

近视巩膜生物力学研究进展

周清怡, 赵斐, 周翔天

温州医科大学附属眼视光医院, 温州 325027

摘要 近视是一种最为常见的具有致盲可能性的眼部疾患, 其发病机制目前尚不完全明晰。巩膜可直接决定眼轴的长度, 是近视形成的最终效应器。本文以巩膜为切入点, 综述近视发生时巩膜组织生物力学性质的变化、相应巩膜组织成分的改变与原因, 以及目前临床上针对性的近视治疗方案, 展望了该研究领域的发展方向和趋势。

关键词 近视; 巩膜生物力学; 巩膜重塑; 胶原; 成纤维细胞

近视作为一种最常见的眼部疾患, 给人们的生活和工作带来诸多不便, 若发展成高度近视, 则会产生一系列病理性改变, 且最终有致盲的可能。近视的发病率逐年增加, 其中, 高度近视所占比例在不断增大。然而, 近视的发病机制目前仍没有明晰。因此, 对近视发病机制的深入研究迫在眉睫。多项研究表明, 巩膜是近视发生的最终效应器。巩膜不仅对眼内容物起到保护作用, 同时也对眼球的基本形态包括眼轴的长度起决定作用。近视发生时, 巩膜发生重塑, 导致其生物力学特性发生一系列改变。本文综述近视时巩膜的生物力学改变及原因的研究进展。

1 近视的表现和形成原因

近视是一种最常见的屈光不正, 且发病率不断增加。大数据(meta-analyses)统计分析, 至2050年, 全球将有近50%的人群患有近视, 其中高度近视人群所占的比例将达10%^[1]。低中度近视给人造成一定程度的视物模糊, 会给生活和工作带来不便, 而高度近视除了具有视物模糊的困扰外, 还会出现脉络膜、视网膜的不

可逆性病理性改变, 有致盲的危险。

在眼部结构上, 与近视发生最相关的改变是眼球后极部向外扩张, 这将直接导致延长的眼轴与屈光出现不匹配的情况, 进入眼内的光线被聚焦在视网膜之前, 由此产生视物模糊, 也就是近视(图1^[2])。大量的基础研究和临床研究表明巩膜宏观上生物力学性质的改变和微观上细胞外基质的重塑、细胞类型的转变是导致眼球眼轴延长的主要原因。

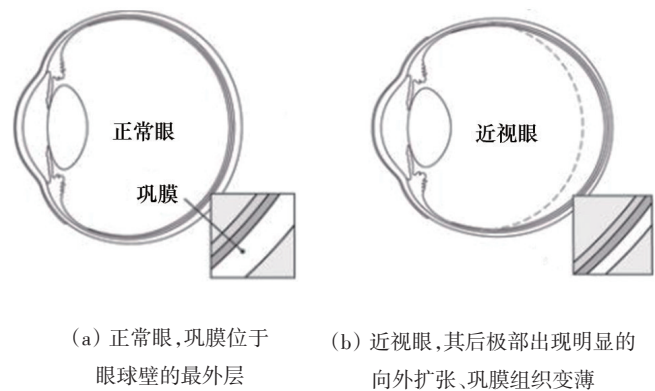


图1 正常眼与近视眼的眼球
Fig. 1 Normal eye and myopic eye

收稿日期: 2018-05-08; 修回日期: 2018-06-11

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LQ16H120006); 国家自然科学基金项目(81700868, 81670886)

作者简介: 周清怡, 博士研究生, 研究方向为近视发病机制, 电子信箱: Sophie1228@live.com; 周翔天(通信作者), 研究员, 研究方向为近视发病机制, 电子信箱: zxt-dr@wz.zj.cn

引用格式: 周清怡, 赵斐, 周翔天. 近视巩膜生物力学研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(13): 39-43; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.13.005

2 正常巩膜的生物力学性质和成分

巩膜位于眼球壁的最外层后 2/3, 是一个致密的纤维连接组织, 在一定程度上决定了眼球的大小和形态, 尤其是眼轴的长度。它对眼内容物起到保护作用, 同时也承受其产生的压力, 使得眼球在多种情况下(例如眼球的转动、眼调节、眼内压的波动及外力冲击)都能够维持稳定的形态。此外, 眼球上重要的神经血管从巩膜通过, 且负责眼球转动的眼外肌也附着在巩膜上。如要满足以上所有的功能, 巩膜在生物力学上必须同时具备一定的强度和可扩展性; 同时, 它还必须在眼球生长过程中一直保持这种生物力学性质, 以避免屈光的大幅度变化。

2.1 正常巩膜的生物力学性质

巩膜具备两个基本的生物力学特性: 较好的强度和一定程度的可扩展性。如此, 巩膜组织就对眼内容物起到保护作用, 抵抗外力冲击, 而进入眼内的光线也可以稳定地落在视网膜上。巩膜的可扩展性包括弹性和蠕变性两方面。就弹性而言, 表现为当眼内容物压力出现小范围增加时, 巩膜出现线性向外扩张, 而当增加的压力去除后, 巩膜组织可恢复如初。巩膜组织若长期在一定的眼内压作用下, 便会出现缓慢的伸展现象, 即蠕变。在以猴子为实验动物的研究中发现, 在不断增加眼内压力时, 巩膜组织从线性扩张向非线性扩张转变^[3], 巩膜组织的硬度不断增大, 而扩张力逐渐减弱。此外, 更有研究表明, 巩膜的生物力学性质在后极部和周边部表现不同, 给予相同的眼内压时, 巩膜周边部较后极部具有更强的延展性^[4]。随着年龄的增长, 巩膜的蠕变能力逐渐降低, 以维持眼球的稳定形态^[5]。

2.2 巩膜的成分

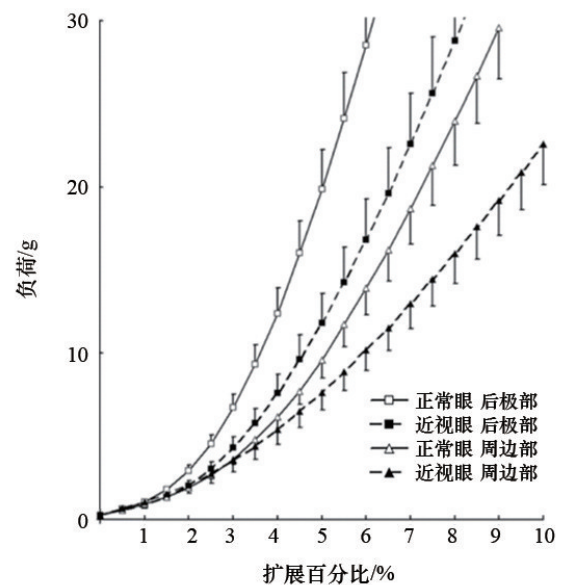
巩膜的生物力学特性是由巩膜的组分支撑并决定的。在哺乳动物中, 巩膜细胞外基质中最主要的成分是胶原, 其中 95% 为 I 型胶原。I 型胶原纤维组成胶原纤维束, 而胶原纤维束所构成的纤维薄层又相互交错编织, 构成巩膜细胞外基质的整体支架, 使巩膜最终呈现出不透明性和一定的强度、可扩展性。巩膜细胞外基质的另一种成分蛋白多糖, 对胶原原纤维合成、胶原纤维的粗细和排布起到调控作用。此外, 弹性纤维这类糖蛋白, 也是巩膜细胞外基质的重要组成成分。虽然细胞外基质在决定巩膜生物力学性质上起到重要作用, 但有研究表明, 巩膜上最主要的细胞, 即成纤维细

胞, 不仅可以合成、分泌大量细胞外基质, 直接与细胞外基质发生相互作用, 还可以分化成具有收缩性的肌成纤维细胞, 从而影响巩膜组织的生物力学性质。

3 近视时巩膜生物力学性质的变化及原因

3.1 近视时巩膜生物力学性质的变化

当巩膜生物力学性质发生改变时, 会直接影响眼球的正常生长和形态。近视时, 巩膜组织的强度下降, 而可扩展性增加(图 2^[6]), 表现为眼球后极部向外扩张、眼轴延长。有研究表明, 以树鼠为实验动物, 诱导其近视后, 巩膜的弹性在近视早期有增加的现象; 而诱导小鸡出现近视后, 巩膜的弹性反而下降^[7]。但是, 这种弹性上的改变只影响了眼球形态的 20%。



实线标记正常巩膜组织, 虚线标记近视眼巩膜组织。无论是后极部还是周边部, 在近视发生时, 其可扩展性都比正常组高

图 2 正常眼和近视眼巩膜可扩展性比较

Fig. 2 Scleral extension comparison of normal eye and myopic eye

巩膜的蠕变在近视时是明显增加的, 且在眼球后极部较明显, 而在恢复期巩膜仍旧维持较高的蠕变性^[8-10]。与弹性不同, 蠕变这一性质的变化对眼球的形态产生较大影响, 即使把近视巩膜的强度减弱这一因素考虑进去, 也无法忽视蠕变带来的影响。然而, 影响巩膜组织蠕变的微观原因, 目前仍知之甚少。

3.2 近视时巩膜生物力学性质改变的原因

3.2.1 细胞外基质

细胞外基质对巩膜生物力学性质起主要作用。很多文献报道,近视发生时巩膜细胞外基质发生重塑,宏观上表现为巩膜组织干重下降、厚度变薄(后极部表现最明显),微观上表现为I型胶原含量减少,胶原纤维变细、形态异常,蛋白多糖含量减少。

1) I型胶原。

I型胶原是巩膜组织细胞外基质的最主要成分,其含量变化直接影响巩膜组织的厚度和干重。近视发生时,巩膜上I型胶原的总含量急剧减少,导致巩膜组织强度下降,其主要原因是I型胶原合成减少,且降解增加。在多种近视动物模型上发现,巩膜上TGF- β 各亚型的表达下调,尤其是TGF- β 1亚型,在多种病理模型中证实对胶原的合成具有强烈的正向调控作用^[11]。此外,有多项研究表明近视发生时,巩膜上参与胶原降解的基质金属蛋白酶(MMPs)家族成员MMP-2表达异常增加,活性增强,而对其产生抑制作用的TIMP-2表达降低^[12]。

I型胶原除了在表达量上出现减少,其形态结构也发生了改变,这势必会对巩膜组织的生物力学性质产生影响。近视时,巩膜上I型胶原纤维的直径较正常眼一致性下降,呈现多样化,且直径小的纤维占多数,经研究这可能与巩膜上V型胶原与I型胶原含量的比值增加有关^[13]。此外,近视时巩膜上出现异常形态的胶原纤维及卫星形、分裂形胶原纤维数量增多。并且,由胶原纤维束构成的纤维薄层,在近视时出现层数增加。

2) 蛋白多糖。

巩膜上胶原原纤维的形成、胶原纤维的大小、排布方式可受细胞外基质中的蛋白多糖调控。每个蛋白多糖的核心蛋白都会连接带硫酸盐基团的黏多糖(GAG)侧链,而硫酸盐基团使蛋白多糖带有大量的负电荷,这就使其可与胶原纤维发生相互作用。

巩膜上的蛋白多糖包括聚蛋白多糖、核心蛋白聚糖以及二聚糖等。这些蛋白多糖的表达量和糖基化水平呈现出组织部位的差异性和年龄相关的差异性。它们在功能上可以影响局部组织的水合作用以及组织硬度。在小鼠同时敲除光蛋白聚糖和纤调蛋白聚糖这两种蛋白多糖后,巩膜上胶原纤维的直径发生改变,排布出现异常,巩膜变薄,眼轴出现相应的延长^[14]。

3.2.2 基质金属蛋白酶-2

近视发生时胶原降解显著增多,基质金属蛋白酶(MMPs)家族成员在细胞外基质尤其是胶原的降解中起着至关重要的作用。在以豚鼠^[15-16]、树鼠^[17-18]、小鸡^[19]和小鼠^[20]作为近视动物模型的研究中,均发现近视发生时巩膜MMP-2表达水平及活性水平升高,而其天然抑制剂——金属蛋白酶组织抑制剂2(TIMP-2)的表达降低。这些研究结果均提示MMP-2可能通过巩膜胶原降解参与巩膜细胞外基质重塑,导致巩膜生物力学性质改变。

3.2.3 成纤维细胞与肌成纤维细胞

大部分肌成纤维细胞由成纤维细胞分化而来,近视发生时,这种分化现象明显增多^[21-22]。肌成纤维细胞是一类公认的具有高收缩性的细胞,它可以表达平滑肌蛋白,即 α -SMA。它的高收缩性可以应对组织承受的压力,从而避免组织出现过度的扩张变形。研究表明,在人、豚鼠和猴子中发现,巩膜上肌成纤维细胞的数量随着年龄的增加而增多^[23]。

肌成纤维细胞必须持续不断地获取有关周围微环境的信息,以便能够及时做出反应。对不同来源的组织进行研究发现,肌成纤维细胞通过分泌一些细胞——胞外基质黏附因子增加细胞本身对外环境变化的感应。这类黏附因子的分布非常广泛,主要存在于细胞表面,向内一直蔓延表达于细胞骨架,在细胞外基质和细胞骨架蛋白间建立了一个非常直接有效的桥梁^[24]。在巩膜组织中,整合素蛋白家族是一类非常重要的黏附因子。有研究表明,巩膜上存在胶原连接整合素蛋白,在近视发生时,整合素蛋白几个亚型的基因表达水平均出现下降,提示细胞-胞外基质的连接出现了改变^[25]。

此外,成纤维细胞和肌成纤维细胞均可以通过合成分泌新的细胞外基质成分,维持、修复以及重塑所处的微环境^[26]。在多种近视动物模型上发现,巩膜组织I型胶原合成分泌减少、MMP-2表达增加以及TGF- β 表达降低,这些变化可导致巩膜细胞外基质发生重塑,I型胶原总含量降低,并直接影响巩膜的生物力学性质。这些物质主要是由这两类细胞合成分泌的。

鉴于这两类细胞对细胞外基质的调控和影响,在评估近视巩膜生物力学性质时,它们是一个不可忽视的因素。

4 针对巩膜生物力学性质近视治疗的新靶点

近视时巩膜的生物力学性质变化主要表现为强度的减少和扩展性的增加,而近视治疗的新靶点也基本从这两个方面考虑。

4.1 药物治疗

京尼平(genipin)是栀子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后的产物,是一种优良的天然生物交联剂。有研究表明,在诱导新英格兰兔产生近视的过程中,给予京尼平,可以直接增加巩膜的强度从而显著提高其生物力学性能,减少近视的诱导量。并且,该药物可以减少近视时巩膜上 α -SMA的表达增加^[27]。

甘油醛(glyceraldehyde)在体外实验中,可以使猪巩膜的杨氏模量升高145.9%。此外,该物质还被广泛应用于生物制药及食品工业,它的毒性是极低的。临床上,给予近视患者巩膜甘油醛促使胶原发生交联后,过度延长的眼轴得到明显的改善^[28]。

戊二醛(glutaraldehyde, GTA)同样是一种理想的交联药物,具有提取成本低、药效高、溶解性强、抗高温及抗酶解性好等优点。

丙酮醛(methylglyoxal, MG)是一种天然的梅拉德反应中间体。研究显示,与京尼平相比,少量、短时的丙酮醛作用,可以达到理想的增强巩膜强度的效果^[29]。

4.2 手术治疗

后巩膜加固术(posterior scleral reinforcement, PSR)最先由Shevelev提出,后由Thompson等简化改良,是一种可选的进展性高度近视防治措施,但手术效果和安全性还需长期随访研究。

光敏感核黄素配合370 nm长波紫外线,可以有效引起巩膜上的胶原发生交联反应,巩膜硬度明显增强,从而对近视的发生起到预防作用^[30]。通过原子力显微镜可以明显观察到,在使用了光敏感核黄素-长波紫外线后,胶原纤维间确实存在连锁现象。

5 结论

巩膜的生物力学变化在近视形成过程中起决定性的作用。目前针对此现象,临床主要治疗手段不管是药物还是手术,均未从基础病因学出发,而是通过单纯的外界干预人为地增加巩膜的强度,减少其扩展性。

这样可以暂时缓解近视的症状、阻止其恶化,但并不能从根本上使巩膜组织恢复如初。随着材料学研究的不断突破,相信未来会有效果更持久、安全性更高的人为增强巩膜硬度的临床治疗方案。关于近视巩膜生物力学性质变化的发生机制的研究会不断推进,临床的治疗方案最终会趋向于基础病因学,近视也因此有可能会被真正治愈。

参考文献(References)

- [1] Ian G M, Amanda N F, Regan S A, et al. The epidemics of myopia: A etiology and prevention[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 62: 134-149.
- [2] Janowski M, Bulte J W M, Handa J T, et al. Concise review: Using stem cells to prevent the progression of myopia—A concept[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2104-2113.
- [3] Girard M J, Suh J K, Bottlang M, et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations [J]. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 2011, 52(8): 5656-5669.
- [4] Fazio M A, Grytz R, Bruno L, et al. Regional variations in mechanical strain in the posterior human sclera[J]. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 2012, 53(9): 5326-5333.
- [5] Fazio M A, Grytz R, Morris J S, et al. Age-related changes in human peripapillary scleral strain[J]. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2014, 13(3): 551-563.
- [6] McBrien N A, Jobling A I, Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: Extracellular and cellular factors[J]. *Optometry and Vision Science*, 2009, 86(1): E23-E30.
- [7] Lewis J A, Garcia M B, Rani L, et al. Intact globe inflation testing of changes in scleral mechanics in myopia and recovery[J]. *Experimental Eye Research*, 2014, 127(10): 42-48.
- [8] Fazio M A, Grytz R, Morris J S, et al. Human scleral structural stiffness increases more rapidly with age in donors of African descent compared to donors of European descent[J]. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 2014, 55(11): 7189-7198.
- [9] Curtin B J. Physiopathologic aspects of scleral stress-strain[J]. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 1969, 67: 417-461.
- [10] Phillips J R, McBrien N A. Form deprivation myopia: Elastic properties of sclera[J]. *Ophthalmic Optometry and Physiological Optics*, 1995, 15(5): 357-362.
- [11] Barathi V A, Beuerman R W. Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment [J]. *Molecular Vision*, 2011, 17: 680-692.
- [12] Curtin B J, Teng C C. Scleral changes in pathological myopia [J]. *Transactions of the American Academic ophthalmology*

- and Otolaryngology, 1958, 62(6): 777-790.
- [13] Gentle A, Liu Y, Martin J E, et al. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(19): 16587-16594.
- [14] Funata M, Tokoro T. Scleral change in experimentally myopic monkeys[J]. *Graefes Archives for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1990, 228(2): 174-179.
- [15] Chen M, Qian Y, Dai J, et al. The sonic hedgehog signaling pathway induces myopic development by activating matrix metalloproteinase (MMP)-2 in Guinea pigs[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96952.
- [16] Qian L, Zhao H, Li X, et al. Pirenzepine inhibits myopia in guinea pig model by regulating the balance of MMP-2 and TIMP-2 expression and increased tyrosine hydroxylase levels [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 71(3): 1373-1378.
- [17] Siegwart J T, Norton T T. Selective regulation of MMP and TIMP mRNA levels in tree shrew sclera during minus lens compensation and recovery[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2005, 46(10): 3484-3492.
- [18] Frost M R, Norton T T. Alterations in protein expression in tree shrew sclera during development of lens-induced myopia and recovery[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2012, 53(1): 322-336.
- [19] Liu H H, Gentle A, Jobling A I, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in the chick sclera and its effect on myopia development[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2010, 51(6): 2865-2871.
- [20] Zhao F, Zhou Q, Reinach P S, et al. Cause and effect relationship between changes in scleral matrix metalloproteinase-2 expression and myopia development in mice[J]. *The American Journal of Pathology*, 2018.
- [21] Rada J A, Perry C A, Slover M L, et al. Gelatinase A and TIMP-2 expression in the fibrous sclera of myopic and recovering chick eyes[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1999, 40(13): 3091-3099.
- [22] Bagalad B, Kumar K M, Puneeth H K. Myofibroblasts: Master of disguise[J]. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2017, 21(3): 462-463.
- [23] Backhouse S, Phillips J R. Effect of induced myopia on scleral myofibroblasts and in vivo ocular biomechanical compliance in the guinea pig[J]. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 2010, 51(12): 6162-6171.
- [24] Kollmannsberger P, Bidan C M, Dunlop J W C, et al. Tensile forces drive a reversible fibroblast-to-myofibroblast transition during tissue growth in engineered clefts[J]. *Science Advances*, 2018, 4(1): eaao4881.
- [25] McBrien N A, Metlapally R, Jobling A I, et al. Expression of collagen-binding integrin receptors in the mammalian sclera and their regulation during the development of myopia[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2006, 47(11): 4674-4682.
- [26] Schulz J N, Plomann M, Sengle G, et al. New developments on skin fibrosis-essential signals emanating from the extracellular matrix for the control of myofibroblasts[J]. *Matrix Biology*, 2018, pii: S0945-053X(17)30479-1.
- [27] Liu T X, Wang Z. Biomechanics of sclera crosslinked using genipin in rabbit[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2017, 10(3): 355-360.
- [28] Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties after collagen crosslinking of sclera using glycerinaldehyde [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2008, 86(8): 887-893.
- [29] Wong F F, Lari D R, Schultz D S, et al. Whole globe inflation testing of exogenously crosslinked sclera using genipin and methylglyoxal[J]. *Experimental Eye Research*, 2012, 103(4): 17-21.
- [30] Tian Z, Wu K, Liu W, et al. Two-dimensional infrared spectroscopic study on the thermally induced structural changes of glutaraldehyde-crosslinked collagen[J]. *Spectrochimica Acta*, 2015, 140: 356-363.

Research advances in scleral biomechanics in myopia progression

ZHOU Qingyi, ZHAO Fei, ZHOU Xiangtian

Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Abstract The increased prevalence of myopia and its potentially irreversible vision impairment have caused widespread concern, but the detailed pathogenesis of this disease needs further investigation. Experimental and clinical evidences indicate that excessive ocular elongation associated with myopia is the result of altered scleral shell. This review summarizes the research advances in scleral biomechanics in myopia progression, including biomechanical properties of the sclera in myopic eyes, the related changes and reasons of the composition of the scleral extracellular matrix, and some new clinical treatments. Future research direction and trend in this field are prospected as well.

Keywords myopia; scleral biomechanics; sclera remodeling; type I collagen; fibroblast ●



(责任编辑 王丽娜)