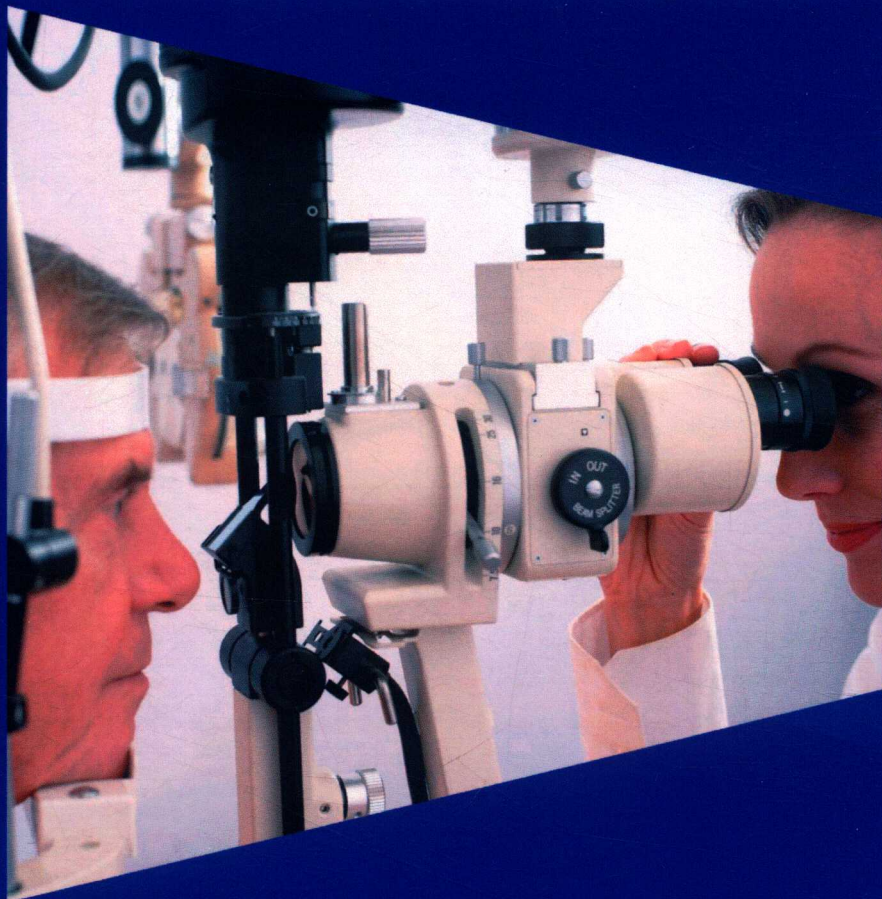


精编眼科诊断与治疗

JINGBIAN YANKE ZHENDUAN YU ZHILIAO

何宏伟 等 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

精编眼科诊断与治疗

JINGBIAN YANKE ZHENDUAN YU ZHILIAO

何宏伟 等 主编

常州大学图书馆
藏书章



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

精编眼科诊断与治疗 / 何宏伟等主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5189-3279-5

I. ①精… II. ①何… III. ①眼病-诊疗 IV. ①R771

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 220869 号

精编眼科诊断与治疗

策划编辑: 宫宇婷 责任编辑: 杜新杰 宫宇婷 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官 方 网 址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京虎彩文化传播有限公司

版 次 2018年6月第1版 2018年6月第1次印刷

开 本 889×1194 1/16

字 数 920千

印 张 28.5

书 号 ISBN 978-7-5189-3279-5

定 价 128.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

编委会

主 编

何宏伟 冯 洁 刘振豹 杨 霞

石 晶 谭小波

副主编

张 铎 秦 莹 蔡 祎 辛晓楠

王克榜 马英慧 许雪妹 杨 洁

王明瑄

编 委 (按姓氏笔画排序)

马英慧 (承德医学院附属医院)

王克榜 (河北省魏县中医医院)

王明瑄 (河北省魏县中医医院)

王艳辉 (河北省眼科医院)

石 晶 (承德医学院附属医院)

冯 洁 (山东省济宁市第一人民医院)

刘振豹 (山东省聊城市东昌府人民医院)

许雪妹 (承德医学院附属医院)

杨 洁 (承德医学院附属医院)

杨 霞 (山东省平原县第一人民医院)

何宏伟 (湖北省通城县人民医院)

辛晓楠 (河北省眼科医院)

张 铎 (山东省淄博圣洁医院)

秦 莹 (长治医学院附属和平医院)

蔡 祎 (河北省眼科医院)

谭小波 (承德医学院附属医院)



何宏伟

男，通城县人民医院眼科副主任，副主任医师，咸宁市眼科学会委员，湖北省眼生物材料委员会委员，武汉市青年眼科医生学会委员，湖北省咸宁市眼科学会常委。1993年7月毕业于湖北医学院咸宁分院眼耳鼻喉专业，大学学历，学士学位，同年分配至通城县五官科从事五官临床工作。1998年在咸宁医学院学报发表《大五官复合外伤分析》论文一篇，2001年在《中国眼耳鼻喉科杂志》发表论文一篇，2002年在《中国斜视与小儿眼科杂志》发表论文一篇，自2007年至今在《中国实用眼科杂志》发表论文三篇。

冯洁



女，济宁市第一人民医院眼科主任，山东大学眼科学硕士，美国伊利诺伊视光学院访问学者，山东省卫生厅健康山东健康大使，济宁市医学会眼科学会副主任委员、秘书，济宁市优秀青年科技人才，济宁市残疾人联合会康复专家讲师，市创建白内障无障碍市专家指导小组成员，山东省眼视光委员会常务委员，山东省老年医学眼科委员会委员，山东省微循环眼科委员会委员。

刘振豹



男，1981年10月出生，现任聊城市东昌府人民医院眼科主任，聊城市医学会眼科学会委员。从事临床眼科专业十余年，具有较扎实的理论知识和操作技能，能熟练完成眼前节手术操作，如白内障、青光眼及眼表疾病等。参编学术专著一部，在国家核心期刊发表论文两篇。

杨霞



女，1978年出生，主治医师，平原县第一人民医院眼科副主任。德州市眼科专业委员会委员。2002年毕业于山东医科大学，自毕业以来一直在平原县人民医院从事眼科工作。主要擅长白内障，青光眼，角膜炎，胬肉等眼科常见病多发病的诊治，医学验光青少年配镜治疗。在省级期刊发表专业论文两篇，专利两个。

石晶



女，蒙古族，1976年10月出生，河北省承德市人。医学硕士、副主任医师，硕士研究生导师。2001年毕业于承德医学院临床医学系，2013年毕业于河北医科大学眼科学专业，获医学硕士学位。2004年曾在北大一院小儿眼科进修学习。主要研究方向为小儿眼科及斜视、弱视。擅长小儿斜视、弱视的诊断与治疗，儿童屈光不正、干眼症等疾病的诊断及治疗。近5年来在北大核心杂志发表论文五篇，参编并发表本专业著作两本。

于2015年当选为河北省妇幼保健协会第一届儿童眼保健暨眼病防治委员会常务委员。并担任承德医学院临床医学专业本科生眼科学课程授课教师多年。

前 言

眼科是医学领域十分重要的学科,随着相关医学、生命科学和现代高科技的发展,眼科学的基础与临床研究发展迅速。为了适应我国医疗制度的改革和满足广大眼科医师的要求,进一步提高临床眼科医师的诊治技能和水平,我们特组织编写了《精编眼科诊断与治疗》一书。

本书共分二十章,内容包括眼部生理解剖、眼科检查方法、常用药物、眼科手术、眼科预防保健、眼科各种疾病的病因和发病机制、临床表现、常见症状的诊断和鉴别诊断、系统治疗,还突出介绍了近年来一些新观念、新理论、新技术、新经验在临床上的应用。本书内容翔实、新颖、特点鲜明、实用性强,充分体现科学性、规范性和生动性,可供临床眼科医师、医学院校学生参考。

在编写过程中,虽力求严谨缜密,由于编者水平及时间有限,疏漏之处在所难免,敬请广大读者不吝赐教。

《精编眼科诊断与治疗》编委会

2017年6月

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 眼科学发展简史与动力	(1)
第二节 我国现代眼科学发展的历程与现状	(3)
第三节 问题、挑战与对策	(5)
第二章 眼的解剖组织学	(8)
第一节 眼球的组织解剖	(8)
第二节 眼附属器的组织解剖	(28)
第三节 眼的血液循环	(32)
第三章 眼的发育生物学	(34)
第一节 概 述	(34)
第二节 胚眼的发生和形成	(40)
第三节 眼球各主要组成部分的发生	(41)
第四节 眼附属器的发育	(44)
第五节 眼各种组织的发育来源及时空顺序	(45)
第四章 眼的生理学	(47)
第一节 眼各部组织的生理	(47)
第二节 视觉生理	(53)
第五章 眼的免疫学	(60)
第一节 眼免疫学概述	(60)
第二节 眼的自身免疫病	(66)
第三节 眼感染免疫	(68)
第四节 眼与全身免疫性疾病	(73)
第六章 眼科疾病的常见症状与体征	(81)
第一节 视力障碍	(81)

第二节	视觉异常	(82)
第三节	流泪及溢泪	(84)
第四节	复视及视疲劳	(84)
第五节	眼 痛	(86)
第六节	畏 光	(88)
第七节	分泌物	(88)
第八节	红眼症	(89)
第七章	眼科检查方法	(90)
第一节	病史询问及病历记载	(90)
第二节	眼内部检查法	(92)
第三节	眼外部一般检查法	(96)
第四节	眼功能检查法	(103)
第五节	眼科影像诊断	(117)
第八章	眼科常用药物	(129)
第一节	眼科全身用药	(129)
第二节	眼科术中用药	(130)
第三节	滴眼液、眼膏	(132)
第四节	洗眼液	(157)
第九章	眼科手术	(158)
第一节	眼科手术的一般原则	(158)
第二节	视神经手术	(164)
第三节	眼球及眼眶手术	(166)
第四节	眼表手术	(171)
第五节	泪器手术	(178)
第六节	视网膜玻璃体手术	(188)
第七节	角膜手术	(199)
第八节	抗青光眼手术	(208)
第十章	眼科疾病的预防与保健	(218)
第十一章	视网膜病	(222)
第一节	视网膜血管病	(222)
第二节	视网膜脱离	(224)

第三节	视网膜变性·····	(224)
第四节	黄斑疾病·····	(232)
第五节	全身性血管病的眼底改变·····	(233)
第六节	视网膜肿瘤·····	(239)
第十二章	角膜病 ·····	(245)
第一节	角膜炎·····	(245)
第二节	角膜变性和营养不良·····	(262)
第三节	先天性与发育性异常·····	(265)
第四节	角膜肿瘤·····	(266)
第十三章	结膜病 ·····	(268)
第一节	结膜炎概述·····	(268)
第二节	细菌性结膜炎·····	(269)
第三节	病毒性结膜炎·····	(271)
第四节	衣原体性结膜炎·····	(271)
第五节	变态反应性结膜炎·····	(273)
第六节	变性结膜炎·····	(274)
第七节	结膜下积血·····	(275)
第八节	结膜肿瘤·····	(275)
第九节	其他结膜病·····	(278)
第十四章	视神经病 ·····	(279)
第一节	视神经萎缩·····	(279)
第二节	视神经炎·····	(281)
第三节	视盘血管炎·····	(284)
第四节	视神经乳头水肿·····	(285)
第五节	缺血性视神经病变·····	(286)
第六节	视盘水肿·····	(288)
第七节	视交叉病变·····	(291)
第八节	视路病变·····	(293)
第九节	瞳孔反射异常与瞳孔路疾病·····	(295)
第十五章	葡萄膜病 ·····	(299)
第一节	葡萄膜炎的总论·····	(299)
第二节	感染性葡萄膜炎·····	(307)

第十六章 眼睑病 (317)

第一节 眼睑炎症..... (317)

第二节 眼睑位置与功能异常..... (323)

第十七章 青光眼 (328)

第一节 概 述..... (328)

第二节 原发性青光眼..... (332)

第三节 继发性青光眼..... (347)

第四节 低眼压..... (361)

第五节 先天性青光眼..... (363)

第十八章 斜视与弱视 (366)

第一节 共同性斜视..... (366)

第二节 非共同性斜视..... (369)

第三节 特殊类型的斜视..... (371)

第四节 弱 视..... (372)

第五节 眼球震颤..... (373)

第十九章 眼外伤 (375)

第二十章 白内障 (387)

第一节 外伤性白内障..... (387)

第二节 代谢性白内障..... (394)

第三节 并发性白内障..... (405)

第四节 后发性白内障..... (410)

第五节 药物及中毒性白内障..... (420)

第六节 先天性白内障..... (424)

第七节 老年性白内障..... (433)

参考文献..... (449)

第一章 绪论

21 世纪的第一个十年被称为“生命科学年代”。随着人类基因组测序计划与人类基因组物理图谱的完成,蛋白质组学及功能基因组学的发展,以及基于纳米孔(nanopore)单分子读取技术的第三代 DNA 测序技术与家族式基因组测序技术的兴起,生命科学、临床科学、社会科学、经济学的“四驱”进程令传统的医学模式进化为“生物—心理—社会医学模式”。人们的生存质量明显提高,寿命延长,对视觉的质量要求呼声日高,社会对作为承载“使人们生活得更美好”的光明事业重任的眼科医生的需求日益增长,对眼科医生素质的要求日益严格。

世界卫生组织(WHO)资料提出,眼病应包括屈光不正,据此概念,眼科疾病已成为继肿瘤、心血管疾病之后的第三位危害及影响人们生存质量的疾病。资料显示:全球约有 1.6 亿视力障碍者,4000 万盲目者因此丧失劳动和工作能力,其中 60%生活在广大发展中国家,包括中国、印度等人口大国。1.6 亿视力障碍者中,50%因白内障致盲,其余因青光眼、年龄相关性黄斑病变(老年性黄斑病变)、角膜病、糖尿病性视网膜病变、眼外伤、青光眼等致盲。有些地区,因沙眼致盲者不在少数。所幸者 1.6 亿视力障碍者或法定盲人中约有 60%可经由有效防治而复明,如白内障、角膜病、眼外伤等,但必须投入巨大的财力、物力。根据来自美国的最近资料计算,全美约有 3800 万视力障碍者,年耗医疗费用达 600 亿美元之巨。估计到 2020 年,年龄超过 40 岁者视力障碍或者盲目者数量会增加 40%,达 5300 万人,造成的直接损失及间接损失不可估量,对于社会、家庭、个人均是严重损害。中国虽无准确数字,但中国人口是美国的 6 倍左右,因眼病造成的损失与伤害亦无法估量。信息时代 80%~90%的外界信息经由视觉通道而获得,达·芬奇曾说:“眼睛是心灵的窗户,通过眼睛人们得以拥抱和欣赏世界的无限美妙,灵魂才得以安居于体内”。另外,WHO 提出“视觉 2020”行动,旨在使人人享有看得见的权利,中国政府也庄严承诺实施“视觉 2020”计划。因此,对视觉器官重要性的估计怎么都不过分,对防治致盲性眼病重要性的估计怎么也不为过。

第一节 眼科学发展简史与动力

史料记载,中国古代眼科学曾经辉煌过,领先欧美数百年乃至千年,对眼疾的认识、诊治均有系统描述,曾经多有专著传世,择其精要者有《黄帝内经》《千金方》《龙树眼论》《圣济总录》《银海精微》《原机启微》《审视瑶函》《目经大传》《眼科心法》,更有针拨白内障、烧灼法治疗角膜溃疡等眼病治疗手段。Joseph Danhauser(1805—1845)的油画《眼科医生》传神地再现了 19 世纪中叶欧洲眼科诊病状况,其时尚未窥得领先之境。

然而步入现代,欧美眼科初兴日盛,1834 年美国 Peter Parker 医生赴广州开设“广东眼科医院”,后更名为“博济医院”;1866 年在此院内设医校,即中山医科大学前身;1903 年美籍医生贺庆在北京开办同仁医

院。嗣后,相继于四川成都、河北邢台、浙江宁波、上海、湖北汉口均有国外医生开办眼科诊所。此时恰逢李清茂、林文秉、陈耀真、罗余贤、毕华德、周诚浒、刘亦华、郭秉宽、刘以祥、石增荣、张锡祺等老一辈眼科学家相继从国外学成归来,随之带来先进设备和理念,于中国不少城市开办眼科专科,此为现代眼科学的滥觞。社会的需求及先进技术的发展是现代眼科学不竭的前进动力,每一次革命性的技术与先进理论知识的更替都极大地促进了作为一门独立学科——眼科学的进展。现代眼科学发展的轨迹给了我们另外一个鲜明的启迪:每一个划时代的眼科学进展都伴随着一位伟大的眼科学家与科学家的降临。文献记载,欧洲眼科学最早起源于法国,知名者有 La Chambre (1594—1669)、La Charrière、La Hire (1640—1718)等,他们对于结膜炎、虹膜炎、眼科解剖有详细描述。其中尤以 La Hire 贡献颇多,对角膜的自然光学性质与视网膜成像描述最为著名,主要得益于他受过良好的教育,他父亲是画家,他本人集数学家、物理学家与天文学家于一身,推动了现代眼科学的发展。至今仍令眼科学界感到骄傲的是瑞典的眼科学家 Gullstrand Allvar (1862—1930)他对眼科学做出了划时代的贡献,他因发明裂隙灯显微镜、直接检眼镜、双目间接检眼镜以及简约眼相关参数而获得迄今眼科学界唯一的诺贝尔生理学或医学奖,现代眼科学因他而发展,他开启了现代眼科学的百年辉煌史。1910年, H. Smith 施行首例白内障摘除术;1927年 J. Gonin 首创外路法视网膜脱离复位术;1949年 Ridley Harold 施行首例白内障摘除加人工晶状体植入术;1958年 Scheie 率先施行巩膜灼瘥术;1968年 Carins 发展出标准小梁切除术;1967年 Kelman 率先施行超声乳化白内障吸出术,开创白内障手术新时代;1971年, Machemmar 首创玻璃体切割技术,突破了玻璃体手术禁区。20世纪80年代激光技术的迅猛发展使医用激光技术使用领域日益广泛,最具代表性的例子首推准分子激光技术角膜切削术治疗屈光不正,一时风靡全球眼科及视光学界,诸如 PRK、LASIK、LASEK 等,最近更推出个体化切削理念与飞秒激光 (femtosecond laser) 技术,欲将激光制瓣与切削磨镶融合于一体同时矫治屈光不正,追求完美的疗效。其代表人物计有 Trikel (1983)、Seiler (1985)、McDonald (1988)、Pallikaris (1990)、Gamellin (1999)。该领域的发展与前景在中国眼科与视光学市场呈现独特的轨迹与独特的启示作用,没有哪一项眼科学技术革命普及得如此广泛,没有哪一项眼科学技术发展使市场需求、技术准入、收益回报、多元投资结合得如此完美。粗略估计全国各大城市装机容量动辄数十台,全国总和估计会达数千台之巨,年接受治疗者至少 100 万例。从经济学观点看,若以每机配套价值 400 万人民币计,年装机 1000 台即耗资 40 亿,即使以 100 万例/年手术量的低值计算,人均耗资 5000 元计,则可达 50 亿。因其超常与超理性发展,市场高达每年近百亿人民币。唯独考虑甚少或弃之不顾的是患者的利益。不仅不权衡患者的负担,而且遗留诸多患者今后漫漫数十年人生路上的视觉质量问题。

眼科学诊疗技术的革命性进展催生了眼科诊疗仪器设备的更新换代,反之又极大地促进和改观了眼病,尤其是复杂性眼病的诊治疗效。同时也催生了一些新兴专业的出现,如眼科影像学、整合图像技术,则可涵盖眼用超声波、CT、NMR、彩色多普勒超声、超声生物显微镜、视网膜血管造影仪、HRT、GDX、OCT、RTA、角膜内皮镜、角膜地形图、角膜共聚焦显微镜、全角膜地形图以及眼前段 OCT (AC-OCT),眼科检查将向无创、简便、快捷、精细、定量的方向发展。

新技术、新设备层出不穷,更新周期很短。眼科视觉功能学则应包括各种计算机视野(含对比敏感度视野、黄绿视野、高通分辨率视野、黄斑视野等);各种视觉电生理功能检测、各种眼电生理仪,特别是包括多焦点视网膜电图与多导视觉诱发电位,运动觉与色觉仪,各种门类的激光治疗仪,诸如准分子激光、半导体激光、多波长激光、内镜激光、选择性小梁激光、二氧化碳激光等相互间的匹配,理论上可以替代手术治疗;各种新型及改进型的超声乳化仪面世,推动了冷超声、短脉冲高真空、深前房技术发展,使白内障超声乳化技术更快、更好、更方便、更安全;新型玻璃体切割仪及新型视网膜玻璃体手术器械面世,极大地改善与提升了视网膜玻璃体手术水准,并使“膜手术”与“黄斑手术”操作变得便利,且疗效提高。

广义上讲,作为外科范畴的眼科学,应学科发展及社会要求,以手术治疗、激光治疗为主导的临床治疗专业分野业已初露端倪:白内障以 Phaco 手术为主,追求生理性视觉恢复;屈光不正激光治疗以 LASIK 为代表,提倡个体化切削;视网膜玻璃体手术以“膜手术”与“黄斑手术”为核心,辅以激光,突破禁忌;眼科激光治疗以内镜激光、视网膜黄斑病变的新生血管光动力治疗、多波长选择性视网膜与选择性小梁成形术

为代表,沿着“联合、微创、选择、匹配、个体化”方向发展;眼科移植以角膜移植及其免疫排斥调控、干细胞诱导分化及视网膜与羊膜移植为方向,既为眼科器官移植提供了更好的技术平台,又为探索眼科新生血管形成机制及其调控提供极佳的模式。

(杨霞)

第二节 我国现代眼科学发展的历程与现状

新中国成立以后,1950年成立中华医学会眼科学分会,创办《中华眼科杂志》,历经50余年发展,目前全国眼科医生据称已达到28000多人。中华医学会眼科学分会已成立11个专业学组:防盲治盲、白内障、青光眼、角膜病、眼底病、眼肌病、眼屈光、眼外伤整形与眼眶病、眼免疫、眼病理、视觉生理。全国28个省会城市均已成立省市级眼科学会,眼科专刊如雨后春笋,择其要者有《中国实用眼科杂志》《中华眼底病杂志》《眼外伤与职业病杂志》《眼科学报》《眼科》《眼科研究》《眼科新进展》《国外医学:眼科学分册》等,中华眼科学界呈现一片繁荣之势。我国眼科界对国际眼科界有两个标志性的贡献:1956年,汤非凡与张晓楼教授在世界上首次成功分离出沙眼衣原体;2002年,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院褚仁远教授及其弟子与他人合作研究先天性白内障家系,明确热休克蛋白转录因子4(HSF4)可能是该家系Marner白内障发生机制之一,论文发表在Nature Genetics杂志上,此为国际眼科学界又一标志性成果。

中国步入改革开放30多年以来,眼科学已成为发展最快的临床专业之一。在临床方面,中国眼科医生已掌握所有国际眼科界主流技能,且患者数量数倍于国外,在国际眼科界应已取得“话语权”。在临床基础及基础研究方面,也已取得长足进展,有些领域已达到或接近国际先进水平,其中一个标志性成就是近年来刊登在SCI收录期刊的文章数量迅速增加,估计全国每年发表近300篇。另一个标志是国际眼科研究学会(International Society for Eye Research, ISER)2008年国际眼科研究大会(International Conference for Eye Research, ICER)在中国北京召开,国际眼科大会(International Conference of Ophthalmology, ICO)在中国香港召开。另外,继中华医学会眼科学分会前任主任委员赵家良教授被选为国际眼科科学院(Academia Ophthalmologica Internationalis, AOI)院士(全球仅60人),中华医学会眼科学分会候任主任委员赵堪兴教授又被选为该院院士。

如前所述,根据WHO的资料,如将未经矫正的屈光不正计算在内,则常见致盲性眼病顺序:近视眼、白内障、青光眼、角膜病、视网膜黄斑病变、沙眼或河盲症。沙眼和河盲症目前不足以成为中国常见致盲性眼病。国内眼科界围绕常见致盲性眼病开展基础研究取得了进展,引起了国际同行关注,择其扼要者简述如下。

近视眼方面:已建立灵长类恒河猴近视眼动物模型,已探讨MMP、TIMP、Egr-1、Pax6、c-fos、slit、GAD-65等基因调控网络,将视觉刺激玻璃体腔长、视网膜视皮层相互联结,首次提出光学离焦性近视反馈调节理论,为解释与阐明青少年近视提供新的理论依据。目前正在进行恒河猴行为训练、视觉刺激及环境干扰,旨在建立模拟青少年近视眼发生发展的自然动物模型,并进行药物干预研究。

白内障致病基因筛选与功能研究与功能性晶状体再生研究不仅促进和深化对白内障成因的认识,而且更深刻理解机体器官老化(aging process)进程。晶状体上皮细胞增殖功能调控机制研究依然是白内障基础研究的热点。RNA干扰技术、蛋白质组筛选作用靶蛋白、细胞周期调控因子等研究则有望提供一种崭新的解释与阐明白内障发病机制,从而干预之。另外,与澳大利亚、美国方面合作的恒河猴晶状体摘除、定量新材料注入囊袋、光固化形成人工晶状体的实验研究正在国内开展,如获突破,则有望成为新一代囊袋内人工晶状体。

免疫与炎症性眼病、角膜移植排斥机制与调控一直是眼科临床关注的热点。尤其是现代,抗生素与激素的滥用,既引起耐药菌株迅速产生,又导致不少药源性眼病,如激素性青光眼等。针对耐药菌株及其有效抗生素的开发、免疫调节及体内免疫耐受(如前房相关免疫偏离,ACAID)的调控,角膜移植和羊膜移植

治疗眼表疾病时的免疫排斥及其干预研究,局部应用的新型免疫抑制剂(如他克莫司)机制研究,则对葡萄膜炎、眼表过敏性病变、角膜移植排斥反应均有显著抑制作用。

眼部新生血管形成机制及其干预研究是眼部众多致盲疾病,如早产儿视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、老年性黄斑变性、眼化学伤与眼外伤后眼表病变、增殖性玻璃体视网膜病变、新生血管性青光眼的共同课题及致盲的共同通路。RNAi、VEGF 与 VEGFR、TGF- β 及 TGF- β R 与蛋白激酶、众多的细胞因子,凋亡与失巢凋亡、氧含量与细胞增殖等构成异常复杂的环路。一旦跳出单纯抑制增殖的理念,寻求平衡调控,则可能成为眼部新生血管形成机制与防治的新起点。

干细胞与组织工程学在眼科领域取得了长足进展,已成“再生眼科学”雏形。近年来,干细胞研究风起云涌。以干细胞为核心的组织工程学研究标志着一场深远的医学革命,即再生医学时代的到来。应用组织工程技术,理论上可以将具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能特点的干细胞诱导、分化和培养为任何一种人体细胞、组织或器官。将培养成功的组织器官进行体内移植,则可以实现修复或替代缺损的组织器官。由于眼球解剖结构的特殊性与直观性的特征,干细胞技术在眼科学领域的应用具有独特的优势,而视网膜、视神经的发育与中枢神经系统同源,是中枢神经系统的外延,并能直接进行动态观察及功能研究;角膜和眼表也是容易进行干细胞操作的靶点。因此,眼科学是干细胞和组织工程学研究中最具前景、有望取得进展的领域之一。

目前,亚洲国家在干细胞领域逐渐显现出强劲的发展动力。2004 年 4 月 Science 杂志陆续报道了日本学者在世界上第一次完成了哺乳动物的单雌生殖(fatherless),将两个不同卵细胞的遗传物质进行组合,培育出健康的小鼠,同时日本也是体细胞重编程分化为多潜能干细胞(ips)研究的先驱和主力军。干细胞相关研究在我国也处于快速发展阶段,已经取得了一些国际水平的研究成果,其在下述眼科领域中取得了长足进展。

1. 利用干细胞构建三维人工生物角膜及眼表重建

构建人工生物角膜是解决角膜移植供体来源匮乏的有效途径,其中角膜缘干细胞(limbal stem cells, LSCs)是关键因素。自体角膜缘干细胞因取材受限实际临床应用指征较狭窄,应用其他干细胞诱导分化为角膜缘干细胞是主要研究方向。已经完成胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、皮肤干细胞和 iPS 等向角膜缘干细胞(表现干细胞增殖分化特征,且 AE5、p63 阳性)和角膜上皮细胞诱导分化的实验研究,并且尝试应用高分子材料(如壳聚糖胶原、羊膜、纤维蛋白凝胶、脱细胞基质等)作为构建角膜的支架,其进一步的应用研究正在进行当中。如果可以通过组织工程技术制造生物角膜,则可从根本上解决角膜材料供体不足的状况。

2. 联合干细胞技术和基因打靶,构建自然眼病动物模型

眼病相关基因突变与其发病并非直接因果关联,需要在实验动物水平对这些相关基因突变进行功能研究,进而模拟疾病的自然发生过程。需要强调的是,目前已有眼病动物模型几乎都不是原发性疾病的自然模型,而且绝大多数建立于啮齿类动物模型基础之上。啮齿类动物细胞的基因调控、细胞生物学特性及功能学表现与灵长类动物明显不同,其研究结果无法直接应用于人类或可能导致理解的偏差和误导。最理想的动物模型是干细胞与基因打靶技术相结合构建的灵长类疾病自然发病模型,有可能模拟人类疾病的自然进程,并在此基础上对发病机制和采取措施进行系列研究。

3. 视网膜视神经变性性疾病的神经保护和再生研究

干细胞在视网膜视神经变性性疾病与青光眼中的应用取得了相当大的进展,主要研究包括。①建立了微创性视网膜下腔移植和绿色荧光蛋白(GFP)标记干细胞技术,可以对眼内移植干细胞的分化和迁移进行追踪和监测。②联合纯化的视网膜 Müller 细胞和视黄酸(RA),对体外胚胎体(EB)阶段 GFP-ESCs 进行视网膜特异性定向诱导,通过神经干细胞(NSCs)无血清培养基的筛选富集获得视网膜干细胞。③实现了诱导 ESCs 向视网膜谱系定向分化,并在体外获得中间阶段的干细胞(即视网膜样干细胞)的实验技术;分化的视网膜神经细胞特异性表达 Nestin、S100、GFAP、GAP43、Synaptophysin、Thy1.1 和 MAP2 等抗原。④探索自体来源的成体干细胞诱导分化为神经干细胞和视网膜细胞,为眼科再生治疗提供了新的

种子选择。⑤胚胎干细胞的 Rb 基因诱导分化及移植后获能。

4. 体细胞重编程和基因治疗研究

在美国 Science 杂志近几年评选的年度十大科技进展中,体细胞重编程和基因治疗研究被视为生命科学领域的重大突破。2006 年,日本科学家 Yamanaka S 等通过转基因手段,将调控胚胎干细胞发育的几个关键基因,导入小鼠的成纤维细胞,使之重编程为诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS 细胞),由此掀开了体细胞重编程研究的序幕。iPS 细胞具有类似胚胎干细胞的全能性,可以分化为人体内任何一种细胞,对解决干细胞组织工程中的种子细胞来源、免疫排斥反应及伦理学问题等,均有重大意义。基因治疗曾一度陷入困境,备受挫折,在 2009 年,基因治疗终于在对包括先天性黑矇在内的多种遗传性疾病的治疗中,展现了令人振奋的效果和前景。这些具有里程碑意义的研究成果,必将革新眼科疾病的治疗策略和治疗模式。临床研究方面:白内障超声乳化术逐渐普及,手术效果显著提高;提出用单纯白内障超声乳化术治疗闭角性青光眼和恶性青光眼的新见解;新型检查仪器,如 OCT、HRT、UBM 和自动视野计应用于临床,促进了青光眼的早期诊断;玻璃体视网膜手术的广泛开展,不仅可治疗复杂性视网膜脱离,如进行增殖性糖尿病性或外伤性视网膜病变手术,手术也从视网膜前发展到视网膜下,可以进行黄斑下新生血管取出;眼内填充物获得了相当大的发展,进行了人工玻璃体的研发工作,目前已经进入临床实验阶段;共焦显微镜和 Orbscan 角膜地形图等新型设备用于临床,对棘阿米巴角膜炎和感染性角膜病、移植排斥和眼干燥症的诊断进入了新的水平;对角膜移植材料的短期、中期和长期保存方法和现代眼库技术也进行研究,并应用于临床;角膜缘干细胞的临床研究,开发与发展了眼表重建术与手术方式,如后板层角膜移植术和双板层角膜移植术等;就准分子激光屈光性角膜手术而言,目前已进入个体化切削治疗时代,即眼前段图像处理+波前相差仪+激光切削,近期又开发出飞秒激光制瓣术(IntraLase),即将步入全程激光切削时代;随着渐变多焦点镜片设计 and 应用成功,验配对象正从老视眼扩大到儿童近视;最新设计的同付矫正中央与周边视网膜离焦的镜片也正式面世角膜接触镜作为矫正屈光不正安全有效的方法,已被广泛接受,软镜的配戴方式向“日抛弃型”和“月长戴型”两个极端发展;Ortho K 角膜塑形镜片应理性对待,有不少积极的正面报道;有关有晶状体眼前、后房型人工晶状体的植入(眼内隐形眼镜)问题,相关研究已有不少积极的报道;新的屈光手术——角膜基质环植入术也已进入临床研究阶段;此外,老视眼的矫正已开始从手术角度开辟途径,包括改变人工晶状体的光学特征,通过巩膜手术改善睫状肌的收缩环境,通过热及射频传导改变角膜屈光力。

防盲治盲工作方面:全国性大规模防盲治盲工作取得了巨大成绩。已有 105 个县获得了“全国防盲先进县”的称号,3 个人口为数百万的城市达到了防盲先进县的标准。成立全国防盲指导小组,统筹全国防盲治盲工作,建立三级医疗预防保健网。积极开展防盲治盲领域中的国际交流与合作,顺利进行“视觉第一,中国行动”,2009 年起卫生部与中国残疾人联合会联合启动“百万贫困白内障患者复明工程”,计划利用 3 年时间为 100 万例贫困白内障患者实施复明手术,2009 年完成 20 万例手术。与美国 NEI、海伦·凯勒基金会等国际防盲组织协作,采用以人群为基础的科学方法,开展多项流行病学调查,较客观地显示我国盲目的患病率为 0.43%,低视力的患病率为 0.58%,广州地区 15 岁组别近视眼发生率高达 73.5%,原发性青光眼患病率高达 2.12%,部分结果已发表在 IOVS 上。白内障、角膜病、青光眼、眼外伤、视网膜玻璃体病变等眼科疾病仍是主要的致盲原因,筛查和手术治疗白内障、青光眼、早产儿视网膜病变(ROP)仍是防盲治盲的工作重点,也是实现“视觉 2020,享有看见的权利”的关键之一。

(杨 霞)

第三节 问题、挑战与对策

中国独特的眼科临床现状是地区间眼科发展水平参差显著,地区间眼科医生素质及技能差别明显,地区间眼科资源配置差距更大。一些大中型城市已聚集了绝大部分的眼科资源,而边远地区、基层地区、广

大农村地区的眼科资源极为匮乏。此外,按照中国人口基数与国内生产总值(GDP)计算,政府对医疗卫生事业的投入明显不足。有资料表明,国际经济合作与发展组织(OECD)的31个成员国中,多数为发达国家,政府负担主要部分的医疗开支,拒绝让市场力量支配医疗卫生领域。另据2001年的资料显示,中国该年度投入医疗卫生事业的资金占该年度GDP总数约5.4%(其中非政府投入占3.4%),同年美国的资料表明,投入医疗卫生事业的资金占该年度GDP总数约13.9%(其中非政府投入占7.7%)。2004年政府拨款投入美国国立卫生研究院从事研究的资金高达280亿美元,其中美国国立眼科研究所约获款6亿美元。考虑到中国人口约为美国的5倍以上,而美国的GDP却为中国的数倍之多,两者间的差距不言自明。即便美国以如此高的数额的资金投入国民医疗卫生领域,依然受到批评,认为政府将太多的资金投入国防经费中。

政府宏观调控与投入力度尚待提高,市场经济过渡进入医疗卫生领域造成的一个直接后果是资源配置效率的提高,效益增益提高,但却无法解决资源配置的公平性与均等性问题。欧美发达国家医疗资源的基本配置趋于相同,无论是在大城市还是在边远地区,居民均能享受到合理的医疗服务保障。与之相应配套的医疗保险制度也相当完善、严密。眼科医生培养准入体制更为缜密、周全,保证社会对高层次、高素质眼科专业人才的需求。纵观美国眼科医生的教学培养及准入体制,对我们有不少启迪:首先,全美国每年只有480人左右有资格成为眼科医生。另外,全美国设置很多非营利性机构及合法网站协助医学生、通科住院医师申请位置,如MCAT(Medical College Admission Test)、AMCAS(American Medical College Application Service)、CIM(Carriers In Medicine)、AAMC(Association of American Medical College)、Find A ResidentTM、www.residency.org等,非常便利地为申请者提供多种服务,他们认为医生应是精英,医学教育应是精英教育。让我们计算一下成为一名合格的美国眼科医生需花费的年限:8年医学院教育(前4年预科,若通过MCAT,后4年入医科,如通不过MCAT,则获理学学士学位),毕业后经AMCAS或CIM、AAMC等组织推荐并申请,经3年住院医师培训成为全科医师(general doctor or family doctor),如欲成为眼科专科医师,需经考试获准再花费3~5年做眼科住院医师。完成培训获得资格后,再经有关途径申请到医院、研究所、医学院附属医院做眼科医生,共需耗费14~16年时间。欧美国家视光学学生的培养与眼科医生的培养体系截然分开,其考试、考核、行医资格认定过程均不同。我国教育部和卫生部2004年文件将“眼科视光学”纳入“医学相关专业”进行管理,面向基层、面向社区、面向眼科保健乃是明智之举。另据估算,中国现有眼科医生总量约28000人,中国每10万人口中眼科医生数量应不低于美国(美国每年提供大约480名眼科住院医师位置),但综合素质及全面技能层面上的差距应该还是不小的。因此,卫生部医政司、科教司、医学考试中心联合启动专科住院医师规范化培训与认证制度,以缩小两者的差距。

更令眼科医生担忧的数字是:中国盲人已达500万之多,占全球盲人总数的18%。每年新增45万盲人,其中50%因白内障致盲,失明是可逆的、可复明的。而作为评价公共卫生重要指标之一的每100万人口白内障手术率(cataract surgery rate, CSR),美国在2006年就达到6500人,中国仅为700人左右。中国现有200万急需白内障手术者,每年又新增40万白内障患者,绝非技术及设备原因造成上述状况!

另一个令人担忧的现状是对眼科疾病流行病学调研的重视与投入严重不足,即使是北京、上海、广州等主要城市,标准化、科学化、国际化、可行化的中国眼病流行病学调研资料亦严重不足。正因为缺乏中国人自己的客观、科学、公认的循证医学资料,影响了制定防盲治盲的策略及投入方向。仅举青光眼为例,国外学者以新加坡及蒙古国原发性闭角型青光眼调查为依据,外推中国应有2800万人具有浅前房或房角关闭倾向,其中,910万人表现为原发性闭角型青光眼。另据中山大学中山眼科中心防盲治盲办公室与英美国同道合作按照欧美标准抽样调查广州地区城镇50岁以上居民原发性青光眼的发病率。2313名受检者中有49名原发性青光眼患者,发病率高达2.12%,其中原发性开角型青光眼27名,原发性闭角型青光眼22名,在国内首次报道,原发性开角型青光眼发病率高于原发性闭角型青光眼,如确系真实,此结论相当重要,则可能改变中国青光眼医生对中国原发性闭角型青光眼的诊治策略,以及加倍重视原发性开角型青光眼的防治。另外,美国的AGIS(Advanced Glaucoma International Study)、NTGS(Normal Tension

Glaucoma Study)、OHTS(Ocular Hypertension Treatment Study)、EMGT(Early Manifest Glaucoma Treatment Trial)均进行了多中心、随机、前瞻性临床对照研究,观察指标亦非常简单标准(眼压、视野、中央角膜厚度),但投入较大,仅 OHTS 就为 5 年追踪随访耗资 3300 多万美元。所得结论的重要性一点也不比发现、筛选出新基因逊色,甚至更为重要。结合 AGIS、NTGS、OHTS、EMGT 的结果可知什么是目标眼压(靶眼压)、中央角膜厚度与青光眼的关系、眼压与视功能损害量化关系,这些基本临床问题与治疗方案方便医患双方辩证地沟通和理解青光眼,提高了青光眼患者的依从性(compliance)和疗效。

纵观眼科学发展的过去、现在和未来,以及党中央倡导的“以人为本,和谐发展的科学发展观”,眼科学界需要一批学界精英,将目光更多地投入社区服务,唤起民众对眼病认识和防治的热情,重视眼病流行病学调查、眼科专业人才的培养,而不要只将目光专注于眼科的“GDP”,如门诊量、住院量、手术量、经济效益等。应该多一份责任感,多一份道义观。

作为有幸成为国内首批 8 年制长学制的医学生,当为学界精英,承载着学界与社会的双重希望与责任。不仅要学习和掌握“三基”“四新”的内容,提高自身为人民服务的本领,而且也要了解和体察中国眼科学界与国外的差距所在,更要增加一份责任和道义。你们会将光明和幸福的种子播撒在人们的心里,你们会成为“使人们生活得更美好”的光明天使。努力吧,生命相托,光明所系!

(杨 霞)