

球结膜微循环变化与眼部疾病的研究现状

吕宏伟¹, 邓慧华^{1*}, 赵莉辉¹, 程世明²

¹崇左市人民医院眼科, 广西 崇左

²广西中医药大学, 广西 南宁

Email: *gdhzhw@163.com

收稿日期: 2020年11月16日; 录用日期: 2020年12月2日; 发布日期: 2020年12月9日

摘要

微循环的变化与组织器官的功能息息相关, 在组织器官发生损害前, 最早表现的就是微循环的变化。通过对眼部球结膜微循环变化情况的观察和研究, 对眼部疾病的发生、发展及预防和治疗具有一定的意义, 本文就目前有关该方面的研究做一综述。

关键词

球结膜微循环, 眼部疾病

Research Status of Bulbar Conjunctiva Microcirculation and Ophthalmopathy

Hongwei Lyu¹, Huihua Deng^{1*}, Lihui Zhao¹, Shiming Cheng²

¹Department of Ophthalmology, The People's Hospital Ophthalmology of Chongzuo, Chongzuo Guangxi

²Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Email: *gdhzhw@163.com

Received: Nov. 16th, 2020; accepted: Dec. 2nd, 2020; published: Dec. 9th, 2020

Abstract

The change of microcirculation is closely related to the function of tissue tube, before tissue and organ damage occurs, the earliest manifestation is the change of microcirculation. Through the observation of the bulbar conjunctival microcirculation changes and research, the development and the prevention and treatment of eye disease have a certain significance, this paper reviews the current research in this field.

*通讯作者。

文章引用: 吕宏伟, 邓慧华, 赵莉辉, 程世明. 球结膜微循环变化与眼部疾病的研究现状[J]. 眼科学, 2020, 9(4): 280-285. DOI: 10.12677/hjo.2020.94040

Keywords

Bulbar Conjunctiva Microcirculation, Eye Disease

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微循环是指微动脉和微静脉之间的血液循环,是血液与组织细胞进行物质交换的场所。正常情况下,微循环的血流量与组织器官的代谢水平相适应,以保证各组织器官的血液灌流量而提供能量。如果微循环发生障碍,将会直接影响各器官的生理功能[1]。视网膜血管与球结膜微血管,同属终末血管系统,均来源于眼动脉,营养球结膜和视网膜的小动脉都为眼动脉的末梢枝,球结膜微循环的改变与视网膜血管改变一致,故可以把球结膜微循环的改变作为视网膜微循环的参考[2]。不同的眼部疾病其相关的微循环变化特点,通过观察球结膜微循环变化特点从而为相关疾病的预防控制提供帮助。

2. 对球结膜微循环的认识

微循环既是循环系统的末梢,又是器官的组成部分,器官的功能变化,必然会有微循环的变化。眼的球结膜微循环可以反映出全身性病变的情况,对局部的表现,也可从球结膜的微循环中得知属于反应性或损害性,以及其损害程度。近些年来国家已把眼部微循环变化情况纳入了部分慢性病管理的范畴。

球结膜微循环的表现,既可研究全身性病变,也可为各种相关的科研提供旁证。如全身性用药一般是依靠间接手段获得资料,若从球结膜微循环观察,则可直接了解到其不同阶段的微细变化。正因如此,对微循环的认识与研究逐步深入。

球结膜微循环的有关血管:1、结膜血管系统,分布在角膜缘外2~3 mm环带以外区域,且位于表浅部位主要为结膜后动脉与结膜后静脉。自鼻侧上下方周边来的血管,粗细两枝伴行,粗的为结膜后静脉,细的为结膜后动脉。向角膜方向分段分枝,末梢形成毛细血管,其与周围毛细管吻合,形成毛细血管网。结膜后动脉来自睑板动脉弓,其又分别来自睑内外侧动脉。结膜后静脉回流入睑内外侧静脉,进而入内眦静脉与面前静脉。

2、睫状血管系统,干枝分布在角膜缘外2~3 mm环带以外,末梢分散在球结膜范围的任何部位。除其末梢结膜前动静脉位置较浅表外,其它多位于深层,主干为睫状前动脉与睫状前静脉。睫状前动脉在未进入巩膜前分出末梢小枝,向角膜缘延伸分布,此即结膜前动脉。当受刺激或发炎,该部血管充血,称睫状充血。自角膜缘回流之微血管为结膜前静脉,显微镜下常见终末之毛细血管,微血管血流流向角膜缘,此乃结膜前静脉之回返枝。

3、房水静脉,基本属于睫状血管系统,因其有它的特殊表现,常被列入特殊位置。房水静脉并非一成不变,有的时而全房水时而半房水,或时而全血流,时而全房水,这与汇合之血管位置、眼球活动,以及某些病变影响有关。

4、毛细血管,分为微动脉或称小动脉、毛细血管前微动脉、动脉毛细血管、前毛细血管、真毛细血管或称动静脉通道、后毛细血管、静脉毛细血管、毛细血管后微静脉、微静脉。毛细血管为血液循环的最末端,也是最重要的部分,其终末之间相互联系,均为毛细血管,所构成的毛细血管网形成一个特别

区域。

在裂隙灯显微镜下可从毛细血管弯曲、囊状扩张、微动脉瘤、动脉变细、出血点、红细胞聚集、血铁质或类脂质沉着、球结膜水肿以及血流等方面将其病变的轻重,分层次加以标记,检查结果综合比较,便可了解病变的程度[3]。由于球结膜微循环与视网膜微循环变化具有一致性,故球结膜微循环变化也作为视网膜微循环变化的参考[2]。

3. 高度近视眼的微循环血流灌注

视网膜、脉络膜的血流检测对于研究其生理功能及病理变化具有重要意义[4]。高度近视眼眼环微循环障碍可能是导致视网膜、脉络膜萎缩等病理改变的重要原因。高度近视眼常伴随眼底进行性退行性变性其病理特征为视网膜、脉络膜变性萎缩,并可引起黄斑部囊样变性、黄斑裂孔、视网膜脱离、视网膜下新生血管形成及脉络膜出血等多种并发症,很可能是视网膜和脉络膜循环障碍所致。

以前研究眼微循环的血液动力学改变多应用彩色多普勒成像技[5]。孙斌等[6]运用彩色多普勒成像技术,发现后睫状动脉及视网膜中央动脉的血流速度均降低。Michelson 等[7]通过对特定区域的测量了解视网膜及视盘的血流情况,研究眼部疾病的微循环变化,对揭示病变的机制及治疗的选择具有重要价值。有研究表明眼微循环的血液动力学与血管内的血流速度、血管阻力、血管内压力有密切关系[8]。

随着 CT 机软件技术的运用,且 CT 灌注成像能够反映组织、器官血流动力学变化[9],脑血管病和肿瘤的 CT 灌注成像逐渐成为目前研究的热点[10]。通过 CT 灌注研究高度近视眼和正视眼血流动力学变化,测量同一时间进入眼球的动脉血流和静脉回流灌注的流量。眼球静脉回流量表示同一时间通过眼微循环的血流值,而二者之间的差值可以认为并未同一时间参与眼微循环,差值越大,说明进入眼球微循环血流量越少,视网膜灌注越低。结果发现高度近视眼的视网膜和脉络膜存在微循环障碍,这些障碍主要表现为血管弹性下降、血管阻力增加及管腔闭塞等,其原因可能是当眼环灌注压一定时,微循环阻力越大,进入微循环灌注越少,引起这些微循环障碍的具体原因尚未明了。不过,之前曾有研究表明眼球屈光度与眼环 CT 灌注 BV 值呈负相关,随近视屈光度数增加,眼环 CT 灌注 BV 值减少,说明该区域血管的大小、多少和毛细血管开放数量是影响微循环变化的重要原因之一[11]。

总之微循环障碍将引起视网膜和脉络膜缺血缺氧,导致视网膜和脉络膜萎缩及其他严重并发症的发生,严重损害高度近视眼患者的视功能。

4. 糖尿病的球结膜微循环变化

高血糖及其引起的生化异常可直接引起微血管基底膜增厚,是引起糖尿病微循环障碍的重要原因。山梨醇途径和非酶糖基化途径,也参与了糖尿病微循环障碍的发生发展,促使周细胞 DNA 合成降低,增殖活力下降,最后死亡,因而严重影响组织局部的血液灌流,而导致微循环障碍[12]。周细胞丧失又致微血管张力受损、扩张,进而导致微血管瘤的产生[13];蛋白非酶糖基化终产物可与蛋白质呈不可逆共价交联,即使高血糖纠正后,糖尿病组织内的蛋白非酶糖基化终产物也不会恢复正常,且随血管壁寿命而继续堆积,进一步引起血管结构改变和功能障碍[14]。这一生化改变,有助于我们对中晚期微血管病变不可逆的理解。此外,生长激素、胰岛素样生长因子也参与了后期增殖性微血管病变发展。

文献报告[15],糖尿病微循环变化首先是局部血流量增加和高灌注状态,继之小动脉收缩、小静脉变窄及管壁损伤、血管硬化。

血液流变学改变的原因主要是与内皮细胞和血小板功能异常有关。内皮细胞功能异常主要表现在:
① VWF 因子(Von Willebrand)合成增加; ② 组织纤溶酶原激活物活性降低或纤溶酶原激活物活性增高,致纤溶活性降低; ③ PGI₂ 合成减少,对血小板聚集的抑制作用减弱。ET 释放增多,则可促进血小板聚

集。血小板功能异常,则血小板黏附性和聚集性增强,主要表现为:①血小板对ADP、胶原、花生四稀酸、凝血酶等诱聚剂的敏感性增强;②血浆 β 血小板球蛋白、血小板第4因子(PF4)水平升高,血小板被激活;③TXA₂合成增加,促进血小板聚集和血栓形成[16]。

糖尿病球结膜微循环主要表现为睫状前动脉迂曲怒张或微血管瘤,以双眼颞侧为好发部位。糖尿病患者球结膜微循环障碍的出现与病程有关,其改变早于眼底变化[17]。糖尿病无视网膜病变者球结膜微循环多表现为轻、中度障碍,伴有视网膜病变者以重度障碍为多见。球结膜位于眼球的前部,血管走行表浅,是研究糖尿病微循环障碍的良好“观察窗”;发生早、观察方便、无检测损伤、通过此项指标的动态观察,可以了解微血管病变的严重程度,对疾病的早期诊断、早期治疗及病情监护或预后判定提供重要依据。

5. 原发性开角型青光眼球结膜微循环改变与视野损害

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)最主要的病理改变就是视神经功能损害,发生原因是多因素的,其公认的发病机理有两种学说,即血管学说和机械压迫学说。

尽管眼压作为一种基本的视功能损害因素,但并不是唯一的因素,尚存在诸多的危险因素,如:年龄、种族、血液流变学异常,糖尿病、高血压、眼内低灌注压等等[18]。这些危险因素可能是单独或间接的导致微循环改变,影响灌注致视功能障碍。由于球结膜微循环可以直接而直观地反应全身微循环的血流动态,认识疾病的发病机理,判断与疾病的关系[19]。通过对POAG球结膜微循环的研究发现,微循环血流障碍和微动脉变窄两项具有显著性差异;视野的改变与微循环血流障碍和微动脉变窄两项因素有明显的相关性。

6. 视网膜色素变性的球结膜微循环观察

视网膜色素变性是一组进行性遗传性眼病,广泛地损害感光细胞和色素上皮功能。临床上以暗适应下降,周边视野逐渐向心性缩窄,视力日渐减退为特点,并伴有特征性的眼底RPE异常。本病的确切病因及发病机理尚无定论。作者通过对73例RP患者的球结膜微循环进行了观察,并与33例正常人进行了对照分析,发现RP患者在球结膜微循环方面有血流减慢,RCB集聚等改变。由于绝大多数RP患者存在着眼底血管的普遍变细硬化,从而使局部的营养、代谢及血运发生障碍,可促进或加剧组织的变性,成为RP病变加重的重要原因。近年来,有学者认为微循环可以参与很多病理过程,可能是某些疾病的原始应答“器官”或“原发部位”[20];球结膜微血管病变是变性性血管疾病的早期征兆。临床上和血管学及大动脉硬化症的尸解常显示出球结膜的微血管病变与视网膜的微血管改变是一致的[21]。

通过观测球结膜微循环可以间接反映视网膜微循环的状态。RP是一种伴有血管改变的变性性、遗传性疾病。由于视网膜与球结膜微血管在解剖生理上的关系,二者就构成了一种特殊的联系,即通过球结膜微循环的观察可以了解视网膜的微循环状态。由于球结膜微血管病变可以在一定程度上反映视网膜微循环状态,因此,可将球结膜微循环改变作为视网膜微循环改变的一个较好的参照系统。

将患者依不同病程和不同病情进行比较,结果显示RP患者除了视网膜血管硬化变细外,球结膜微循环也发生了一些改变。RP患者的球结膜微循环改变程度有随病程增长和病情进展而加重的倾向。微循环障碍是本病病程发展过程中一个不容忽视的原因;有助于阐明眼与全身的关系,为综合治疗提供依据;可作为指导治疗、判断预后、评价疗效的一个良好的参考指标。

7. 视网膜静脉阻塞与球结膜微循环的关系

作者对40例(80只眼)RVO患者及30例(60只眼)正常人球结膜微循环进行了检查、对比,重点观察浅层微血管,即结膜后动静脉的分支。从球结膜微血管的改变来了解全身及眼底微血管的变化,结果发

现正常人眼球结膜微循环正常占 55%，异常占 45%，其中以毛细血管弯曲、血柱不匀、血流缓慢、囊状扩张为主要改变，且以 40 岁以上老年人较多。正常人出现这些改变主要与老年性动脉硬化有关。患病组球结膜微循环改变占 76.2%，以毛细血管弯曲最多，其次为血流缓慢、血柱不匀等。患病组毛细血管弯曲、血流缓慢、血柱不匀、红细胞聚集发生率远高于对照组，两者有非常显著差异($P < 0.01$)。

通过球结膜微循环检查，直接而清晰地观察到 RVO 病人较正常人的血液流态缓慢、毛细血管弯曲、血柱不匀及红细胞聚集性增高，从而更进一步证实了血管病变、血液粘度与流态和改变是 RVO 的主要病因。

8. 白内障球结膜微血管的电镜观察

球结膜微血管是观测血液微循环的良好部位，Foster 等[22]认为单纯白内障球结膜微血管的组织形态和电镜检查改变不大。但作者利用电镜对 6 例白内障患者球结膜毛细血管的超微结构进行观察几乎都有改变。

陈良君等[23]研究发现，球结膜微循环的活体观察发现，老年性白内障球结膜微循环有异常改变，并与晶体混浊程度、全身疾病的轻重呈正相关关系。通过对 6 例白内障病人球结膜微血管的电镜观察结果证明，球结膜微血管内皮细胞、基底膜、周细胞、管腔都有不同程度的变化。根据变化的性质、程度、恢复的可能性等，6 例球结膜微血管的电镜改变可以分为三类：1) 代偿反应性增强改变：微丝、微管十分发达、核周深凹、突入管腔内、内皮细胞突起穿越基底膜、白细胞穿壁；2) 可恢复性退变：线粒体退变、核质周边浓集、胞浆出现空泡、基底膜分层、弥散、小量出血；3) 严重不可恢复性改变：核质固缩、腔内红细胞融合、血红蛋白溢出弥散、管壁断裂、腔内充满退变、裂解结构、并通过断裂处出至基底膜外。由于上述变化并非同时出现在一位病人的球结膜，其变化的病理生理基础不同，临床意义有差别，应该区别考虑。

9. 颈性眼病综合征与球结膜微循环的关系

经过对 51 例 102 只眼颈性眼病综合症患者的球结膜微循环进行了细致的观察，观察内容：1、血流改变：血流速度发生改变。2、血管形态改变：1) 血管宽窄不一失去正常由粗到细的树枝状分枝，呈纤曲状，严重者可呈螺旋状、腊肠状，2) 毛细血管瘤，3) 微循环静脉扩张、纤曲。结果发现：颈性眼病综合症患者球结膜微循环有改变的占 78.4%，对照组球结膜微循环异常的占 23%。两者比较有显著性差异($P < 0.01$)。

上述结果表明：颈性眼病综合征是一种以脑部、眼部微循环改变为主的疾病。如对颈部病变处施以适当的手法治疗的解除对血管、神经的压迫后，可看到颈性眼病综合症病人的症状往往立即改善，球结膜微循环障碍也明显减轻或恢复正常，也可间接地说明颈部改变和眼部症状及球结膜微循环之间的关系。

颈性眼病综合症的球结膜微循环改变明显，其它组织器官或多或少都有不同程度的微循环改变，而且微循环改变的程度和病程的长短呈正比，即病程越长，微循环改变越明显。

10. 原发性高血压患者球结膜微循环的观察

陈少华利用裂隙灯数码相机对 88 例 176 只正常眼及 70 例 140 只原发性高血压患者眼的球结膜上微循环的血管宽窄不一和毛细血管瘤微进行观察。结果：原发性高血压组阳性率为 94.3%，老年血压正常对照组阳性率为 19.3%，青壮年血压正常对照组阳性率为 15.5%。高血压组和正常血压的两个对照组相比较，差别十分显著，而两个正常血压对照组之间的差异不显著。用毛细血管瘤及血管宽窄做为指标，较为容易反映球结膜微循环的阳性体征。

观察结果说明，这是一种很好的切入点，比较容易实施。观察结果表明，原发性高血压患者的的球

结膜微循环有血管不均和毛细血管瘤，发生率极高。

11. 展望

微循环是指微动脉、微静脉和毛细血管间的微血管循环和淋巴循环，是循环系统的中心环节，是物质交换的重要场所，研究证实球结膜微循环已被用于多种眼科相关疾病及全身性疾病的评估和诊治上。目前已有一部分关于球结膜微循环与眼病疾病研究的报导，但在有关近视方面的研究报导却较少。

近视主要表现在睫状肌对晶状体屈光度的调节功能的下降与眼轴的增长，随着近视的发展，眼轴的增长及视网膜、脉络膜萎缩成为主要。由于视网膜微循环和球结膜微循环血管为同源血管，球结膜微循环与视网膜微循环变化具有一致性。研究证实高度近视眼的视网膜和脉络膜存在微循环障碍，有望利用球结膜微循环易于观察、清晰度高、视野宽、无损伤、无痛苦等优点，通过对球结膜微循环变化的观察、研究，为近视的发生、发展进行预测和防控提供新的诊断依据。

参考文献

- [1] 程敏, 叶小弟, 缪云萍, 等. 珍珠明目滴眼液改善兔眼球结膜微循环的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(8): 856-859.
- [2] 汪晓芬. 视网膜色素变性的球结膜微循环观察[J]. 眼科新进展, 1992, 12(1): 1-2.
- [3] 程世明, 汪国英, 曹盛春, 等. 放射性工作人员球结膜微循环改变初步报告[J]. 眼外伤与职业眼病杂志, 1995, 17(2): 99-100.
- [4] 李凤鸣. 眼科全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 2573-2580.
- [5] 郭庆东, 赵芹芳. 鼻内镜下开放筛漏斗中鼻道泪囊开窗术[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(14): 664-665.
- [6] 孙斌, 成霄黎, 陈武, 等. 高度近视眼血流动力学检测[J]. 中华眼底病杂志, 1998, 12(4): 255-256.
- [7] Michelson, G. and Schmauss, B. (1995) Two Dimensional Mapping of the Perfusion of the Retina and Optic Nerve Head. *British Journal of Ophthalmology*, **79**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.12.1126>
- [8] 霍豫星. 糖尿病视网膜病变视网膜血流动力学变化的超声观察[J]. 眼科新进展, 2007, 27(9): 689-690.
- [9] 赵光明, 韩丹. CT灌注成像的临床应用及前景[J]. 国外医学临床放射学分册, 2004, 27(2): 121-124.
- [10] 刘银红, 陈涓, 刘芳, 等. 缺血性脑卒中急性期 CT灌注成像与临床的相关性[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(7): 418-420.
- [11] 武正清, 郑海军, 周海军, 等. 高度近视眼 16 层螺旋 CT灌注成像研究[J]. 眼科学报, 2007, 23(3): 181-185.
- [12] 张惠蓉. 眼微循环及其相关疾病[M]. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学出版社, 1993: 159.
- [13] 田牛, 李向红. 临床微循环手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 35.
- [14] Brownlee, M., et al. (1988) Advanced Products of Nonenzymatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Vascular Disease. *Diabetes/Metabolism Reviews*, **5**, 437-451. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610040503>
- [15] 钟学礼. 临床糖尿病学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1989: 104.
- [16] 杨柳, 孟瑞华. 糖尿病的球结膜微循环[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2003, 11(4): 53-55.
- [17] Browless, M. (1989) The Role of Non-Enzymatic Glucosulation in the Pathogenesis of Diabetic Angiopathy. In: Drazini, B., et al., Eds., *Molecular and Cellular Biology of Diabetes Mellitus: Complication of Diabetes Mellitus*, Alan R. Liss Inc., New York, 9.
- [18] 刘杏文. 原发性开角型青光眼血液流变学改变及其对视功能的影响[J]. 中国实用眼科杂志, 1996, 14(3): 141-142.
- [19] 张惠蓉. 眼微循环及其相关疾病[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 15-18.
- [20] Wells, R. (1973) *The Microcirculation in Clinical Medicine*, PI-3. Academic, New York.
- [21] Elliott, F.A., et al. (1977) Conjunctival Microangiopathy: An Early Sign of Degenerative Vascular Disease? *The American Journal of Medicine*, **63**, 208-214. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90234-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90234-0)
- [22] Foster, C.S., Rice, B.A. and Dutt, J.E. (1991) Immunopathology of Atopic Kerato-Conjunctivitis. *Ophthalmology*, **98**, 1190-1196. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(91\)32154-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32154-7)
- [23] 陈良君, 王国恩, 于晓莉, 等. 老年性白内障与球结膜微循环[J]. 中西医结合眼科杂志, 1996, 14(3): 136-137.