

引文格式:吴文文,唐莉. 低颅压与正常眼压性青光眼的关系[J]. 眼科新进展,2015,35(4):390-392. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0106

【文献综述】

## 低颅压与正常眼压性青光眼的关系

吴文文 唐莉

作者简介:吴文文,女,1983年12月出生,河北沧州人,在读硕士研究生。E-mail:605854801@qq.com

About WU Wen-Wen: Female, born in December, 1983. Postgraduate student. E-mail:605854801@qq.com

收稿日期:2014-04-29

修回日期:2014-05-12

本文编辑:董建军

作者单位:610041 四川省成都市,四川大学华西医院眼科

通讯作者:唐莉, E-mail: tangli-1a@163.com

Received date: Apr 29, 2014

Accepted date: May 12, 2014

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

Responsible author: TANG Li, E-mail: tangli-1a@163.com

## Correlation between low intracranial pressure and normal-tension glaucoma

WU Wen-Wen, TANG Li

【Key words】 low intracranial pressure; normal-tension glaucoma; review

【Abstract】 Glaucoma, as the first cause of irreversible blindness of blindness in humans, is a group of chronic progressive degenerative disease of the optic nerve. The mechanisms of optic nerve damage in glaucoma remain unclear, although the increased intraocular pressure (IOP) is known as a major risk factor for glaucoma development. However, there are some patients who have normal IOP but still represent with glaucomatous optic nerve damage. Therefore, except for IOP, we have to consider other factors involved in the optic neuropathy of this disease. Recent studies show that the imbalance of intracranial pressure and IOP may be one of the reasons for normal-tension glaucoma. This article reviews the correlation between low intracranial pressure and normal-tension glaucoma.

【关键词】 低颅压;正常眼压性青光眼;综述

【摘要】 青光眼作为导致人类不可逆性盲的头号杀手,是一组慢性进行性视神经病变疾病。虽然病理性眼压增高是青光眼发展的主要危险因素,但是其视神经病变机制始终不明。而且有部分患者眼压处于正常值范围内,却依然发生了青光眼性视神经损害,被称为“正常眼压性青光眼”。因此,我们不得不考虑,除眼压外还有其他因素参与青光眼视神经的损害。近年来有研究表明:颅内压与眼压的失衡有可能是正常眼压性青光眼的原因之一,本文就颅内压与正常眼压性青光眼的关系做一综述。

青光眼视神经损害主要表现为:视盘凹陷,盘沿变窄,神经纤维层变薄。其视盘凹陷性损害主要发生在筛板结构区。从筛板的解剖结构来看,筛板前

组织承受着眼压的作用,眼压对筛板产生向后的作用力。筛板后则承受着蛛网膜下腔脑脊液的压力,它对筛板产生向前的作用力。在临床研究中大多应

- 23 Cvekl A, Mitton KP. Epigenetic regulatory mechanisms in vertebrate eye development and disease [J]. *Heredity (Edinb)*, 2010, 105(1):135-151.
- 24 Conte I, Carrella S, Avellino R, Karali M, Marco-Ferreres R, Bovolenta P, et al. MiR-204 is required for lens and retinal development via Meis2 targeting [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(35):15491-15496.
- 25 Shaham O, Gueta K, Mor E, Oren-Giladi P, Grinberg D, Xie Q, et al. Pax6 regulates gene expression in the vertebrate lens through miR-204 [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3):e1003357.
- 26 Heine P, Dohle E, Bumsted-O'Brien K, Engelkamp D, Schulte D. Evidence for an evolutionary conserved role of homothorax/Meis1/2 during vertebrate retina development [J]. *Development*, 2008, 135(5):805-811.
- 27 Hoffmann A, Huang Y, Suetsugu-Maki R, Ringelberg CS, Tomlinson CR, Del RK, et al. Implication of the miR-184 and miR-204 competitive RNA network in control of mouse secondary cataract [J]. *Mol Med*, 2012, 18:528-538.
- 28 Cvekl A, Yang Y, Chauhan BK, Cveklova K. Regulation of gene expression by Pax6 in ocular cells: A case of tissue-preferred expression of crystallins in lens [J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48(8-9):829-844.
- 29 Chen JH, Lin W, Sun G, Huang C, Huang Y, Chen H, et al. A novel PAX6 deletion in a Chinese family with congenital aniridia [J]. *Mol Vis*, 2012, 18:989-995.
- 30 夏朝霞, 刘奕志, 刘欣华. 同源盒基因 Pax-6 在晶状体发育过程中

- 的表达分析 [J]. *眼科研究*, 2003, 21(1):4-7.
- 31 Lechner J, Bae HA, Guduric-Fuchs J, Rice A, Govindarajan G, Siddiqui S, et al. Mutational analysis of MIR184 in sporadic keratoconus and myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8):5266-5272.
- 32 Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, Nakagama H. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(39):15472-15477.
- 33 Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells [J]. *Oncogene*, 2007, 26(34):5017-5022.
- 34 Chong JL, Tsai SY, Sharma N, Opavsky R, Price R, Wu L, et al. E2f3a and E2f3b contribute to the control of cell proliferation and mouse development [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(2):414-424.
- 35 Suetsugu-Maki R, Maki N, Fox TP, Nakamura K, Cowper SR, Tomlinson CR, et al. A complement receptor C5a antagonist regulates epithelial to mesenchymal transition and crystallin expression after lens cataract surgery in mice [J]. *Mol Vis*, 2011, 17:949-964.
- 36 Wang Y, Li W, Zang X, Chen N, Liu T, Tsonis PA, et al. MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1):323-332.

用腰穿测得的颅内压代替蛛网膜下腔脑脊液的压力,即筛板后承受着颅内压的作用。筛板前眼压与筛板后颅内压之间的差值形成“筛板压力差”。筛板压力差主要由两方面因素决定,即筛板前的眼压和筛板后的颅内压。当筛板前的眼压较高时,筛板压力差增大,增大的筛板压力差可能在生物力学上使筛板发生后凹陷,导致视神经损害。1976年,Volkov等<sup>[1]</sup>首先提出低颅内压在青光眼视神经损害的机制中可能起到一定的作用。由于测量颅内压具有有创性,难以为大多数正常眼压性青光眼患者和医师接受,故此类研究并未引起广泛关注。近年来随着青光眼诊断技术的提高,正常眼压性青光眼的发现率不断上升,加上影像学的发展,使无创的间接颅内压测量成为可能,故颅内压与青光眼的关系再次受到关注。本文就近几十年来在这方面的研究进展做一综述。

## 1 动物实验

Yablonski等<sup>[2]</sup>人于1976年提出正常眼压性青光眼患者视神经周围异常低的颅内压可能是导致视神经压力性损害的机制之一,并为此进行了动物实验。他们将猫颅内压都降到-4 mmHg(1 kPa=7.5 mmHg),然后每只猫的一眼通过前房置管将眼压降到0 mmHg,而另一眼压保持不变。3周后眼压不变的眼出现青光眼视神经损伤,而眼压降低的则没有。这些研究者得出结论,降低颅内压对视神经损伤的效果类似于提高眼压。

## 2 临床试验

**2.1 近年来国外研究进展** Berdahl等<sup>[3]</sup>对29例原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)和49例正常人作对照。开角型青光眼组颅内压(9.2 mmHg)低于非青光眼对照组(13.0 mmHg)。随后他们又设计了一个更为全面的回顾性研究<sup>[4]</sup>,分析了11例正常眼压性青光眼、57例POAG、27例中度高眼压症患者和105例年龄匹配非青光眼对照组患者。从中得出:与对照组相比,POAG组和正常眼压性青光眼组患者的颅内压显著降低(分别为11.8 mmHg、9.1 mmHg和8.7 mmHg);中度高眼压患者的颅内压明显高于对照组(分别为12.6 mmHg、11.8 mmHg)。

筛板从解剖上看为介于眼内与颅内之间的区域。筛板压力差是指跨越筛板的压力,其大小依赖于前面的眼组织压力和后面的脑脊液压力。当眼压增大或者脑脊液压力偏低时,其差值会增大<sup>[5-6]</sup>。研究证明<sup>[7]</sup>盘沿面积( $r = -0.38, P = 0.006$ )和平均视野缺损( $r = 0.38, P = 0.008$ )与筛板压力差有明显的相关性,间接表明了低脑脊液压力导致高筛板压力差,对青光眼视神经损害起到一定作用。

**2.2 国内研究进展** 国内同仁眼科中心历时4 a进

行了前瞻性的临床研究,比较了43例开角型青光眼患者(29例高眼压和14例正常眼压)和71例正常对照组的颅内压<sup>[8]</sup>。他们发现正常眼压性青光眼的颅内压(9.5 mmHg)明显低于高眼压的青光眼组和对照组(分别为11.7 mmHg、12.9 mmHg);正常眼压性青光眼组颅内压明显低于高眼压POAG组(分别为9.5 mmHg、11.7 mmHg);正常眼压和高眼压组的筛板压力差(6.6 mmHg与12.5 mmHg)高于对照组(1.4 mmHg)。此外,他们还发现视野缺损程度与颅内压呈负相关,与筛板压力差呈正相关。据此推测在正常眼压性青光眼中较低颅内压可能导致青光眼性损害。

筛板后视神经所承受压力为蛛网膜下腔脑脊液压力,而在以上研究所获得的脑脊液压力值都通过有创性的腰穿测得,而腰穿只是间接测量颅内压的一个方法,并且测得的值并非真正的视神经蛛网膜下腔脑脊液压力。那么,正常眼压性青光眼患者的视神经蛛网膜下腔脑脊液压力是否真的减少呢?对此,王宁利等<sup>[9]</sup>人根据物理学泊松理论[视神经鞘膜作为一个弹性组织,当其内部的脑脊液压力增大的时候,会对视神经鞘膜本身形成周向压力(由中心向圆周表面形成的压力),造成视神经鞘膜弹性扩张]进一步提出假说,认为视神经蛛网膜下腔脑脊液宽度可以作为视神经蛛网膜下腔脑脊液压力的相应指标,正常眼压性青光眼患者视神经蛛网膜下腔脑脊液压力较低,因此视神经蛛网膜下腔脑脊液宽度窄于正常人及高眼压青光眼患者。为此他们从临床收集了21例正常眼压性青光眼患者和18例高眼压性青光眼患者以及21例正常对照志愿者,利用3.0 T核磁共振对视神经蛛网膜下腔脑脊液进行成像。发现正常眼压性青光眼患者视神经蛛网膜下腔脑脊液宽度的确小于正常对照组和高眼压青光眼患者,差异具有统计学意义。这说明正常眼压性青光眼患者的球后视神经蛛网膜下腔脑脊液压力的确减低了,更进一步证明了最初的假说。

## 3 低颅压致青光眼视神经损害的可能因素

**3.1 脑脊液成分改变** 视神经的血供大部分来源于软脑膜丛,而软脑膜直接接触蛛网膜下腔内的脑脊液。脑脊液并不是均匀地分布在所有的空间中,视神经蛛网膜下腔是一个相对独立脑脊液空间。当颅内压较低时,脑脊液的流速减慢,使脑脊液成分<sup>[10]</sup>发生改变,其中有些组成部分(如L-PGDS等)可能会产生视神经的毒性作用,或者损伤轴突、星形胶质细胞和线粒体等,产生自由基对视神经血供造成不利影响,最终导致视盘凹陷和逆行性视神经萎缩,视野减小,视力下降。另一方面,国内亦有文献报道<sup>[11]</sup>川芎嗪能够显著提高青光眼患者视力,其原因可能与川芎嗪能够改善视网膜微循环,防止视网膜超氧化物歧化酶水平下降,丙二醛和一氧化氮水

平升高,抑制自由基产生和提高抗氧化能力有关。

**3.2 脑脊液压力降低** 脑脊液压力低,椎板压力差增大,一方面影响筛板逆行轴突运输,减少了神经节细胞轴突运输的神经保护因子,而这些保护因子可预防凋亡<sup>[12-16]</sup>;另一方面会导致筛板变形,接触脑脊液的范围增大,脑脊液循环减缓,并且某些成分的改变也会损伤视神经。此外血流量变化也可能导致视神经损伤和视功能的异常,但是具体的原因仍有待研究。

**3.3 脑脊液波动** 相对于稳定的压力,脉冲式的压力对神经元的损害更大。对青光眼的一些研究表明,眼压波动越强烈,视野损害进展会越快。据此推测,当颅压波动较大<sup>[17]</sup>时,可能会导致椎板压力差显著波动,会对筛板和神经节细胞轴突产生重复的剪切应力,从而导致青光眼性损害。众所周知,眼压是具有24 h节律变化的,而颅内压是否有昼夜节律并不清楚。假设眼压改变同时,颅压也随之改变,那么跨筛板压力差将保持不变。但是,更可能的情况是眼压和颅内压都变化,这种波动则会导致视神经的损害。

综上所述,由以上研究可以看出低颅压在正常眼压性青光眼的发病中确实起到一定的作用。相对于正常人,近视患者的筛板较薄,接触异常脑脊液的几率大,患青光眼的风险高。正常眼压性青光眼患者颅内压低,不适于应用碳酸酐酶抑制剂,因其可一定程度减少脑脊液分泌。中度高眼压症患者颅内压升高,可以抵消升高的眼压的作用,从而防止潜在或延缓青光眼性视神经损害。临床上是否有更为简便可行的测量正常眼压性青光眼患者颅内压的方法?是否可以通过升高颅内压的方式来治疗正常眼压性青光眼患者?脑脊液的产生、转化和吸收在青光眼进展中所起的作用,以及连续监测颅内压的方法等都有待于进一步研究。

## 参考文献

1 Volkov VV. Essential element of the glaucomatous process neg-

- lected in clinical practice [J]. *Ophthalmol Zh*, 1976, 31 (7): 500-504.
- 2 Yablonski M, Ritch R, Pokorny KS. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1979, 18 (12): 165.
- 3 Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (5): 763-768.
- 4 Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension; a case-control study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (12): 5412-5418.
- 5 Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (12): 5189-5195.
- 6 Morgan WH, Yu DY, Yu DY, Balaratnasingham C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc [J]. *J Glaucoma*, 2008, 17 (5): 408-413.
- 7 Ren R, Wang N, Zhang XJ, Cui TT, Jonas JB. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249 (7): 1057-1063.
- 8 Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma; a prospective study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (2): 259-266.
- 9 Wang NL, Xie XB, Yang DY, Xian JF, Li Y, Ren RJ, et al. Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: the Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (10): 2065-2073.
- 10 Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR. Is open-angle glaucoma caused by impaired cerebrospinal fluid circulation; around the optic nerve [J]? *Clin Experiment Ophthalmol*, 2008, 36 (4): 308-311.
- 11 焦军杰, 万千, 李晓鹏, 刘瑞芳, 万新顺. 川芎嗪对原发性慢性闭角型青光眼术后眼压控制在目标范围内患者视力和视野的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29 (5): 354-356.
- 12 Yang Y, Yu M, Zhu J, Chen X, Liu X. Role of cerebrospinal fluid in glaucoma: pressure and beyond [J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74 (1): 31-34.
- 13 Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, 21 (2): 106-111.
- 14 Jonas JB. Role of cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of glaucoma [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89 (6): 505-514.
- 15 Jonas JB, Wang NL. Intracranial pressure and glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2013, 22 (Suppl 5): 13-14.
- 16 Wang NL, Jonas JB. Low cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma: epiphenomenon or causal relationship? The Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) study [J]. *J Glaucoma*, 2013, 22 (Suppl 5): 11-12.
- 17 Wostyn P, De GV, Audenaert K, De DP. Are intracranial pressure fluctuations important in glaucoma [J]? *Med Hypotheses*, 2011, 77 (4): 598-600.