

重新认识“正常眼压性青光眼”

樊宁¹ 王云¹ 谭俊凯² 王宁利³ 刘旭阳²

¹暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼科医院, 深圳 518040; ²厦门大学附属厦门眼科中心, 厦门 361000; ³首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所, 北京 100730

通信作者: 刘旭阳, Email: xliu1213@126.com; 王宁利, Email: wningli@vip.163.com

【摘要】 正常眼压性青光眼 (NTG) 几乎是青光眼领域里最难以诊断的疾病, 难点在于青光眼性视神经病变 (GON) 的症状和体征缺乏特异性, 因此对 NTG 的重新认识实际上是对 GON 的重新认识。NTG 虽然具有 GON 的表现, 但其发病机制与眼压并无明确的关系, 而一些病理因素引起的放射状视盘周围毛细血管网 (RPCs) 血流异常或轴浆流异常等所导致的视网膜神经节细胞 (RGC) 损伤则可能是引起 GON 的真正病因。与 GON 相关的眼病或全身疾病很多, 如高眼压、缺血、缺氧等因素导致的视神经损害以及偏头痛、Flammer 综合征 (原发性血管调节障碍)、低颅压、低体重指数、低雌激素分泌水平、夜间低血压、睡眠-呼吸暂停综合征、阿尔茨海默病、帕金森病以及基因背景等均可能导致 RPCs 供血异常或轴浆流障碍, 进而出现 GON, 而部分患者在全身疾病控制后 GON 也不再进展。就这些患者而言, 这些全身疾病并不是 NTG 的危险因素, 而可能是 GON 的致病原因 (或 GON 是这些疾病的表现之一), 因此相应的 NTG 诊断也要重新考虑。如果在诊断过程中不排除这些病因, 仅依据 GON、房角开放和正常眼压即诊断为 NTG, 则容易引起误诊, 而完全排除这些疾病再诊断 NTG 也缺乏临床实际意义。因此, 临床实践中重新考虑 GON 及其所代表的疾病以及 NTG 的概念、内涵及其诊断标准是必要的。

【关键词】 青光眼; 眼压; 视神经病变; 正常眼压性青光眼

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82070963、81770924); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2019A1515011234); 深圳市科创委基础研究面上项目 (JCYJ20190807153005579)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210712-00408

Normal tension glaucoma: reconsideration and reevaluation

Fan Ning¹, Wang Yun¹, Tan Junkai², Wang Ningli³, Liu Xuyang²

¹Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen 518040, China; ²Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, China; ³Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding authors: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com; Wang Ningli, Email: wningli@vip.163.com

【Abstract】 Normal tension glaucoma (NTG) is almost the most difficult type of glaucoma to diagnose. The difficulty lies in the lack of specificity of the symptoms and signs of glaucomatous optic neuropathy (GON), so the reevaluation of NTG is a new understanding of GON. As a subtype of primary open-angle glaucoma (POAG), NTG is difficult to accurately conceptualize. One of the reasons is that the intraocular pressure (IOP) is closely linked to the occurrence of GON in POAG but not in NTG. GON seems to be secondary to a number of local or systemic disorders, including vascular dysfunction in the optic nerve head induced by compression (elevated IOP) or ischemia, hypoxia, migraine, Flammer syndrome, intracranial hypotension, low body mass index, low estrogen levels, nocturnal hypotension, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, Alzheimer disease, Parkinson disease, and genetic background, which may influence the flow in the radial peripapillary capillaries (RPCs) and the underfilling of RPCs causing retinal ganglion cell damage. In some cases, GON does not progress with systemic diseases under control, and these systemic diseases are not risk factors for NTG but may be the cause of GON (or GON is one of the manifestations of these diseases). If these causes are not excluded and NTG is diagnosed only on the basis of GON, chamber angle opening, and normal IOP, it is easy to cause misdiagnosis, and the complete exclusion of these diseases is short of clinical significance in practice. In conclusion, the diagnosis of NTG may not be made before the other

ocular or systemic disorders capable of presenting with GON are ruled out, and the concept and diagnostic criteria of NTG should be reconsidered.

[Key words] Glaucoma; Intraocular pressure; Optic neuropathy; Normal tension glaucoma

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070963, 81770924); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2019A1515011234); Science and Technology Innovation Committee of Shenzhen (JCYJ20190807153005579)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210712-00408

一般认为正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)是一种慢性、进行性视神经疾病,指未经治疗的眼压以及 24 h 眼压波动和峰值均不超过正常值上限,即眼压 ≤ 21 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),且排除假性低眼压相关疾病,眼底存在青光眼特征性损伤,即视盘和视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)形态改变和/或视野出现青光眼性损伤,房角开放,并排除有类似表现的其他视神经病变以及其他系统疾病引起的类似视神经病变者^[1-2]。应该说,这是涉及面很广的概念或定义,尤其是“排除眼部表现相似的其他视神经病变以及其他系统疾病引起的类似视神经病变”难以界定具体病因或难以实现,使得 NTG 的诊断难上加难。当视盘及 RNFL 形态改变和/或视野出现青光眼性视神经病变(glaucomatous optic neuropathy, GON)的特征损害时,须严格排除其他疾病引起的继发性视神经改变后才能诊断为 NTG,这一点在临床实践中的可行性不强。因为继发的与 GON 类似的其他疾病很多,如遗传性视神经病变(Leber 遗传性视神经病变、常染色体显性遗传性视神经病变)、先天性视盘缺损、非急性期前部缺血性视神经病变和压迫性视神经病变(如垂体瘤、空蝶鞍综合征等)^[2],还有一些全身疾病也可以导致类 GON 改变,其本身的发病机制和眼部表现都不确定。同时, GON 表现的视神经结构(视盘和 RNFL)改变与功能(视野)损害可能并不同步发生,此外高度近视眼底改变等一些个体因素也带来很大影响,都增加了 NTG 确诊的难度。换言之, GON 不一定是青光眼性病变,而更像多种疾病的共有体征。如从这个角度分析,则许多困惑迎刃而解。需要思考的是,即使完全排除了其他眼病或全身病引起的 GON 改变,为何要称其为青光眼?其理由和依据又是什么?

然而, NTG 所属的一大类疾病,即原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)却并不存在这个问题,诊断的关键指标就在于眼压升高,即在同样的表现下一旦伴有眼压升高,即可诊断为 POAG,由于眼压的升高,即使存在的“眼部表现相似的其他视

神经病变”被作为青光眼的合并疾病或危险因素,并不影响 POAG 的确诊和治疗。这种情况下,结合眼压与 GON 因素做出青光眼的诊断相对容易,而仅凭 GON 表型不足以诊断为青光眼。POAG 诊断很简单,但被认为归于其中之一的 NTG 诊断却十分复杂。没有了眼压升高这样一个重要的致病(危险)因素, GON 的发生原因就变得扑朔迷离,治疗也缺乏针对性,那么究竟 NTG 归于 POAG 一类疾病是否合理,甚至 NTG 作为一种独立疾病是否合理均值得商榷。本文拟从以下几个方面探讨 NTG 的发病机制及本质。

1 眼压与青光眼

近四百年前, Richard Bannister 提出了“青光眼是与眼压升高相关的一种疾病”的概念,此后眼科医生一直认为青光眼即是病理性眼压升高,这个概念指导了青光眼诊断和治疗的临床实践。20 世纪末以来,随着对青光眼认识的逐渐深入,眼科医生逐渐发现眼压升高似乎难以反映青光眼视神经损害的机制,如 NTG 没有眼压升高却出现了 GON;一些晚期青光眼患者即使通过药物及手术方式控制了升高的眼压,但视神经的损害仍然在进展;一些高眼压症的患者眼压长期高于正常值,却并不出现视神经损害。中国青光眼指南(2020 年)指出,目标眼压的评估应综合考虑眼部和全身伴随疾病的进展情况^[2]。2016 年美国眼科临床指南将 POAG 定义为“成年人的一种慢性进行性视神经病变,其特征是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及其轴突的丢失”。这个定义旨在将 POAG 的本质由“病理性高眼压”转化为“以 RGC 及其轴突损害为病理特征的视神经病变”,而弱化了眼压升高因素在青光眼定义里的核心概念。尽管如此,长期以来临床实践中青光眼诊疗的焦点指标仍然是眼压。这并不属于惯性思维,因为青光眼诊疗实践中离开了眼压因素,“以 RGC 及其轴突损害为病理特征的视神经病变”的概念就会非常宽泛且模糊,如 NTG。

2 NTG 属于 POAG 类疾病吗?

NTG 与 POAG 病理特征的相同之处在于 GON,病

理改变为 RGC 变性、萎缩和凋亡,一方面是 RGC 的特异性损害,另一方面 RGC 损害的部位和进展程度具有其自身的规律。人们一直在努力找出 NTG 与 POAG 在视神经损害方面的不同特征,2018 年,汪星滕等^[3]研究表明,各期的 POAG 与 NTG 的视野和盘周 RNFL 损伤特点均存在明显不同且有一定的发展规律,二者结构与功能对应最好的部位分别是 POAG 视野的上旁弓区-颞下 RNFL 和 NTG 视野的下旁弓区-颞上 RNFL。2005 年,夏翠然等^[4]研究发现,与 POAG 患者比较,NTG 眼 C/D 比值和 C/D 面积比更大,盘沿面积更小,RNFL 变薄更严重;POAG 的 RNFL 以弥漫性缺损为主,而 NTG 的 RNFL 以局限性缺损为主。研究还发现,视盘出血和盘沿切迹、局限性视杯扩大在 NTG 中更多见^[5]。此外,NTG 与 POAG 的视野损害特征也有所不同,累及黄斑固视区的视野缺损,如中心暗点、水平半侧视野缺损更多见于 NTG,部分 NTG 患者甚至在疾病早期和进展期即出现中心视力下降^[6]。NTG 与 POAG 在视神经结构和功能损害上的不同特点提示其视神经损害机制有所不同。

需要指出的是:(1)综合分析 NTG 与 POAG 的 GON 表现,认为青光眼的诊断还是需要考虑眼压,离开眼压升高问题仅凭 GON 做出诊断是相对困难的;(2)GON 表型特异性不高而敏感性较高,一些不伴有眼压升高的全身疾病也可引起典型或比较典型的 GON,排除其他眼部或全身性疾病引起的视神经病变是确诊 NTG 的前提。

此外,NTG 与 POAG 或高眼压性青光眼在自然病程和治疗方式上也有所不同。研究表明,约有半数 NTG 患者在 5~7 年内出现不同程度的局部视野损害,多数患者视野损害进展缓慢,且可以通过控制全身危险因素来阻止或延缓,少数患者视野损害呈持续性和快速性,可能与其全身疾病进展相关^[5-6]。由于对 NTG 患者的眼压与视神经损害的关系不明确且眼压下降幅度有限,目前 NTG 尚无明确的治疗方法。我国青光眼学组制定的中国正常眼压性青光眼诊疗专家共识(2019 年)和《中国青光眼指南(2020 年)》中提出,改善 NTG 患者的全身因素,如低体重、低雌激素分泌量和全身血液动力学异常等对于 NTG 的多系统评估、分类诊治和眼体同治非常重要^[2,7-8]。

NTG 与 POAG 在视神经损害的临床特征方面不完全相同,治疗目标和方法的侧重点也各不相同,使我们不得不思考两者视神经损伤的机制是一样的吗?两者真的是一种疾病吗?进一步思考,有多少 NTG 真正属于青光眼类疾病?或者说,GON 是否只是一种体征

而不代表一种疾病?

3 放射状视盘周围毛细血管网与 GON

NTG 定义的关键点在于 NTG 是否存在与 POAG 相同的发病机制和临床特征的青光眼性视神经损伤。换言之,GON 是否具有特异性。早期的研究者通过对放射状视盘周围毛细血管网(radial peripapillary capillaries, RPCs)的研究提出了 GON 的可能病因和损伤机制。

1967 年,Henkind^[9]首次对 RPCs 进行了较系统的报道,该研究中采用印度墨水显影的方法在生前健康的人尸眼的 RNFL 间发现了细长的毛细血管网,即 RPCs,分布在视盘周围 4~5 mm 区域内,围绕视盘呈放射状分布,其解剖特点是管径细、走行长、吻合支少,主要作用是营养 RNFL。Alterman 等^[10]在猫急性高眼压灌注模型观察到,与视网膜其他毛细血管相比, RPCs 独特的解剖结构和分布使之容易在高眼压下发生血管痉挛,导致其所供应的 RGC(常见为 Bjerrum 区)发生缺血、缺氧,出现 GON 特征。在临床上,高眼压、低血压等可导致 RPCs 供应的 RNFL 组织缺血、缺氧,从而出现青光眼特征性视野缺损,如 Bjerrum 暗点^[10]。以上研究表明,GON 发生的原因并不仅仅是高眼压,任何使 RPCs 血流异常的因素均可导致其供应区域的 RGC 缺血、缺氧,出现对应的 RNFL 损害,因此 NTG 所致的 GON 可能与眼压无关。

近年来随着眼科影像学技术,特别是光相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)的快速发展,研究者对 RPCs 的认识进一步深入。对 POAG、NTG 等不同人群 RPCs 的测定和随访观察发现, RPCs 血流减少会加速青光眼视神经损害的进展^[11],表明 RPCs 参数对 POAG 和 NTG 均有较好的诊断效能,与 RNFL 厚度变薄、视盘出血、视野进展等有较好的相关性^[12-13]。在上述研究的基础上我们可以初步得出结论:RPCs 的血流异常导致 RGC 损伤,出现 GON 表现;高眼压是其中 1 个重要原因;其他可以特异性损害 RPCs 的因素都可能因为 RPCs 的血流异常导致特征性的 RGC 损伤,进而出现 GON。因此,GON 并非青光眼所特有,与其说 GON 与青光眼相关,不如说 GON 与 RPCs 血流异常、RGC 特异性损伤相关更准确。非压力性因素对视神经的损害与 RPCs 血流异常损害有共同的生物学机制,如自由基、兴奋性毒性反应、神经营养因子剥夺、轴浆断流、免疫失衡和胶质细胞活化等调控通路,因此特异性地损害 RPCs 同样可出现 GON 样临床特征。

4 NTG 的危险因素与致病因素

NTG 虽然有 GON 的特征表现,但与 POAG 不同的是 NTG 发病机制可能与高眼压无明显关联,其主要原因是全身疾病导致的 RPCs 血管异常^[5-6]。与 NTG 相关的全身疾病很多,包括偏头痛、Flammer 综合征(原发性血管调节障碍)、低颅压、低体重指数、低雌激素分泌水平、夜间低血压、睡眠-呼吸暂停综合征、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和帕金森病等^[2,6]。这些全身疾病均被认为是 NTG 发生和发展的危险因素,研究表明控制好这些危险因素后 GON 及其视野损害也不再进展^[2,14-16]。

本研究团队对 1 个 NTG 家系进行了 11 年的追踪观察,对 NTG 及其危险因素的理解和认识逐渐加深。该家系中有兄弟 2 人罹患 NTG,眼部和全身状况相似,均有偏头痛病史(后修正诊断为 Flammer 综合征)。先证者 10 年来未用降眼压药物,一直以治疗偏头痛为主,但双眼 GON 进展十分缓慢;其胞兄尽管一直用降眼压滴眼液点眼,但双眼视野仍明显进展至晚期表现,患者一直受着偏头痛的困扰。患者偏头痛发作时,头颅彩色多普勒超声及双眼 OCTA 检查证实大脑前动脉、视盘和黄斑血流异常。这一发现解释了兄弟 2 人 NTG 病程的进展与偏头痛发作或血流异常之间存在关联。反复多次的遗传学分析鉴定出该家系存在 1 个血管调节关键基因的致病突变,推测该突变可能引起视网膜血管过度收缩和对血管张力调节因素反应异常,发生视网膜静脉压升高和视网膜视神经供血不足,导致 GON,此类 GON 也许不应归于青光眼。同样的道理,偏头痛的发生也是由于血管调节的关键基因突变所致,也是 Flammer 综合征的临床表现之一。该家系的临床特征分析和遗传学研究说明,家系患者 NTG 发病的根本原因是血管调节基因突变所导致的血管异常,而在治疗偏头痛的同时也改善了眼部循环状态,进而使得 GON 或 NTG 病情得以控制。认识到这一点,对于我们在临床上对 NTG 患者进行针对性治疗有着重要意义。

应该指出的是,临床上有很多 NTG(有 GON 表现)患者长期查不到原发疾病(但不等于没有原发病),说明我们对于 NTG 的认识还远远不够,有些致病因素仅在某些特殊环境或在某种不良刺激时诱发 RPCs 损害,导致 GON 表现,如偏头痛发作时发生 RPCs 缺血、缺氧,间歇期患者 GON 并不进展,治疗目的是减少偏头痛的发作,控制 GON 进展,而单纯降眼压治疗的效果则需要重新评价。NTG 相关的几项临

床研究 CNTGS(cooperative normal-tension glaucoma study)和 LoGTS(the low-pressure glaucoma treatment study)对于降眼压治疗 NTG 的分析也说明了这一点^[17-18]。对尚未明确病因而有 GON 改变的 NTG,现阶段按照 NTG 的诊疗原则处理也是必要的,临床实践中应关注患者的全身疾病,尤其是病情进展情况与全身危险因素的关联,以达到病因诊断和精准个体化治疗的目的。压迫性病变引起的 GON 较易被误诊为 NTG,如视路肿瘤,应注意鉴别,此现象也从另一角度提示 GON 缺乏特异性。

5 从分子遗传学角度认识 NTG

与 POAG 一样,对 NTG 认识上的局限也与该病的分子遗传学研究缺少突破性进展有关。需要指出的是,下述 NTG 的基因背景分析和诊断多基于:(1)存在 GON;(2)房角开放;(3)眼压正常。多项研究表明,NTG 是一种遗传异质性疾病,在不同个体或家系中存在多个参与其发病进程的相关基因,如 *WDR36*、*MYOC*、*OPTN*、*OPA1*、*TBK1*、*SRBD1* 和 *ELOVL5* 等,NTG 发病机制可能是相关基因表达水平的变化和诱发眼压非依赖性因素参与靶向 RGC 或轴突退行性病变的特定信号通路等,与 POAG 多为眼压依赖性因素引起的发病机制有所不同^[19]。目前对 POAG 的分子遗传学研究报道远早于并多于 NTG,但 POAG 相关基因却远少于 NTG,提示后者发病机制的多样性和复杂性^[20]。

研究显示,POAG 和 NTG 在致病基因上虽然有一些重叠,但突变位点和作用机制存在差异^[21],提示两者在分子遗传学病因上存在不同之处。如在 POAG 和 NTG 患者中均发现 *MYOC* 基因突变,但前者致病原因是该基因表达 myocilin 蛋白突变体的溶解度下降,导致小梁网结构改变及房水流出阻力增加,引起眼压升高;后者发病机制是由于 myocilin 作为一种细胞骨架蛋白,同样可以作用于视神经,导致视盘脆弱,在眼压正常的情况下出现 GON^[22]。又比如与 NTG 紧密关联的 *OPTN* 基因^[23-24],已发现该基因有多个突变位点在 POAG 和 NTG 患者中均存在,且不同突变体的流行率因研究人群的种族背景不同而异。通过对这些突变位点的深入研究,发现 *OPTN* 基因突变与 POAG 的关联并不明确,推测 NTG 与 POAG 在遗传学上可能并不是同一类疾病。Wiggs 等^[25]对 86 例成人 POAG 患者和 80 名正常人进行 *OPTN* 基因突变分析结果显示,在 9% POAG 患者中发现了 M98K 突变,而正常人中有 10% 同样携带此突变,提示该突变不是 POAG 的发病原因。Ariani 等^[26]的研究也证实 *OPTN* 基因 M98K 位

点突变与成人型 POAG 无关联,因此从分子遗传角度分析,NTG 不是成人型 POAG 表型谱的主要组成部分。

OPA1 基因编码一种参与线粒体代谢功能的蛋白质,研究发现 *OPA1* 基因的多态性位点与 NTG 有显著关联而与 POAG 无关联^[27],一方面再次证明 NTG 病因的复杂性,另一方面也提示 NTG 与 POAG 存在不同的遗传学背景。*OPA1* 基因突变也是另一种视神经病变——常染色体显性遗传性视神经萎缩 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA) 的主要致病原因^[28-29],与青光眼及其发病机制并无关联。然而,临床上 *OPA1* 基因突变所致 ADOA 患者的视盘改变与 GON 类似^[30],严格来说是在做出 NTG 诊断前必须排除的疾病,而 *OPA1* 基因表达水平的改变可直接诱导 RGC-5 细胞凋亡。甚至有研究者认为 NTG 也许就是未被识别的 ADOA^[27]。此观点虽然值得商榷,但至少提示诊断 NTG 时需要排除这一类线粒体功能障碍所致的遗传性视神经病变。

此外,遗传学研究发现 NTG 与一些全身性疾病紧密关联。血管调节功能异常的疾病,如雷诺现象、Flammer 综合征和偏头痛,与 NTG 的关联远比 POAG 更为紧密。一项针对韩国 NTG 人群的研究显示,内皮素受体 A 型基因的多态性位点 (c. * 1222C>T) 与 NTG 关系密切^[31],是 NTG 的遗传性危险因素。Osawa 等^[32]在 NTG 与 AD 患者病变的神经纤维和神经突起中发现 *OPTN* 基因表达上调,该蛋白的聚集或错误折叠会导致 NTG 和 AD 发生类似的神经退行性病变,由此提出 *OPTN* 基因是 NTG 和 AD 的共同危险因素。

以上研究提示,一些基因异常而引发的全身性疾病可能是相关 GON 表型的真正发病原因,并不属于青光眼类疾病。

6 NTG 的命名是否合理

通过深入了解 GON,我们认识到 RPCs 血管异常或轴浆流异常导致的 RGC 损害是 GON 的主要病因,高眼压只是原因之一。无论是原发性青光眼、继发性青光眼,还是开角型青光眼、闭角型青光眼,眼压升高都是青光眼的典型特征,治疗过程也始终围绕降低眼压这一核心问题,即通过降低眼压减轻 RPCs 血供异常,以避免 GON 的病程进展。然而,对于 NTG,降低眼压不是治疗的关键,查找全身病因、治疗全身疾病(以往被称为“危险因素”)、改善 RPCs 血供才是治疗的核心目标,而将其命名为 NTG 容易造成对疾病认识和治疗上的困扰,就像不存在正常血压性“高血压病”和正

常颅内压性“颅高压”一样,因此有必要重新认识 GON。为解除我们临床上对 NTG 诊治防上的困惑,将 GON 解释为“青光眼样(而不是青光眼性)视神经病变”是否更为准确?

研究证实非眼压因素在 GON 的进展过程中发挥了至关重要的作用,微循环障碍、自由基、跨筛板压力梯度变化、兴奋性毒性反应、神经营养因子剥夺、轴浆断流、免疫失衡和胶质细胞活化等非眼压因素不仅在 NTG 视神经损伤中发挥作用^[33-34],也参与了一些属于 NTG 危险因素的全身性疾病的发生和发展^[6,34-35]。纠正这些非眼压因素导致的视神经损伤,治疗全身相关疾病,阻止 GON 的进展,才是认识和治疗 NTG 或 GON 所代表疾病的关键。换言之,把 GON 看作是一个体征而不特指一种疾病是否更为合理,值得进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘旭阳、王宁利:参与选题和构思,文章智力性内容修改和定稿;樊宁:参与文章写作和修改;王云、谭俊凯:参与文献检索、文献整理、论文修改

参考文献

- [1] 王宁利,卿国平. 正常眼压性青光眼诊断中存在的问题[J]. 眼科, 2005, 14(2): 69-70. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-4469. 2005. 02. 003.
Wang NL, Qing GP. Problems in the diagnosis of normal tension glaucoma[J]. Ophthalmol CHN, 2005, 14(2): 69-70. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-4469. 2005. 02. 003.
- [2] 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(8): 573-586. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200313-00182.
- [3] 汪星朦,孙兴怀,戴毅,等. 原发性开角型青光眼与正常眼压性青光眼神经功能损伤及其结构特征研究[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(11): 811-819. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2018. 11. 004.
Wang XM, Sun XH, Dai Y, et al. The function-structure impairment pattern of optic nerves in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma[J]. Chin J Ophthalmol, 2018, 54(11): 811-819. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2018. 11. 004.
- [4] 夏翠然,徐亮,杨焯. 高眼压性和正常眼压性原发性开角型青光眼视神经损害特征的比较[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(2): 136-140. DOI: 10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2005. 02. 010.
Xia CR, Xu L, Yang Y. A comparative study of optic nerve damage between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma [J]. Chin J Ophthalmol, 2005, 41(2): 136-140. DOI: 10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2005. 02. 010.
- [5] Fan N, Wang P, Tang L, et al. Ocular blood flow and normal tension glaucoma[J/OL]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 308505 [2021-07-05]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/26558263/. DOI: 10. 1155/2015/308505.
- [6] Fan N, Tan J, Liu X. Is “normal tension glaucoma” glaucoma? [J/OL]. Med Hypotheses, 2019, 133: 109405 [2021-07-05]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/31563827/. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2019. 109405.
- [7] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国正常眼压性青光眼诊疗专家共识(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(5): 329-332. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 05. 003.
- [8] 张纯,王宁利. 重视《中国青光眼指南(2020年)》发布后的推广和

- 评价[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(3): 161-165. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20210112-00026.
- Zhang C, Wang NL. Paying attention to the promotion and evaluation of Chinese Glaucoma Guidelines (2020) after their release [J]. Chin J Ophthalmol, 2021, 57(3): 161-165. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20210112-00026.
- [9] Henkind P. Symposium on glaucoma: joint meeting with the National Society for the Prevention of Blindness. New observations on the radial peripapillary capillaries [J]. Invest Ophthalmol, 1967, 6(2): 103-108.
- [10] Alterman M, Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma [J]. Br J Ophthalmol, 1968, 52(1): 26-31. DOI: 10. 1136/bjo. 52. 1. 26.
- [11] Lee CY, Liu CH, Chen HC, et al. Correlation between basal macular circulation and following glaucomatous damage in progressed high-tension and normal-tension glaucoma [J]. Ophthalmic Res, 2019, 62(1): 46-54. DOI: 10. 1159/000499695.
- [12] 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.
- [13] Park HL, Kim JW, Park CK. Choroidal microvasculature dropout is associated with progressive retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma with disc hemorrhage [J]. Ophthalmology, 2018, 125(7): 1003-1013. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2018. 01. 016.
- [14] Mallick J, Devi L, Malik PK, et al. Update on normal tension glaucoma [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2016, 11(2): 204-208. DOI: 10. 4103/2008-322X. 183914.
- [15] Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(1): 43-49. DOI: 10. 1016/j. coph. 2012. 10. 001.
- [16] Flammer J, Koniczka K. The discovery of the Flammer syndrome: a historical and personal perspective [J]. EPMA J, 2017, 8(2): 75-97. DOI: 10. 1007/s13167-017-0090-x.
- [17] Furlanetto RL, De Moraes CG, Teng CC, et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(5): 945-952. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 02. 009.
- [18] Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(4): 671-681. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2010. 09. 026.
- [19] Mi XS, Yuan TF, So KF. The current research status of normal tension glaucoma [J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 1563-1571. DOI: 10. 2147/CIA. S67263.
- [20] Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, et al. Normal-tension glaucoma: pathogenesis and genetics [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 563-574. DOI: 10. 3892/etm. 2018. 7011.
- [21] 王云, 樊宁, 刘旭阳. 原发性开角型青光眼相关基因及发病机制研究进展 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2019, 21(10): 796-800. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2019. 10. 013.
- Wang Y, Fan N, Liu XY. Advances in genetics and pathogenesis in primary open angle glaucoma [J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2019, 21(10): 796-800. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2019. 10. 013.
- [22] Mabuchi F, Yamagata Z, Kashiwagi K, et al. Analysis of myocilin gene mutations in Japanese patients with normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma [J]. Clin Genet, 2001, 59(4): 263-268. DOI: 10. 1034/j. 1399-0004. 2001. 590408. x.
- [23] He JN, Lu S, Chen LJ, et al. Coding region mutation screening in optineurin in chinese normal-tension glaucoma patients [J/OL]. Dis Markers, 2019, 2019: 5820537 [2021-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198474/>. DOI: 10. 1155/2019/5820537.
- [24] Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin [J]. Science, 2002, 295(5557): 1077-1079. DOI: 10. 1126/science. 1066901.
- [25] Wiggs JL, Auguste J, Allingham RR, et al. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(8): 1181-1183. DOI: 10. 1001/archophth. 121. 8. 1181.
- [26] Ariani F, Longo I, Frezzotti P, et al. Optineurin gene is not involved in the common high-tension form of primary open-angle glaucoma [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(9): 1077-1082. DOI: 10. 1007/s00417-005-0079-3.
- [27] Buono LM, Foroozan R, Sergott RC, et al. Is normal tension glaucoma actually an unrecognized hereditary optic neuropathy? New evidence from genetic analysis [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2002, 13(6): 362-370. DOI: 10. 1097/00055735-200212000-00004.
- [28] Ham M, Han J, Osann K, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype analysis of *OPA1* mutations in autosomal dominant optic atrophy [J]. Mitochondrion, 2019, 46: 262-269. DOI: 10. 1016/j. mito. 2018. 07. 006.
- [29] Weisschuh N, Schimpf-Linzenbold S, Mazzola P, et al. Mutation spectrum of the *OPA1* gene in a large cohort of patients with suspected dominant optic atrophy: identification and classification of 48 novel variants [J/OL]. PLoS One, 2021, 16(7): e0253987 [2021-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242285/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0253987.
- [30] Fournier AV, Damji KF, Epstein DL, et al. Disc excavation in dominant optic atrophy: differentiation from normal tension glaucoma [J]. Ophthalmology, 2001, 108(9): 1595-1602. DOI: 10. 1016/s0161-6420(01)00696-0.
- [31] Kim SH, Kim JY, Kim DM, et al. Investigations on the association between normal tension glaucoma and single nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 and endothelin receptor genes [J]. Mol Vis, 2006, 12: 1016-1021.
- [32] Osawa T, Mizuno Y, Fujita Y, et al. Optineurin in neurodegenerative diseases [J]. Neuropathology, 2011, 31(6): 569-574. DOI: 10. 1111/j. 1440-1789. 2011. 01199. x.
- [33] 田佳鑫, 王宁利. 原发性开角型青光眼与血流异常的关系 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(8): 643-648. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 08. 014.
- Tian JX, Wang NL. The relationship between primary open angle glaucoma and blood flow abnormalities [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(8): 643-648. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 08. 014.
- [34] 雷登凤, 樊宁, 何湘珍, 等. 正常眼压性青光眼发病机制研究进展 [J]. 国际眼科纵览, 2014, 38(1): 31-36. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2014. 01. 008.
- Lei DF, Fan N, He XZ, et al. Advances in pathogenesis of normal tension glaucoma [J]. Int Rev Ophthalmol, 2014, 38(1): 31-36. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2014. 01. 008.
- [35] 刘湘云, 张纯. 青光眼的中枢神经系统改变 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(4): 377-380. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 04. 018.
- Liu XY, Zhang C. Central nervous system changes in glaucoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(4): 377-380. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 04. 018.

(收稿日期: 2021-10-25 修回日期: 2022-02-18)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)