

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.10

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.10>

导读：“眼科研究新动态”是由中山大学中山眼科中心《眼科学报》新媒体团队打造的栏目，内容为中国学者近期发表的高影响成果内容介绍，与读者分享国内研究者最新眼科研究动态。

眼科研究新动态——2020年10月&11月学术速览

《眼科学报》新媒体团队

(中山大学中山眼科中心，《眼科学报》编辑部，广州 510060)

1 SARS-CoV-2 受体 ACE2 在人结膜组织中表达，尤其在患病结膜组织中表达水平更高

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院完成1项研究^[1]，采集68例受试者结膜组织，其中62个样本来自不同类型结膜病患者，6例来自眼外伤患者作为健康对照。研究结果发现：ACE2在人结膜组织中表达，尤其是在患病的结膜组织中表达水平更高。根据先前报道的新冠肺炎患者临床特征，结合本研究结果，表明新冠肺炎很可能通过结膜传播，而结膜通常暴露在外部环境中，因此在新冠肺炎发病期间，结膜病患者更应该提高眼保护意识。

2 伏格特 - 小柳 - 原田综合征患者单核细胞基因图谱及自身免疫

中山大学中山眼科中心迟玮教授作为通讯作者，胡友金教授、胡译心、肖玉华作为共同第一作者完成此项研究^[2]。研究纳入11例初发的急性双侧伏格特-小柳-原田(Vogt-Koyanagi-Harada, VKH)综合征患者以及6位健康人作为对照，采集两组人群外周血单个核细胞，磁珠分选单核细胞，采用单细胞RNA测序法对11 259个正常人类单核细胞和15 606个VKH患者的单核细胞进行单细胞测序并进行深入的生物信息学分析。

传统上，单核细胞被分为经典型、非经典型和中间型单核细胞3个亚群，研究人员首次精准构建了正常人和VKH综合征患者外周血单核细胞的基因图谱，发现人类单核细胞包括6个亚群，并根据其分子标志物和功能将这6个亚群命名为：S100钙结合蛋白A12(S100A12)、人类白细胞抗原(HLA)、CD16、促炎性、巨核细胞样和自然杀伤细胞样单核细胞亚群，其中HLA以及巨核细胞样单核细胞亚群为首次报道。与健康对照相比，VKH综合征患者在单核细胞构成、基因表达以及活化状态均呈现显著差异，特别在CD16以及促炎性单核细胞亚群。

值得注意的是，促炎性单核细胞亚群与VKH综合征的眼内活动性炎症相关，其呈现独特的基因表达图谱，表明炎症、抗病毒活性以及病理性活化的发生。最后，研究人员对促炎性单核细胞亚群进一步进行深入研究，发现了该亚群高表达的泛素样蛋白ISG15可以作为急性期VKH综合征的早期分子诊断标志物，相比FFA和OCT，能更精确地诊断患者体内的炎症活动状态和对药物反应，为疾病的早期诊断和精准治疗提供确切的方法。

该研究为人类的单核细胞亚群分类、分子标志物以及信号通路提供全新数据及发现，并明确了与自身免疫性葡萄膜炎——VKH综合征相关促炎性单核细胞亚群和疾病特异性分子标志物可能

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-17

通信作者 (Corresponding author): 《眼科学报》编辑部, Email: ykxb@amegroups.com

为VKH综合征以及其他自身免疫性疾病的诊断与临床治疗提供新思路。

3 MiR-22-3p通过抑制HDAC6和促进 α -tubulin乙酰化抑制纤维性白内障

中山大学中山眼科中心刘奕志教授团队^[3]从miR-22-3p及微管蛋白乙酰化调控的角度,探讨了干预纤维化白内障的发生机制及可行性。研究首先通过对白内障术后PCO的异常纤维化样本和正常晶状体样本进行比较,发现miR-22-3p在晶状体异常纤维化过程中降低,HDAC6去乙酰化酶活性上升,而HDAC6的底物微管蛋白乙酰化显著下降。同时,该研究还明确了白内障术后引起的TGF- β 2升高是miR-22-3p降低及HDAC6去乙酰化酶活化的关键因素。

随后,刘奕志教授团队进一步明确了miR-22-3p可通过抑制HDAC6去乙酰化酶含量和活性,引起微管蛋白乙酰化,从而维持晶状体上皮细胞正常特性、避免其异常纤维化发生的分子机制。最后,他们通过纤维化白内障的体外模型明确了小分子药物Tubacin可通过维持微管蛋白乙酰化,恢复浑浊晶状体的透明性。

4 早期和晚期结膜黑色素瘤的临床治疗选择

中南大学湘雅二院吴芳团队^[4]对比分析了早期和晚期结膜黑色素瘤的不同临床治疗方案的有效性以及安全性。结膜黑色素瘤是一种恶性程度很高的肿瘤,起源于球结膜、穹隆部结膜以及内眦部。早期结膜黑色素瘤的治疗方案为广泛性局部切除,其次是边缘冷冻治疗和术后辅助治疗。晚期结膜黑色素瘤预后较差,对其临床治疗方案尚未达成共识。随着精准医学的发展,基因检测的作用及重要性日益增强。结膜黑色素瘤患者的遗传特征,如BRAF, NRAS和NF1突变,可能提供潜在的治疗靶点。对于局部晚期肿瘤和转移性疾病,体外靶向治疗,如BRAF抑制剂和MEK抑制剂具有临床疗效。

另外,免疫检查点抑制剂,如程序性细胞死亡蛋白-1和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4抑制剂,已被成功用于晚期皮肤黑色素瘤的治疗,其亦或对结膜黑色素有效。免疫检查点抑制剂对晚期结膜

黑色素的治疗有效。但其临床疗效以及安全性需更多的临床研究证实。

5 无视网膜病变的糖尿病患者通过光学相干断层扫描血管成像进行微血管损伤早期检测:1项荟萃分析

中国医学科学院眼科研究中心北京协和医院眼科陈有信教授团队发表一篇荟萃分析^[5],探讨采用光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)评估无视网膜病变的糖尿病患者(non-diabetic retinopathy, NDR)的眼部微血管损伤。

该荟萃分析总计纳入44项横断面研究,包括2 221只糖尿病眼和1 838只健康眼。OCTA结果显示:与健康对照组相比,NDR组患者视网膜中心凹无血管区面积扩大以及周长增加,视网膜中心凹浅层和深层毛细血管丛的灌注密度减少。此外,根据糖尿病类型进行亚组分析表明:在1型糖尿病患者中,大多数差异无统计学意义(除了深层毛细血管丛中中心凹周围灌注密度),而对于2型糖尿病患者,这些差异仍具有统计学意义。

综上,视网膜微血管损伤可能发生在临床可见的糖尿病视网膜病变之前,并且能够被OCTA早期检测。但在不同类型糖尿病患者,这些临床表现可能不一致。

6 OCTA观察脑血管疾病患者特殊的视网膜结构和微血管异常变化

中山大学中山眼科中心林浩添团队联合中山大学附属第三医院神经内科邱伟团队共同完成1项横断面研究^[6],旨在通过OCTA观察脑血管疾病患者的视网膜结构以及微血管状态。该研究纳入121例脑血管疾病患者(236眼)以及44例健康对照(57眼)。

OCTA结果显示:脑血管疾病患者颞侧象限以及鼻侧象限视盘周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)厚度显著减小,下方象限黄斑区神经节细胞层-内丛状层(ganglion cell and inner plexiform layer, GCIPL)厚度减小,而9个象限的黄斑表层微血管长度密度和灌注密度数量减少。脑血管疾病患者中,OCTA指标与视力、经颅多普勒指标显著相关。

研究结果表明: OCTA能够观察脑血管疾病患者视网膜结构的特殊变化以及广泛性黄斑区微血管变化。这些视网膜异常变化可作为疾病生物指标, 应用于存在高风险脑血管疾病并发症患者的治疗当中。

7 利用多参数预测模型检测不同房角关闭机制的可疑原发性房角关闭患者

北京同仁医院眼科中心王宁利团队, 联合来自中国和澳大利亚的5家医疗机构完成此项横断面观察研究^[7], 研究人员设计1个多参数预测模型, 通过结合静态和动态眼前段光学相干断层扫描(AS-OCT)对不同房角关闭机制的可疑原发性房角关闭患者进行检测。研究纳入796例40岁以上研究对象, 其右眼在光条件以及暗条件下进行前房角镜以及ASOCT检查。

研究结果显示: 共收集到413例可疑原发性房角关闭患者以及383位健康对照的检查数据。通过ASOCT图像, 房角关闭机制可分为: 瞳孔阻滞型、高褶虹膜型以及周边虹膜肥厚型。在瞳孔阻滞组中, 逻辑回归(logistic regression, LR)、朴素贝叶斯分类(Naive Bayesian classification, NBC)以及神经网络(neural network, NN)的ROC下面积分别为0.920, 0.918及0.917; 高褶虹膜型组中, LR, NBC及NN的ROC下面积分别为0.715, 0.708及0.707; 周边虹膜肥厚型组中, LR, NBC及NN的ROC下面积分别为0.867, 0.833及0.886。

研究发现: 该多参数预测模型对瞳孔阻滞型可疑原发性房角关闭患者的诊断性最高, 有望应用于筛查可疑原发性房角关闭患者。

8 超声乳化白内障吸除术中液流喷射技术(Fluid-jet)抛光后囊膜的有效性以及安全性评估

中山大学中山眼科中心刘奕志、罗莉霞团队完成的1项单中心、前瞻性、非随机对照研究^[8], 共纳入740例(740眼)老年性白内障患者, 其中超乳仪Polish抛光370眼, 液流喷射抛光(Fluid-jet)370眼。评价指标包括术中后囊膜晶体纤维残余量、术后1d及1周视觉质量参数、术后一年视觉质量参数、后囊膜浑浊面积百分比以及后囊膜切开率。

研究结果显示: 液流喷射抛光缩短清除后囊膜纤维时间为 (32.2 ± 9.9) s, 显著短于超乳仪抛光的 (70.4 ± 17.5) s; 液流喷射抛光后残余纤维占后囊百分比为0.5%, 显著小于超乳仪抛光的3.5%; 超乳仪抛光术相比, 液流喷射抛光术后, 客观散射指数更小, 而斯特列尔比更高; 同时, 液流喷射抛光术后1年后囊膜切开率为0.08%, 显著低于超乳仪抛光术的0.32%。

该研究结果表明: 超声乳化白内障吸除术中应用液流冲刷技术抛光后囊膜安全、有效, 能够提高早期视觉质量并降低激光后囊膜切开率。

9 地巴唑对兔实验性近视眼的作用及其机制研究

中山大学中山眼科中心曾骏文教授团队通过建立兔形觉剥夺性近视(form-deprived myopia, FDM)模型, 探讨地巴唑对FDM的抑制作用及其可能的作用机制^[9]。

研究人员将3周龄的新西兰大白兔48只随机分为对照组、形觉剥夺(FD)组和FD+地巴唑组(FD眼滴用1%地巴唑)。用带状光检影镜、角膜曲率计和A型超声测量兔眼屈光度、角膜曲率、玻璃体腔深度(vitreous chamber depth, VCD)和眼轴长度(axial length, AL)。实验结束时, 摘除眼球进行苏木精-伊红染色和免疫组织化学分析; 对兔眼后极部巩膜组织进行匀浆, 并测定低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和毒蕈碱乙酰胆碱受体(mAChRs)的mRNA和蛋白表达。

研究结果显示: 地巴唑能抑制兔眼FDM的进展, 下调HIF-1 α 的表达。实验6周时, 对照组、FD组和FD+地巴唑组三组的屈光度分别为 (1.38 ± 0.43) D, (0.03 ± 0.47) D和 (1.25 ± 0.35) D ($P < 0.001$); AL分别为 (13.91 ± 0.11) mm, (14.15 ± 0.06) mm和 (13.97 ± 0.10) mm ($P < 0.001$); VCD分别为 (6.56 ± 0.06) mm, (6.69 ± 0.07) mm和 (6.61 ± 0.06) mm ($P < 0.001$), 差异均有统计学意义。同时, FD组中巩膜的HIF-1 α 表达上调, FD+地巴唑组中巩膜的HIF-1 α 表达下调, 两组中mAChRs的表达趋势则相反。

该研究结果显示: 在兔FDM模型中, 地巴唑能显著抑制FDM的进展, 下调HIF-1 α 的表达, 这可能为近视防控提供一种新药物。

10 高度近视患者晶状体前囊膜中 m⁶A 全转录组甲基化测序的综合分析

天津医科大学眼科医院孙靖教授团队以mRNA m⁶A甲基化的为切入点,从表观遗传的角度探讨了高度近视的可能发病机制^[10]。

研究首先对高度近视患者的晶状体前囊膜分别进行了mRNA和mRNA m⁶A甲基化测序,结果表明:相对于正常组,高度近视组的甲基化位点发生了显著的变化,其中上调的有2 083个,下调的有907个。随后利用生物信息分析技术对测序的结果进行综合分析,GO结果表明编码m⁶A mRNA的相关高甲基化基因主要参与多种生物学过程,包括解剖结构形态形成、蛋白质的细胞外基质等。

甲基化修饰的异常大多伴有甲基化相关酶的表达异常,随后,研究团队对甲基化相关酶的表达进行了验证,结果证实了测序结果的可靠性。值得一提的是,这是首次展示高度近视患者完整的晶状体转录组m⁶A图谱,这为确定mRNA m⁶A修饰在高度近视引起的眼睛病理损伤中的潜在功能作用提供了坚实的基础。

11 来自63个家庭CRB1s双等位基因突变患者早期和晚期眼底特征的临床和遗传学分析

中山大学中山眼科中心张清炯教授团队^[11]完成该项外显子组测序并对临床病例资料进行回顾性分析。研究人员对来自63个家庭的74位患有CRB1突变患者进行外显子组测序,对最佳矫正视力、眼底照影图像、OCT以及ERG等临床数据进行分析及评价。外显子组测序在40个家庭中检测到45个CRB1突变体。其中,黄色黄斑变性(yellow macular degeneration, YMD)以及钱币状色素沉淀(NPD)与CRB1突变相关。长期随访发现:YMD为早期眼底改变,并将逐步进展为NPD。

研究结果证实:YMD和NPD为主要的CRB1相关眼底病变;随着年龄增长,YMD将进展为NPD。了解这些特征有助于开拓基因检测应用、探寻精准靶点并作为疗效评估的指标。

12 2006—2019年中国三侧性视网膜母细胞瘤儿童的临床特征和生存率:回顾性分析多中心研究

国家儿童中心北京儿童医院赵军阳教授团队联

合北京同仁医院完成此项回顾性多中心研究^[12],旨在回顾性分析三侧性视网膜母细胞瘤儿童的临床特征及生存率,指导改疾病的早期诊疗。研究人员从3 789位视网膜母细胞瘤患儿中筛查出14位三侧性视网膜母细胞瘤儿童,其中13位患者双侧发病,1位患者单侧发病。随访发现2位患儿存活,3位失访,9位死亡。平均总生存时间为9.8个月,平均2年生存率为18.8%。Cox回归分析发现:诊断时转移为总生存时间的独立因素。基因测序检测到RB1基因存在3种生殖细胞突变。

研究证实:三侧性视网膜母细胞瘤临床罕见,加深疾病认识可指导三侧性视网膜母细胞瘤的早期诊断,提高临床预后。

13 基于深度学习的光学相干断层扫描图像检测糖尿病性黄斑水肿的形态学类型

广东省人民医院眼科余洪华团队,联合省内三家医院完成此项研究,基于光学相干断层扫描图像建立深度学习模型来检测糖尿病性黄斑水肿的形态学类型^[13]。团队从公共数据库及眼科中心提取12 365张OCT图像,作为训练集,从另1个眼科中心提取656张OCT图像作为外部验证,将是否出现视网膜弥漫性增厚(diffuse retinal thickness, DRT)、黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)、浆液性视网膜脱离(serous retinal detachment, SRD)标记为1或0,并训练深度学习模型检测这三类糖尿病性黄斑水肿的形态学类型。

研究结果发现:深度学习模型检测三种病变的曲线下面积为0.971, 0.974和0.994;准确性为93.0%, 95.1%和98.8%;敏感性为93.5%, 94.5%和96.7%;特异性为92.3%, 95.6%和99.3%。外部验证进一步证实该深度学习模型能够有效识别三类病变,其具有辅助糖尿病性黄斑水肿诊疗的潜能。

14 基于超宽视野眼底造影图像的深度学习技术自动检测青光眼性视神经病变

中山大学中山眼科中心林浩添教授团队,联合其他中美8家单位联合开发一种基于超宽视野眼底造影图像(UWF)的人工智能深度学习系统,并应用于青光眼性视神经病变的自动检测^[14]。研究人员对来自4家医疗单位的10 590例青光眼性视神经病变患者的22 972张UWF图像金星训练、验证以

及外部评价。采用InceptionResNetV2神经网络架构进行深度学习系统搭建。

研究结果发现：在4个独立数据集中，该深度学习系统对于青光眼性视神经病变检测的曲线下面积为0.983~0.999，敏感性为97.5%~98.2%，特异性为94.3%~98.4%。假阴性结果的最大因素为由高度近视或病理性近视引起的混杂视盘特征($n=39$, 53%)，而患有其他眼底病变为假阳性结果的主要因素。该系统性能与资深眼科医生无显著性差异($P>0.05$)。

研究证实：该深度学习系统能够从UWF图像中准确检测出青光眼性视神经病变。其可能作为筛查工具，提高青光眼性视神经病变筛查范围，并促进青光眼疾病的早期诊治。

15 角膜移植术后病毒 DNA 阳性角膜移植物内皮细胞丢失：1 项两年随访研究

北京大学第三医院洪晶教授团队完成此项2年期随访研究^[15]，旨在比较接受病毒DNA阳性角膜移植术受体以及对照人群角膜移植术2年后内皮细胞丢失情况。研究纳入27例接受病毒DNA阳性角膜移植术受体以及48例年龄、性别、病因以及手术匹配的接受病毒DNA阴性角膜移植术受体，对其临床指标以及内皮细胞密度进行回顾性对比分析。

结果发现：接受病毒DNA阳性穿透性角膜移植术(penetrating keratoplasty, PK)和角膜后弹力层剥除自动板层刀角膜内皮移植术(DSAEK)受体内皮细胞丢失率显著高于阴性对照受体，但是深板层角膜移植术(DEEP lamellar keratoplasty, DLK)后，两组受体内皮细胞丢失率相近。在12个月和24个月的随访期间，接受单纯疱疹病毒1型、巨细胞病毒和水痘带状疱疹病毒阳性角膜移植术受体的内皮细胞丢失率显著高于阴性对照受体。

研究推测：病毒可能藏匿于角膜移植术，主要分布于角膜内皮中。如接受病毒DNA阳性移植术，无需立即替换移植术，可长期随访观察。

16 长链非编码 RNA OIP5-AS1 在氧化应激条件下通过阻断 POLG 的表达而抑制细胞凋亡以及白内障形成

西安交通大学附属第一医院眼科裴澄教授团

队的研究旨在观察长链非编码RNA OIP5-AS1在白内障发生过程中的调节作用，并探讨潜在RNA结合蛋白、下游靶基因和上游转录因子。研究人员建立离体及体外白内障模型，以检测OIP5-AS1表达水平^[16]。

结果发现：在氧化应激环境下，OIP5-AS1表达水平在白内障晶状体和B3细胞中上调。在离体白内障模型中，OIP5-AS1敲除能够保护B3细胞免受H₂O₂诱导性凋亡并减轻晶状体混浊。POLG表达水平在白内障晶状体和氧化应激B3细胞中下调，其降低了mtDNA拷贝数和MMP，增加了活性氧的产生，并使B3细胞发生氧化应激诱导性凋亡。POLG过表达能够逆转这些效应。TFAP2A结合OIP5-AS1启动子并促进OIP5-AS1表达。

研究证实：TFAP2A激活的OIP5-AS1通过抑制HuR介导的POLG表达水平，进而促进白内障的形成，从而促进晶状体上皮细胞凋亡，加重晶状体混浊，提示OIP5-AS1是白内障治疗的潜在靶点。

17 微导管辅助的内路和外路小梁切开术治疗角膜透明的原发性先天性青光眼的疗效比较

原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)是我国儿童最常见的致盲性眼病之一。手术是PCG首选的治疗方式。外路微导管辅助的小梁切开术(ab externo microcatheter-assisted trabeculotomy, MAT)较房角切开术和传统的小梁切开术具有更好的疗效，已被很多专家认为是PCG手术治疗的金标准，并且已纳入世界青光眼联合会2015年颁布的《儿童青光眼共识》。北京同仁医院眼科中心王宁利和王怀洲团队既往8年外路MAT手术的临床经验也证明其具有良好的治疗效果^[17]。内路微导管辅助的小梁切开术(ab interno MAT)最早用于具有透明角膜的POAG患者，但也逐渐应用于具有透明角膜的PCG患者，但到目前为止，尚未有外路和内路手术临床效果的对比研究。本研究通过较大样本的非同期回顾性对照研究，首次比较了这两种术式在角膜透明的PCG患者中的疗效。

研究发现：在115例角膜透明的PCG患眼中，内路(58眼)和外路(57眼)MAT两种术式均有良好且相似的预后。以术后眼压 ≤ 21 mmHg，且眼压

下降30%以上,无青光眼进展作为成功标准,内路MAT与外路MAT的完全成功率(不用药)分别为81.0%和73.3%($P=0.32$),条件成功率(用药)分别为87.9%和82.2%($P=0.40$)。两组的并发症均较少且较轻,常见的为前房积血和一过性高眼压。考虑内路MAT不损伤结膜及巩膜,对以后可能要行的滤过性手术不产生影响,因此,我们建议以内路MAT作为角膜透明的PCG患者首选术式。

此外,研究通过Cox回归生存分析发现切开范围越小及既往手术次数越多的患者手术失败率越高,进一步证明了360°切开较传统的约120°切开手术的优势,同时也说明PCG患者第1次手术的成败至关重要。因此强调在独立进行PCG患者手术之前,术者熟练掌握手术技巧的必要性。

18 染色体三维构象异常诱导癌增强子形成并促进肿瘤发生

上海九院眼科范先群团队揭示葡萄膜黑色素瘤中染色体三维构象异常诱导癌增强子形成的发病新机制^[18]。葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人最常见的眼内恶性肿瘤,恶性程度高,致盲率、致死率高。约有50%的UM患者最终会发生转移,转移后平均生存时间仅半年。UM发病是多基因病,由多种致病因素共同参与,如GNAQ/GNA11突变、MAPK信号通路激活、miRNA异常表达等。经典遗传学认为,基因的表达和调控元件在染色体呈线性排列,在生理状态下,染色体并不以线性结构存在,而以复杂的三维空间结构存在于细胞核中。在基因组距离很远的基因可以由染色体的折叠或包装形成复杂区域,能从三维空间上对基因的表达进行调控。然而,UM细胞中是否存在肿瘤特异性染色体三维构象,以及这些构象又是通过何种机制促进肿瘤发生发展的?这些问题尚不清楚。

为了解答上述疑问,范先群团队利用临床丰富的UM组织样本和细胞资源,通过联合染色体构象蛋白CTCF染色质免疫共沉淀(ChIP-seq)结合转录组高通量测序技术(RNA-seq),发现神经降压素(NTS)在肿瘤中显著高表达并伴有启动子区域CTCF结合。研究发现:NTS促进UM细胞增殖、迁移,进而在原位荷瘤小鼠上也发现一致的结果,更重要的是,在UM临床患者队列中发现,

NTS在临床组织中高表达,并预示着患者的不良预后。既然NTS促进脉络膜黑色素瘤发展,范先群研究团队进一步探索NTS异常转录的上游机制。利用染色体构象捕获技术,发现该启动子区域与上游800kb增强子形成癌性染色体环,劫持该序列并形成癌增强子(onco-enhancer),促进基因表达。该染色体构象为肿瘤特有,而正常组织细胞中无此构象。利用CRISPR-Cas9删除特异结合的增强子区,染色体异常构象消失,NTS基因被沉默,UM被显著抑制。

该研究结果对染色体异常构象在肿瘤发生中的功能及转录调控机制有了全新的认识,为UM诊断和治疗提供潜在的新靶点。

19 新冠肺炎期间互联网眼科医院线上诊疗服务的效果分析

中山大学中山眼科中心林浩添教授团队联合国内及美国、英国、新加坡等8家医疗单位完成此项研究^[19]。研究团队通过对2020年2月1日至3月13日的逾三万线上问诊和近两万线下问诊进行大数据分析,并将其与2019年同期数据进行对比,发现云上医院的诊疗模式在慢性病管理、术后复诊、在线开设处方、缓解患者不适导致的焦虑情绪等场景,有较大的应用价值。其中,不同年龄层有明显的需求区别:青年(18~34岁)线上问诊主要以眼部不适症状咨询为主(60.4%),中老年人(>55岁)则以续签处方药为主(63.5%),而最常见的特定疾病咨询(64.7%~70.7%)覆盖各个年龄阶段。有趣是,区别于2020年线下问诊(以视网膜病变为主)和2019年的线下问诊(以屈光为主),2020年线上问诊中,眼表疾病是被咨询最多的疾病种类,这一发现可能跟新冠肺炎有眼表炎症症状有关。上述结果为国内外互联网医院的应用发展和优化提供了参考和借鉴。

20 小剂量阿托品滴眼液治疗中国儿童近视进展的安全性和疗效分析:1项临床随机对照试验

北京同仁医院眼科中心王宁利教授团队联合北京协和医学院共同完成此项双盲随机对照研究^[20],旨在评价0.01%剂量的阿托品滴眼液治疗儿童近视

进展的安全性以及疗效。研究纳入2018年4月至7月在北京同仁医院就诊的220例6~12岁近视儿童患者,按1:1比例随机分为0.01%阿托品组和对照组,两组分别有76位及83位患者完成1年期随访。随访结果显示:与对照组相比,0.01%剂量阿托品组患儿近视进展率显著降低34.2%;0.01%剂量阿托品组患者平均眼轴增长0.32 mm,显著少于对照组的0.41 mm,降幅为22.0%;0.01%剂量阿托品组,近视加重0.50 D和1.00 D的比例为51.0%和13.2%,显著低于对照组的69.9%和34.9%。治疗过程中未见严重不良反应。研究初步显示:0.01%剂量的阿托品滴眼液能够延缓近视进展以及眼轴加长。但考虑到随访率(仅70%)以及随访较短,本研究结果仍需长期随访研究证实。

21 一例曾经感染新冠病毒患者眼部组织检测到严重急性呼吸综合征冠状病毒2核衣壳(N)蛋白

解放军中部战区总医院陈晓团队发表1篇病例报告^[21],在1例曾经感染新冠病毒(COVID-19)患者的眼组织中检测到严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)核衣壳(N)蛋白(SARS-CoV-2 N蛋白)的表达。该患者64岁,女性,干咳5 d、腹泻9 d入院。经实验室检查及临床咽拭子诊断为COVID-19感染,经治转阴。1周后患者出现持续左眼疼痛以及视力下降,3 d后右眼发病,经诊断为急性闭角型青光眼合并白内障。随后,患者依次接受超声乳化手术以及小梁切除术,术中收集结膜、小梁以及虹膜组织,并检测到SARS-CoV-2 N蛋白阳性。而在另1例61岁男性无COVID-19感染史的对照患者中,其对应眼组织中未检测到SARS-CoV-2 N蛋白。该病例诊治过程表明:对于COVID-19感染患者,SARS-CoV-2 N蛋白不仅表达于呼吸系统,也能够感染眼组织。

22 接触二手烟与儿童视网膜神经纤维层变薄有关:香港儿童眼科研究

香港中文大学的Jason C. Yam(任卓昇)教授团队联合国内其他6家单位完成此项横断面研究^[22]。研究人员于2015年3月至2017年6月在香港中文大学眼科中心连续招募6~8岁儿童,所有参与者都接

受了详细的眼科调查。视网膜神经纤维层厚度通过光学相干断层扫描测量。研究人员从问卷调查中获得参与者的二手烟接触史,通过控制混杂因素并进行多重线性回归分析以评估视网膜神经纤维层厚度与二手烟暴露之间的相关性。在3 103名儿童中,1 097名(35.4%)接触过二手烟。无接触组儿童的平均年龄为7.65岁,接触组儿童的平均年龄为7.54岁。经年龄、体重指数、轴长、出生体重和性别矫正后,研究人员发现儿童视网膜神经纤维层厚度变薄与家庭吸烟人数以及接触二手烟次数的增加显著相关。研究结果显示:儿童接触二手烟与视网膜神经纤维层厚度变薄相关。视网膜神经纤维层厚度变薄可能增加将来不可逆转视力受损的风险。因此,建议儿童避免接触二手烟。

23 原发性开角型青光眼黄斑血管密度进展:1项纵向研究

温州医科大学附属眼视光医院梁远波教授团队联合新加坡国立眼科中心完成此项前瞻性队列研究^[23],旨在评价原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)黄斑血管密度(macular vascular density, mVD)的进展速度,并探讨mVD进展与黄斑神经节细胞-内丛状层(macular ganglion cells inner plexus layer, mGCIPL)厚度和pRNFL厚度的关系。研究纳入102只眼,平均随访时间36.6±6.4个月。

研究结果发现:mGCIPL厚度、pRNFL厚度和mVD的进展速度分别为(-0.102±0.054) μm/月、(-0.160±0.086) μm/月、(-0.199±0.073) %/月。基线mGCIPL厚度、基线pRNFL厚度及基线mVD与mVD进展速度显著相关($P<0.001$),而基线mVD与mGCIPL厚度及pRNFL厚度进展速度无关($P=0.659$)。研究结果显示:POAG患者mGCIPL厚度、pRNFL厚度和mVD随着时间推移减小。mVD减小速度与基线mGCIPL厚度、基线pRNFL厚度及基线mVD显著相关。

24 中国大陆地区气温变化与葡萄膜炎发病的相关性

重庆医科大学附属第一医院杨培增教授团队联合荷兰马斯特里赫特大学医学中心眼科诊所完

成此项研究^[24], 旨在探讨中国大陆季节性气温变化与葡萄膜炎发病的相关性。研究人员搜集2006至2017年间来自中国31个省的12 721份葡萄膜炎病例报告, 结果发现: 月均气温每升高1℃, 每1 000个体中大约新增2例葡萄膜炎病例报告。所有类型葡萄膜炎均出现明显的0~3个月累积滞后效应, 其中非感染性葡萄膜炎的滞后效应最强。年龄及性别分层分析发现男性及20~50岁人群更容易受气温变化的影响。

研究人员首次通过大样本研究证实气温升高能够影响大范围葡萄膜炎发病。该研究发现有助于相关部门指定措施来控制未来气温升高, 减轻因全球变暖导致的葡萄膜炎发病上升的负担。

25 加压缝合联合前房注气术与角膜热成形术治疗急性角膜水肿的疗效分析: 1项前瞻性随机研究

温州医科大学附属眼视光医院陈蔚教授团队联合美国、新西兰以及国内4家单位完成此项前瞻性多中心随机研究^[25]。研究纳入20例(20眼)伴有急性角膜水肿的圆锥角膜患者, 随机接受加压缝合联合前房注气术(CSAI)与角膜热成形术(TKP), 并进行为期6个月的临床随访。研究发现: 两组患者角膜水肿均在2周内消退。CSAI和TKP手术后, 角膜瘢痕的最大厚度无显著性差异。在6个月的随访中, CSAI组患者最佳矫正视力显著优于TKP组。与TKP相比, CSAI术后患者角膜内皮细胞密度更大, 最大角膜曲率值更小。

研究证实: 尽管CSAI和TKP术均能治疗圆锥角膜患者出现的急性角膜水肿, 但是, CSAI术后临床预后优于TKP术。

26 唐氏综合征关键区域1基因通过 CREB-Bcl-2 信号通路减轻氧化应激诱导的视网膜神经节细胞凋亡

中山大学中山眼科中心黄晶晶教授团队完成1项实验室基础研究^[26], 旨在探讨唐氏综合征关键区域1(DSCR1)基因在不可逆性视网膜神经节细胞(RGCs)凋亡过程中的神经保护机制。研究人员分别建立DBA/2J小鼠模型、视神经夹伤(ONC)大鼠模型以及RGCs氧化应激模型。在3种

模型中, DSCR1基因表达水平均显著升高。其中DBA/2J小鼠模型在6月龄达到峰值、ONC大鼠建模后5 d达到峰值, RGCs氧化应激建模后24 h出现峰值。DSCR1在神经节细胞层表达, 体外实验发现DSCR1过表达能够显著促进CREB磷酸化、提高Bcl-2表达水平及提升RGC生存率。DSCR1敲除实验得到相反结果。CREB基因沉默能够抑制DSCR1的表达。

研究证实: DSCR1基因通过CREB-Bcl-2信号通路保护RGCs免于氧化应激刺激, 为青光眼的后续治疗提供理论基础。

27 新冠肺炎期间线粒体基因与 ACE2 角膜组织中共表达

温州医科大学苏建忠教授团队将共表达和SARS-CoV-2相互作用网络相结合, 旨在预测COVID-19眼部感染中的关键基因^[27]。研究人员通过将血管紧张素转换酶(ACE2)、TMPRSS2和COVID-19全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)中发现的宿主易感基因定位于角膜、视网膜色素上皮和肺, 以构建共表达网络。在角膜中发现这些基因的显著共表达模块, 表明角膜是SARS-CoV-2潜在的呼吸外感染入路。另外, 共表达和相互作用网络均显示线粒体功能显著富集, 其是细胞氧化稳态、炎症和先天性免疫反应的中枢。通过整合ACE2共表达簇和SARS-CoV-2相互作用网络, 该团队鉴定出由14个线粒体基因组成的角膜线粒体易感性模块(CMSM)。作为一种参与炎症反应的胞质衔接蛋白, ECSIT基因与CMSM的ACE2相关性最强, 其已被证明是SARS-CoV-2感染和预后的重要危险因素。共表达和蛋白质相互作用网络分析揭示: 角膜中的线粒体功能相关基因有助于探讨新冠肺炎易感性和潜在治疗干预。

参考文献

1. Li S, Li D, Fang J, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is expressed in human conjunctival tissue, especially in diseased conjunctival tissue[J]. Ocul Surf, 2020, [Epub ahead of print].
2. Hu Y, Hu Y, Xiao Y, et al. Genetic landscape and autoimmunity of monocytes in developing Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. Proc Natl

- Acad Sci USA, 2020, 117(41): 25712-25721.
3. Wang X, Wang L, Sun Y, et al. MiR-22-3p inhibits fibrotic cataract through inactivation of HDAC6 and increase of α -tubulin acetylation[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(11): e12911.
4. Zeng Y, Hu CH, Shu L, et al. Clinical treatment options of early stage and advanced conjunctival melanoma[J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
5. Zhang B, Chou Y, Zhao X, et al. Early detection of microvascular impairments with optical coherence tomography angiography in diabetic patients without clinical retinopathy: a meta-analysis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 222: 226-237.
6. Zhang X, Xiao H, Liu C, et al. Optical coherence tomography angiography reveals distinct retinal structural and microvascular abnormalities in cerebrovascular disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 588515.
7. Zhang Y, Dong Z, Zhang Q, et al. Detection of primary angle closure suspect with different mechanisms of angle closure using multivariate prediction models[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
8. Liu Z, Cao Q, Qu B, et al. Fluid-jet technique to polish the posterior capsule for phacoemulsification surgeries: efficacy and safety evaluation[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2020, 46(11): 1508-1514.
9. Tong L, Cui D, Zeng J. Topical bendazol inhibits experimental myopia progression and decreases the ocular accumulation of HIF-1 α protein in young rabbits[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(5): 567-576.
10. Wen K, Zhang Y, Li YH, et al. Comprehensive analysis of transcriptome-wide m6A methylome in the anterior capsule of the lens of high myopia patients[J]. *Epigenetics*, 2020, [Epub ahead of print].
11. Wang Y, Sun W, Xiao X, et al. Clinical and genetic analysis of 63 families demonstrating early and advanced characteristic fundus as the signature of CRB1 mutations[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
12. Fang X, Wang Y, Yin J, et al. Clinical features and survival of Chinese children with trilateral retinoblastoma during 2006–2019: a retrospective multicenter study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
13. Wu Q, Zhang B, Hu Y, et al. Detection of morphologic patterns of diabetic macular edema using a deep learning approach based on optical coherence tomography images[J]. *Retina*, 2020, [Epub ahead of print].
14. Li Z, Guo C, Lin D, et al. Deep learning for automated glaucomatous optic neuropathy detection from ultra-widefield fundus images[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
15. Qu JH, Peng RM, Xiao GG, et al. Loss of endothelial cells in viral DNA-positive grafts after keratoplasty: a 2-year follow-up study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
16. Jing R, Ma B, Qi T, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 inhibits cell apoptosis and cataract formation by blocking POLG expression under oxidative stress[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 3.
17. Shi Y, Wang HZ, Oatts J, et al. Ab interno vs ab externo microcatheter-assisted trabeculotomy for primary congenital glaucoma with clear cornea[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48(9): 1201-1209.
18. Chai P, Yu J, Jia R, et al. Generation of onco-enhancer enhances chromosomal remodeling and accelerates tumorigenesis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(21): 12135-12150.
19. Wu X, Chen J, Yun D, et al. Effectiveness of an ophthalmic hospital-based virtual service during COVID-19[J]. *Ophthalmology*, 2020, [Epub ahead of print].
20. Wei S, Li S, An W, et al. Safety and efficacy of low-dose atropine eyedrops for the treatment of myopia progression in chinese children: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(11): 1178-1184.
21. Yan Y, Diao B, Liu YP, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protein in the ocular tissues of a patient previously infected with coronavirus disease 2019[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(11): 1-4.
22. Li J, Yuan N, Chu WK, et al. Exposure to secondhand smoke in children is associated with a thinner retinal nerve fiber layer: the hong kong children eye study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 223: 91-99.
23. Ye C, Wang X, Yu MC-y, et al. Progression of macular vessel density in primary open angle glaucoma: a longitudinal study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
24. Tan H, Pan S, Zhong Z, et al. Association between temperature changes and uveitis onset in mainland China[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
25. Zhao ZL, Wu ST, Ren WN, et al. Compression sutures combined with intracameral air injection versus thermokeratoplasty for acute corneal hydrops: a prospective-randomized trial[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, [Epub ahead of print].
26. Shi Y, Ye D, Huang R, et al. Down syndrome critical region 1 reduces oxidative stress-induced retinal ganglion cells apoptosis via CREB-Bcl-2 pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 23.
27. Yuan J, Fan DD, Xue ZB, et al. Co-expression of mitochondrial genes and ACE2 in cornea involved in COVID-19[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 13.

本文引用：《眼科学报》新媒体团队. 眼科研究新动态——2020年10月&11月学术速览[J]. 眼科学报, 2020, 35(6): 455-463. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.10