (2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(5): 382-383. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 05. 022.
- [26] Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress [J]. Exp Eye Res, 2011, 93(2): 178-186. DOI:10.1016/j.exer. 2010. 07. 009.
- [27] Prins D, Hanekamp S, Cornelissen FW. Structural brain MRI studies in eye diseases; are they clinically relevant? A review of current findings [J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(2): 113-121. DOI:10.1111/aos. 12825.
- [28] Gaziano JM, Concato J, Brophy M, et al. Million Veteran Program; a mega-biobank to study genetic influences on health and disease [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 70: 214-223. DOI:10.1016/j.jclinepi. 2015. 09. 016.
- [29] Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(3): 2393-2409. DOI:10.1167/iov. 12-9781.
- [30] Bakalash S, Kipnis J, Yoles E, et al. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(8): 2648-2653.
- [31] 程丽娜, 钱韶红, 孙兴怀, 等. 多聚物-1 免疫高血压大鼠视网膜中辅助性 T 细胞的变化 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(39): 2789-2792. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2011. 39. 016.
- Cheng LN, Qian SH, Sun XH, et al. Expressional changes of Th1 and Th2 cells in retina of a rat glaucoma model vaccinated by Cop-1 [J]. Nat Med J China, 2011, 91(39): 2789-2792. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2011. 39. 016.
- [32] Tezel G. Immune regulation toward immunomodulation for neuroprotection in glaucoma [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(1): 23-31. DOI:10.1016/j.coph. 2012. 09. 013.
- [33] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoA1003466.
- [34] McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade [J]. Science, 2016, 351(6280): 1463-1469. DOI:10.1126/science. aaf1490.
- [35] Baruch K, Deczkowska A, Rosenzweig N, et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease [J]. Nat Med, 2016, 22(2): 135-137. DOI:10.1038/nm. 4022.
- [36] 葛坚. 青光眼视神经保护离我们有多远 [J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(5): 385-387.
- Ge J. Glaucoma neuroprotection-how far is it from a dream to reality [J]. Chin J Ophthalmol, 2008, 44(5): 385-387.

(收稿日期:2017-01-12)

(本文编辑:尹卫靖)