



INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY TIMES  
**国际眼科** 时讯  
 同步传真国际眼科进展 arvo.iophthal.com



2023年4月

**ARVO**  
 特刊

总第92期

**目录**  
 CONTENTS

**眼底**

- 05 中国之声 | 唐仕波教授点评 DR 诊疗领域的国际新视点
- 06 中国之声 | 张敬法教授点评: wAMD 的治疗新探索

**角膜**

- 11 “板层角膜移植术之父” Gerrit Melles 教授: 从失败中汲取养分, 在传统上开展创新
- 12 中国之声 | 李炜教授: 角膜缘干细胞治疗领域热点聚焦

**青光眼**

- 14 中国之声 | 张纯教授点评: 哪些因素可能与青光眼的发生、发展相关?
- 15 ARVO 最“HOT”之青光眼诊疗领域的新发现

**屈光与白内障**

- 16 老视形成机制有哪些新发现? 且听 Paul L. Kaufman 教授娓娓道来

《国际眼科时讯》编委会

总编: 赵家良  
 Editor-in-Chief: Jialiing Zhao  
 副总编 (以姓氏拼音为序):  
 葛坚 何守志 黎晓新 瞿佳 孙兴怀  
 王宁利 谢立信 姚克 赵堪兴  
 常务副总编: 陈有信

海外编委会委员 Overseas Editorial Board

Richard L. Abbott	Bill Aylward
Francesco Bandello	Keith Barton
Jeffrey H. Boatright	Borja Corcostegui
José Cunha-Vaz	José García-Arumí
Frank Holz	Danning Hu
Peng T. Khaw	Michael Lawless
Frank Martin AM	Richard Packard
Gisbert Richard	Ursula Schmidt-Erfurth
Stefan Seregard	Arun D. Singh
David Spalton	

编委 (以姓氏拼音为序):

毕宏生 陈茂盛 陈晓明 程钢伟 戴虹 范先群 管怀进  
 何明光 何伟 亢泽峰 李彬 李冬梅 李根林 李建军  
 李瑞峰 李学民 李莹 李朝辉 廖荣平 刘平 刘祖国  
 吕帆 马建民 马景学 马志中 潘奕姿 钱江 盛迅伦  
 史伟云 孙同 孙晓东 孙旭光 唐罗生 唐仕波 王利华  
 王丽娅 王勤美 王薇 王雁 王雨生 王志军 魏世辉  
 魏文斌 吴玲玲 邢怡桥 徐格致 徐国兴 徐亮 许迅  
 严宏 杨柳 杨培增 叶剑 叶娟 阴正勤 袁志兰  
 张纯 张凤 张丰菊 张虹 张劲松 张美芬 张顺华  
 张文芳 赵晨 赵明威 赵培泉 周翔天 朱豫

《国际眼科时讯》编辑部

ISSN:2221-3597  
 网 址: www.iophthal.com  
 E-mail: media@medcomax.com  
 电 话: (010) 51295530-806  
 传 真: (010) 51295530-830  
 邮寄地址: 北京市呼家楼邮局 09 号信箱  
 邮政编码: 100020

ISSN 2221-3597



9 772221 359700



国际眼科时讯 公众微信  
 订阅号: iophthal



更多 ARVO2023 资讯  
 扫码进入专辑

2023年4月23日-27日, 年度眼科盛会、全球最大的眼科与视觉研究专业会议——2023年视觉与眼科研究协会 (ARVO) 年会在美国路易斯安那州新奥尔良盛大举办。本届 ARVO 会议的主题是“科学与自然的多样性之美”, 重在探讨眼病机制的多样性, 眼科学家们基于多种机制研究对常见眼病的治疗提出新思路, 引领眼科科研和临床治疗新风向。

**APAO2023 专辑, 精彩内容尽在掌握**



更多 APAO 资讯  
 扫码进入专辑

- ☐ 盛会开启, 北京协和医院陈有信教授分享新冠感染相关视网膜病变诊治的中国经验
- ☐ 赵云娥教授: “云遮雾绕”——详解罕见的 Peters 异常合并先天性白内障
- ☐ Leber 遗传性视神经病变基因治疗有何新动向?
- ☐ 治疗角膜缘干细胞缺乏引起的角膜盲的新方法——Corneal RegenTouch

## ARVO 2023 盛大开幕!

## Cogan 奖获奖者谈 iPSC 治疗遗传性视网膜疾病的无限潜力



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：年度眼科盛会、全球最大的眼科与视觉研究专业会议——ARVO，于4月23日(CT时间)在美国路易斯安那州新奥尔良盛大开幕。本届 ARVO 的会议主题是“科学与自然的多样性之美”，重在探讨眼病机制的多样性，以及视觉科学家如何成为具有多种学术背景和观点的多元化群体。来自霍华德·休斯医学研究所 Janelia 研究院的 Jennifer Lippincott-Schwartz 教授在开幕式上带来了精彩演讲，《国际眼科时讯》记者也有幸采访到今年 ARVO 会议 Cogan 奖的获奖者 Budd Tucker 教授，Budd Tucker 教授分享了应用诱导性多能干细胞 (iPSC) 治疗遗传性视网膜疾病的研发和治疗经验，为遗传性视网膜疾病患者带来了治疗曙光。

ARVO 开幕，华章开启，从细胞、分子、基因层面看眼病机制的多样性  
Jennifer Lippincott-Schwartz 教授

Jennifer Lippincott-Schwartz 教授在 ARVO 2023 的开幕式上分享重磅讲题——研究亚细胞结构、动力学和功能的新兴成像技术，介绍了细胞、分子、基因领域的新发展，这也是本次 ARVO 会上的亮点内容。Jennifer Lippincott-Schwartz 教授率先使用绿色荧光蛋白技术对活细胞和胚胎中的细胞内蛋白质运输和细胞器动力学进行定量分析和建模。她在标记、成像、量化和建模特定活细

胞蛋白质种群以及追踪其存活命运方面的创新技术为整个研究界提供了重要工具。Jennifer Lippincott-Schwartz 教授使用这些技术重塑了对各种亚细胞的细胞器和大分子复合物的生物产生、功能、靶向和维持的思考，以及它们与细胞周期、代谢、衰老和决定细胞命运的调节因子的相互作用，加深了学者们对于疾病的认知，有助于更好地治疗各种疾病。

## 应用 iPSC 治疗遗传性视网膜疾病大有可为!

## Budd Tucker 教授

## iPSC 应用于遗传性视网膜疾病治疗的优势是什么?

iPSC 最大的优势是它能够从预期的患者身上产生 (即基因相同)，使其在移植后不易发生免疫排斥反应。此外，由于这些细胞是由患者体细胞产生的，因此其不存在通常与使用来自发育中胎儿的干细胞相关的伦理问题。

The greatest advantage of the iPSC is their ability to be generated from the patients for whom they are intended (i.e., genetically identical), which makes them less prone to immune rejection following transplantation. In addition, as these cells are generated from somatic patient cells, they are devoid of the ethical concerns that are often associated with use of stem cells that are derived from the developing fetus.

## iPSC 治疗遗传性视网膜疾病的具体原理和过程是怎样的?

要实现自体 iPSC 介导的光感受器细胞置换，需要进行几个过程：

与胚胎干细胞一样，iPSC 是多能干细胞，因此在视网膜下移植之前，必须在体外分化为光感受器细胞，否则它们将自发分化为 3 个胚胎胚层的细胞，并形成一种被称为“畸胎瘤”的非癌性肿瘤。

为了防止遗传性视网膜疾病患者移植后供体视网膜细胞变性，在分化和移植之前可能需要对患者的 iPSC 进行基因矫正，为此使用 CRISPR 介导的基因组编辑。

供体 iPSC 衍生的光感受器细胞作为团状细胞悬浮液向视网膜下注射后的存活率通常很低。为提高

供体细胞的存活率，研究者往往将供体光感受器细胞作为偏振三维视网膜外移植体移植到工程细胞递送支架上。

可移植光感受器细胞移植物的产生、CRISPR 校正和视网膜分化过程复杂，需要大约 40 周时间。因此可能需要使用机器人平台来并行生产，以实现规模扩大，满足临床应用需求。

To enable autologous iPSC mediated photoreceptor cell replacement, several processes are required.

Like embryonic stem cells, iPSCs are pluripotent as such must be differentiated into photoreceptor cells in vitro prior to subretinal transplantation. If they are not, they will spontaneously differentiate into cells of all 3 embryonic germ layers and form a non-cancerous tumor known as a teratoma.

To prevent degeneration of donor retinal cells following transplantation in patients with inherited retinal degenerative disorders, genetic correction of patient iPSCs will likely be required prior to differentiation and transplantation. To do so CRISPR mediated genome editing is used.

Survival of donor iPSC-derived photoreceptor cells following subretinal injection as a bolus cell suspension is often poor. To enhance donor cell survival, donor photoreceptor cells are transplanted on engineered cell delivery scaffolds as polarized 3 dimensional outer retinal grafts.

Generation, CRISPR correction, retinal differentiation and production of transplantable

photoreceptor cell grafts is complex and takes approximately 40 weeks. As such, scale up will likely require use of robotic platforms to enable parallel production.

## 团队应用 iPSC 治疗遗传性视网膜疾病的研究过程中遇到了哪些困难?

该项目遇到并克服的最具挑战性的问题如下：

基因矫正——开发能够在特定患者基础上有效矫正致病基因突变的技术，需要开发与当前良好生产实践兼容的试剂和输送系统。我们率先使用基于 CRISPR 的基因组编辑和新型微流体转染平台来克服这些挑战。

为了促进移植后的 iPSC 衍生的光感受器细胞存活，需要开发新型聚合物材料、高分辨率制造技术，并在大型疾病动物模型中进行测试。这一问题通过产生功能化 PCL、使用双光子光刻和视紫红质相关 RP 的猪模型来克服。

为了能够同时生产用于治疗多个患者的视网膜移植体，需要并行生产。但使用手工方式实现这一目标太具有挑战性，为此团队一直在开发机器人和自动化平台，旨在提高效率，扩大生产规模。

The most challenging aspect of this program that were encountered and overcome were as follows:

Genetic correction – Developing techniques to enable efficient correction of disease-causing genetic mutations on a patient specific basis required development of reagents and delivery systems that are compatible with current good manufacturing practices. We have pioneered the use of CRISPR based genome editing and novel microfluidic transfection platforms to overcome these challenges.

..... 下转 P3 >>>

ARVO中国之声

## 李文生教授：

## 探索 PRDX6 对过氧化氢诱导的 RPE 细胞氧化损伤的影响



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：遗传性视网膜疾病是临床上最常见且危害最严重的眼科遗传性致盲疾病，人类基因组计划的完成及相关遗传学技术的广泛应用为深入了解遗传性视网膜疾病提供了有效手段，目前已经取得了一系列突破性进展。在今年的 ARVO 会议上，上海爱尔眼科医院李文生教授与会分享了团队在遗传性视网膜疾病机制探索方面的研究成果，《国际眼科时讯》特邀李文生教授就此内容进行专访，与广大眼科医师一同开启遗传性视网膜疾病发病机制的探索之旅。

## 探索遗传性视网膜疾病光感受器细胞变性凋亡的分子机制意义重大

目前国内外研究均证实通过氧化损伤视网膜色素上皮细胞 (RPE) 最终导致光感受器细胞变性凋亡也可能在遗传性视网膜疾病发病机制中起主导作用。虽然大家都知道遗传性视网膜疾病由遗传基因突变引起，但是基因突变最终如何导致光感受器细胞变性凋亡的确切机制到目前尚未明了，特别是在遗传基因突变的情况下，氧化损伤最终如何导致遗传性视网膜疾病光感受器细胞变性凋亡的分子机制更加值得我们进一步深入研究。该研究结果可能为发现遗传性视网膜疾病的新分子标记和开展特异性靶向干预提供新策略。

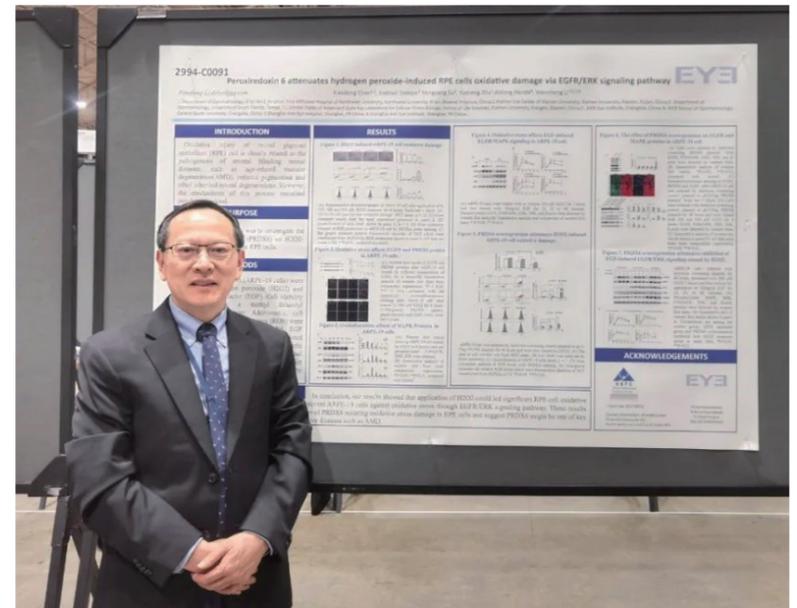
## 视网膜蛋白在遗传性视网膜疾病中的作用值得深入探究

我们实验小组的前期研究结果表明，未治疗组 rd12 小鼠和治疗组 rd12 小鼠以及野生型 C57 小鼠之间的视网膜蛋白存在显著差别，未经治疗组 rd12 小鼠视网膜上 αA 晶状体、热休克蛋白 70 和过氧化物氧化还原酶 6 (PRDX6) 表达上调，但治疗后这 3 种蛋白表达水平接近正常野生型小鼠。这三种蛋白都与人体多种组织细胞的氧化应

激有关，到目前为止还未见到它们在遗传性视网膜疾病中作用的报道，因此这三种蛋白的变化是属于遗传性视网膜疾病基因治疗过程中的一种暂时性的反应，还是它们本身在遗传性视网膜疾病的发生、发展过程中起着一定的作用就引起了我们的极大兴趣。

## PRDX6 可能是保护 RPE 细胞免受与视网膜疾病相关的氧化损伤的重要靶点

过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 以剂量依赖的方式抑制 ARPE-19 细胞的活力，导致细胞死亡并增加活性氧 (ROS) 的产生。它还降低了 PRDX6、EGFR 和磷酸化 ERK 蛋白的表达水平，并启动了 P38MAPK 和 JNK 蛋白的磷酸化。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 ARPE-19 细胞活力的抑制、细胞死亡和 ROS 产生的增加都通过 PRDX6 过表达而减轻。PRDX6 过表达也增加了 EGFR 蛋白的表达水平，并减轻了 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 EGFR 和磷酸化 ERK 表达水平的降低。此外，氧化应激中 EGF 诱导的 EGFR 和 ERK 信号传导的抑制被 PRDX6 过表达部分阻断。PRDX6 过表达通过减少 ROS 的产生和部分阻断氧化应激诱导的 EGFR/ERK 信号通路的抑制来保护 RPE 细胞免受氧化损伤。因此，PRDX6 可能



是保护 RPE 细胞免受与视网膜疾病相关的氧化损伤的重要靶点。

## ARVO 引领全球眼科界学术新潮流

众所周知，ARVO 会议偏重眼科基础研究领域，今年的 ARVO 也不例外，但除了细胞、分子层面的基础研究以外，今年 ARVO 会上还有多个热点也引起了广大眼科学者的关注。

热点之一是 AI 在眼科的应用，既往 AI 技术常用于糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等疾病的诊疗，但现在 AI 已被用于基础研究领域，可见 AI 在眼科的应用越发广泛。

热点之二是基因治疗，今年 ARVO 会上发布的许多学术内容都涉及基因治疗，聚焦于细胞和基因治疗前沿以及对疾病发病机制的探讨，提供了大量该方面的研究信息，令与会专家收获颇丰。

除此以外，ARVO 会议中的部分临床研究也很值得关注，比如今年的 ARVO 会上就有许多眼内炎治疗相关的学术内容，将基础研究和临床需求连接在一起，对临床更具指导意义。

ARVO 致力于带动眼科界的发展，比如 2008 年 ARVO 报道了眼科领域基因治疗这一重磅信息，如今基因治疗在欧美已经成为治疗遗传性视网膜疾病的一种常规手段。由此可见，ARVO 引领了全球眼科界的学术潮流，带领眼科学者们开拓了一个又一个新的领域，眼科医师多关注 ARVO 带来的信息，定能获益良多。

## 小结

分子生物学、干细胞生物学和基因治疗等方面的新技术为解开遗传性视网膜疾病的机制之谜提供了有力武器。随着眼科学者们对遗传性视网膜疾病了解的加深，将有望产生有效的治疗方法，防止遗传性视网膜疾病患者的视力进一步丧失或恢复越来越多的患者的视力，这是一个有待深入探讨且极具发展潜力的学术领域。

## 上接 P2 《应用 iPSC 治疗遗传性视网膜疾病大有可为！》

Biocompatible cell delivery scaffolds to promote iPSC-derived photoreceptor cell survival following transplantation required development of novel polymer materials, high resolution fabrication techniques, and testing in large animal models of disease. This was overcome by generation of functionalized PCL, use of two-photon lithography and a pig model of rhodopsin associated RP.

To enable simultaneous production of retinal grafts for the treatment of multiple patients, parallel production will be required. This is challenging using manual manufacturing approaches. To do so we have been developing robotic/automated platforms designed to enable scale up.

## iPSC 治疗遗传性视网膜疾病的前景如何？

为了向有需要的患者提供这项技术，我们设想开发具有自动化生产能力的小型模块化制造设施，可以对其进行战略定位，使临床级可移植的移植体能够短距离运输到选定的手术地点。为了保持供体光感受器细胞移植体的高活力，我们设想可以使用便携式培养系统将移植体作为活体产品运送到临床应用中心。虽然我们相信我们现在已经掌握了启动 1 期临床试验所需的临床前安全性和有效性数据（在与美国食品药品监督管理局的讨论中获得），但是为了实现这项技术的大规模生产和广泛实施，需要进一步发展机器人制造能力。

To provide this technology to patients in need we envision development of small modular manufacturing facilities with automated production capabilities, which can be strategically positioned to enable shipment of clinical grade transplantable grafts short distances to select surgical sites. To keep donor photoreceptor cell graft viability high, we envision shipping of grafts to clinical sites as live products using portable incubation systems. While we believe we now have the preclinical safety and efficacy data required to initiate a phase 1 clinical trial (obtained in discussion with the FDA). To enable large scale production and widespread implementation of this technology, further development of robotic manufacturing capabilities will be required.

## Friedenwald Award 获得者黄天荫教授谈 DR 诊疗领域的发展与挑战

编者按：糖尿病视网膜病变（DR）是糖尿病的主要眼部并发症，是造成世界范围内盲及低视力的主要疾病之一。近年来，科技的进步已经在一定程度上改变了 DR 的管理方式、取得了令人振奋的成果，但仍存在诸多问题亟待解决。在 ARVO 2023 年会上，《国际眼科时讯》有幸专访了 Friedenwald Award 获得者黄天荫教授，黄天荫教授详细介绍了 DR 诊疗领域取得的成就和存在的问题，为该领域未来的发展指明了方向。



微信扫一扫 阅读收藏本文



④预后分析：可辅助预测 DR 患者对治疗措施的反应，从而采取更加具有针对性的治疗方式。

### 加强糖尿病患者教育有助于减轻疾病负担

DR 是导致盲及视力损伤的主要原因，但幸运的是，DR 引起的大部分视力损失是可以预防的。在过去的几十年中，由于更好的系统风险因素控制以及眼科疾病评估、筛查、成像和治疗方面的进步，DR 引起的视力损失率稳步下降。但即便如此，DR 相关的疾病负担依然不容乐观，患者教育是有待改善的最重要的环节之一。目前，许多糖尿病患者对于 DR 并不了解，内分泌科及眼科医师也没有为患者提供足够的疾病信息，导致患者忽略了病情，进而导致 DR 发生及进展。因此，加强糖尿病患者教育对减轻 DR 疾病负担至关重要。

### 更新 DR 分级系统势在必行

目前 DR 诊疗领域存在的主要问题是 DR 分级系统有待更新。目前，DR 的诊断依靠传统的 ETDRS 分级系统，但随着相干光断层扫描（OCT）、超广角眼底成像（UWF）和相干光断层扫描血管成像（OCTA）、人工智能（AI）等新技术的出现，眼科医师可以通过观察视网膜周边部位及视网膜血管等影像来更全面地评估视网膜情况；相应的，DR 的分类和严重程度分级系统也需要更新，从而辅助更好的疾病诊断、治疗及预后评估。

### AI 助力精准医疗

目前 AI 已广泛应用于医学领域，其在 DR 诊疗中的多种应用有助于推进精准医疗：

- ①筛查：DR 可作为辅助工具纳入大规模 DR 筛查计划，可以大幅节省筛查的成本；
- ②预测：可用于预测糖尿病患者未来发展为 DR 的风险；
- ③治疗：可辅助医师判断患者是否需要采取干预措施；

### DR 治疗关键——早发现、早干预

目前，仍有很多 DR 患者未得到早期诊断和治疗，就诊时病情已发展到非常严重的阶段。DR 诊疗中的关键环节是疾病的早期筛查。早期筛查发现疾病，早期进行有效干预，可以避免发生难以逆转的视力损伤，是 DR 诊疗的上策。

### 小结

目前，DR 诊疗领域已经取得了许多重要进展，但同时 also 面临诸多问题。不断解决这些危害患者视觉健康的问题正是眼科工作者的使命和动力。相信通过眼科学者及相关领域工作者的共同努力及新技术的不断发展，DR 的诊疗会变得更加完善，DR 患者的视觉健康会获得更大程度的保障。

## ARVO 中国之声



微信扫一扫 阅读收藏本文

## 基于 iPSCs 衍生的血管网络和视网膜色素上皮的外血 - 视网膜屏障新模型

编者按：外血 - 视网膜屏障（oBRB）在维持视网膜的稳态方面发挥着重要作用，但是目前 oBRB 功能障碍的病理机制尚不清楚，缺乏分析 oBRB 调节的适当模型。在 ARVO2023 会上，爱尔眼科研究所唐仕波教授团队的 Jianing Gu 分享了团队建立的一个源自人类诱导多能干细胞（iPSC）的新型 oBRB 模型的相关信息，此模型用于研究 oBRB 不同成分的协同作用。

### oBRB 模型的建立

研究者首先通过 iPSC 建立了自组织的 3D 人类血管类器官，然后将其与 I 型胶原混合，形成模拟脉络膜微血管层的毛细血管网络。而后衍生自 iPSC 的视网膜色素上皮（RPE）在胶原构建体的表面上共同培养，建立 oBRB。两周后，研究者通过免疫荧光（IF）检测构建 oBRB 系统的形态，并使用 RNA 测序分析鉴定差异表达的基因。

### oBRB 不同成分间的相互作用

研究者成功通过 iPSC 衍生的 RPE 和 iPSC 衍生血管网络建立了 oBRB 系统模型。培养一周后，形成融合的 RPE 细胞单层和脉络膜样血管结构。RPE 细胞融合为单层和多边形，血管网顶部具有精细致密和明显的六边形特征。冷冻切片表明，oBRB 模

型概括了体内 oBRB 复合物的重要生理内容。RPE 单层显示 RPE 特异性标记物酪氨酸酶和 ZO-1。RPE 单层下的血管网络层对血管内皮细胞 CD31 呈阳性反应。IV 型胶原（COL IV）和层粘连蛋白（LAM）的 Bruch's 膜蛋白表达向 RPE 单层极化，表明 RPE 细胞的旁分泌信号传导在 Bruch's 膜的形成中发挥作用。

### oBRB 模型的建立意义

研究者通过构建的接触式共培养 oBRB 系统模型探讨了 RPE 细胞与血管网络之间的细胞相互作用，有利于了解 oBRB 的生理结构、病理变化，利于进一步治疗 BRB 功能障碍。

**讲题：** A novel model of the out blood-retinal barrier based on iPSCs-derived vessel network and retinal pigment epithelium.

**作者：** Jianing Gu, Yini Wang, Chengcheng Ding, Jiansu Chen, Shibo Tang



## ARVO中国之声

## 唐仕波教授点评 DR 诊疗领域的国际新视点

编者按：糖尿病视网膜病变（DR）严重影响患者的生活质量，眼科医师们一直在探索 DR 的发病机制、影响因素和更优的治疗方法。《国际眼科时讯》有幸在 ARVO 2023 会议现场邀请到唐仕波教授进行专访，唐仕波教授结合自身经验对目前 DR 诊疗领域的一些新视点发表了看法，为眼科医师更好地治疗 DR 以及更好地开展 DR 相关研究拓宽了思路。



微信扫一扫 阅读收藏本文

ARVO 学术舞台上的爱尔眼科：  
深化国际交流，贡献中国力量

**唐仕波教授：**ARVO 是全球最大的眼科和视觉研究专业会议，广受眼科学者的欢迎。爱尔眼科既往一直积极参与 ARVO 会议，在疫情结束后的现在，时隔四年我们再次来到 ARVO 的会议现场，在感到亲切的同时也感到意义重大。

爱尔眼科团队此次共有超过 30 人来到 ARVO 现场参会，其中既有经验丰富的硕士、博士生导师，也有年轻有为的医学博士，众人携手登上 ARVO 的学术舞台，向各国专家分享了爱尔眼科近年来在临床研究和基础研究方面取得的硕果。我们希望通过这样的学术交流更进一步促进爱尔眼科的发展、促进我国眼科的发展，同时也希望能向国际展示中国眼科学术力量，为国际眼科相关领域的研究做出贡献。

肠道菌群可影响 DR 的发生、发展  
及其严重程度

**唐仕波教授：**爱尔眼科团队在本次 ARVO 会上分享了众多前沿学术成果，包括干细胞相关成果和一些临床研究成果。我本人今年分享的是 DR 研究方面的内容。

既往研究表明，肠道菌群与全身多种疾病相关。爱尔眼科团队是全球首个报道中国人群中肠道菌群与 DR 的关系的研究团队，我们发现肠道菌群确实可以影响 DR 的发生、发展及其严重程度，也希望在今后的研究中继续探索如何通过改善肠道菌群来防治 DR。

糖尿病与许多因素相关，首先与饮食相关，饮食会影响肠道菌群的改变；同时也与节律相关，节律不是一般概念的早上、夜晚或黑白颠倒，包括全身精神状态、运动状态，当然也与昼夜变化有关。我在本次 ARVO 会上分享的讲题综合了几方面内容，比如对于 DR 发病机制的探讨，我们发现 DR 与身体的炎症，尤其是慢性炎症相关，还与黄斑水肿相关；同时我也分享了通过丁酸盐来观察肠道菌群的改变和其对 DR 的影响，这些内容都是眼科医师比较感兴趣的话题。

## DR 诊疗领域国际新视点点评

## ◆ ARVO 热点研究 1:

一项来自美国的研究探讨了玻璃体切除手术前应用抗血管内皮生长因子（VEGF）对增生性糖尿病视网膜病变（PDR）纤维血管膜血管生成和纤维化的短期影响，结果表明，术前辅助使用抗 VEGF 药物通过改变内皮细胞中的 VEGF-A 信号通路，可有效对抗与异常血管状态相关的因素，原纤维蛋白原基因图谱保持相对不变。

**唐仕波教授点评：**有关抗 VEGF 的研究已经持续了相当长的一段时间，我觉得这项美国研究的作者的关注点很有临床意义，因为平时治疗 DR 时，我们也一直主张在手术前向患者的玻璃体腔内注射一针抗 VEGF 药物，以减少新生血管生成，减少术中出血，便于手术操作。但玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物之后有可能会引起纤维化，一旦引起纤维化，之后的手术操作就更加困难。

该研究表明，无论玻璃体腔内注射哪种抗 VEGF 药物，效果差异都不大，所以只要在术前以正确的方式向玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物，就都具有临床价值。

## ◆ ARVO 热点研究 2:

一项来自美国的研究探讨了脂质异常和 DR 的关系。结果显示，低水平的高密度脂蛋白（HDL）可显著增加 DR 诊断的 10 年相对风险比。相比之下，男性患者 ApoA-I 升高、低密度脂蛋白（LDL）、总胆固醇和甘油三酯可显著降低 DR 诊断的十年风险。在既往诊断为 DR 的患者中，LDL、总胆固醇升高和 HDL 降低显著增加了玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离和玻璃体切除术的 5 年风险。

**唐仕波教授点评：**这项研究其实和我们进行的肠道菌群代谢的研究相类似，我们很早以前就开始关注血脂蛋白对 DR 发病的影响，研究发现载脂蛋白对 DR 发展有影响。

美国的这项研究全方位探讨了血脂中包括胆固醇、LDL、HDL 与 DR 发生、发展之间的关系。该研究结果显示，血脂的良好控制可以延缓和降低 DR 的发生风险，我认为这项研究很有意义。脂代谢也是我们想要进一步研究的话题，在此基础上，我们还会更深一步关注其与脂肪酸的关系，希望今后能全方位为 DR 防治提供更多参考因素，以防治各种并发症，我认为这方面的研究很有价值。

## ◆ ARVO 热点研究 3:

新加坡的一项研究开发了一种能够预测从可发病的 DR 到需要治疗的 DR 的进展的风险模型。结果显示，多变量风险模型能够预测可发病的 DR 患者需要治疗的进展。该风险模型的应用可能会对患者审查的紧迫性进行分层，并提高可发病的 DR 的管理成本效益。

**唐仕波教授点评：**据我了解，新加坡国立眼科中心长期随访追踪糖尿病患者，该工作已经持续了十几年，这项来自该医院的研究就观察了 7 万多病例，



这是非常了不起的成就。之所以能做到这点，是因为新加坡国家比较小，能够为所有糖尿病患者建立良好的最终随访档案，如果深入进行这方面的工作，意义非常重大。

该研究通过长期追踪随访监察糖尿病的发生，对早期糖尿病进行处理，即便有一部分患者发展为晚期，治疗仍有价值。该结果与我的想法一致，我个人一直以来就呼吁不要任由 DR 向晚期发展，这项研究无疑意义重大，可以预测 DR 的发生、监测其发生发展的进展速度，以及何时需要介入治疗。

我希望中国也能建立这样的系统，爱尔眼科其实已经开展了这方面的工作，我们建立了许多 DR 患者的档案，但目前这方面的工作仍有欠缺，比如规范问题、患者的依从性问题，这些都需要我们投入大量人力和物力。我希望未来政府和媒体也能介入这项具有重大意义的工作当中，一起为更好地治疗 DR 贡献一份力量。

## DR 诊疗中尚存问题与防治要点

**唐仕波教授：**DR 研究至今已持续几十年，取得了巨大的进步，但是无可否认，仍有许多问题尚未解决。首先，DR 的发病机制就尚未清楚。DR 是糖尿病的并发症之一，糖尿病累及多个器官，视网膜病变只是一部分，所以它一定受全身各种因素的影响，因此我们关注了肠道菌群与 DR 的关系。有关 DR 的研究，我的研究目的主要包括两方面，一方面是要深入研究 DR 发病中的一些关键通路；另外一方面是要将 DR 研究放到全身层面去考虑，这点需要格外注意。

关于 DR 的防治，呼吁广大糖尿病患者多关注眼睛，同时也希望内分泌医师，尤其是基层医院的内分泌医师一定要警觉糖尿病会导致失明。希望在多方努力下，能够尽可能地将 DR 所导致的视力损害降到最低。

ARVO中国之声

## 张敬法教授点评： wAMD 的治疗新探索



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）的治疗一直是眼科医师尤为关注的话题，《国际眼科时讯》记者有幸在 ARVO 会议现场邀请到上海市第一人民医院张敬法教授进行专访，张敬法教授结合自身经验和团队研究成果对 wAMD 治疗领域的热点研究发表了看法。

### wAMD 治疗新方向 ——抗 VEGF 联合抗纤维化

**张敬法教授：**我们团队这几年在 wAMD 的临床治疗和基础研究方面积累了一点经验并开展了部分基础研究。当前抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗是 wAMD 的一线疗法，大部分患者疗效显著，抗 VEGF 治疗能显著消退患者眼底黄斑区的新生血管、提升患者的视力，并减轻新生血管带来的潜在病理性改变，如渗漏增加导致的浆液性色素上皮脱离（PED）、视网膜下液（SRF）及视网膜内液（IRF）等。

但在 wAMD 的治疗过程中，部分患者对抗 VEGF 治疗疗效欠佳、反应不敏感、甚至无应答。提示除 VEGF 外，多种因素也参与了 wAMD 的发生与发展，包括全身因素，如血浆趋化因子、炎症因子等、眼局部因素，如病变的轻重程度、持续性疾病活动状态（渗漏、黄斑区新生血管 [MNV] 病灶扩大、出血、进行性纤维化等）。此外，不同类型的新生血管对抗 VEGF 治疗反应不同，如小动脉型脉络膜新生血管（CNV），由于成熟化程度相对高，对抗 VEGF 疗效差，甚至在治疗过程中出现病灶扩大、出血等情况。

此外，纤维化的存在往往提示患者病情较重、且对抗 VEGF 治疗无应答。当前眼科尚无治疗纤维化的药物，深入研究 wAMD 中纤维化的发病机制对预防和治疗 wAMD 纤维化具有非常重要的意义。

我们近年来开展了 wAMD 中纤维化发病机制的研究并探索了潜在的治疗措施。我们的研究中发现，脉络膜血管周细胞发生周细胞-肌成纤维细胞转化（PMT）（Exp Mol Med. 2022 May;54(5):673-684.）和视网膜色素上皮细胞-间质细胞转化（EMT）（Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 Sep 1;63(10):14.）都参与了视网膜下纤维化的发生与发展，脉络膜周细胞和 RPE 细胞转化成肌成纤维细胞并分泌大量的细胞外基质，如 Collagen-1、Fibronectin 等，各种细胞成分和细胞外基质共同参与组成了复杂的视网膜下纤维化，加重了疾病的严重程度并导致患者对抗 VEGF 治疗疗效差。

关于抗纤维化治疗，在近期研究中，我们分别利用转化生长因子- $\beta$ （TGF- $\beta$ ）处理周细胞或视网膜色素上皮细胞（RPE）建立体外 PMT 和 EMT 细胞模型、利用激光光凝诱导小鼠 CNV 模型。在 TGF- $\beta$ 2 诱导的 PMT 模型中，发现敲低 Smad2/3 或抑制 Akt/mTOR 可以明显减弱脉络膜周细胞发生 PMT、抑制增殖和细胞迁移。联合抑制 Smad2/3 和 mTOR 对于减弱  $\alpha$ -SMA 表达和细胞增殖有明显的协同作用。在激光诱导的 CNV 小鼠模型中，玻璃体腔内注射 Akt/mTOR 抑制剂能够抑制 CNV 及纤维化，而且早期多次给药能明显地抑制 CNV 晚期周细胞的

增殖并减轻视网膜下纤维化。

此外，在激光诱导的小鼠 CNV 动物模型，眼内注射  $\gamma$ -分泌酶抑制剂（RO4929097）能显著抑制 CNV 并抑制视网膜下纤维化，体外 RPE 细胞模型也进一步验证和支持了本结论。机制上，本研究发现  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 RO4929097 通过直接抑制 Notch 通路、间接抑制 ERK1/2 通路，进而发挥其抗纤维化和抗 EMT 的保护作用。因此，靶向 Notch 信号通路有望为预防和治疗视网膜下纤维化提供一种新的治疗策略。

从初步研究来看，视网膜下纤维化发病非常复杂，既包含多种细胞成分的参与，又包含大量的细胞外基质参与，纤维化对抗 VEGF 无反应。此外，多种机制参与到纤维化的发病中，如 TGF- $\beta$ /SMAD, AKT/mTOR, Notch, ERK 等多种通路。这些通路为治疗视网膜下纤维化提供了基础和潜在的靶点。

未来，对于 wAMD 的治疗，尤其是伴有视网膜下纤维化的治疗，需要多种治疗措施的联合，如抗 VEGF 联合抗纤维化的治疗等。

### wAMD 诊疗新视点点评

**ARVO 热点研究：**一项来自美国的研究探讨了 3 次玻璃体内注射抗 VEGF 治疗 wAMD 后的治疗反应的预测因素。结果表明，近 38% 的初次接受治疗的 wAMD 患者在玻璃体内注射 3 次抗 VEGF 后，SRF、IRF 和出血完全消退。女性和基线 OCT 时的大 PED 是该人群治疗反应的负面预测因素。

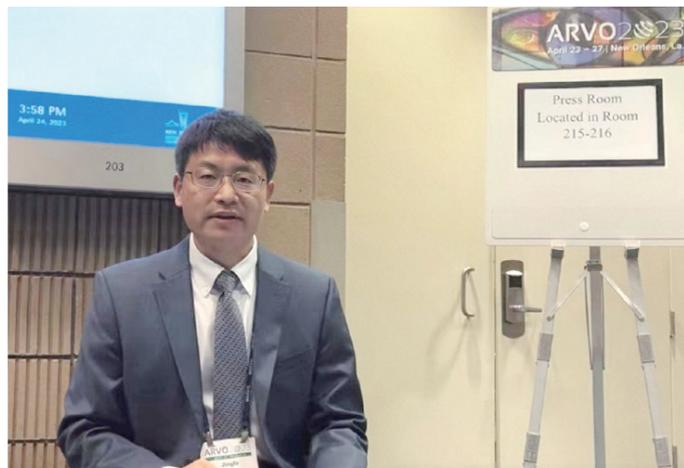
**张敬法教授点评：**wAMD 发病较为复杂，涉及多种发病因素，如年龄、性别、环境、遗传、吸烟、光损伤、氧化应激等。女性患者是抗 VEGF 治疗的负相关因子。

患者就诊时眼底病情不一，如 wAMD 的不同分型（1~3 型 MNV），不同类型的 MNV 对抗 VEGF 疗效可能反应不一，2~3 型疗效相对好，1 型稍弱。

就诊时，患者发病时间长短、眼底病情的严重程度、病变活动与否等，这些因素都往往影响治疗的疗效，如新生血管的大小及成分、渗漏的情况（IRF、SRR 及 SPED）、PED 存在与否，眼底是否出血、是否存在纤维化等病理性变化。PCV 治疗相对棘手、疗效不确切；大的 PED 是抗 VEGF 治疗预后的负相关因素；进行性的纤维化往往对抗 VEGF 疗效差。

当前，不能忽略对患者全身情况的管理和控制，如血液中趋化因子 MCP-1、MIP-1 等往往和眼底病情有一定关联，在治疗眼部病变的同时，要兼顾全身的治疗。

因此，对于疗效不敏感的 wAMD，眼部治疗往



往要采用多种治疗策略联合，如抗 VEGF 联合抗纤维化、抗 VEGF 联合抗炎治疗、抗 VEGF 联合其他靶点的治疗等。

### wAMD 治疗领域尚待解决的问题和未来的研究方向

**张敬法教授：**当前对于 wAMD 的治疗，临床上采用眼内注射抗 VEGF 药物作为一线治疗方案。抗 VEGF 药物的出现成为了治疗眼底血管性疾病（包括 wAMD）的革命性的治疗措施，具有使患者新生血管显著消退、视力提升、眼底微结构明显改善等作用，这一切均表明抗 VEGF 治疗对大部分 wAMD 有效。

但是，我们在临床实践中也发现，仍有部分患者对抗 VEGF 疗效欠佳或不敏感，提示除 VEGF 外，多种因素也参与 wAMD 的发生与发展，因此探索抗 VEGF 联合其他靶点，如促血管生成素 2（Ang-2）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、白细胞介素-6（IL-6）等的治疗成为治疗 wAMD 的方向或热点之一。未来也有诸多研究方法亟待开展。

对于 wAMD 的特殊亚型 PCV，其发病机制以及治疗方案的探索也有待深入研究和突破。基于这一疾病的特殊性，疾病进展中容易大出血以及治疗较为困难，探索多种治疗方案的联合有望对控制 PCV 有一定的帮助。

纤维化的出现往往提示 wAMD 患者已经到了更晚期的阶段，会对患者视力造成严重的影响。有 META 分析提示，wAMD 患者一年后，其纤维化的患病率约为 32%，严重影响患者的视力。一年内纤维化的患病率占五年内纤维化患病率的 60%（Am J Ophthalmol. 2022 Sep 24;246:192-222.），提示 wAMD 患者在第一年内预防或治疗纤维化对患者的预后至关重要。因此，后续研究聚焦抗纤维化治疗将是未来方向之一。

wAMD 患者在病程中及抗 VEGF 治疗中出现视力下降，表明视网膜神经元，尤其是视锥细胞和视杆细胞，死亡、丢失或受损。因此要关注 wAMD 患者的神经元病变或神经元损伤，注重神经营养或神经保护，如关注神经营养或神经支持性药物，将有利于患者更好地维持视力。

其他方面，随着疾病的进展，wAMD 进展到较晚期的阶段，眼底破坏明显，细胞大量萎缩、死亡或丢失，其他治疗措施，如细胞替代治疗、基因治疗、光遗传学、人工智能、视觉假体等是今后的研究方向。

## 聚慧眼底，精进不止——AMD 治疗新探索

编者按：年龄相关性黄斑变性（AMD）是老年人群低视力乃至失明的主要原因，其诊疗进展一直备受关注。随着全球眼科医师对于 AMD 疾病认识的加深，越来越多可能有利于 AMD 治疗的新发现被揭示。在 ARVO 2023 会议上，多位眼科学家分享了 AMD 诊疗领域的新发现，拓宽了治疗思路，为将来更好地治疗 AMD 患者提供了有力支持。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### AMD 患眼的神经血管功能损害

既往研究显示，神经血管耦合（NVC）可调节血流以匹配神经元兴奋期间变化的代谢需求，NVC 功能受损会导致局部组织缺氧，并与几种视网膜和神经系统疾病相关。由于外层视网膜缺氧与 AMD 的病理有关，Chi D. Luu 等人针对主要视网膜血管的神经血管功能进行研究，探讨 AMD 患眼 NVC 是否受损。

该试验的研究对象为年龄  $\geq 50$  岁、最佳矫正视力（BCVA） $\geq 20/40$  的 AMD 患者。采用相干光断层扫描血管成像（OCTA）采集视网膜中央  $6 \times 6$  mm 区域的浅丛、深丛、脉络膜血管图像。使用闪烁 LED 灯（10 Hz, 100 cd/m<sup>2</sup>）诱导视网膜活动和代谢需求的增加，从而引起视网膜血管整体扩张。每只眼先进行常规 OCTA 扫描，而后进行闪烁光扫描。在每次 OCTA 扫描中，计算各血管层血管所包围的像素面积，测定并比较对照眼和 AMD 眼在闪烁光诱导下血管面积的变化百分比。

结果显示，15 例（20 只眼）AMD 患者和 7 例（10 只眼）正常对照者的平均年龄分别为 74.2 岁和 68.5 岁。在对照眼中，闪烁光引起浅层神经丛、深层神经丛、脉络膜毛细血管层的血管面积（血管扩张）总体增加。在 AMD 患眼中也观察到闪烁诱导的血管扩张，但与对照眼相比，其程度较轻。在 AMD 眼中，平均闪烁诱导的血管扩张在浅层神经丛为 3.3%（ $P < 0.001$ ），深层神经丛为 1.8%（ $P = 0.001$ ），脉络膜毛细血管层和其他血管层为 0.2%（ $P = 0.756$ ）和 1.1%（ $P = 0.051$ ）。

该研究通过 OCTA 与闪烁的 LED 灯耦合来评估神经血管耦合衍生的经过视网膜各层的血流再分布情况，结果表明，AMD 患者的 NVC 存在多层功能受损，支持血液供应失调在 AMD 发病机制中发挥作用的假设。

### 超过 3 年的 GA 会造成有意义的疾病负担

AMD 引起的地图样萎缩（GA）是视力损害的常见原因，然而 AMD 导致 GA 的大型临床研究却少之又少。有鉴于此，Thomas A. Ciulla 等人开展了一项研究，评估了 AMD 导致的 GA 患者的视力（VA）变化和新生血管性年龄相关性黄斑变性（nAMD）的诊断率。

该回顾性研究基于 Vestrum Health Retina 数据库完成，纳入至少有一只眼诊断为非渗出性 AMD 并伴有晚期萎缩（伴或不伴中心凹下受累），且在诊断为 GA 之前未被诊断为 nAMD 的患者。在 2014 年 1 月至 2022 年 8 月期间对患者进行评估，并进行至少 3 年随访。

结果显示，最终纳入研究的 18712 只 GA 患眼的患者的平均基线年龄为 79.3 岁，

其中 66% 为女性。在随访期间，25% 的眼睛被诊断出患有 nAMD，平均时间为 24.7 个月。在仍未发展为 nAMD 且在随访中具有有效视力读数的 11125 只 GA 眼中，平均 VA 在基线时测得 59.5 个字母，在第 1 年下降 3.1 个字母。9725 只 GA 患眼第 2 年平均 VA 下降 6.4 个字母，8870 只 GA 患眼第 3 年平均 VA 下降 10.1 个字母。当按基线 VA（ $\geq 20/40$ 、 $< 20/40 \sim 20/100$ 、 $< 20/100 \sim 20/200$ 、 $< 20/200$ ）分层时，VA  $< 20/40 \sim 20/100$  的患眼损失的视力（按字母计）比其他组更多。1505 只眼的黄斑中心凹视网膜平均厚度（CST）在基线时为 253.1  $\mu\text{m}$ ，第 1 年损失 2.7  $\mu\text{m}$ ，第 2 年损失 4.7  $\mu\text{m}$ ，第 3 年损失 8.3  $\mu\text{m}$ 。

该研究表明，GA 患者患 nAMD 的风险很高。此外，患有 GA 的眼在第 3 年视力下降 2 行，那些在基线时具有良好 VA 的 GA 眼比具有较差 VA 的 GA 眼视力损失更多（按字母计）。总而言之，GA 会造成有意义的疾病负担。

### 日本人群干性 AMD 的临床特征及进展

Yukiko Sato 等人利用眼底自发荧光（FAF）探索了日本人群中干性 AMD 的临床特征和 GA 的进展率。该多中心回顾性观察性研究的对象为 2009 年 1 月至 2021 年 12 月间日本 6 所大学医院连续招募的 AMD 继发 GA 患者，只纳入具有可评价的 FAF 图像的眼睛。纳入受试者的随访时间在 6 个月以上，在 FAF 图像上使用 Region Finder 软件半自动测量 GA 区域。使用多元线性回归分析与 GA 进展率相关的基线因素。

结果显示，纳入的 173 例患者（173 只眼睛）的平均年龄为 76.8  $\pm$  8.8 岁，其中男性居多（109 例，63.0%）。患者的平均 BCVA 为 0.34  $\pm$  0.43，38 眼为厚脉络膜 GA，62 眼为双侧干性 AMD。GA 平均面积为 3.06  $\pm$  4.00 mm<sup>2</sup>（1.44  $\pm$  1.00 mm<sup>2</sup>/年 [SQRT]）。中心型 GA 和单灶型 GA 分别为 90 只眼和 103 只眼，软玻璃膜疣 115 只眼，网状假性玻璃膜疣 73 只眼。

中心凹下脉络膜平均厚度为 194.7  $\pm$  105.5  $\mu\text{m}$ ，随访组 101 例患者 101 眼（平均随访时间为 46.2  $\pm$  28.9 个月），GA 进展率为 1.01  $\pm$  1.09 mm<sup>2</sup>/年（0.23  $\pm$  0.18 mm<sup>2</sup>/年 [SQRT]）。多元线性回归分析显示，基线时 GA 面积 [SQRT] 和网状假性玻璃膜疣与 GA 进展率显著相关。

该研究纳入了日本最大样本量的干性 AMD 患者，并阐明了其临床特征和 GA 进展率。与白种人相比，日本人以男性为主，脉络膜相对较厚，玻璃膜疣和网状假性玻璃膜疣患病率较低，GA 进展率较慢。较大的 GA 和网状假性玻璃膜疣与 GA 的快速进展相关。

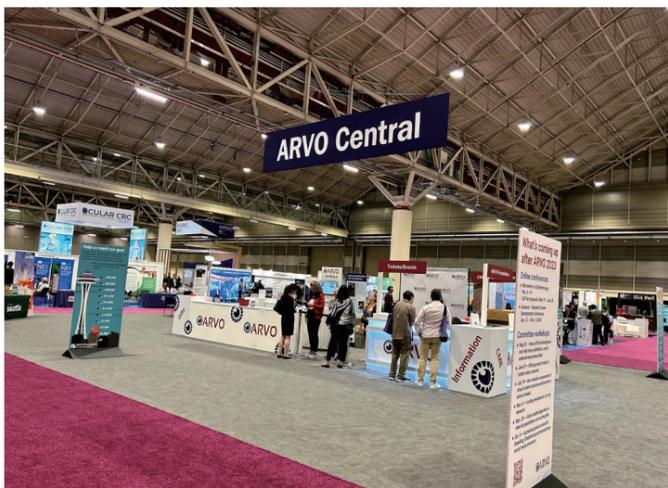
### 脉络膜新生血管中的中性粒细胞异质性：单细胞 RNA 测序新见解

脉络膜新生血管（CNV）是 nAMD 的标志，nAMD 是 AMD 的一种晚期形式，可导致严重的视力丧失。AMD 病因复杂，炎症是其中的一个重要因素，尽管 nAMD 发病中单核吞噬细胞群的浸润和活化已被证实，但近期证据暗示 nAMD 的中性粒细胞数量也增加。中性粒细胞是先天免疫的重要组成部分，但其也可能引起过度炎症反应，促进组织损伤。Nasir Uddin 等人应用单细胞 RNA 测序（scRNA-seq）在小鼠激光诱导的 CNV 模型中检测了脉络膜中性粒细胞的转录表型和异质性。

该研究采用 532 nm 激光诱导成年 C57BL/6J 小鼠 CNV，CNV 产生后 2 天（CNV+2 天）处死小鼠，采用流式细胞仪分离脉络膜白细胞（CD45<sup>+</sup>）。对对照组和 CNV 组的脉络膜 CD45<sup>+</sup> 细胞进行 scRNA-seq 分析，并进行生物信息学分析。

scRNA-seq 分析显示脉络膜组织中存在多个中性粒细胞亚群，中性粒细胞在各时间点均可见，但在 CNV+2 天中性粒细胞最多。对中性粒细胞进一步分析发现了 3 个亚群，其中 2 个亚群几乎只存在于 CNV+2 天时间点。亚群拟时分析结果表明，中性粒细胞的分化和成熟遵循单一稳健轨迹。对照组中大多数中性粒细胞具有较低的伪时间（即细胞沿着最短路径测量回到轨迹起点的距离），而 CNV+2 天的两个簇与较高的伪时间相关。利用 K-means 聚类分析基因对伪时间的共调控，得到 8 个不同的聚类。值得注意的是，多个与中性粒细胞胞外诱捕网相关的基因在伪时间轨迹中均有差异表达，包括 Rac2、S100a8、Trem1、Lrg1 和 Lcn2。

该研究确定了实验性 CNV 模型脉络膜中多种新的中性粒细胞亚群，研究结果表明中性粒细胞活性表型可能参与 nAMD 潜在致病模式，如中性粒细胞胞外诱捕网，为 nAMD 提供了潜在的治疗靶点。



## 聚焦前沿，共探眼底病治疗新方向

编者按：目前感光细胞变性相关眼底疾病尚无治愈及延缓疾病进展的有效治疗方法，眼科学家们正从信号通路、视网膜假体等方面入手开展研究，希望能研发出有效治疗方式造福此类患者。在 ARVO 2023 会议上，多位眼科学家分享了相关研究成果，拓宽了眼科医师的视野，为未来更好地治疗感光细胞变性相关眼底疾病提供了理论依据。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 维甲酸信号在小鼠视网膜色素变性模型中促进锥体细胞存活和血管退化

Ryoji Amamoto 等人探讨了维甲酸 (RA) 信号通路对视网膜血管系统的调控作用，这种调控作用可能是导致视锥细胞长期存活的原因。

既往研究表明，在视网膜退化过程中，内层视网膜血管发生退化，并且伴随血-视网膜屏障 (BRB) 破坏。研究者们首先通过视网膜铺片组织免疫荧光 (IF) 检测内皮细胞标记物 CD31，确定了血管退化的程度。使用转盘式共聚焦显微镜观察位于内核层和外核层之间的深层丛状血管。通过 IF 检测 IgG 或经尾静脉注射的 Sulfo-NHS-Biotin，检测视锥细胞退化期 (P27) 的 BRB 渗漏区域。此外，研究者还采用电穿孔技术将活性 RA 受体 RARa-VP16 转入细胞从而确定 RA 信号对血管的作用。

结果显示，在视杆细胞退化期间 (P11-P20)，深层丛状血管出现退化。有趣的是，在视锥细胞能够长期存活且 RA 信号活跃的周边区域，深层丛状血管完全不存在。从视锥细胞开始退化的时间点 P20 开始，中央视网膜存在 BRB 渗漏的现象。然而，在周边视网膜中并未发现渗漏，可能是因为深层丛状血管不存在。而通过电穿孔技术在中央视网膜中转入 RA 受体从而外源性激活 RA 信号，可以显著降低血管数量。

研究者认为，在周围视网膜的 RA 信号激活能够促进视网膜血管系统的退化，防止 BRB 渗漏，从

而提高视锥细胞的生存率。然而，仍需更多研究来建立 BRB 渗漏和视锥细胞的非自主死亡之间的因果关系。

### 刺激选择性在视网膜下假体视力中的作用

光伏视网膜下假体为因年龄相关性黄斑变性而失明的患者提供形式感知，其视力与 100 $\mu$ m 像素大小非常接近。假体视觉可以通过双极细胞 (BCs) 的网络介导刺激或直接激活视网膜神经节细胞 (RGCs) 来实现，但对于每种机制如何影响形式感知尚无定论。更好地了解选择性在视网膜刺激中的作用对于指导高分辨率假体的未来发展至关重要，因此 Bing-Yi Wang 等人进行了该方面的研究。

研究者们将视网膜下光伏装置植入大鼠体内，包括 100 $\mu$ m 像素的双极阵列 (具有局部回路电极) 和 40 $\mu$ m 像素的单极阵列 (在植入物边缘具有全局共同回路)。玻璃体内应用突触阻滞剂评估 RGC 的直接激活。有和无突触阻滞剂条件下，皮质对近红外 (880nm) 刺激的反应均被测量，以评估全域刺激阈值和光栅灵敏度。COMSOL 中的有限元模型和 NEURON 中的多室模型用于模拟相关电场下的 BCs 和 RGCs 响应。

结果显示，对于双极阵列，有突触阻滞剂时的刺激阈值约为无阻滞剂时的 10 倍，表明选择性刺激 BCs 的动态范围很大。对于单极阵列，有阻滞剂的全域阈值约为无阻滞剂的 3 倍。更重要的是，仅在

无阻滞剂存在的情况下观察到皮质对条纹宽度低于 200 $\mu$ m 的交替光栅的反应，这表明直接刺激 RGCs 所提供的分辨率并不优于其感受野的平均大小。计算机模型表明，RGCs 中的树突总和与轴突激活有助于在模式刺激 (包括光栅和 Landolt C's) 下进行空间随机放电。

该研究表明，网络介导的视网膜反应可能对于视网膜下假体在模式刺激下的形式感知至关重要，直接激活 RGCs 可能会引发光感知 (光幻视)，而不是成形的视觉。为了确保 BCs 在视网膜下刺激中的高选择性，需要通过硬件植入物设计和 / 或刺激的动态控制来精心设计电场限制。

### 探讨有机半导体作为视网膜假体潜在光伏材料的体外细胞毒性

使用有机光伏 (OPV) 半导体的视网膜假体是一种很有前景的治疗装置，可使视网膜营养不良患者在疾病晚期恢复视力。然而，在将 OPV 材料用作视网膜植入物之前，必须对其采用适当的细胞毒性验证。

Ahmad Salti 等人按照 ISO 10993-5 标准分别评估 D18、Y6、PFN-Br、PDIN 和喹吡啶酮以及 D18/Y6、D18/Y6/PFN-Br 和 D18/Y6/PDIN 的混合物的细胞毒性，这些材料用作有机太阳能电池时具有高性能。将人视网膜色素上皮 (RPE) 细胞系与这些材料直接和间接接触，通过 MTT 法分析它们的细胞毒性，通过流式细胞术检测细胞凋亡，并通过免疫荧光测定细胞形态和增殖情况。Ahmad Salti 等人还通过涂有 D18/Y6 的微电极阵列 (MEAs) 评估了小鼠视网膜外植体的电生理记录。

材料提取物的间接细胞毒性和细胞凋亡试验表明，D18、Y6、PFN-Br、喹吡啶酮、D18/Y6/PFN-Br 和 D18/Y6 对人 RPE 细胞是安全的。然而，对于 PDIN，在提取物和直接接触 RPE 细胞时观察到细胞毒性作用，细胞存活率低于 70%。对于直接接触测试，在评估细胞毒性、细胞凋亡、形态学和增殖时，D18、Y6 和 D18/Y6 与对照组相比没有显著差异。当 PFN-Br 与 D18 和 Y6 混合时，在与 RPE 细胞直接和间接接触 10 天后会发生强烈的细胞毒性作用。与离体小鼠视网膜接触的 D18/Y6 涂层 MEAs 在一小时的记录中显示出恒定的自发电率。

体外细胞毒性试验为 D18/Y6 有机半导体对人 RPE 细胞和小鼠视网膜的安全性提供了证据。该研究还证实 PDIN 和 PFN-Br 不适合人类 RPE 细胞存活。但需要注意的是，这些结论还应辅以体内生物相容性试验，以确保这些材料用于长期视网膜植入的安全性。

### 小结

维甲酸信号、基因治疗以及视网膜假体等前沿研究为感光细胞变性导致视力丧失的患者带来了光明希望，相信随着研究的不断深入，未来会有更多的治疗新方法和新方向出现。



## 眼底病防治并驱前行 科学预判优化诊疗

编者按：得益于医疗设备和技术的不断更新改良，近年来眼底病诊疗领域得到了快速发展，治疗选择越来越多，为无数患者带去了光明。但防大于治，如果能在未发病阶段或疾病早期加以干预，患者的视力和视觉质量可能会更好，因此疾病的危险因素和预后预测就显得尤为重要。在 ARVO 2023 会议上，多位眼科学家分享了疾病的危险因素和预后预测相关的研究成果，为眼科医师带来一定的临床启示，有助于眼科医师为眼底病患者制定更优的治疗方案。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 探讨孔源性视网膜脱离经巩膜扣带术治疗后视网膜前膜形成比例和严重程度

Kristine Wang 等人探究了孔源性视网膜脱离 (RRD) 患者经巩膜扣带术 (SB) 治疗后视网膜前膜 (ERM) 形成的比例和严重程度。研究者们对 2015 年 1 月至 2022 年 6 月间接受 SB 修复 RRD 并后续发展为 ERM 的所有患者进行了单中心回顾性数据分析，并排除了既往已患 ERM 的患者。相干断层扫描 (OCT) 结构分析和 ERM 分级基于既往研究报道的量表。

结果显示，接受 SB 治疗的 1088 名患者的 1088 只患眼中有 171 只眼 (15.7%) 后续发展为 ERM。排除既往因 RD 接受手术治疗的患者后，纳入了 147 名患者的 147 只患眼，其中男性 86 例 (58.5%)，女性 61 例 (41.5%)，平均年龄为 52.9 岁。147 只患眼中 74 只眼 (50.3%) 的 RRD 波及黄斑，73 只眼 (49.7%) RRD 波及黄斑。SB 前的平均 logMAR 视力 (VA) [Snellen 视力] 为 0.58 (0.23) [20/76]。患者接受 SB 治疗和被诊断为 ERM 之间的平均间隔为 392.2 天。ERM 诊断时患者平均 logMAR VA [Snellen] 为 0.584 (0.59) [20/77]。诊断 ERM 时，108 只患眼 (77.1%) 被分级为 1 期，13 只患眼 (9.3%) 被分级为 2 期，16 只患眼 (11.4%) 被分级为 3 期，3 只患眼 (2.1%) 被分级为 4 期，7 只患眼因 OCT 图像缺失或质量差而无法分级。125 只患眼 (85.0%) 仅随诊观察，而 22 只患眼 (15.0%) 进行了 ERM 剥离。行 ERM 剥离治疗的 22 只患眼中有 10 只 (45.5%) 在剥离后 ERM 复发。平均 logMAR VA [Snellen] 从 ERM 剥离前的 1.21 (0.632) [20/324] 显著改善至 ERM 剥离后最终随访的 0.671 (0.162) [20/94] ( $P=0.002$ )。12 只患眼 (8.2%) 在末次就诊时没有 ERM，而 135 只患眼 (91.8%) 存在 ERM。在末次随访时，109 只患眼 (83.8%) 被分级为 1 期，8 只患眼 (6.2%) 为 2 期，10 只患眼 (7.7%) 为 3 期，3 只患眼 (2.3%) 为 4 期，另有 5 只患眼因 OCT 图像缺失或质量差而无法分级。末次就诊时的患眼平均 logMAR VA [Snellen] 为 0.458 (0.54) [20/57]，与 ERM 诊断时的 VA 相比有显著改善 ( $P=0.002$ )，但与 SB 前的 VA 没有显著差异 ( $P=0.098$ )。

该研究表明，ERM 是 SB 修复 RRD 后常见的并发症，其中大多数相当轻微 (1 期)，且可以仅随诊观察。

### 第一只眼白内障术后 CME 是第二只眼白内障术后发生 CME 的独立危险因素吗？

黄斑囊样水肿 (CME) 是白内障手术后公认的潜在严重并发症之一，Jonathan Halim 等人在一个种族多样化人群中探讨了包括单侧和双侧眼睛的超声乳化手术后 CME 的危险因素。

该回顾性研究的对象为 2017 年至 2022 年在伦敦 3 家医院接受超声乳化白内障手术的患者，评价

结果指标为 OCT 证实的超声乳化手术后发生 CME。评估单侧和双侧 CME 病例的危险因素，将单因素分析中具有统计学意义的因素输入 Logistic 回归模型，以确定 CME 的风险因素。

结果显示，在 3442 只符合分析条件的眼睛中，102 只眼 (3%) 出现了 CME。患者的中位年龄为 69 岁，CME 眼的年龄范围为 40~93 岁，953 例患者接受双侧手术。CME 的单变量因素包括种族、同眼 CME、其他黄斑病变、视网膜前膜 (ERM) 和后囊破裂 (PCR)，糖尿病除外。卡方检验发现，在第一手术眼 (0.9%) 或第二手术眼 (0.7%) 中，双侧 CME 患者 (1.4%) 相较单侧 CME 患者 (0.7%) 的比例有统计学意义 ( $P<0.001$ )。Logistic 回归模型显示，种族和其他黄斑病变不具有显著性差异，但对眼 CME、ERM 和 PCR 与 CME 发病率的升高独立相关。双侧 CME 患者的数据被重新评估以排除其他可能解释这一现象的因素，但未发现阳性结果。

该研究表明，第一只眼白内障术后出现 CME 与第二只眼白内障术后出现 CME 的风险较高相关。发生双侧 CME 的风险与 PCR、ERM、其他眼部合并症、术中并发症和糖尿病等全身危险因素无关，其原因尚不清楚。

### 双层征和浅层不规则 RPE 升高的预测价值

OCT 上的特征，如双层征 (DLS) 和浅层不规则 RPE 升高 (SIRE)，已被证明与非渗出性新生血管性年龄相关性黄斑变性 (NE-nAMD) 的存在相关，并可能有助于预测转化为渗出性 nAMD (E-nAMD)。为了系统地评估这种预测，Lajos Csincsik 等人开展了一项研究，纳入第一只眼患有 E-nAMD 的患者，

并随访 3 年以检测第二只眼 (研究眼) E-nAMD 的发病情况。

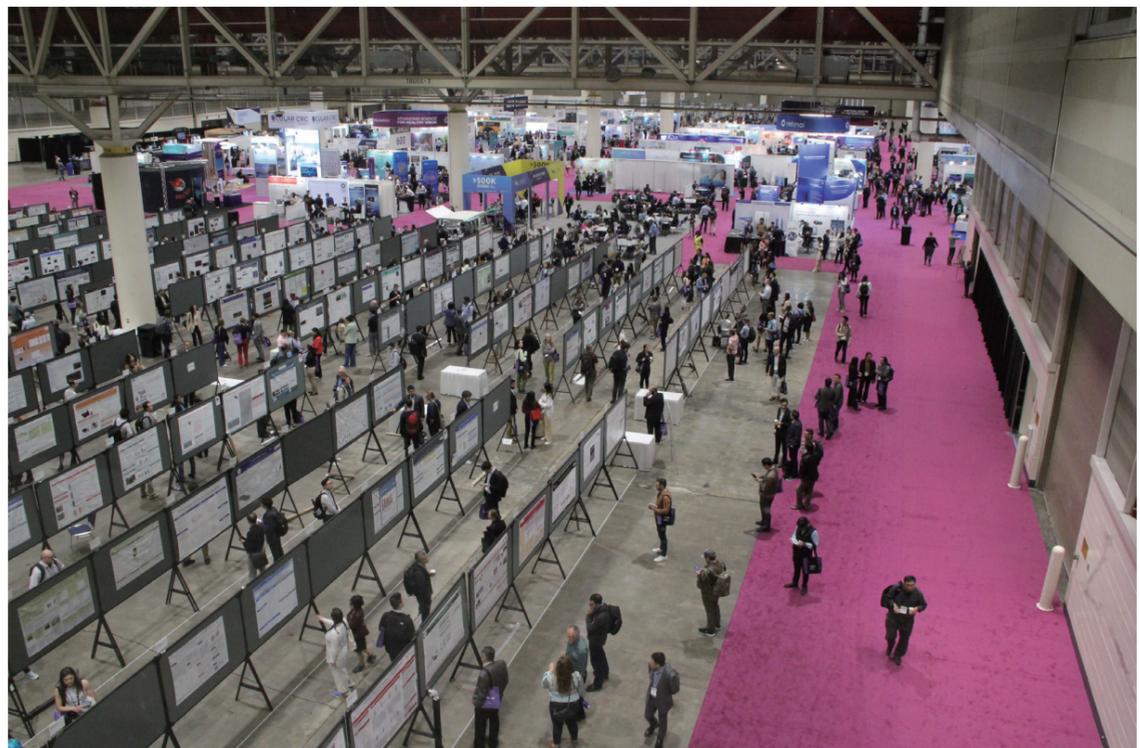
研究者们对来自新生血管性 AMD 早期检测 (EDNA) 研究的研究眼进行频域 OCT 扫描，并进行 DLS 和 SIRE 分级，计算频率并记录转换为 E-nAMD 的时间。采用卡方检验比较两组患者的转换率，Log-rank 检验比较两组患者转归的 Kaplan-Meier 生存曲线。Cox 回归用于计算 DLS 和 SIRE 患者转换为 E-nAMD 的风险比。

结果显示，行 SD-OCT 检查的 459 例患者中，104 例 (22.7%) 在五年随访中发生 E-nAMD。基线时，101 例 (22%) 患者存在 DLS，51 例 (11.1%) 患者存在 SIRE。有 DLS 和 SIRE 的患眼较无 DLS 和 SIRE 的患眼转化为 E-nAMD 的比例高。基线时患 DLS 眼的平均转换时间为  $18.7 \pm 10.3$  个月，患 SIRE 眼的平均转换时间为  $18.2 \pm 10.4$  个月。未转化为 E-nAMD 的患眼平均随访  $31.1 \pm 8.3$  个月。有 DLS 或 SIRE 的眼和没有这些特征的眼之间的 Kaplan-Meier 生存曲线有显著差异。DLS 和 SIRE 患眼发生 E-nAMD 的风险分别为 3.0 (95% CI: 2.0~4.4,  $P<0.001$ ) 和 2.4 (95% CI: 1.5~4.0,  $P<0.001$ )。

该研究表明，基线时 DLS 和 / 或 SIRE 的存在增加了第一只眼已经有 E-nAMD 的患者的第二只眼发展为 E-nAMD 的风险。

### 小结

科学预判疾病的危险因素和预后非常重要，可助力医师为眼底病患者制定更优治疗方案，也有利于与患者及其家属进行更好的沟通，进而使患者对病情有更全面的了解，并获得更优的治疗效果。



## 阿托品滴眼液和光学离焦在近视儿童脉络膜层内的局部作用

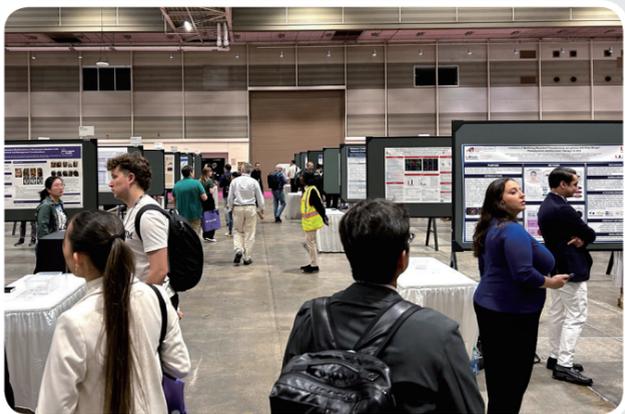
编者按：阿托品滴眼液目前已在全球范围内被用于控制儿童近视的进展，但其作用部位和作用方式尚不清楚。新西兰奥克兰大学的 Tianyuan Qu 在 ARVO 2023 会上分享了相关研究成果，该研究分析了阿托品滴眼液治疗前后儿童相干光断层扫描 (OCT) 图像的变化，以此确定阿托品的作用部位，有助于更好地理解阿托品的作用方式。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 评估阿托品滴眼液使用前后的 OCT 图像变化

研究者分析了 20 名儿童 (6~14 岁) 的 OCT 图像，这些儿童在每晚使用 0.3% 阿托品滴眼液 1 周前后接受了 60 分钟  $\pm 2.00$  D 的单眼光学离焦处理。使用硬阈值算法对各层 (视网膜、RPE/ 脉络膜毛细血管层、Sattler's 层、Haller's 层、脉络膜上层) 进行分割，在小波去噪插件中使用符号滤波器，然后在 ImageJ 中使用查找边缘工具。使用沿相距  $750\mu\text{m}$  的三条中心引导线测量的边界坐标计算层面积 (A)。对单独使用阿托品、单独使用光学离焦以及阿托品和离焦的组合的儿童进行分析。使用严格标准 (峰度  $\leq 0.5$  和偏斜度  $\leq 0.5$ ) 测试数据的正态性，然后通过计算平均比值进行转换，评估每层的变化。



### 探讨阿托品和光学离焦与脉络膜结构的关系

单独使用阿托品的儿童 Haller's 层增厚和脉络膜增厚之间有强相关性 ( $R^2=0.548$ ,  $P=0.0001$ )，单独使用远视离焦的 Haller's 层变薄和脉络膜变薄之间有强相关性 ( $R^2=0.635$ ,  $P=0.000001$ )。近视离焦的定位是非特异性的，单独使用阿托品可显著增厚 Haller's 层。阿托品治疗后近视离焦可显著增厚 Sattler's 层。此外，单独使用远视离焦可使 RPE/ 脉络膜毛细血管层增厚，如不使用远视离焦和阿托品，其他情况无统计学意义。

### 阿托品的重要作用部位——脉络膜的 Haller's 层

此研究表明，阿托品的一个重要作用部位就是脉络膜的 Haller's 层，其可在此特异性地抵消光学离焦的近视效应。更高分辨率的成像将有助于未来确认 RPE/ 脉络膜毛细血管层变化的研究。

## 痴呆症筛查方法新探索

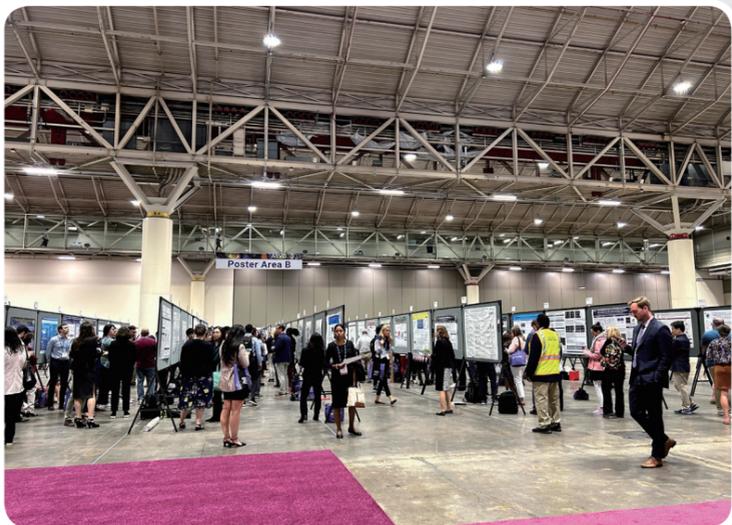
编者按：痴呆症是一种因脑部伤害或疾病所导致的渐进性认知功能退化，且退化幅度远高于正常老化进展的综合征。对于痴呆症的筛查，除了传统的非视网膜危险因素 (TRFs) 外，尚无完全确定的视网膜因素。英国伦敦大学的 Robbert R. R. Struyven 等人在 ARVO 2023 会上分享了团队的研究成果，比较了四种模型 (非视网膜 TRFs、视网膜层厚度测量和 TRFs 的组合、基于 OCT 图像训练的深度学习算法、结合 OCT 和 TRFs 的多模态融合模型) 在筛查流行的全因痴呆中的表现，为完善痴呆症筛查提供了助力。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 痴呆症筛查势在必行

目前每年有近 1000 万人罹患痴呆症，据世界卫生组织估计，2020 年约有 5500 万人受到痴呆症影响，而这一总数每 20 年将翻一番。然而，即便在高收入国家，仍有 20~50% 的痴呆症患者未得到诊断。越来越多的证据表明，改变生活方式可以预防或延缓多达 40% 的痴呆病例，因此通过筛查确定有痴呆风险或已经受到痴呆影响的个体非常重要。



### AlzEye 研究概况介绍

AlzEye 研究纳入了自 2008 年至 2018 年在伦敦莫菲尔茨眼科医院就诊的 353157 例患者。研究者开发了一种结合 TRFs 和视网膜特征的多模态融合模型。传统危险因素包括人口统计学特征 (年龄、性别、民族、剥夺指数) 和临床特征 (高血压、糖尿病)。视网膜特征包括两种: OCT ETDRS 分区扫描模式自动得出 ETDRS 各分区所对应的视网膜厚度，以及通过卷积神经网络 (CNN) 自动学习提取的特征。模型对来自 4 家医院的 26603 例患者的数据进行训练，并在两个测试数据集上进行验证；2946 例独立患者就诊于相同的 4 家医院 (测试集 1)，2966 例独立患者就诊于不同的 3 家医院 (测试集 2)。

### 预测痴呆症能力评估

在预测痴呆方面，非视网膜 TRFs 的受试者工作曲线下面积 (AUROC) 在测试集 1 和测试集 2 中分别为 0.808 和 0.776。深度学习 OCT 图像模型的 AUROC 分别为 0.777 和 0.710。将 OCT 层厚度与 TRFs 结果相加，AUROC 分别为 0.812 和 0.784 (最佳)。将深度学习特征添加到 TRFs 结果中，在测试集 1 和测试集 2 中的 AUROC 分别为 0.833 (最佳) 和 0.773。

### 将非侵入性视网膜检查与传统危险因素相结合的形式具有潜在益处

该研究表明，除了传统危险因素之外，利用视网膜图像训练的深度学习模型也可以作为一种简单、无创的痴呆筛查方法。研究者发现，除了年龄、高血压和糖尿病等痴呆的已知预测因素以外，视网膜的信号也可以用来帮助改善痴呆症的预测。该研究结果进一步证实了将非侵入性视网膜检查与传统的危险因素结合起来进行基于人群的痴呆筛查的潜在益处。

## “板层角膜移植术之父” Gerrit Melles 教授： 从失败中汲取养分，在传统上开展创新

编者按：角膜损伤是失明的主要原因之一，影响了无数患者及其家人的生活质量。探寻角膜损伤更优治疗方法是众心所向。《国际眼科时讯》有幸邀请到“板层角膜移植术之父” Gerrit Melles 教授分享其在角膜移植手术中的思考，并为年轻医师精进手术技术提供了宝贵建议。

### 前弹力层移植技术是如何诞生的？

**Gerrit Melles 教授：**每位角膜外科医师都很熟悉极端圆锥角膜病例，根据我的经验，对于这样的患者，进行穿透性角膜移植术（PK）或深板层角膜移植术（DALK）是一条通往灾难的道路。我的思想转折点是一个19岁的女孩带来的，我为她做了DALK手术，但是术后患者角膜并发缝合反应，并出现了部分角膜溶解等情况。教科书将圆锥角膜认定为一种非炎症性疾病，但我并不认同这样的观点，我认为眼表面一旦接触到任何类型的诱发因素（如缝合线、移植术等），就可能会发生炎症反应。就是在那时（大约2010年），我将一个孤立的供体前弹力层植入受体的角膜基质袋内，产生大约8个屈光度的角膜扁平化，阻止了病变继续发展。作为传统技术的替代方案，这种手术方法效果很好，其目的不是恢复角膜曲率，而是允许患者长期持续配戴隐形眼镜。事实上，这些患者都习惯于配戴隐形眼镜，在进行PK或DALK手术后，大多数情况下都需要患者配戴隐形眼镜。

I guess every corneal surgeon is familiar with these cases of extreme keratoconus, and performing a penetrating keratoplasty or deep anterior lamellar keratoplasty is in my experience just a road to disaster. A turning point for me was a 19-year old girl in whom I did a DALK, which was then complicated with suture-reaction, a partial melt, etc. The textbooks claim that keratoconus is a non-inflammatory disease, but I tend to disagree in the sense that the ocular surface is just waiting to respond to any type of trigger (eg sutures, the graft, etc.). It was at that point (around 2010) that I thought to start with an isolated donor Bowman layer for implantation within a stromal pocket. This produced about 8 diopters of corneal flattening, it stopped progression, and it worked out well for us as an alternative to conventional techniques. The goal was not to restore the corneal curvature, but to allow continued contact lens wear in the long term. Virtually all of these patients are used to wearing contact lenses and after PK or DALK, most often a contact lens is required anyway.

### 前弹力层嵌体移植术治疗进展性圆锥角膜的效果如何？

**Gerrit Melles 教授：**前弹力层嵌体移植（BLIT=在受体基质袋内）和前弹力层高嵌体移植（BLOT=位于宿主内皮下）之间的区别并非广为人知。从临床角度来看，BLIT确实表现良好，但从外科角度来看，当宿主角膜形成非常薄的圆锥时，手术可能会变得相当有挑战性，因此有很大的术中操作风险。出于这个原因，我们开始研究BLOT，几乎可以避免/消除所有术中并发症。因此对我们来说，这已成为晚期圆锥角膜的首选治疗方法。由于手术的目的是使角膜保持长期稳定、让患者长期配戴隐形眼镜，所以患者教育这方面的工作非常重要。另外，无论是在短期内，还

是在长期内（因为圆锥角膜患者往往相对年轻），医师必须权衡PK和DALK可能带来的所有并发症。

The difference between a Bowman layer inlay transplantation (BLIT = within a recipient stromal pocket) and an onlay (BLOT = positioned underneath the host endothelium) is not always understood. BLIT did perform well from a clinical point of view, but from a surgical perspective, it may become rather challenging, when the host cornea has a really thin cone, so there is a substantial risk of intraoperative perforation. For that reason, we started working on BLOT, in which virtually all intraoperative complications are avoided / eliminated. So for us this has become the treatment of choice in advanced keratoconus. Patient education is important, since the purpose of the surgery is long term stabilization and contact lens wear. You have to weigh this against all complications that potentially come with PK and DALK, in the short term, but also over the years (since KC patients tend to be relatively young).

### 如何更好地掌握 DMEK 手术的学习曲线？

**Gerrit Melles 教授：**多年来，我们一直在鹿特丹



微信扫一扫 阅读收藏本文

开设 wetlab 课程，并编写了一本关于后弹力层角膜内皮移植术（DMEK）的教科书，经过大量的尝试和失败后，我们总结了最有效的做法。如今，大多数角膜外科医师身边可能都会有同事进行 DMEK 手术。我希望大家可以通过查阅现有信息以及观看其他

外科医师手术的方式来精进 DMEK 手术技术。在荷兰，人们很重视生活质量，因此我们会尽量为患者进行 DMEK 手术，成功的 DMEK 手术的并发症的发生风险相对较低，患者获得 20/20 BCVA 的情况非常常见。

Over the years, we have been giving wetlab courses in Rotterdam and we have written a textbook on DMEK, in which we basically summarized what worked best for us after a lot of trial and error. These days, most corneal surgeons will probably have some colleague nearby who is performing DMEK. If you read the information available and watch other surgeons do the surgery, it would be my hope it all works out when starting with DMEK. In The Netherlands, we value a life without worries, so we try to successfully do the DMEK surgery and once completed, the risk of complications is relatively low and a 20/20 BCVA is quite common.

### 小结

Gerrit Melles 教授从不盲目认可某一观点，坚持从实践中汲取经验，以患者需求为根本目的，在此基础上不断完善、创新手术技术。正因具有这样的可贵品质，Gerrit Melles 教授从未给自己的探索设限，不断迸发新的技术改良想法，进而造福更多角膜病患者，这种严谨治医、创新进取的态度值得年轻眼科医师学习。

## 糖尿病供体控制血糖可促进受体角膜移植物的存活

编者按：角膜移植是最常见的组织移植形式，移植存活率约为 85%。既往一些临床研究表明，角膜供体的 DM 病史可能会增加移植排斥的风险。美国马塞诸塞州眼耳鼻喉科斯格本斯眼科研究院的 Rohan Bir Singh 在 ARVO 2023 会上分享了团队的研究成果，评估了接受胰岛素治疗和非胰岛素治疗的糖尿病供体的角膜移植受体免疫应答情况。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 通过 DM 小鼠模型评估免疫应答情况

研究者使用链脲佐菌素诱导 BALB/c 小鼠产生 1 型（胰岛素依赖型）DM。诱导 4 周后，通过持续释放胰岛素治疗 4 周，一半小鼠的高血糖得到控制。随后，将其角膜移植到非糖尿病 BALB/c 小鼠体内，2 周后收集角膜植片和引流淋巴结（DLN）用于免疫荧光、流式细胞术或 ELISPOT 评估。在剩余的小鼠中，连续 8 周每周检查移植的角膜，并根据标准的不透明度分级系统对其进行分级。

### 胰岛素治疗组小鼠的角膜植片存活率更高

与非糖尿病对照组相比，来自胰岛素治疗和未治疗糖尿病小鼠的角膜植片内皮细胞（CENc）保持不变。与非糖尿病小鼠相比，胰岛素治疗和未治疗糖尿病小鼠角膜中抗原呈递细胞（APC）出现的频率显著升高，但是 APC 出现的频率在胰岛素治疗和未治疗的小鼠之间相差不大（ $P=0.10$ ）。使用 MHC-II（ $P=0.048$ ）、CD86（ $P=0.019$ ）和 CCR7（ $P=0.024$ ）

测量 APC 成熟度，发现 APC 成熟度在胰岛素治疗的小鼠中显著低于未治疗的小鼠（ $P=0.02$ ）。此外，与未治疗的糖尿病小鼠相比，胰岛素治疗的小鼠的角膜中 IL-1 $\beta$ （ $P=0.034$ ）、IL-6（ $P=0.001$ ）和 IL-12（ $P=0.029$ ）的表达显著降低。与胰岛素治疗组小鼠相比，在胰岛素未治疗小鼠的角膜植片中，迁移性 APC 致敏的幼稚 T 细胞导致受体 DLN 中 IFN- $\gamma$ +CD4+T 细胞的出现频率显著增加。胰岛素治疗组小鼠的角膜植片比未治疗组小鼠的角膜植片有着更高的存活率（60% vs. 0%， $P<0.0001$ ）。

### 警惕！

### 高血糖对角膜移植物的存活存在有害影响

Rohan Bir Singh 等人开展的这项研究评估了移植了糖尿病供体的角膜组织的宿主所产生的免疫应答反应，并强调了供体不受控制的高血糖对角膜移植存活的有害影响，为眼科医师敲响了警钟。

ARVO中国之声

## 李炜教授：角膜缘干细胞治疗领域热点聚焦

编者按：角膜缘干细胞对维持角膜上皮的动态稳定和角膜组织的透明性发挥着极其重要的作用。严重的眼表疾病常会导致角膜缘干细胞部分或全部缺失，引起角膜透明度下降，导致患者出现严重视力障碍，甚至导致失明。然而严重角膜缘干细胞缺乏患者的治疗往往非常困难，角膜缘干细胞移植是此类患者重建眼表面的必要手段，也是此类患者复明的关键。在 ARVO 2023 大会上，厦门大学眼科研究所李炜教授团队分享了该方面的相关内容，《国际眼科时讯》有幸邀请到李炜教授进行专访，分享目前国内外角膜缘干细胞治疗领域的新进展以及该领域未来的发展方向，助力广大眼科同道更好地治疗各种眼表疾病。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 角膜缘干细胞疗法在眼科有哪些应用？

角膜缘干细胞对维持角膜的透明度发挥了非常重要的作用。角膜上皮更新很快，其更新来源即为角膜缘干细胞。临床上有许多疾病可导致角膜缘干细胞损伤，比如化学伤、热烧伤，以及 Stevens-Johnson 综合征、干燥综合征等疾病，这些疾病均可导致角膜缘干细胞受到不同程度的损伤。如果角膜缘干细胞出现严重损伤，正常角膜上皮就无法维持，导致干细胞缺乏或功能障碍，最终导致角膜新生血管生成，角膜透明度下降，患者的视力也出现明显下降，甚至导致失明。因此出现角膜缘干细胞缺乏或功能障碍以后，要想办法补充干细胞，治疗目的即为通过补充角膜缘干细胞来恢复角膜上皮的完整性。

### 睡眠不足是否会对眼表健康产生影响？

既往已知严重的眼表疾病可导致角膜缘干细胞缺乏或功能障碍，我们去年在 *Stem Cell Reports* 上发表了一篇文章，探讨了一些轻度疾病是否会对角膜缘干细胞产生影响。

我们以前的研究发现睡眠缺乏或睡眠剥夺可导致干眼发生，因此该研究首先建立了睡眠缺乏动物模型，观察这种情况下角膜缘干细胞的变化。我们发现很短时间的睡眠剥夺即可激活角膜缘干细胞。深入探究相关机制，发现正常眼表或泪液处于平衡状态，氧化和抗氧化机制参与其中，但是在干眼或睡眠剥夺情况下，抗氧化能力下降，氧化应激增强，平衡就此打破，眼表处于过度氧化的氧化应激状态，进而激活角膜缘干细胞。这其实是一种保护性机制，眼表受到过氧化损伤以后，角膜上皮细胞凋亡增加，干细胞增殖以补充损失的上皮细胞，因此这种角膜缘干细胞过度活化是一种保护性的有益机制。我们也对较长时间睡眠剥夺的相关情况进行了研究，发现经历长时间的睡眠剥夺以后，最终会发生干细胞衰竭。我们的研究据此得出结论，长期睡眠不足或睡眠障碍会对角膜缘干细胞产生比较严重的危害。

### 严重干眼会对角膜缘干细胞产生怎样的影响？

临床最严重的干眼包括 Stevens-Johnson 综合征和干燥综合征，这两种疾病发展到晚期，患者的干眼程度都非常严重。除此以外，终末期移植抗宿主病 (GVHD) 也是非常严重的干眼。我们进行了一项研究，探讨严重干眼会对角膜缘干细胞产生怎样的影响，首先将大鼠的泪腺全部摘除，然后将其放入干燥环境下，建立严重干眼动物模型，而后观察一个月左右，探究严重干眼对干细胞产生的影响。



我们在临床研究中发现，严重干眼会造成干细胞衰竭、干细胞异常分化，眼表上皮也会向鳞状上皮化生方向发展，最终导致角膜新生血管形成，视力明显下降，甚至失明。动物实验也发现角膜透明度有明显下降。而后我们针对机制进行探索，发现 p38 MAPK 信号通路在其中明显激活，该通路是比较经典的炎症相关信号通路。实际上，我们的早期研究在类似干眼的组织培养模型中也发现了 p38 MAPK 信号通路有明显激活，动物模型也有同样的发现。因此我们后续基于动物模型，应用 p38 MAPK 信号通路抑制剂为动物点眼，取得了比较好的治疗效果，抑制了干细胞的异常分化，并对干细胞正常表型的维持有明显作用，角膜新生血管也有明显好转。通过这项研究，我们发现 p38 MAPK 信号通路在严重干眼中通过炎症反应和影响干细胞发挥重要作用，今后也许可以从这个角度对严重干眼进行干预治疗。

### 目前角膜缘干细胞应用领域存在哪些问题？

目前角膜缘干细胞的应用在全球已有很大进展，欧洲几年前已经研发出组织工程角膜上皮产品，用来治疗角膜缘干细胞缺乏。在 ARVO 2023 会议上，日本大阪大学的学术团队报道了应用自体、角膜缘干细胞制成组织工程角膜上皮，包括在体外将口腔黏膜上皮制成组织工程角膜上皮，该产品在日本已进入临床应用阶段。另外，哈佛大学的团队也

在应用异体组织工程角膜上皮进行临床研究。在我国，我们团队很早以前就进行过这方面的临床研究，几年前已发表组织工程角膜上皮构建技术的相关文章，包括用人胚胎干细胞诱导成为角膜上皮细胞，而后再构建组织工程角膜上皮，在动物模型上也取得了成功。

我认为目前角膜缘干细胞治疗在我国最主要的问题是如何进行产业化。一定要通过产业化将成熟的技术推向临床应用，使更多患者受益。至于未来的发展方向，我们的基础研究发现，角膜缘干细胞治疗方面的问题不仅包括干细胞缺乏，还包括角膜缘干细胞微环境改变导致角膜缘干细胞异常分化等问题，所以我相信未来的治疗可能不仅局限于角膜缘干细胞的补充，在疾病早期也可以通过干预角膜缘的微环境、眼表微环境进行治疗。实际上无论是睡眠缺乏引起的干细胞问题，还是我们在 ARVO 会议上报告的严重干眼引起角膜缘干细胞抑制分化的原因，都是角膜缘干细胞微环境的改变所导致的角膜缘干细胞的异常分化。因此未来对于干细胞功能障碍的治疗，除了晚期进行手术治疗以外，还可以在早期进行药物干预。

### 小结

角膜缘干细胞治疗领域的发展为严重眼表疾病患者带来了更多的治疗可能性，相信随着研究不断深入，以及相关产业化进程的推进，未来会有更多眼表疾病患者从中获益，拥有更为光明的未来。

## 哪些因素会影响角膜上皮的健康？来看看这些探索



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：人的角膜具有透明的特性和合成多种蛋白的功能，分为三层细胞层，外层即为上皮细胞。角膜上皮细胞参与先天性免疫，能感应病原体的存在，并发出信号激活角膜防御系统，对于保护角膜免受感染等损伤起到了非常重要的作用。在 ARVO2023 会议上，多位眼科学家分享了角膜领域的新发现，探讨了日常生活中可能会对角膜上皮细胞产生影响的因素，现在就让我们一起来看看他们的研究成果吧。

### 空气质量对人角膜上皮层的影响

Dr. Mallika Somayajulu 等人先前进行的研究发现，悬浮在空气中粒径小于  $10\mu\text{m}$  的颗粒物 ( $\text{PM}_{10}$ ) 会扰乱体内的核因子 Nrf2 信号通路，并在原代和转化的人角膜上皮细胞中证实了该发现。而后 Dr. Mallika Somayajulu 等人进行深入研究，探讨了  $\text{PM}_{10}$  和线粒体靶向抗氧化剂 SKQ1 对永生人角膜上皮细胞 (HCET) 的影响。

研究者使用 SKQ1 处理 HCET 细胞 1 小时，而后使用  $100\mu\text{g}/\text{ml}$   $\text{PM}_{10}$  处理并孵育 24 小时。通过 MTT 法测定细胞活力，按试剂盒方法测量丙二醛 (MDA) 和还原型谷胱甘肽 (GSH) 的水平，并运用蛋白质印迹法评估 Nrf2、磷酸化磷酸肌醇 3 激酶 (p-PI3K)、磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)、磷酸化核因子- $\kappa\text{B}$  (p-NF $\kappa\text{B}$ )、核因子- $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) 和 p21 蛋白的水平，通过流式细胞术评估细胞凋亡的程度。Nrf2 在细胞中的定位由免疫荧光和 Nrf2 转录活性决定，并使用试剂盒进行检测。通过 RT-PCR 测量抗氧化酶和促炎细胞因子的 mRNA 表达水平。通过  $\beta$ -半乳糖苷酶染色证实衰老程度，Nrf2 抑制剂 ML385 也在 HCET 上进行测试，评估其对 Nrf2 蛋白及其下游靶标、细胞活力、MDA 和 GSH 的影响。

结果显示， $\text{PM}_{10}$  降低了 HCET 的细胞活力、GSH 和 Nrf2 蛋白表达、Nrf2 转录活性、抗氧化酶的 mRNA 水平，并提高了 p-PI3K、p-NF $\kappa\text{B}$  和 p21 蛋白的表达程度、 $\beta$ -半乳糖苷酶染色情况和促炎细胞因子的 mRNA 水平，而 SKQ1 的处理逆转了以上所有结果。 $\text{PM}_{10}$  不会导致细胞凋亡，但会引起 HCET 衰老。暴露于  $\text{PM}_{10}$  后，Nrf2 主要定位于细胞核，而在对照组和 SKQ1 处理的细胞中普遍表达于整个细胞中。ML385 降低了 Nrf2 蛋白水平及其在 HCET 中的转录活性。此外，ML385 处理消除了 SKQ1 对  $\text{PM}_{10}$  毒性的保护作用，无法提升细胞活力、GSH 表达、以及降低 MDA 水平。

该研究表明， $\text{PM}_{10}$  暴露会引发氧化应激，破坏调节角膜上皮细胞抗氧化防御的 Nrf2 通路，而 SKQ1 处理可逆转这些有害影响。抑制 Nrf2 通路可导致 SKQ1 对  $\text{PM}_{10}$  毒性的保护作用失效。

### 苯扎氯铵对角膜上皮损伤修复和角膜神经的影响

苯扎氯铵 (BAC) 是最广泛使用的滴眼剂防腐剂，其安全性引起了眼科学家们的广泛关注。Dr. Seitaro Komai 等人探讨了 BAC 对小鼠角膜上皮损伤修复以及伤口愈合过程中对上皮和基质角膜神经丛的影响。

研究者使用异氟醚麻醉 C57BL/6 小鼠 (8~10 周龄，雌性)，局部应用 20% 乙醇 30 秒，而后

用刀片在中央角膜上制作一个直径为 2 mm 的上皮缺损。作为预处理，局部给予单剂量为 10 微升的 0.1%BAC 10 秒，每 6 小时用荧光素钠对角膜染色、拍照，直到术后 24 小时。使用 Photoshop 软件分析图像，并计算接受和未接受 BAC 处理的两组小鼠的伤口闭合率 (%)。为观察局部 BAC 给药对角膜神经的影响，使用在体多光子共聚焦显微镜拍摄降钙素基因相关肽 (CGRP) 绿色荧光转基因小鼠的角膜神经图像。在制作好角膜上皮缺损后，角膜神经在术后 24 小时后成像，使用 Imaris 软件比较接受 / 未接受 10 秒 0.1%BAC 给药组之间的差异，并测量神经体积，计算治疗前后神经体积的比值。此外，在治疗前和治疗后 24 小时使用 Cochet-Bonnet 角膜知觉测量计评估角膜的知觉。

研究显示，与未接受 BAC 治疗的眼睛相比，接受 BAC 治疗的眼睛在术后 24 小时伤口愈合显著延迟。通过多光子显微镜和 Imaris 软件确定的治疗后与治疗前角膜基质的神经体积比率，在接受 BAC 组中为 28.3%，在未接受 BAC 治疗组中为 53.2%，说明接受 BAC 组的下降幅度更大。另一方面，两组上皮神经体积的减少相似，与未接受 BAC 治疗的眼睛相比，接受 BAC 治疗组的角膜知觉也有所降低。

该研究表明，小鼠角膜擦伤后局部使用 BAC 会延迟角膜上皮伤口愈合并损害角膜基质神经，应该引起眼科医师的警惕。

### 经人工泪液治疗后干眼人群角膜上皮不规则的相关探索

既往研究显示，与非干眼人群相比，干眼患者角膜上皮厚度的不规则性 (变异性) 更大。Dr.

Jacqueline Tan 等人比较了使用人工泪液和生理盐水治疗的干眼人群在治疗前和治疗后 4 周的角膜上皮厚度的不规则因子 (EIF) 和眼部症状变化。

该研究纳入患有中度至重度干眼的参与者，参与者随机分配接受不同人工泪液治疗或对照生理盐水治疗，每天使用四次。在基线和治疗后 48 小时、2 周和 4 周，测量角膜上皮厚度，并收集视觉模拟量表 (VAS) 问卷，在基线、治疗后 2 周和 4 周时进行 OSDI 问卷测评。

结果显示，48 名参与者 (17 名男性，31 名女性，年龄  $38.8\pm 13.7$  岁) 完成了此项研究。随着时间推移，不同滴眼液治疗组间未观察到角膜 EIF 明显变化。在基线与治疗后 2 周和 4 周组之间观察到 OSDI 评分明显改善，而且在不同就诊时间、不同滴眼液治疗的主观 VAS 评分也有显著改善，但是应用不同滴眼液组之间的主观症状评分没有差异。

该研究表明，研究中使用的人工泪液均可有效改善干眼患者的眼部症状，但在长达 4 周、每天使用干眼滴眼液的中度至重度干眼人群中，未观察到角膜上皮厚度不规则情况出现可测量的变化。

### 小结

角膜上皮是眼球防御外界致病因子侵袭的第一道结构性防线，其屏障功能对异物或致病微生物的侵袭及周围环境的改变十分敏感。若角膜上皮屏障功能出现障碍，就可导致多种眼表疾病发生、发展，因此相关研究一直是眼科领域的热点之一。相信随着各项研究不断深入，眼科学家们对于角膜上皮的认知会更加深刻，有助于更好地保护角膜，获得更优的视觉质量。



ARVO中国之声

## 张纯教授点评： 哪些因素可能与青光眼的发生、发展相关？

编者按：了解青光眼发生的危险因素，早筛查、早诊断、早干预非常重要。ARVO 2023 会上有许多青光眼发生、发展相关危险因素方面的研究发布，《国际眼科时讯》特邀北京大学第三医院张纯教授对这些研究进行深入解读，与我们共享 ARVO 会议上的青光眼学术大餐。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### NTG 发病可能与哪些因素相关？

#### ARVO 热点研究：

罗格斯大学新泽西医学院的 Elan Meltzer 等人假设原发性血管合并症会增加正常眼压性青光眼 (NTG) 的患病风险，开展了一项回顾性观察性研究来确认这种相关性。结果显示，偏头痛、外周血管疾病和心绞痛是发展为 NTG 的重要危险因素。

#### 张纯教授点评：

尽管 NTG 患者的眼压通常较低，但它仍是一种以视神经损伤为特征的病理现象。血管调节异常可导致视网膜灌注不良，并可能导致 NTG 发病。Elan Meltzer 等人开展的这项回顾性观察性研究分析了来自国家住院患者样本数据库的五年纵向数据，选取 NTG 患者和年龄、性别相匹配的正常人群进行对照，对心绞痛、糖尿病、高血压、雷诺综合征、偏头痛、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSA)、外周血管疾病和肾血管性高血压这些血管异常因素进行分析。结果显示，偏头痛、外周血管疾病和心绞痛是 NTG 发病的重要危险因素。

该研究的临床意义在于，偏头痛、外周血管疾病和心绞痛等可调控因素的识别可能有助于减轻 NTG 的疾病负担，为将来更好地治疗 NTG 提供新的诊疗思路。

### OSA 会明显促进青光眼发生、发展吗？

#### ARVO 热点研究：

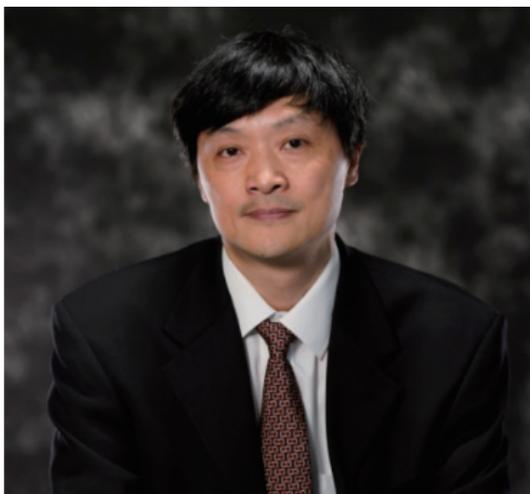
美国北卡罗来纳州达勒姆杜克大学眼科中心的 Vahid Ownagh 等人开展了一项研究，评估了 OSA 是否会影响青光眼患者的视网膜神经纤维层 (RNFL) 损失率。研究者未观察到青光眼患者或疑似 OSA 患者与非 OSA 患者的平均 RNFL 损失率之间有统计学意义上的显著差异。

#### 张纯教授点评：

OSA 与许多慢性全身性疾病的发展和恶化有关，近期 OSA 也被认为是青光眼发病的危险因素，因其会导致血压和眼压波动、颅内压升高和缺氧诱导的神经损伤。

这项来自美国的回顾性队列研究使用杜克眼科注册中心 (DOR) 数据，纳入同时诊断为 OSA 和原发性开角型青光眼 (POAG) 的患者或基线时怀疑患有青光眼的患者。在至少 12 个月的随访中，纳入眼至少进行 5 次可靠的视乳头周围 RNFL 的 OCT 扫描。从队列中随机选择患有 POAG 或可疑但无 OSA 的眼睛作为对照组，在随访期间平均眼压、随访时间、基线年龄和 RNFL 厚度以 2:1 匹配。

该研究纳入 202 名 OSA 和 POAG 或疑似患者的 365 只眼，以及 578 名 POAG 或疑似患者的 730 只眼的匹配对照，平均随访时间为  $5.9 \pm 1.4$  年，OSA 组平均进行  $6.0 \pm 1.2$  次 OCT 检查，对照



组平均进行  $6.1 \pm 1.4$  次 OCT 检查。在控制了基线 RNFL 厚度、平均眼压、种族、性别、基线年龄和随访时间后，OSA 组和对照组的 RNFL 斜率之间未观察到统计学上的显著差异。

既往 OSA 被认为是青光眼恶化的一个危险因素，但既往研究有一个共同的缺点，即缺乏纵向数据来揭示 OSA 和青光眼之间的关系，从而限制了有意义的结论的得出。本研究为纵向队列研究，但研究者未观察到青光眼患者或疑似 OSA 患者与非 OSA 患者的平均 RNFL 损失率之间有统计学意义上的显著差异。该研究提出了与既往研究不同的观点，即 OSA 并非是与青光眼恶化有明显相关性的促进因素。

### 酒精类型和摄入量与眼压变化以及青光眼发病相关吗？

#### ARVO 热点研究：

加拿大渥太华大学的 Alyssa Grant 等人探讨了酒精摄入量和类型与眼压变化以及青光眼发病的相关性，并评估了青光眼多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS) 是否会改变相关性。结果显示，每周、每日饮酒量、总饮酒量、啤酒和红酒的摄入量与眼压升高有关，但与青光眼发病无关。PRS 并未显著改变饮酒与眼压或青光眼的相关性。

#### 张纯教授点评：

Alyssa Grant 等人对加拿大老龄化纵向研究综合队列的数据进行了横断面分析，该队列由 30097 名 45 至 85 岁的成年人组成。酒精摄入频率 (从不、偶尔、每周和每天) 和类型 (红酒、白葡萄酒、啤酒、白酒等) 通过访谈问卷进行采集，估计总酒精摄入量 (克/周)。使用眼部反应分析仪测量每只眼睛的眼压，取双眼平均值。受试者上报了医师对于青光眼的诊断，采集了血液样本，进行了基因分型。计算青光眼 PRS，使用 Logistic 和线性回归模型调整人口统计学、生活方式和健康变量，将相互作用项添加到回归模型中，以评估 PRS 是否改变了饮

酒与眼压或青光眼的相关性。

结果显示，每周和每日饮酒者的眼压高于从不饮酒者，每周总酒精摄入量的一个标准差增加也与眼压升高有关。每日红酒和啤酒的一次性饮酒增加与眼压升高相关。白葡萄酒、白酒和其他酒精类型与眼压无关。青光眼的患病率与饮酒频率、总酒精摄入量或任何酒精类型无关。PRS 在统计学上并未显著改变饮酒频率与眼压或青光眼的相关性。

该研究发现每周、每日饮酒量、总饮酒量、啤酒和红酒的摄入量与眼压升高有关，但与青光眼发病无关。

### 咖啡和茶的摄入与眼压变化以及青光眼发病相关吗？

#### ARVO 热点研究：

荷兰伊拉斯谟医学中心的 Wishal Ramdas 等人近期开展了一项研究，探讨随着时间的推移，咖啡和茶的摄入是否以及在多大程度上与 OAG 的发生风险、眼压的调节相关。结果显示，咖啡和茶的摄入都与 OAG 风险无关，咖啡摄入量与较低的眼压显著相关。

#### 张纯教授点评：

既往研究表明，咖啡因参与 OAG 的病理生理学和眼压的调节，但目前在此方面仍有许多争论，所以 Wishal Ramdas 等人便开展了这项研究。该研究的对象为基于人群的纵向队列研究——鹿特丹研究的受试者，受试者定期接受 OAG 监测，咖啡和茶的摄入数据通过问卷调查收集。在基线时，9731 名受试者未被诊断为 OAG；在第二次访视时对 8522 人进行评估；3916 人继续进行第三次访视；1297 名受试者进行了第四次访视。随着时间的推移，201 名受试者发展为 OAG。使用广义估计方程分析咖啡和茶的摄入与 OAG 或 IOP 之间的关系，并根据年龄、性别、体重指数、总能量摄入、酒精摄入和随访时间进行调整，同时也对生活方式因素 (体育活动、饮食质量和吸烟状况) 或合并症 (糖尿病和高血压) 进行了额外的调整。

结果显示，无论是咖啡还是茶的摄入都与 OAG 风险无关。咖啡摄入量与较低的眼压显著相关。与非饮用者相比，喝咖啡最多 (每天 4 杯或更多) 的参与者的眼压降低幅度最大。喝茶与眼压降低之间存在显著关联。与非饮用者相比，最高的喝茶量 (每天 3 杯或更多) 与最大的眼压降低有关。

该研究表明，尽管咖啡和茶的摄入与 OAG 风险无关，但两者都与眼压显著降低有关，该结果证实了先前报道的咖啡和茶的摄入与眼压之间的关联。由于该研究样本量非常大，所以研究结果相对可信，可对今后青光眼患者的饮食和生活习惯起到很好的指导作用。

## ARVO 最“HOT”之青光眼诊疗领域的新发现

编者按：青光眼是全球第二位致盲眼病，对眼底的损害不可逆，致盲风险高，严重影响患者的生活质量。眼科学家们对于青光眼更优治疗方案的探索从未停止，在 ARVO 2023 的学术舞台上，众多学者分享了自身在青光眼领域的最新研究成果，为青光眼的诊疗带来了更多可能性。



微信扫一扫 阅读收藏本文

### 首次报道！儿童青光眼患者中发现 TIE1 基因变异

儿童青光眼 (CG) 是一种罕见的遗传性疾病，是儿童失明的主要疾病类型。失控的高眼压可导致眼球扩大、角膜扩张并伴有混浊，以及视网膜神经节细胞 / 视神经损伤，从而导致视力受损，甚至可能失明。迄今为止，遗传学研究仅能解释一半以上的 CG 疾病病因。美国威斯康星大学的 Terri L. Young 等人进行了一项研究，在一组没有已知基因变异的家族中确定 CG 的全新分子病因。

经受试者同意后，研究者获取了受试者的病史和用于 DNA 提取的样本。在基因测序平台上分别使用 Sure Select 人全外显子捕获试剂盒 (版本 5/6) 或 Twist 外显子组 (34 MB 目标区域) 进行外显子组测序。使用 Golden Helix SVS 软件进行序列分析。结果显示，78 个家族中的 3 个家族被鉴定为具有杂合的 TIE1 变体 (p.Glu172Lys、p.Arg279Gln、p.Ile1046Thr)，所有变体的全球和种族匹配的人群等位基因计数都很低。

该研究首次报道了与 CG 相关的 TIE1 人类变异，TIE1 是血管内皮细胞发育、完整和存活所需的跨膜蛋白，在 Schlemm's 管 (SC) 中高表达，SC 同时具有淋巴管和血管的特点，其发育对于房水引流至关重要。缺乏 TIE1 的小鼠会出现异常 SC，导致房水流出受损，从而导致眼压升高。研究者认为 TIE1 的杂合变异是常染色体显性 CG 的潜在病因，该研究结果拓宽了 SC 的诊断和治疗选择。

### AS-OCT 评估滤过泡有助于预测瘢痕形成的风险

瘢痕是青光眼手术失败的主要原因，既往已有医师怀疑滤过泡瘢痕形成与术后眼压升高有关。目前的滤过泡形态分级系统可显示瘢痕形成的间接迹象，但忽略了对滤过泡内部结构的评估。英国伦敦国王学院的 Julia Fajardo-Sanchez 等人研究发现应用 AS-OCT 测量滤过泡有助于预测瘢痕形成的风险。

研究者根据标准化方案，通过 AS-OCT 对青光眼手术后的 200 名原发性开角型青光眼患者的 200 个滤过泡进行分析，从角膜缘开始进行 21 次扫描。两名分析人员在临床数据的基础上对每只滤过泡最高处进行一次扫描，获得 7 个测量值：最大泡高度 (BH)、最大壁高度 (WH)、最大腔高度 (CH)、最大腔内长度 (CL)、总泡面积 (BA)、总壁面积 (WA) 和总腔面积 (CA)。Cox 比例风险模型检测了这些测量值与第一年滤过泡瘢痕形成风险的相关性，并根据种族、性别和手术类型进行调整。

结果显示，39.5% 的眼睛在随访过程中出现了滤过泡瘢痕。校正协变量后，CL < 600μm 的滤过泡在术后前 12 个月内形成瘢痕的风险

是 CL ≥ 600μm 滤过泡的 2.9 倍。经调整后，CA < 60x104 和 BA < 80x105 瘢痕形成风险增加 2 倍。与 CA ≥ 20%BA 相比，CA < 20%BA 瘢痕形成的风险增加一倍。BH、WH、CH 和 WA 与滤过泡瘢痕形成无关。在协变量中，只有非洲种族与更高的瘢痕形成风险相关。

由此研究可见，使用 AS-OCT 进行滤过泡评估是一种非侵入性快速临床检查，可以预测术后第一年瘢痕形成的风险，该方法可被纳入常规的滤过泡评估，以评估滤过泡的内部结构，并告知患者瘢痕形成的风险和随后的干预需求。

### 探究青光眼患病率与体重指数、腰围和代谢综合征之间的关联

青光眼是全球不可逆视力丧失的主要原因，识别眼压以外的可控风险因素有利于改善患者的预后。肥胖被认为是青光眼的危险因素，但目前这方面的文献内容仍存在争议。加利福尼亚大学洛杉矶分校的 Jennifer E. Lee 等人使用美国国立卫生研究院的 “All of Us” (AoU) 数据库，探究了体重指数 (BMI)、向心性肥胖 (CO) 和代谢综合征 (MetS) 与青光眼患病率之间的关联。

研究纳入了 AoU 中有电子健康记录 (EHR) 和 BMI 数据的 40 岁及以上人群。主要暴露因素包括 BMI、CO、MetS 和 MetS 严重程度评分 (MSSS)，该评分基于 MetS 成分 (血压、甘油三酯、高密度脂蛋白、CO 和血糖) 的验证性因素分析。青光眼患病率由 EHR 数据确定，使用多变量 Logistic 回归确定

每个暴露因素与青光眼之间的关系，针对所有分析校正年龄、性别、种族、教育水平、收入水平，并在 BMI 和 CO 分析中额外校正平均动脉压、高脂血症和糖尿病。

结果显示，在 156476 名参与者中，8643 人 (5.52%) 患有青光眼。超重、肥胖或患有 CO 的人被诊断为青光眼的可能性较低，但是患有 MetS 或高 MSSS 的人被诊断为青光眼的可能性更高。该结果表明，非单纯肥胖的 MetS 可能是青光眼的危险因素，研究 MetS 在青光眼发病机制中的作用将有助于制定改善疾病管理的潜在策略。

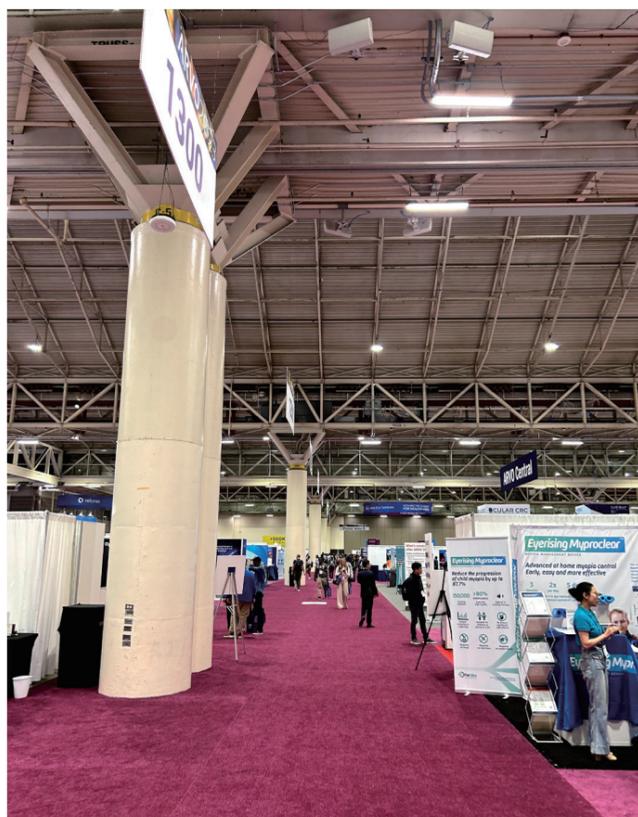
### Caspase-8/cFLIP 相互作用在青光神经炎症调节中的作用

近年来使用药物或转基因方法抑制 Caspase-8 的体内外研究均表明，在青光神经变性过程中，存在细胞类型特异性过程，调节视网膜神经节细胞 (RGCs) 和星形胶质细胞的不同命运。美国哥伦比亚大学的 Gulgun Tezel 等人假设 cFLIP (一种 NF-κB 的抗凋亡基因靶标) 在 Caspase-8 介导的细胞死亡 / 存活 / 炎症通路之间起分子开关的作用，并调节细胞类型特异性的 Caspase-8 功能，例如星形胶质细胞 (高表达 cFLIP) 的炎症反应与 RGCs (低表达 cFLIP) 的凋亡，分析了星形胶质细胞靶向转基因模型对实验性青光神经退行性炎症的影响。

研究者在星形胶质细胞 (cFLIPf/f 或 cFLIPLf/f 与 GFAP-cre/ERT2 的杂交种) 和背景对照 (cFLIPf/f 或 cFLIPLf/f) 条件性缺失 cFLIP (或 cFLIPL 以确定亚型特异性) 的小鼠中，通过前房微珠注射诱导高眼压症。视网膜和视神经的形态学和分子分析评估了不同神经胶质状态的分布和细胞因子 / 趋化因子的概况。此外，研究者还分析了神经元的存活率和功能。

视网膜整体和视神经切片的分析显示，诱导高眼压症 12 周时，与对照组相比，GFAP/cFLIP (和 GFAP/cFLIPL) 小鼠中 C3+/TNFα+ 星形胶质细胞的数量减少超过 3/4 (P < 0.001)，促炎细胞因子 (包括 IL-2、TNF-α、IFN-γ) 减少也超过 2/3 (P = 0.02)。研究者还在高眼压症 GFAP/cFLIP 和 GFAP/cFLIPL 小鼠中检测到比对照组更多的剩余 RGCs 和轴突 (神经元丢失 23% vs 36%; P < 0.001)。

该研究结果支持 Caspase-8 的功能受 Caspase-8/cFLIP 相互作用的控制。星形胶质细胞中 cFLIP (或 cFLIPL) 的缺失可以通过选择性靶向促炎 / 神经毒性神经胶质来预防 / 逆转神经退行性炎症，并保护 RGCs 免受实验性青光眼中的炎症损伤。



## 老视形成机制有哪些新发现？ 且听 Paul L. Kaufman 教授娓娓道来

编者按：老视是每个人在年龄增长过程中几乎都会遇到的一种生理现象。随着人们平均寿命的延长，老视人群的数量也逐渐增加。老视的相关研究也就成为了人们探索的热点。在 ARVO 2023 会议上，来自美国威斯康星大学麦迪逊分校的 Paul L. Kaufman 教授接受了《国际眼科时讯》记者的采访，分享了老视形成机制方面的新发现，为深入了解老视这种疾病提供了理论支持。

### 老视是如何形成的？

晶状体就像一个镜片，完美的镜片是有弹性的，并可以随着肌肉的收缩发生前后运动。随着年龄的增长，镜片会变得僵硬。同时，当两端的肌腱因不再是有弹性的胶原组织而变得僵硬，肌肉便不能运动，人也就无法相应调整自己的视力清晰度。如果将其取出并进行器官培养，它在人的整个生命周期中都能很好地运动，无论是 20 岁还是 60 岁。如果失去弹性，就像一个有刚性的链条固定无法活动。

在所有机制都弄清楚之前，除非有人找到恢复弹性的方法，否则老视患者可能都无法像现在这样拥有一个可以随时在瞬间完成远近调节聚焦的视觉，必须要借助眼镜。当然，大脑可以起到辅助协调作用，使人们获得清晰的视力，就像炮兵的炮手不断调整，最终命中目标一样。

There's a lens aspect of presbyopia and the lens gets stiffer with age. But even if you had a perfect lens, that wasn't stiff. And that was flexible, still wouldn't do any good because the muscle is frozen. Muscle that moves forward and backward to control. The lens is no longer able to move forward and backward because the tendons at either end are now stiff instead of being elastic tissue, the collagenous tissue. And if the muscle

can't move, then you can't adjust your vision. And the thing that makes you want to bang your head on the table is that the muscle itself is okay. It has the capability to move and all of its biochemical things that it still works. If you take it out of the eye and put it in strain gauges in an organ culture, it moves just fine and all across the lifespan. Whether you're twenty years old or sixty years old, that muscle can still move. But if it were not tethered, so instead of elastic banded, either, and it's like you have a chain that's a rigid chain and you can't, you can't move either way.

And until we figure that out, we'll never have really good ocular lenses that give you the same kind of vision that you have now where you can focus up there, you can focus up here, and you can do it in a millisecond. And right now, if I wanted to do that, I have to look in another part of my glass, you know, this is distance, and of course, you know, your brain daps, but it's not the same as when you're young and you just look and your brain is constantly back and forth, back and forth, back and forth. And it's like an artillery gunner, a little too far, a little too near, and finally you get on



微信扫一扫 阅读收藏本文

the target. And even if the target is moving, you can still get it. That's how good your brain would be at doing this. But until somebody figures out how to restore the elasticity to the system, we're always going to be struggling.

### 衰老与性别在老视形成中的作用

现在生物学上的性别差异广泛存在，但有趣的是，老视在一定程度上没有性别差异。有个别研究显示，女性发生老视的时间要比男性早。然而，由于近距离工作的需要，女性眼部肌肉的变化与男性不同。另一方面，由于女性的身材相对更矮小，她们的手臂相对较短，无法把物体移得更远、看得更清楚，这就是老视又叫“短手臂”病的由来。

硬化是目前发现的老视形成新机制，现在的学者可以测量肌肉活动的每一项指标，也可以确定酶的改变，但如何改善肌肉的弹性则超出了学者们现在的能力范围，此刻无人知晓应当如何破局。

There are a lot of things that people do now begin to realize that men and women are different, but now there are real biological differences that cover most things. And it's ironic that presbyopia, at least the part of presbyopia that I was talking about, and we're not talking about now, those seem to be the same. For men and women, I mean, and there's little few studies that say that all women get presbyopia a little bit earlier, it isn't that that. Muscle is changing differently than men. It's because they're working at closer distances and they can't help that. I mean it if they're sewing, they have to be at a closer distance and if they're trying to read something, and their arm is too sure they can't get it far out enough to see it clearly. I mean, when they were young, they could just bring it in with the apparatus, but now I want to see it well. This is why it's called the my arms are too short disease. But women being a smaller body and you know, man's going to be able to look out here, and woman, her arm only goes out this far, so she's penalized for having a short arm.

But the new part of the mechanism, is the stiffening. And the hard part is that the muscle itself is fine by every metric that we can measure muscular activity. I pretty sure the slides that I put up with all the thing about the enzymes, and if maxes it's all good, just ready to go. If you could get some elasticity into the system and that's above my pay grade. I don't know how to do that. And at the moment, nobody else knows how to do it either. So we'll see. Maybe someday you'll be interviewing somebody who's figuring out how to do that.

### 小结

Paul L. Kaufman 教授希望有一天能有人在目前的发现的基础上增加眼肌的弹性从而改善或治疗老视。他相信，未来随着对老视机制探索的深入，必将有更多新的发现，并为老视的治疗提供理论依据，造福更多老视患者。

## 视网膜年龄差距可作为 白内障发生风险的预测生物标志物

编者按：目前根据眼底图像得出的视网膜年龄已被证实是一个可以准确表征衰老的生物年龄，视网膜年龄差距（定义为视网膜年龄减去实际年龄）可以预测人的死亡率和与年龄相关的疾病。然而，很少有研究探索生物学年龄与有临床意义的白内障之间的关系，有鉴于此，澳大利亚墨尔本大学、中山大学中山眼科中心何明光教授团队开展研究探讨了视网膜年龄差距与白内障手术发生率之间的关系，并在 ARVO2023 年会上分享了相关研究成果，引起了眼科学者们的广泛关注。

### 研究方法

该研究纳入了英国生物银行队列中 46969 名参与者的符合图像质量标准的 80169 张眼底图像。视网膜年龄通过研究者团队先前开发的深度学习（DL）模型进行预测，该模型基于 11052 名无疾病参与者的 19200 张眼底图像进行训练和验证。白内障手术通过与医院手术记录的链接加以确定。采用 Cox 比例风险回归模型评估视网膜年龄差距与白内障手术发生率之间的关系。

### 研究结果

在 11.0 年（IQR 10.9~11.1）的中位随访期间，共发生 878 例（2.59%）白内障手术。在校正混杂因素后，可见视网膜年龄差距每增加一年，白内障手术风险就会增加 16%（HR=1.16，95%CI:1.14~1.19， $P<0.001$ ）。与第一个四分位数的参与者相比，视网膜年龄差距在第二、第三、第四个四分位的参与者的白内障手术风险显著增加了 1.69、2.21、5.19 倍。

该研究表明，视网膜年龄差距越大，白内障手术风险越高。作为一种简单且无创的生物标志物，视网膜年龄差距可作为一种信息工具，促进有临床意义的白内障的个体化风险评估和早期干预。

讲题：Retinal age gap as a predictive biomarker for future risk of clinically significant cataract.

作者：Ruiye Chen, Zhuoting Zhu, Mingguang He



微信扫一扫 阅读收藏本文