

## 布鲁赫膜在近视发生与发展中的机制研究

李周越, 杨晓<sup>△</sup>

眼科学国家重点实验室 中山大学中山眼科中心(广州 510060)

**【摘要】** 近视是一个正视化失代偿后眼球壁重构、眼轴不断增长的过程,但在这个过程中,眼底结构特征性变化之间的因果关系尚不明确。脉络膜位于视网膜和巩膜之间,在与近视相关的信息传递过程中起着承上启下的作用,其在近视眼中的作用是近几年研究的热点。动物实验发现,形觉剥夺引起的脉络膜厚度变化可能与其血管灌注情况有关,但近视化过程中引起脉络膜的血管灌注发生改变的启动机制仍需探讨。布鲁赫膜(Bruch's membrane)是一种位于脉络膜前的具有良好舒缩能力的弹性膜组织。在近视化过程中,布鲁赫膜的合成或生物力学发生区域性的变化,可能是最早引起脉络膜厚度与血流变化的结构基础。本文以脉络膜厚度作为切入点做一综述,着重探讨布鲁赫膜在近视发生与发展过程中的作用机制,进一步深化对脉络膜厚度变化机制的理解,为开发新的近视治疗靶点提供理论依据。

**【关键词】** 近视 脉络膜 布鲁赫膜 机制 儿童

**Mechanism of Bruch's Membrane in the Occurrence and Development of Myopia** LI Zhou-yue, YANG Xiao<sup>△</sup>. State Key Laboratory of Ophthalmology and Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: Yangx\_zoc@163.com

**【Abstract】** Myopia is a process of ocular wall remodeling along with axial elongation after emmetropia decompensation, but the causal relationship among the changes taking place in ocular fundus structures during this process is not clear. The choroid, which lies between the retina and the sclera, plays an important role in the transmission of information related to myopia. The role of choroid in myopia is a hot research topic at present. Findings from animal experiments showed that form deprivation-induced changes in choroidal thickness may be related to the vascular perfusion, but the triggering mechanism of choroidal perfusion changes during the process of myopia still needs to be further explored. Bruch's membrane is an elastic membrane located in the front of the choroid with good contractile properties. In the process of myopia, regional changes of the synthesis or biomechanics of Bruch's membrane may have formed the earliest structural basis of changes in choroidal thickness and blood flow. Taking choroidal thickness as a starting point, this paper focuses on the role and mechanism of Bruch's membrane in the occurrence and development of myopia, which may further deepen our understanding of the mechanism of changes in choroidal thickness, and provide a theoretical basis for the development of new therapeutic targets for myopia.

**【Key words】** Myopia Choroid Bruch's membrane Mechanism Children

近视的发病率逐年增长,已成为全球重大的公共卫生问题。近视,尤其是高度近视,不仅影响患者的视觉质量,还会增加开角型青光眼、视网膜脱离和黄斑变性等一系列不可逆致盲眼病的患病风险<sup>[1]</sup>。根据国家卫生健康委公布的最新数据显示,2020年我国儿童青少年总体近视率为52.7%,其中6岁儿童为14.3%,小学生为35.6%,初中生为71.1%,高中生为80.5%。Meta分析结果预测,到2050年,全球将有50%以上人口存在近视,其中20%将发展为高度近视<sup>[2]</sup>。近二十年,药物和光学干预技术的进步可帮助部分青少年延缓近视的发展速度,然而其治疗效果参差不齐,且并不能完全扼制住近视的进程,低龄儿童未来发展为高度近视的风险仍很高。归根结底,近视的具体发病机理不明确,缺少针对性的防控手段,揭示其发

病机制的关键环节是目前亟待解决的科学问题。

### 1 轴性近视相关的脉络膜机制值得深入探讨

正视化指随着年龄的增长,眼球屈光力伴随眼轴增长逐渐下降的过程。在正视化的过程中,当角膜和晶体的屈光力改变不能代偿眼轴增长时,即发生近视。随着近视的进展,眼轴过度增长,脉络膜厚度减少,视网膜萎缩,巩膜组织重构变薄<sup>[3]</sup>,后极部发生扩张,严重者可出现后巩膜葡萄肿、脉络膜新生血管、漆裂纹等并发症<sup>[4]</sup>。在儿童青少年,持续的眼球壁组织重塑有助于屈光状态的改变,但在近视的发生、发展过程中,眼球内部原有的平衡状态被打破,眼球壁的各层组织结构可发生病理性改变。在这个过程中,眼轴增长、脉络膜厚度减少、巩膜重构变薄及其他眼球结构的特征性改变之间的因果关系尚

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: Yangx\_zoc@163.com

不明确。

脉络膜在近视发病过程中的作用机制是近几年研究者关注的热点问题之一。临床研究发现,近视人群的脉络膜厚度比正视人群更薄,且主要发生在后极部<sup>[5-6]</sup>。光学离焦是动物近视造模的经典方法<sup>[7]</sup>。小鸡和哺乳动物实验发现,光学离焦信号不仅影响眼球的发育,对脉络膜厚度也有显著的影响。近视性离焦信号在减缓眼轴增长的同时往往伴有脉络膜厚度的增加;相反,远视性离焦信号在促进眼轴增长的同时可导致脉络膜持续变薄<sup>[8-10]</sup>。根据我们的前期研究,角膜塑形镜(OK镜)与低浓度阿托品作为现有近视防控的主要干预手段,在延缓近视进展的同时可诱导儿童脉络膜厚度的可逆性增加,且OK镜诱发脉络膜厚度的短期变化与其近视干预效果存在显著相关性(标准偏回归系数 = -0.581,  $P = 0.001$ )<sup>[11-13]</sup>。由此可见,脉络膜厚度变化与近视的自然病程及近视的光学干预效果均有密切关系,明确光学信号引起脉络膜厚度变化的机制亟待解决。

儿童近视化过程中,巩膜重塑变薄是近视不断进展的重要因素之一。无论是近视眼人群还是实验诱导的动物近视眼模型,均可观察到后极部巩膜结构的重塑变薄,并被认为是导致轴性近视改变的结构基础<sup>[14-15]</sup>。然而,巩膜重塑变薄不能解释脉络膜变薄的临床现象,因为,如果在近视的发病过程中,由于巩膜的重构变薄牵引眼球内部组织往外扩张,那么脉络膜厚度应该随之增加,与实际观察的结果相反。此外,根据光学仪器的定义,眼轴增长最直观的结果是角膜前表面到布鲁赫膜距离的增加,但近视化过程中,布鲁赫膜形态改变与脉络膜厚度减少及巩膜重塑变薄的内在联系尚不清楚。

## 2 布鲁赫膜可能是影响脉络膜厚度的重要结构

布鲁赫膜是位于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞与脉络膜毛细血管之间的薄层弹性膜组织,前部与锯齿缘相连,后部紧紧附着在视盘边缘,为单层RPE细胞提供附着点,是构成视网膜外屏障的重要成分<sup>[16]</sup>。布鲁赫膜从内向外主要由5层结构组成:①RPE细胞基底膜;②内胶原纤维层;③弹性纤维层;④外胶原纤维层;⑤脉络膜毛细血管基底膜。布鲁赫膜与脉络膜毛细血管层粘连紧密,很难通过物理手段分离,既往学者用布鲁赫膜和脉络膜复合体(BMCC)研究布鲁赫膜的生物力学性能<sup>[17-18]</sup>。弹性模量是生物力学的重要指标之一,主要用于衡量组织的弹性能力。根据文献报道,眼球壁的组成成分中,BMCC的弹性模量最强

(1.6 ~ 2.4 MPa)<sup>[19]</sup>,约为巩膜的2 ~ 10倍(0.2 ~ 0.5 MPa)<sup>[20]</sup>,角膜的3 ~ 24倍(0.1 ~ 0.5 MPa)<sup>[21]</sup>,而视网膜、RPE层和脉络膜的弹性模量很小(0.004 ~ 0.011 MPa)<sup>[22-23]</sup>。此外,布鲁赫膜能承受80 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)的眼内压力而不破裂<sup>[19]</sup>。由此可见,布鲁赫膜是一种具有良好弹性和延展能力的膜组织,其生物力学功能和结构的完整性不仅为RPE和光感受器细胞提供支撑和稳定的微环境,而且是沟通脉络膜和视网膜的桥梁。

脉络膜位于巩膜与布鲁赫膜之间,具有昼夜节律性,在不同时段,脉络膜厚度和眼轴长度是动态变化的。研究发现,光学离焦信号可显著改变脉络膜厚度和眼轴长度的昼夜节律<sup>[24]</sup>。此外,在光学离焦信号的诱导下,脉络膜厚度和眼轴长度可在短时间内发生显著变化,而且该变化是可逆的<sup>[25]</sup>。我们前期研究发现,OK镜诱导脉络膜增厚也是可逆的,在停戴OK镜1个月后,脉络膜厚度即恢复至戴镜前水平。巩膜组织韧度较高而弹性低,短时间内产生变形的能力较小,而且巩膜的重塑变形是不可逆的。因此,脉络膜厚度的节律性和可逆性变化的直观结果是布鲁赫膜位置的前后移动。

根据布鲁赫膜的生物力学研究结果,布鲁赫膜是维持眼球内部形状和结构稳定的关键组织。根据力学原理,弹性组织受力牵引时,会产生一个回弹的反作用力,当两个力的作用相等时,弹性组织停止产生位移,即相同的拉力下,弹性能力越好,产生的位移越小。我们推测,布鲁赫膜在各种向内的力与向外的力的作用下达到平衡状态。向外的力主要包括眼球内压力及脉络膜变薄时产生的向外的牵引力,向内的力主要包括布鲁赫膜的弹性回缩力及脉络膜增厚时向内产生的顶压力。生理状态下,布鲁赫膜受眼内压力与脉络膜向内作用力的共同影响,向外呈弧形隆起,处于一个弹性回缩的状态。在近视,特别是高度近视的状态下,由于脉络膜变薄或者组织代谢的变化导致自身弹性回缩力下降,布鲁赫膜受到向外为主的作用力的牵引,逐渐往外移动,甚至破裂<sup>[26-27]</sup>。虽然目前脉络膜厚度及其血流灌注的作用机理尚不清楚,但可以明确的是,在各种危险因素的刺激下,脉络膜血流灌注减少,会引起脉络膜产生变薄的趋势,进而对布鲁赫膜产生向外为主的牵引力,布鲁赫膜弹性能力越好,其产生的位移越小,抵抗脉络膜变薄的作用也越大。

因此,基于布鲁赫膜生物力学特点和既往研究结果,除了脉络膜自身结构的影响外,布鲁赫膜可能是影响脉络膜厚度可逆性变化的另一重要因素,即眼内压力-布鲁赫膜张力-脉络膜血管灌注压处于一个动态平衡状态,而脉络膜厚度的变化与该平衡状态被打破有关。在这个过

程中,布鲁赫膜的弹性能力直接影响其收缩回弹的幅度,进而影响脉络膜厚度的变化情况,使得布鲁赫膜的弹性能力和脉络膜的血管灌注相互影响,共同参与脉络膜厚度的调节。

### 3 布鲁赫膜与近视发病的内在联系

近视眼中,RPE细胞分布与布鲁赫膜并非完全重叠。根据布鲁赫膜和RPE细胞的排列情况,视盘边缘由内向外可分为 $\gamma$ 区(无布鲁赫膜)、 $\beta$ 区(只有Bruch's)、 $\alpha$ 区(布鲁赫膜和不规则RPE细胞)。研究发现,黄斑中心到视盘的距离与眼轴长度呈正相关,随着眼轴的增长, $\gamma$ 区的宽度可逐渐变大<sup>[25,28]</sup>。眼轴长度大于26.5 mm的眼球,不仅视盘的形状发生改变,布鲁赫膜缺损的发生概率也相应增加,这些改变往往出现在 $\gamma$ 区扩大之后<sup>[26-27,29]</sup>。当眼轴长度超过28 mm时,黄斑部出现布鲁赫膜破损的眼球,其视盘的开口面积较布鲁赫膜完整的眼球小<sup>[27,30]</sup>。上述研究提示,近视化过程中,布鲁赫膜发生扩张,以视盘为中心受到牵拉,到一定程度后可发生破裂,作为弹性膜组织,布鲁赫膜的弹性能力越强,眼底结构被牵拉变形的程度越小,而随着布鲁赫膜的弹性逐渐减小,其减少脉络膜变薄和视盘变形的缓冲能力也随着下降,形成恶性循环。

光感受器细胞、RPE细胞和布鲁赫膜是一个不可分割的复合体,布鲁赫膜作为弹性膜组织和视网膜外屏障的重要组成部分,不仅为光感受器细胞和RPE细胞提供良好的支撑,并为其微环境的维持提供重要的保障,而RPE细胞是合成布鲁赫膜成分的主要来源。光学信号是诱发屈光发育的必要因素,研究发现,锥、杆细胞营养不良或激光损伤RPE细胞后可诱发近视的发生。在豚鼠离焦诱导性近视模型中,视网膜内核层及RPE细胞的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的RNA水平上调<sup>[31]</sup>,EGF可促进离体RPE细胞的增殖,从而增加布鲁赫膜成分的合成。双调节蛋白是EGF家族的一员,玻璃体腔注射双调节蛋白可促进幼年豚鼠的眼轴增长,而玻璃体腔注射双调节蛋白抗体可抑制豚鼠离焦诱导性近视模型的眼轴增长<sup>[31]</sup>。此外,在近视发展过程中,出现周边视网膜变薄和RPE细胞密度下降,也提示布鲁赫膜的合成增加。由此可见,布鲁赫膜在近视的发生、发展中具有重要作用,明确在该过程中布鲁赫膜显微结构的变化及相关通路具有重要意义,但目前这方面的报道甚少。

### 4 总结和展望

综上所述,近视的发生与发展过程中,眼底形态的变

化是布鲁赫膜弹性能力、脉络膜厚度及巩膜结构变化综合作用的结果。目前许多证据已明确脉络膜厚度与近视的自然进程及干预效果均具有密切关系,但近视化过程中,脉络膜厚度变化的调控机制及下游信号通路仍不够清晰。巩膜的重构变薄被认为是轴性近视变化的结构基础,但尚不能为近视化过程中脉络膜变薄的机制提供合理的解释。布鲁赫膜位于脉络膜内边界,是眼底弹性能力最好的膜性组织,是决定眼球内部形态的关键结构。从布鲁赫膜的视角出发,可在一定程度上解释近视化过程中眼底特征性改变的临床现象及脉络膜厚度变化的调控机制。我们有理由相信,布鲁赫膜在近视的发病过程中具有重要的作用,其具体作用机制仍有待探究,潜在的下游通路也值得进一步挖掘。

目前关于布鲁赫膜在近视中机理研究的报道尚少,未来的研究仍有巨大挑战:①本文中提出的许多观点仍是理论推测,尚需进一步验证;②布鲁赫膜是位于脉络膜前非常薄的膜性组织,与脉络膜毛细血管黏附紧密,通过物理学手段对其进行合理的解剖学分离仍具有挑战性;③由于其特殊的解剖结构特点,目前检测布鲁赫膜生物力学的设备种类尚少,而且价格昂贵,相关的基础研究仍难得到大力开展。然而,布鲁赫膜在近视中作用机理研究的价值空间是巨大的:①探究脉络膜厚度变化过程中,布鲁赫膜生物力学与脉络膜血流灌注的关系,可进一步明确布鲁赫膜的脉络膜调控机制,加深我们对近视的认识;②明确布鲁赫膜在近视发生与发展过程中的作用机制,可为目前近视干预手段治疗效果的参差不齐提供一定的解释,并有望为近视治疗提供新的靶点。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] MORGAN I G, OHNO-MATSUI K, SAW S M. Myopia. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1739-1748.
- [2] HOLDEN B A, FRICKE T R, WILSON D A, *et al*. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042.
- [3] JAGADEESH D, PHILIP K, FEDTKE C, *et al*. Posterior segment conditions associated with myopia and high myopia. *Clin Exp Optom*, 2020, 103(6): 756-765.
- [4] GUO X, XIAO O, CHEN Y, *et al*. Three-dimensional eye shape, myopic maculopathy, and visual acuity: The Zhongshan Ophthalmic Center-Brien Holden Vision Institute high myopia cohort study. *Ophthalmology*, 2017, 124(5): 679-687.
- [5] WEI W B, XU L, JONAS J B, *et al*. Subfoveal choroidal thickness: The Beijing eye study. *Ophthalmology*, 2013, 120(1): 175-180.

- [6] PHASUKKIJWATANA N, THAWEERATTANASILP W, LAOTAWEEUNGSAWAT S, *et al.* Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of the choroid in Thai population. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(9): 947–953.
- [7] CHOH V, LEW M Y, NADEL M W, *et al.* Effects of interchanging hyperopic defocus and form deprivation stimuli in normal and optic nerve-sectioned chicks. *Vision Res*, 2006, 46(6/7): 1070–1079.
- [8] NICKLA D L, JORDAN K, YANG J, *et al.* Brief hyperopic defocus or form deprivation have varying effects on eye growth and ocular rhythms depending on the time-of-day of exposure. *Exp Eye Res*, 2017, 161: 132–142.
- [9] LEUBE A, KOSTIAL S, ALEX OCHAKOVSKI G, *et al.* Symmetric visual response to positive and negative induced spherical defocus under monochromatic light conditions. *Vision Res*, 2018, 143: 52–57.
- [10] NICKLA D L. The phase relationships between the diurnal rhythms in axial length and choroidal thickness and the association with ocular growth rate in chicks. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 2006, 192(4): 399–407.
- [11] LI Z, CUI D, HU Y, *et al.* Choroidal thickness and axial length changes in myopic children treated with orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*, 2017, 40(6): 417–423.
- [12] LI Z, HU Y, CUI D, *et al.* Change in subfoveal choroidal thickness secondary to orthokeratology and its cessation: A predictor for the change in axial length. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3): e454–e459[2021-05-08]. <https://doi.org/10.1111/aos.13866>.
- [13] WU H, CHEN W, ZHAO F, *et al.* Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(30): E7091–E71002[021-05-08]. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721443115>.
- [14] METLAPALLY R, WILDSOET C F. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134: 241–248.
- [15] OLSEN T W, AABERG S Y, GEROSKI D H, *et al.* Human sclera: Thickness and surface area. *Am J Ophthalmol*, 1998, 125(2): 237–241.
- [16] FRIBERG T R, LACE J W. A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exp Eye Res*, 1988, 47(3): 429–436.
- [17] UGARTE M, HUSSAIN A A, MARSHALL J. An experimental study of the elastic properties of the human Bruch's membrane-choroid complex: Relevance to ageing. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(5): 621–626.
- [18] PIERSCIONEK B K, ASEJCZYK-WIDLICKA M, SCHACHAR R A. The effect of changing intraocular pressure on the corneal and scleral curvatures in the fresh porcine eye. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(6): 801–803.
- [19] WANG X, TEOH C, CHAN A, *et al.* Biomechanical properties of Bruch's membrane-choroid complex and their influence on optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7): 2808–2817.
- [20] KO M W, LEUNG L K, LAM D C, *et al.* Characterization of corneal tangent modulus *in vivo*. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(4): e263–e269[2021-05-08]. <https://doi.org/10.1111/aos.12066>.
- [21] WORTHINGTON K S, WILEY L A, BARTLETT A M, *et al.* Mechanical properties of murine and porcine ocular tissues in compression. *Exp Eye Res*, 2014, 121: 194–199.
- [22] WHITCOMB J E, BARNETT V A, OLSEN T W, *et al.* *Ex vivo* porcine iris stiffening due to drug stimulation. *Exp Eye Res*, 2009, 89(4): 456–461.
- [23] CHAKRABORTY R, READ S A, COLLINS M J. Hyperopic defocus and diurnal changes in human choroid and axial length. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(11): 1187–1198.
- [24] CHAKRABORTY R, READ S A, COLLINS M J. Monocular myopic defocus and daily changes in axial length and choroidal thickness of human eyes. *Exp Eye Res*, 2012, 103: 47–54.
- [25] FAN Y Y, JONAS J B, WANG Y X, *et al.* Horizontal and vertical optic disc rotation. The Beijing eye study. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0175749[2021-05-08]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175749>.
- [26] OHNO-MATSUI K, JONAS J B, SPAIDE R F. Macular Bruch membrane holes in highly myopic patchy chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2016, 166: 22–28.
- [27] JONAS J B, OHNO-MATSUI K, SPAIDE R F, *et al.* Macular Bruch's membrane defects and axial length: Association with gamma zone and delta zone in peripapillary region. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 1295–1302.
- [28] GUO Y, LIU L J, TANG P, *et al.* Optic disc-fovea distance and myopia progression in school children: The Beijing children eye study. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(5): e606–e613[2021-05-08]. <https://doi.org/10.1111/aos.13728>.
- [29] JONAS J B, FANG Y, WEBER P, *et al.* Parapapillary gamma and delta zones in high myopia. *Retina*, 2018, 38(5): 931–938.
- [30] ZHANG Q, XU L, WEI W B, *et al.* Size and shape of Bruch's membrane opening in relationship to axial length, gamma zone, and macular Bruch's membrane defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(7): 2591–2598.
- [31] DONG L, SHI X H, KANG Y K, *et al.* Amphiregulin and ocular axial length. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3): e460–e470[2021-05-08]. <https://doi.org/10.1111/aos.14080>.

(2021-07-29收稿, 2021-10-09修回)

编辑 余琳