



医药学院 610212045734

医学名著译丛

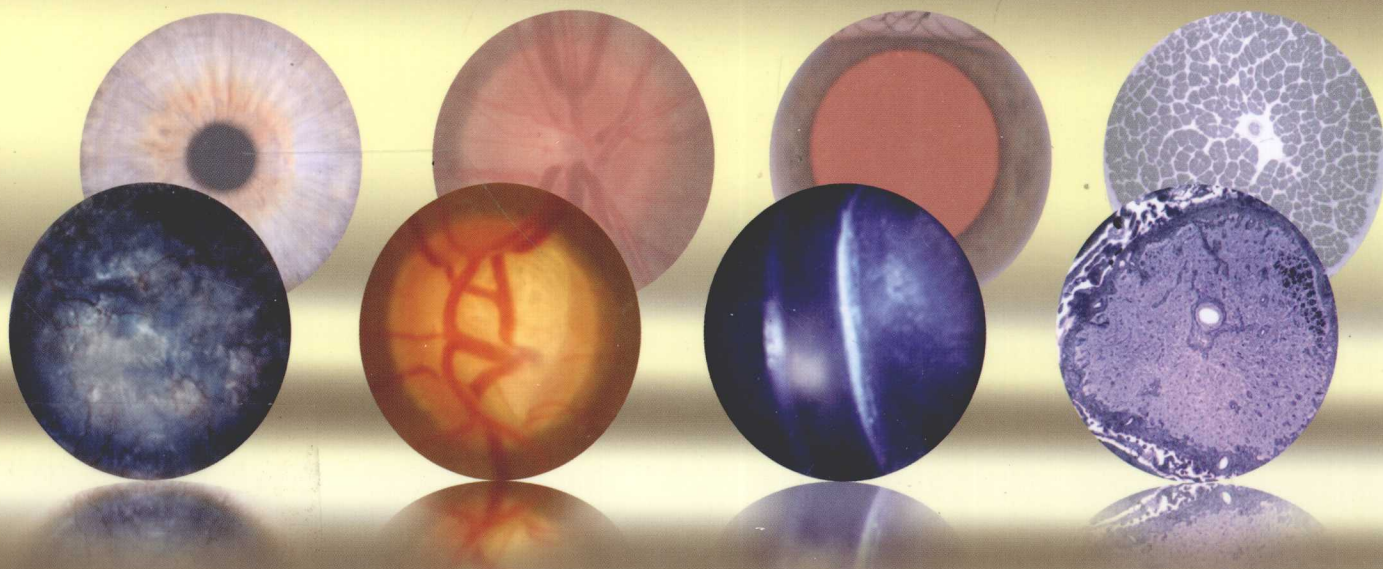
眼科疾病的发病机制与治疗

Ocular Disease: Mechanisms and Management

原 著 Leonard A. Levin Daniel M. Albert

主 译 张丰菊 宋旭东

主 审 魏文斌



北京大学医学出版社

国外经典医学名著译丛



眼科疾病的发病机制与治疗

Ocular Disease: Mechanisms and Management

原 著 Leonard A. Levin
Daniel M. Albert

主 译 张丰菊 宋旭东

主 审 魏文斌



北京大学医学出版社

YANKEJIBING DE FABINGJIZHI YU ZHILIAO

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科疾病的发病机制与治疗 / (美) 莱文

(Levin, L. A.) 原著; 张丰菊译. —北京:

北京大学医学出版社, 2012. 8

书名原文: Ocular Disease: Mechanisms and Management

ISBN 978-7-5659-0409-7

I. ①眼… II. ①莱… ②张… III. ①眼病 - 诊疗

IV. ①R77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 129604 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2012-5591

Ocular Disease: Mechanisms and Management

Leonard A. Levin, Daniel M. Albert

ISBN-10: 0-7020-2983-1

ISBN-13: 978-0-7020-2983-7

Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2012

2012 年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2012 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All right reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte.Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社和 Elsevier(Singapore) Pte Ltd. 在中国大陆境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

眼科疾病的发病机制与治疗

主 译: 张丰菊 宋旭东

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 宋 忻 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 45.5 字数: 1422 千字

版 次: 2012 年 8 月第 1 版 2012 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0409-7

定 价: 360.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

眼科疾病的发病机制与治疗

Ocular Disease: Mechanisms and Management

注 意

医学领域的知识和临床实践在不断变化。由于新的研究与临床经验不断扩大我们的知识，在实践、治疗和用药方面做出适当的改动是必要或适合的。建议读者检查相关操作的最新信息，或对每一用药检查其生产厂家所提供的最新产品信息，以确定药物的推荐剂量、服用方法、服用时间以及相关禁忌证。根据经验和对患者的了解，确立诊断，确定每一位患者的服药剂量和最佳治疗方法，采取全面、适当的安全预防措施，是治疗医师的责任。不论是出版商还是著者，对于由本出版物引起的或与本出版物相关的任何个人或财产的损伤和 / 或损失，均不承担任何责任。

出版者



谨以此书献给北京同仁医院眼科中心成立 10 周年

译校者名单

主 译：张丰菊 宋旭东

主 审：魏文斌

译 者：(按姓氏拼音排序)

(首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心)

邓世靖 顾 铮 郭 佳 郭 宁 李 蓉 秦佳音

宋旭东 宋彦铮 王萌萌 魏英丽 许 艳 杨 爽

张 丽 张 玲 张丰菊 赵 旭

审 校：宋旭东 魏文斌 张 晶 张丰菊

统 筹：王云亭

策 划：黄大海

译者序言

《眼科疾病的发病机制与治疗》(*Ocular Disease: Mechanism and Management*)一书,是由 Leonard A. Levin 和 Daniel M. Albert 于 2010 年主持编撰的,该书汇集了来自美国、英国、加拿大等国上百位眼科专家多年的研究成果和临床经验总结,是眼科医疗工作者们不可错过的一本好书。我首次拜读这本书,是在一次国际学术交流会议期间。书中大量的精美眼科病理解剖图和分子机制示意图深深吸引了我,让我爱不释手。深入阅读后,更是对其新颖的编写思路大感兴趣:该书一改传统论著中按照眼科不同部位的疾病自成一章进行论述的方法,每一章节均由多位专家根据其研究成果和临床经验共同编写,围绕一个临床问题,在深入剖析病理和分子机制的基础上,结合临床给出了一系列的处理办法,达到了知其然,知其所以然,是一本极具有启迪性的著作。

当时曾经动过念头想通过学习将这本书翻译出版,但最终因为工作繁忙而未能实现这一夙愿。今天张丰菊教授将她的翻译稿呈献在我面前,并邀请我写这篇序时,我惊喜万分,很高兴有人和我一样喜欢这

本书,并花费大量精力将此书译为中文。她对这本书的喜爱之情洋溢在译著中的字里行间,并将传递给中国的广大眼科同道。《眼科疾病的发病机制与治疗》一书的中译本,由北京同仁医院张丰菊教授主持,在出版社的大力支持下,多位眼科医师历经数月对原版书籍进行了翻译。本书翻译既忠实原著,又兼顾中文表达习惯,意在忠实地表达原书的思想、思路和知识体系。张丰菊教授和各位参与翻译和审校的眼科同道倾注了大量心血,我相信这本书的出版将为中国的眼科医生提供更丰富的知识信息,带来新的治疗理念,并能进一步促进国内眼科医生诊疗水平的提高。希望今后能有更多高水平的外版书籍能在中国翻译出版。

在这里,我对他们的辛勤工作和无私奉献表达深深的敬意和感激。他们完成了他们自己的心愿、也实现我的心愿、更满足了许多人的心愿!

王宁利

2012 年 6 月于北京同仁医院

译者前言

随着眼科临床和科研领域日新月异的发展，越来越多悬而未决的问题得到了解决。但是眼球是一个极其精密而复杂的视觉器官，从眼表到眼底，从几何光学到视觉生理，涉及各个方面的疾病，甚至有些疾病相互交织，相互间有着千丝万缕的联系，导致临床上某些疾病的治疗很棘手。往往知其然，而不知其所以然。因此，作为一名眼科医生，如果能够从疾病的病理生理学角度充分理解疾病的发病机制，就能够更有放矢地去掌控疾病，从而达到预期的治疗目的，这样做具有非常重要的意义。

正是基于此想法，译者在阅读了 Leonard A. Levin 和 Daniel M. Albert 在 2010 年撰写的《眼科疾病的发病机制与治疗》(*Ocular Disease: Mechanism and Management*) 一书后产生了共鸣。该书较全面地阐述了眼部各个组织的相关疾病的发病机制，可喜的是其摒弃了传统的冗长无味的撰写方法，取而代之的是图文并茂、言简意赅，阐明机制论点、展示了最新的研究结果以及对相应治疗措施的评估，正像作者所形容的那样，该书起到一个 GPS 导航的作用。因此，来自于首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心的全体译者认为该书的出版对于眼科医生将理论和实

践有机结合、拓宽诊疗思路、以临床发现问题为研究基础、以合理的科研思路为导向进一步阐明病因、研发新的治疗方法具有积极的指导意义。

在本书的选定及翻译中，北京同仁医院眼科中心多位医生付出了辛勤的劳动和心血，同时得到了北京同仁医院眼科中心副主任、眼科主任魏文斌教授的大力支持，对全文进行了认真的审阅，并提出了宝贵的意见。同时得到了中华医学会眼科分会候任主任委员、北京同仁医院副院长、北京同仁医院眼科中心主任王宁利教授的悉心关照，欣然作序并给予了我们巨大的鼓励。《海外优秀医学专著引进项目》编辑部及北京大学医学出版社的多位编辑为本书的出版做出了艰辛的努力，在此对他（她）们一并表示诚挚的感谢。由于译者的经验和水平有限且时间仓促，尽管已经对本书进行了多次的审核和校对，难免存在不当之处，恳请各位读者不吝赐教，提出宝贵的意见。最后，衷心祝愿我国的眼科事业蓬勃发展、欣欣向荣、人才辈出、硕果不断，让更多的眼疾患者重见光明。

张丰菊 宋旭东

2012 年 4 月

原著序言

在未来的几十年里，转化医学的研究将为医学发展提供机会和挑战，医生和临床相关的研究者可以通过运用大量已发现的、详尽的眼和视觉系统的生物信息库来了解疾病。通过了解本书中的疾病相关病理生理学知识，可有效提高医学技术，改善治疗效果。

我很高兴看到本书各章节内容中的最新研究。虽然没有任何一卷可以涵盖眼科临床医学的整体内容，但是编辑组建了一个覆盖范围广泛的临床科学家小组，这些作者都撰写过有深度且有说服力的现代眼科疾病的研究课题。这些章节是多学科的，并为学习最新的知识提供了良好的源泉。要完全理解眼和视觉疾病的原因、生物机制和治疗方法，显然还有许多工作摆在我们面前。这部《眼科疾病的发病机制与治疗》，为开展深入研究提供了开端，将帮助我们进一步探索更合理的治疗方法。

我们对这些疾病新的认识是基于视觉研究团体在过去的 20 年中大量的工作，现已确定了超过 500 个导致孟德尔眼疾病的基因。这些基因拓宽了临床医生诊断和治疗的条件，并且涉及所有组织。我们已经确定了导致视网膜和黄斑变性、青光眼、葡萄膜炎、白内障和角膜营养不良、视神经病变、弱视、斜视和眼球运动障碍的基因。

最新对疾病基因的探索发展到从前的疑难病例领域，它们通常分布广泛且比较常见，遗传病因复杂。在 2005 年，一些研究组分别发现了第一个与年龄相关性黄斑变性（AMD）有关的高度风险基因——补体因子 H 基因。此后不久，通过应用新的、强大的单体型测绘和全基因组关联研究技术，在免疫通路中确定了另外一些 AMD 风险基因，包括补体调节因子。这种新的基本知识使我们将关注焦点转向了免疫级联，其作为潜在机制使多达 1/7 的老年患者由于黄斑变性而视力丧失。

随着疾病基因鉴定领域的快速发展，人们越来越关注基因组学及其表达、细胞定位及异常基因表达产物的生物功能研究。正是基于这些情况才编写了本书，以达到使读者真正理解疾病的发病机制，而在多数情况下，这些机制被划分到疾病的基础医学研究范围内。

研究其中的任何一个基因都需要付出很大的努力以综合理解基因与疾病的关系。例如，表达于小梁网、TIGR/ MYOC 基因编码的蛋白质 myocillin。该基因突变将导致眼压异常早发甚至是先天性眼压异常，并且发展为严重的青光眼。然而，myocillin 基因敲除的实验室小鼠表型轻微。有两点显而易见：第一，要将基因学的发现转化为对治疗性干预措施有帮助的、可辨认的疾病病理生理机制，我们还有很长的路要走。第二，尽管用来研究人类眼病领域的小鼠模型（通常很多眼部状况与人类高度相似）非常丰富，要充分了解人类疾病的机制还要求我们仔细并详细地分析患者的疾病（正如本书所述）。

未来对眼部疾病和视觉系统的治疗要求我们对疾病的生物学有新的认识。我们已经看到大部分领域已在应用新的干预治疗措施，包括从基因治疗到干细胞再生医学。这本书是基础教材《Adler's Physiology of the Eye》的姊妹篇。该姊妹篇的内容由 Levin 和 Albert 完成，主要阐述将基础知识转化至对临床医学的理解和实践，体现出基础和临床知识的相互渗透和广阔的应用前景。

Paul A. Sieving MD, PhD
美国国立眼科研究院，美国国立卫生研究院
Bethesda, MD
2009 年 9 月

原著前言

眼睛是众多疾病的缩影。它的同义词“眼球”含义深刻，因为它不仅有图形的含义，还包含生理学和病理学领域的内容。自身免疫性疾病、肿瘤、感染、神经变性、梗死等，所有这些都发生在眼部和中枢神经系统内眼部的运输站。几乎所有的眼部病理生理原理都同样适用于人体其他部位。

本书是眼科疾病领域的指南。每个章节的作者都是在该领域有杰出贡献的科学家。就像是一些国家或地区的导游，这些有经验的科学家可以帮助读者饱览科学的版图，指出我们所熟悉领土的新特征和通过荒野地区的光明路径。我们相信，就像地图或全球定位系统（GPS）可为使用者的后续访问提供指引那样，本书对疾病机制的透彻解析可告知读者每个章节的即时性和相关性。像介于地名录和全面游记之间的一个旅行指南，章节本身被有意简洁化，但具有帮助读者理解具体疾病病理机制的所有关键细节。

本书源于眼科文献中名为《眼科疾病发病机制》

的系列书。以上阐述的类似目标是遵照来自眼科病理生理学特定领域的国际知名专家分会的请求，主要面向对眼病诊断和治疗最新进展有兴趣的文献读者。科学家在临床相关领域的最新研究中描述的概念通过本书得以展现。疾病的世界就像版图涵盖了南极到北极，而本书则由“大洲”组成，就像疾病的覆盖面。由于出版周期短，并且使用了现代出版技术，其包含的信息是最前沿的。引用文献列在每章末尾。

此书已经指导了策划和写作它的编辑和作者，同样我们希望本书能指导读者。正是由于 Laura Cruz 的努力，才会成功地创作出这部书，Laura Cruz 对本书作者进行了组织管理，并且找到出版商，与 Russell Gabbedy 和 Ben Davie 等共同为本书的问世作出突出贡献。

Leonard A. Levin
Daniel M. Albert

目 录

第1部分 角膜

第1章	角膜透明度丧失	2
第2章	异常角膜伤口愈合	10
第3章	LASIK 和 PRK 术后的伤口愈合 ...	17
第4章	角膜营养不良的遗传学基础和发病机制	24
第5章	Fuchs 角膜内皮营养不良	37
第6章	圆锥角膜	45
第7章	感染性角膜炎	52
第8章	角膜移植排斥	59
第9章	角膜水肿	67
第10章	角膜血管新生和淋巴管新生	78
第11章	眼表的修复	88
第12章	疱疹性角膜炎	96
第13章	眼部变态反应	103

第2部分 干眼病

第14章	泪腺和干眼病	112
第15章	干眼病的免疫机制	121
第16章	泪膜的破坏和瞬目动力学	130
第17章	眼睑和泪膜脂质的异常	138
第18章	干眼：泪膜黏蛋白的异常	145

第3部分 青光眼

第19章	激素性青光眼	154
第20章	视盘的生物力学改变	162
第21章	色素播散综合征和青光眼	173
第22章	小梁网排出功能异常	179

第23章	压力导致的视神经损害	186
第24章	剥脱综合征（假性剥脱）	193
第25章	闭角型青光眼	202
第26章	青光眼的中枢神经系统改变	209
第27章	青光眼中的视网膜神经节细胞死亡...	216
第28章	青光眼手术的伤口愈合反应	223
第29章	青光眼的血流变化	233

第4部分 晶状体

第30章	年龄相关性白内障的生化机制	242
第31章	后囊膜混浊	250
第32章	糖尿病性白内障	255
第33章	类固醇激素性白内障	263
第34章	老视	271
第35章	调节的恢复	280
第36章	虹膜松弛综合征	288

第5部分 神经眼科学

第37章	视神经炎	294
第38章	异常的眼球运动调控	306
第39章	特发性颅内压升高（原发性假性脑瘤）	315
第40章	巨细胞性动脉炎	325
第41章	缺血性视神经病变	332
第42章	视神经轴突损伤	341
第43章	Leber 遗传性视神经病变	349
第44章	视神经萎缩	356
第45章	眼球震颤	363
第46章	中毒性视神经病变	376

第 6 部分 肿瘤学

第 47 章	葡萄膜黑色素瘤	384
第 48 章	遗传性视网膜母细胞瘤的遗传学 ...	392
第 49 章	低外显率视网膜母细胞瘤的分子学基础	401
第 50 章	血管生成拟态	407
第 51 章	脉络膜黑色素瘤的治疗	414
第 52 章	眼睑皮脂腺癌	422
第 53 章	神经纤维瘤病	435

第 7 部分 其他

第 54 章	萎缩性眼球癆	444
第 55 章	近视	453
第 56 章	Graves 眼病的发病机制	463

第 8 部分 小儿眼病

第 57 章	Duane 综合征	470
第 58 章	弱视	477
第 59 章	斜视	485
第 60 章	白化病	492
第 61 章	无虹膜症	502

第 9 部分 视网膜

第 62 章	色盲	510
--------	----------	-----

第 63 章	急性视网膜血管闭塞性疾病	518
第 64 章	视网膜光损伤的实验和临床发现 ...	532
第 65 章	糖尿病视网膜病变中的血管损伤 ...	539
第 66 章	糖尿病视网膜病变中的新生血管形成	547
第 67 章	糖尿病性黄斑水肿	552
第 68 章	干性年龄相关性黄斑变性及其发病机制	561
第 69 章	新生血管型年龄相关性黄斑变性 ...	570
第 70 章	血管生成抑制剂	578
第 71 章	视网膜脱离	589
第 72 章	早产儿视网膜病变	597
第 73 章	视网膜的能量代谢	608
第 74 章	视网膜色素变性以及相关疾病	616
第 75 章	视觉假体和其他辅助装置	627
第 76 章	副肿瘤性视网膜变性	636
第 77 章	视网膜细胞的再生	644
第 78 章	增殖性玻璃体视网膜病变	649

第 10 部分 葡萄膜炎

第 79 章	葡萄膜炎的免疫机制	656
第 80 章	疱疹病毒性视网膜炎	666
第 81 章	交感性眼炎	673
第 82 章	巩膜炎	680
第 83 章	感染性葡萄膜炎	692
第 84 章	眼结节病	704

第 1 部分

角 膜

角膜透明度丧失

Russell L McCally

概述

引起角膜透明度降低的原因多种多样,包括 Fuchs 角膜内皮营养不良和大疱性角膜病变等引起的角膜水肿、外伤修复和屈光性角膜切削术后角膜混浊(haze)导致的瘢痕形成以及角膜斑状营养不良等代谢性疾病。本章对引起角膜透明性下降的相关机制和组织结构发生的变化进行了综述,重点论述了由水肿、瘢痕形成和屈光性角膜切削术引起的角膜透明性下降。

要了解角膜透明性降低的机制,首先要了解角膜能保持透明的解剖结构基础。因角膜不能吸收光谱中的可见光,因此主要通过对光线很少发生散射来保持^{1,2}。可见光是波长介于 400 ~ 700nm 的电磁波,当入射光碰到有折射率的物体时发生偏折,出现散射。折射使入射光线方向改变,使向前折射的光线减少,透射率 F_T 的公式是:

$$F_T = \frac{I(t)}{I_0} = \exp(-\alpha_{\text{scat}} t) \quad (1)$$

$I(t)$ 是光线传输通路中通过一定厚度 t 的散射物体(如角膜)后的射出光线量, I_0 为入射光线量, α_{scat} 为散射的消光系数^{3,4}。 α_{scat} 的大小是反映散射的物体结构特征的重要指标。

角膜基质板层内相互平行排列的胶原纤维比周围均质的光学组织具有更高的折射率,它们对光线有散射的作用。如果它们像气体分子一样随机排列,每个分子都对光线有散射的话(如 F_T 为 0.40)^{1,5},大量的胶原纤维将波长为 500nm 入射光线散射掉 60%。但实际上正常角膜仅散射掉 500nm 入射光线的 5%,透明度理论可以来解释这一问题。角膜(框 1.1)是相消干涉的关键部位,其胶原纤维之间具有特定的空

间排列,从而减少了角膜的散射。Maurice 有关维持透明度的晶格理论假说提出:角膜基质板层内的胶原纤维以六角点阵的方式规则排列,由于它们的间隔比可见光的波长短(约 60nm),因此不会发生布拉格散射,从而保持了角膜的透明⁵。但临床上,我们发现角膜基质并非完全透明,如果是完全透明的,裂隙灯下我们就看不到角膜了。裂隙灯下之所以能看到角膜,可能与角膜细胞对光线产生散射有关,但目前的研究发现,除非在使用共聚焦成像或裂隙灯产生镜面反射等特殊情况下,使入射光线和观察光线与法线的夹角相等,才可以看到角膜细胞的反射,说明它们并非正常角膜中散射的主要来源^{1,2,6,7}。透射电镜(TEM)还发现正常基质并非典型的格子排列(图 1.1),因此,就如本部分中论述的其他观点一样,目前研究者都是基于 Maurice 的晶格理论模型来进行研究的。

大量平行排列的圆柱形胶原纤维的散射用 $\sigma_t(\lambda)$ 量来表示,称为总散射截面。它等于 $\sigma_{0t}(\lambda) \sigma_{1t}(\lambda)$, $\sigma_{0t}(\lambda)$ 代表独立的原纤维单位长度的总散射截面, $\sigma_{1t}(\lambda)$ 代表干扰因子, λ 代表进入基质的光线的波长⁸。单根原纤维单位长度内的总散射截面 $\sigma_{0t}(\lambda)$ 取决于原纤维半径的 1/4 次幂和原纤维的折射指数的比与周围和波长的立方的倒数^{3,4}。干扰因子 $\sigma_{1t}(\lambda)$ 是目前透明理论的研究对象^{5,9-12}。相关研究很多,此处不再赘述^{1,2,13}。干扰因子的值从 0 (Maurice 的

框 1.1 正常角膜的光散射特点

- 胶原纤维矩阵是正常角膜光散射的主要来源
- 除了发生镜面散射等特殊情况,角膜细胞不是正常角膜中散射的主要来源
- 总散射截面与波长关系的测量可用于区别不同的透明度理论

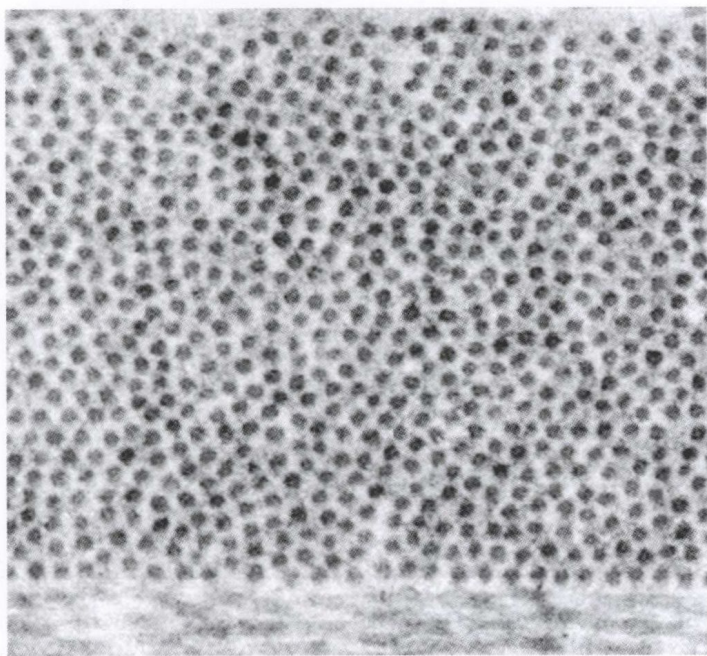


图 1.1 人后部角膜的透射电镜照片,可见原纤维的横断面。

晶格理论)到1(原纤维随意排列,如上所述)不等。为了得到一致的折射率的实验数值,规定波长为500nm(框1.2)时其值是0.1。

与光线的波长有关的总散射截面的测量方法既可被用于区别不同的透光度理论^{1,2,13},又可以用于鉴别引起透明度降低的结构变化的类型¹⁴⁻¹⁶。通过测量透光度来确定的总散射截面可用来评价光波的作用,同时角膜的消光系数(cf,方程式1) α_{scat} 可用 $\rho\sigma_t(\lambda)$ 来表示, ρ 表示角膜板层平面内单位面积内的原纤维数量(原纤维密度)^{2,15}。测量的结果代表 $\rho\sigma_t(\lambda)$ (数量)与 $1/\lambda^3$ 成正比(如总散射截面为 A/λ^3 ,A为常数,与原纤维的半径、基质相关的屈光系数有关)。由于原纤维的散射截面 $\sigma_{0t}(\lambda)$ 也与此相关,因此正常角膜基质的结构因子与波长无关,这点与Hart和Farrell的短程有序理论相一致¹¹,他们在透射电镜下发现的结构特点支持了这一理论(图1.1),并与Benedek⁹相关领域的理论和Twersky的

hard-core coating 理论观点一致。这些观点与原纤维位置的长程有序理论观点(如Feuk的干扰晶格理论)有争议,提示总散射截面可变为 $1/\lambda^{5,10}$ 。

角膜水肿对透明度的影响

众所周知,水肿的角膜会变得混浊,透明度降低。内皮或上皮细胞损伤、大泡性角膜病变以及Fuch角膜内皮营养不良均可引起角膜水肿^{13,18-20}。本章节中讨论丧失透明度的水肿角膜中结构的改变(框1.3)。

通过X线衍射方法,发现角膜吸水肿胀后,原纤维间的间距增加,但其半径并不增大^{21,22}。由于每根胶原纤维所占体积增大,按照Twersky¹²的理论,胶原纤维间的短程有序位置被打破,均质性被破坏,透明度降低。或者,按照前面阐述的机制,它是折射率大幅度变化的结果。图1.2显示了比在活体时水肿了约1.6倍的兔角膜透射电镜的情况。与正常角膜(图1.1)相比,其原纤维的排列规则性被部分破坏,同时出现胶原纤维的缺损区,缺损区同样还可见于前述的水肿角膜^{15,23,24},也可见于大泡性角膜病变和Fuchs角膜内皮营养不良^{13,18},通过X线衍射的方法也可以发现水肿角膜的这些缺损区^{22,25}。角膜水肿越重,在电镜下这些缺损区就更大,数量更多。Goldman等称这些区域为“湖”,因它们可导致折射率大幅波动,引起角膜散射增加²⁴。Benedek随后解释了“湖”代表的意义。Benedek的“湖理论”被Farrell等进行了扩展,他们提出“湖”出现后,因总散射截面与波长的平方的倒数相关,因此应将“湖”纳入总散射截面的计算。因此一旦出现“湖”(非人为因素),就应该用下面的公式计算总散射截面:

$$\sigma_t(\lambda) = \frac{A}{\lambda^3} + \frac{B}{\lambda^2} \quad (2)$$

框 1.2 维持角膜透明的因素

角膜维持透明有3个主要的因素^{1,2,13}:

- 独立原纤维直径小,其折射率(比例约为1.04)与周围组织几乎相同,所以不发生散射
- 如果原纤维相互间发生散射,则散射区可发生超过10倍的相消干涉以减弱散射
- 角膜很薄

框 1.3 导致水肿角膜透明度丧失的因素

- 光散射增加,使水肿角膜看起来混浊
- 水肿角膜在投射电镜下可见原纤维轻度排列紊乱,并出现“湖”区
- “湖”使折射率出现大的波动,使光散射增加
- “湖”改变了总散射截面的类型,这种改变通过光散射法可以测量
- 测量得到的波长依赖的总散射截面与“湖”的出现一致,证实它们并非在标本固定过程中出现的人为现象

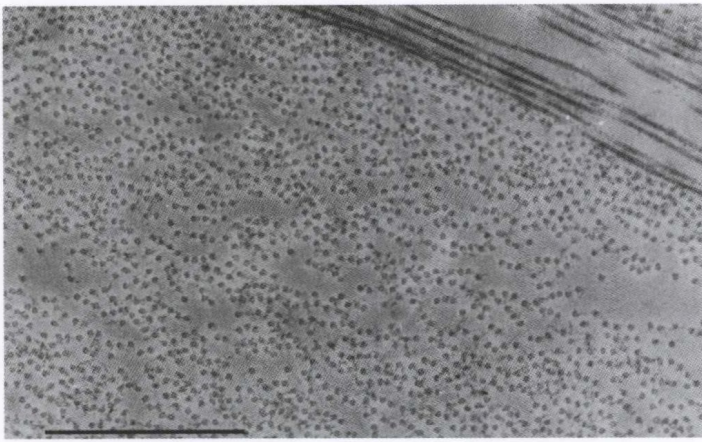


图 1.2 兔前部角膜透射电镜照片，比在体时肿胀了 1.6 倍。与正常角膜相比，原纤维排列紊乱，其中间距比较大的区域常被称为“湖”，此处原纤维丢失。比例尺为 1 μ m。

A 和 B 为常数，常数 B 与“湖”的大小和多少有关，方程可用于测定水肿角膜增加的散射的结构基础，并可用来判断水肿时我们看到的“湖”是否是疾病本身的特征，还是人为造成的假象。如果如 Twersky 所述¹²，角膜原纤维的均一性被破坏导致散射增加，则散射截面与波长的关系和正常角膜一样（等于 A/λ^3 ， $B=0$ ）。反之，如果“湖”是散射增加的

主要因素，则应根据方程来计算散射截面。图 1.3A 比较了正常和水肿兔角膜透光度，后者的角膜厚度增加了 2.25 倍。方程 1 计算的总散射截面见图 1.3B¹⁵。从图中我们可以发现，如果方程去除 $1/\lambda^3$ 的影响，散射截面将成倍增加。因此，如果出现了“湖”， $\lambda^3 \sigma_t(\lambda)$ 曲线将变成斜率为 B 的直线。此外，通过直接面积总和（direct summation of fields, DSF）法计算透射电镜下观察到的水肿角膜的散射截面也依赖于波长的变化，并与实际测量到的结果相吻合^{26,27}。这些结果说明“湖”是水肿角膜中散射增加的重要因素，同时也提示透射电镜下见到的“湖”并非人为结果。

角膜瘢痕对透明度的影响

在角膜修复的过程中，直线切口和贯通伤可引起角膜瘢痕形成。典型的瘢痕不透光，可引起很高的散射。尽管都推测瘢痕可引起角膜对光线的散射，但很少有研究去揭示引起散射的角膜结构的变化。

Farrell 等²⁸研究了文献中透射电镜下人直线角膜切口中瘢痕的形成^{29,30}，发现正常角膜中胶原纤维在

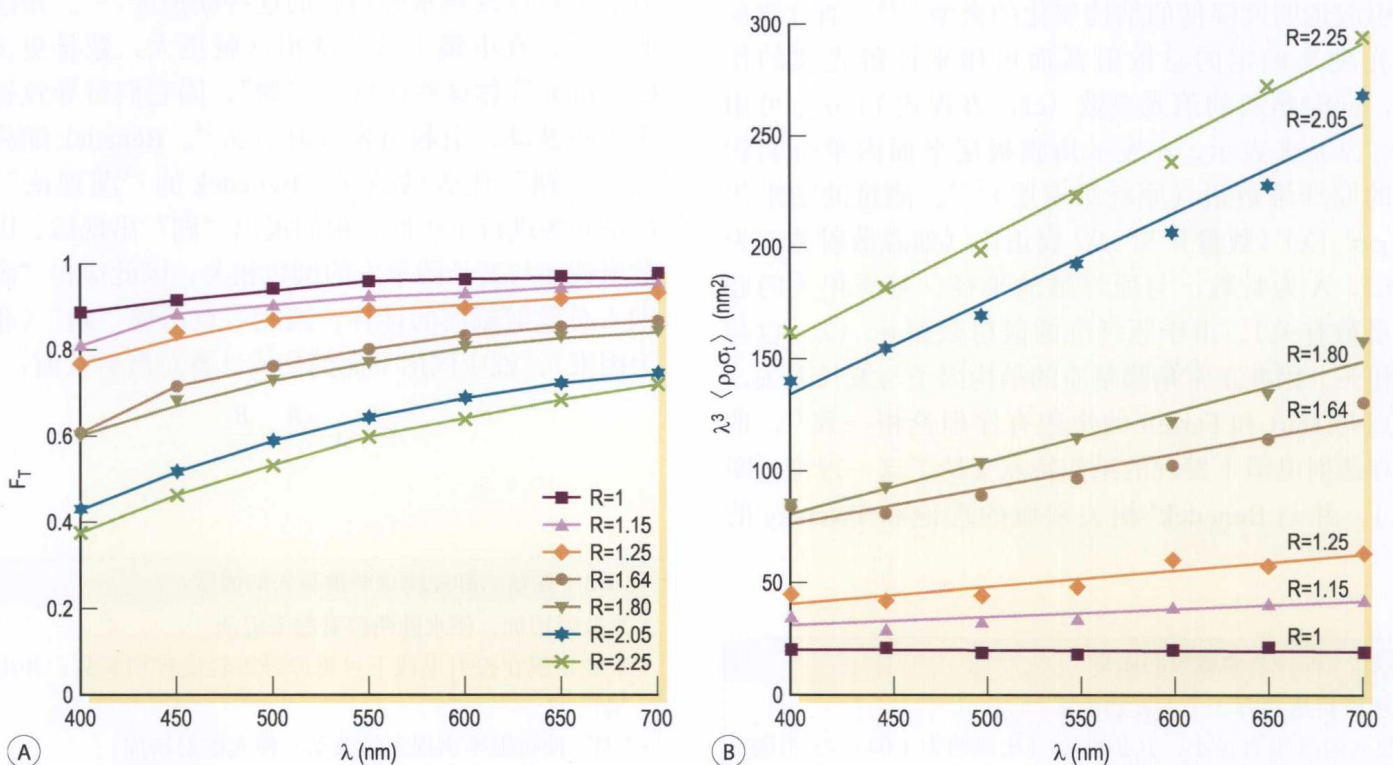


图 1.3 (A) 兔角膜比正常水肿 2.25 倍时的透光度实验值。肿胀率 R 如图示。(B) 从图 A 中得到的每根原纤维的波长依赖总散射截面大小。按照 McCally & Farrell 阐述的原理²，考虑到动物间角膜厚度的不同，将角膜厚度标准化为 380 μ m 后，得到的标准化值。透光度与波长呈直线关系，符合“湖”理论（即函数 $A + B\lambda$ ）。随着肿胀程度增加，斜度 B 也增加，提示随着肿胀程度的增加，“湖”的数量和大小也在增加。