

主编 [美] 詹姆斯·D. 雷诺兹
[美] 斯科特·E. 奥利茨基

主译 王雨生

小儿视网膜

Pediatric Retina



第四军医大学出版社

主 编 葛 坚 葛 坚 葛 坚
副主编 葛 坚 葛 坚 葛 坚
编 委 葛 坚

小儿视网膜

Pediatric Retina



人民卫生出版社

小儿视网膜

主 编 [美] 詹姆斯·D. 雷诺兹 [美] 斯科特·E. 奥利茨基

主 译 王雨生

副主译 窦国睿 李 蓉 刘 涛 储昭节

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡 莉 储昭节 董 潇 窦国睿 郭长梅

侯 旭 惠 玲 李 蓉 刘 涛 王雨生

武炳慧 杨秀梅 张 磊 张 鹏 张自峰

张作明

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目 (CIP) 数据

小儿视网膜 / (美) 雷诺兹, (美) 奥利茨基主编; 王雨生主译. — 西安: 第四军医大学出版社, 2013. 1

ISBN 978 - 7 - 81086 - 754 - 2

I. ①小… II. ①雷… ②奥… ③王… III. ①小儿疾病 - 视网膜疾病 - 病理学
IV. ①R774. 12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 310532 号

图字: 军 - 2011 - 128 号

Translation from the English language edition:

Pediatric Retina

By James D. Reynolds and Sott E. Olitsky

© Springer 2011

Springer is a part of Springer Science + Business Media

All Rights Reserved

Xiaoe Shiwangmo

小儿视网膜

出版人: 富 明 责任编辑: 土丽艳 汪 英

出版发行: 第四军医大学出版社

地址: 西安市长乐西路 17 号 邮编: 710032

电话: 029 - 84776765 传真: 029 - 84776764

网址: <http://press.fmmu.sn.cn>

制版: 新纪元文化传播

印刷: 西安市建明工贸有限责任公司

版次: 2013 年 2 月第 1 版 2013 年 2 月第 1 次印刷

开本: 787 × 1092 1/16 印张: 31.75 字数: 690 千字

书号: ISBN 978 - 7 - 81086 - 754 - 2/R · 1165

定价: 160.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

原著前言

小儿视网膜疾病涵盖范围极广、变化多样的疾病过程,从相对简单的,如常见的外伤,到非常复杂和易混淆的大量遗传性营养不良。基于该疾病的发生率,几乎没有任何临床医师可处置所有这些疾病,但毫无疑问,关注儿童的眼科医师会偶尔碰到几乎所有疾病。因此使得这种单一的综合性资源特别有价值。我们相信这本书呈现的就是这种资源。

在设计这本书时,我们希望解决几个问题。首要问题是需要一个单一的综合性资源。多年来在处置这些变化多端的病理过程中,很明显,似乎一位训练有素的儿科医师的观点与视网膜外科医师的看法常常不同。由一个团队的成员总结的材料与其他团队的成员总结的就非常不同。我们也注意到,罕有文献是着重将基础科学与临床信息结合在一起的。我们想要创作的著作是要像关注疾病自然病程一样关注发病机制,使实验室与临床结合起来。因此,本书的目的是为所有这些变化多端的疾病提供一种独一无二的综合性资源,它将使儿科医师和视网膜外科医师的观点相结合,使实验室与临床结合,使发病机制和临床表现相结合。

为实现这一广博的目标,我们精心选择了作者。我们的编者群是一个经训练的儿科医师和视网膜医师组成的实力团队。我们也将许多著名的、值得信赖的临床医师、外科医师以及承担重要实验室研究项目的临床科学家联合在一起。

每位作者或作者小组都得到充分的自由度以安排他们分工的内容。我们没有奢望通过表面设计的一致性使每个章节看起来相似,这也是不可能实现的。我们确实在鼓励综合性和真实性,也接受独特性。强调实质性的统一高于表面上的一致,使本书各章节看起来很不相同。例如,Gallie 博士等负责编写的视网膜母细胞瘤章

节明显地不同于规范。每一个章节站在各自的立场。书可以从头到尾地阅读,但我们希望大家并不这样做。我们认为大部分内容可独立,且偶尔使用。读者希望一次了解一个疾病,并且在同一个地方能找到所有相关知识,并涵盖较为广泛的主要文献。

尽管我们特别关注的是综合性,但这并不容易。具有批评性的读者将会注意到各章节的深度不同,可能的原因是,对于像糖尿病视网膜病变这种主要以成人为主的疾病,其资料被纳入本书主要是为了在广度上综合,而不是在深度上。广度明显也是我们创作的目的,本书包括的疾病从视神经到葡萄膜炎,并有胚胎学、解剖学、生理学和电生理检测等拓展的章节。

我们希望本书将成为读者经常的伴侣。假如能达到我们的目标,本书在深度和广度上均应为综合性的内容,结合实验室和临床,并综合儿科医师和视网膜专家的观点,那么读者应该会反复翻阅此书。

我们想对所有的编者表达谢意。这是一条漫长而曲折的道路,他们完成了伟大的工作。我们也感谢 Springer 公司员工的大力支持。我们也需要感谢家庭的支持,或感谢他们至少能容忍我们为学术事业付出的额外时间。最后,我们要感谢一直以来从不抱怨的我们的助手 Elaine Taylor 女士,没有她卓绝和值得信赖的才能,这本书可能还没有完成,她永远是我们的左膀右臂。感谢所有的人。

James D. Reynolds, MD

Buffalo, NY, USA

Scott E. Olitsky, MD

Kansas City, MO, USA

(王雨生 译)

陆之尽,海之始

——译者序

当诸多国人纷纷来到祖国南岸海岛三亚的南山寺虔诚朝拜时,每每也会顺带遥望一下近在咫尺的著名景点——天涯海角,但某些人却因微妙缘故对其望而却步。殊不知“天涯海角”这四个字,总仿若透露出那么一点荒凉,就像有些人认为行至天涯海角,无论人气、财气或是仕途都会“到了尽头”,这是多么可怕的境地,足以让许多人退避三舍。葡萄牙的罗卡角是欧洲大陆最西端,知道罗卡角的中国人总不免形容它是欧洲的天涯海角。可是当西方人早年到达罗卡角时,流传出的却是“陆地在这里终结,海洋从这里开始”的诗句。

何谓之终尽,何又谓之起始?在同一件事情上,西方人持有不同的观点。他们并未认为罗卡角就是尽头,却转而将其视作陆地的一个边缘。于是,对于旷世的大海而言,所有的一切才刚刚开始,也许跨越过这片大海后,迎来的会是另一个崭新的世界。“陆地在这里终结,海洋从这里开始”,正是这样一种不辜负天地万物之豪迈洒脱气概,使得西方人从这里开始了人类征服海洋的壮举,并最终发现了美洲大陆,实现了环球探险。

“陆之尽,海之始”,这看似简单的只言片语,却是何等的豁达宽广,何等的意味深长。它不仅仅是一种心灵境界,更是一种人生参悟。然则,对于莘莘学子而言,“陆之尽,海之始”亦当别有一番深意。无论是学生时代一系列的学历学位,还是工作以后各类的头衔称谓,抑或是从踏入专业殿堂那天开始自身逐渐掌握的知识,一切都只有开始而无终极。“活到老,学到老”的古话,映射出的是众多名人志士终生的努力和不懈的追求。

带着最初的梦想,欣然完成了《小儿视网膜》一书的译作。在这一年半的历程里,在这全新的尝试中,艰辛和快乐并存,困惑与领

悟同往。值此收获之时,在欣慰与喜悦过后,却是深痛己之不足。在感悟“陆之尽,海之始”所蕴含的深刻哲理时,亟待静思和完善的应是自身意识的局限和知识结构的欠缺。

没有尝试,就不会有收获;而无论点滴的收获,势必又会带来新的尝试。这一站的结束,将悄然拉开下一次旅程的序幕。

王雨生

2012年8月15日识于西安

第四军医大学西京医院眼科

全军眼科研究所



主译和副主译(左起依次为李蓉、储昭节、王雨生、刘涛、窦国睿)

目 录

1 视网膜的发育	(001)
2 视网膜的解剖和生理	(043)
3 婴幼儿和儿童的视网膜电图检查	(071)
4 早产儿视网膜病变	(091)
5 视神经疾病	(129)
6 影响视网膜的代谢出生缺陷	(159)
7 母斑病	(171)
8 永存原始玻璃体增生症	(203)
9 视网膜母细胞瘤:指南和标准操作流程	(217)
10 Coats 病	(247)
11 小儿遗传性黄斑变性	(259)
12 广泛的遗传性视网膜营养不良	(311)
13 玻璃体视网膜营养不良	(331)
14 儿童黄斑脉络膜新生血管和 Bruch 膜损害	(363)
15 儿童增生性视网膜病变	(369)
16 小儿视网膜感染性疾病	(381)
17 虐待性头创伤/摇晃婴儿综合征	(435)
18 小儿视网膜外伤	(451)
19 小儿葡萄膜炎	(461)
索引	(489)
译后记	(495)

视网膜的发育

Federico Gonzalez-Fernandez

(董 潇 译 李 蓉 王雨生 校)

了解正常视网膜发育的机制,对理解小儿视网膜病变的发病过程是非常重要的。引人注意的是,视网膜的发育历经了一个相对长的时期,始于妊娠早期,一直延续到出生后一年。如人眼黄斑,尽管在胎龄 11 周就开始显现,但直到出生时依然未发育成熟^[1]。视网膜相对长的发育窗口期是一种弱点,使得这种复杂的组织很容易长期受到特殊的遗传和环境因素的损害。进而,许多发育生物学的核心理论都是首次发现,并通过对从果蝇到人类的多种系统的视网膜发育的研究被不断阐明。因此,研究视网膜发育不仅有助于深入理解本书的主要讨论对象——小儿视网膜,而且有助于深入理解发育胚胎学、脊椎动物进化以及疾病的病理生理学的奥秘。接下来的内容试图呈现以上这个主题的基础理论,而非基因和综合征的概要。因而,本章重点在于鼓励读者理解现有概念的起源,最重要的是意识到我们目前只触及冰山一角,依然有许多重要的发现和突破等待我们去努力。

1.1 坦白地讲,认为眼的形成是一个自然选择过程可能是荒谬的¹

在研究视网膜的发育之前,深思脊椎动物与动物界其他成员的视网膜存在根本差

异这一事实对研究是有帮助的。的确,这种差异对于认识人类视网膜的发育、特殊的生理功能及其对疾病的易感性都非常关键。尽管动物王国各成员的眼存在固有差异,我们所获得的人类视网膜发育机制的多数信息都是整合了来自于对从果蝇到小鼠的各种生物体的研究结果,而引入在斑马鱼^[2-5]和爪蟾^[6-17]系统研究中的新技术,则进一步加快了对人眼视网膜发育,以及对儿童和成人视网膜疾病发病机制理解的步伐。

分子胚胎学的出现再一次促使我们重新探讨眼进化的基本问题。尽管形态学观察结果提供了很有说服力的证据,表明在动物界中眼球至少呈现 40 个不同时段^[18, 19],但是存在如 *pax6* (见下文)这样的功能上极度保守的自主调控同源异型基因,对这一理念提出了挑战,认为所有的眼结构都单系列源自一个共同原型^[20-23]。无论眼的起源和进化机制如何,各物种之间眼结构的差异极大。例如,昆虫类的眼由成千上万个构成复眼的基本单位的小眼典型地排列成带有棱面的局部球体结构(图 1-1a)^[24]。每一个小眼具有 8 个小网膜细胞,这些细胞微绒毛中含有视色素,组织形成视小杆,类似于脊椎动物光感受器的外节。

尽管昆虫与人眼解剖上的差异十分显

1 Charles Darwin (1809—1882)

著,但它们却与人使用相同的分子——11-顺-视黄醛来捕获光子^[25-27]。然而,正是因视网膜重新异构化生色基团的方式才使得差异变得明显(见综述^[28, 29])。在昆虫视小杆以及所有动物的光感受器中,视觉都是由11-顺-视黄醛向全反式视黄醛光异构化起始。而在昆虫眼中,全反式视黄醛通过其 Schiff 碱基与视紫红质结合形成热稳定的间视紫红质。对无脊椎动物来说,G-蛋白活化更为简单,因为不像脊椎动物的视紫红质,无需 Schiff 碱基的去质子化过程便可直接形成活化的光产物。原始的视紫红质可通过吸收第

二个光子由间视紫红质再生^[30, 31]。因此,昆虫具有由视紫红质或间视紫红质的光平衡构成的精细的维生素 A 循环模式。

像昆虫一样,二鳃目头足类动物,包括乌贼、墨鱼和章鱼,也对其11-顺-生色基团进行光化学重组,但使用的是第二种视觉色素。这些海生的无脊椎动物具有高度进化的眼,与脊椎动物的眼相似,有着独立的前房和单晶状体结构(图1-1b)。然而,头足类的由视觉细胞和支持细胞构成的视网膜,与脊椎动物由内而外的排列结构正好相反^[32]。事实上,其较长的光感受器外节(视杆)位于靠

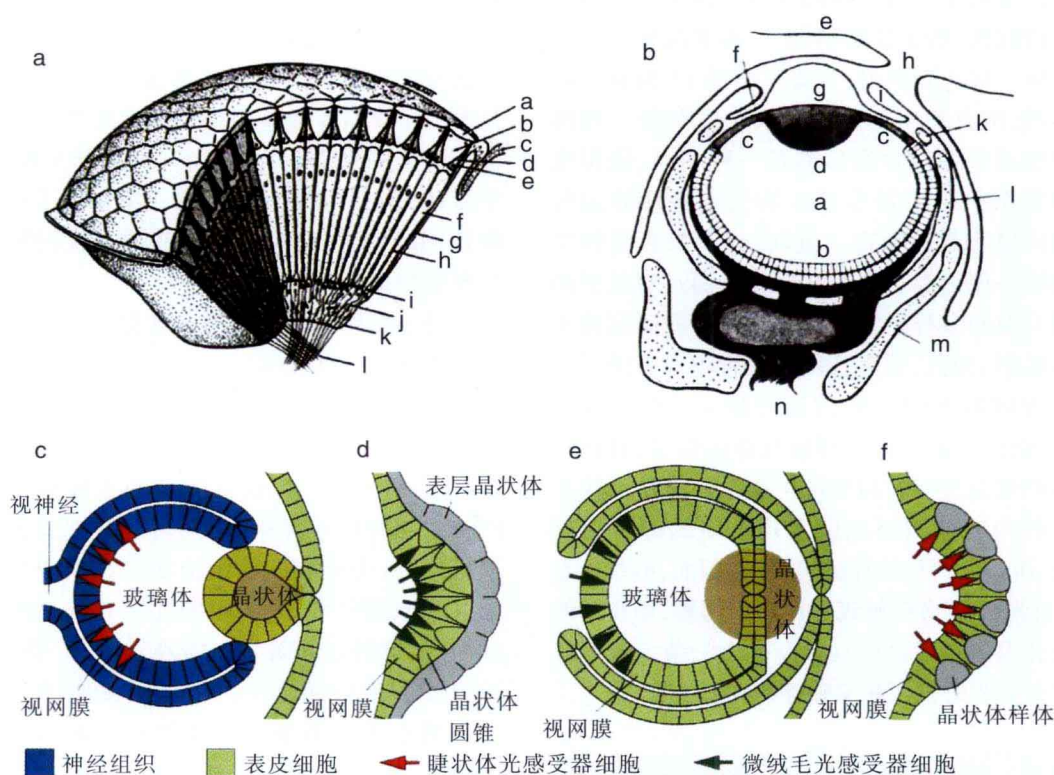


图1-1 视网膜的比较进化和胚胎学。(a)扇形剖面的昆虫复眼结构。每一个小眼都包含一个独立的晶状体(b引线)和一组8个小网膜光感受器细胞(f引线)。(b)典型头足类眼。尽管看起来很像脊椎动物的眼,但头足类动物眼的视网膜位置颠倒,其光感受器位于视网膜的内表面(与f比较)。(c)脊椎动物脉络膜/RPE-光感受器复合体的形成,是通过视泡内陷形成两层视杯结构完成的。(e)节肢动物复眼。(f)头足类有晶状体眼。脊索类动物中,光感受器细胞自中枢神经系统分化而来,而头足类和节肢动物眼自表皮层分化而来。图(a、b)和(c、d)分别是对 Duke-Elder^[327]和 Fernald^[211]的修改,并得到 Elsevier 的许可

近晶状体的内层视网膜(图 1-1c~f)。在视杆内,11-顺-视黄醛与视紫红质结合后,通过光异质化作用生成全反式同源异构体,形成间视紫红质。然而跟昆虫系统不同,头足类动物的间视紫红质不稳定,导致 Schiff 碱基水解,并释放全反式视黄醛。维甲酸由视黄醛结合蛋白摄取,并将其转运至光感受器的内节髓样体与视网膜色素形成复合体^[33-35]。在髓样体中,通过摄取光子将生色基团转换成 11-顺式结构,于是 11-顺-视黄醛又返回视杆,重新生成视紫红质。

因此,昆虫和头足类动物体系依赖光化学机制更新 11-顺式异构体。而与人眼视网膜比较又是如何呢?要阐明其中的差别,需要理解脊椎动物眼的胚胎学。脊椎动物眼的发育与无脊椎动物截然不同,脊椎动物眼起始于神经外胚层的囊状突起,称之为视泡。视泡内陷形成具有两层结构的视杯。视杯的外层保持单层结构,为视网膜色素上皮(RPE),RPE 层与虹膜和睫状体的外层上皮层相连续。视杯的内层形成虹膜的内色素层、睫状体的内无色素层以及神经视网膜。在虹膜和睫状体部,两上皮层通过连接复合体形成生理学上的黏附。然而神经视网膜层和 RPE 层之间仅通过光感受器间基质(IPM)隔开,因此容易出现临床常见的脱离问题。

脊椎动物的视觉循环利用了这些解剖结构优势。光感受器通过 IPM 邻近 RPE 和 Müller 细胞;RPE 主要负责视杆生色基团的再生,而 Müller 细胞则通过另外一个非独立的维生素 A 循环在视锥生色基团的再生中发挥重要作用^[27, 36, 37]。

这些解剖关系的重要性以及发生在它们之间的相互诱导作用的遗传学基础已逐渐受到关注,并将在下文中予以讨论。这里的综述并不是要全面引用参考文献对本领域进行详尽的描述,目的只是想说明多年来出现的一些更为普遍的规律,重点强调基础

与临床观察的连续性。需要说明的是,我们对人眼发育过程所了解的大多数内容都来自对无脊椎动物系统的研究,包括先期对果蝇的研究^[38-40]。

1.2 有序是一切事物的基础²

发育生物学中任何领域的核心问题都是:在复杂组织或器官的生成过程中细胞种类的多样性是如何调控的?的确,比如像视网膜这样高度有序排列的结构,怎样产生合适数量的预期的细胞类型,怎样产生于合适的位置,并且怎样与正确的细胞相联系?另外,在视网膜中还存在像中心凹这样的局部差异,这种特化区域的形成机制又是如何呢?最终,这些概念又将如何指导我们理解本书后面章节中描述的小儿视网膜疾病呢?

如果我们要讨论这些问题,只能从 1924 年发表的开创性实验研究开始,它揭示了胚胎诱导是发育过程的基本原则^[41]。该实验是由德国弗赖堡 Hans Spemann 实验室的一名博士研究生 Hilde Mangold 完成的^[42]。Spemann 在 1935 年因其在胚胎诱导研究领域的突出工作获得了诺贝尔奖。不幸的是,Hilde Mangold 在 1924 年的自家厨房燃油加热器爆炸事故中丧生,当时她仅有 26 岁,并且她的研究论文刚刚发表。

蝾螈胚胎模型用于很多此类实验中,其包含着精细且技术要求较高的显微解剖。精致的手术刀由玻璃手柄和黏合在上面的人发组成。关键的实验步骤之一是将胚胎背侧的胚芽(也即胚胎背唇)结构移植到另一胚胎的腹侧面。通过在不同颜色的蝾螈胚胎之间移植这样的组织,随后观察这些移植细胞的命运。现在这种移植组织被称为 Spemann-Mangold 组织体^[43]。这种组织体可

2 Edmund Burke (1729—1797)

以诱导神经组织自神经外胚层形成,否则将会面临上皮化(神经化),导致腹侧中胚层背侧化,形成体节。这样就会形成次级胚轴。

这些实验的重要意义在于发现了细胞在受到其他细胞影响时可依据其所处位置而接纳不同的发育方向^[44-47]。正如我们即将看到的那样,这一理论在正常或病理性的视网膜发育中都发挥着核心作用。

1.3 你改变了你接触的一切,所有这些变化改变了你³

由 Hans Spemann 和 Hilde Mangold 提出的理论为深入阐明器官发生过程建立了基本框架,眼进而为理解器官发生所需的三维形态学改变中的复杂过程提供了最有效的一种实验体系。这不仅逐渐形成了眼的基本发育过程,也开始了对特殊疾病相关机制的理解,诸如无虹膜和其他发育缺陷^[48-51]。

包括眼在内的许多器官都是由不同组织成分构成的复杂结构。这些组织要求精确的排列,以确保其位于器官的合适位置。显然,最终生成的器官结构中各个组织成分之间精确的形态学关系一定不能改动。而这些组织成分是如何进行排列的呢,特别是在像眼这么复杂的器官中。

整个过程的发生由一群细胞影响邻近其他细胞的行为而协调完成,这些变化可能包括对细胞形态、有丝分裂速率、细胞命运和基因表达形式的改变。这些对于器官生成十分关键的相互作用,通常发生在两个或多个组织间相对局限的范围内^[52-54]。明晰此类相互作用的关键是了解参与组织的来历和特性。一种组织以此方式影响另一种组织的能力称为诱导,其中产生信号改变另一组织

行为的组织叫“诱导者”,被诱导的组织叫做“应答者”^[45, 47, 55]。

早在一个多世纪前,由 Hans Spemann 等实施的开创性胚胎调控工作,使人们首次在眼发育过程中认识到诱导组织与应答组织间作用的重要性。这些早期的胚胎学家利用两栖类发育系统和显微手术技巧,证实了多种组织和组织间的相互作用对于眼的形成十分关键。例如,将爪蟾的视泡异位置入头部外胚层下,将诱导外胚层形成晶状体组织。因此,前部外胚层的广泛区域都可对视泡产生应答。通过形成晶状体而能够产生应答的外胚层被称为“有潜能的”(图 1-2)。尽管这种潜能分布于广泛的区域,但不是所有的外胚层组织都具有。例如,在 1912 年 Hans Spemann 进行的一项实验中,来自于躯干部的外胚层却不能形成晶状体,意即晶状体形成的倾向或潜能仅存在于头部外胚层,而在躯干部外胚层则不存在(见综述^[50, 56, 57])。接下来将要讨论的是潜能并不是一种被动状态,而是主动获得的状态,依赖于 *pax6* 这样特异性的同源基因的表达。组织间相互作用本质上也可能是抑制性的,在将眼部分化成为两个不同侧区过程中诱导性相互作用的关键作用也说明此现象。当时一流的胚胎学家首次在研究中发现,这种诱导作用对于眼形成双侧结构是必不可少的。这些先驱者注意到,去除头部髓板前部下面的中胚层将会产生独眼畸形。近年来对此现象的再次研究表明,前脊索盘分泌的因子抑制中央原始眼区的潜能,有效地将其分裂成两个侧区(见下文)。

总体来说,脊椎动物眼的形成是通过三个独立胚胎组织间的相互诱导作用协同完成的^[56-61]。在原肠胚中期,人们认为内胚层和形成心脏的中胚层可在原肠胚外胚层晚期启动转录因子 *otx2* 的表达。然后来自前部神经板的神经褶的诱导者在前部外胚层诱导

3 Octavia E. Butler (1998)

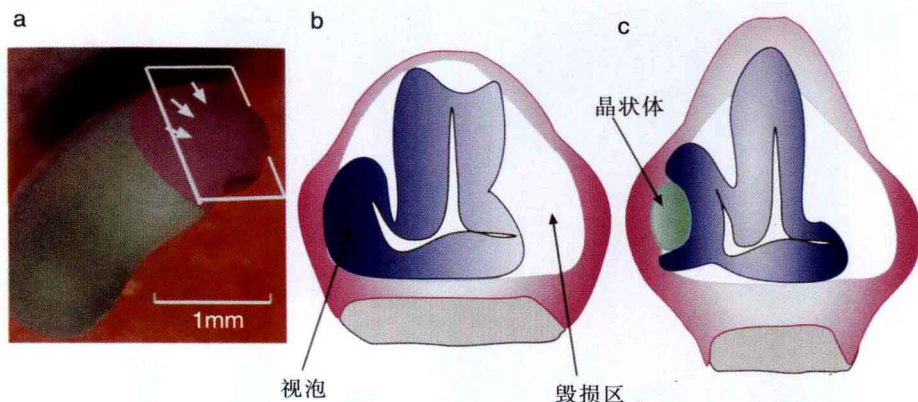


图 1-2 当一个多世纪前 Hans Spemann 进行他精美的视泡切除研究的时候,人们就知道晶状体由外胚层(粉红色)发育而来,而视泡生成视网膜组织。然而,是什么触发了晶状体在视网膜上方其正确的位置生成呢?(a)显微解剖研究需要技术,尤其在用于小体积的两栖动物胚胎中。在这张图中可以看到,视泡在表面外胚层下移动(箭)。头部外胚层的广泛区域具有形成晶状体(粉红色阴影)的潜能。(b)为(a)图中白色划框的横截面图。在外胚层的一翼内陷后,Hans Spemann 用热针选择性损毁一侧视泡,而保留覆盖其上的外胚层。(c)显著的发现是切除视泡会在随后的发育阶段完全抑制晶状体(绿色)的形成。这些发现提示,来源于视泡的信号可启动邻近外胚层的晶状体分化,为组织间诱导作用提供了首个实验证据^[62, 328]。图片来源于作者实验室未发表的图表

pax6 的表达。有人认为,这些转录因子的表达对于神经分化晚期使表面外胚层能对视泡产生应答潜能十分重要。反过来,视泡分泌因子诱导 *sox* 转录因子的合成。这些因子启动晶状体的形成。视杯内层形成神经视网膜,而外层则形成 RPE。用 Hans Spemann 自己的话说,“尽管这些结果的细节部分可能还需要反复验证和补充,但可以确定的是:即使不是所有,也在多种两栖动物的神经发育阶段或髓区闭合不久,已大致可以确定晶状体的原基;表皮具有不同程度地形成晶状体的潜能,视杯有激活晶状体形成潜能的能力。”^[62]

1.4 人生来有两只眼睛,却只有一个舌头,以便他们看到的是所说的两倍⁴

视觉和广阔的视野。然而发育的胚胎怎样形成了既独立又相同的双眼呢?解开这个奥秘与更大的问题是不可分割的,即中枢神经系统是如何完成其大多数组织的双侧性发育的^[63]。我们目前的理解来自于对临床观察、经典胚胎学以及分子生物学的结合,即单个的眼区域被来自相关的脊索前中胚层的信号一分为二。因此,早期的眼区呈现为一个较大的神经外胚层区域,具有应答诱导信号形成眼结构的潜能。如果中枢眼区的潜在在诱导开始时不被抑制,整个区域将产生应答,形成单眼结构。通常中枢眼区的抑制信号并不完全缺如,从而产生融合的眼球。实际上,真性独眼畸形(cyclopia),即单只眼,几乎没有,而多数情况下表现为两只融合的眼球(并眼畸胎 synophthalmia)。图 1-3 显示了一例 Patau 综合征的并眼畸胎^[64]。

两只眼的形成为脊椎动物提供了立体

4 Charles Caleb Colton (1780—1832)

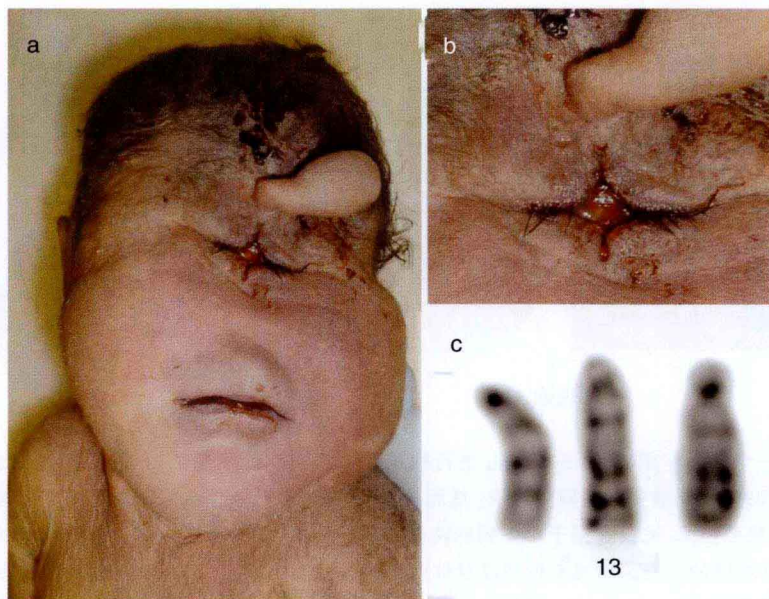


图 1-3 Patau 综合征中的独眼畸形。(a)32 周胎儿表现为部分中线融合,伴单一的鼻结构。其尸检结果显示,前脑无裂畸形以及多种发育缺陷,包括大血管移位伴肺动脉发育不全,室间隔和房间隔缺损,共用一个脑室的大脑半球融合,嗅球、神经束以及基底核的缺失。单独的丘脑存在于部分融合的延髓小脑中。(b)近距离显示位于正中单独鼻结构下面的部分融合眼睑。(c)部分核型展示 13 号染色体三倍体核型。与图 1-4 比较。改编自 Chan 等^[64],并获得 BioMed 中心许可

图 1-4 显示的是该病例眼的组织学研究结果,包括视网膜发育不良的玫瑰花结的免疫组化特征^[64]。

独眼畸形的问题应该在更大问题的背景下考虑,即中枢神经系统(CNS)产生双侧对称和背-腹侧模式的问题^[65, 66]。的确,独眼畸形是前脑无裂畸形(holoprosencephaly)(一个单独的大脑半球)发育异常谱中的一部分。前脑无裂畸形的表型变异相当大,由一系列表现组成,从严重者表现为重要的脑部和颜面畸形,到临床上正常的个体,仅有单个融合的正中切牙为观察者提供线索(见综述^[67-71])。在胚胎形成过程中,前脑无裂畸形是人类前脑最常见的发育缺陷,在胚胎形成过程中发生率高达 1/250。然而由于宫内死亡,其活胎的患病率仅为 1/16 000。前脑无裂畸形是一种畸形序列征,其中胚

胎前脑的中线分裂障碍是一个基本特点^[66, 72-76]。前脑未能矢状分裂成大脑两侧半球、横向分裂成端脑和间脑,以及水平分裂成嗅球和视泡。鉴于在前脑发育过程中发生的细胞相互作用的数量和复杂性,无疑有许多基因(至少有 12 个不同基因位点)和一系列致畸因素参与前脑无裂畸形的发病机制^[66, 68, 69, 72, 76-87]。

1.5 Sonic Hedgehog 与重温荷马史诗《奥德赛》

近年来对于理解独眼畸形和前脑无裂畸形的发病机制已取得重大进步,尤其是“Sonic Hedgehog 通路”的出现在这些病理学状态中都具有重要作用^[88-93]。“刺猬索尼克(Sonic the Hedgehog)”是一个很流行的世

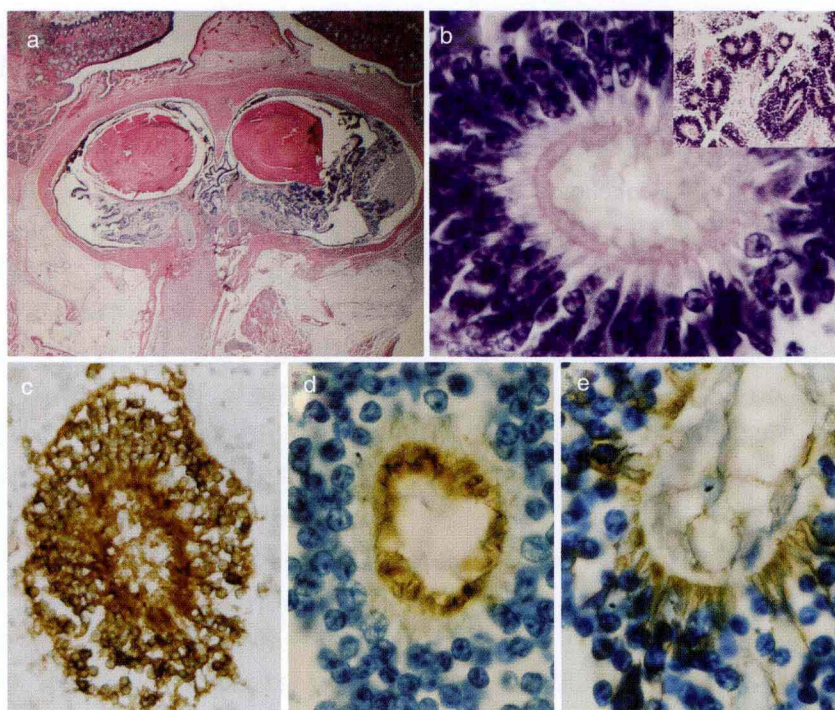


图 1-4 图 1-3 病例中独眼畸形的组织学分析。(a)水平切面图显示眼睛由两个部分融合的球体组成。尽管晶状体是分离的,但后房是共同的,且有单一的视神经。(b)许多区域的神经视网膜没有通常的分层状结构,而是由神经元簇集排列成带有中空管腔的圆柱状结构构成。圆柱管腔通常由明确的线条形成边缘,使人联想起正常视网膜的外界膜(ELM)。(c)免疫组化定位视紫红质。(d)免疫组化定位光感受器间维生素 A 类结合蛋白(IRBP)。(e)免疫组化定位细胞视黄醛结合蛋白(CRALBP),证实 Müller 细胞的分化包含在玫瑰花结样神经元细胞之间延伸的放射状突起。该突起突然终止于 ELM 样结构。综合来看,这些发现提示此 13-三体综合征病例中所见的玫瑰花结样结构代表的是一个发育异常过程,并非像视网膜母细胞瘤中的肿瘤细胞的分化。据 Chan 等^[64]修订

嘉创世纪视频游戏的角色。Sonic Hedgehog 基因(*shh*)以这个角色命名,是由于其突变引起果蝇背部发生多棘变异(而刺猬索尼克先生就是在其背部长有蓝色的刺!)。Sonic Hedgehog 是一种分泌性蛋白,扮演“细胞命运开关”的角色。*shh* 是广泛存在于脊椎动物的同源基因,参与各种胚胎发育事件。它既可作为短程的接触依赖性因子,也可作为远程的扩散性形态发生源。*shh* 高度保守。在人类胚胎中,*shh* 在脊索、神经管板层、肠腔以及发育的四肢中表达。值得注意的是, Hedgehog 蛋白历经自身催化处理和修饰,

这对信号活动十分关键^[89,94-97]。Hedgehog 的自身加工包括胆固醇共价结合到其 N 末端结构域的羧基末尾。N 末端区域具有所有已知的信号传递功能,而 C 末端区域负责分子内前体加工过程,发挥胆固醇转换酶的功能^[98]。在分泌细胞中,胆固醇基团被认为是 Hedgehog 蛋白的直接运输体^[99]。并且,胆固醇与重组蛋白的结合将增强它的溶解性,使其分散成为旁分泌因子^[100-105]。而在胚胎发生过程中,这种可以远距离发挥作用的能力对于其作为形态发生信号的功能十分关键(见综述^[106])。

胆固醇对于 Hedgehog 信号转导通路的重要性好像能解释甾体类-生物碱复合物、芥芬胺和环巴胺的致畸效应,环巴胺因其具有诱导独眼畸形的倾向而得名。现已清楚,这些复合物是通过抑制 Hedgehog 通路信号而导致独眼畸形的^[99, 107, 108],认为环巴胺作用的特异机制是结合 *Smoothen* 基因产物(见下文)^[99, 107, 108, 137]。有趣的是,芥芬胺和环巴胺都存在于藜芦类植物家族。在怀孕早期吃了黄七筋菇植物山藜芦(*Veratrum californicum*)的牛、山羊及绵羊可生出有独眼畸形的残疾后代。由于藜类植物生长在地中海区域,因此《奥德赛》中传奇的独眼巨人似乎并不完全是作者荷马臆断的发明,而很可能是基于他在古代偶尔见到过独眼的母羊。

Sonic Hedgehog 通过向表达细胞表面受体 *ptch* 的细胞扩散,以行使其形态发生的作用,*ptch* 与果蝇体节极化基因 *Patched-1* 同源(见综述^[109])。*ptch* 通过转录调控分子 *Cubitus Interruptus* (Ci) 调控 Hedgehog 反应基因(见综述^[110])。*Smoothen* 是此通路的关键,它是一种可与 *ptch* 结合的膜蛋白。在 Hedgehog 未与 *ptch* 结合时,*Smoothen* 处于失活状态,Ci 链接在胞质微小管;当锚钉于微小管时 Ci 分开,一部分 Ci 扩散进入细胞核抑制转录。然而,Hedgehog 与 *ptch* 结合则会抑制 *ptch* 阻抑 *Smoothen* 的能力,致使完整的 Ci 入核激活 Hedgehog 应答基因。

鉴于 Hedgehog 通路的复杂性,抑制 *shh* 的胆固醇化修饰并不是造成前脑无裂畸形的唯一途径也就不足为奇了。在人类中,突变激活 *ptch* 和 *shh* 也可造成具有独眼畸形的前脑无裂畸形^[72, 74, 77, 78, 80, 83, 87, 91, 111-113]。然而,Hedgehog 通路的破坏是如何造成独眼畸形的呢?对此问题的解答来自一系列经典的胚胎学和现代分子学研究。

对于如何形成独眼畸形的争论已经持续了一个多世纪。此争论与正常形成两部分独

立的视网膜原基的机制密切相关。各种视网膜原基形成的模型已在综述中总结^[114]。从理论上讲,独眼畸形可能源自于两只最初独立的眼的融合,亦或是在发育过程中单个原基的分裂障碍所致。近期的工作已证实,后一个推测是正确的。微解剖研究已表明,去除脊索前中胚层将会导致鸡胚和爪蟾外植体只生成单个视网膜组织^[49, 114]。例如 Li 等^[114]提到,去除脊索前板将会造成前脑以及视网膜的融合,图 1-5 描述了这一结果。通过用鸡 *pax6* 探针原位杂交的方法确认未来的视网膜组织,在没有脊索前板的胚胎中,约有 27% 形成单一视网膜组织,从胚胎的一端延续到另一端,其中仅有一部分胚胎可能因为脊索前板的不完全去除而发生独眼畸形。同一研究组继续显示,在移植研究中,脊索前板表达 *shh*, 且能够拯救独眼畸形的表型。这些研究对脊索前板在两部分视网膜形成中所发挥的作用提供了强有力的证据。有趣的是,将脊索前板移植到视杯附近可抑制视网膜中 *pax6* 的表达。接下来将会进一步讨论 *pax* 在发育过程中的关键作用。从这些研究中获得了重要结论,即单一的视网膜形态发生区分裂形成两个视网膜原基。正如 Li 等指出^[114],“此过程通过抑制中间区域的视网膜形成来完成。抑制信号来自于脊索前板”。这个结论与 75 年前由 Adelmann 提出的模式相一致^[115]。

有关发育的新理念通常与对进化机制的新探索携手并进。Yamamoto 等用盲眼洞穴鱼对 Hedgehog 通路进行的有趣的研究就是例子^[116]。研究者发现,胚体中轴通过 Hedgehog 通路的过度活化调控洞穴鱼的眼退化。他们实验的关键在于比较了具有正常视力、生活在水域表面的一种硬骨鱼,墨西哥丽脂鲤(*Astyanax mexicanus*)与生活在洞穴中的盲眼鱼的眼发育过程。洞穴鱼的胚胎发育过程中形成眼的原基,然而这些原基逐渐