

# 细胞外基质重塑在原发性开角型青光眼的的作用及研究进展

庞宇,余玲

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 81570841)  
**作者单位:**(646000)中国四川省泸州市,四川医科大学第一附属医院眼科  
**作者简介:**庞宇,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。  
**通讯作者:**余玲,医学博士,教授,研究方向:青光眼. oculistlingyu@hotmail.com  
**收稿日期:**2015-12-29 **修回日期:**2016-03-10

## Effect and current reseaches of extracellular matrix remodeling on primary open angle glaucoma

Yu Pang, Ling Yu

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 81570841)  
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China  
**Correspondence to:** Ling Yu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. oculistlingyu@hotmail.com  
Received: 2015-12-29 Accepted: 2016-03-10

### Abstract

• Glaucoma is characterized by optic atrophy and visual field defect. The pathological elevated intraocular pressure is the leading risk factor for glaucoma. The pathological characteristic of glaucoma is apoptosis of retinal ganglion cells (RGCs) and their axon loss. Changes of the amounts and compositions of the extracellular matrix (ECM) play a crucial role in the structure of trabecular meshwork, lamina cribrose of optic nerve head and the apoptosis of RGCs. The expression of transforming growth factor- $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) increases in trabecular meshwork and aqueous humor for glaucomatous patients, which leads to elevated intraocular pressure by secretion and accumulation of ECM. Elevated intraocular pressure causes changes in ECM of optic nerve head and retina, resulting in blocked transport of neurotrophins, the high level of matrix metalloproteinase (MMPs)-9 and low level of laminin respectively, which eventually lead to the apoptosis of RGCs. Therefore, it is important to understand the relationship between ECM and glaucoma, which may provide a new direction for glaucomatous pathogenesis and therapy.

• **KEYWORDS:** extracellular matrix; primary open angle glaucoma; retinal ganglion cells

**Citation:** Pang Y, Yu L. Effect and current reseaches of extracellular matrix remodeling on primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(4):654-656

### 摘要

青光眼是一组以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,病理性眼压增高是其主要危险因素。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡及其轴突丢失是青光眼的主要病理特征。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)含量和成分的变化对小梁网构型、视乳头筛板结构、RGCs凋亡起着决定性作用。青光眼患者小梁网及房水中转化生长因子- $\beta$ 2(transforming growth factor- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2)增加,引起ECM分泌增加和堆积导致眼压升高;高眼压引起视神经乳头ECM成分的改变,引起神经营养因子剥夺,导致RGCs凋亡;同时,高眼压引起视网膜基质金属蛋白酶类-9(matrix metalloproteinase-9, MMPs-9)活性增加,层粘连蛋白的减少又将导致RGCs凋亡的增加。因此,研究ECM和青光眼的关系至关重要,可能为原发性开角型青光眼发病机制及治疗提供新的方向。

**关键词:**细胞外基质;原发性开角型青光眼;视网膜神经节细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.16

**引用:**庞宇,余玲.细胞外基质重塑在原发性开角型青光眼的的作用及研究进展.国际眼科杂志 2016;16(4):654-656

### 0 引言

青光眼是全球第二大致盲性眼病,以进行性视神经损害和视野缺失为主要特征,可导致不可逆性视功能损害。青光眼的视力丧失归咎于RGCs凋亡和高眼压这两个主要的危险因素<sup>[1]</sup>。目前研究证实,青光眼小梁网构型、视乳头筛板结构的改变、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)含量和成分的变化有一定的关联。ECM是存在于细胞之间的动态网状结构,主要包括胶原、糖蛋白、蛋白聚糖和葡萄糖氨基糖苷。其生理作用是作为细胞的网架结构,并参与细胞的迁移、增殖、分化等生理过程和肿瘤浸润、转移、炎症、血管生成等病理过程。ECM形态和成分的变化影响着很多细胞的功能,ECM特定的成分可干扰细胞与细胞、细胞与ECM的相互作用,导致细胞死亡。近年研究表明,ECM提供的黏附信号可调控细胞的生存和功能,青光眼RGCs凋亡与病理性高眼压诱导的RGCs特定的ECM成分变化密切相关。青光眼导致视网膜ECM微环境的破坏,ECM改变可以破坏RGCs细胞与细胞之间及与ECM之间的相互作用,从而导致细胞的凋亡<sup>[2-3]</sup>。正常情况下,MMPs及其组织型抑制物(tissue inhibitors of

metalloproteinases, TIMPs) 相互作用, 平衡 ECM 的合成与降解, 打破其平衡, 导致 ECM 沉积与其成分结构的改变, 即 ECM 重塑。一些研究表明 ECM 重塑, 包括胶原 I 和 IV、TGF- $\beta$  和 MMPs 及 TIMPs 等成分的变化<sup>[4-7]</sup>。Hernandez<sup>[8]</sup> 认为星形胶质细胞作为一种关键细胞参与这一过程, 同时星形胶质细胞被高眼压所激活。Yan 等<sup>[9]</sup> 认为激活的星形胶质细胞产生 MMPs, 作用于 ECM 重塑。TGF- $\beta$ 2 在青光眼患者小梁网、视神经乳头表达增多, 也可作用于星形胶质细胞发生一系列改变<sup>[10]</sup>。而青光眼小梁网、视神经乳头 ECM 的改变可引起视神经轴浆运输障碍, 导致神经营养因子剥夺和 RGCs 的凋亡<sup>[11]</sup>。ECM 重塑与原发开角型青光眼关系密切, 近年来得到越来越多的关注, 现就 ECM 重塑在原发开角型青光眼中的作用做一综述。

### 1 ECM 重塑在小梁网构型中的作用

小梁网是小梁细胞贴附于小梁柱上形成的筛网状结构, 房水通过小梁网孔引流, 房水引流通畅与否直接与网孔大小有关。正常情况下小梁网 ECM 处于不断产生和降解的动态平衡, 维持房水外流的正常阻力, 使眼压保持在一定正常范围内。房水外流阻力主要来自位于小梁最深层的 ECM, 其沉积物 ECM 的成分及含量的改变可影响小梁网眼的大小和房水的流畅系数, 从而影响眼压的变化。原发开角型青光眼的病理学研究发现: 其小梁细胞变性、脱落, 小梁条索增粗、网眼变窄或闭锁, 小梁网邻管区有高密度斑块状物质沉着。原发开角型青光眼患者高眼压的病因尚不明确, 但小梁网 ECM 的过度堆积而阻滞房水外流, 使眼压升高, 这一机制是较为肯定的。因此认为房水外流主要受阻于小梁网, 小梁 ECM 的成分和含量的变化直接影响到小梁网眼的大小进而影响房水外流阻力。

原发开角型青光眼患者房水中发现 TGF- $\beta$ 2 浓度升高, 小梁网最深处 ECM 增加与 TGF- $\beta$ 2 浓度升高有关<sup>[12]</sup>。TGF- $\beta$  影响一个非常复杂的分子内稳定信号系统, 它能刺激或抑制小梁房水外流通道的活性<sup>[13]</sup>。在全身多种疾病中, TGF- $\beta$  信号介导 ECM 分泌病理性增加和堆积、纤维化。体外培养小梁网细胞, 发现其分泌 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2, 表达 TGF- $\beta$  受体<sup>[13]</sup>。原发开角型青光眼 TGF- $\beta$  的高表达可能引起小梁网 ECM 堆积。这一假设得到很多体外实验支持。培养小梁网细胞, TGF- $\beta$ 2 干预后, 可发现大量分子表达, 如胶原 I、III、IV、VI, 层粘连蛋白, 弹性蛋白, 纤连蛋白, 肌纤蛋白, 血小板反应蛋白-1 等, 均属于小梁网 ECM 成分。近期研究表明 TGF- $\beta$ 2 作用于小梁网 ECM 合成由下游结缔组织生长因子 (CTGF) 调节<sup>[14]</sup>。间质细胞, 细胞骨架产生的力量通过以整合素为主的细胞-基质传递给 ECM 纤维部分。高度活化的 TGF- $\beta$  信号通过下游 CTGF 的调节, 导致肌动蛋白细胞骨架和直接相关的 ECM 纤维的增加。在异位过度表达 CTGF 的转基因小鼠研究中发现小鼠眼压升高, 视神经轴突丢失<sup>[14]</sup>。CTGF 过度表达小鼠形成具有原发开角型青光眼特征的动物模型而广泛应用, 小鼠小梁网房水外流通道堆积纤维 ECM, 肌动蛋白收缩性增强。这说明 TGF- $\beta$ /CTGF 介导的通路引起小梁网房水外流通道 ECM 堆积, 从而引起房水外流阻力增加, 使眼压升高。

原发开角型青光眼患者房水外流通道在小梁网最深处显示出独特的结构改变<sup>[15]</sup>。小梁网最深处的小梁网

细胞周围是 ECM 的纤维蛋白形成一个松弛的、不规则的网状结缔组织。纤维状的 ECM 在数量和质量上明显增加, 被称为“*Sheath-derived*”斑块, 其影响筛状神经丛弹性纤维网孔<sup>[16]</sup>。原发性开角型青光眼视神经损伤严重程度与“*Sheath-derived*”斑块在小梁网最深处增加的数量有关, 但“*Sheath-derived*”斑块数量的增加与原发开角型青光眼患者眼压升高水平无关<sup>[16]</sup>。原发开角型青光眼房水外流阻力变化是 ECM 增加的表现。一些前瞻性随机多中心研究提示降低眼压能从结构和功能上延迟甚至阻止青光眼性视神经损伤。

### 2 ECM 重塑在视乳头筛板结构中的作用

眼压升高后, 视乳头筛板的拉伸和变形, 视乳头筛板 ECM 重塑, 使其微环境改变, 导致 RGCs 进行性、不可逆性丢失。当眼压过高时, 引起视乳头慢性的、进行性的变形, 相对应的, 可在临床检查中发现视乳头凹陷<sup>[17]</sup>。眼压升高增加机械压力, 牵拉视神经轴突, 加速视神经轴突变性。眼压进一步升高会引起视神经乳头筛板轴突变形, 与此同时 RGCs 凋亡。其分子机制并未完全明确, 但与神经轴突顺行、逆行运输阻塞剥夺神经营养信号相关。这又与视神经乳头周围 ECM 重塑息息相关。

原发开角型青光眼的视乳头筛板 ECM 发生异常。原发开角型青光眼的筛板与同等年龄正常对照组相比较, 原发开角型青光眼患者筛板有较大面积被弹性纤维占据<sup>[18]</sup>。原发开角型青光眼患者筛板结构发生改变, 弹性纤维在筛板处无序排列, 大量堆积。另外, 视神经纤维周围结缔组织增厚, 胶原 VI 和 IV 也增多。原发开角型青光眼患者筛板 ECM 改变导致神经营养因子剥夺, 而神经营养因子对于神经细胞存活及神经轴突形成有着重要的意义。Hernandez 等<sup>[19]</sup> 观察到用免疫组化法对不同程度的原发开角型青光眼模型视乳头 ECM 研究发现, 晚期原发开角型青光眼 ECM 发生重塑, 主要表现为筛板部 ECM 增多, 主要是 IV 型胶原蛋白和层连接蛋白表达增多, 而弹性纤维减少、断裂。筛板前区后凸, 神经束消失, IV 型胶原纤维填充了大部分空间, 筛板塌陷、重叠、融合。这些弹性成分的改变会影响筛板对压力反应能力, 最终导致视乳头筛板的顺应性降低。同时, Hernandez 还提出视乳头星形胶质细胞和筛板细胞在调节视乳头筛板 ECM 重塑反应和轴突损伤中起主要作用。筛板处的星形胶质细胞被活化, 主要表现为筛板前区星形胶质细胞肥大, 突起变得粗长, 筛板区星形胶质细胞胞体变圆, 突起消失, 这些改变在眼压升高 4wk 后便出现<sup>[20]</sup>。其增加胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 表达和细胞自噬作用。体外培养视神经乳头细胞, 发现筛板细胞为另一类 GFAP 阴性的星形胶质细胞。星形胶质细胞活化还表现为在视乳头前区胶质柱减少并向筛板区神经束迁移, 使星形胶质细胞对神经轴突的支持功能减弱。在原发开角型青光眼初期, 反应性星形胶质细胞试图阻止神经元损伤和促进神经元修复, 而后期活化的胶质细胞对视神经轴突又具有有害作用, 可能是通过机械损伤和/或改变神经元的微环境 ECM 所致<sup>[21]</sup>。反应性星形胶质细胞参与视乳头筛板 ECM 重塑, 导致青光眼视盘的独有特征。TGF- $\beta$  信号也参与视神经乳头 ECM 改变。视神经乳头 ECM 中 TGF- $\beta$ 2 表达增加, 可能是由高眼压引起。

### 3 ECM 重塑在 RGCs 凋亡中的作用

青光眼动物模型实验发现 RGCs 凋亡时, 视网膜 ECM 中的 MMP-9 活性增强, 与视网膜 ECM 中的层粘连蛋白

减少呈平行关系,ECM 发生降解<sup>[2]</sup>。细胞大量分泌蛋白酶(如 MMP-9),ECM 成分如层粘连蛋白降解。层粘连蛋白与细胞整合素相互作用为细胞提供存活信号,层粘连蛋白的减少或缺失会中断细胞-ECM 联系,使细胞更易发生凋亡。视神经损伤 RGCs 凋亡实验模型发现:MMP-9 基因敲除小鼠的 RGCs 丢失减少,是因为限制了层粘连蛋白降解的结果。随后他们又证实 RGCs 凋亡中 MMP-9 表达的上调,层粘连蛋白减少<sup>[22-23]</sup>。高眼压作用引起视网膜细胞,尤其是 RGCs,增加 MMP-9 的分泌,继之,MMP-9 分泌增加引起层粘连蛋白的降解,最终导致 RGCs 凋亡。高眼压导致 RGCs 轴浆的损伤,进而加重了 RGCs 本身的逆行性损伤,同时这又诱导了 MMP-9 的活性增强,进一步又造成了视网膜 ECM 的改变。有研究提出视网膜谷氨酸受体激活上调 MMP-9 表达。上调作用归咎于层粘连蛋白丢失和视网膜变性,还提出各种损害引起谷氨酸调节 MMP-9 的活性,最终导致 RGCs 凋亡<sup>[22]</sup>。

MMP-9 活化的同时,实验发现 TIMP-1 的表达也增多,与眼压变化相当<sup>[2]</sup>。TIMP-1 被认为是 MMPs 的抑制物,尤其是 MMP-9,维持 ECM 的内环境平衡。因此,MMP-9 增加的同时 TIMP-1 也增加,有助于 ECM 内环境的平衡。然而,有研究提出 TIMP-1 有神经保护作用,独立于它抑制 MMP 的功能<sup>[24]</sup>。正常情况下,RGCs 高表达 TIMP-1,但低表达 MMP-9<sup>[10]</sup>。青光眼 RGCs 进行性凋亡与高眼压引起的视网膜 ECM 成分变化相关。MMP-9 活化参与其中,而视网膜 TIMP-1 表达增多,是通过抑制 MMP-9 的抑制从而起抵抗 RGCs 凋亡。

在视网膜水平发现 TGF- $\beta$ 2 表达减少。TGF- $\beta$ 2 是 ECM 的兴奋剂,也是 MMPs 的抑制剂。在视网膜水平,低表达的 TGF- $\beta$ 2 与 MMP-9 活性的增强、层粘连蛋白沉积的减少有着密切的关系。低表达的 TGF- $\beta$ 2 和高表达的 MMPs 与血管细胞凋亡相关。前面提到在视神经乳头水平,因对抗高眼压作用,TGF- $\beta$ 2 表达增加,与 TGF- $\beta$ 2 视网膜低表达共同增加 RGCs 凋亡水平<sup>[2]</sup>。

#### 4 总结

由于对青光眼诊治水平的提高和青光眼视神经损害机制的深入研究,仅使用降眼压的方法治疗青光眼是远远不够的。随着青光眼性视神经损伤机制、视神经保护等方面研究的进展,青光眼视神经保护也越来越受到人们的认可及重视。原发性开角型青光眼中 ECM 重塑和星形胶质细胞的激活是青光眼视神经病变的重要表现。ECM 重塑也成为当下的研究热点。在原发性开角型青光眼中 ECM 重塑可能是由高眼压、缺血等原发损伤所引起的,也可能是 RGCs 及轴突丢失等继发损伤引起的,或者是两者共同引起的局部微环境的变化。其中与青光眼性视神经损伤有关的 TGF- $\beta$ 2、MMP-9、层粘连蛋白、弹性蛋白、TIMP-1 等物质的表达发生了明显的变化,最终导致 RGCs 凋亡,其机制有待进一步的研究。ECM 重塑是 ECM 成分的改变,引起了细胞之间的黏附和改变了 ECM 的特性,引起眼压升高,最终导致 RGCs 及其轴突丢失及进行性、不可逆性加重。因此,深入探讨 ECM 重塑对原发性开角型青光眼的作用,可能为了解原发性开角型青光眼发病机制提供新的研究方向,也可能为临床上改善或控制青光眼视神经病变提供新的治疗前景。

#### 参考文献

1 Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107(2):186-188

2 Li G, Moss SE, Alexander RA, et al. Retinal Ganglion Cell Apoptosis in Glaucoma Is Related to Intraocular Pressure and IOP-Induced Effects on Extracellular Matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):175-182

3 Santos AR, Corredor RG, Obeso BA, et al.  $\beta$ 1 integrin-focal adhesion kinase (FAK) signaling modulates retinal ganglion cell (RGC) survival. *PLoS One* 2012;7(10):e48332

4 Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99(1):137-143

5 Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM, et al. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res* 1997;64(1):85-96

6 Johnson EC, Morrison JC, Farrell S, et al. The effect of chronically elevated intraocular pressure on the rat optic nerve head extracellular matrix. *Exp Eye Res* 1996;62(6):663-674

7 Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF- $\beta$  and wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(1):75-89

8 Hernandez M. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(3):297-321

9 Yan X, Tezel G, Wax MB, et al. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):666-673

10 Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia* 2001;33(3):205-216

11 Panagis L, Zhao X, Ge Y, et al. Gene expression changes in areas of focal loss of retinal ganglion cells in the retina of DBA/2J mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):2024-2034

12 Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF- $\beta$  in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Cell Tissue Res* 2012;347(1):279-290

13 Fuchshofer R, Tamm ER. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res* 2009;88(4):683-688

14 Junglas B, Kuespert S, Seleem AA, et al. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol* 2012;180(6):2386-2403

15 Tektas OY, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res* 2009;88(4):769-775

16 Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, et al. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: Intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Exp Eye Res* 2015;133:112-125

17 Downs JC, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res* 2011;93(2):133-140

18 Pena JD, Netland PA, Vidal I, et al. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Exp Eye Res* 1998;67(5):517-524

19 Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH. Change in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol* 1990;109(2):180-188

20 Hatten ME, Liem RK, Shelanski ML, et al. Astroglia in CNS injury. *Glia* 1991;4(2):233-243

21 Liu B, Neufeld AH. Activation of epidermal growth factor receptor signals induction of nitric oxide synthase-2 in human optic nerve head astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Neurobiol Dis* 2003;13(2):109-123

22 Zhang X, Cheng M, Chintala SK. Kainic acid-mediated upregulation of matrix metalloproteinase-9 promotes retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2374-2383

23 Zhang X, Cheng M, Chintala SK. Optic nerve ligation leads to astrocyte-associated matrix metalloproteinase-9 induction in the mouse retina. *Neurosci Lett* 2004;356(2):140-144

24 Tan HK, Heywood D, Ralph GS, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 inhibits excitotoxic cell death in neurons. *Mol Cell Neurosci* 2003;22(1):98-106