

透明质酸与甲状腺相关眼病研究进展

陈小玲 综述 何为民 审校

610041 成都, 四川大学华西医院眼科

通信作者: 何为民, Email: hewm888@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.018

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是成人常见的眼眶疾病,眶周脂肪结缔组织中糖胺聚糖沉积是其主要的病理特征之一。透明质酸是糖胺聚糖的主要成分,具有高亲水性和黏弹性的特性,可大量吸水膨胀,其在眼眶组织聚集导致眶周结缔组织及眼外肌水肿和纤维化,进而出现 TAO 特征性的临床表现。眼眶成纤维细胞是透明质酸的主要来源,患者体内自身抗体和多种细胞因子可与成纤维细胞上促甲状腺激素受体(TSHR)及胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)等结合,在透明质酸合成酶的作用下促进眼眶成纤维细胞合成透明质酸,导致眶周组织、外周血及体液中透明质酸含量增加,并在一定程度上为疾病诊断、病情判断及疗效和预后评估提供参考。

【关键词】 甲状腺相关眼病;透明质酸;眼眶成纤维细胞;胰岛素样生长因子-1受体;促甲状腺激素受体

基金项目: 四川省科技计划项目(2013SZ0029);成都市科技惠民项目(2014-HM01-00142-SF)

Current research of hyaluronic acid and thyroid-associated ophthalmopathy Chen Xiaoling, He Weimin

Department of Ophthalmology, the West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: He Weimin, Email: hewm888@hotmail.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is a common orbital disease in the adults, and glycosaminoglycan deposits in the periorbital connective tissue is one of important pathological features. Hyaluronic acid is the main component of glycosaminoglycan, which is extremely hydrophilic and viscoelastic, so that it is capable of binding many times its volume in water. Consequently, the extraocular muscle and adipose connective tissue become edematous and fibrotic, which may leads to the clinical symptoms of TAO. Orbital fibroblasts are main source of hyaluronic acid and they can express insulin-like growth factor-1 receptor, thyroid stimulating hormone receptor and other cytokine receptors. Autoantibodies and many cytokines can bind those receptors to promote the synthesis of hyaluronic acid under the existing of hyaluronan synthase, which may leads to an increase of hyaluronic acid concentration in periorbital tissue, peripheral blood and body fluid, and provide the basis on the diagnosis, activity assessment and therapeutic evaluation.

【Key words】 Thyroid-associated ophthalmopathy; Hyaluronic acid; Orbital fibroblasts; Insulin-like growth factor-1 receptor; Thyroid stimulating hormone receptor

Fund program: Science and Technology Plan Projects in Sichuan Province (2013SZ0029); Benefaction Projects of Science and Technology in Chengdu (2014-HM01-00142-SF)

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种与甲状腺功能状态密切相关但又相对独立的器官特异性自身免疫性疾病,其发病率居成人眼眶疾病的首位。TAO的具体发病机制目前尚不完全清楚,遗传易感性、环境及社会心理学因素在该病发生和发展过程中均起到一定作用^[1-3]。糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)在眼眶结缔组织中沉积是 TAO 重要的病理特征,透明质酸(hyaluronic acid, HA)是 GAG 的主要成分,因带有大量负电荷而具有高亲水性的特性,其吸水膨胀可导致眼外肌和眼眶脂肪结缔组织水肿,从而出现眼球突出、软组织肿胀、眼球运动障碍、复视、暴露性角膜炎甚至压迫

性视神经病变等表现,严重影响患者眼部功能及外观^[4-5]。本文就 HA 与 TAO 的关系及其研究进展做一综述,为进一步阐明 TAO 的发病机制及制定新的诊疗策略提供思路。

1 HA

1.1 HA 的结构及性质

HA 由 $\beta(1-3)$ -N-乙酰基-D-葡萄糖胺和 $\beta(1-4)$ -D-葡萄糖醛酸的双糖单位聚合而成,广泛存在于人和脊椎动物的细胞外基质中,其相对分子质量为 $1 \times 10^4 \sim 6 \times 10^6$ ^[6-7]。HA 分子可以弯曲形成左手双螺旋、多纤维丝或平面结构,这可能与氢键

的形成及亲水特性相关^[8]。研究发现,HA 分子中还含有部分超螺旋结构,这些超螺旋结构包含在 50% ~ 70% 稳定片段中,通过中间的可弯曲片段进行连接,从而形成动态的三维网状结构,这种结构特点使 HA 分子具有黏弹性^[8]。HA 的亲水性和黏弹性使其可吸水膨胀,并在一些疾病的发生和发展中发挥作用,同时又是美容及许多组织工程材料的重要成分。此外,HA 还在调节细胞功能、组织发育、炎症反应、创伤愈合以及肿瘤的发展和转移等过程中发挥生物学功能^[9]。

1.2 HA 的合成与分解

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸和尿苷二磷酸-N-乙酰氨基葡萄糖是 HA 合成最主要的 2 种前体物质,由葡萄糖代谢产生,透明质酸合成酶(hyaluronan synthase, HAS)催化 N-乙酰氨基葡萄糖上的 UDP-衍生物与葡萄糖醛酸发生反应,并对合成的 HA 链进行转移和延长。哺乳动物体内主要含 3 种 HAS,包括 HAS1、HAS2 和 HAS3,位于细胞质膜上,能特异性地作用于 HA 的合成过程并协助合成的多糖链跨膜转运。3 种 HAS 均可催化 HA 合成,但催化活性和酶活性的调节方式不同,其中 HAS1 的催化活性最低,在组织中的表达水平也较低,HAS2 催化活性居中,以共价修饰的方式对酶活性进行调节,这 2 种 HAS 均催化高相对分子质量 HA 的合成,HAS3 是催化活性最高的 HAS,通过迁移到细胞膜上与特异性的蛋白 Rab10 结合而改变其催化活性,其产物主要为低相对分子质量 HA^[10]。

人体中 HA 含量最高的部位包括滑液、脐带以及眼球的玻璃体,并以每天 30% 的速度进行更新^[7],这种快速更新得益于体内透明质酸酶的作用。透明质酸酶是 β -1-4 内切葡糖胺酶,可将大分子 HA 及其他 GAG 水解为寡聚糖,从而被细胞吞噬和降解,部分 HA 还可通过淋巴和血液系统转运到肝脏和脾脏进行代谢和清除。除透明质酸酶的活性外,其他许多因素也可影响 HA 分子的完整性,如炎症反应产生的自由基、紫外线照射等,均可导致 HA 片段的产生^[11]。研究表明,这些 HA 片段可被 Toll 样受体识别,触发特异性的炎症反应^[12]。

2 HA 与 TAO

2.1 HA 及 HAS 在眼眶组织中表达增加

炎症反应、脂肪增生和 GAG 沉积是 TAO 最主要的病理过程。早期对 TAO 的组织病理学研究曾集中在眼外肌上,因大部分患者均出现 1 条或多条眼外肌不同程度增粗,但电子显微镜下观察显示这部分患者眼外肌纤维完整性良好,提示病变并非发生在肌纤维本身。TAO 患者眼外肌纤维间隙被大量由胶原纤维和 GAG 组成的无定型物质填充,其主要成分为 HA,该物质具有亲水性,可吸收数倍于自身重量的水分而膨胀,从而导致眼外肌及眶周结缔组织肿胀和相应的临床表现^[5]。刘春玲等^[4]发现,活动期 TAO 眼眶脂肪组织和眼外肌以 GAG 聚集、免疫细胞和炎性细胞浸润为主,静止期则主要表现为眼眶组织退变和纤维化。而对眼眶 HAS 基因表达的研究发现,TAO 患者眼眶结缔组织中 HAS1、HAS2 和 HAS3 mRNA 的表达水平均明显增高,提示这可能是 HA 在 TAO 患者眼眶肌肉及脂肪结缔组织中沉积的分子基础^[13-14]。

2.2 TAO 患者外周血及体液中 HA 的变化

TAO 患者眼外肌及眼眶脂肪结缔组织中有大量 GAG 聚集,其血清和尿液中 HA 水平也相应升高,可作为疾病诊断、病情判断、治疗效果和预后评估的一种手段。研究显示,活动期 TAO 患者血清 HA 水平较静止期 TAO 患者和正常对照组升高,提示血清 HA 水平可作为 TAO 活动度的实验室评价指标^[15]。曾钊宇等^[16]认为,血清 HA 水平升高并非 TAO 的特异性表现,在肝纤维化等疾病中也可检测到血清 HA 水平升高,他们同时检测尿 GAG 水平,发现活动期 TAO 患者尿 GAG 水平升高,并与血清 HA 水平呈正相关,故二者联合检测可提高 TAO 活动性评价的符合率。刘芳等^[17]采用放射免疫分析法检测同一患者接受糖皮质激素治疗前后血清 HA 水平的变化,糖皮质激素治疗有效组血清 HA 水平显著下降,而无效组变化较小,提示 TAO 患者血清 HA 水平的变化与糖皮质激素治疗的敏感性相关,可以作为评价糖皮质激素疗效的指标,对预后具有预测价值。但在临床应用中,还需进一步确定统一的敏感性和特异性的检测手段和量化标准。

2.3 HA 与胰岛素样生长因子-1 受体和促甲状腺激素受体

TAO 患者眼眶成纤维细胞促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)和胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)及其信号通路的活化,可促进 HA 的合成。Smith 等^[18]首次报道,Graves 病患者血清中的 IgG(GD-IgG)可以促进眼眶成纤维细胞合成 HA,且这种作用可被 IGF-1 模拟,也可被糖皮质激素阻断,而 TSH 并未表现出这种促进作用,提示 TAO 患者眼眶组织 HA 合成增加,可能是由 IGF-1R 及其信号通路介导。而 Zhang 等^[19]用 IGF-1 刺激体外培养的眼眶成纤维细胞,并未发现 HAS mRNA 表达增加,但磷酸化 Akt 在总 Akt 中的比重增加。研究显示,IGF-1 和 GD-IgG 均可刺激眼眶成纤维细胞合成 HA,但 GD-IgG 不能使 IGF-1R 发生自身磷酸化,IGF-1R 阻断剂可以完全阻断 IGF-1 对 HA 合成的促进作用,但只能部分阻断 GD-IgG 刺激的 HA 合成^[20]。以上结果表明,IGF-1R 及其信号通路参与了 TAO 患者眼眶成纤维细胞合成 HA,但并非该过程的唯一影响因素,且这种作用并不一定依赖于直接活化 IGF-1R 而实现。

TSHR 是另一种目前研究较为广泛的自身抗原,该受体对 TAO 患者眼眶成纤维细胞合成 HA 作用的研究结果不一。部分研究结果显示,用 TSH 或 TSHR 单克隆刺激抗体 M22 作用于 TAO 患者来源的眼眶成纤维细胞,可以促进 HA 合成,同时也可刺激 cAMP 和 pAkt 合成增加,用类药性小分子 TSHR 反向激动剂阻断 TSHR 信号转导,或用 PKA 抑制剂 LY294002 或雷帕霉素阻断 PI3K/AKT-mTOR 信号通路,可抑制 TSH 或 M22 对成纤维细胞合成 HA 的刺激作用,提示 TSHR 可以通过 PI3K/AKT-mTOR 信号反应通路促进 TAO 眼眶成纤维细胞合成 HA^[21-22]。van Zeijl 等^[23]用 TSH 和 GD-IgG 处理未分化的 TAO 眼眶成纤维细胞,TSH 仅对 cAMP 合成产生轻度影响,在 2 种处理因素作用下,TAO 眼眶成纤维细胞合成 HAS mRNA 和 HA 的水平并未发生改变;随后他们又分别用 TSH 和 GD-IgG 刺激分化的 TAO 眼眶成纤维细胞,同时检测 cAMP 和 HA 合成情

况,发现分化的眼眶成纤维细胞 TSHR mRNA 的表达水平明显升高, TSH 刺激可以导致分化的 TAO 眼眶成纤维细胞合成 cAMP 明显增加,但未对 HA 的生成产生影响,而 GD-IgG 却在对 cAMP 产生轻度影响的情况下诱导大量 HA 的合成^[24]。由此推断, TSHR 的活化可以导致 cAMP 相关信号转导通路的激活,但该信号通路并不在眼眶成纤维细胞合成 HA 过程中发挥作用,随着眼眶成纤维细胞的分化,其表达 TSHR 的水平升高,相同刺激因素作用下合成 HA 的能力也增强,推测 TSHR 在眼眶成纤维细胞合成 HA 中起促进作用,但尚无直接证据支持 TSHR 参与了该过程,也不能确定是否还有其他因素参与。

TSHR 和 IGF-1R 交互信号反应促进 TAO 眼眶成纤维细胞合成 HA。Krieger 等^[25]发现, TSH 和 IGF-1 协同作用于 TAO 眼眶成纤维细胞,其合成 HA 水平是 2 种因素单独作用的 3 倍, M22 促进眼眶成纤维细胞合成 HA 的剂量依赖性呈双峰性, IGF-1R 抑制剂可以抑制其高相反应阶段,但对低峰反应无影响,且 M22 不导致 IGF-1R 磷酸化,而 TSHR 阻断剂可以同时抑制高相和低相反应。研究表明, GD-IgG 在不导致 IGF-1R 自身磷酸化的情况下刺激 TAO 眼眶成纤维细胞合成 HA 增加, IGF-1R 阻断剂可以完全抑制 IGF-1 诱导 HA 合成,但只能部分抑制 M22 和 GD-IgG 刺激的 HA 合成增加^[20]。由此推断, IGF-1R 和 TSHR 的交互信号反应可以促进 TAO 眼眶成纤维细胞合成 HA, 这种作用并不直接依赖于 IGF-1R 的活化,但 IGF-1R 在放大这类反应中发挥了重要作用,从而加速病情的发展。

2.4 HA 与细胞因子

白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-4、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factors, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)、 γ 干扰素 (interferon- γ , INF- γ) 及神经节苷脂等均可刺激 TAO 眼眶成纤维细胞合成 HA。研究发现, TAO 患者眼眶组织中 PDGF 蛋白和 mRNA 表达水平及 PDGF 阳性的单核细胞、巨噬细胞和肥大细胞的数量增加,用 PDGF 对体外培养的 TAO 眼眶成纤维细胞进行预处理,可使细胞上 TSHR 的表达水平升高,同时刺激 TAO 眼眶成纤维细胞合成 HA^[26-27],故 PDGF 对 HA 合成的促进作用可能通过诱导 TSHR 的合成增加而间接实现。Chung 等^[28]研究发现, IL-1 β 也可导致 TAO 眼眶成纤维细胞 HA 蛋白及 HAS mRNA 的表达增加,且吡非尼酮可通过抑制 MAPK 信号通路介导的 HAS 合成而抑制 IL-1 β 的这种刺激作用。IL-4、TGF- β 、INF- γ 、神经节苷脂等细胞因子均有类似作用^[29-31],但这些细胞因子的活化机制尚需进一步研究证实。

3 小结

TAO 患者眼外肌及眼眶脂肪结缔组织中有大量 HA 沉积,眼眶成纤维细胞是 HA 的主要来源。Graves 病患者体内的自身抗体及眼眶浸润炎性细胞产生的细胞因子可作用于眼眶成纤维细胞,导致 HA 合成增加。因 HA 具有亲水性和黏弹性,可吸水膨胀使眼眶组织体积增加,影响血液及淋巴回流,导致 HA 通过这 2 条途径的排除和代谢减少,从而在眶周组织中大量沉积,最终表现为眼球突出、眶周组织水肿、眼压升高、眼球运动

障碍、眼睑闭合不全,甚至暴露性角膜炎和压迫性视神经病变。TAO 患者血和尿 HA 和 GAG 水平的升高可以作为疾病诊断、病情评估以及疗效和预后判断的依据,但目前尚无统一的检测手段及量化标准,且其并非本病的特异性表现,尚需结合患者临床表现及其他指标综合判断。抑制眼眶成纤维细胞的活化、阻断 HA 合成的信号反应通路以及加速 HA 的排除和降解,为 TAO 的临床治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Yin X, Latif R, Bahn R, et al. Genetic profiling in Graves' disease: further evidence for lack of a distinct genetic contribution to Graves' ophthalmopathy [J]. *Thyroid*, 2012, 22 (7) : 730-736. DOI: 10.1089/thy.2012.0007.
- [2] Planck T, Shahida B, Parikh H, et al. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (10) : 1524-1532. DOI: 10.1089/thy.2014.0153.
- [3] Stempel I. Endocrine ophthalmopathy: a visible psychophysical complaint [J]. *Ophthalmologe*, 2016, 113 (2) : 126-130. DOI: 10.1007/s00347-015-0212-6.
- [4] 刘春玲, 罗清礼, 吕红彬. 甲状腺相关眼病眼眶组织病理学研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2005, 36 (3) : 436-437. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2005.03.041.
- [5] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (8) : 726-738. DOI: 10.1056/NEJMra0905750.
- [6] 蒋延超, 蒋世云, 傅凤鸣, 等. 透明质酸生物合成途径及基因工程研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35 (1) : 104-110. DOI: 10.13523/j.cb.20150115.
- [7] Kogan G, Soltés L, Stern R, et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications [J]. *Biotechnol Lett*, 2007, 29 (1) : 17-25. DOI: 10.1007/s10529-006-9219-z.
- [8] Tsepilov RN, Beloded AV. Hyaluronic acid-an "Old" molecule with "New" functions; biosynthesis and depolymerization of hyaluronic acid in bacteria and vertebrate tissues including during carcinogenesis [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2015, 80 (9) : 1093-1098. DOI: 10.1134/S0006297915090011.
- [9] Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10 (4) : 1558-1570. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.019.
- [10] Vigetti D, Viola M, Karousou E, et al. Metabolic control of hyaluronan synthases [J]. *Matrix Biol*, 2014, 35 : 8-13. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.10.002.
- [11] Viola M, Vigetti D, Karousou E, et al. Biology and biotechnology of hyaluronan [J]. *Glycoconj J*, 2015, 32 (3-4) : 93-103. DOI: 10.1007/s10719-015-9586-6.
- [12] Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91 (1) : 221-264. DOI: 10.1152/physrev.00052.2009.
- [13] 董凯, 何为, 罗清礼. 甲状腺相关眼病眼眶组织透明质酸合成酶表达的研究 [J]. *眼科研究*, 2010, 28 (10) : 950-953. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.10.013.
- [14] Dong K, He WM, Luo QL. Expression of hyaluronan synthase messenger ribonucleic acids in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Chin Ophthalmic Res*, 2010, 28 (10) : 950-953. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.10.013.
- [15] 杨俊峰, 罗清礼, 张学进, 等. 透明质酸合成酶基因在甲状腺相关眼病患者和正常人眼眶结缔组织中的表达 [J]. *实用医院临床杂志*, 2009, 6 (5) : 28-30.
- [16] Yang JF, Luo QL, Zhang XJ, et al. Expression of hyaluronan synthase genes in orbital connective tissues of thyroid-associated ophthalmopathy patients and normal subjects [J]. *Pract J Clin Med*, 2009, 6 (5) : 28-30.
- [17] 齐冬梅, 何为, 罗清礼. 血清透明质酸在评价甲状腺相关眼病活动度中的意义 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2011, 42 (1) : 135-136.
- [18] 曾钊宇, 熊义斌, 杜为强, 等. 血清透明质酸和尿糖胺聚糖联合检测对活动期甲状腺相关眼病的评价 [J]. *现代医院*, 2013, 13 (5) : 73-75.
- [19] Zeng ZY, Xiong YB, Du WQ, et al. The significance of serum hyaluronic acid and urine glycosaminoglycans joint detection in the evaluation of thyroid-associated ophthalmopathy activities [J]. *Modern Hospital*, 2013, 13 (5) : 73-75.
- [20] 刘芳, 朱豫, 韩宝红. 血清 sICAM-1 及透明质酸与糖皮质激素治疗 TAO 敏感性关系的研究 [J]. *眼科新进展*, 2012, 32 (2) : 143-145.
- [21] Liu F, Zhu Y, Han BH. Study on association of sICAM-1 and hyaluronic acid with sensitivity of glucocorticoid therapy in patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2012, 32 (2) : 143-145.

- [18] Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (10) : 5076-5080. DOI:10.1210/jc.2004-0716.
- [19] Zhang L, Grennan-Jones F, Lane C, et al. Adipose tissue depot-specific differences in the regulation of hyaluronan production of relevance to Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (2) : 653-662. DOI:10.1210/jc.2011-1299.
- [20] Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, et al. Thyrotropin/IGF-1 receptor crosstalk in Graves' ophthalmopathy pathogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (6) : 2340-2347. DOI:10.1089/thy.2015.0254.
- [21] Turcu AF, Kumar S, Neumann S, et al. A small molecule antagonist inhibits thyrotropin receptor antibody-induced orbital fibroblast functions involved in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (5) : 2153-2159. DOI:10.1210/jc.2013-1149.
- [22] Kumar S, Iyer S, Bauer H, et al. A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in Graves' orbital fibroblasts; inhibition by an IGF-1 receptor blocking antibody [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (5) : 1681-1687. DOI:10.1210/jc.2011-2890.
- [23] van Zeijl CJ, Fliers E, van Koppen CJ, et al. Effects of thyrotropin and thyrotropin-receptor-stimulating Graves' disease immunoglobulin G on cyclic adenosine monophosphate and hyaluronan production in nondifferentiated orbital fibroblasts of Graves' ophthalmopathy patients [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (5) : 535-544. DOI:10.1089/thy.2009.0447.
- [24] van Zeijl CJ, Fliers E, van Koppen CJ, et al. Thyrotropin receptor-stimulating Graves' disease immunoglobulins induce hyaluronan synthesis by differentiated orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy not only via cyclic adenosine monophosphate signaling pathways [J]. *Thyroid*, 2011, 21 (2) : 169-176. DOI:10.1089/thy.2010.0123.
- [25] Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobulins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (3) : 1071-1077. DOI:10.1210/jc.2014-3566.
- [26] van Steensel L, Hooijkaas H, Paridaens D, et al. PDGF enhances orbital fibroblast responses to TSHR stimulating autoantibodies in Graves' ophthalmopathy patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (6) : 944-953. DOI:10.1210/jc.2012-1020.
- [27] van Steensel L, Paridaens D, van Meurs M, et al. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (3) : 400-408. DOI:10.1210/jc.2011-2697.
- [28] Chung SA, Jeon BK, Choi YH, et al. Pirfenidone attenuates the IL-1 β -induced hyaluronic acid increase in orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (4) : 2276-2283. DOI:10.1167/iovs.13-13759.
- [29] Kook KH, Choi YH, Kim YR, et al. Altered ganglioside expression modulates the pathogenic mechanism of thyroid-associated ophthalmopathy by increase in hyaluronic acid [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (1) : 264-273. DOI:10.1167/iovs.10-5276.
- [30] Wang HS, Tung WH, Tang KT, et al. TGF- β induced hyaluronan synthesis in orbital fibroblasts involves protein kinase C β II activation *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95 (2) : 256-267. DOI:10.1002/jcb.20405.
- [31] Wang L, Teng W, Shan Z, et al. Effect of IFN- γ , IL-4 on proliferation and synthesis of hyaluronic acid and collagen in cultured human retroorbital fibroblasts *in vitro* [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2000, 113 (10) : 907-910.

(收稿日期:2016-03-04)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

· 病例报告 ·

晶状体囊袋皱缩综合征个体化手术治疗二例

马晓程 崔巍

010020 内蒙古自治区人民医院眼科

通信作者:崔巍, Email: cuiwei1957yanke@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.019

例1,女,72岁。因右眼视物模糊6个月就诊于内蒙古自治区人民医院眼科。患者1年前曾在内蒙古自治区人民医院眼科行右眼白内障超声乳化联合人工晶状体植入术,术中植入亲水性丙烯酸酯人工晶状体(intraocular lens, IOL),术后3d术眼矫正视力1.0。6个月前患者自觉右眼视物模糊,无明显诱因,未治疗。眼科检查:右眼视力0.2,矫正后视力不提高,眼压16 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。右眼外眼未发现异常,角膜透明,前房深度中等,晶状体前囊膜皱缩,囊袋口缩小, IOL 襻蜷缩, IOL 偏心、移位,眼底隐约可见视盘边界清,色泽正常,视网膜平伏,余窥不清(图1,2)。左眼检查未见明显异常。初步诊断:右眼晶状体囊袋皱缩综合征(capsule contraction syndrome, CCS)。行右眼晶状体前囊膜环形剪除术,解除 IOL 的蜷缩及偏心、移位(视频)。术后3d患者右眼视力1.0,眼部手术伤口愈合,出院(图3,4)。

例2,女,80岁。右眼白内障术后2个月门诊复查。患者2个月前在内蒙古自治区人民医院行右眼白内障超声乳化联合 IOL 植入术,术中植入亲水性丙烯酸酯 IOL,术后3d术眼矫正视力0.8。眼科复查:右眼视力0.8,眼压12 mmHg,右眼外眼未见异常,角膜透明,前房深度中等,晶状体前囊膜口向心性缩

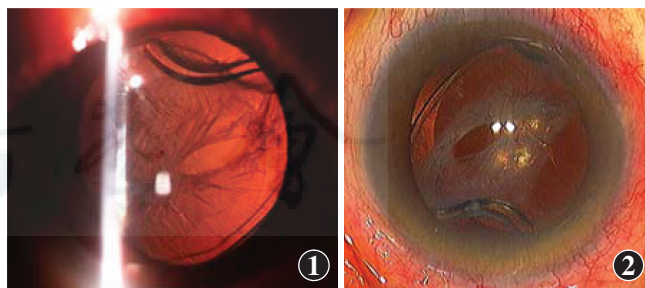


图1 例1患者术前裂隙灯显微镜下表现 可见前囊膜皱缩, IOL 襻蜷缩, IOL 移位 图2 例1患者术前患眼手术显微镜下表现 下方为术眼12点位

小,前囊纤维化,眼底隐约可见视盘正常,后极部视网膜平伏,余窥不清(图5,6)。左眼未见明显异常。初步诊断:CCS右眼。因患者无明显不适且未明显影响视力,暂不进行治疗,嘱患者定期复查。

讨论:CCS是一种连续环形撕囊特有的潜在并发症^[1]。Hansen等^[2]研究显示,CCS主要发生在白内障术后第3~30周,发生率为1.4%~14%,术后3个月以上晶状体囊袋皱缩速度明显减慢。CCS主要表现为患眼视力下降、视物模糊、眩光、