

文章编号:1004-7220(2012)02-0214-06

急性高眼压引起视神经纤维层厚度改变的规律

崔倩倩, 邱建峰, 钱秀清, 张昆亚, 张璐, 张禹, 祁昕征, 魏超, 刘志成
(首都医科大学 生物医学工程学院, 北京 100069)

摘要: **目的** 在体测量兔眼不同眼压水平以及急性高眼压形成后不同时刻的视神经纤维层厚度, 获取急性高眼压作用所致的兔眼视神经纤维层厚度改变规律。**方法** 向兔眼前房注射生理盐水使眼压不断升高, 形成4组急性高眼压动物模型。利用相干断层扫描仪, 采用以视神经乳头为中心、直径为6 mm的辐射状扫描模式, 分别扫描并测量不同眼压状态的兔眼视神经纤维层厚度。**结果** 4组模型的急性高眼压为(4.50 ± 0.35)、(6.07 ± 0.31)、(7.74 ± 0.26)、(10.71 ± 0.07) kPa, 视神经纤维层厚度绝对改变量分别为(-27.16 ± 14.24)、(-33.33 ± 6.74)、(-48.75 ± 5.24)、(-67.29 ± 3.89) μm, 而且视神经纤维层厚度的相对改变量与眼压成线性关系, 高眼压后2天兔眼眼压可以恢复正常, 视神经纤维层厚度2周时基本恢复, 急性高眼压低于6.65 kPa时视神经纤维层厚度更易于恢复。**结论** 急性高眼压导致视神经纤维层变薄, 且随眼压的升高视神经纤维层厚度变薄加重; 一定时间后视神经纤维层厚度能恢复正常。

关键词: 在体兔眼; 高眼压; 视神经纤维层; 厚度; 相干断层扫描
中图分类号: R3 **文献标志码:** A

Regularity on change of retinal nerve fiber layer thickness with acute high intraocular pressure

CUI Qian-qian, QIU Jian-feng, QIAN Xiu-qing, ZHANG Kun-yang, ZHANG Lu, ZHANG Yu, QI Xin-zheng, WEI Chao, LIU Zhi-cheng (School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: Objective To measure the rabbit retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in vivo under different intraocular pressures (IOP) and at different time intervals after acute high IOP, and to obtain the regularity on change of RNFL thickness with acute high IOP. **Methods** Four groups of acute high IOP model were formed by perfusing the saline water into the anterior chamber of rabbit eyes, then RNFL thickness under different IOPs was measured by optical coherence tomography with radial scanning mode whose center was optical papilla and diameter was 6 mm. **Results** The absolute change values of RNFL thickness were (-27.16 ± 14.24), (-33.33 ± 6.74), (-48.75 ± 5.24), (-67.29 ± 3.89) μm under different IOPs of (4.50 ± 0.35), (6.07 ± 0.31), (7.74 ± 0.26), (10.71 ± 0.07) kPa, respectively. The linear relationship was found between the relative change of RNFL thickness and IOP. IOP could return to the normal level within two days after acute high IOP, while the RNFL thickness could be restored at the second week, and it was easier to restore if the IOP was lower than 6.65 kPa. **Conclusions** The acute high IOP could cause RNFL thickness to decrease significantly with the increased acute high IOP, but it will be restored after some time.

Key words: Rabbit eye in vivo; High intraocular pressure (IOP); Retinal nerve fiber layer (RNFL); Thickness; Optical coherence tomography (OCT)

收稿日期:2011-12-27; 修回日期:2012-02-15

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11102123, 31070840), 北京市教育委员会科技计划面上项目(KM 2011100 25009), 北京市属市管高校人才强教计划资助项目(PHR201008398, PHR201110506)。

通讯作者:刘志成, 教授, 博士研究生导师, Tel: (010)83911559; E-mail: zeliu@cemu.edu.cn。

急性闭角型青光眼病人眼压瞬间的升高将导致视神经受损^[1],且闭角型青光眼在亚洲区发病率极高^[2-3],尤其是在中国,发病率约为白种人的10~15倍^[4-5]。目前对其发病前、发病过程中和发病后眼组织病理改变的了解欠深入,对其临床特征分类和引起相应视神经损害程度的评价方式仍缺乏统一的判断标准^[6-7],而视野检查的结果变异性较大,准确评估视神经损害发生发展的特征尚有难度^[1]。随着相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术在眼科诊断中的广泛应用,为在活体上认识视神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度的改变开辟了重要途径^[3, 8-9]。

Tsai^[1]用OCT研究发现,正常视野下急性闭角型青光眼患者发作眼的RNFL平均厚度较对侧眼显著变薄;戴惟葭等^[6]对经过临床治疗后眼压控制正常的急性闭角型青光眼患者视神经纤维层改变进行了1年的动态观察,发现急性闭角型青光眼发作眼的眼压缓解后RNFL仍进行性丢失,发作时眼压的高低并不是决定最终病变的唯一因素。因此,研究高眼压下视神经纤维层厚度的改变及高眼压作用后视神经纤维层厚度的变化对于急性青光眼视神经损害程度评价方式的选择有重要意义。OCT技术已成功应用于实验动物视神经纤维层厚度的测量,如Schuman等^[8]将OCT测量的猴眼RNFL厚度与组织学检查结果进行对比,发现OCT能准确地定量测量猴眼RNFL厚度。因此,利用OCT技术对高眼压动物在不同眼压及高眼压作用后不同时刻测量RNFL的厚度是可行的。本文设计了4组急性高血压兔眼模型,应用频域OCT研究眼压瞬间升高导致RNFL厚度改变的规律,同时对高眼压作用后不同时刻的眼压和RNFL厚度进行2周的测量,观察RNFL的变化规律,为青光眼早期诊断的标准研究提供实验参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康新西兰白兔12只,体重1.5~2.5 kg,排除各种眼疾,所有动物由首都医科大学动物实验部提供。饲养条件为室温20~25℃,光照12 h,自由饮食。实验过程中对动物的处理方法符合动物伦理学要求。

1.2 实验设备

相干光断层扫描仪OCT(3D OCT-1000 Mark II, Topcon Corporation, 日本),轴向分辨率最低可以达到10 μm,纵向分辨率已达到5 μm,扫描模式有3D扫描、辐射状扫描、线扫等;回弹式眼压笔(SW-50, 天津索维电子技术有限公司),微量注射泵(PHD22/2000, Harvard Apparatus, 美国)。

1.3 实验操作及分组

用20%的乌拉坦麻醉实验兔(8 mL/kg),测量其正常眼压,然后用OCT对兔双眼进行扫描;结束后将其固定,同时眼球表面滴局部眼表麻醉剂(盐酸美卡因)减少兔子的疼痛,用微量注射泵(速率40 μL/min)向兔眼前房内注射生理盐水,眼压笔每30 s测量一次眼压,直至达到目标急性高眼压,最后进行OCT扫描。实验结束后将兔放于动物实验部观察2周,第2天测量其眼压,间隔4天、1周和2周分别进行眼压检测和OCT扫描。OCT扫描时采用以视神经乳头为中心、直径为6 mm的辐射状扫描模式(见图1(a)),至少扫描4次,保存质量清晰的3~4张图像。图1(b)是一样本视神经乳头周围鼻侧和颞侧象限的视网膜扫描图,通过OCT自带的软件识别出蓝色包围的视神经纤维层。图1(c)为对应的RNFL厚度图,每个象限的厚度均取其平均值,其他象限分析与此相同,最后分析得到整体RNFL的平均厚度。

每组随机选取3只兔子,双眼造模采集数据。造模前测量每个样本正常的RNFL厚度,采用同一只眼造模前后进行对照。根据造成的高眼压从低至高分为4组,分别为A组((4.50 ± 0.35) kPa)、B组((6.07 ± 0.31) kPa)、C组((7.74 ± 0.26) kPa)与D组((10.71 ± 0.07) kPa)。

1.4 统计学方法

对每组数据进行统计(均数标准差),各组高眼压下RNFL厚度均分别与实验前正常眼球的RNFL厚度进行配对样本 t 检验分析;对各组高眼压下RNFL厚度的改变量及恢复期内各组的RNFL厚度和眼压分别进行单因素方差分析,首先进行方差齐性检验,如果方差齐,则采用单因素方差分析法,进一步用最小显著差法两两比较。所有结果以 $P < 0.05$ 作为具有显著差异性, $P \leq 0.001$ 为具有高度显著性差异。

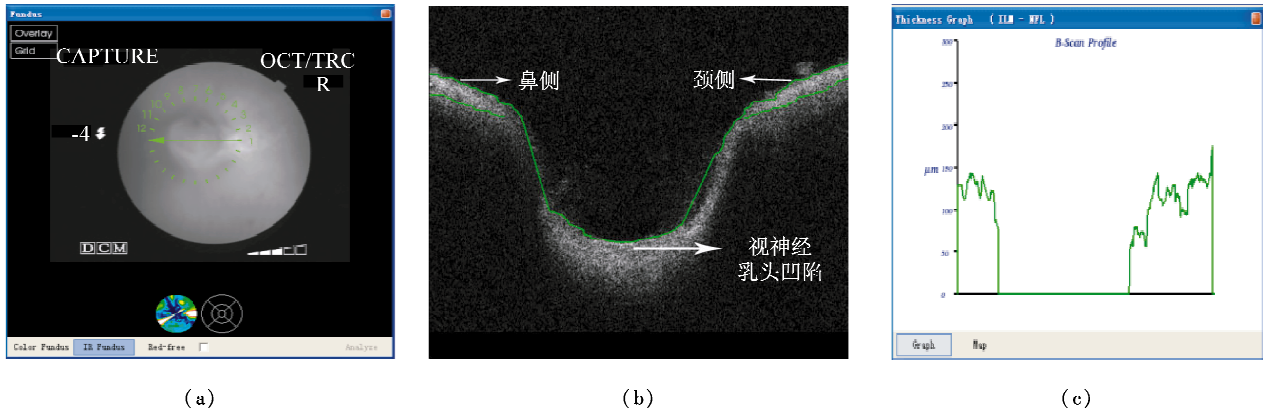


图1 OCT扫描结果 (a) 辐射状扫描图, (b) RNFL扫描图, (c) RNFL厚度图
Fig.1 Results of OCT scanning (a) Radial scanning mode image, (b) RNFL scanning image, (c) RNFL thickness image

2 结果

2.1 恢复期内不同时刻眼压的变化

所有24个兔眼样本的正常眼压平均为(1.73 ± 0.27) kPa, 各组兔眼的正常眼压通过单因素方差分析后无统计学差异 ($F = 0.617, P = 0.612$); 高眼压作用后第2天各组兔眼的的眼压均已恢复正常(见图2)。对每组不同时刻的眼压进行两两比较后表明造成的高眼压与正常相比有高度显著性差异 ($P \leq 0.001$), 恢复期2天、4天时各组的的眼压分别与正常比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 而C组在恢复1周及D组在恢复2周时与其正常的眼压有所差异 ($P < 0.05$)。

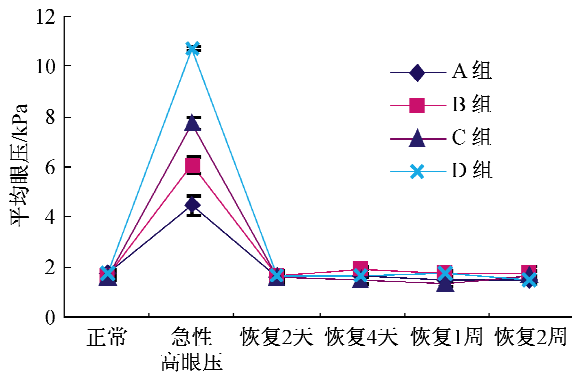


图2 高眼压作用后不同时刻兔眼的平均眼压
Fig.2 Average IOP at different time intervals after acute high IOP

2.2 不同急性高眼压 RNFL 厚度的改变

各组形成的高眼压均导致正常 RNFL 厚度变

薄。图3显示了一个样本4个象限不同时刻的视神经纤维层厚度扫描图。可以清晰地看到, 对于每个象限, 急性高眼压期 RNFL 厚度与正常相比明显变薄; 高眼压后第4天时 RNFL 厚度几乎未恢复, 恢复1周比恢复4天时逐渐变厚, 恢复2周时 RNFL 已经基本与正常的一致。

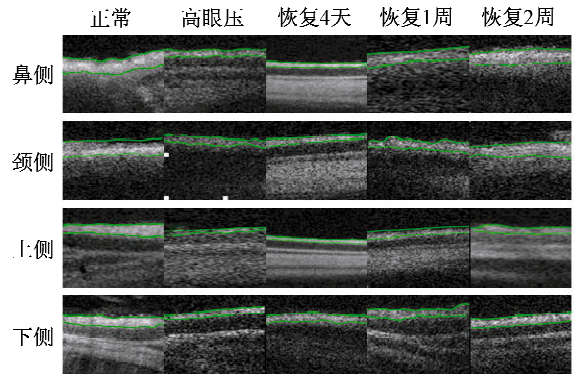


图3 不同时刻一个样本的 RNFL 厚度图 (蓝色线之间是 RNFL)
Fig.3 RNFL thickness of a sample at different time intervals

配对样本 t 检验分析也得到每组高眼压下 RNFL 厚度较正常具有明显差异 ($P < 0.05$, 见表1), 同时对各组间 RNFL 厚度的绝对改变量(高眼压下 RNFL 厚度-正常 RNFL 厚度)进行单因素方差分析后发现具有高度显著性差异 ($F = 34.070, P < 0.001$)。计算 RNFL 厚度的相对改变量 Δ , 发现 Δ 与眼压基本成线性关系(见图4、5):

$$y = -0.052\Delta - 0.027 \quad (1)$$

式中: $\Delta = (\text{高眼压下 RNFL 厚度} - \text{正常 RNFL 厚度}) / \text{正常 RNFL 厚度}$, 表示 RNFL 厚度的相对改变量; y 为眼内压。

表 1 各组内 6 个样本的视神经纤维层厚度 ($\bar{x} \pm s$)
 Tab.1 RNFL thickness of 6 samples in each group

组别	正常 RNFL 厚度/ μm	高眼压 RNFL 厚度/ μm	P
A	109.25 \pm 5.43	82.09 \pm 9.19	0.005 *
B	113.33 \pm 4.92	78.33 \pm 3.85	<0.001 **
C	112.08 \pm 3.68	63.33 \pm 6.21	<0.001 **
D	113.54 \pm 1.23	46.25 \pm 3.19	<0.001 **

注: * P 表示具有显著差异, ** P 表示具有高度显著差异

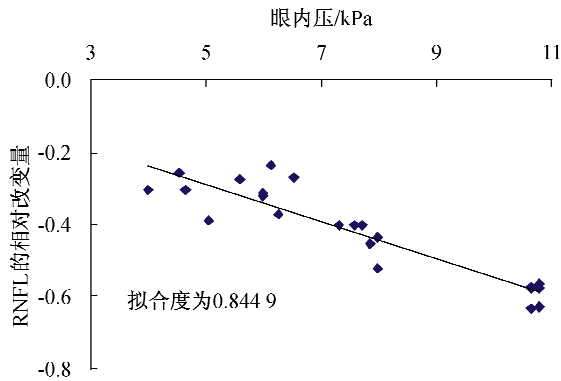


图 4 RNFL 厚度随眼压升高的相对改变
 Fig.4 Relative change of RNFL thickness with increased IOP

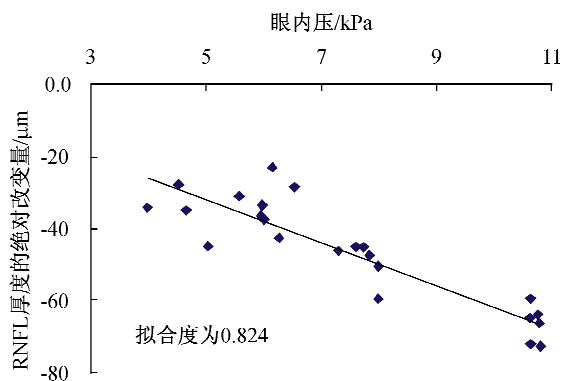


图 5 RNFL 厚度随眼压升高的绝对改变
 Fig.5 Absolute change of RNFL thickness with increased IOP

2.3 恢复期内不同时刻 RNFL 厚度的变化

从图 6 可以看到, 恢复期内随着时间的增加, 每组的 RNFL 厚度相对正常的改变量不断增加, 直至

2 周 RNFL 厚度基本与正常时一致。单因素方差分析表明恢复期 4 天、1 周时各组的 RNFL 厚度与正常比较时有明显统计学差异 ($P < 0.05$); 而 2 周时 A、B 组的 RNFL 厚度分别与正常相比无统计学差异 ($P > 0.05$), C、D 组仍然具有差异性 ($P < 0.05$)。

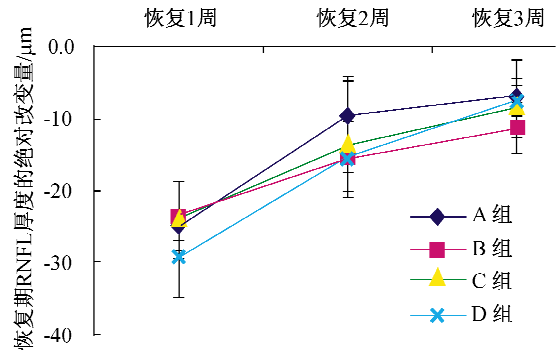


图 6 各组内恢复期不同时刻视神经纤维层的绝对改变
 Fig.6 Absolute change of RNFL thickness at different time intervals after acute high IOP in each group

3 讨论

视神经纤维层厚度的测量对青光眼的诊断意义重大, 尤其是近来引入的频域 OCT, 它提供了更快的扫描速度和图像分辨率, 同时可以采集三维的视网膜和视盘厚度。本文采用拓普康 3D 光学相干断层成像仪清晰地捕捉到了急性高眼压下 RNFL 厚度的变化, 而且也得到了 RNFL 厚度在高眼压下的变化规律及高眼压作用后的变化趋势。

随着兔眼急性眼压的升高, RNFL 厚度的绝对改变量为 (-27.16 ± 14.24)、(-33.33 ± 6.74)、(-48.75 ± 5.24) 及 (-67.29 ± 3.89) μm , 明显看出改变量不断减少; 从图 4、5 可以看出, 将相对改变量、绝对改变量分别与眼内压拟合均得到了线性减函数, 即 RNFL 厚度随急性眼压的升高而变薄。然而由于相对改变量是一个无量纲的量, 比绝对改变量更加客观, 而且用相对改变量表达更好地排除了不同样本正常时 RNFL 厚度的差异对结果产生的影响, 故选用相对改变量得到的结果更加准确; 用最小显著差法对 4 组 RNFL 的改变量两两比较后, 发现 A 组和 B 组的改变量无统计学意义 ($P = 0.663$), 其他各组间的差异具有高度显著性 ($P \leq 0.001$)。分析认为急性高眼压低于 6.65 kPa 时对 RNFL 产生

的压力作用小,因此 A、B 两组的改变量无统计学差异。

各组兔眼的眼压在高眼压后 2 天能恢复正常,但是 C 组在恢复 1 周和 D 组在恢复 2 周时与其正常的眼压存在差异 ($P < 0.05$),根据 Ngumah QC 等^[10]研究得到正常新西兰白兔的眼压是 (1.60 ± 0.25) kPa,显然 C 组在第 1 周 $(1.33 \sim 1.46)$ kPa、D 组在第 2 周 $(1.46 \sim 1.73)$ kPa 的眼压仍然在正常范围之内波动,而出现波动的原因是由于制模的眼压越高对兔眼的损害越大,C、D 两组制模的眼压均高于 6.65 kPa,对 RNFL 造成的瞬时损害较大,兔眼在自我调节的恢复过程中眼压和 RNFL 互相作用,因此出现了波动。

4 组急性高眼压模型中兔眼的 RNFL 厚度恢复 1 周时仍与正常值有显著差异,说明 1 周的时间不足以使 RNFL 厚度恢复正常;而 2 周时仅高于 6.65 kPa 的模型组还未恢复 ($P < 0.05$),表明形成的急性高眼压越低越容易恢复。

对于急性青光眼的损害,某些人可能在眼压升高时即伴随着 RNFL 变薄^[7],而本研究发现高眼压作用后 RNFL 随着眼压的恢复而逐渐恢复,但前提是高血压的作用时间短,因此定期检查眼压及测量 RNFL 厚度可以降低青光眼的发生率,减少急性青光眼患者再发作时视野受到严重损害。

RNFL 主要由神经节细胞的轴突组成,此外还有 Müller 细胞的突起、神经胶质细胞和视网膜血管等,且神经纤维层内含有丰富的血管系统。张阳等^[11]研究发现人工使兔眼眼压急性升高后,首先视网膜脉络膜末梢血管网灌注不足,随着眼压的继续升高脉络膜大血管变细,末梢血管网灌注不足加重,眼压极度升高时 (> 13.30 kPa) 脉络膜大血管血流中断。张然^[12]研究发现,保持大鼠眼压为恒压高于 13.30 kPa 且维持 1 h 后再使其恢复至正常眼压,视网膜将经历一个缺血再灌注的损伤过程,即自由基的增加和炎症因子的介入等,但是由于本研究中造成的急性眼压低、时间短且无恒压的长时间维持,因此,实验中无角膜水肿等现象发生,后期仍可用 OCT 测量 RNFL 的厚度变化;研究发现 RNFL 不断恢复,但是急性眼压越高恢复速度越慢。

He 等^[13]对与压力相关的筛板变化的生物数学模型进行研究时发现,随着眼内压的升高,筛板将受

到两个力的作用,① 不断增加的横向载荷使得筛板向后压缩;② 不断增加的巩膜张力向外牵拉着筛板的边缘,而这两个力同时对视神经纤维层施压。这与本文发现的视神经纤维层随着眼内压的升高而逐渐变薄的研究结果一致。

本实验研究的结果表明,高眼压动物模型在高眼压形成后能够很快恢复到正常眼压,但 RNFL 厚度的恢复却有较大的时间延迟(延迟时间至少 2 周),提示对于急性高眼压患者在治疗处理时,除了要采取快速降低眼压的措施之外,也必须同时采取恢复 RNFL 厚度的相应治疗方案,并适当延长治疗时间,用以保证 RNFL 厚度能得到最佳恢复。

4 结语

当造成兔眼的急性高眼压低、时间短,且无长时间的恒压维持时,兔眼视神经纤维层厚度将随着急性眼压的升高而不断变薄,高眼压作用后期 RNFL 厚度和眼压均能恢复正常,但兔眼眼压先于 RNFL 厚度恢复。

参考文献:

- [1] Tsai JC. Optical coherence tomography measurement of retinal nerve fiber layer after acute primary angle closure with normal visual field [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(5): 970-972.
- [2] Friedman DS, Gazzard G, Ang LPK, et al. Long-term outcomes in fellow eyes after acute primary angle closure in the contralateral eye [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(7): 1087-1091.
- [3] Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: A variability and diagnostic performance study [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(7): 1257-1263.
- [4] 张昆亚,崔倩倩,钱秀清,等. 在体兔眼压强-体积关系的实验研究[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(1): 137-141.
Zhang KY, Cui QQ, Qian XQ, et al. Research on pressure-volume relations for the rabbit eye in vivo [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(2): 137-141.
- [5] 周文炳,王宁利,赖铭莹,等. 我国原发性闭角青光眼的研究进展[J]. *中华眼科学杂志*, 2000, 36(6): 475-478.
- [6] 戴惟葭,边俊杰,杨惠青,等. 急性闭角型青光眼视神经纤维层改变的一年动态观察[J]. *眼科*, 2010, 19(5): 331-335.

- [7] Aung T, Husain R, Gazzard G, *et al.* Changes in retinal nerve fiber layer thickness after acute primary angle closure [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(8): 1475-1479.
- [8] Schuman JS, Pedut Kloizman T, Pakter H, *et al.* Optical coherence tomography and histologic measurements of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous monkey eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3645-3654.
- [9] Chen TC, Cense B, Pierce MC, *et al.* Spectral domain optical coherence tomography: Ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging [J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 132(12): 1715-1720.
- [10] Ngumah QC, Buchthal SD, Dacheux RF. Longitudinal non-invasive proton NMR spectroscopy measurement of vitreous lactate in a rabbit model of ocular hypertension [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(2): 390-400.
- [11] 张阳, 盖春柳, 徐洪斌, 等. 兔先天性青光眼网络膜血管改变[J]. *中国实验动物学报*, 2001, 3(9): 45-48.
- [12] 张然. 生姜提取物对大鼠视网膜缺血-再灌注损伤保护作用的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学硕士学位论文, 2010.
- [13] He DQ, Ren ZQ. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior [J]. *J Biomech*, 1999, 32(6): 579-584.

(上接第 197 页)

- [10] 于申, 刘迎曦, 孙秀珍, 等. 鼻腔气道结构对鼻腔加温加湿功能影响的数值模拟[J]. *医用生物力学*, 2010, 25(6): 444-448.
- Yu S, Liu YX, Sun XZ, *et al.* Numerical simulation for the influence of nasal cavity structure on nasal function of warming and humidifying the inhaled airflow [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(6): 444-448.
- [11] 钱玉梅, 陈丽萍, 吴亚东, 等. 人体上呼吸道三维数值模型的建立与气体流场数值模拟分析[J]. *上海口腔医学*, 2010, 19(3): 310-314.
- [12] Subramaniam RP, Richardson RB, Morgan KT, *et al.* Computational fluid dynamics simulations of inspiratory airflow in the human nose and nasopharynx [J]. *Inhal Toxicol*, 1998, 10(2): 91-120.
- [13] Croce C, Fodil R, Durand M, *et al.* In vitro experiments and numerical simulations of airflow in realistic nasal airway geometry [J]. *Ann Biomed Eng*, 2006, 34(6): 997-1007.
- [14] Hahn I, Scherer PW, Mozell MM. Velocity profile measured for airflow through a large scale model of the human nasal cavity [J]. *J Appl Physiol*, 1993, 75(5): 2273-2287.
- [15] Schreck S, Sullivan KJ, Ho CM, *et al.* Correlations between flow resistance and geometry in a model of the human nose [J]. *J Appl Physiol*, 1993, 75(4): 1767-1775.
- [16] 姜泗长, 顾瑞. 言语语音疾病学[M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [17] 杨式麟. 嗓音医学基础与临床[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001.
- [18] 邢国芳, 焦婷, 孙健, 等. 单侧上颌骨切除术后赝复体修复患者的语音评价[J]. *上海口腔医学*, 2005, 14(4): 352-354.