

# 啮齿动物高眼压模型的研究进展

王佳琪<sup>1</sup>, 赵全良<sup>2</sup>, 张秋丽<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽

<sup>2</sup>内蒙古林业总医院眼科, 内蒙古 牙克石

<sup>3</sup>广东医科大学附属医院眼科, 广东 湛江

收稿日期: 2021年11月11日; 录用日期: 2021年11月25日; 发布日期: 2021年12月13日

## 摘要

青光眼是一种神经退行性疾病, 其特征为视网膜神经节细胞(Retinal Ganglion Cell, RGC)逐渐丧失, 其主要危险因素为眼内压升高(Intra-Ocular Pressure, IOP)。目前, 青光眼的发生发展过程尚不十分明确, 青光眼的啮齿动物模型极大地改善了我们对青光眼病理生理的理解, 并成为研究神经保护剂的有用工具。本文通过对国内外诱发啮齿动物高眼压所致青光眼的模型进行总结, 分析、讨论了每种模型的优越性和局限性。

## 关键词

青光眼, 高眼压, 啮齿动物模型

# Research Progress of Rodent Ocular Hypertension Model

Jiaqi Wang<sup>1</sup>, Quanliang Zhao<sup>2</sup>, Qiuli Zhang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao Inner Mongolia

<sup>2</sup>Ophthalmology Department, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

<sup>3</sup>Ophthalmology Department, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong

Received: Nov. 11<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 25<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 13<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Glaucoma is a neurodegenerative disease characterized by the gradual loss of retinal ganglion cells (RGC), and its main risk factor is increased intraocular pressure (Intra-Ocular Pressure, IOP).

\*通讯作者。

文章引用: 王佳琪, 赵全良, 张秋丽. 啮齿动物高眼压模型的研究进展[J]. 眼科学, 2021, 10(4): 150-154.

DOI: 10.12677/hjo.2021.104018

At present, the occurrence and development process of glaucoma is not very clear. The rodent model of glaucoma has greatly improved our understanding of the pathophysiology of glaucoma and has become a useful tool for studying neuroprotective agents. This article summarizes the models of glaucoma caused by high intraocular pressure in rodents at home and abroad, analyzes and discusses the advantages and limitations of each model.

## Keywords

Glaucoma, Ocular Hypertension, Rodent Model

Copyright © 2021 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. 前言

青光眼是一种神经退行性疾病，其特征是视网膜神经节细胞(RGCs)逐渐丧失[1]。眼内压(IOP)升高是青光眼发生和发展中主要的危险因素。控制高眼压被视为青光眼的主要治疗原则。在青光眼的研究中，为了使人们更好地了解青光眼的发生发展的分子过程、机制和结构变化以及治疗方案效果，青光眼的动物模型必不可少。

理想的青光眼动物模型应易于实施并具有最小的差异性，在目前可用的青光眼动物模型中，啮齿动物模型是最优的选择之一，首先，啮齿动物的眼部解剖结构与人类有相似之处[2]，他们拥有类似的小梁网结构、发达的睫状肌与 Schlemm 管，因此导致了类似的葡萄膜巩膜流出途径和房水引流途径[3] [4]。其次，它们繁殖力强、寿命短、成本少，造模操作简单。除此之外，青光眼的特殊表现，例如视网膜神经纤维层变薄，在啮齿动物青光眼模型中同样存在[5]。

本篇文章旨在概述迄今已发布的四种诱导型啮齿动物高眼压性青光眼模型，以期为以后的青光眼实验研究的动物模型选择做参考依据。

## 2. 阻塞房角诱导高眼压性青光眼模型

### 2.1. 自体血细胞

1980 年 Quigley [6]等人首次提出使用动物自体固定红细胞注射小梁阻塞小梁网，并成功在电镜下观察到小梁网中有被捕获和变形的红细胞：鬼影细胞(Ghost Blood Cell, GBC)，大量变形的 GBC 聚集于小梁网、Schlemm 管和虹膜角膜角附近，阻塞房水流出通道，导致实验动物的 IOP 升高，青光眼动物模型造模成功。但是高 IOP 急速升高引起实验模型的角膜水肿，影响了眼底镜检查 and 眼压测量的准确性。因此，这种类型的模型更适用于研究青光眼 RGC 的急性损伤。

### 2.2. 微珠/微粒

2001 年 weber [7]等人向灵长类动物恒河猴前房内注射 10  $\mu\text{m}$  的无菌乳胶微粒，通过限制房水流出诱导实验动物 IOP 升高。乳胶微珠阻塞相对于自体血细胞注射而言，提高了视盘的可见性。但是，因为微珠在前房中的位置是不受控的并且可能难以长时间保留在前房中，所以，IOP 的增加是不可控制的。经过不断改进，2011 年 Samsel [8]等开发了一种应用磁性微珠使 IOP 升高的模型，一个小的手持磁铁(0.45T)足以使磁珠在前房中重新分布，从而更好地遮盖小梁网，同时保留瞳孔区域，以免损害眼底的可视性。

与使用乳胶微粒相比,在持续增加 IOP 方面,使用磁珠可能需要更少的注射次数。随着研究的深入,研究人员报道了使用微珠创建青光眼模型的影响因素,眼压升高的结果取决于微珠规格和啮齿动物的种类及年龄[9];单独或与聚集的微珠在 IOP 升高的持续时间和程度上没有显著差异[10];注射的微珠的总体积和 IOP 升高之间似乎没有明确的关系[11]。总之,通过微珠注射方法造模优点是 1、不需要专用设备即可重复注射 2、可导致持续的 IOP 升高 3、可应用于各种物种。缺点是微珠在前房中的位置是不可预测的,有可能存在于瞳孔区,影响眼底的可视性。

### 3. 破坏小梁结构诱导高眼压性青光眼模型

#### 3.1. 激光光凝术

激光光凝的机制是通过激光束破坏小梁网,小梁瘢痕形成,阻塞 schlemm 管,从而增加流出通道的阻力,使眼压升高[12]。眼压升高的另一种推测是由于小梁周围广泛的前粘连或内皮化[13]。大多数激光光凝是使用二极管激光器进行的,而在啮齿动物模型中主要使用的是氩激光器。激光光凝是一种非侵入性方法,但是啮齿动物的房角较窄,经常会出现激光束无法准确的射入小梁网的问题。2019 年 CHAN K C [14]等人通过激光选择性燃烧小梁网,克服了这一难点,成功建立了青光眼高眼压模型。与其他青光眼模型相比,激光光凝在单次激光手术后,眼压升高的成功率相对较高,但对小梁网的破坏不可逆,容易引起角膜水肿、前房积血以及眼内炎等并发症;同时需要的设备价格昂贵,操作者需要有很高的操作技术水平。不适合在实验室中普遍应用。

#### 3.2. 高渗盐水注入

将高渗盐水注入巩膜静脉或角膜缘血管中会增加房水流出通道的阻力,从而提高 IOP。1997 年 Morrison [15]等人利用高渗盐水注入巩膜上静脉的办法制造了啮齿动物青光眼高眼压模型。这种模型也被称为健康模型,因为它有可还原再生的特征。该技术具有一定的局限性,一是眼压升高的持续时间及其可持续性较低,因此需要连续和反复注射盐水以引起眼压升高[16]二是需要高质量解剖显微镜以及特制的注射器以及研究者有较高的注射技术[15]。

#### 3.3. 透明质酸钠

透明质酸(HA)是小梁网状细胞外基质的主要成分,它是房水流出屏障的重要组成部分。Benozzi 等人 [17]报道了 HA 的过多沉积可通过减小角膜巩膜小梁间隙的直径和/或调节通过近泪小管基底膜的水流来阻止房水的正常流出,因此向大鼠前房注射 HA 可引起眼压升高。HA 可以通过避免虹膜或晶状体接触而通过角膜巩膜缘注入 AC 中,并且可以在不同的角膜缘位置进行重复注射。Moreno 等[18]发现,前房内注射透明质酸钠引起大鼠的视网膜变化与青光眼眼底表现相似,因此前房内注射 HA 可能是一种新的啮齿动物青光眼高眼压模型。该方法成本低且操作简单,但引起眼内炎等并发症的机率相对较高。

### 4. 增加上巩膜静脉压力: 巩膜静脉烧灼或结扎诱导高眼压性青光眼模型

1955 年,Shareef [19]等人首先描述了提高眼压的上巩膜静脉烧灼(Episcleral Vein Cauterization, EVC)技术。其方法是将手持式烧灼器施加于巩膜上静脉,烧灼巩膜上静脉,直到观察到阻塞为明显的静脉充血而无渗漏迹象,使房水引流途径受阻,眼压升高,且眼内压的升高与烧灼的巩膜上静脉的数量相关。巩膜静脉烧灼法与激光光凝术相比侵入性较小,并发症更少,但是上巩膜静脉烧灼是一项技术要求很高的过程,即使在避免巩膜损伤方面要格外小心。2006 年 Grozdanic SD 等[20]报道通过结扎巩膜上静脉也可以使眼压升高,其眼底也会出现青光眼的不可逆损害表现。与 EVC 相比,结扎巩膜上静脉的侵入性

较小,对透明光学介质的维护更好。还可以通过缝合紧密度来控制 IOP。

## 5. 基因诱导高眼压性青光眼模型

遗传学研究一直是青光眼研究的热点,基因诱导高眼压性青光眼模型在啮齿动物以及其他动物模型中均有相关报道,1988年,Yoles E [21]等人报道了 DBA/2J 品系的小鼠,眼前段虹膜色素紊乱、瞳孔边缘巨噬细胞堆积,拥有造成眼压升高形成青光眼的危险因素。1998年,JOHN SW 等人[22]发现 DBA/2J 小鼠是 *Gpmb* 和 *Tyrpl* 两个基因突变产生的,视神经的损伤程度与该品系小鼠呈年龄相关性,可应用 DBA/2J 品系小鼠作为慢性青光眼动物模型。

20 世纪后, DBA/2J 小鼠的同一亚型 DBA/2Nnia 小鼠被应用于自发性高眼压动物模型中[23],与此同时, AKXD28 小鼠品系高眼压青光眼模型相继被报道, DBA/2J 和 AKXD28 品系小鼠在实验中眼压升高程度相似。有报道显示 AKXD28 小鼠的眼底视网膜损伤程度比 DBA/2J 小鼠更严重[24],也就是说, AKXD28 小鼠品系更具有遗传易感性且更具研究价值。

基因是 DNA 分子上携带有遗传信息的功能片段,是生命传递遗传信息的物质,基因诱导的青光眼模型有助于我们更清楚地识别疾病的本质,然而该项技术花费巨大且获得纯转基因系艰难,以至造模成功率不高,仍有待于进一步研究。

青光眼是一种具有复杂病理生理学的复杂疾病,对视功能的损伤具有不可逆性,具有广泛的研究价值。动物性青光眼模型对于阐明疾病的发生发展、开发新的视神经保护治疗方法和阻止疾病进展至关重要。本文中,我们针对啮齿类动物特别关注其几种眼部的高眼压诱导模型,总结其具有以下特点:1、啮齿类动物具有寿命相对短、可以进行基因改造、成本效益较低的特点;2、啮齿类动物与人眼解剖结构上有一定的相似性;3、小梁网的激光光凝术表现出最大程度的高眼压值,其次是微珠;4、微珠和 EVC 技术的 IOP 升高持续时间较激光光凝持续时间明显长;5、高渗盐溶液技术显示出最大的轴索损失,激光光凝技术的 RGC 损失最大,其次是 HS 注射;6、基因诱导的青光眼模型对于青光眼疾病本质认识可能更具意义,但因花费较大、造模成功率较低,尚不能普遍应用。

近年来,随着对青光眼疾病研究的高度重视,除了上述模型,基因诱导模型也走入了大众的视野,因此,研究者需要根据实验的研究目的和研究方法,采取更合适的青光眼造模试验方法,从而揭示青光眼的病理生理损伤机制,探索新的抗青光眼治疗方法。

## 基金项目

广东省医学科学技术研究基金项目(项目编号: A2020591)。

## 参考文献

- [1] Quigley, H.A. and Broman, A.T. (2006) The Number of People with Glaucoma Worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*, **90**, 262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
- [2] McKinnon, S.J., Schlamp, C.L. and Nickells, R.W. (2009) Mouse Models of Retinal Ganglion Cell Death and Glaucoma. *Experimental Eye Research*, **88**, 816-824. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.12.002>
- [3] Pang, I.H. and Clark, A.F. (2007) Rodent Models for Glaucoma Retinopathy and Optic Neuropathy. *Journal of Glaucoma*, **16**, 483-505. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181405d4f>
- [4] Johnson, T.V. and Tomarev, S.I. (2010) Rodent Models of Glaucoma. *Brain Research Bulletin*, **81**, 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.04.004>
- [5] Bouhenni, R.A., Dunmire, J., Sewell, A. and Edward, D.P. (2012) Animal Models of Glaucoma. *BioMed Research International*, **2012**, Article ID: 692609. <https://doi.org/10.1155/2012/692609>
- [6] Quigley, H.A. and Addicks, E.M. (1980) Chronic Experimental Glaucoma in Primates. I. Production of Elevated Intraocular Pressure by Anterior Chamber Injection of Autologous Ghost Red Blood Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **19**, 126-136.

- [7] Weber, A.J. and Zelenak, D. (2001) Experimental Glaucoma in the Primate Induced by Latex Microspheres. *Journal of Neuroscience Methods*, **111**, 39-48. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(01\)00443-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(01)00443-5)
- [8] Samsel, P.A., Kisiswa, L., Erichsen, J.T., *et al.* (2011) A Novel Method for the Induction of Experimental Glaucoma Using Magnetic Microspheres. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**, 1671-1675. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3921>
- [9] Schaub, J.A., Kimball, E.C., Steinhart, M.R., Nguyen, C., Pease, M.E., Oglesby, E.N., Jefferys, J.L. and Quigley, H.A. (2017) Regional Retinal Ganglion Cell Axon Loss in a Murine Glaucoma Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**, 2765-2773. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21761>
- [10] Smedowski, A., Pietrucha-Dutczak, M., Kaarniranta, K. and Lewin-Kowalik, J. (2014) A Rat Experimental Model of Glaucoma Incorporating Rapid-Onset Elevation of Intraocular Pressure. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 5910. <https://doi.org/10.1038/srep05910>
- [11] Morgan, J.E. and Tribble, J.R. (2015) Microbead Models in Glaucoma. *Experimental Eye Research*, **141**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.020>
- [12] Ishikawa, M., Yoshitomi, T., Zorumski, C.F. and Izumi, Y. (2015) Experimentally Induced Mammalian Models of Glaucoma. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 281214. <https://doi.org/10.1155/2015/281214>
- [13] Ueda, J., Sawaguchi, S., Hanyu, T., Yaoeda, K., Fukuchi, T., Abe, H. and Ozawa, H. (1998) Experimental Glaucoma Model in the Rat Induced by Laser Trabecular Photocoagulation after an Intracameral Injection of India Ink. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **42**, 337-344. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(98\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(98)00026-4)
- [14] Chan, K.C., Yu, Y., Ng, S.H., *et al.* (2019) Intracameral Injection of a Chemically Cross-Linked Hydrogel to Study Chronic Neurodegeneration in Glaucoma. *Acta Biomaterialia*, **94**, 219-231. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.005>
- [15] Morrison, J.C., Cepurna, W.O. and Johnson, E.C. (2015) Modeling Glaucoma in Rats by Sclerosing Aqueous Outflow Pathways to Elevate Intraocular Pressure. *Experimental Eye Research*, **141**, 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.012>
- [16] Rudzinski, M. and Saragovi, H.U. (2005) Glaucoma: Validated and Facile *in Vivo* Experimental Models of a Chronic Neurodegenerative Disease for Drug Development. *Current Medicinal Chemistry: Central Nervous System Agents*, **5**, 43-49. <https://doi.org/10.2174/1568015053202796>
- [17] Benozzi, J., Nahum, L.P., Campanelli, J.L. and Rosenstein, R.E. (2002) Effect of Hyaluronic Acid on Intraocular Pressure in Rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **43**, 2196-2200.
- [18] Moreno, M.C., de Zavalía, N., Sande, P., Jaliffa, C.O., Fernandez, D.C., Keller Sarmiento, M.I. and Rosenstein, R.E. (2008) Effect of Ocular Hypertension on Retinal GABAergic Activity. *Neurochemistry International*, **52**, 675-682. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.08.014>
- [19] Garcia-Valenzuela, E., Shareef, S., Walsh, J. and Sharma, S.C. (1995) Programmed Cell Death of Retinal Ganglion Cells during Experimental Glaucoma. *Experimental Eye Research*, **61**, 33-44. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(95\)80056-5](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(95)80056-5)
- [20] Grozdanic, S.D., Tanabe, T. and Yoshimura, N. (2006) A Rat Model of Glaucoma Induced by Episcleral Vein Ligation. *Experimental Eye Research*, **83**, 758-770. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.03.014>
- [21] Yoles, E. and Schwartz, M. (1998) Potential Neuroprotective Therapy for Glaucomatous Optic Neuropathy. *Survey of Ophthalmology*, **42**, 367-372. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00123-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00123-9)
- [22] Chang, B., Smith, R.S., Hawes, N.L., *et al.* (1999) Interacting Loci Cause Severe Iris Atrophy and Glaucoma in DBA/2J Mice. *Nature Genetics*, **21**, 405-409. <https://doi.org/10.1038/7741>
- [23] Bayer, A.U., Danias, J., Brodie, S., *et al.* (2001) Electroretinographic Abnormalities in a Rat Glaucoma Model with Chronic Elevated Intraocular Pressure. *Experimental Eye Research*, **72**, 667-677. <https://doi.org/10.1006/exer.2001.1004>
- [24] Anderson, M.G., Smith, R.S., Savinova, O.V., *et al.* (2001) Genetic Modification of Glaucoma Associated Phenotypes between AKXD-28/Ty and DBA/2J Mice. *BMC Genetics*, **2**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-2-1>