

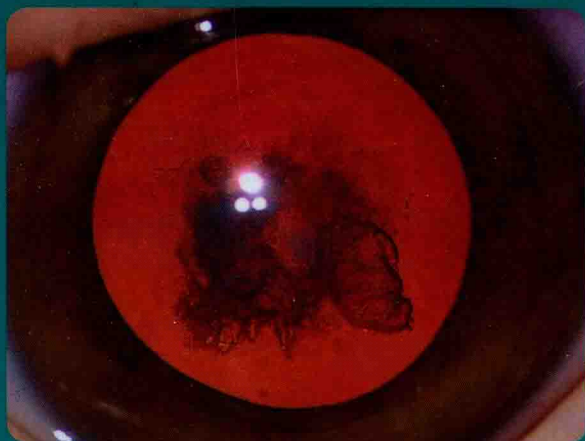
中文翻译版，原书第2版

儿童白内障手术学

——技术、并发症及处理

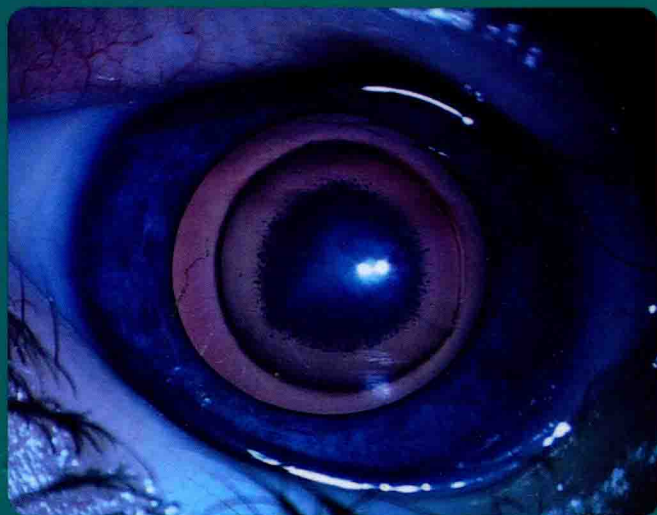
Pediatric Cataract Surgery

Techniques, Complications and Management

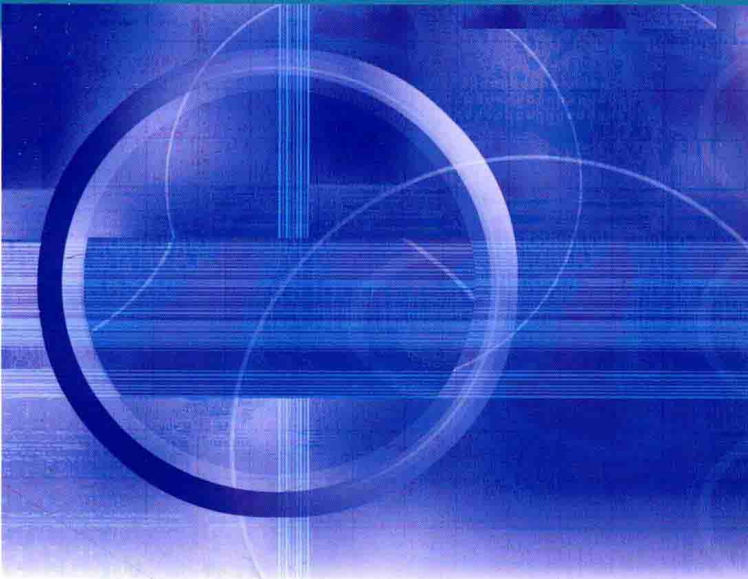


原著者 M. Edward Wilson
Rupal H. Trivedi

主译 叶剑 陈春林



科学出版社



中文翻译版

儿童白内障手术学

—— 技术、并发症及处理

Pediatric Cataract Surgery
Techniques, Complications and Management

原书第2版

原著者 M. Edward Wilson
Rupal H. Trivedi

主译 叶剑 陈春林
主审 王莉(美) 刘少章

科学出版社

北京

图字:01-2017-3965 号

内 容 简 介

本书由美国南卡罗来纳医科大学 Strom 眼科研究所的 M. Edward Wilson 教授领衔,来自美国、英国、比利时、伊朗、印度、以色列等国的眼科学、儿科学、麻醉学等领域的专家集中编写,由第三军医大学大坪医院的专家翻译。全书分为五个部分:儿童白内障术前评价、准备和思考,外科技术,眼和系统性先天疾患相关白内障的处理,术后管理、并发症及术后处理,儿童白内障手术未来的发展方向。本书内容全面,从儿童白内障的病因、流行病学特征、手术技巧、并发症应对及处理、术后管理及未来发展等方面进行了详细介绍。本书可供眼科医师和儿科医师学习、参考。

图书在版编目(CIP)数据

儿童白内障手术学:技术、并发症及处理;原书第2版/(美)M.爱德华·威尔逊(M. Edward Wilson), (美)鲁帕尔·H.特里维迪(Rupal H. Trivedi)著;叶剑,陈春林主译. —北京:科学出版社,2017.6

书名原文:Pediatric Cataract Surgery: Techniques, Complications and Management

ISBN 978-7-03-053692-1

I. 儿… II. ①M… ②鲁… ③叶… ④陈… III. 小儿疾病—白内障—内障摘除术 IV. R779.66

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 130825 号

责任编辑:马晓伟 梁紫岩 / 责任校对:张小霞 何艳萍

责任印制:肖 兴 / 封面设计:吴朝洪

M. Edward Wilson, Rupal H. Trivedi: Pediatric Cataract Surgery Techniques, Complications and Management, 2nd ed

ISBN: 978-1-4511-4271-6

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Chinese translation published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA.

本书限中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾)销售。本书封面贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签,无标签者不得销售。本书中提到一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盒内的使用说明书,并遵照医嘱使用,本书的作者、译者、编辑、出版者和销售商对相应的后果不承担任何法律责任。

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>

北京利丰雅高长城印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年6月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2017年6月第一次印刷 印张:20 3/4

字数:640 000

定价:239.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《儿童白内障手术学——技术、并发症及处理》

(原书第2版)

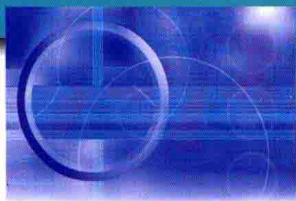
译者名单

主 译 叶 剑 陈春林

主 审 王 莉(美) 刘少章

译 者 (以姓氏笔画为序)

刘 玮	安晓巨	孙 敏	吴 敏	何春燕
邹 欢	陈 琛	陈 潇	陈小璠	陈开建
郑奇君	胡宗莉	高 铃		



原著者

Hamid Ahmadi
Shirley L. Anderson

Irene Anteby

Eileen E. Birch

Steve Charles

John M. Facciani

Sepehr Feizi

Joost Felius

Parikshit Gogate

Elizabeth M. Hofmeister

Mohammad Ali Javadi

William J. Johnson

Farid Karimian

Scott K. McClatchey

David Morrison

Mohammad Reza Ja'farinasab

Anna R. O'Connor

Suresh K. Pandey

M. Millicent W. Peterseim

Mamidipudi R. Praveen

Muralidhar Ramappa

Sajani K. Shah

David Stager

Marie-José Tassignon

Ronald G. W. Teed

Elias I. Traboulsi

Rupal H. Trivedi

Abhay R. Vasavada

Vaishali A. Vasavada

Viraj A. Vasavada

David K. Wallace

Karen(Kate) Wendorf

M. Edward Wilson

Grace Wojno

Lucy T. Xu

中译本序



儿童不是缩小版的成人,他们有独特的解剖生理和发育特点,因此儿童白内障看似容易,实则处理起来相当复杂,术前检查、手术时机把握、手术技术、合并症处理、弱视治疗等都要求眼科医师不仅要有丰富的临床经验、娴熟的手术技巧,还需要和麻醉医师、儿科医师通力合作,方能使白内障患儿获得好的治疗效果。目前对儿童白内障的处理方法尚未达成共识,人工晶状体植入时机和度数选择等方面还存在争议,这就更使得临床医师在处理儿童白内障时,备感茫然。

M.Edward Wilson 教授是美国著名的眼科学和儿科学专家,早在 2005 年,由他主编的 *Pediatric Cataract Surgery: Techniques, Complications and Management* (第 1 版)即为全球第一部关于儿童白内障手术的参考书,此次再版,在第 1 版的基础上进行了大幅度调整,既补充了当今儿童白内障手术的最新进展,又几乎涵盖了儿童白内障所有必要的检查、分析和处理细节,既有对各家方法的系统介绍,又有笔者自己的经验总结和应用推荐,内容详实、丰富,国内无出其右。

为便于阅读,第三军医大学叶剑教授及其团队与科学出版社合作,翻译出版了此书。这对于我们借鉴国外同行在儿童白内障手术、并发症处理及术后训练等方面的经验提供了极大的帮助。

欣作此序,以示庆贺。

姚克

中华医学会眼科学分会主任委员、白内障学组组长

2017 年 2 月



译者前言

由于儿童眼独特的生理及解剖特点和儿童的生长发育特性,儿童白内障手术及术后管理具有相当的难度,2014年以前,国内尚无儿童白内障领域的专著,儿童白内障的手术方式、术后管理、并发症处理、人工晶状体植入时机、人工晶状体度数的选择等方面尚未达成共识,因此临床医师在处理儿童白内障时,难免会有无所适从之感。

近年来,在中华医学会眼科学分会白内障学组组长姚克教授的带领下,在全国眼科医师的共同努力下,儿童白内障的治疗取得了空前进展,我们欣喜地看到,青岛眼科医院谢立信院士、黄钰森教授和天津医科大学张红教授分别于2014年和2015年领衔出版了《儿童白内障学》和《儿童白内障》,这些专著的出版,对于指导眼科医师和儿科医师治疗儿童白内障大有裨益。

美国南卡罗来纳医科大学 Strom 眼科研究所的 M. Edward Wilson 教授是全球知名的眼科学和儿科学专家,早在2005年,由他主编的 *Pediatric Cataract Surgery: Techniques, Complications and Management* (第1版)是全球第一部关于儿童白内障手术的参考书,此次再版,既补充了现今儿童白内障手术的最新进展,又几乎涵盖了儿童白内障所有必要的检查、分析和处理细节,既实用又学术,既方便又全面。

本书受重庆市科技惠民计划项目(cstc2013jcsfC10001-6)资助,由第三军医大学大坪医院眼科专科医院的专家负责本书的翻译。本书的出版,有利于我们了解国外同行对儿童白内障的处理方法,也有助于我们在临床实践中借鉴和参考国外的一些经验。我们衷心希望本书能对眼科医师治疗儿童白内障有所帮助。由于水平有限,译著中出现的不妥之处,敬请各位读者批评指正。本译著得以出版,有赖于美国贝勒医学院眼科中心王莉教授和第三军医大学大坪医院眼科专科医院多位同仁的大力支持,在此深表感谢。

叶 剑

全军眼科专委会 主任委员

第三军医大学大坪医院眼科专科医院 院长

2016年9月于重庆

本书前言



本书在上一版的基础上进行了全面更新。2005年本书第1版出版以后,儿童白内障的治疗又有了很多重要的手术进展。在从事第1版的编写工作时,我们就已惊奇地发现,当时尚无一本关于儿童白内障手术的参考书。同第1版一样,此次再版的目的也是为读者提供目前最先进的关于儿童白内障处理方法的概述。我们希望本书既实用又学术,既方便又全面。我们努力让本书涵盖儿童白内障所有必要的检查、分析和处理细节。

20世纪50年代后期,Edward Epstein博士和D. Peter Choyce教授进行了首例儿童人工晶状体眼内植入术。当时,儿童白内障手术方式尚不统一。20世纪70年代,先天性白内障手术得到革命性的普及,晶状体摘除、后囊切开联合前部玻璃体切割成为标准术式,Marshall Parks博士和David Taylor教授对此联合术式给予了高度评价,认为该术式能显著改善患儿的视力预后。然而,眼科医师对于儿童白内障术后是否行人工晶状体植入仍然持犹豫态度,主要影响因素有:合成的人工晶状体材料在眼内长期效应如何、患儿眼球发育所带来的屈光状态改变、患儿术后眼内的炎症反应等。当25年前我们首次开展眼内人工晶状体植入时,Bob Sinskey博士对此给予了极大的鼓励和指导。随着时光流逝和技术进步,关于各年龄段儿童行人工晶状体植入安全而有效的文献报道越来越多,微切口技术的发展、更好的黏弹剂的应用、适合儿童眼球的人工晶状体面世,极大地提高了儿童白内障-人工晶状体植入术的成功率。

儿童白内障手术处理已成为一个飞速发展的领域,为了能跟上和推动行业发展,小儿外科医师必须掌握谨慎和大胆、保守和创新的平衡艺术。我们不仅仅只是建议小儿外科医师阅读专业书籍、观看手术视频,我们也推崇“创新之旅”,即参观其他医师的手术室,观摩他们的新技术或手术技巧。那些单单只参加学术会议而不关注手术技巧的医师,必然会错过很多提高自己手术能力的机会。我们也希望本书是推动发现和进步的“催化剂”。本书不单单提供知识,还旨在推动交流,鼓励观看他人手法,并培养个人的动手能力。这样,读者所获就能超越书本所述,如果能加速创新进程、缩短学习曲线,成功将不期而至。我们衷心希望本书对眼科各级手术医师都有所帮助。

M. Edward Wilson, MD
Rupal H. Trivedi, MD, MSCR

目 录



中译本序 / i

译者前言 / ii

本书前言 / iii

第一部分 术前评价、准备和思考 / 1

第1章 先天性白内障遗传学 / 1

第2章 儿童白内障病因与形态 / 7

第3章 儿童白内障及其相关性盲的流行病学 / 18

第4章 视力筛查在先天性或早期获得性白内障诊断中的作用 / 21

第5章 术前相关问题 / 24

第6章 视觉发育的关键期和先天性白内障的手术时机 / 39

第7章 儿童人工晶状体度数的计算和选择 / 44

第8章 儿童白内障手术计划:多样化的问题 / 49

第9章 即时连续双眼儿童白内障手术 / 54

第10章 单眼儿童白内障治疗的成本分析 / 58

第二部分 外科技术 / 62

第11章 历史概况 / 62

第12章 眼内炎的预防 / 68

第13章 先天性白内障手术的麻醉管理 / 73

第14章 儿童白内障手术中切口构造、定位和关闭的指导原则 / 76

第15章 儿童白内障手术中肝素的抗炎效果 / 81

第16章 黏弹性眼科植入装置 / 83

第17章 晶状体前囊膜的处理 / 90

第18章 水分离术 / 97

第19章 晶状体吸出 / 99

第20章 儿童白内障后囊膜切开和前部玻璃体切割术 / 102

第21章 关于儿童眼前段手术的现代玻璃体切割术的概念与技术 / 111

第22章 眼内激素在儿童白内障手术中的运用 / 114

第23章 单纯晶状体切除联合前部玻璃体切割术 / 117

第24章 人工晶状体:实验研究和临床应用 / 121

第25章 儿童一期眼内人工晶状体植入 / 130

第26章 儿童白内障手术眼内人工晶状体光学部夹持的作用 / 139

第27章 囊袋在晶状体中植入 / 143

第28章 联合人工晶状体眼(背驮式人工晶状体植入) / 150

第29章 儿童多焦点人工晶状体和可调节人工晶状体植入 / 153

第30章 儿童白内障的散光矫正 / 157

第31章 儿童二期人工晶状体植入:囊袋内和睫状沟固定 / 161

第 32 章 无囊膜支撑情况下的人工晶状体植入 / 169

第三部分 眼和系统性先天疾患相关白内障的处理 / 176

第 33 章 晶状体后囊缺损 / 176

第 34 章 持续性胎儿血管 / 180

第 35 章 儿童外伤性白内障 / 186

第 36 章 无虹膜和白内障 / 193

第 37 章 晶状体异位 / 198

第 38 章 伴有葡萄膜炎的小儿白内障手术 / 206

第 39 章 早产儿视网膜病变 / 213

第 40 章 治疗儿童视网膜母细胞瘤诱发放射性白内障 / 218

第 41 章 儿童白内障伴眼部及全身异常 / 223

第 42 章 发展中国家儿童白内障 / 232

第四部分 术后管理、并发症及术后处理 / 236

第 43 章 术后用药及随访 / 236

第 44 章 人工晶状体植入术后屈光不正的测量及处理 / 241

第 45 章 无晶状体眼的矫正:眼镜和角膜接触镜 / 244

第 46 章 儿童白内障术后视力恢复情况 / 254

第 47 章 儿童白内障术后弱视的处理 / 258

第 48 章 儿童无晶状体眼或人工晶状体眼导致的斜视 / 263

第 49 章 术中及术后并发症 / 265

第 50 章 眼屈光介质混浊 / 280

第 51 章 术后继发青光眼 / 287

第 52 章 人工晶状体眼和无晶状体眼儿童近视漂移 / 298

第 53 章 白内障患儿的生活质量 / 304

第 54 章 低视力康复 / 310

第五部分 儿童白内障手术未来的发展方向 / 318

第 55 章 展望 / 318

第1章

先天性白内障遗传学

一、晶状体的发育

(一) 晶状体的胚胎发育

眼的发育起始于胚胎第 22 天。神经沟在前脑两侧形成视泡,视泡和表面外胚叶接触后,诱导该处的表面外胚叶分化增厚形成晶状体板,视泡内陷,形成视杯,同时晶状体板也发生内陷,形成晶状体泡。到第 5 周末,晶状体泡和表面外胚叶失去联系,居于视

杯前部。在晶状体泡内部,前壁细胞形成一层立方细胞,后壁细胞逐渐延伸并在第 7 周末到达前壁,形成原始晶状体纤维,表达晶状体特异蛋白如晶状体蛋白,此时,赤道部生发区的上皮细胞不断增殖,延伸、迁移形成次级晶状体纤维。此处的细胞增殖很快,这些新的新月形细胞形成环形结构,将老的细胞包绕在内,形成晶状体蛋白(图 1-1)。当这些次级晶状体纤维从生发区迁移出来后,它们形成膜状结构并最终失

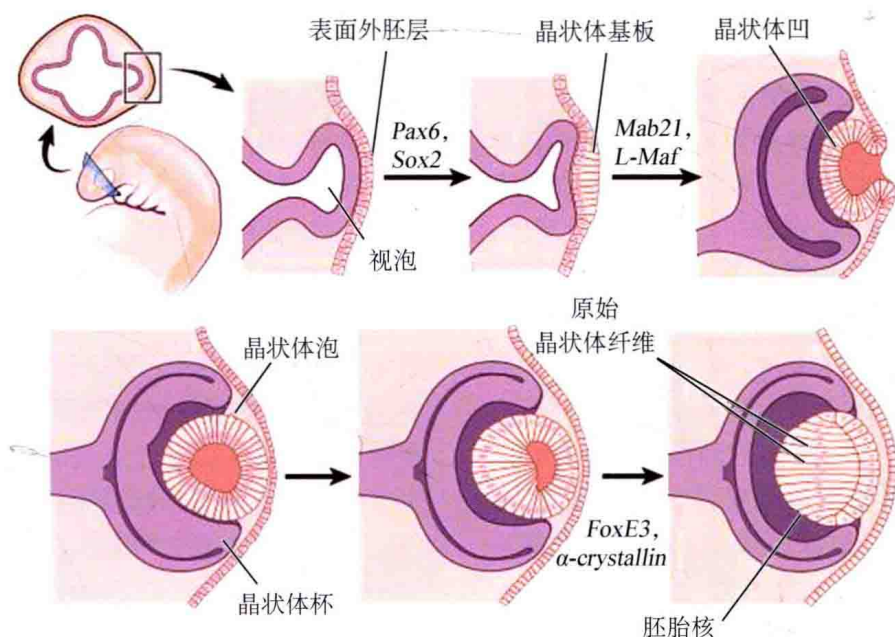


图 1-1 在眼的发育中,前脑两侧的神神经沟发育成视泡,视泡和表面外胚叶接触后,诱导表面外胚叶细胞形成晶状体板,这个过程受 *Pax6* 和 *Sox2* 基因调控。在 *Mab21* 和 *L-Maf* 基因的调控下,晶状体板逐渐形成晶状体凹,而晶状体凹最终会从表面外胚叶脱离,形成晶状体泡,原始晶状体纤维和胚胎核的形成是受 *FoxE3* 和 α -crystallin 基因调控的。这些基因的功能验证研究部分来源于动物实验

去细胞器成分,成为蛋白质的包裹体,最终这些成熟的次级晶状体纤维细胞逐层重叠形成弧形的缝状结构。出生时,缝状结构形状呈三分支的“Y”形,随着晶状体发育,缝状结构逐渐变得复杂,可形成六分支、九分支甚至十二分支,成熟的晶状体包含上皮细胞和晶状体纤维组成的有序结构,而外周的晶状体纤维在缝状结构处汇聚。

(二)晶状体发育调控

晶状体分化要受到多种转录因子的调控,如成纤维细胞生长因子(FGF)在低剂量时诱导细胞增殖,而在高剂量时诱导细胞迁移和分化,因此晶状体的极性可能与 FGF 的浓度有关(FGF 在玻璃体内浓度高于房水)。骨形态蛋白(BMP)在早期晶状体发育过程中同 FGF 存在交互作用,对于正确的晶状体诱导发生,经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路需要被抑制,而非经典的 Wnt 信号则需被强化。有研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路在 β 晶状体蛋白的形成中发挥作用, Pax6 基因对于晶状体板的形成和晶状体蛋白基因的表达至关重要,晶状体蛋白是晶状体的重要组成部分,晶状体蛋白基因的突变可导致多种遗传性先天性白内障的发生。

二、晶状体蛋白

晶状体蛋白是晶状体的主要组分,在晶状体纤维的蛋白组成中,占 90% 以上,它们在维持晶状体的透明性状中起关键作用,晶状体蛋白基因突变可导致一大类常染色体显性遗传的先天性白内障,如 α A 晶状体蛋白(CRYAA)、 α B 晶状体蛋白(CRYAB)、 β A1/A3 晶状体蛋白(CRYBA1/A3)、 β B1 晶状体蛋白(CRYBB1)、 β B2 晶状体蛋白(CRYBB2)、 γ C 晶状体蛋白(CRYGC)、 γ D 晶状体蛋白(CRYGD)基因都已有报道发现突变。 β 和 γ 晶状体蛋白形成一类超家族,它们共享一段多肽链,称为 $\beta\gamma$ 晶状体蛋白; α 晶状体蛋白因和小的热休克蛋白关联,从而形成一独立家族。

(一) α 晶状体蛋白

α 晶状体蛋白在晶状体蛋白中约占 35%,它们属于小热休克蛋白,与晶状体屈光力有关,作为分子伴侣而发挥作用。具体来说, α 晶状体蛋白可结合暴露的晶状体蛋白和变性的晶状体蛋白以防止其发生聚集,而聚集的晶状体蛋白会影响晶状体的屈光性状,导致白内障的发生。晶状体内有两种 α 晶状体蛋白: α A 晶状体蛋白和 α B 晶状体蛋白。 α A 晶状体蛋白(CRYAA)基因位于 21 号染色体上,编码 173 个氨基酸; α B 晶状体蛋白(CRYAB)基因位于 11 号染色体

上,编码 175 个氨基酸,这两类 α 晶状体蛋白具有 57% 的同源性, α A 晶状体蛋白只表达于晶状体,而 α B 晶状体蛋白可全身都有表达。在晶状体内, α A 晶状体蛋白和 α B 晶状体蛋白的占比约为 3:1。尽管 α 晶状体蛋白性质稳定,可耐受其一级结构上多点变异,但某些位点突变若改变了其三级结构和四级结构,从而影响其同底物的结合后,还是能导致先天性白内障的发生,如 α 晶状体蛋白异常寡聚化突变可导致先天性白内障形成,这些改变减弱了蛋白的稳定性,降低了其作为分子伴侣发挥的作用。同样,突变也会影响翻译后修饰,导致蛋白错误折叠,形成聚集物,造成光线散射。由于 CRYAB 在全身都有表达,CRYAB 基因上一个氨基酸的置换突变不仅会导致先天性白内障的发生,还会造成系统性疾病,基因组 3787 位点 A>G 突变会导致翻译后蛋白质序列上 120 位点精氨酸被甘氨酸置换,这种替换突变会导致结合蛋白相关的肌性病变,这是一种常染色体显性遗传病,表现为肌无力、心肌损害和先天性白内障,肌肉活检会发现结合蛋白大量聚集,这可能是因为结合蛋白和突变的 α B 晶状体蛋白间交互作用发生了改变。CRYAB 基因第 3 号外显子(450deLA)的缺失会导致移码突变,临床表现为一类孤立的先天性白内障,呈常染色体显性遗传模式,白内障形态为双侧后极性,由于这种白内障居于晶状体后部,邻近光学中心,故对视力影响极大,此种晶状体混浊或在出生时已发生,或在生后早期几个月内即形成,但一般不影响晶状体的其他部分。

(二) β 晶状体蛋白

β 晶状体蛋白是晶状体内含量最丰富的水溶性蛋白,其特异的、紧密排列的结构对于维持晶状体的透明性具有重要作用。 β 晶状体蛋白和 γ 晶状体蛋白在结构上非常相似。两者均具有两个结构域,这两个结构域由 8~10 个氨基酸相连,每个结构域由相同的多肽链以一种 Greek Key 基序的方式折叠而成:两个反向平行的 β 折叠和一个 $\alpha\beta$ 形态形成三明治结构。通常, β A3 晶状体蛋白和 β B2 晶状体蛋白可正向结合,也可反向结合,从而形成同二聚体或异二聚体,这些二聚体又可分解为单体或进一步结合形成多聚体,一般认为这些多聚体对于维持晶状体的透明性是不可或缺的,如果突变破坏了蛋白结构或改变了其相互结合的能力将会造成这些晶状体蛋白非特异聚集,导致白内障的形成。Padma 等报道了一例孤立的先天性白内障,其因编码 β A3/A1 晶状体蛋白的 CRYBA1 基因突变而导致。如同其他类型孤立的先天性白内障一样,其呈常染色体显性遗传,所有罹患的家族成员

表现为绕核性白内障和星状白内障,绕核性白内障中胎儿核和胚胎核形态透明,但星状白内障范围累及正的前“Y”形缝和倒的后“Y”形缝。编码 $\beta 2$ 晶状体蛋白的CRYBB2基因的链终止突变会导致蓝色白内障,表现为蓝点状和中央轮辐状晶状体混浊,一般对视力影响较小。CRYBB3基因突变会导致核性白内障,表现为皮质“骑子”形成,呈常染色体隐性遗传模式。由于晶状体蛋白结构功能改变所导致的白内障多呈常染色体显性遗传模式,这种CRYBB3基因突变所造成的染色体隐性遗传可能意味着 $\beta 3$ 晶状体蛋白除了在蛋白质结构上发挥作用外,还可能具有其他功能,如作为酶或发育相关蛋白。

(三) γ 晶状体蛋白

γ 晶状体蛋白是 $\beta\gamma$ 晶状体蛋白超家族的一员,如同 β 晶状体蛋白,它们通过4个 β 折叠形成Greek Key基序,也对维持晶状体的透明性具有作用。 γ 晶状体蛋白基因族(CRYGA-F)位于基因座2号染色体长臂33~35区,由于突变引起的白内障多发生于CRYGC基因和CRYGD基因,以及表达 γ 晶状体蛋白的基因。 γS 晶状体蛋白(曾被称为 βS 晶状体蛋白)基因和其他 γ 晶状体蛋白基因截然不同,其位于3号染色体,而其蛋白质结构除在第三和第四个 β 折叠中存在一个 α 螺旋外,其余部分与其他 γ 晶状体蛋白基因相同。 $\beta\gamma$ 晶状体蛋白超家族成员在Greek Key基序中都有个钙结合位点,其紧邻着第一个 β 折叠终端保守的氨基酸序列Y/F/WXXXXXXXXG的下游。在此区域内,甘氨酸作用十分重要,其对于二面角的形成是必不可少的,有报道发现由于甘氨酸错义突变导致一家族性常染色体显性遗传性白内障,这可能是晶状体内钙的结合和储存发生改变所致,钙稳态失衡可能导致了晶状体混浊。另外, γD 晶状体蛋白基因突变也能导致常染色体显性遗传性白内障,表现为针尖状晶状体混浊,累及范围为胎儿核和胚胎核的浅层。

三、膜转运蛋白

由于晶状体无血管成分存在,因此,膜转运蛋白对于晶状体细胞中营养物质的运输和代谢废物的排除具有关键作用,尤其是对于晶状体中央区域的细胞而言更为重要(此区域被动转运难以满足细胞代谢需要),精确地控制细胞内含水量和细胞体积有助于稳定晶状体结构,从而维持晶状体的透明性状。晶状体细胞中具有四种重要通道:主体内在蛋白、连接蛋白、 Na^+ 、 K^+ -ATP酶及葡萄糖转运子。目前,前两种通道蛋白已发现和先天性白内障存在关联。

(一)主体内在蛋白

主体内在蛋白(MIP)曾因作为一种电压依赖性水

通道和黏附分子而被称为水通道蛋白0号,只表达于终末分化的晶状体细胞中,是晶状体中含量最丰富的膜内在蛋白。MIP基因定位于12号染色体上,它所编码的跨膜蛋白具有两个串联重复区,每个重复区内含有三个跨膜的 α 螺旋、一个疏水环及一个保守的天冬氨酸-脯氨酸-丙氨酸基序。有研究表明,MIP基因的一个点突变(E134G),会导致单侧绕核性白内障,这种白内障发生后不再进展,呈现常染色体显性遗传方式,另一位点(T138R)突变,会导致多灶性的晶状体混浊,这种白内障发生后还要继续发展。这两种突变都会损伤MIP的运输功能。

(二)连接蛋白

连接蛋白在晶状体细胞间形成低电阻的缝隙连接,它们包含四个跨膜结构域、两个细胞外环和一个细胞内环,这些跨膜结构域和细胞外环高度保守,将晶状体纤维和上皮细胞紧密相连,通过转运一些离子、代谢产物和第二信使等小分子以维持细胞内适合的离子浓度。

晶状体内已发现具有三类连接蛋白:连接蛋白43、连接蛋白46(由13号染色体上的GJA3基因所编码)和连接蛋白50(由1号染色体上的GJA8所编码)。已有报道,GJA8和GJA3基因突变会分别导致板层粉尘状1型和板层粉尘状3型先天性白内障,前者表现为胎儿核混浊,伴有点状的皮质混浊及不完全的皮质“骑子”,而后者表现为中央粉尘状混浊,伴以前后部皮质雪片状混浊。此外,还有报道GJA8基因错义突变导致了先天性白内障合并小角膜的发生。

四、细胞骨架蛋白

细胞骨架蛋白与晶状体蛋白交互作用借以限定晶状体细胞结构。其包括微丝、微管和中间丝。微丝和微管形成细胞骨架,有利于细胞间连接和稳定细胞结构,中间丝有助于细胞对抗物理应激,如机体体温变化和晶状体发生调节等状况。

串珠丝状结构蛋白2:串珠丝状结构为晶状体所特有。这些丝状成分由两类中间丝蛋白(串珠丝状结构蛋白2和串珠状纤维结构蛋白)和 α 晶状体蛋白交互作用组成。串珠丝状结构蛋白2基因位于3号染色体,有报道此基因突变后会造成遗传性白内障,其错义突变后可造成常染色体显性遗传性青少年型板层白内障,而其缺失突变后可发生常染色体显性遗传的先天性白内障,表现为白内障形态多样,包括核性、缝性、星状或轮辐状等。

五、发育调节因子

胚胎期晶状体的发育受到多种生长因子和转录

因子的时空调节。根据基因缺失的情况,眼的发育可以发生多种异常。三种基因 *PITX3*、*MAF* 和 *HSF4* 的突变与先天性白内障发生相关。*PITX3* 是配对同源结构域蛋白家族中的一员,其基因位于 10 号染色体上。*PITX3* 基因保守区域中 S13N 替换突变会导致全白内障。*MAF* 是一种基本的亮氨酸拉链转录因子,其基因定位于 16 号染色体,当晶状体板和视泡发生接触时开始表达,在晶状体蛋白基因和 *PITX3* 基因的启动子中,*MAF* 蛋白和 *MAF* 反应元件可以结合,这提示 *MAF* 可能指导这些基因的转录,有研究发现,*MAF* 基因中 R288P 的突变会造成常染色体显性遗传性粉尘状白内障,但此家系中一些成员也表现为小角膜和虹膜缺损,这意味着 *MAF* 在眼的发育中可能具有众多作用。热休克转录因子 4(*HSF4*)对于小分子热休克蛋白和大分子热休克蛋白都具有调节作用,相对于小分子热休克蛋白如 α 晶状体蛋白而言,*HSF4* 可调节其发挥分子伴侣作用,无需 ATP 耗能;*HSF4* 可调节大分子热休克蛋白发挥变性蛋白再折叠

和防止新合成的蛋白错折叠作用,这种作用需 ATP 耗能,*HSF4* 基因的多位点替换突变都能导致绕核性或全白内障。

六、人类白内障遗传学

遗传性白内障占先天性白内障的 8%~25%,非遗传性白内障可由宫内感染、宫内放射性损伤,或其他不明原因所致,先天性白内障可以孤立发病(不伴其他系统性异常),也可和其他眼部异常和多系统异常相伴。孤立的先天性白内障约占所有先天性白内障的 70%,由于大多起因于晶状体蛋白、膜转运蛋白和细胞骨架蛋白基因突变,故多以常染色体显性遗传的方式发病,也有少部分以常染色体隐性或 X 连锁遗传的方式发病(表 1-1)。孤立的先天性白内障常为双侧,一般以其所在部位、大小、密度和混浊程度而分类。极性白内障可发生于晶状体前极或后极,也可与前后极同时形成。

表 1-1 先天性和早期获得性白内障的常见原因

疾病	染色体位置	基因名称	表型	在线(人类孟德尔遗传)编号
常染色体显性遗传				
高铁蛋白血症-白内障综合征	19q13.33	<i>FTL</i>	晶状体核性混浊合并血清高铁	600886
Coppock 白内障	2q33.3	<i>CRYGC</i>	胎儿核尘状混浊,常累及睫状小带	604307
	22q11.23	<i>CRYBB2</i>		
Volkman 白内障	1p36	未知	晶状体中央和睫状小带混浊	115665
缝线带状白内障	17q11.2	<i>CRYBA1</i>	晶状体缝线带状混浊	600881
后极性混浊 1 型(CTPP1)	1p36.13	<i>EPHA2</i>	晶状体后极部混浊	116600
后极性混浊 2 型(CTPP2)	11q23.1	<i>CRYAB</i>	晶状体后极部界限清晰的单一混浊:双眼	613763
后极性混浊 3 型(CTPP3)	20q11.22	<i>CHMP4B</i>	后囊下盘状混浊,呈进展性	605387
后极性混浊 4 型(CTPP4)	10q24.32	<i>PITX3</i>	晶状体后极部界限清晰的单一混浊	610623
后极性混浊 5 型(CTPP5)	14q22-q23	未知	开始表现为后囊下反光模糊,逐渐进展为后囊下界限清晰的盘状混浊,并形成后囊斑	610634
带状、粉尘样白内障 1 型(CZP1)	1q21.2	<i>GJA8</i>	晶状体胎儿核混浊,表现为散在的、轻盈的皮质混浊并形成不完全的“骑子”	116200
带状、粉尘样白内障 3 型(CZP3)	13q12.11	<i>GJA3</i>	晶状体中央区域粉尘状混浊,伴有前后极皮质雪片状混浊	601885
前极性白内障 1 型	14q24-qter	未知	晶状体前极部小片状混浊	115650
前极性白内障 2 型	17q13	未知	晶状体前极部小片状混浊	601202
蓝点状白内障 1 型(CCA1)	17q24	未知	晶状体周边区域蓝色和白色混浊,呈同心圆排列	115660
蓝点状白内障 2 型(CCA2)	22q11.23	<i>CRYBB2</i>	晶状体周边大量蓝色片状混浊,偶尔有轮辐状中央区混浊	601547
蓝点状白内障 3 型(CCA3)	2q33.3	<i>CRYGD</i>	晶状体蓝点状混浊,呈进展性	608983
皮刺状白内障	2q33.3	<i>CRYGD</i>	辐射样、针尖状混浊,邻近或穿过晶状体中央区	115700

续表

疾病	染色体位置	基因名称	表型	在线(人类孟德尔遗传)编号
非核性多形性白内障	2q33.3	<i>CRYGD</i>	晶状体胎儿核和皮质间的混浊	601286
缝性蓝点状混浊	22q11.23	<i>CRYBB2</i>	围绕前后“Y”形缝的致密、白色混浊,以及板层排列的卵圆点状或大小不一的蓝色混浊	607133
肌强直性营养不良	19q13.32	<i>DMPK</i>	肌强直、肌营养不良、白内障、性腺发育不全、额部秃发、心电图异常	160900
多形性、绕核性白内障	12q13.3	<i>MIP</i>	晶状体板层、缝性、前后极和皮质性混浊	604219
常染色体显性遗传、复合型白内障 1 型	3q22.1	<i>BFSP2</i>	晶状体核性和缝性混浊	611597
常染色体隐性遗传				
先天性白内障、面部异常、神经病变(CCFDN)	18q23	<i>CTDP1</i>	先天性白内障、面部异常、神经病变、智力发育迟缓、骨骼异常、小角膜、性腺发育不良	604168
Marinesco-Sjogren 综合征	5q31.2	<i>SIL1</i>	先天性白内障、小脑性共济失调、肌无力、智力发育迟缓、身材矮小、促性腺激素分泌过多、性腺发育不良、骨骼畸形	248800
Warburg micro 综合征 1 型	2q21.3	<i>RAB3GAP1</i>	小头、小眼、小角膜、视功能不良、皮质发育不良、胼胝体发育不良、严重的智力障碍、肌痉挛性麻痹、性腺发育不良	600118
Warburg micro 综合征 2 型	1q41	<i>RAB3GAP2</i>		614225
Warburg micro 综合征 3 型	10p12.1	<i>RAB18</i>		614222
Martsolf 综合征	1q41	<i>RAB3GAP2</i>	智力发育不良、性腺发育不良、小头畸形	212720
Hallermann-Streiff 综合征 (Francois dyscephalic) 综合征	6q22.31	<i>GJA1</i>	短头畸形、毛发稀少、小眼畸形、鸟状面、皮肤萎缩、牙齿异常、身材矮小	234100
Rothmund-Thomson 综合征	8q24.3	<i>RECQL4</i>	皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素沉着和色素不足、骨骼异常、早衰、癌症易患者	268400
Smith-Lemli-Opitz 综合征	11q13.4	<i>DHCR7</i>	小头畸形、智力发育迟缓、肌无力、小颌、多指/趾、腭裂	270400
先天性核性白内障 2 型	22q11.23	<i>CRYBB3</i>	晶状体核性混浊合并皮质“骑子”	609741
X 连锁遗传				
Norrie 病	Xp11.3	<i>NDP</i>	儿童期眼盲、智障、感音神经性耳聋	310600
Nance-Horan 综合征	Xp22.13	<i>NHS</i>	男性患者表现为致密核性白内障、小角膜、牙齿异常、发育迟缓、女性携带者表现为后极部“Y”形缝性白内障和小角膜	302350

资料来源:OMIM—Online mendelian inheritance in man. <http://www.omim.org>. Ref. 30。

带状白内障波及晶状体的一些特殊区域,因此,也被称为绕核性白内障,核性白内障源于胎儿核或胚胎核混浊,而绕核性白内障影响晶状体纤维,形成壳状混浊。带状白内障通常也被描述为密度增高或尘状混浊,缝状白内障或星状白内障是指在晶状体纤维汇聚成缝的位置,即胎儿核异常。花冠状白内障表现为晶状体核和皮质存在小的蓝点状混浊,因此,可能此种白内障应称为蓝点状白内障更为贴切。膜状白内障或囊性白内障多由外伤

或严重的晶状体发育不良导致晶状体囊膜破裂后晶状体蛋白吸收所致,此外,此种白内障也可见于 Lowe 综合征。

先天性白内障也可和其他一些眼部异常如 Peters 异常和无虹膜等并存。许多基因异常性多系统疾病同时也伴发有先天性和发育性白内障,包括一些代谢性疾病如半乳糖血症和肝豆状核变性等。染色体异常也会出现先天性白内障,如 Down 综合征、猫叫综合征及某些三体、双体和缺体等疾病。

七、半乳糖血症

半乳糖血症是指患者血液中存在异常高浓度的半乳糖,从遗传学角度,此病是由于半乳糖激酶、半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶或二磷酸尿苷 1-4 异构酶基因突变所致,罹患此病的患者因半乳糖积聚、晶状体内渗透压增高导致白内障形成,半乳糖激酶缺乏一般只导致先天性白内障,而后两类酶缺乏除造成白内障外,常还合并其他系统性疾病表现,如呕吐、发育停滞、肝脏病变和智力迟钝等。半乳糖血症性白内障形态上多表现为核性,也可呈现为前极或后极部囊下白内障。由于晶状体核屈光力增强,此种白内障常被描述为“油滴状”,如给予不含半乳糖的饮食,晶状体的改变早期可以逆转,但前后极囊膜下的晶状体混浊通常都会残留。

八、肝豆状核变性

肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传疾病,源于血液中存在过量的单体铁,表现为肝脏和小脑功能异常,其所导致的白内障通常表现为前囊下典型的向日葵样外观,通过给予青霉胺或三亚基四胺治疗后此种白内障可消退。

九、Norrie 疾病

Norrie 疾病是一种 X 连锁遗传性疾病,其可导致多种先天性眼部异常,包括致密的白内障、视网膜皱襞、视网膜脱离、玻璃体积血及双侧晶状体后血管和胶质组织团块状增生,患儿常表现为生时即盲,约 1/3 在婴儿早期即发展成感音神经性聋,约 1/4 患儿发育迟缓。Norrie 疾病是由 X 染色体上的 *NDP* 基因突变所致,有人推测 Norrie 蛋白可能在视网膜血管的发育中发挥作用,*NDP* 基因突变也和 X 连锁遗传的家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)、早产儿视网膜病变(ROP)及视网膜毛细血管扩张症(Coats)有关。

十、Peters 异常

1906 年 Albert Peters 首次报道此种疾病,临床表现为浅前房、虹膜前粘连、中央角膜白斑和后弹力层缺陷,Peters Plus 综合征除眼部异常表现外,还合

并有多系统异常,如唇裂、腭裂、肢近端型生长迟缓(上肢短小、短指、短趾)、耳朵异常及智力迟钝等。*PAX6*、*PITX2* 和 *FOXC1* 基因突变都可导致 Peters 异常的发生,有推测认为这些同源结构域的基因调控着胚原细胞的分化,进而影响神经嵴细胞向角膜后的迁移。此病多呈散发性,但也有以常染色体显性和隐性遗传模式发生的,Peters Plus 综合征是一种常染色体隐性遗传病,是由 *B3GALT* 基因突变所致,此基因位于第 13 对染色体上,功能在于提供制造 β -1,3-糖基转移酶(β -1,3-glucosyltransferase)的指令,而此酶参与了某些蛋白质糖化的复杂过程(将糖分子接到蛋白质上),*B3GALT* 基因突变后导致蛋白质糖化无法进行,此外,某些位点(如 660+1 G-A)错义突变也和 Peters Plus 综合征相关联。

十一、Nance-Horan 综合征

Nance-Horan 综合征(NHS)是一种 X 连锁隐性遗传病,最早由 Walter Nance 和 Margaret Horan 所报道,表现为中心性先天性白内障、小角膜、前凸单耳畸形和牙齿异常,基于此临床表现,此病又被称为白内障-耳-牙齿异常综合征、X 连锁遗传的先天性白内障和小角膜。*NHS* 基因定位于 Xp22.31-p22.13b 基因座上,男性罹患儿多发生严重的双侧致密性星状或核性白内障,通常需要尽早手术,女性携带者也可表现为轻度的晶状体混浊,表现为沿后部“Y”字缝线性或环绕的点状或星状排列,有时也可表现为致密的混浊,还可合并小角膜。

小结

遗传性白内障在先天性白内障中占较大比例。人类晶状体的发育需要众多基因的有序调控和相互作用,基因突变若导致晶状体结构和透明性受到影响,则会导致白内障的形成。大多数孤立的先天性白内障表现为常染色体显性遗传,少部分尤其是对于一些先天性白内障合并有眼部其他异常和系统性疾病的患者也表现为常染色体隐性遗传或 X 连锁遗传。

(陈春林 叶 剑 译)

第2章

儿童白内障病因与形态

儿童时期白内障根据发生时间的不同,可以分为先天性、婴儿型和青少年型三类。先天性白内障在出生时即已存在,但可能会被忽视,直到对儿童的视功能产生影响或发展成白瞳症时才被注意到,婴儿型白内障在生后2年内发生,青少年型白内障在10岁内发生。有时在文献中可以看到“早老性白内障”这一术语,是指在45岁之前出现的白内障。年龄相关性或者是传统上被称为“老年性”白内障是指发生于45岁之后的白内障。儿童时期白内障也可以根据病因(如遗传性、外伤性)或形态来进行分类,儿童白内障和晶状体相关的病理改变可以有广泛的不同表现(图2-1~图2-40)。

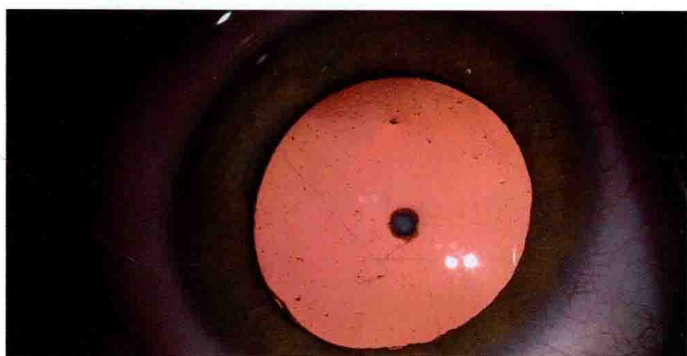


图 2-1 12 岁儿童:右眼前极白内障



图 2-2 9 岁儿童:中等程度的后囊下白内障

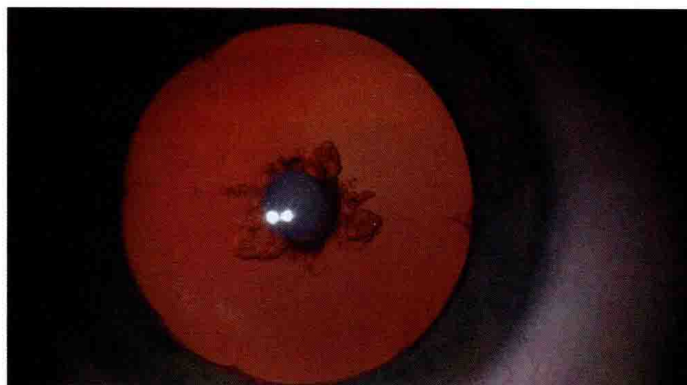


图 2-3 2 岁儿童:对视力影响很大的前极白内障

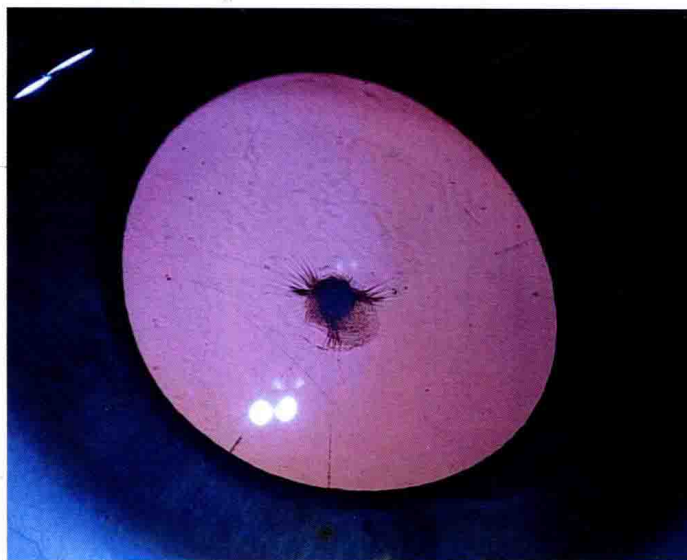


图 2-4 2 岁儿童:前极白内障,白内障呈进展性,波及了邻近的部分晶状体皮质

一、儿童白内障的病因学

通常认为 1/3 的儿童白内障源于遗传,1/3 合并其他疾病,1/3 属于特发,但也有文献报道特发性先天性白内障高达 2/3,多位学者曾对先天性白内障的病