



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

眼科学新进展

赵堪兴 主编

全国继续医学教育委员会
中 华 医 学 会
中华医学会眼科学分会



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

眼科学新进展

第二版

主编 王宁宁 李凤鸣
副主编 李 燕 李 颖
编委 李 燕 李 颖 李 燕 李 颖
李 燕 李 颖 李 燕 李 颖

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

:

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日

前言

医疗卫生事业发展是提高人民健康水平的必然要求，医药卫生人才建设是推进医疗卫生事业改革发展、维护人民健康的重要保障。卫生部《医药卫生中长期人才发展规划（2011-2020年）》要求全国卫生技术人员继续医学教育覆盖率达到80%，因此，继续医学教育作为全国医药卫生人员毕业后业务再提高的重要方式任重道远。

《国家级继续医学教育项目教材》（以下简称《教材》）在2005年经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写。该《教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，反映了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性、指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是全面、系统，以综述为主，能代表相关学科的学术共识，而非某些专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术图文视听并举。

“十一五”期间，《教材》在最短的时间内启动了策划、编辑制作、学术推广等工作，自2006年以来已出版60余分册，涉及近40个学科，总发行量80余万册。综观《教材》，每一册都是众多知名专家智慧的结晶，其科学、实用的内容得到了广大医务工作者的欢迎和肯定，被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育惟一推荐教材，同时被国家新闻出版总署定为“十一五”、“十二五”国家重点出版物。本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，在此一并表示感谢！

限于编写时间紧迫、经验不足，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在再版时加以改正。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会

编 委 会

顾 问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟 群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 湛贻璞 罗 玲 杨 民 解江林

张 辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 史 红 冯秋阳

专家委员会委员 (按姓氏笔画排序)

于 欣 于健春 王 辰 王宁利 王拥军 王晓峰

丛玉隆 刘国仗 刘梅林 纪立农 孙 燕 孙宁玲

李 宁 李大魁 李兰娟 李春盛 杨文英 杨庆铭

张学军 张建中 陆道培 陈洪铎 林三仁 范建高

周东丰 郎景和 赵水平 赵堪兴 赵靖平 胡大一

项坤三 贾继东 高兴华 高润霖 郭应禄 郭继鸿

黄 峻 梁万年 韩德民 傅志宜 曾正陪 黎晓新

《眼科学新进展》分册编委会

主 编

赵堪兴

编 委 (按姓氏笔画排序)

Bernhard A. Sabel 王宁利 亢晓丽 叶 娟

史学锋 刘祖国 孙兴怀 李筱荣 吴文灿

何世坤 张 伟 张 康 张清炯 陈有信

范先群 庞继景 项 楠 赵培泉 晏晓明

葛 坚 魏文斌

统筹策划

冯晓冬 史仲静 吴 超

主 管 中华人民共和国卫生部

主 办 全国继续医学教育委员会

中华医学会

编 辑 《国家级继续医学教育项目教材》编辑部

编辑部主任 冯晓冬

责任编辑 史仲静

地 址 北京市东四西大街42号中华医学会121室

邮 编 100710

电 话 010-85158590

传 真 010-85158457

E-mail shizhongjing@cma.org.cn

出 版 中华医学电子音像出版社

地 址 北京市东四西大街42号中华医学会121室

邮 编 100710

电 话 010-85158535

传 真 010-85158537

网 址 www.cma-cmc.com.cn

广告代理 中华医学电子音像出版社

广告许可证 京东工商广字第0233号

装帧设计 兰亭图文制作

印刷单位 北京京华虎彩印刷有限公司

版 次 2012年6月第1次印刷

电子出版号 ISBN 978-7-89419-008-6

ISBN 978-7-89419-008-6



9 787894 190086 >

定 价 100.00元 (含光盘)

本书随光盘赠送,如有质量问题,请向编辑部调换。

眼科学新进展

目 录

第一篇 青光眼

第1章 青光眼脑部机制研究进展

..... 王宁利 杨迪亚 (3)

第2章 青光眼防治何去何从?

..... 葛 坚 (11)

第3章 青光眼降眼压药物治疗的临床进展

..... 孙兴怀 (16)

第二篇 视网膜

第4章 葡萄膜黑色素瘤的遗传学研究进展

..... 魏文斌 杜葵芳 (25)

第5章 早产儿视网膜病变发病机制及治疗进展

..... 赵培泉 费 萍 (35)

第6章 年龄相关性黄斑变性治疗新进展

..... 陈有信 王尔茜 王 静 (43)

第7章 视网膜中央动脉阻塞溶栓治疗新进展

..... 李筱荣 刘巨平 (51)

第三篇 外眼

第8章 睑板腺功能障碍的诊断和治疗

..... 晏晓明 (59)

第四篇 视觉神经科学

第9章 视觉损伤后的视功能重建

..... Bernhard A. Sabel 史学锋 (67)

第五篇 眼科干细胞研究

第10章 干细胞的视网膜移植研究进展

..... 张 康 罗 静 (81)

第11章 角膜缘干细胞研究现况

..... 刘祖国 林志荣 (89)

第六篇 眼整形

第12章 手术导航系统及其在眼眶外科中的应用

..... 范先群 李寅炜 (99)

第13章 上睑下垂矫正手术进展

..... 叶 娟 (108)

- 第14章 眼-鼻相关微创外科发展现状与展望
..... 吴文灿 涂云海 (115)
- 第15章 小儿泪道疾病诊断与治疗
..... 项楠 (122)

第七篇 眼科遗传

- 第16章 全色盲及其小鼠模型基因治疗的研究新进展
..... 庞继景 戴旭锋 (135)
- 第17章 眼科表观遗传学研究进展
..... 何世坤 李晓华 (141)
- 第18章 近视遗传学研究进展
..... 张清炯 (149)

第八篇 斜视弱视

- 第19章 反向偏斜
..... 亢晓丽 韦严 (157)
- 第20章 先天性内斜视诊治进展
..... 张伟 (167)



国家级继续医学教育项目教材

简介

《国家级继续医学教育项目教材》系经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准,由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同主办,中华医学电子音像出版社编辑出版的光盘配文字教材,本系列教材已被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材,是新闻出版总署“十一五”国家重点出版规划项目之一。

《国家级继续医学教育项目教材》按学科出版分册,邀请著名专家担任分册主编,并成立了分册编委会,编委会成员均由各学科领域知名专家组成。教材内容都是由专家在查阅了大量国内外文献后,结合国内本学科现状,重新精心编写而成,文章多以综述形式展示,以国家级项目课题为线索,注重科学性、先进性、时效性和实用性,是我国医学领域专家、学者智慧的结晶。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会由原卫生部副部长蒋作君、中华医学会原会长钟南山院士担任顾问,中华医学会副会长、原卫生部科教司司长祁国明和卫生部科教司原副司长孟群任编委会主任委员,近50位著名专家为本系列教材编委会成员。

《国家级继续医学教育项目教材》编辑部与编委会同期成立,在中华医学会继续医学教育部的指导和协助下,用最短的时间启动了教材的策划、编辑制作和学术推广工作。教材自2006年以来已出版60余分册,涉及近40个学科,总发行量80余万册,受到广大临床工作者的欢迎。

《国家级继续医学教育项目教材》是临床医生学习与再提高的实用工具,学习本教材并经考试合格可申请继续医学教育Ⅱ类学分,经面授培训合格者可申请中华医学会Ⅰ类学分。

第一篇

青 光 眼

第 1 章

王宁利 杨迪亚

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心

近年来，随着对青光眼研究的不断深入，人们逐渐认识到青光眼并不仅仅是一种眼部疾病，青光眼性神经损害可能包括视觉皮层在内的整个视觉通路；同时青光眼与中枢神经变性疾病，如阿尔茨海默病等，具有相似的病理变化及相同的神经变性信号转导通路；并且中枢神经系统脑脊液压力及脑脊液循环的异常可能是导致青光眼发生压力相关性视神经损害的新的危险因素。因此，从系统角度整体解读青光眼与中枢神经系统的关系，可能在将来帮助青光眼建立系统性、个性化的治疗策略，对挽救患者的视野，降低青光眼致盲率具有重大意义。

青光眼是一组以慢性进行性视网膜神经节细胞（retinal ganglion cell, RGC）及视神经轴索丢失，特征性视盘改变和视野缺损为共同特征的神经变性疾病，被世界卫生组织列为全球第一位不可逆致盲性眼病。病理性眼压增高是青光眼发病的主要危险因素。目前在临床上对于青光眼患者的治疗仅限于通过药物、激光或手术的方法来降低眼压。然而，流行病学调查资料显示，在东亚及西班牙人后裔的原发性开角型青光眼患者中，绝大部分为眼压处于正常范围内的“正常眼压性青光眼”患者；我国邯郸眼病研究显示，中国农村人口眼压正常的青光眼占原发性开角型青光眼的83%；更有资料显示即使青光眼患者的眼压得到有效控制，仍然不能阻止部分患者视功能继续恶化。因此，非眼压性因素在青光眼的病理过程中发挥着不容忽视的作用。越来越多的研究证据显示，青光眼病理损害并不仅限于眼部，可能涉及整个视路；同时，青光眼作为一种神经变性疾病，与中枢神经系统其他神经变性疾病具有相似的发病机制及特征；此外，中枢神经系统脑脊液压力及脑脊液循环的异常可能是导致青光眼发生压力相关性视神经损害的新的危险因素，并成为近年来青光眼研究的热点。

一、青光眼与中枢视觉通路的损害

（一）青光眼在外侧膝状体前的视路损害

眼内视网膜神经节细胞（RGC）轴突在穿过筛板离开眼球后成为有髓神经纤维并聚合为视神经，经眶内段、管内段及颅内段至视交叉部位将鼻侧神经纤维交叉至对侧，与该侧颞侧神经纤维共同构成视束到达外侧膝状体。既往认为，青光眼发生压力性RGC轴索损伤后，会以华勒变性（Wallerian degeneration）方式导致视网膜内RGC胞体的凋亡以及整个RGC轴索的变性。然而，

Schlamp 等在 DBA/2J 青光眼模型鼠的实验中证实,慢性眼压增高使 RGC 轴索受到轻微压力性损伤后,是以轴索变性 (die-back) 方式从轴索末梢开始向 RGC 胞体发生萎缩和变性;Crish 等在对 DBA/2J 青光眼模型鼠的研究中也观察到,轴索末梢损伤先于视网膜 RGC 损伤。这也在一定程度上解释了为何有些青光眼个体出现视野缺损却无法检测到 RGC 丢失,说明即使 RGC 胞体依然存在于视网膜中,但由于轴索变性使得 RGC 失去了与中枢视路的联系而无法传递视觉信号。

近年来,更有研究者如 Whitmore 等提出青光眼的神经变性是间隔性 (compartmental) 的,即突触、轴索以及树突的变性可独立于 RGC 胞体发生。Libby 等利用 DBA/2J 青光眼模型鼠显示,促凋亡蛋白 BAX 能够阻止 RGC 胞体变性,却不能阻止 RGC 轴索变性,说明轴索变性不仅在空间上独立于 RGC 胞体,它们二者之间的变性过程也是由不同的信号通路所参与的。此外,灵长类青光眼动物模型显示,有时 RGC 树突的损伤先于 RGC 胞体的损伤。然而,目前关于 RGC 轴突的损伤是否早于或独立于 RGC 胞体损伤尚无定论。

因此,尽管现在针对早期活体检测 RGC 细胞凋亡的新技术正蓬勃而出,如自适应光学系统以及针对凋亡细胞特殊光谱的激光共聚焦扫描眼底镜等,但青光眼的早期改变可能并非由 RGC 胞体本身凋亡开始,轴索损伤的发生可能先于 RGC 胞体;与此相应,全视路的影像学诊断技术如 MRI 等也可能在青光眼早期损害的检测中发挥作用。同时,在深入研究 RGC 胞体、轴突、树突及轴索发生变性的各自信号通路的基础上,通过以上早期检测技术可能在 RGC 发生凋亡和萎缩前发现问题,有针对性地阻止神经细胞的死亡。

(二) 青光眼外侧膝状体的跨突触变性

外侧膝状体是视路上接受视神经纤维进行换元,继而将视觉信号通过视放射投射到视觉皮层的重要中继核团。在灵长类,绝大部分视神经纤维投射到外侧膝状体,另有约 10% 投射到上丘、视交叉上核和顶盖前区等。外侧膝状体神经元细胞分为 6 层,由 3 种不同的神经元细胞组成,大细胞性神经元位于腹侧的第 1、2 层,负责传递运动信息;小细胞性神经元位于其余 4 层,负责传递红绿色觉信息;尘细胞性神经元散在分布于各层,负责蓝黄色觉信息的传递。

青光眼可能与其他中枢神经变性疾病如阿尔茨海默病一样,发生跨突触变性损伤,即已经受损的神经元通过突触连接将损伤传递给原先未受损的神经元。Crawford 等在灵长类动物青光眼模型中观察到,与眼压增高眼相对应的外侧膝状体各层均出现了细胞色素氧化酶活动的改变;Weber 及 Yücel 等在同样的青光眼模型中观察到在大细胞和小细胞层,神经元及中继神经元发生了显著的萎缩;同时,三维形态学定量检测技术显示,在大细胞层和小细胞层均显著性发生神经元丢失现象;Yücel 等还观察到外侧膝状体神经元的丢失与平均眼压呈线性相关,在小细胞层,平均眼压水平增高可造成存活神经元的萎缩程度增高。同时,在尘细胞通路也观察到,针对于尘细胞标记的 CaMK-Ⅱ 免疫反应减弱,说明在高眼压早期便可发生黄蓝色觉通道的神经化学改变;Gupta 等在猕猴青光眼模型中还观察到,慢性眼压增高后,外侧膝状体大细胞及小细胞层出现神经元树突数量和分布的减少。

Crish 等在对 DBA/2J 青光眼模型鼠的研究中观察到,青光眼性神经元损害最早出现于上丘,并由轴索末端向近端发展。国内张绍丹等在对大鼠急性高眼压模型的研究中观察到,急性高眼压后的第 3 天同时出现了视网膜、外侧膝状体和上丘的萎缩及其神经元的减少;此外,在视网膜内,急性高眼压后第 1 天便可检测到对 Muller 细胞 GFAP 和 GS 染色的共定位;说明神经胶质细胞的活化早于 RGC 的丢失,并且青光眼角突触变性可能并不需要持续的高眼压,神经胶质细胞的活化可能参与到高眼压应激后神经元的变性过程。

(三) 青光眼的视觉皮层改变及其他中枢部位改变

外侧膝状体的中继神经元,即大细胞性、小细胞性及尘细胞性神经元的轴突终止于视觉皮层眼优势柱的表层及第4层。目前在非人类灵长动物青光眼模型中未见视觉皮层神经元损伤的报道,但已检测到存在细胞色素氧化酶、GAP-43及GABA受体A亚型的神经化学性改变,同时这种神经化学代谢性改变与视神经纤维的丢失显著相关。

除视觉皮层损害外,视觉神经纤维所涉及的其他中枢部位可能也会存在青光眼性损害。如前所述,视束中约10%的神经纤维并不投射到外侧膝状体,其中部分投射到视交叉上核的神经纤维来自于一类与昼夜节律相关,被称为包涵黑视素的视网膜神经节细胞(melanopsin containing RGC, mcRGC)。Chiquet等在小鼠青光眼模型研究中观察到,除整个视路损害以外,还存在着视交叉上核的损害;国内王怀洲等在对大鼠急性高眼压模型的研究中观察到,急性高眼压后视网膜内mcRGC数量显著减少,同时也发生了视交叉上核的损害。鉴于mcRGC在人类与昼夜节律调节相关,说明青光眼可能同时引起非视觉通路的损害,对于青光眼患者可能需要进一步关注其睡眠相关生活质量。

(四) 人类青光眼中枢视觉通路损害的证据

Gupta等在对人类青光眼患者尸检中观察到,颅内视神经、外侧膝状体及视皮层均出现了病理性神经损害,并且其损害部位和损害程度与该患者的视野缺损及视盘盘沿损害的部位与程度呈对应相关,表现为患者双眼上方视野缺损,与之对应的视神经下方萎缩及神经纤维磷酸化水平降低,外侧膝状体后外侧神经元萎缩以及视觉皮层变薄等。此外,利用MRI对原发性开角型青光眼患者进行检查,观察到患者外侧膝状体萎缩;同时,功能磁共振成像(fMRI)扫描观察到原发性开角型青光眼患者视觉皮层血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)信号降低。

国内卿国平等在对与原发性开角型青光眼患者中心正常视野相对应的初级视皮层的fMRI研究中观察到,青光眼初级视皮层BOLD信号降低,并且BOLD信号强度与视野呈负相关,说明青光眼患者残存的中心视力可能在初级视皮质水平已经受到了损害,因此,保护患者残存的中心视力对于患者可能具有更大的意义。

二、青光眼与阿尔茨海默病

中枢神经系统变性性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症等,其基本病理变化与青光眼性视神经病变相似,均表现为轴浆流运输障碍、跨突触变性,以及轴索和神经元细胞慢性进行性变性,最终走向神经元细胞的凋亡。其中,阿尔茨海默病与青光眼最为相似。Yoneda等观察到,与对照组患者相比,青光眼及糖尿病视网膜病变患者玻璃体中 β -amyloid₍₁₋₄₂₎水平显著降低,Tau蛋白水平显著增高,这与阿尔茨海默病患者脑脊液中这2种特征性蛋白的变化一致;Gupta等对人类青光眼视网膜中也观察到Tau蛋白的异常变化,说明青光眼与阿尔茨海默病可能有共同的病理机制参与到各自神经退行性变的过程中。McKinnon等在大鼠慢性高眼压模型的研究中检测到,RGC细胞中caspase-3活化,而caspase-3可以裂解淀粉样物质前体蛋白(APP)产生神经毒性片段如 β -amyloid等,说明青光眼RGC死亡可能在分子水平上与阿尔茨海默病相似,均有 β -amyloid神经毒性作用的参与。Guo等在2007年发表于PNAS的文章证明,针对 β -amyloid形成及聚集过程中的多个靶点进行综合治疗,可以在体内有效减少青光眼RGC凋亡,说明针对阿尔茨海默病特征性蛋白合成通路的干预策略可能同时适合于青光眼的治疗。

除了表明青光眼可能出现阿尔茨海默病特征性蛋白及分子水平的改变外,也有研究证据显示阿尔茨海默病患者有视神经萎缩及 RGC 丢失的表现。此外,更有研究显示阿尔茨海默病患者中原发性开角型青光眼患病率显著增高。Bayer 等在一项基于德国 4 个养老院的调查中观察到,阿尔茨海默病患者中青光眼的发生率为 25.9%,显著高于对照组 (5.2%);在另一项病例回顾性资料中还观察到,阿尔茨海默病患者中青光眼发生率为 24.5%,帕金森病患者中青光眼发生率为 23.7%,说明青光眼发生率在这 2 种疾病中均有显著升高。在亚洲,Tamura 等报道日本阿尔茨海默病患者中青光眼的发生率为 23.8%,显著高于对照组 (9.9%),并且所有患有青光眼的阿尔茨海默病患者均为正常眼压性青光眼,其眼压值与未患有青光眼的阿尔茨海默病患者没有差别。我国学者卢艳等在早期阿尔茨海默病患者中观察到,其视网膜神经纤维层厚度与对照组相比显著降低,说明阿尔茨海默病患者在早期即发生了视网膜神经纤维的变性。

尽管越来越多的证据表明青光眼与阿尔茨海默病相关,但仍然无法肯定两者之间是一种疾病引起了另一种疾病的发生,还是两种疾病均由同一危险因素所导致。Tamura 等研究发现,患有青光眼的阿尔茨海默病患者其载脂蛋白 E (APOE) $\epsilon 4$ 等位基因与未患青光眼的阿尔茨海默病患者相比没有差别,提示 APOE $\epsilon 4$ 可能并非两者共同的危险因素。近来,更有研究提示幽门螺旋杆菌感染可能是两者共同的危险因素。此外,Kessing 等在丹麦进行全国性病例调查,观察到原发性开角型青光眼患者中阿尔茨海默病患者数量与对照组相比没有差异,说明开角型青光眼并非导致阿尔茨海默病患病率提高的危险因素。然而,近年来,随着青光眼与脑脊液压力相关关系研究的深入,显示低颅压可能与青光眼及阿尔茨海默病均密切相关。

三、青光眼与中枢脑脊液循环的关系

(一) 青光眼与脑脊液压力

视网膜神经节细胞轴索于视乳头处会聚,穿越筛板变为视神经,筛板结构将视神经分隔于 2 个不同的压力区间内。从筛板的解剖结构来看,筛板前组织承受着眼内压 (introcular pressure, IOP) 的作用,眼内压对筛板产生向后的作用力;筛板后则承受着视神经蛛网膜下腔脑脊液压力的作用,它对筛板产生向前的作用力。筛板前眼压与筛板后视神经蛛网膜下腔脑脊液压力之间的差值形成“筛板压力差” (translamina-pressure difference, TLPD)。从单纯力学角度分析,当筛板前的眼压较高时,或者筛板后视神经蛛网膜下腔脑脊液压力降低时,均可导致筛板压力差增大,增大的筛板压力差可能在生物力学上使筛板发生后凹畸变,导致视神经损害。

杜克大学梅尔医院 Berdahl 等在一项回顾性研究中比较了 29 名原发性开角型青光眼患者和 49 名正常对照组患者的腰穿脑脊液压力值,结果显示原发性开角型青光眼患者脑脊液压力值 (9.2 mm Hg) 显著低于对照组 (13.0 mm Hg) ($P < 0.000\ 05$);Berdahl 等在另一项更大规模的回顾性研究中,比较了 11 名正常眼压青光眼患者、57 名高眼压性开角型青光眼患者、27 名高眼压症患者以及 105 名非青光眼对照组的腰穿脑脊液压力值,正常眼压性青光眼和高眼压性开角型青光眼患者脑脊液压力值 (8.7 mm Hg 和 9.1 mm Hg) 均显著低于对照组 (11.8 mm Hg) ($P < 0.0001$ 和 $P < 0.01$),同时高眼压症患者脑脊液压力值 (12.6 mm Hg) 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。北京同仁医院任若瑾等用 3 年时间从神经内科收集 43 例为了排除神经系统疾病已经进行腰穿脑脊液压力测量但最终被诊断为原发性开角型青光眼的患者 (包括 14 名正常眼压青光眼和 29 名高眼压青光眼),以及 71 例排除青光眼但患有其他神经系统疾病的患者作为对照组,分析他们的腰穿脑脊液压力值。观察到高眼压性青光眼患者脑脊液压力值 (11.7 mm Hg) 低于对照

组 (12.9 mm Hg) ($P < 0.001$); 与高眼压性青光眼患者相比, 正常眼压性青光眼患者脑脊液压力 (9.5 mm Hg) 显著较低 ($P < 0.05$); 同时, 筛板压力差值与青光眼患者视野缺损程度有较强相关性 ($P < 0.001$)。任若瑾等在另一项报道中还观察到, 高眼压症患者脑脊液压力值 (16.0 mm Hg) 显著高于对照组 (12.9 mm Hg) ($P < 0.001$)。更值得注意的是 CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) 5 年随访研究表明, 在经过降眼压治疗后, 6.6% 的青光眼患者发生视盘凹陷的回复, 且视盘凹陷回复与眼压降低程度有关, 提示当青光眼患者筛板前所承受的高眼压作用被降低后, 筛板压力差减小, 在视神经蛛网膜下腔脑脊液压力对筛板向前的作用力下, 后凹畸变的筛板可以发生回复性的改变。以上研究结果说明, 筛板两侧压力大小的变化决定了筛板是否发生压力性的畸变以及筛板畸变的方向, 筛板后较低的颅内压可能与筛板前较高的眼压一样导致青光眼性视神经损害的发生。

(二) 青光眼与脑脊液循环障碍

尽管越来越多的证据支持筛板压力差增大导致青光眼性视神经损害发生这一理论, 但仍有学者提出异议, 认为脑脊液压力的变化太小, 并不足以引起筛板发生后凹畸变。其他学者如 Killer 等认为, 视神经蛛网膜下腔内存在许多膜状物以及小梁、海绵体腔等超微结构, 这些结构可能阻断视神经蛛网膜下腔内脑脊液与颅内脑脊液之间的正常循环和交换, 导致视神经蛛网膜下腔鞘间室综合征出现, 使得被间隔的视神经蛛网膜下腔内毒性代谢物质增加, 从而损害视神经轴索、星形胶质细胞、线粒体以及软脑膜上供应视神经营养的血管脉络丛。Killer 等在良性颅高压患者、前部缺血性视神经病变患者、视神经鞘脑膜瘤患者以及正常眼压性青光眼患者中观察到, CT 脑池造影后, 造影剂并不能完全进入视神经蛛网膜下腔, 并且视神经蛛网膜下腔脑脊液内某些特异性蛋白的浓度远高于颅内脑脊液, 说明这些患者视神经蛛网膜下腔与颅内脑脊液并不完全沟通; 对于正常眼压性青光眼患者, 视神经蛛网膜下腔鞘间室综合征可能导致基质金属蛋白酶、肿瘤坏死因子 α 以及内皮素的上调, 这些成分可能造成蛛网膜炎症反应或者对视神经产生直接毒害作用。

四、小结与展望

青光眼作为一种神经变性疾病, 其病理损害并不局限于眼部, 可能涉及整个视路。目前我们尚不清楚青光眼病理性损害究竟起源于 RGC 损伤后的上行性变性还是起源于 RGC 轴突末梢变性后的逆行性视神经损害和跨突触变性, 抑或两者皆有。另外, 青光眼与其他中枢神经变性疾病, 如阿尔茨海默病等具有相似的病理变化以及共同的神经损害通路, 因此, 青光眼也可能是一种发生在眼部的阿尔茨海默病。同时, 偏低的颅内压 (正常值下限) 可能作为与眼压相对的另外一个危险因素导致青光眼视神经损害的发生。有研究显示偏低的颅内压可能也参与到阿尔茨海默病的发病过程中。那么偏低的颅内压是否可能是导致青光眼和阿尔茨海默病的共同危险因素? 此外, 目前所知的青光眼危险因素除眼压外, 如颅内压、血管因素、低血压等均无法解释全部青光眼患者的发病机制, 那么青光眼是否可以被看作是一组具有相同临床表型, 但致病基因及发病机制完全不同的一组疾病呢? 综上所述, 未来关于青光眼的研究应该超越眼部疾病本身来看待青光眼与中枢神经系统之间各个方面的联系, 这对于在将来对青光眼建立系统的、个性化的治疗策略, 挽救患者的视野, 降低因青光眼而导致的盲具有重大意义。

参考文献

- [1] 葛坚. 我国近五年青光眼临床与基础研究进展. 中华眼科杂志, 2005, 41: 710-716.
- [2] 王怀洲, 洪洁, 王宁利. 急性高眼压对大鼠包含黑视素的视网膜神经节细胞的影响. 眼科研究, 2009, 27: 558-562.
- [3] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*, 2004, 363 (9422): 1711-1720.
- [4] Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*, 2009, 360 (11): 1113-1124.
- [5] Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*, 2006, 113 (9): 1613-1617.
- [6] Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*, 2004, 111 (8): 1439-1448.
- [7] Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*, 2004, 111 (9): 1641-1648.
- [8] Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119 (12): 1819-1826.
- [9] Liang YB, Friedman DS, Zhou Q, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in a rural adult Chinese population: the Handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (11): 8250-8257.
- [10] Wang NL, Friedman DS, Zhou Q, et al. A population-based assessment of 24-hour intraocular pressure among subjects with primary open-angle glaucoma: the handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (11): 7817-7821.
- [11] Schlamp CL, Li Y, Dietz JA, et al. Progressive ganglion cell loss and optic nerve degeneration in DBA/2J mice is variable and asymmetric. *BMC Neurosci*, 2006, 7: 66.
- [12] Crish SD, Sappington RM, Inman DM, et al. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (11): 5196-5201.
- [13] Swanson WH, Felius J, Pan F. Perimetric defects and ganglion cell damage: interpreting linear relations using a two-stage neural model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (2): 466-472.
- [14] Whitmore AV, Libby RT, John SW. Glaucoma: thinking in new ways-a role for autonomous axonal self-destruction and other compartmentalised processes? *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24 (6): 639-662.
- [15] Libby RT, Li Y, Savinova OV, et al. Susceptibility to neurodegeneration in a glaucoma is modified by Bax gene dosage. *PLoS Genet*, 2005, 1 (1): 17-26.
- [16] Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39 (12): 2304-2320.
- [17] Yücel YH, Gupta N. Central nervous system changes in glaucoma. In: Levin A, Albert DM, eds. *Ocular Disease: Mechanisms and Management*. ELSEVIER Press, 2010, 200-201.
- [18] Su JH, Deng G, Cotman CW. Transneuronal degeneration in the spread of Alzheimer's disease pathology: immunohistochemical evidence for the transmission of tau hyperphosphorylation. *Neurobiol Dis*, 1997, 4 (5): 365-375.
- [19] Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL 3rd, et al. Glaucoma in primates: cytochrome oxidase reactivity in parvo-and magnocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (7): 1791-1802.
- [20] Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, et al. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (6): 1370-1379.
- [21] Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Atrophy of relay neurons in magno-and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (13): 3216-3222.
- [22] Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch*

- Ophthalmol, 2000, 118 (3): 378-384.
- [23] Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22 (4): 465-481.
- [24] Gupta N, Ly T, Zhang Q, et al. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res*, 2007, 84 (1): 176-184.
- [25] Zhang S, Wang H, Lu Q, et al. Detection of early neuron degeneration and accompanying glial responses in the visual pathway in a rat model of acute intraocular hypertension. *Brain Res*, 2009, 1303: 131-143.
- [26] Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL 3rd, et al. Experimental glaucoma in primates; changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (2): 358-364.
- [27] Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, et al. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (6): 2573-2581.
- [28] Chiquet C, Drouyer E, Woldemussie E, et al. Consequences of glaucoma on circadian and central visual systems. *J Fr Ophtalmol*, 2006, 29 (7): 847-851.
- [29] Wang HZ, Lu QJ, Wang NL, et al. Loss of melanopsin-containing retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121 (11): 1015-1019.
- [30] Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90 (6): 674-678.
- [31] Gupta N, Greenberg G, de Tilly LN, et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93 (1): 56-60.
- [32] Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, et al. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: Comparing fMRI measurements of cortical function with visual field loss. *Prog Retin Eye Res*, 2007, 26 (1): 38-56.
- [33] Qing G, Zhang S, Wang B, et al. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (9): 4627-4634.
- [34] Yoneda S, Hara H, Hirata A, et al. Vitreous fluid levels of beta-amyloid ((1-42)) and tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol*, 2005, 49 (2): 106-108.
- [35] Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*, 2008, 29 (8): 1143-1159.
- [36] Gupta N, Fong J, Ang LC, et al. Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol*, 2008, 43 (1): 53-60.
- [37] McKinnon SJ, Lehman DM, Kerrigan-Baumrind LA, et al. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 (4): 1077-1087.
- [38] Guo L, Salt TE, Luong V, et al. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (33): 13444-13449.
- [39] Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, et al. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 1986, 315 (8): 485-487.
- [40] Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, et al. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1989, 501 (2): 364-72.
- [41] Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2006, 246 (1-2): 79-83.
- [42] Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death; Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133 (1): 135-137.
- [43] Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 2002, 47: 165-168.
- [44] Lu Y, Li Z, Zhang X, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease; Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett*, 2010, 480 (1): 69-72.