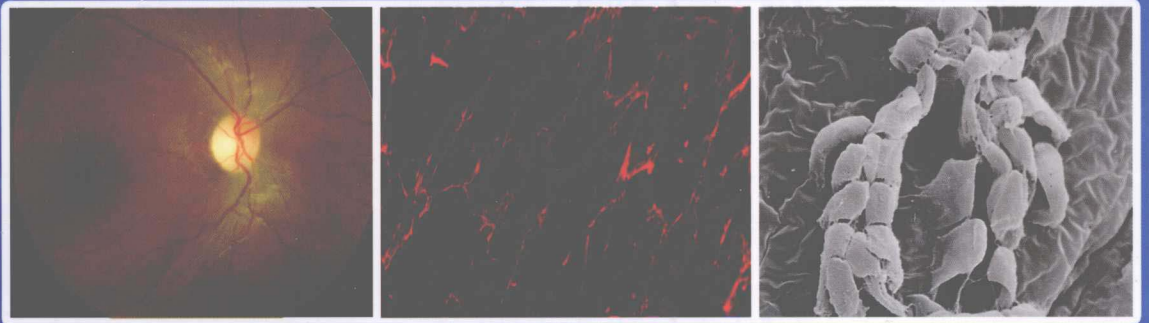




# 眼病的细胞和分子生物学基础

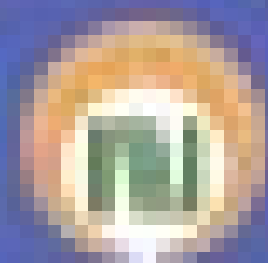
Cellular and Molecular Basis of Ocular Diseases

主编 刘旭阳 张清炯



科学出版社

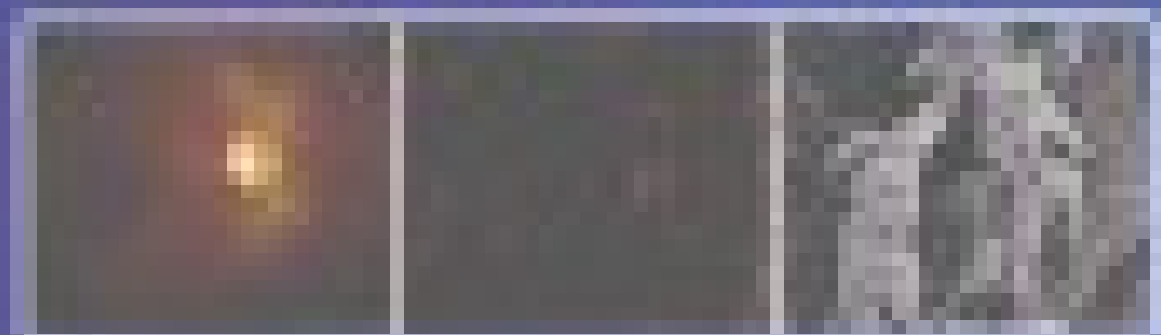
www.sciencep.com



# 眼病的细胞间分子生物学基础

Cellular and Molecular Basis of Ocular Diseases

主编 王明贵 李海洲



科学出版社  
SCIENCE PUBLISHING HOUSE

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 眼病的细胞和分子 生物学基础

Cellular and Molecular Basis of Ocular Diseases

主 编 刘旭阳 张清炯

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书是一本从分子生物学和细胞生物学角度探讨眼病发生、发展及治疗的专著,以近年来在相关基础研究方面取得较大进展的眼病为主线,较为全面、系统地阐述了这些眼病的发病机制和治疗。本书编写人员均是活跃在国内外眼科临床与基础研究领域的一线工作者,关于他们自己在相关领域的最新研究成果在书中也有介绍。

本书内容深入浅出,涉及面广,注重基础与临床相结合,紧扣实际问题,适合于眼科基础研究领域学者及临床医生阅读,尤其适合作为研究生的参考用书。

### 图书在版编目(CIP)数据

眼病的细胞和分子生物学基础/刘旭阳,张清炯主编 —北京:科学出版社,2010.4

ISBN 978-7-03-026193-9

I. 眼… II. ①刘… ②张… III. ①眼病—细胞生物学:分子生物学—研究 IV. ①R77

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 054419 号

策划编辑:黄敏 / 责任编辑:王红 / 责任校对:钟洋  
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2010年4月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年4月第一次印刷 印张:32 1/4

印数:1—2 000 字数:759 000

定价:108.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 《眼病的细胞和分子生物学基础》编写人员

**主 编** 刘旭阳 张清炯

**编 委** (按姓氏汉语拼音排序)

蔡素萍 陈 卓 陈建苏 陈有信 丁传庆  
焦建伟 李伟力 李永平 刘旭阳 柳夏林  
罗清礼 彭玉豪 申煌煊 石晶明 睢瑞芳  
唐罗生 王 红 王攀峰 文 峰 吴开力  
肖天林 曾庆延 张清炯 钟兴武

**编 者** (按姓氏汉语拼音排序)

蔡素萍	四川大学华西医院眼科学研究室	彭玉豪	美国 ALCON 实验室
陈 卉	中山大学中山眼科中心	申煌煊	中山大学中山眼科中心
陈 俊	四川大学华西医院眼科	石晶明	中南大学附属第二医院
陈 卓	美国贝勒医学院眼科学系	睢瑞芳	北京协和医院眼科
陈建苏	暨南大学医学院	唐罗生	中南大学附属第二医院
陈晓明	四川大学华西医院眼科	王 红	北京同仁医院眼科
陈有信	北京协和医院眼科	王 娟	中山大学中山眼科中心
丁传庆	美国南加利福尼亚大学	王攀峰	中山大学中山眼科中心
房绍华	中山大学中山眼科中心	文 峰	中山大学中山眼科中心
郭向明	中山大学中山眼科中心	吴开力	中山大学中山眼科中心
姬艳丽	中山大学中山眼科中心	肖天林	温州医学院眼视光医院
贾 爰	北京协和医院眼科	闫乃红	四川大学华西医院眼科
焦建伟	中国科学院神经科学研究所	杨 梅	中山大学中山眼科中心
李 莹	北京协和医院眼科	杨于力	四川大学华西医院眼科
李荣华	美国辛辛那提大学	苑晓勇	天津医科大学眼科医院
李伟力	苏州市眼视光医院	曾杰西	中南大学附属二医院
李晓霞	暨南大学医学院	曾美珍	中山大学眼科中心
李永平	中山大学中山眼科中心	曾庆延	第二军医大学济南军区总医院眼科
梁晓东	暨南大学医学院	张清炯	中山大学中山眼科中心
刘旭阳	四川大学华西医院眼科	赵 萌	北京同仁医院眼科
柳夏林	中山大学中山眼科中心	钟兴武	中山大学中山眼科中心
罗清礼	四川大学华西医院眼科	朱 哲	中山大学中山眼科中心

# 序 一

近几年来,我国眼科学的发展非常迅速,其主要标志除眼科临床水平取得较大发展外,就是眼科基础研究取得了长足进步。我们高兴地看到,国内临床水平与基础研究发展之间的不平衡状态在慢慢改善,基础研究对临床发展的促进作用已经成为共识,基础研究你追我赶的局面已经形成。面对新挑战、新机遇,刘旭阳和张清炯两位教授在此时出版本书,无疑会对我国眼科的基础研究起到重要的推动作用。

我本人很高兴能有机会为《眼病的细胞和分子生物学基础》一书作序。认识两位主编至今已有二十年的时间,刘旭阳教授是青光眼专业的临床医生和基础科学研究者,先后在以色列魏茨曼研究院、美国威斯康辛大学和首都医科大学附属北京同仁医院等单位从事青光眼领域细胞和分子生物学研究,并能在青光眼临床和基础方面都有所建树,实属不易。张清炯教授是我国眼病分子遗传学领域杰出的代表人物之一,曾在美国国立研究院从事眼病(特别是视网膜变性)的分子遗传学研究,其工作在国内外均形成一定影响。借此次出版《眼病的细胞和分子生物学基础》的机会,两位教授与其他编者一道结合各自体验,查阅汇集了大量国内外资料,将近年来国内外在眼表、白内障、青光眼、色素膜、视网膜及近视等方面的相关研究进展进行了系统阐述,客观全面地给大家呈现了一份相关领域最前沿的学术成果,以期推动我国基础眼科学的发展,为解决临床眼科各种疑难病、常见病提供科学思路。值得注意的是,本书编者均为活跃在临床、教学和科研一线的专家学者,他们在总结相关领域研究进展的同时,也加入了自己近期发表的被SCI收录的论文内容,使得此书更具有启迪性。

寥寥数语,是为序。衷心祝贺《眼病的细胞和分子生物学基础》一书的出版!

北京同仁医院 王宁利  
2010年3月

## 序 二

近二十年来,眼科的基础研究进展迅猛,涌现了很多激动人心的重大发现和全新理论,而中国眼科同仁也在眼科的基础研究方面做着不懈的努力,在国际眼科界发出自己的声音。在此背景下,刘旭阳和张清炯两位教授主编了《眼的细胞和分子生物学基础》一书。两位主编均有同国外眼科高水平基础研究团队直接交流的工作经历,从事眼科临床工作及基础研究多年。他们和多位编者一起,用近三年的时间潜心编写,系统阐述了近年来国内外在眼表、白内障、青光眼、色素膜、视网膜及近视等方面的最新研究进展。许多正活跃在国内眼科临床和基础研究领域一线的著名专家和青年学者参与了本书的编写,他们将自己最新的研究成果和思考带进本书,使本书全面、及时地反映国际眼科基础研究前沿热点与发展动态,以及国内眼科基础研究的现状,为国内同行及有志于从事眼科基础研究的青年学者,提供一个既能体现国际眼科研究前沿进展又能展示中国眼科研究特色的交流平台。同时,本书也有助于眼科临床工作者了解和掌握眼科学的基础研究进展。

相信这本书能为我国的眼科基础研究特别是基础与临床相结合的研究起到推动作用,并以此推动我国眼科临床工作的发展。

重庆医科大学附属第一医院 杨培增

2010年3月

# 前 言

三年前,在 ARVO 会上几位常参加该会并在眼科各领域比较活跃的学者聚在一起,谈起这些年来所目睹的眼科学的发展,令人感叹。大家感触最深的是人类基因组计划完成后功能基因组学、蛋白质组学、干细胞生物学和发育生物学对眼科学发展的重大影响,以及分子眼科学的形成。“那我们为什么不写一本书来介绍一下呢?”本人的这一提议立刻得到了大家的响应。于是就有了历时三年的写作过程。写作工作开始不久就感到我们把这事想得过于简单了。原以为大家根据各自的研究领域,每人写一部分就差不多了,但很快就发现这远远不够。“分子疾病”概念的提出已有 60 多年,成就了现代的分⼦医学。分子眼科学作为分子医学的分支,已经渗透到眼科学的各个领域,无所不及。我们的潜意识认为任何眼病(也许要除开外伤)几乎都有其分子生物学和遗传学基础,而本书在深度和广度上都不可能做到面面俱到,其中最大的问题还是知识的匮乏。

面临挑战,惟有努力。在这里,我们非常感谢许多前辈的鼓励和支持,也感谢参与本书写作的各位学者,他们常年工作在一线,在临床、科研、教学方面都有很重的任务。为了尽可能让这本书不离初衷(即成为能用上三年到四年的参考书)太远,他们不厌其烦地反复修改,有的大修稿就达四次之多,而且毫无怨言。同时,我们还要求各位作者加入自己在相关领域里新近发表(经过同行评议)的成果,此为本书的一个特点。

我们要谢谢为本书的出版做了许多工作的研究生们。王云、余曼、郭力恒、刘果、王丽君、容芬、余文瀚、陈伟伟和向浩天等自始至终参与了本书的编排和插图制作工作。

三年的时间不算短了,但我们还要说时间仓促,因为许多应该包括进去的新进展还没有包括,许多应该涉及的内容也没有涉及。此外,书中也一定会有不足和错误,我们恳请同行特别是前辈批评指正。

刘旭阳

2010 年 3 月于成都



# 目 录

## 第一篇 眼 表

<b>第一章 眼表干细胞的最新研究进展</b> .....	(3)
第一节 角膜上皮干细胞.....	(3)
第二节 结膜干细胞.....	(9)
第三节 结语与展望.....	(9)
<b>第二章 泪膜与干眼</b> .....	(11)
第一节 概述 .....	(11)
第二节 泪膜 .....	(11)
第三节 干眼 .....	(22)
第四节 泪膜功能的测定 .....	(24)
第五节 结语与展望 .....	(26)
<b>第三章 干眼的分子生物学基础</b> .....	(29)
第一节 概述 .....	(29)
第二节 泪腺的生理和炎症反应在干眼发生中的作用 .....	(29)
第三节 角膜和结膜的炎症反应 .....	(33)
第四节 结语与展望 .....	(34)
<b>第四章 角膜新生血管化和淋巴管化</b> .....	(36)
第一节 概述 .....	(36)
第二节 角膜新生血管 .....	(36)
第三节 角膜新生淋巴管 .....	(50)
第四节 结语与展望 .....	(52)
<b>第五章 角膜相关移植与组织工程</b> .....	(54)
第一节 概述 .....	(54)
第二节 角膜结构及生物学特性 .....	(54)
第三节 自然角膜供体 .....	(54)
第四节 人工角膜假体 .....	(55)
第五节 组织工程角膜 .....	(56)
第六节 综合型移植角膜 .....	(60)
第七节 结语与展望 .....	(62)
<b>第六章 真菌性角膜炎:微生物学和发病机制</b> .....	(64)
第一节 概述 .....	(64)

第二节	真菌的病原学	(64)
第三节	真菌的分子生物学	(66)
第四节	真菌毒力与角膜真菌感染	(67)
第五节	真菌感染对机体的影响	(74)
第六节	结语与展望	(75)
<b>第七章</b>	<b>角膜营养不良的分子遗传学特征</b>	<b>(78)</b>
第一节	上皮和上皮下角膜营养不良	(79)
第二节	前弹力层角膜营养不良	(82)
第三节	基质角膜营养不良	(84)
第四节	后弹力层及角膜内皮营养不良	(89)
第五节	结语与展望	(92)

## 第二篇 晶 状 体

<b>第八章</b>	<b>年龄相关性白内障的分子细胞生物学</b>	<b>(97)</b>
第一节	引言	(97)
第二节	晶状体的解剖及结构特点	(97)
第三节	年龄相关性白内障的分子生物学特点	(99)
第四节	年龄相关性白内障的细胞生物学特点	(105)
第五节	结语与展望	(110)
<b>第九章</b>	<b>白内障的分子遗传学</b>	<b>(114)</b>
第一节	概述	(114)
第二节	白内障的分子遗传学基础	(114)
第三节	白内障的遗传	(120)
第四节	分子遗传学研究方法	(122)
第五节	常见白内障类型的分子遗传学基础	(126)
第六节	结语与展望	(128)
<b>第十章</b>	<b>白内障模型</b>	<b>(132)</b>
第一节	概述	(132)
第二节	常见白内障模型	(132)
第三节	先天性白内障动物模型	(140)
第四节	转基因白内障模型	(143)
第五节	结语与展望	(146)
<b>第十一章</b>	<b>晶状体功能基因组学</b>	<b>(151)</b>
第一节	概述	(151)
第二节	晶状体上皮细胞转录组	(151)
第三节	晶状体蛋白质组学	(154)
第四节	结语与展望	(157)

## 第三篇 视网膜和色素膜

<b>第十二章</b>	<b>视网膜色素变性及相关疾病</b> ·····	(161)
第一节	视网膜色素变性的临床概述·····	(161)
第二节	视网膜色素变性的分子遗传学·····	(163)
第三节	先天性黑矇的致病基因·····	(176)
第四节	锥细胞营养不良的分子遗传学·····	(180)
第五节	先天性静止性夜盲的致病基因·····	(185)
<b>第十三章</b>	<b>视网膜干细胞与视网膜移植</b> ·····	(202)
第一节	概述·····	(202)
第二节	视网膜的发育·····	(203)
第三节	视网膜干细胞·····	(205)
第四节	骨髓来源干细胞在视网膜研究中的应用·····	(206)
第五节	视网膜移植的免疫学·····	(207)
第六节	组织工程·····	(208)
第七节	视网膜移植的实验研究·····	(208)
第八节	视网膜移植的临床研究·····	(210)
第九节	结语与展望·····	(211)
<b>第十四章</b>	<b>视网膜母细胞瘤发病的分子机制与细胞生物学</b> ·····	(214)
第一节	概述·····	(214)
第二节	Rb 抗癌基因的发现与抗癌基因学说·····	(214)
第三节	视网膜母细胞瘤的起源·····	(216)
第四节	Rb 基因工程鼠·····	(218)
第五节	癌基因在视网膜母细胞瘤研究中的作用·····	(219)
<b>第十五章</b>	<b>糖尿病视网膜病变</b> ·····	(225)
第一节	概述·····	(225)
第二节	糖尿病视网膜病变发病机制的分子生物学研究进展·····	(225)
第三节	糖尿病性视网膜病变治疗的研究进展·····	(235)
第四节	结语与展望·····	(242)
<b>第十六章</b>	<b>年龄相关性黄斑变性的分子遗传学机制</b> ·····	(245)
第一节	概述·····	(245)
第二节	年龄相关性黄斑变性的分子遗传学发病机制·····	(245)
第三节	其他研究进展·····	(248)
第四节	结语与展望·····	(250)
<b>第十七章</b>	<b>Leber 遗传性视神经病</b> ·····	(254)
第一节	概述·····	(254)
第二节	病理改变·····	(255)
第三节	分子遗传学机制·····	(256)
第四节	影响因素·····	(264)

第五节	研究进展	(268)
第六节	结语与展望	(270)
<b>第十八章</b>	<b>Norrie 病</b>	(275)
第一节	概述	(275)
第二节	Norrie 病的分子遗传学发病机制	(276)
第三节	Norrin 的性质与作用	(278)
第四节	结语与展望	(281)
<b>第十九章</b>	<b>Behçet 病</b>	(284)
第一节	概述	(284)
第二节	流行病学	(284)
第三节	Behçet 病的病因及发病机制	(284)
第四节	病理学	(287)
第五节	Behçet 病治疗的新进展	(288)
第六节	结语与展望	(292)

## 第四篇 青 光 眼

<b>第二十章</b>	<b>小梁细胞的细胞生物学特点</b>	(297)
第一节	概述	(297)
第二节	小梁细胞培养	(297)
第三节	人类小梁网细胞的生物学特征	(298)
第四节	结语与展望	(304)
<b>第二十一章</b>	<b>青光眼的分子遗传学</b>	(309)
第一节	概述	(309)
第二节	青光眼相关基因的定位	(309)
第三节	MYOC/TIGR 基因与青光眼	(310)
第四节	OPTN 基因与青光眼	(315)
第五节	WDR36 基因与青光眼	(318)
第六节	CYP11B1 基因与青光眼	(319)
第七节	结语与展望	(325)
<b>第二十二章</b>	<b>青光眼视神经损伤的发病机制</b>	(330)
第一节	概述	(330)
第二节	青光眼视神经节损伤	(330)
第三节	青光眼视神经损伤的发病机制	(331)
第四节	结语与展望	(339)
<b>第二十三章</b>	<b>青光眼基因治疗的现状</b>	(344)
第一节	概述	(344)
第二节	基因治疗载体	(344)
第三节	青光眼基因治疗的靶组织	(346)
第四节	青光眼基因治疗的策略	(348)

第五节 结语与展望·····	(352)
<b>第二十四章 青光眼药物治疗的新方向</b> ·····	(355)
第一节 概述·····	(355)
第二节 目前降眼压的临床用药·····	(356)
第三节 降眼压药物的新进展·····	(359)
第四节 结语与展望·····	(367)

## 第五篇 近 视

<b>第二十五章 近视的分子遗传学研究</b> ·····	(373)
第一节 概述·····	(373)
第二节 近视与遗传·····	(374)
第三节 近视的分子遗传学研究进展·····	(374)
第四节 结语与展望·····	(378)
<b>第二十六章 近视眼发病机制的蛋白质组学研究</b> ·····	(384)
第一节 概述·····	(384)
第二节 近视眼动物模型的建立·····	(387)
第三节 近视眼发病机制的蛋白质组学研究·····	(390)
第四节 结语与展望·····	(395)
<b>第二十七章 准分子激光角膜屈光手术后的角膜的病理生理改变</b> ·····	(398)
第一节 概述·····	(398)
第二节 角膜的生理特性·····	(398)
第三节 准分子激光角膜屈光手术后的临床病理表现·····	(409)
第四节 准分子激光角膜屈光手术后的角膜修复·····	(412)
第五节 结语与展望·····	(420)

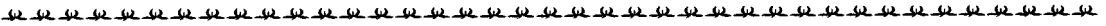
## 第六篇 其 他

<b>第二十八章 甲状腺相关眼病</b> ·····	(425)
第一节 甲状腺相关眼病的分子及细胞机制·····	(425)
第二节 甲状腺相关眼病动物模型研究进展·····	(431)
第三节 结语与展望·····	(434)
<b>第二十九章 血管拟态与眼部增生性疾病</b> ·····	(439)
第一节 概述·····	(439)
第二节 肿瘤血管拟态·····	(439)
第三节 良性增生性病变翼状胬肉与血管拟态·····	(444)
第四节 视神经胶质瘤与血管拟态·····	(449)
第五节 血管拟态的分子表达意义及机制·····	(451)
第六节 结语与展望·····	(453)

<b>第三十章 眼的分子遗传学进展</b> .....	(460)
第一节 概述.....	(460)
第二节 眼的分子遗传学进展.....	(461)
第三节 国内重要研究进展.....	(464)
第四节 眼的分子遗传学:问题、机遇与展望.....	(464)
<b>第三十一章 眼病基因治疗</b> .....	(468)
第一节 基因治疗概述.....	(468)
第二节 基因治疗在视网膜病变中的应用.....	(484)
<b>附录 英文缩写对照表</b> .....	(499)

彩图

# 第一篇 眼 表



## Part One Ocular Surface





# 第一章 眼表干细胞的最新研究进展

从解剖学角度讲,眼表包括上下睑缘间的整个黏膜上皮衬里,这一上皮覆盖了两个主要区域,即角膜和结膜。眼表的主要功能是维持睁眼状态下清晰的视觉,其表面必须覆盖一层稳定的泪膜。因此,眼表面包括角膜上皮、结膜上皮和泪膜三个部分。三者关系密切,相互影响,任何一部分的改变都将导致眼表的不稳定。

眼表上皮来源于各自的干细胞。比较公认的说法是角膜上皮来源于角膜缘的上皮干细胞,而结膜上皮干细胞的定位尚未确定,可能来源于结膜穹隆部或睑缘的皮肤黏膜结合部。本章介绍近期关于眼表干细胞的研究进展。

## 第一节 角膜上皮干细胞

角膜上皮细胞为一可迅速再生的复层鳞状上皮,其稳态对于维持眼表的完整及视觉功能都是重要的先决条件。在正常或受伤的情况下,角膜上皮细胞通过其具有独特潜能的干细胞维持。目前众多研究认为,角膜上皮干细胞位于角巩膜缘基底部<sup>[1,2]</sup>。

### 一、角膜缘解剖

角膜缘是一特殊区域,血供丰富,受神经支配,含有抵抗紫外线损害的黑色素。传统上研究角膜缘区域通常采用纵向切片,通过角膜中央区,可见角膜缘上皮细胞有10层,而角膜上皮有5~6层,那些细胞形成三角形,底部为眼球表面,基底细胞要密集于表层细胞(彩图1-1A)。在笔者的研究中,首次在角膜边缘沿水平方向剖切角膜缘,并未通过角膜中央区,这样角膜缘可以用不同角度观察,以更广的方式显示该区域。角膜缘呈乳头状,对应于Vogt栅栏,沿基底膜为一厚的单层基底细胞,乳头间隙有血管和结缔组织,与水平方向解剖结构相结合,角膜缘区域呈放射方式(彩图1-1B)。推断每一放射样线来自同一干细胞形成的干细胞家族细胞的克隆。正是此解剖结构,使角膜缘区域扩大,能产生更多的干细胞,同时,丰富的结缔组织为基底细胞提供更好的血供和营养。

### 二、角膜上皮干细胞的定位和特征

关于角膜上皮干细胞定位于角膜缘的概念,最早由Davanger和Evensen于1971年提出<sup>[3]</sup>,而Goldberg和Bron在1982年指出角膜缘的Vogt栅栏包含维持角膜上皮细胞稳定的增殖细胞<sup>[4]</sup>。此后,众多学者报道了角膜缘干细胞的概念。由于缺乏干细胞的直接标记物,角膜缘干细胞的定位是建立在以下标准基础上的,该标准同样适用于其他干细胞:①具有原始表型,低分化水平。最初的免疫组织化学结果提示角膜缘基底上皮细胞在全部角膜