

急性高眼压引起的视网膜功能改变及结构损伤研究进展

徐琼 赵明威

【摘要】 急性眼压升高是视力损伤的重要危险因素。目前高眼压动物模型已证明眼压升高可引起视网膜结构与功能由内向外逐层损伤。急性高眼压主要通过机械压迫和导致的微循环缺血引起细胞微环境改变,最终诱导视网膜神经节细胞凋亡。不同眼压梯度及持续时间对视功能和组织结构的损伤程度不同,但具体量化指标尚无结论。现主要对急性高眼压对视功能与结构影响的研究进展进行综述。

【关键词】 高眼压; 视功能改变; 结构损伤

Retinal function change and structural damage induced by acute intraocular pressure elevation

Xu Qiong, Zhao Mingwei. Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, Key Laboratory of Vision Loss and Restoration, Ministry of Education, Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Zhao Mingwei, Email: zhaomingwei@medmail.com.cn

【Abstract】 Acute intraocular pressure (IOP) elevation is one of the key conditions responsible for visual dysfunction. Several animal models have demonstrated that elevated IOP gradually induces retinal structure and function damage from the inside to the outside. Mechanical compression and ischemia contribute to the alteration of the cellular microenvironment, which eventually cause the apoptosis of retinal ganglion cells. Different levels and duration of IOP result in different degrees of functional and structural damage. This article reviews the progress in current research about the influence of acute IOP elevation on visual function and structure.

【Key words】 Ocular hypertension; Visual function change; Structure damage

急性高眼压是致盲的重要原因,许多眼病例如急性闭角型青光眼、新生血管性青光眼、眼外伤、玻璃体视网膜手术等都可能引起急性眼压升高。急性高眼压时,由于短时间内发生眼内组织机械压迫及微循环障碍,组织结构上表现为视乳头形态改变、视神经轴浆运输受阻、视网膜神经节细胞凋亡以及视网膜各层相关组织的损伤,视功能上也将出现相对应损伤。临床上,关注的重点是探索导致不可逆视功能损伤时,眼压升高的程度及持续的时间,其结论将直接决定临床救治时机及手段。本综述从视网膜组织形态学和视网膜功能两方面探讨急性眼压升高时,不同 IOP 梯度下,不同持续时间下患眼的视功能损害情况及组织结构、形态学规律。

1 急性高眼压的视网膜功能改变

1.1 视功能的电生理反映指标

与病理性高眼压相关的视功能主要表现在视力、视野和视觉电生理反应 3 个方面,前两者是主观的视功能检测手段,而视觉电生理学检查是通过视觉系统的生物电活动检测

视觉功能,是一种客观性检查方法,适用于动物高眼压模型及婴幼儿的视功能评估^[1]。而且,在高眼压损伤初期,如果损伤较轻、持续时间较短,可能仅出现视觉电生理的改变,而并无视力及视野的变化^[2]。

视觉电生理检查包括 ERG、眼电图(electrooculogram, EOG)和 VEP。①EOG 主要反映视网膜色素上皮和光感受器的功能。②VEP 是由大脑皮层枕区对视刺激发生的一簇电信息,主要反映了从视网膜神经节细胞到视中枢的生物电活动,根据刺激条件的不同,又可分为闪光 VEP(flashVEP, FVEP)、图形 VEP(pattern VEP, PVEP)和多焦 VEP(multifocal VEP, mfVEP),在高眼压的研究中,与 FVEP 相比, PVEP 的意义较大, PVEP 主要代表中心 20° 以内视野的功能,影响中央视野的疾病用 PVEP 检测较敏感,主要由 N75、P100、N145 3 个波组成^[3];而 mfVEP 能同时记录 60 个部位的视诱发电位,其记录波形呈 PNP 形,包括 P1(正相波)、N(正相波)和 P2(负相波),可为青光眼视野缺损提供客观依据,而且与标准视野计的检查结果相对应^[4]。③ERG 分 3 种:闪光 ERG (FERG),主要反映视网膜的外层细胞功能,由早感受电位、a 波、b 波、c 波和 d 波组成,其中 a 波反映光感受器细胞电生理活动,b 波反映双极细胞和 müller 细胞,ERG 的 b 波后可以记录到一个慢的负相电位,称为明适应负反应 (photopic

DOI:10.3760/ema.j.issn.1674-845X.2014.12.015

作者单位:100044 视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室 视觉损伤与修复教育部重点实验室 北京大学人民医院眼科

通信作者:赵明威,Email:zhaomingwei@medmail.com.cn

negative response, PhNR), PhNR 可能起源于视网膜节细胞^[5]; 图形 ERG (PERG), PERG 是应用光栅、棋盘格或其他图形刺激视网膜所诱发的后极部视网膜的生物电反应。PERG 主要起源于视网膜神经节细胞, 临床常用的是 P50 和 N95, N95 起源于节细胞, P50 可能起源于节细胞胞体或远离胞体的结构^[6]。眼压升高时, 会出现 PERG 振幅降低, 潜伏期延长^[7]。多焦 ERG (mfERG) 主要用于检测视网膜各部位的功能, 可以分别对一阶核反应和二阶核反应进行分析, 一阶反应主要反映视网膜外层细胞的功能, 尤其是双极细胞; 二阶反应主要反映视网膜内层细胞功能^[8]。

1.2 视功能随眼压递增由内向外逐层损伤

Bui 等^[9]对大鼠急性眼压模型不同梯度眼压的视功能损害进行了详细探索, 他以 10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 为 1 组, 设置了 10~100 mmHg 10 组大鼠, 进行明视和暗视 ERG 检测, 结果显示 ERG 的相应指标改变与眼内压等级对应: ① 23 mmHg 左右, 在组织形态学出现改变之前, 大鼠视网膜内层和外层的功能已受损。② 眼内压 30~40 mmHg 时, 暗适应阈值反应 (scotopic threshold response, STR) 和 b 波的潜伏期延长, 提示神经节细胞层受累, 信号传导途径受到影响, 导致外层颗粒细胞层 (双极细胞, müller 细胞等) 反应延迟。③ 暗适应阈值负反应 (negative STR, nSTR) (主要代表内核层功能^[10]) 和明适应震荡电位 (Ops 产生于视网膜无长突细胞或内颗粒层的轴突^[10]) 的振幅对眼内压升高最敏感, 它们在眼内压达到 50 mmHg 时, 发生异常, 而视网膜周围的反映指标 (亮适应 P2、P3 相) 此时仍是正常的。④ 眼内压 50~60 mmHg 时, nSTR 和亮适应 OPs 的振幅下降 50% (重要波形的波幅下降超过 50%, 即可认为是不可逆的损伤; 50% 以内, 表明此损伤可逆^[10])。⑤ 暗适应 P2, OPs 和亮适应阈值正反应 (photopic STR, pSTR) 具有中等敏感度, 眼内压在 61~66 mmHg 时, 振幅下降 50%; 暗适应 a 波 (反映外层感光细胞功能^[10]) 是最不敏感的部分, 眼压达 71 mmHg 时, 才下降 50%。IOP 越高, ERG 振幅下降程度越大, 达到 90 mmHg 时, ERG b 波振幅完全消失^[11]。另一研究^[12]也得到了类似结果, 小鼠急性高血压模型眼压逐级升高至 80 mmHg, pSTR 在 41 mmHg 振幅下降 50%, nSTR 在 45 mmHg 时振幅下降 50%, pSTR 比 b 波、OPs、a 波均敏感。

综合以上得出结论, 随着眼压升高, 视功能损伤逐渐从视网膜内层向外层发展; 眼内压升高至 30~50 mmHg, 即引起视网膜神经节细胞功能变化, 相应指标振幅下降、潜伏期延长; 眼压递增, ERG 振幅下降随之加重; IOP 达到 71 mmHg 开始出现外层组织不可逆性损伤。

1.3 微循环障碍导致高血压视功能损伤

为探究高血压通过何种机制导致视网膜功能损害, 深入研究代表内层视网膜缺血变化的 FERG b 波消失时可观察到眼底血管断流, 视网膜缺血, 眼底红色反光消失^[13]。Grozdanic 等^[13]将大鼠眼压升高至 110 mmHg, 持续 60 min 构建缺血性视网膜病变模型, 通过组织学分析可见视网膜全层缺血改变。Zhao 等^[14]在 IOP 维持恒定的情况下, 应用短暂缺血脉冲诱导大鼠视网膜灌注障碍, 结果发现当 IOP 恒定时, 缺血脉冲可导致 ERG 及 VEP 相关指标改变, 与 IOP 升高时

改变一致; 诱导大鼠缺血耐受后, 上述检测指标不再发生变化^[15]。

综合以上研究得出结论, IOP 高于眼内灌注压时, 将通过阻断眼内微循环造成视网膜功能、结构改变, 尽快恢复血供或诱导缺血耐受可保护视功能与结构。

1.4 导致视功能不可逆损伤的高眼压程度及持续时间

眼压越高, 持续时间越长, 视功能受损程度越重, 已经毋庸置疑, 损伤程度是否能由眼压与时间变量共同定性分析, 成为目前临床关注的问题。有研究报道^[16], 在临床的眼底神经纤维层及杯盘比检查中, 长时间高 IOP 持续作用, 才能引起神经纤维层进展性损伤, 而 IOP 急剧升高, 持续短时间, 对视网膜厚度、RNFL 厚度以及轴浆运输阻滞影响很小, 局限在视神经乳头周围 800 μm 范围内, 对临床影响不大, 损伤呈可逆性。之前 Bui 等^[11]认为 90 mmHg 不可逆损伤时间临界值为 45~60 min 之间, 其他报道认为 50 mmHg IOP 120 min 内损伤可逆^[17]。

以上数据结果显示眼压极高, 持续短时间, 可能不足以引起重大损伤; 眼压稍高于正常值, 持续时间足够长, 亦可造成不可逆损伤。目前部分研究证实, 高血压对视网膜功能影响的 2 个主要相关因素是眼压升高程度和持续时间, 将两者统筹研究, 即 ΔIOP 整合参数 (即 $\text{IOP} \times \text{持续时间}$) 具有更优相关性^[18-19], 目前研究认为存在与视功能不可逆损伤相关的 IOP 整合阈值, 但目前尚不能明确定量。

1.5 降低眼压后视功能的恢复速率

已有临床统计^[20]证实, 急性 IOP 升高后, 降低 IOP 可使视功能相应检测指标改善, 不同组织恢复能力不同, ERG a 波恢复速率明显高于 b 波^[9], 即同等 IOP 水平, 外层视网膜组织受损伤较轻, 恢复较快。

He 等^[21]结果显示, 眼压越高, nSTR 恢复速率越慢, 50% 恢复时间 70 mmHg 组为 33.1 min, 明显长于 50 mmHg 组的 21.7 min。在 IOP 70 mmHg 时, 持续时间与恢复时间呈线性关系, 15 min 组恢复时间为 16.7 min, 30 min 对应 33.1 min, 60 min 对应 63.2 min。

Kong 等^[22]在使用 50 mmHg 急性高血压脉冲持续 30 min 后 1 周时, 通过电生理检查小鼠视网膜功能恢复情况, 结果显示 pSTR ($-30\% \pm 6\%$, $P < 0.001$) 和 OP ($-27\% \pm 2\%$, $P < 0.001$) 振幅依旧降低, 而其他组分已经恢复如初。研究者得出结论, 50 mmHg \times 30 min 眼压升高将导致小鼠内层视网膜功能不可逆损伤。

Bui 等进行了更高眼压组大鼠模型研究^[23], 发现急性眼压升高至 70 mmHg 持续 105 min, 4 周后除 a 波外, ERG 各组分振幅下降均未完全恢复; 80 mmHg 组, ERG 显示 b 波, OP, STR 仅有极少程度恢复, a 波例外, 恢复大于 50%; 100 mmHg 组, ERG 各组分均未恢复。

综合分析, 可逆性急性高血压视功能损伤的恢复速率也与 ΔIOP 整合参数相关, IOP 整合参数越高, 视功能恢复耗时越长, 恢复速率越慢, 超过一定阈值, 视网膜功能将出现不可逆损伤。除此以外, 研究还发现临床患者眼压虽已处于相对低眼压, 但视神经损伤仍然进展, 研究者认为除眼压升高外, 此类患者可能存在更为复杂的病理机制, 如眼压波动

等^[24],因此区别对待不同青光眼类型,识别高危青光眼患者,调控眼压降至个体化的目标眼压(目标眼压是指能使视野不再恶化致影响患者生活质量,依据患者病情的轻重动态设定的一个范围,目前尚缺乏可用于临床确定目标眼压范围的既定准则),并避免其他不良致病因素,才能更好地监控和更积极地治疗^[25]。例如,Anoyama 等^[26]建议正常眼压性青光眼(NTG)患者目标眼压应低于基线至少 20%,或者低于 10 mmHg。

2 急性高眼压导致的视网膜、视神经结构改变

2.1 急性高眼压对人类视网膜、视神经结构的损伤

2.1.1 急性高眼压对视网膜神经节细胞的损伤 急性高眼压的病理生理关键因素是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC),高眼压时,机体处在异常状态,RGCs 会发生一系列复杂的变化,如轴浆运输障碍、神经营养因子缺乏、毒性神经营养因子产生、内在或外在凋亡信号的激活、线粒体功能障碍、兴奋性损伤、氧化应激、神经胶质细胞反应异常、突触连接不良等,最终凋亡、数量减少^[27]。

2.1.2 急性高眼压对轴浆运输的影响 相关研究显示 RGC 的损伤区域分布与 RGC 轴突路径相匹配,与血管走行路径没有明确相关性,血管变化并不影响损伤,在眼压升高过程中,轴突损伤先于 RGC 胞体凋亡^[28]。Dai 等^[29]研究也证明 RGC 轴浆运输在青光眼早期即发生改变,它依赖 ATP 能量,星形胶质细胞和 Müller 胶质细胞在筛板处为轴浆运输供能,而且 RGC 轴突通过筛板后,不再高度聚集成束,提示轴突最初损伤发生在筛板,视神经乳头(ocular nerve head, ONH)是损伤的关键部位。高眼压作用后,ONH 形态发生变化,神经节细胞轴索丢失,盘沿神经组织减少,可见颞上和颞下方盘沿变窄,初期各方向宽度均匀,当局部神经组织减少变薄就会形成切迹,当缺损扩展到达视乳头边缘时,该区盘沿完全消失,视网膜血管经此处则呈屈膝状。除此以外,高眼压的机械压迫作用,将会扩大视乳头凹陷,并因此影响血管走行,如血管向鼻侧移位、血管呈屈膝状、环形血管暴露等。甚至还会出现视乳头出血与周围萎缩^[30]。

2.1.3 急性高眼压对视网膜神经纤维层的损伤 视网膜神经纤维层(Retinal nerve fiber layer, RNFL)缺损或厚度变薄,视网膜神经纤维层局限性萎缩多发生于视野缺损以前,平均在 1.5 年以前^[31]。RNFL 缺损主要表现为上、下弓形纤维束中有暗淡的裂隙,可较窄,常为多条,使神经纤维层萎缩呈“耙”形或“梳发”样,较宽的呈楔形,亦可有弥漫萎缩^[32-33]。

2.2 急性高眼压动物模型的视网膜、视神经结构损伤

2.2.1 视网膜、视神经结构随眼压递增逐层损伤 骆荣江等^[34]制作了 3 不同组眼压水平的急性高眼压模型,眼压升高 20~30 mmHg, 30~40 mmHg, 40~50 mmHg, 分为 2 期, 15 d 和 25 d 取眼球进行组织学检查,结果显示第 15 天 RGC 密度显著下降, RNFL 轻微变薄。25 d 取材者, RGCs 多数崩解消失、视网膜各层次均显著变薄,其中以 RGCs 密度和 RNFL 厚度改变最为显著,减少率分别为 74.3%和 61.9%,其他依次为视网膜内层 42.4%、视网膜神经上皮全层 35.0%,视网膜外层改变最不明显(24.2%)。3 个眼压升高程度不同的实验组间 RNFL 厚度值差异有显著性,眼压越高, RNFL 厚度越薄,而且

RNFL 厚度变化与 RGCs 密度减少值具有线性相关性。

骆荣江等得出结论,高眼压对视网膜的损害过程依次为 RGCs、RNFL、视网膜内层,视网膜外层,实验终末时,全层萎缩变薄、部分实验眼 RNFL、节细胞层、内核层甚至外核层细胞完全消失。他认为这以一顺序可以用“神经营养假说”解释视网膜各层对于高眼压的不同易感性:高眼压首先阻碍轴浆流运转,进而影响了脑源性神经营养因子流向 RGC,导致其凋亡;之后,内核层细胞可能因失去与靶细胞 RGC 的联系而死亡;同理,外核层最终也受损。RNFL 厚度改变稍迟于 RGCs 密度的变化,但两者具有线性相关性, RNFL 在眼压高于 40 mmHg 时,可在 15 d 内发生改变,眼压低于 40 mmHg,需持续更长时间才发生明显改变, RNFL 厚度能基本反映 RGC 密度变化。

根据以上研究结论,临床上可以通过 OCT 检查 RNFL 厚度,视野及电生理等检查视网膜功能综合、无创地得出视网膜组织损害程度,如 RGC 丢失程度^[35-36]。

2.2.2 机械压迫轴浆运输导致视网膜、视神经结构改变 在相关人类研究中已发现, RGC 的损伤区域分布与 RGC 轴突路径相匹配,提示高眼压通过压迫轴突的轴浆运输影响 RGC 功能的可能。

Anderson 等^[37]的实验证实了急性 IOP 升高会压迫筛板后凸,而且,高 IOP 还会沿着视神经轴突的轴浆形成压力梯度,并在 ONH 处阻滞轴浆循环, Dai 等^[29]认为是通过压力传感引起胶质细胞能量代谢异常,从而导致轴浆运输功能不足而被阻断。而 Sigal 等^[38]通过生物力学程序测定得出 IOP 升高会直接影响 ONH 的应变与应力,认为高 IOP 通过机械压迫直接影响 ONH 及此处通过的视神经轴浆运输营养物质,最终引起 RGC 功能衰退、变性、凋亡。

2.2.3 微循环障碍导致视网膜、视神经结构改变 之前的研究显示,急性高眼压高于眼内灌注压后,会通过阻断眼内微循环造成视网膜功能损伤,为从解剖学角度证实这个理论, Quigley 等^[39]将大鼠的眼内压急速升高到低于灌注压 25 mmHg, 视网膜神经纤维层(NFL)厚度减少了 38%,眼内压与灌注压一致时,减少 74%,当升高到血压值时,减少 83%。他认为后两者 IOP 升高是通过阻断血流,致脑供给神经营养因子(BDNF)向神经节细胞的逆向运输被阻断,而导致了 RGCs 的凋亡, RNFL 厚度大幅减低。

以上研究结论,与之前发现 RGC 凋亡细胞沿神经轴索分布并不矛盾,当眼压达到眼内灌注压之前,高眼压主要通过机械压迫轴浆运输导致 RGC 凋亡,当眼压高于眼内灌注压后,主要通过阻断微循环导致眼内结构损伤,但凋亡 RGC 是否沿血管分布有待进一步研究确证。Kerr 等^[40]发现大鼠单侧眼 120 mmHg×60 min 后,眼底呈现缺血改变,缺血供后 4、8、24 h 可观察到视网膜内层,包括 RGC 层、RNFL、视网膜星形胶质细胞、Müller 细胞及血管内皮细胞内连接素 43(connexin43, Cx43)表达升高, RGC 数量下降;而对侧无缺血眼,在 4 h、8 h、24 h 时 Cx43 也出现一定程度表达上调,且 RGC 数量下降。研究者认为 Cx43 经过微循环,可能影响细胞缝隙连接通讯及化学信号通路,介导炎症反应及调控血管通透性诱导神经细胞程序性凋亡。

2.2.4 导致视网膜、神经结构不可逆损伤的高眼压程度和持续时间阈值 Abbott 等^[6]证明大鼠急性眼压升高 50 mmHg×8 h 导致的轴浆运输障碍,在 1 到 2 周时可以恢复,神经纤维层厚度及 RGC 数量改变在 6 周时可以恢复,3 周内可以观察到神经纤维层的一过性紊乱。目前研究认为 Δ IOP 整合参数超过一定范围,才会导致不可逆的视网膜、神经结构改变,与前文所述急性高眼压视功能不可逆损伤表现一致。

探究原因,小鼠高眼压模型显示,IOP 的升高导致了视神经乳头的轴浆改变,以及细胞外基质的各类胶质细胞反应,视网膜神经节细胞神经营养蛋白反应以及形态表现均发生了改变,即便有了明显和充足的眼压控制,上述改变无法完全逆转,RGCs 最终将凋亡^[18,39]。

高眼压峰值及时间未达到不可逆阈值时,及时降眼压,眼内损伤可逐渐恢复。眼压峰值及持续时间超过阈值后,损伤不可恢复。此外,更是有相当一部分实验者认为,眼压的波动比单纯眼压升高所造成的视网膜损伤更加严重^[39,42]。

3 讨论及展望

在急性眼压升高动物模型中,不同高眼压梯度,会导致不同的组织结构和功能改变,目前研究结果主要反映 30~50 mmHg 的眼压会导致视神经节细胞内部结构改变,最终导致细胞崩解凋亡,神经节细胞层功能也相应丧失。轴浆运输也在 40~50 mmHg 时,受到阻滞,ONH 压迫变形。眼压继续升高,IOP>50 mmHg 时,结构和功能均表现更大范围由内向外逐层进展的视网膜损伤。当 IOP 升高至眼内灌注压时,眼内微循环障碍,眼内结构和功能急剧紊乱。根据 Chauhan 的理论,高眼压的持续时间与眼压升高幅度作为整合参数 Δ IOP 共同决定视网膜功能、结构损伤程度,总结目前研究结果,当 Δ IOP 不超过 24 000 mmHg·min 尚不会造成不可逆损伤。此外,眼压的波动比单纯高眼压造成的视网膜损伤更严重。

但很多问题仍有待探讨,是否眼压值不同,持续时间不同,而 IOP 整合参数相同,最终造成的视功能损伤程度一致?不同 Δ IOP 值与视力的量化对应关系如何?以上动物实验的发现是否可以类推至临床患者?是否可以指导解决目前临床关注的热点问题:急性高眼压患者来就诊后,降眼压方式如何选择,药物保守治疗还是手术干预?保守治疗效果不佳时,手术时机如何把握?怎样才能在不过度治疗的原则下,及时最大程度地挽救患者视功能?

综上所述,临床患者的视功能损伤程度与眼压程度、持续时间正相关,眼压越高,持续时间越长,视功能破坏越大,治疗预后越差。但是,还必须明确急性眼压升高程度及持续时间与对应的视功能指标的量化关系,才能具体指导临床医疗工作。而实际上,人类的视功能受众多因素影响,如年龄、基础视力水平、心理社会因素等,只有在尽量控制外界可控干扰因素的情况下,才能确定 Δ IOP 整合参数与视功能的定量关系,这一关系的确立,将为临床高眼压患者救治时机及治疗手段选择提供相对客观的参考标准,目前,尚有待进一步临床研究。现在可以确定的是,临床急性高眼压患者,唯有尽早就诊,合理治疗,才可能及时控制眼压,在未造成不

可逆的视网膜、神经结构、功能损伤前,最大程度挽救视力。

参考文献:

- [1] Turalba AV, Grosskreutz C. A review of current technology used in evaluating visual function in glaucoma [J]. *Semin Ophthalmol*, 2010, 25:309-316.
- [2] Poloschek CM, Bach M. Electrophysiological examination methods in glaucoma diagnostics[J]. *Ophthalmologe*, 2012, 109:358-363.
- [3] Fortune B, Burgoyne CF, Cull GA, et al. Structural and functional abnormalities of retinal ganglion cells measured in vivo at the onset of optic nerve head surface change in experimental glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53:3939-3950.
- [4] De Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R, et al. Clinical use of multifocal visual-evoked potentials in a glaucoma practice: a prospective study[J]. *Doc Ophthalmol*, 2012, 125:1-9.
- [5] Tamada K, Machida S, Oikawa T, et al. Correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and local loss of retinal neurons in glaucoma[J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35:155-164.
- [6] Bowd C, Vizzeri G, Tafreshi A, et al. Diagnostic accuracy of pattern electroretinogram optimized for glaucoma detection[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116:437-443.
- [7] Bach M, Ramharter-Sereinig A. Pattern electroretinogram to detect glaucoma: comparing the PERGLA and the PERG ratio protocols[J]. *Doc Ophthalmol*, 2013, 127:227-238.
- [8] Chan HH, Ng YF, Chu PH. Applications of the multifocal electroretinogram in the detection of glaucoma[J]. *Clin Exp Optom*, 2011, 94:247-258.
- [9] Bui BV, Edmunds B, Cioffi GA, et al. The gradient of retinal functional changes during acute intraocular pressure elevation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46:202-213.
- [10] Marmor MF, Brigell MG, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical electrooculography (2010 update)[J]. *Doc Ophthalmol*, 2011, 122:1-7.
- [11] Bui BV, He Z, Vingrys AJ, et al. Using the electroretinogram to understand how intraocular pressure elevation affects the rat retina[J]. *J Ophthalmol*, 2013, 2013:262-467.
- [12] Kong YX, Crowston JG, Vingrys AJ, et al. Functional changes in the retina during and after acute intraocular pressure elevation in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50:5732-5740.
- [13] Grozdanic SD, Sakaguchi DS, Kwon YH, et al. Functional characterization of retina and optic nerve after acute ocular ischemia in rats[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:2597-2605.
- [14] Zhao Y, Yu B, Xiang YH, et al. Changes in retinal morphology, electroretinogram and visual behavior after transient global ischemia in adult rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e65555.
- [15] Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, et al. Ischemic tolerance protects the rat retina from glaucomatous damage[J]. *PLoS One*, 2011, 6:e23763.
- [16] Medeiros FA. Evaluating the optic nerve for glaucomatous progression [M]//The glaucoma book. New York: Springer, 2010: 203-207.
- [17] Fortune B, Choe TE, Reynaud J, et al. Deformation of the rodent optic nerve head and peripapillary structures during acute intraocular pressure elevation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52:6651-6661.
- [18] Morrison JC, Johnson EC, Cepurna W, et al. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage[J]. *Prog Retin*

- Eye Res, 2005, 24: 217-240.
- [19] Morrison JC, Johnson E, Cepurna WO. Rat models for glaucoma research[J]. Prog Brain Res, 2008, 173: 285-301.
- [20] 熊鲲, 黄菊芳, 童建斌, 等. 急性大鼠眼高压诱导的不同缺血/再灌内层视网膜的变化[J]. 解剖学杂志, 2005, 28: 46-49.
- [21] He Z, Bui BV, Vingrys AJ. The rate of functional recovery from acute IOP elevation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47: 4872-4880.
- [22] Kong YX, Crowston JG, Vingrys AJ, et al. Functional changes in the retina during and after acute intraocular pressure elevation in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50: 5732-5740.
- [23] Bui BV, Batcha AH, Fletcher E, et al. Relationship between the magnitude of intraocular pressure during an episode of acute elevation and retinal damage four weeks later in rats[J]. PLoS One, 2013, 8: e70513.
- [24] Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure: modulation as treatment for glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152: 340-344.
- [25] Gessesse GW, Damji KF. Advanced glaucoma: management pearls[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2013, 20: 131-141.
- [26] Aoyama A, Ishida K, Sawada A, et al. Target intraocular pressure for stability of visual field loss progression in normal-tension glaucoma[J]. Jpn J Ophthalmol, 2010, 54: 117-123.
- [27] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31: 152-181.
- [28] Salinas-Navarro M, Alarcon-Martinez L, Valiente-Soriano FJ, et al. Ocular hypertension impairs optic nerve axonal transport leading to progressive retinal ganglion cell degeneration[J]. Exp Eye Res, 2010, 90: 168-183.
- [29] Dai C, Khaw PT, Yin ZQ, et al. Structural basis of glaucoma: the fortified astrocytes of the optic nerve head are the target of raised intraocular pressure[J]. Glia, 2012, 60: 13-28.
- [30] Nickells RW, Howell GR, Soto I, et al. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 153-179.
- [31] Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, et al. Linking structure and function in glaucoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29: 249-271.
- [32] Vidal-Sanz M, Salinas-Navarro M, Nadal-Nicolas FM, et al. Understanding glaucomatous damage: anatomical and functional data from ocular hypertensive rodent retinas[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31: 1-27.
- [33] Liu X, Li M, Zhong YM, et al. Damage patterns of retinal nerve fiber layer in acute and chronic intraocular pressure elevation in primary angle closure glaucoma[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 3: 152-157.
- [34] 骆荣江, 葛坚. 兔眼视网膜各组织对高血压不同易损性的研究[J]. 中华眼科杂志, 2001, 37: 302-306.
- [35] Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma[J]. Ophthalmology, 2009, 116: 1125-1133.
- [36] Medeiros FA, Zangwill LM, Anderson DR, et al. Estimating the rate of retinal ganglion cell loss in glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 2012, 154: 814-824.
- [37] Anderson DR, Cynader MS. Glaucomatous optic nerve cupping as an optic neuropathy[J]. Clin Neurosci, 1997, 4: 274-278.
- [38] Sigal IA. An applet to estimate the IOP-induced stress and strain within the optic nerve head[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52: 5497-5506.
- [39] Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41: 3460-3466.
- [40] Kerr NM, Johnson CS, Zhang J, et al. High pressure-induced retinal ischaemia reperfusion causes upregulation of gap junction protein connexin43 prior to retinal ganglion cell loss[J]. Exp Neurol, 2012, 234: 144-152.
- [41] Abbott CJ, Choe TE, Lusardi TA, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness and axonal transport 1 and 2 weeks after 8 hours of acute intraocular pressure elevation in rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55: 674-687.
- [42] Quaranta L, Katsanos A, Russo A, et al. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma[J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58: 26-41.

(收稿日期: 2014-04-10)

(本文编辑: 毛文明)

·读者·作者·编者·

关于谨防诈骗的声明

近期有其他杂志编辑部反映,部分人以编辑部的名义向作者收取版面费定金。另外,在百度搜索《中华眼视光学与视觉科学杂志》时,会搜索出加急代发之类的网站,请大家切勿相信。本刊编辑部在此郑重声明,本刊不会向作者收取任何所谓的版面费定金、发表加急费、审稿费。

当收到版面费通知时,请认准我们的官方邮箱:zhysgx@vip.126.com(即论文修改过程中的联系邮箱),官方网站:www.cjovs.com,联系电话:0577-86699366,收款银行账户名称:眼视光学杂志;账号:1203219009064015156;开户银行:浙江省温州市工商银行城南支行。

本刊编辑部