

国际近视研究院关于动态脉络膜的报告

著者: 国际近视研究院

译者: 陈玳西¹ 杨金柳行¹ 何鲜桂^{1,2} 许迅^{1,2}

¹上海市眼病防治中心 上海市眼科医院/上海市视觉健康中心, 上海 200050; ²上海交通大学医学院附属第一医院 国家眼部疾病临床医学研究中心, 上海 200080

翻译稿经“国际近视研究院”授权

通信作者: 何鲜桂, Email: xianhezi@163.com

【摘要】 脉络膜是眼部重要的血管层, 位于巩膜和 Bruch 膜之间。早期对动物和人类的研究表明, 脉络膜是一个动态的、多功能的结构, 其厚度调节直接和间接地受到各种生理学和视觉刺激的影响。本综述总结了脉络膜的解剖学特征和功能, 并讨论了动物模型中显示的脉络膜、眼球生长调节和近视之间的联系; 描述了量化人眼脉络膜厚度的方法和相关挑战; 总结了研究脉络膜变化与各种视觉刺激和屈光不正相关差异的文献; 并考虑了上述情况对近视的潜在影响。本综述还允许对以下假设进行检验: 由药物、光学或环境刺激引起的脉络膜厚度的短期变化可预测未来眼轴增长的长期变化, 以及短期脉络膜增厚可作为近视控制疗法疗效的生物标志物的推测, 但总体结论是目前的证据尚不充分。

【关键词】 近视控制; 近视进展; 近视管理; 脉络膜

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230621-00015

脉络膜是眼部的血管层, 位于巩膜和 Bruch 膜之间。越来越多的证据表明, 脉络膜参与了眼生长的调节, 对近视的发展和治理都有潜在的影响。在过去的几十年里, 研究者对脉络膜及其在近视中的潜在作用产生了浓厚的兴趣, 这主要是由 Wallman 等^[1] 在 1995 年的一项研究引发的。对鸡的研究表明, 脉络膜厚度会根据视网膜离焦的反应而调节, 以补偿施加的屈光不正, 而这些变化与眼的生长变化相关^[2]。近视动物模型的后续研究为脉络膜在眼球生长调节中的关键作用提供了更多可信的证据, 这表明脉络膜厚度的双向变化先于并预测了眼的生长方向^[1]。在“近视和脉络膜”的文献搜索中, 自 1995 年以来有 2 060 篇论文发表, 而在之前的 75 年中, 只有 234 篇。脉络膜是一个复杂的多功能组织, 其功能远远超出了为外层视网膜提供营养和氧气的范围。

对人类的研究, 主要涉及年轻人, 也表明脉络膜是一个动态结构, 其厚度受到许多生理刺激和视觉线索的调节。例如, 脉络膜厚度的短期变化与一天中的时间^[3]、体育活动^[4]、咖啡因摄入量^[5]、光强度和波长^[6]、离焦^[7,8] 有关。眼部生物测量和光学相干断层扫描成像是用来量化脉络膜厚度的技术, 在某些情况下, 脉络膜体积也被用来作为脉络膜厚度变化的替代物, 眼轴长度的变化被定义为从角膜到视网膜色素上

皮的距离。眼轴长度的减少表明脉络膜厚度的增加, 反之亦然。研究者还猜测, 脉络膜厚度的短期调节是否可以作为一种生物标志物, 根据观察到的脉络膜变薄和变厚, 来确定某种特定的刺激是诱发近视还是保护近视。虽然鸡的脉络膜有能力增厚 100% 以上, 但人类脉络膜厚度的短期变化要小得多, 大约为 5~30 μm , 或大约为人类脉络膜平均厚度的 2%~3%, 这使得精确测量这种变化具有挑战性。本综述首先总结脉络膜的解剖学特征和功能, 并考虑脉络膜和近视之间的联系正如在动物模型中所证明的那样。然后描述最常用的量化人眼脉络膜厚度的方法, 总结由不同刺激引起的脉络膜变化的文献, 并讨论对近视的潜在影响。

脉络膜的解剖学、神经支配和生理学特征

脉络膜代表了葡萄膜层的最后方和最大的部分, 位于巩膜和 Bruch 膜之间, 具有多种经典功能, 包括为附近组织提供营养物质、清除废物、调节眼球温度和吸收杂散光线。它也是血管和神经进入和离开眼的通道。除了涉及施莱姆管传统的、更靠前的途径外, 房水可以通过所谓的葡萄膜巩膜通道流出眼球, 这也表明脉络膜在调节眼压中的作用^[9]。

脉络膜的最外层, 即脉络膜上层, 由疏松的结缔组织组成, 代表着脉络膜到巩膜的过渡层^[10]。脉络膜大

部分由血管主导,松散地组织成三层直径逐渐变小的血管,Haller层是最外层,有最大的血管,中间的 Sattler 层包含中等直径的血管,内部的脉络膜毛细血管由有窗毛细血管组成,与 Bruch 膜毗邻^[11]。脉络膜的动脉血管起源于长和短的后睫状动脉,它们是眼动脉的分支,其最前面有一小部分采用前睫状动脉。脉络膜的静脉引流是通过涡静脉。脉络膜是人体中血流速度最快的部位之一,反映了其作为视网膜外层营养来源的重要作用,而外层视网膜是人体中代谢要求最高的组织之一^[12]。脉络膜在其前缘(即锯齿缘)最薄,并在此过渡到睫状体的睫状体上腔和血管层。后极部脉络膜最厚,反映了黄斑区的高代谢需求。人类青壮年脉络膜厚度在中央凹下区域平均为 250~350 μm ,如下文所述,个体差异与轴长和屈光不正以及许多其他因素有关。

脉络膜血管由成纤维细胞支撑,成纤维细胞形成具有弹性元素的富含胶原蛋白的支架^[13,14]。在许多(但不是所有)物种中,穿插在这个支架内的是非血管平滑肌细胞^[15-17],它们主要存在于脉络膜后部(中央)和进入脉络膜的血管入口处,可能还起到将脉络膜固定到巩膜上的作用。黑色素细胞是脉络膜中常见^[18]且可能不均匀的^[19]细胞群。此外,脉络膜富含肥大细胞、巨噬细胞和淋巴细胞^[19],这些细胞可能有助于内眼的免疫豁免^[20]。人类脉络膜上存在的淋巴管尚未用公认的标志物^[20]来确定,而且这种引流系统如何有助于维持脉络膜稳态仍在争论中。尽管如此,在鸟类中已经证实了脉络膜淋巴腔隙的存在^[21],并且在人类中也描述了类似的“空间”,目前功能未知。脉络膜在眼生长过程中可能在调节巩膜重塑方面起着重要作用,这对正视化和近视有影响^[27],这也可以解释最近发现的显示视黄醛脱氢酶 2 活性的细胞群^[28]以及在脉络膜上层有类似端粒细胞的报告。除了合成全反式维甲酸^[29]外,脉络膜还能产生其他几种生长因子,包括血管内皮生长因子^[30]和碱性成纤维细胞生长因子^[31],但这些因子如何被调节,是否转化为巩膜生长信号,负责的“启动-停止”机制是什么,以及如何与脉络膜的其他功能相互作用,目前还不清楚。

脉络膜有丰富的神经支配,其中包括源自颈上神经节的交感神经纤维,以及源自翼腭神经节的副交感神经纤维(图 1)^[32]。虽然一些鸟类物种也显示出来自睫状神经节的完善的输入,但人类的这种输入存在争议^[33]。脉络膜还包含初级传入(感觉)神经纤维,它们投射到三叉神经节,然后投射到脑干的三叉神经感觉复合体。此外,脉络膜内局部的神经元网络,称为脉

络膜内在神经元,存在于人类、一些非人类灵长类动物和一些鸟类物种中,但在常见的实验动物,如大鼠、小鼠和兔子中显然没有^[34,35]。虽然它们的功能尚不清楚,但由于其所处位置和所接触的神经纤维,研究者也称为控制脉络膜的局部整合器—与交感神经、副交感神经和初级传入神经纤维接触^[36]。自主初级传出神经纤维和脉络膜内在神经元的既定目标是脉络膜血管和非血管平滑肌细胞^[36,37],与血流控制^[33]和/或脉络膜厚度变化的作用一致。然而,各种神经网络及其目标之间的相互作用还不清楚。虽然脉络膜黑色素细胞^[38,39]和周细胞^[40]也接受自主神经支配^[41],但后者的意义同样未知。

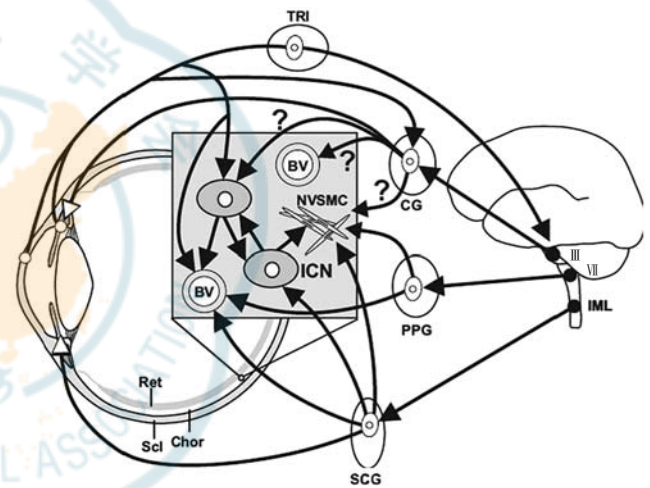


图 1 人眼脉络膜的神经支配示意图 BV:血管;CG:睫状神经节;Chor:脉络膜;ICN:固有脉络膜神经元;III/VII:脑干神经 III 和 VII 核;IML:中间外侧核;NVSMC:非血管平滑肌细胞;PPG:翼腭神经节;Ret:视网膜;SCG:颈上神经节;Scl:巩膜;TRI:三叉神经节。改编自 Rucker F, Taylor C, Kaser-Eichberger A, Schroedl F. 正视化的副交感神经支配

一般认为,脉络膜在为视网膜光感受器提供所需营养方面起着重要作用^[33]。脉络膜血流调节似乎对视网膜温度调节也至关重要^[33],尽管其潜在机制尚未得到很好的描述。同时,非血管平滑肌细胞的功能以及它们可能参与脉络膜厚度的变化和/或血管直径的变化也尚未完全确定。最后,目前尚不清楚睫状体产生的调节力如何被脉络膜转化,从而在调节和失去调节期间保持视力^[43,44],尽管体外观察发现,从去巩膜的人眼中可以看到赤道前脉络膜的缓冲作用^[45]。

脉络膜在眼生长调节中的作用:从动物模型中了解到的情况

与人类近视相关的脉络膜动物模型的 3 个主要发现如下:(1)代偿性光学离焦调节厚度变化;(2)昼夜

厚度变化; (3) 药理作用(见综述: Troilo 等^[27]; Summers^[46])。

在光学离焦作用下,脉络膜的代偿性变化首次在雏鸡中被报道,在镜片离焦的范围内,脉络膜厚度显示出近乎线性的变化,从大约-15 D 到+15 D^[1,47]。巩膜基质合成的变化总是随着脉络膜厚度的变化而发生,改变了眼的整体生长,最终达到配戴框架眼镜后的正视眼^[48]。这一发现表明,脉络膜的状态(即其厚度)可以预测眼球的生长速度,随后 2 个不同的研究小组再次使用雏鸡模型进行了研究^[49]。一组发现无预测价值。然而,另一组发现最初的脉络膜厚度与随后的生长速度之间有明显联系,例如脉络膜较薄的眼比脉络膜较厚的眼生长得快。然而,后一种观察仅限于未经治疗的眼,而在实验操纵的眼中没有看到^[50]。无论如何,在动物模型中,无论是由形觉剥夺还是由负镜片诱导的近视发展,总是与较薄的脉络膜有关,反之亦然(见综述: Nickla 和 Wallman^[2])。虽然脉络膜厚度的变化是原发性事件还是继发性事件仍有待确定,但这种关联激发了对脉络膜在人类近视发展中的作用的的大量研究。

脉络膜厚度的昼夜变化首次在雏鸡中报道。脉络膜在晚上变厚,在午夜前后达到高峰,而在早上变薄,在中午前后达到低谷^[51,52]。这种节律与眼轴长度节律大致相反。这些发现后来在猕猴^[53]和人类(见下文)^[54-57]中得到了重复,这 2 种成分之间的相位关系相似。值得注意的是,在雏鸡的眼中,如正透镜施加的近视离焦使其整体生长速度减慢,那么这些节律就会转变为相位,这表明相位与眼球生长之间存在因果关系^[51,58]。在人类中,将眼暴露在短暂的近视离焦中会导致 2 种节律的相位变化^[7],这证实了动物模型中的工作,并表明在眼生长的调节中存在共同的潜在昼夜节律和离焦驱动的机制。远视离焦会导致振幅变化,但不是相位变化^[8]。最近在雏鸡脉络膜中发现了时钟基因的表达是很有意思的,因为其表明脉络膜厚度的昼夜节律调节是由局部介导的(而不是远端或中央),这类调节也可能在巩膜基质合成过程中起作用。

如上所述,脉络膜分泌血管内皮生长因子和肝细胞生长因子等生长因子,这些因子在血管生成中发挥作用,基质金属蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂在基质周转中发挥作用。维甲酸、转化生长因子 β 和成纤维细胞生长因子等营养分子也被证明在脉络膜中合成^[27]。有强有力的证据表明,在正视化中发挥作用的 3 个研究最广泛的神经递质分子是一氧化氮、多巴胺和乙酰

胆碱。一氧化氮在视网膜和脉络膜中都能合成,是一种有效的血管扩张剂,一氧化氮合成酶抑制剂已被证明能防止近视离焦引起的脉络膜增厚和抑制眼球生长^[60],使一氧化氮成为抑制生长的候选分子。多巴胺能激动剂能同时抑制眼球生长^[61]和诱导脉络膜增厚^[62]。胆碱能拮抗剂阿托品以及其他一些已知可抑制眼部生长的拮抗剂也会导致动物的脉络膜增厚^[63]。阿托品(及其类似物)也可导致人类脉络膜增厚^[64]。综上所述,这些数据支持脉络膜增厚与眼部生长抑制相关的假设。这些观察结果对人类近视和治疗干预的潜在转化意义将在下文“脉络膜厚度调节对近视控制效果的影响”部分再次探讨。然而,应该注意的是,这 3 种分子的作用部位和潜在的生长抑制机制尚不清楚。

考虑到脉络膜是一个高度血管化的结构,会经历血流的快速变化,脉络膜厚度的变化有可能反映脉络膜血流的变化。在一项早期的研究中,利用激光多普勒血流仪和高频 A 扫描超声检查,发现血流的增加是对近视离焦的早期、短暂的反应,而脉络膜的增厚则更为持久^[65]。近视最初由形觉剥夺引起,这本身导致脉络膜变薄和血流减少。最近的研究涉及年轻的豚鼠,利用光学相干断层扫描血管成像,可以无创地量化脉络膜的灌注量^[66,67],同时测量厚度。在 3 种近视豚鼠模型(自发、形觉剥夺和透镜诱导的近视)中使用该技术^[68],发现与非近视对照组相比,自发近视的脉络膜厚度和灌注量都明显减少,形觉剥夺近视和负透镜诱导的近视也有类似发现。在后一种情况下,脉络膜厚度和灌注量的变化也呈正相关,这 2 个脉络膜参数在形觉剥夺性近视恢复 4 d 后增加。

关于脉络膜灌注改变和近视之间因果关系的推断需要进一步调查。在以前的研究中,巩膜细胞的单细胞 RNA 测序技术显示,近视时缺氧诱导因子 1 α 信号通路被激活^[69]。此外,抗缺氧治疗抑制了实验性近视的发展,表明巩膜缺氧是近视发展过程中巩膜重塑的关键调节器^[69]。在豚鼠中,眼内注射哌啶嗪(一种 α 肾上腺素能拮抗剂)可增加脉络膜灌注量,还可抑制眼轴伸长和形觉剥夺性近视,以及巩膜缺氧^[70]。阿托品、阿扑吗啡和强光等抗近视治疗,除了抑制近视的发展外,还可增加脉络膜灌注,减少巩膜缺氧标记的加成^[70]。在豚鼠中,与未处理的眼相比,手术和药物治疗分别通过颞睫状动脉横断和苯肾上腺素减少脉络膜灌注,诱发相对近视,这 2 种干预措施都使巩膜缺氧,增加了 α 平滑肌动蛋白的表达^[71]。此外,注射唑匹罗促进了近视的发展,加剧了形觉剥夺近视相关的脉络

膜厚度和灌注量减少,以及通过哌莫硝唑标记和 α 平滑肌肌动蛋白观察到巩膜缺氧水平的增加。这些观察结果表明,脉络膜血流减少、巩膜缺氧和近视之间存在合理的联系,尽管前者与典型的脉络膜厚度变化(即变薄)也可能影响任何由巩膜引导的、源自视网膜的生长调节信号的强度。

总之,在动物研究文献中,有令人信服的证据表明脉络膜与眼球生长调节有关,从而与生长失调和随后的近视发展有关。有必要进一步研究脉络膜,以探索其药理操作预防近视发展的可行性,并将动物模型的研究结果转化为儿童可行模式。

人类的脉络膜测量

随着越来越多的动物模型证据表明脉络膜参与了眼球的生长和近视过程,研究人类脉络膜的兴趣越来越大。下面我们讨论用于量化人类脉络膜厚度的各种技术。随着脉络膜的研究日益受到研究者和临床医生的关注,脉络膜生物测量方法标准化显得尤为重要。到目前为止,测量脉络膜的方法尚未达成共识。在这里,我们讨论了用于测量脉络膜厚度的各种方法,以及每种方法的挑战和局限性。

光学生物测量

光学生物测量仪是基于部分相干干涉原理的非接触式光学仪器;一些较新的光学生物测量仪利用扫频源光学相干断层扫描(OCT)技术。这些设备一般用于测量眼轴长度,定义为角膜前表面到视网膜色素上皮的轴距(图2),许多设备还提供其他几个眼部组织的轴长参数,包括角膜厚度、前房深度和晶状体厚度。光学生物计提供的轴向分辨率通常在 $10\ \mu\text{m}$ 左右量级,但多次测量的平均值可以进一步提高性能^[72,73]。一些研究将眼轴长度的变化作为脉络膜厚度变化的代用指标,其依据是眼轴长度对脉络膜厚度的变化敏感,随着脉络膜厚度的增加而减少,反之亦然^[74,75]。这一方法的局限性是任何其他眼部成分的变化也可能导致观察到的眼轴长度变化。

类似于一些基于光学干涉仪的光学生物测量仪,A型扫描轮廓,可以区分一些在干涉仪剖面图中被确定为峰值的后方眼球结构。以前使用这种方法的调查者^[55]也在一些参与者中发现,除了在确定轴向长度时参考的视网膜色素上皮峰(P3)外,还有第4个更靠后的峰(P4),被认为是源于脉络膜/巩膜界面,从而可以通过P3和P4之间的距离直接估计黄斑中央凹下脉络膜厚度(图2)。需要注意的是,这种方法的局限性

在于需要将光路长度转换为几何长度^[76];测量时的对准和识别峰值的能力,特别是P4,在脉络膜较厚时变得不明显。不管以何种方式测量,通过分析A扫描峰值得到的脉络膜厚度与使用基于OCT方法得到的脉络膜厚度之间存在明显的相关性^[77]。然而,后一种方法的测量重复性通常较好,而且2种方法之间存在相对较宽(95%)的一致性界限(+51~-43 μm),这很可能反映了在A扫描图像中P4峰定位的差异性^[76]。事实上,Guo等^[78]认为,用Lenstar生物测量仪获得的后峰测量的黄斑中央凹下脉络膜厚度的任何 $<80\ \mu\text{m}$ 的变化都不一定代表真实的变化,因为这种脉络膜厚度测量的可靠性相对较差。

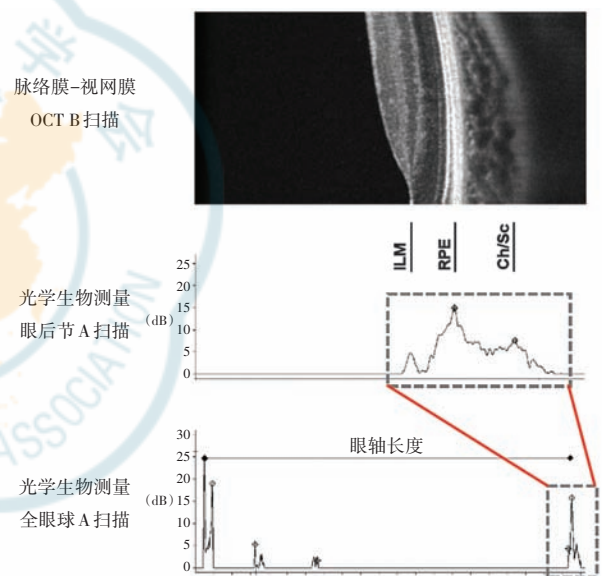


图2 OCT B扫描(Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; top)和相应的光学生物测量A扫描(Lenstar; Haag-Streit, K niz, Switzerland)从中可以定义眼轴长度(底部)和眼后节的A扫描特写(中间)。同一受试者的OCT B扫描显示了光学生物测量A扫描中确定的后部峰值(RPE; P3, Ch/Sc; P4)与OCT B扫描中的视网膜和脉络膜特征之间的一致性 OCT:光学相干断层扫描;ILM:内界膜;RPE:视网膜色素上皮;Ch/Sc:脉络膜/巩膜

光学相干断层扫描

OCT的出现改变了眼球后部组织的成像,可以捕获体内高分辨率的横断面图像。目前市售的OCT设备测量眼后部组织厚度的轴向分辨率为 $3.9\sim 7\ \mu\text{m}$ 。近几年,通过引入傅里叶域结构、图像采集过程中的眼球跟踪以及更快的采集速度等,使得人类脉络膜的图像采集变得非常详细,而增强深度成像的应用则带来了进一步的改进(图3)^[79]。后者是利用仪器焦点的转移来提高脉络膜深层结构的可见度。另

外,使用较长波长(如 1 060 nm)的光源提供更深的信号穿透力也可以提高脉络膜的可见度^[80]。这些较长的波长通常用于扫频源 OCT 设备,利用高速可调激光器和较快的扫描速度,从而可以更好地检测较深的脉络膜结构^[81]。然而,大多数商业化的 OCT 设备利用较短的近红外光源,波长在 820~870 nm 之间^[82]。

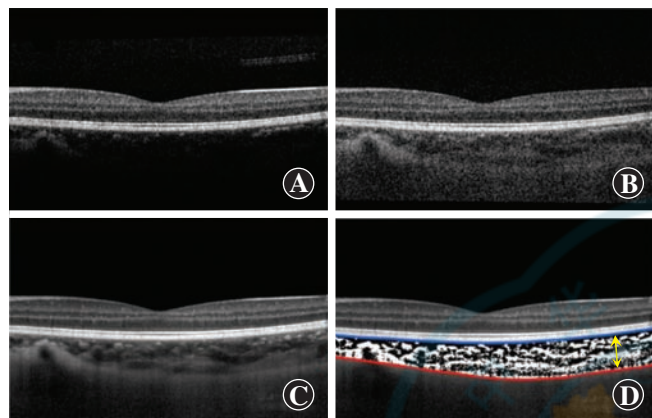


图 3 1 位健康年轻受试者的 OCT 图像和分析实例 A:用标准焦距拍摄的单个 OCT B 扫描 B:用增强深度成像拍摄的单个 OCT B 扫描 C:用增强深度成像拍摄的平均 OCT B 扫描(从同一视网膜位置拍摄的 30 个单个 B 扫描的平均值) D:同一平均的 OCT B 扫描,经过分割分析[划定视网膜色素上皮的后边界(蓝线)和脉络膜巩膜界面的内边界(红线),以便计算脉络膜厚度(黄色箭头)]和二值化分析,以便计算脉络膜血管性指标(其中黑色像素表示脉络膜血管管腔组织,白色像素表示脉络膜血管基质组织)

到目前为止,从 OCT 图像中得出的主要指标是脉络膜厚度,通常定义为视网膜色素上皮的后缘与脉络膜界面前表面之间的轴向距离。为了从 OCT 中可靠地得出厚度指标,需要考虑诸如图像倾斜、图像曲率和眼组织放大对 OCT 图像横向比例的影响等因素^[83,84]。但由于大多数商业仪器未提供自动分割脉络膜界面的工具,许多研究不得不依靠经过培训的对 OCT 图像进行人工分析。

近年来,人们提出了几种方法来自动分割脉络膜并从 OCT 图像中提取厚度数据。在最近的一些研究中,应用深度学习算法^[85,86]代替标准的图像处理方法^[87],大大减少了分析时间,其中一些方法显示出很高的准确性,平均绝对边界误差低于仪器的分辨率(如 2.5 μm)。然而,值得注意的是,脉络膜是一个复杂的结构,脉络膜的边界对比度也往往相对较低,这些因素使检测其边界成为挑战。因此,仍建议研究中检查自动分割的结果和纠正错误,以提高厚度数据的可靠性。这可能在预计有细微变化的研究中特别重要,例如在调查小幅度的短期脉络膜变化(如 5-10 μm)

的研究中^[7,88,89]。

尽管脉络膜厚度代表了从 OCT 图像中提取的 1 个基本指标,但并不提供了解组织内变化的信息。在 OCT 图像中使用二值化技术可以进一步提供关于脉络膜结构的有价值信息。例如,二值化技术将区分血管腔区(低反射率区域)和间质区(高反射率区域),分别对应于血管壁和脉络膜基质结缔组织。与脉络膜厚度评估的演变类似,一些研究使用了传统的局部二值化方法来分析图像^[90,91],而最近的研究则应用了深度学习策略^[92]。其他研究提出了自动分析方法来划分脉络膜的中、大血管层^[93],并从 OCT 图像中分割脉络膜中的单个血管^[94]。另一个相对较新的由这些分析得出的参数是脉络膜血管指数,用于定量评估脉络膜血管的变化,被定义为血管面积与脉络膜总面积的比率,以百分比表示^[95]。

血流和灌注测量

现在有许多成像方法可以对脉络膜内的血流进行定量或定性评估,包括激光多普勒测速和流速仪、激光干涉仪和激光散斑血流成像^[96]。这些方法通常采用二维成像方法,因此可能包括来自视网膜和脉络膜血流的信号。使用这些方法评估脉络膜血流的研究主要集中在无血管中央凹,脉络膜代表了存在的主要血管^[97,98]。然而,这些方法的临床应用有限。

吲哚菁绿血管造影(ICGA)是一种更古老的技术,尽管具有侵入性,但能提供脉络膜血管的二维正面图像。ICGA 通过近红外波长进行成像,利用较长波长在视网膜色素上皮中有更好的穿透力。由于 ICG 染料与血清蛋白紧密结合,被保留在脉络膜血管中,有利于其可视化^[99]。然而,这种技术有一些局限性,包括需要静脉注射染料、成像时间长以及所有二维成像方案的固有局限-缺乏深度信息^[100,101]。

光学相干断层扫描血管成像(OCTA)代表了 OCT 的功能扩展,基于动态对比原理,利用移动的红细胞引起的 OCT 信号变化来捕捉视网膜和脉络膜血管的精细结构细节。在同一位置进行多次扫描的后处理被用来检测血细胞的移动状态(静态组织为背景进行对比)。与 OCT 相似,OCTA 是一种无创、快速、分辨率高的成像技术。OCTA 可以对视网膜和脉络膜微血管(包括绒毛膜毛细血管)进行三维体积评估,而不需要使用染料^[102]。然而,对于大多数市售的 OCTA 设备来说,仪器的采集速度和信号穿透力无法可靠地捕捉脉络膜深层结构。最近随着长波长扫频源 OCTA 设备的引进,这种不足已有改善^[103]。

量化微小变化的挑战

现代成像方法,如 OCT,可以提供脉络膜的高分辨率图像,从而捕捉到脉络膜的厚度和血管指标^[81,87]。然而,在精确量化脉络膜厚度的变化方面存在许多挑战,例如成像和分割技术的一致化。许多研究报告了生理、药理和光学对人类脉络膜的影响,其变化幅度相对较小,这突出了要提供尽可能可靠的测量就需要成像和测量方案的进一步优化。测量精度的提高可以通过标准化的成像方案、在实验过程中捕获和平均多个测量值,以及使用眼球追踪以确保后续测量登记在同一位置来实现。测量方案还应该考虑到对脉络膜的已知生理影响,如昼夜变化和其他已知会导致短期脉络膜变化的因素,包括光照、调节、运动和咖啡因和酒精摄入的变化,以限制其对测量的潜在混杂影响。当以人工或半人工的方式进行分析时,观察者应对实验条件不知情,以尽量减少偏差。此外,建议研究者使用经过验证的自动脉络膜图像分析算法(尽管目前还没有广泛使用),以减少与人工分析相关的潜在偏差。随着相关仪器的不断发展、验证和可用性的提高,随之而来的目标是在不同实验室和临床环境中采用标准测量方案和算法。

脉络膜和人类的屈光不正

随着用于脉络膜体内成像的高质量仪器越来越多,计算脉络膜厚度的自动分割算法也在不断发展,现在已有关于脉络膜厚度与屈光不正(尤其是近视)关系的报告。表 1 提供了临床脉络膜研究中与近视有关的结果,但不详尽。对成人^[104-107]和儿童^[87,108,109]的研究发现,较薄的脉络膜与较高的近视度数有关(见综述:Read 等^[110]、Jonas 等^[111]和 Prousalis 等^[112])。虽然调查脉络膜厚度与眼轴长度之间关系的研究较少,但较长的眼轴往往有较薄的脉络膜^[104,107,113-118]。研究发现轴长每增加 1 mm,脉络膜变薄 20~60 μm^[119],这种变薄率比单纯从眼轴伸长预测的要大^[120]。已发表的 OCT 研究在仪器和脉络膜厚度计算方案方面使用的方法不同,有些研究只检查脉络膜的特定区域,如中央凹下或视盘周围区域,不利于研究之间的比较。在有相关数据的研究中,非近视成年人黄斑中央凹下脉络膜厚度差异很大,从约 271 μm 到 439 μm,高度近视成年人的报告值也是如此,从 96 μm 到 245 μm。在儿童中也有与屈光不正有关的差异,一项研究报告称非近视儿童的平均值为 359 μm,近视儿童的平均值为 303 μm(平均等效球镜度约为-2.4 D)^[87]。

表 1 影响人眼脉络膜厚度的各种因素的代表性研究及主要发现

第一作者(年份)	样本量(n)	参与者特征			影响脉络膜厚度的因素			
		种族	年龄(岁)	等效球镜度(D)	部位	眼轴长度	屈光不正	性别
Ouyang (2011) ^[133]	28	W, A, L	32.9±11.5(20-68)	-8.0+2.50	T=F=N*	S>L		
Li (2011) ^[141]	93	W	24.9±2.6(20-33)	-1.43±2.9		S>L	NM>M>HM	男性>女性
Chen (2011) ^[14]	64	A	NM 为 34.8±10.8 M 为 28.4±7.7 HM 为 28.8±12.6	NM 为-0.26±0.4 M 为-3.9±1.3 HM 为-9.29±3.1			NM>M>HM	
Sogawa (2012) ^[143]	25	A	30.1±2.8(25-34)	-3.4±3.1		S>L	NM>M	
Kim (2012) ^[144]	64	A	22.3±3.0(20-25)	-3.89±2.00	T=F>N	S>L	M>HM	无影响
Beijing Eye Study (2013) ^[145]	3 468	A	64.6±9.8(50-93)	-0.16±2.02		S>L	NM>M>HM	男性>女性
Read (2013) ^[87]	104	W, A	10-15	NM 为+0.3, M 为-2.4	T=F>N*	S>L	NM>M	无影响
Tan (2014) ^[119]	124	A	21-33	-4.0	T=F>N*	S>L	NM>M>HM	
Harb (2015) ^[107]	294	AA, W, L, A, M	24.3±1.4(21-28)	-5.3±2.0	F>T>N	S>L	M>HM	无影响
Karapetyan (2016) ^[131]	88	AA, W, A	27.4±1.0(20-40)	-1.2±1.4	T=F>N	S>L	NM>M	无影响
Xiong (2017) ^[109]	3 001	A	11.7±3.4(6-19)	-1.2±2.5	T>F>N*	S>L	NM>M	无影响
Song (2021) ^[118]	1 619	A†	60.9±7.7	NA	T>N*	S>L		男性>女性
Xie (2022) ^[146]	2 126	A	52.5±20.4(18-93)	-5.3±5.4	T>N	S>L		男性>女性

注: A: 亚洲人; AA: 非裔美国人; F: 中央凹; HM: 高度近视; 种族 L: 拉丁裔; 眼轴长度 L: 长轴长; 种族 M: 混合; 屈光不正 M: 近视; N: 鼻部; NA: 不详; NM: 非近视; S: 短轴长; T: 颞部; W: 白色人种; *: 基于 ETRDS 象限; †: 多种族的亚洲人(中国人、印度人、马来人)

最近,人们对 OCT 图像进行了二值化分析,以确定血管(管腔)元素对脉络膜厚度的相对贡献,并区分脉络膜的 3 个血管层,如上所述。使用这种技术的横断面研究表明,与眼轴长度增加相关的脉络膜厚度的减少是由于管腔面积(相对于基质面积)减少^[91],一些研究进一步与脉络膜毛细血管相比,发现 Sattler 层和 Haller 层相对更薄^[121-123]。然而,这类研究仍受制于以下因素:可视化和准确测量小脉络膜毛细血管变化的挑战以及分割算法的不同^[93]。

已有报告阐述性别和脉络膜厚度之间可能存在的关系,还有较少的报告涉及种族对脉络膜的影响。关于性别对脉络膜的影响,目前还没有明确的共识,一些涉及儿童人群的研究报告称,性别没有影响^[87,116,124-126],或者女孩的脉络膜更厚^[113,127,128];而在一些涉及年轻人(平均年龄 24.9 岁)^[113]和老年人(50 岁或以上)^[115,118,129,130]的研究报告称男性的脉络膜较厚。此外,在涉及青少年的大型多中心近视矫正评估试验(COMET)队列中,没有发现性别的影响^[107]。然而,后一项研究确实观察到了种族的影响,非裔美国人的脉络膜最厚,尤其是鼻部,而亚洲人的脉络膜最薄^[107]。其他研究涉及的是相对同质的亚洲人口(近视发病率较高),3 项调查种族差异的研究中有 2 项报告没有差异^[131,132],另一项研究报告马来亚洲人的脉络膜更薄(与印度裔或华裔亚洲人相比)^[118]。

在各种脉络膜厚度的研究中,一个相对一致的观察结果是,鼻侧脉络膜(通常定义为视神经和中央凹之间的区域)比颞侧区域薄 100 μm ^[119,133-135]。这种鼻颞侧不对称现象在屈光不正程度不明显的儿童^[108,127,128]和患有屈光不正的成人中都有报道^[119,133-135]。有趣的是,这种鼻颞不对称性在近视儿童中似乎被夸大了^[125],比非近视儿童结果更大^[107],也比眼轴延长过程中牵拉的预测效果更大^[87]。后一项观察表明,随着近视度数的增加,鼻侧到中央凹的脉络膜区域(即中央凹和视盘之间的脉络膜区域)可能更容易发生后续变性,这与临床上更容易观察到该区域的近视变性一致。较薄的脉络膜,无论是在黄斑中央凹^[106]还是在视乳头周围^[114],也都与高度近视眼的后部葡萄肿有关。此外,脉络膜厚度已被证明是预测近视眼视力的 1 个因素,较薄的脉络膜与低视力有关^[105,129,136,137]。

脉络膜厚度也被认为是预测未来眼轴增长(从而预测近视发展)的生物标志物,眼轴增长的减少与脉络膜增厚有关^[137,138],尤其是颞侧^[139];然而,也有相互矛盾的研究结果的报道^[140]。进一步研究脉络膜在人

类近视发展和相关病理中的可能作用是必要的,采用更加标准化的方法来评估脉络膜厚度,是区分影响脉络膜的许多混杂因素的关键。

脉络膜成像的临床应用

对于脉络膜成像在近视眼临床治疗中的作用,目前还没有明确的共识。此外,对于大多数临床医生来说,测量脉络膜厚度仍有很大的障碍,目前的方法既具有挑战性又耗时。例如,必须首先优化脉络膜界面的可视化,而人类近视研究中所使用的自动分割算法,往往需要以人工修正的形式进行干预,而且目前还未商业化。另外,正如下文所讨论的那样,脉络膜厚度有几个混杂因素的影响,使数据的解释具有挑战性。然而,后节 OCT 成像越来越多地被纳入近视的临床试验中(见综述:Wolffsohn 等^[147]),并将脉络膜厚度作为结局指标。同样,这种成像方式正成为近视患者标准治疗的一部分。正如国际近视研究院(IMI)关于病理性近视的白皮书所概述^[148],OCT 成像对于诊断近视相关的黄斑病(如圆顶黄斑、近视牵引性黄斑病变)至关重要,宽视野成像可以更好地观察和分类葡萄肿。

脉络膜变薄及黄斑区 Bruch 膜孔的最终形成和扩大代表高度近视发展到病理性近视的组织病理学特征^[148]。最近开发的基于 OCT 的近视黄斑病变分类系统能以更准确和客观的方式区分(见 IMI 白皮书)^[148]。

脉络膜厚度的短期影响

如上所述,涉及动物模型的研究表明,脉络膜是动态变化的,在各种生理、药物、光学和环境因素的影响下,在几分钟内即可观察到脉络膜厚度的变化。在过去的几十年里,越来越多的证据表明,人类脉络膜也会发生动态的厚度变化,由于这种变化较小,因此比动物的变化更难量化。在年轻的成年人中,短期脉络膜厚度变化一般在 5~30 μm ,考虑到眼轴长度的相互变化,这相当于 0.02~0.1 D 的光学变化。因此,这些脉络膜的变化不会导致视网膜图像质量发生可感知的变化,而是显示了一些针对脉络膜的生物级联的影响。

为了更严谨地研究人类脉络膜厚度的这种变化,研究设计时必须考虑混杂因素可能引起的短期调节影响。以下已成为脉络膜研究的标准:要求参与者在试验前不摄入咖啡因和酒精,每天固定时间对参与者进行测量,并包括最初的“洗脱期”,要求参与者在开始试验前坐在标准化的灯光下观看远处的目标。有关各种生理和药物对脉络膜厚度影响的证据在以下部分进行了总结。

生理影响因素

表 2 总结了目前公认的对脉络膜厚度的生理影响因素^[3,55,56]。众所周知,人类脉络膜的厚度会发生昼夜变化^[3,55,56],脉络膜厚度的这些昼夜变化与眼轴长度的变化一致,可能在调节眼生长和屈光不正的发展中起作用^[57]。Brown 等^[55]利用部分相干干涉测量法在 15 h 内追踪脉络膜厚度,首次报道了人类脉络膜昼夜变化的证据。他们的早期观察已经通过 OCT 追踪成人和儿童的脉络膜厚度变化且得到证实;两者都显示出 24 h 内稳健的昼夜变化,振幅约为 25 μm ,厚度在大约凌晨 2:00 至 4:00 之间达到峰值,在大约午间 12:00 达到最低点(图 4)^[3,149,159]。值得注意的是,脉络膜厚度变化与眼轴长度和眼压节律变化相反。

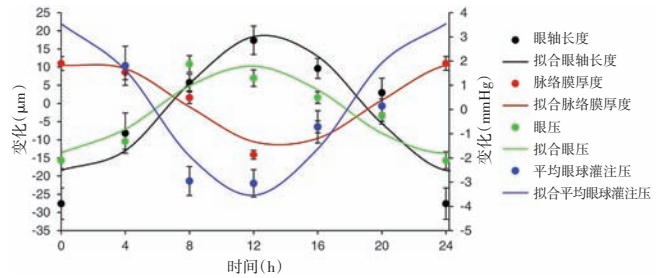


图 4 (10.06±2.53) 岁儿童的轴长(μm , 黑色)、脉络膜厚度(μm , 红色)、眼压(mmHg, 绿色)和平均眼球灌注压(mmHg, 蓝色)的 24 h 平均变化(\pm 标准误差),球面等效屈光误差为(+0.35±0.38)D($n=18$);实线为数据的余弦拟合。图经许可转载自 Ostrin LA, Jnawali A, Carkeet A, Patel NB. 儿童 24 h 的眼球和系统昼夜节律。Ophthalmic Physiol Opt. 2019; 39(5): 358-369. © 2019 年视光师学院

表 2 与人眼短期中央凹下脉络膜厚度变化有关的生理因素研究以及关键细节和研究结果

短期因素	测量方法	对脉络膜厚度的影响
昼夜节律	在儿童和成人中每 4 h 进行 1 次 OCT 成像,持续 24 h	25-27 μm 的昼夜变化 ^[3,149]
体育活动	10 min 运动后立即进行 OCT 成像,并在之后的 15 min 内进行 OCT 成像	10-26 μm 的增加,运动后 10-15 min 恢复到基线 ^[4,150] 无变化 ^[151] 无变化 ^[152-155]
饮水量	5 min 内摄入 1 L 水后进行 OCT 成像	3-15 μm 的增加 ^[156,157]
妊娠	健康孕妇的 OCT 影像	40-96 μm 的增加 ^[158]

注:OCT:光学相干断层扫描

鉴于已知体育活动会改变各种器官和组织的血流,脉络膜的影响似乎是合理的。然而,虽然早期的研究显示,用激光多普勒血流仪测量的脉络膜血流发生了变化^[160],但大多数研究在体育锻炼后不久检查眼部参数时,并没有发现脉络膜厚度的明显变化^[151,161-164],只有一些研究发现,运动后几分钟脉络膜会暂时增厚,随后厚度会减少^[4,150]。另一方面,耐力运动(马拉松)后可观察到脉络膜变薄^[165]。

水的摄入似乎影响脉络膜厚度,其机制尚不完全清楚。大多数研究使用了饮水试验,这是一种用于研究青光眼患者房水流出的诊断工具,在饮用 1 L 水(需 5 min 内完成)之前和之后的特定时间点检查全身和眼部参数。研究表明,健康参与者以及青光眼患者的脉络膜都会增厚,但青光眼患者通常还会经历随之而来的眼压升高,而视网膜厚度在这个过程中似乎没有显著变化^[156]。其中一项研究使用增强型深度成像 OCT 和二值化分析,检测到了扩张的脉络膜血管,这

为在健康参与者中观察到的脉络膜增厚提供了可能的解释^[156]。最近另一项研究评估了高度近视眼和正视

眼对饮水试验的脉络膜反应,发现 2 个组都没有与饮水试验相关的统计学上的明显变化,不过正如预期的那样,高度近视眼的脉络膜明显比正视眼的脉络膜薄^[172]。

由于已知脉络膜在眼部温度调节中起着重要作用^[173],有研究者推测环境温度可能影响脉络膜的厚度。皮肤血管收缩是对低温的反应,而血管扩张是在较热的温

度下发生^[174]。然而,没有证据表明脉络膜会受到环境温度的影响,尽管脉络膜可能处于稳态控制下以保持一致的温度。

妊娠对身体有广泛的影响,可影响所有的器官系统,其中包括新陈代谢、免疫功能和激素的变化,如类固醇激素、肽类激素和前列腺素,它们相互作用以扩大血液和血浆容量^[175]。眼也不能免于这些解剖和生理变化,如中央角膜厚度增加、角膜曲率变化、眼压和角膜敏感性下降,总的来说,这些变化主要是生理性的和暂时性的(见综述:Khong 等^[176],Anton 等^[177],Roskal-Walek 等^[178])。鉴于脉络膜是人体血管最丰富的组织之一,具有较高的血流量与组织体积,在妊娠期间可能容易受到血液动力学和激素变化的影响。有研究调查了无并发症的妊娠期不同时间点的脉络膜厚度,大多数研究是横断面研究^[179,180],并报告与非妊娠年龄匹配的妇女相比,妊娠期脉络膜厚度增厚或没有变化。虽然一项 meta 分析确定了健康孕妇的

脉络膜厚度明显高于非孕期妇女^[181],但其他研究报告了脉络膜随着妊娠早期到妊娠晚期的推移而变薄^[152-155,158]。另一方面,脉络膜增厚与妊娠并发症有关。例如,研究发现糖尿病孕妇的脉络膜比非糖尿病孕妇更厚^[182];先兆子痫也与脉络膜增厚有关,并与疾病的严重程度有关^[183,184]。

药物因素

鉴于脉络膜的复杂结构,以及其与附近结构的生物力学和生理学关系,各种药物制剂被发现对脉络膜有影响并不奇怪。一些药物对脉络膜厚度的影响已被研究,为了解脉络膜内的受体类型提供了潜在的启示。表 3 中总结了主要的研究结果。

非选择性毒蕈碱拮抗剂,包括阿托品,是人类脉络膜药理学研究的目标药物之一。阿托品特别令人感兴趣,因为其越来越多地被用于控制近视发展,尽管对其作用部位和作用机制还没有达成共识。局部使用阿托品和高剂量阿托品对脉络膜厚度有影响^[64,200-202],大多数研究报告了短期(1 h~1 周)和长期(6 个月~2 年)的脉络膜增厚情况^[200-202]。此外,阿托品和后马托品都被证明可以防止强加的远视离焦引起的脉络膜变薄^[185,203],这使研究者猜测,抑制远视离焦产生的信号,包括近距离工作时的调节滞后,可能是阿托品控制近视的基础或促成因素。但经常用于控制近视的

0.01%阿托品被证明会诱发脉络膜变薄^[202],在一项研究中,儿童每天局部使用 1%阿托品 6 个月后观察到脉络膜增厚,LAMP 研究的 2 年数据证实了后者的观察,也显示浓度依赖性(0.01%~0.05%)的脉络膜增厚,在第 1 个 4 个月时间点明显,此后持续^[200]。然而,使用 1%托吡卡胺也有短期脉络膜变薄的报道^[186]。与 1%托吡卡胺相比,阿托品和后马托品对脉络膜厚度不同的影响可能与药代动力学因素有关,包括它们在眼内分布的差异。

毛果芸香碱是一种毒蕈碱激动剂,可诱发调节和减数分裂。Croft 等^[43]报告称,4%的毛果芸香碱导致成人视盘周围区域的脉络膜变薄。然而,另一项研究对 2%毛果芸香碱和 1%环戊通(另一种抗毒蕈碱药物)对年轻人黄斑中央凹下脉络膜厚度的影响进行评估^[189],发现在使用毛果芸香碱时脉络膜增厚(增加 22 μm),而使用环戊通时无变化。在后一项研究中,毛果芸香碱的结果有些矛盾,因为眼轴长度也被观察到增加(大约 30 μm),这通常与脉络膜变薄有关,并与脉络膜变薄相反。然而,鉴于毛果芸香碱也会刺激调节,可能是诱发的晶状体中光学变化混淆了测量。关于环戊酸钠,另一项研究报告称,脉络膜厚度大约减少了 20 μm ^[187],但也有增加 22 μm 的报道^[188],这进一步增加了令人困惑的情况,因为这与抗毒蕈碱药物对脉络膜的影响有关。

表 3 药理学诱导的短期人眼黄斑中央凹下脉络膜厚度变化研究总结

药物制剂	作用机制	实验步骤	对脉络膜厚度的影响
阿托品 0.01%	非特异性毒蕈碱拮抗剂	局部灌注后 30 min 和 60 min 进行 OCT 成像	在 60 min 内增加 6 μm ^[185]
后马托品 2%	非特异性毒蕈碱拮抗剂	局部灌注后 30 min 和 60 min 进行 OCT 成像	在 60 min 内增加 14 μm ^[64]
托吡卡胺 1%	非特异性毒蕈碱拮抗剂	局部灌注后 40-55 min 进行 OCT 成像	22-26 μm 的减少 ^[186,187] 无变化 ^[188]
环戊酸钠 1%	非特异性毒蕈碱拮抗剂	局部灌注后 40-55 min 进行 OCT 成像	20 μm 的减少 ^[187] 无变化 ^[189] 22 μm 的增加 ^[188]
毛果芸香碱 2%	非特异性毒蕈碱受体激动剂	局部灌注后 30 min 进行 OCT 成像	22 μm 的增加 ^[189]
去氧肾上腺素 2.5%	α 1-肾上腺素受体激动剂	局部灌注后 30 min 和 60 min 进行 OCT 成像 局部灌注后 45-55 min 进行 OCT 成像 局部灌注后 30 min 进行 OCT 成像	60 min 时没有变化 ^[64] 17-25 μm 的减少 ^[187] 10 μm 的减少 ^[190]
咖啡因	腺苷受体阻断剂	在摄入含有 80 mg 咖啡因、1 g 牛磺酸、维生素 B、蔗糖和葡萄糖的红牛 25 ml 后 60 min 进行 OCT 成像(药理学) 摄入咖啡(咖啡中含有 57-75 mg 咖啡因或 200 mg 胶囊)后 30 min 至 4 h 进行 OCT 成像	14 μm 的减少 ^[191] 25-50 μm 的减少,长达 4 h ^[5,192-195]
尼古丁	烟碱乙酰胆碱受体激动剂	吸食烟草香烟和电子烟后 5-30 min 进行 OCT 成像 咀嚼 4 mg 尼古丁口香糖后 60 min 进行 OCT 图像	无急性变化 ^[197] 50 μm 的减少 ^[198]
乙醇	间接 GABA 激动剂	摄入红酒后 1-2 h 进行 OCT 成像(14.0% 的红酒中乙醇含量为 1.0 mg/kg)	1 h 内增加 25 μm ,2 h 内恢复到基线 ^[199]

注:GABA: γ -氨基丁酸;OCT:光学相干断层扫描



苯肾上腺素是一种选择性的 α_1 -肾上腺素受体激动剂,与托吡卡胺一样,是临床上常用的扩瞳药。虽然假设肾上腺素能刺激可能由于其血管收缩作用(通过血管平滑肌细胞上的 α_1 受体)导致脉络膜变薄,但已经描述了苯肾上腺素对脉络膜厚度的不同影响,一项研究报告脉络膜变薄,其他研究报告无变化^[64,186,204]。不能排除苯肾上腺素也影响脉络膜非血管平滑肌细胞的可能性,这些细胞的作用尚未被充分了解。

许多研究已经评估了口服咖啡因对脉络膜厚度的影响,其中大多数报告了急性脉络膜变薄在摄入后持续 4 h^[191-194]。然而,最近的一项研究发现,与安慰剂相比,复方咖啡因药片 200 mg 对脉络膜没有影响^[196]。咖啡因是一种常见的膳食补充剂,存在于咖啡、茶和其他含咖啡因的食物和饮料中,是一种腺苷受体拮抗剂。鉴于咖啡因的广泛消费,在脉络膜厚度的研究中必须考虑咖啡因的潜在混杂效应,尽管大多数研究表明,参与者被要求在试验前和试验期间不要饮用咖啡因饮料。最近,外用咖啡因和口服 7-甲基黄嘌呤(咖啡因的一种代谢物)都被证明能有效减缓恒河猴的实验性近视^[205,206],这说明腺苷受体在眼生长和近视中的作用。有趣的是,每天外用咖啡因和口服 7-甲基黄嘌呤 6 个月后都会使猴的脉络膜增厚,这显然与人类口服咖啡因的短期变薄报道相矛盾。这些发现提出了咖啡因对脉络膜的急性和慢性影响之间存在差异的可能性;重要的是要考虑给药途径以及人类参与者的习惯性消费模式如何影响脉络膜的生理和厚度变化。

之前已研究过吸烟、吸电子烟和嚼烟草胶对脉络膜厚度的影响。尼古丁可与烟碱型乙酰胆碱受体结

合,这种受体已被证明存在于视网膜和脉络膜中^[207]。在一项相关的研究中,吸烟和吸电子烟后未观察到厚度的急性变化^[197];而在另一项研究中观察到咀嚼烟草口香糖后 1 h 脉络膜厚度减少了 50 μm ^[198]。然而,前一项研究的参与者是习惯性吸烟者,而后一项研究的参与者是不吸烟者,为这些不同结果提供了合理的解释。与咖啡因类似,大多数研究都要求参与者在脉络膜相关试验之前以及期间不吸烟。另外,一些研究还排除了习惯性吸烟者。上述对比鲜明的研究结果对要求参与者在此类研究中改变行为是否明智提出了质疑。

酒精作为一种间接的 γ -氨基丁酸激动剂,已知可引起中枢和外周血管扩张^[208],并具有额外的多效作用,部分由其各种代谢物介导。在一项关于乙醇对脉络膜厚度的急性影响的研究中,10 min 内口服 1.0 mg/kg 的乙醇(14.0% 的红酒)^[199]可导致脉络膜厚度在 1 h 内增加 25 μm ,在 2 h 内恢复到基线。而饮用等量水的对照组则没有该效果。

光学和环境因素与视觉调节的联系

如上所述,在眼球生长的动物模型中已经很好地建立了单眼视网膜图像离焦所产生的脉络膜厚度的可预测变化,离焦的双向脉络膜反应发生迅速,并与施加的模糊的方向(正或负镜片)和大小相关^[1,47]。这些脉络膜变化已在许多动物物种中被证实^[209-212],并且发生在较长期的眼轴长度变化之前。也有证据表明,离焦和其他视觉刺激会导致人类的脉络膜变化。表 4 列出了涉及光学和环境刺激以及人眼脉络膜厚度测量的相关研究。

表 4 短期视觉条件下人眼黄斑中央凹下脉络膜厚度变化的研究总结

变量	施加的条件	测量方法	对脉络膜厚度的影响*
离焦	近视离焦(+2.0-+3.0 D 镜片)	60 min 后进行 OCT 成像	12-20 μm 的增加 ^[76,213]
	远视离焦(-2 D--3.0 D 镜片)	60 min 后进行 OCT 成像	20 μm 减少 ^[213]
调节	源于 Lenstar 脉络图的峰值	PCI 生物测量仪用于眼轴长度测量	没有变化 ^[76]
	近点固视 以 6 D 的调节需求下阅读	10 min 后进行 OCT 成像	眼轴伸长 5-13 μm * ^[214]
光照强度	1 000 lx	在上午 9:00 至中午 12:00 之间通过配戴会发光照明的眼镜 120 min 后进行 OCT 成像	9 μm 增加 ^[215]
	6 000-50 000 lx	从上午 9:00 开始,在室外阳光照射 120 min 后进行 OCT 成像	6 μm 减少 ^[216]
波长	窄带长波	暴露在红色 LED 中 60 min 后进行 OCT 成像	与蓝光相比,6 μm 的降幅 ^[6]
	窄带短波	暴露在蓝光 LED 中 60 min 后进行 OCT 成像	与红光相比,6 μm 的增幅 ^[6]
文本极性	白色/灰色背景上的黑色文字,关闭通路刺激	阅读 60 min 后进行 OCT 成像	9-16 μm 的降幅 ^[88,217]
	黑色/灰色背景上的白色文字,开启通路刺激	阅读 60 min 后进行 OCT 成像	11 μm 的增幅 ^[88]
虚拟现实	虚拟现实头戴式设备	在虚拟环境中 40 min 后进行 OCT 成像	0-10 μm 的增幅 ^[218]
		在虚拟环境中 2 h 后进行 OCT 成像	无变化 ^[219]

注:OCT:光学相干断层扫描;PCI:部分相干断层扫描;*代表除非在表中指明为眼轴长度的变化,所有的发现都是以脉络膜厚度的变化显示,除了显示为眼轴长度的变化

人类脉络膜可以对视网膜图像离焦做出反应的第一个证据来自于了一项研究,在该研究中,使用光学生物测量法分别对 60 min 的单眼近视和远视离焦进行了测量,发现年轻人的眼轴长度有小幅度的减少和增加^[76]。这些眼轴长度的变化可能是由脉络膜厚度的变化引起的。在一项密切相关的研究中,使用 OCT 成像直接监测脉络膜厚度,观察到黄斑中央凹下脉络膜厚度随着近视性离焦而显著增加,而随着远视性离焦减少^[213]。类似的,因近视和远视离焦导致的短期双向脉络膜变化反应也已在儿童中得到证实^[220]。

最近,通过在近视和远视离焦情况下进行连续的眼轴测量,研究人眼对施加的光学离焦反应的时间过程^[74],发现人眼对离焦的反应是快速的,在施加远视离焦 2 min 后,可以检测到眼轴长度的明显增加。而近视离焦时眼轴长度的减少发展较慢,在 40 min 后明显减少。这种变化的恢复也很迅速,在离焦刺激被移除后 2 min,眼轴长度就恢复到接近基线水平。这些变化的快速发生和恢复突出了对快速和有效的成像程序的需求,以可靠地捕捉对施加的离焦做出反应的脉络膜和相应的眼轴长度变化。

虽然大多数研究仅限于短期(1~2 h)评估人类脉络膜对离焦的反应,但另外 2 项研究对年轻人的这种变化进行了 12 h 的研究^[7,8]。与短期研究一样,近视和远视离焦时脉络膜厚度分别有明显的增加和减少。较长的 12 h 研究还显示了离焦引起的正常昼夜脉络膜厚度节律变化的证据;具体而言,近视离焦有明显的相位变化,而远视离焦则导致振幅的增加。离焦暴露的时间节点也会影响人类脉络膜对光学离焦的反应,这表明内源性的昼夜影响和离焦驱动的影响之间存在相互作用^[221]。

迄今为止,人类脉络膜对离焦反应的大多数研究都使用了简单的全视野球面光学模糊为刺激源。然而,少量的研究则考察了人眼对更复杂的离焦模式的反应。在其中一项研究中,发现暴露于半视野近视离焦 60 min 后,会导致局部区域脉络膜增厚,增厚反应主要集中在暴露于光学模糊的脉络膜区域,这证实了人的脉络膜能够对施加的模糊产生局部的区域反应^[89]。脉络膜也被证明对散光模糊的短期暴露(60 min)很敏感,其厚度变化取决于所施加的散光模糊的轴线^[222];具体而言,在对+3.0 D 顺规散光离焦的反应中观察到脉络膜明显增厚,而对+3.0 D 逆规散光离焦的反应中则明显变薄。

在包括近视和正视参与者的光学离焦研究中,大多数没有报告与屈光不正相关的离焦的脉络膜反应有

任何显著差异^[74,76,213]。然而,最近的一项研究比较了近视者和非近视者在双眼近视离焦的情况下(使用+2.5 D 光学镜片)观看电影后的眼轴长度变化(作为脉络膜厚度的替代指标),发现只有正视参与者表现出眼轴长度的减少,而近视者则表现出眼轴长度的增加,这表明近视者失去了解读离焦标志的能力^[75]。

对自发和药物诱导的眼调节之间的关系也进行了调查,但结果相互矛盾。例如,一项使用部分相干断层扫描技术对年轻人正视和近视者进行的早期研究表明,在最大调节力度下(将目标尽可能地靠近眼而不报告模糊),眼轴长度增加^[214]。在最近的一项研究中,使用 OCT 直接测量调节过程中的脉络膜变化,在年轻人中观察到对 6 D 的调节需求时,脉络膜显著变薄,变化幅度约为 5 μm ;然而,在较小的 3 D 调节需求中没有观察到明显变化^[44]。当调节效应与向下注视相结合,而不是直视时,观察到眼轴长度(假设为脉络膜变薄的替代指标)在 10 min 后增加了 23 μm ^[223]。后一项研究的作者推测,眼轴长度的反复小幅增加或脉络膜厚度的减少可能会导致眼球的长期生长(即调节,特别是向下注视时的调节,可能导致近视)。如前所述,有不同的报道称,药物刺激适应性可诱发视盘周围脉络膜变薄(滴入 4% 毛果芸香碱后)^[43]和中央凹下脉络膜增厚(滴入 2% 毛果芸香碱后)^[189]。虽然后者的发现与自发调节的结果相反,但有可能毛果芸香碱也直接作用于脉络膜。对于涉及自发调节的研究,调节滞后(相当于施加的远视离焦)是额外的混杂因素,通常是不可量化的变量。

越来越多的证据表明,暴露在户外光线下对儿童视力有保护作用,这促使人们研究光强度对脉络膜的影响,对光的光谱组成的兴趣部分来自于对猴的研究,该研究显示窄带红光饲养可以防止实验性近视^[224]。最近对人类的研究旨在了解脉络膜是否可能参与这种保护作用,但这些研究主要观察的是短期作用。Read 等^[225]报告,在进行 7 d 的早晨光照疗法后,脉络膜厚度增加了 5 μm ,该疗法每次持续 30 min,使用的是市面上的光照疗法眼镜,将照度为 506 lx 的蓝绿色光(峰值波长为 500 nm)引导至眼部。虽然发现脉络膜厚度的昼夜变化模式在基线和治疗 1 周后相似,但全天脉络膜厚度总体上增加了 5 μm ,在大多数采样时间点(从上午 9:00 到晚上 9:00 的 3 h 间隔)都很明显。有趣的是,在一项涉及为期 1 周的高强度户外活动的非相关研究中,也报告了儿童脉络膜增厚^[226]。另一方面,年轻人在高强度的光线下进行 2 h 的户外活动,表现出脉络膜变薄,在回到正常的室内光线水平 1 h

内,数值恢复到基线^[216]。然而,另一项研究报告了配戴会通过发光照明的眼镜(照度为 1 000 lx) 2 h 后,脉络膜增厚^[215]。关于红光照射,有 2 项研究报告了暴露在红光下 1 h 后脉络膜变薄^[6,227],而另一项研究报告了儿童在接受 12 个月的长波长红光治疗近视后脉络膜变厚,该治疗包括每天 2 次 3 min 的照射^[228]。这里描述的不一致性趋势表明,在应对各种照明条件时(如暴露于户外光线或窄带波长光),短期的脉络膜变化可能不是预测对脉络膜厚度长期影响(以及与眼球生长的潜在关系)的可靠的生物标志物。另外,由于许多此类研究中使用的光源规格没有得到充分的描述,因此不可能对不同研究中的视网膜“光剂量”进行解释和比较。

动物研究结果表明,ON 和 OFF 视网膜通路的相对活动(即分别对光的增加和减少作出反应)影响眼的生长,从而影响近视发展的风险^[229,230]。此发现为研究者们进一步探索也为研究过度刺激这些视网膜通路对人类脉络膜厚度的影响提供了动力。年轻人在明亮的背景上观看深色的文字来过度刺激 OFF 通路,导致脉络膜明显变薄,而观看相反极性的文字(即在黑暗的背景上观看明亮的文字来过度刺激 ON 通路)则导致脉络膜增厚^[88]。放大文字会加强这些对脉络膜厚度的极性依赖性影响,这在近视和正视中都有记录^[72]。调节引起的脉络膜变薄也被过度刺激 OFF 通路的条件所夸大^[217]。作为使用文字刺激的替代方法,通过在时间上暂时调节亮度以达到过度刺激 ON 或 OFF 视网膜通路的目的,也能观察到脉络膜厚度的类似双向变化^[231]。需要注意的是,这些研究涉及的都是短期刺激的曝光影响,虽然有研究者假设阅读文字的极性可能有助于或抑制近视的发展(明亮背景上的深色文字与黑暗背景上的明亮文字)^[88],但需要长期研究来验证这一假设。

随着虚拟现实技术、游戏和教育的头戴式显示器的日益普及,其使用是否会影响脉络膜厚度的问题也具有现实意义。虚拟现实头盔中的图像经过光学校正,以模拟近距离观看,但在物理上却非常接近眼。在 2 项相关的研究中,一项报告在使用基于智能手机的虚拟现实头戴式显示器 2 h 后,脉络膜厚度没有变化^[219];而在第 2 项研究中,在沉浸于虚拟环境 40 min 后,观察到脉络膜厚度增加了 10 μm ,其影响的大小随虚拟环境的类型(室内与室外)而变化^[218]。基于后者的结果,得出的结论为虚拟现实头盔尽管观看距离很近,但或许不是导致近视的刺激因素^[218]。

脉络膜厚度调节对近视控制效果的影响

越来越多的近视控制干预措施涉及控制视网膜离焦,包括角膜塑形镜、多区正向光学离焦节段框架眼镜、高度非球面微透镜片的框架眼镜和双焦点角膜接触镜(如 MiSight)^[232]。其他控制近视的干预措施包括药物(包括阿托品和 7-MX)和环境干预(如增加户外活动^[233]或重复低强度红光治疗^[234])。这些干预措施对脉络膜厚度的影响日益成为相关研究的焦点^[235-237]。在近视儿童开始接受光学近视控制治疗后 1 个月内(1~4 周)对脉络膜厚度的测量表明,与接受传统单光近视矫正的儿童相比,一些光学近视控制治疗使脉络膜厚度显著增加^[237-241]。在某些情况下,有证据表明在治疗的 12~24 个月内有持续效果(即脉络膜变厚)^[235,239,240]。此外,对于角膜塑形镜,研究发现配戴 1 个月后脉络膜厚度的变化与 12 个月后观察到的眼轴增长程度相关,这提示短期的 1 个月脉络膜反应可以预测近视控制效果^[239]。增加光照(即户外时间)和红光疗法也都与脉络膜厚度的长期增加有关^[228],尽管最初的短期反应(1~2 h)似乎是脉络膜变薄。目前没有足够的证据支持或反驳这样的假设,即因短期光学或环境因素(即 1 h 的暴露)引起的脉络膜厚度变化是眼轴长度长期变化的可靠预测因素,从而判断刺激因素是致近视性还是保护性,将其作为近视控制治疗效果的标志。

小结

越来越多的有力证据表明,人类脉络膜对许多生理、光学和药物因素都很敏感,这些因素共同以双向方式调节其厚度。虽然涉及人类脉络膜的研究在很大程度上是短期的,但鉴于动物模型研究对局部眼球生长调节的令人信服的证据,再加上脉络膜在视网膜和巩膜之间的战略位置-视网膜推测为生长调节信号的来源,而巩膜的重塑和生长决定了眼球长度,这些观察的潜在意义不容忽视。尚待解决的问题包括以下几个方面:(1)脉络膜在眼生长调节中的作用究竟是什么,是信号中转站,还是扩散屏障,或者两者都是?(2)观察到的人类脉络膜厚度的短期变化,如这篇文章里对各种情况的总结,是否会转化为眼球生长速度的更持久变化?(3)较厚的脉络膜与较短的眼轴和/或较低的近视度数有关,反之,较薄的脉络膜与较长的眼轴和/或较高的近视度数有关,是因果关系还是生长变化的副产品?此外,各种短期和长期的光学和药物干预的研究结果相互矛盾,这突出表明需要就测量方案达成

共识,同时需要更严格的研究设计,并呼吁研究者在描述方案时保持透明,承认潜在的混杂变量。由于眼科成像技术的快速发展,加上全世界对近视的关注,以及对其潜在致盲并发症的充分认识,至少某些问题的答案以及短期脉络膜厚度变化作为未来眼球增长的生物标志物的潜在应用可能会尽早得出结论。

利益冲突 国际近视研究院报告的出版费用由布赖恩·霍尔顿视觉研

究所、卡尔·蔡司视觉、库博视觉、依视路和爱尔康的捐款支持;本文所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢 Jost Jonas 对这篇报告的鼎力相助;感谢国际近视研究院的支持;感谢 Rebecca Weng 对本文翻译进行校对

声明 本文著者并未参与本次翻译过程

参考文献(略)

· 病例报告 ·

儿童葡萄膜黑色素瘤 1 例

史丽英¹ 孙先桃¹ 卢跃兵¹ 孙爽¹ 赵军阳²

¹郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院眼科,郑州 450018;²首都医科大学附属北京儿童医院眼科,北京 100045

通信作者:孙先桃,Email:sunxt38019896@163.com

基金项目:郑州市科技惠民计划(2021KJHM0011)

Uveal melanoma in children: a case report

Shi Liying¹, Sun Xiantao¹, Lu Yuebing¹, Sun Shuang¹, Zhao Junyang²

¹Department of Ophthalmology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China;

²Department of Ophthalmology, Beijing Children's Hospital, National Center for Children's Health, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Sun Xiantao, Email: sunxt38019896@163.com

Fund program: Zhengzhou Science and Technology Benefiting the People Program (2021KJHM0011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230111-00015

患儿男,1岁9个月,因右眼视物偏斜2周于2020年5月6日至河南省儿童医院就诊。患儿既往身体健康,无外伤及手术史,否认家族遗传性疾病史,足月生产,产后无窒息、缺氧病史,全身体格检查未见明显异常。眼部检查:右眼视力无光感;左眼视力+0.50 DS/-0.25 DC×13°→0.6。右眼、左眼眼压分别为9.9、12.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。左眼前后节检查均未见明显异常。手持式裂隙灯显微镜检查显示,右眼角膜透明,前房浅,虹膜后粘连,晶状体混浊,有少许不规则缝隙状透明区,瞳孔变形呈细梭形,瞳孔对光反射消失(图1);眼底窥不见。扩瞳后采用第3代新生儿数字化广域眼底成像系统行眼底检查,右眼瞳孔不能扩大,眼底窥不见。眼部B型超声检查显示,玻璃体腔内见17 mm×14 mm大小实性中低回声团,几乎充满整个玻璃体腔,边界尚清晰,内回声欠均匀,可见点片状强回声,基底回声偏低,后伴声影(图2),提示右眼内实性占位病变(性质待定)。2020年5月8日,行眼眶磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查显示,右侧眼球内可见不规则短T1短T2信号,T2压脂呈弱信号,大小约20 mm×16 mm×17 mm;病变增强后未见明显强化,其后方及下方见条片状短T1长T2信号(图3)。头颅MRI检查显示,眼外肌及视神经未见异常,肌锥内外间隙未见异常信号影,眼上、下静脉及眼动脉未见扩张。初步诊断:右眼视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)可能。

2020年5月15日行眼动脉介入化疗药物灌注治疗,经微导管灌注卡铂2 mg和马法兰4.5 mg。介入治疗后18 d,右眼眼前节较治疗前无明显变化。眼部B型超声检查显示,右眼玻

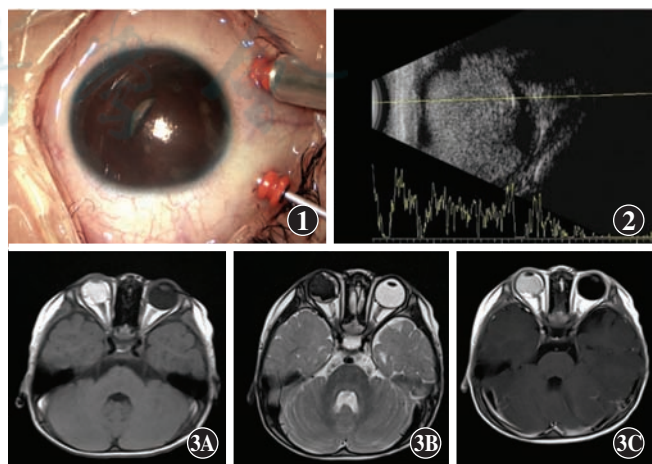


图1 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼前节图像 角膜透明,前房变浅,瞳孔呈细梭形,对光反射消失,瞳孔区晶状体混浊 图2 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼B型超声图像 玻璃体腔内可见大片均匀中等回声,充满玻璃体腔,无明显钙化斑 图3 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼眶MRI检查 A:T1WI像 B:T2WI像 右侧眼球内可见不规则短T1短T2信号,T2压脂呈弱信号 C:T1WI强化像 病变增强后未见明显强化,其后方及下方见条片状短T1长T2信号