

眼科精粹系列丛书

ESSENTIALS IN OPHTHALMOLOGY

G. K. KRIEGLSTEIN · R. N. WEINREB

Series Editors



青光眼

Glaucoma

主 编 (德) 弗朗茨·格兰 (F. GREHN)

(德) 罗伯特·斯坦珀 (R. STAMPER)

主 译 赵 平

 辽宁科学技术出版社

眼科精粹系列丛书

主 编 (德) 弗朗茨·格兰(F. GREHN)
(德) 罗伯特·斯坦珀(R. STAMPER)

主 译 赵 平

青光眼

辽宁科学技术出版社



主译 赵 平

译者 宁建华 孔 珺 陈铁红 刘宪权

Translation from the English language edition:

Glaucoma edited by Franz Grehn and Robert Stamper

Copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004

Springer is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

© 2008, 简体中文版版权归辽宁科学技术出版社所有

本书由德国 Springer 出版公司授权辽宁科学技术出版社在中国独家

出版中文简体字版本。著作权合同登记号:06-2004 第 195 号

版权所有·翻印必究

图书在版编目(CIP)数据

青光眼/(德)格兰(Grehn, F.), (德)斯坦珀
(Stamper, R.) 主编; 赵平主译. —沈阳: 辽宁科学技术
出版社, 2008.11

(眼科精粹系列丛书)

ISBN 978-7-5381-5524-2

I. 青… II. ①格…②斯…③赵… III. 青光眼-诊疗
IV. R775

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 097006 号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路 29 号 邮编: 110003)

印刷者: 沈阳新华印刷厂

出版时间: 2008 年 11 月第 1 版

经销者: 各地新华书店

印刷时间: 2008 年 11 月第 1 次印刷

幅面尺寸: 184mm × 260mm

责任编辑: 倪晨涵

印 张: 12

封面设计: 刘 枫

字 数: 300 千字

版式设计: 于 浪

插 页: 4

责任校对: 徐 跃

印 数: 1~2000

书 号: ISBN 978-7-5381-5524-2

定 价: 118.00 元

联系电话: 024-23284360 E-mail: lkzsb@mail.lnpgc.com.cn

邮购热线: 024-23284502 http://www.lnkj.com.cn

辽宁科技
出版社
PDG

眼科精粹系列丛书

主编：G.K.克里格尔斯坦 (G. K. Krieglstein)

R.N.韦恩雷伯 (R. N. Weinreb)

青光眼

白内障和屈光手术

葡萄膜炎和免疫异常

玻璃体－视网膜手术

视网膜病

眼眶和眼整形

小儿眼科、神经眼科、眼遗传病

角膜和外眼病

序

“眼科精粹系列丛书”是一套最新的涵盖眼科学8个亚专业综述性丛书。该丛书每季度定期出版，各亚专业内容每两年综述一次。

目前，大量的医学刊物不断出版发行，为什么还提供一套综述性丛书？这是因为医学知识的半衰期仅5年左右，即便在顶尖科学期刊上发表的具有原创性的研究成果反馈到医学教科书中也达8年之久。鉴于此，眼科临床工作中急需一套丛书在期刊和教科书之间架起“桥梁”，缩短知识传播的“时间差”，将眼科学研究领域的最新进展更快、更有效地应用到临床实践中，以便使广大眼病患者从中受益。

本丛书各分册均由两位著名编辑精选题材，并由国际知名眼科专家综述而成，文中

所选内容均为各专业的研究热点和最新进展。本套丛书中各专业均根据内容编排成10~20章，各章节采用标准化格式并统一篇幅。为了加深读者对重要知识点的理解，文中附有图表和参考文献。鉴于各分册的出版周期为2年，读者可以着重了解各专业的研究进展，也可以全面更新眼科学各领域的知识。书中对与临床相关的内容皆有详尽介绍，读者如需将所学知识应用到临床可谓得心应手。

对力求在临床实践中与时俱进、不断创新的眼科医生而言，本书颇值一读。

G.K.克里格尔斯坦 (G. K. Krieglstein)
R.N.韦恩雷伯 (R. N. Weinreb)

前言

《青光眼》是“眼科精粹系列丛书”的第一本，该书涉及了最近10年来青光眼诊断与治疗的最新进展或变化。过去10年，在青光眼诊断路径与治疗、病理生理学方面取得了积极进展。我们在全球寻找著名专家在此书中介绍他们在各自领域内的最新信息，他们均是各个领域的世界级著名专家。如Tamm教授，在该书中探讨了令人振奋的领域，青光眼基因。10年前，我们所知的闭角型青光眼的机制还十分简单，但目前，已发生了巨大变化。超声生物显微镜已给我们带来了青光眼病理生理新的解释。Tello教授给我们提供了最新信息及清晰的超声图片，使我们对涉及的机制有了清晰的

认识。Schlötzter-Schrehart教授给我们带来了剥脱综合征性青光眼的最新发现。Ritch教授介绍色素性青光眼的最新内容。Zangwill教授介绍了视神经成像的最新进展。Brandt和Wilson教授回顾了现代治疗开角型青光眼的大量研究，并讨论了继发性青光眼病理生理机制及手术治疗。

此书有别于一般教科书，它配有大量插图，有助于读者理解。我们希望此书的出版对医生全方位了解青光眼疾病有所帮助，同时希望对减轻患者的痛苦作出应有的贡献。

弗朗茨·格兰 (Franz Grehn)
罗伯特·斯坦珀 (Robert Stamper)

目 录

第 1 章

基因改变对青光眼眼结构和功能的影响

Ernst R. Tamm

1.1	介绍	1
1.2	发育紊乱性青光眼	1
1.2.1	眼前段中胚叶的发育	2
1.2.2	Axenfeld-Rieger 综合征, Peters 异常 和眼前段发育不全	3
1.2.3	无虹膜	7
1.2.4	原发性先天性青光眼	8
1.2.5	指甲髌骨综合征	10
1.3	基因与原发开角型青光眼	10
1.3.1	原发性开角型青光眼基因位点	10
1.3.2	肌球蛋白样蛋白	11
1.3.3	Optineurin	15
1.4	基因及色素性青光眼	16
	参考文献	16

第 2 章

青光眼的神经保护

Leonard A. Levin

2.1	前言	23
2.1.1	基础	23
2.1.2	青光眼视神经保护的原理	23
2.1.3	神经保护的必需步骤	24
2.2	青光眼的视神经保护在临床 前期的证实	25
2.2.1	NMPA 感受器拮抗剂	25
2.2.2	α_2 - 肾上腺素受体拮抗剂	25
2.2.3	β_1 - 肾上腺素受体拮抗剂	26
2.2.4	硝酸氧化酶拮抗剂	26

2.2.5	易反应氧气种类净化剂和脂质过氧化 反应抑制剂	26
2.2.6	神经营养因子	26
2.2.7	疫苗	27
2.3	临床实验的实质	27
2.4	目前临床实践和推荐	28
	参考文献	29

第 3 章

青光眼筛查

Eve J. Higginbotham

3.1	介绍	31
3.2	为什么对青光眼进行筛查	32
3.2.1	未被治疗疾病的重负	32
3.2.2	早期发现的重要性	32
3.2.3	公众对青光眼认识的贫乏	33
3.3	当前的筛查实践及经验	33
3.4	特殊筛查程序	34
3.4.1	危险因素问卷的必要性	34
3.4.2	倍频技术	34
3.4.3	激光扫描偏振光检查 SLP	35
3.5	远程眼科传输技术的前景	36
3.6	青光眼筛查成本的效用	36
	参考文献	39

第 4 章

半自动动态视野计用来评价进展期青光眼的视野丢失

Ulrich Schiefer, K. Nowomiejska, J. Paetzold

4.1	前言	41
4.2	使用原理	42

4.3	评估动态阈值	44	5.4.1	背景	64
4.4	患者个体对于反应时间的 重要性	45	5.4.2	图像质量	66
4.5	适合的视标移动速率的选择	47	5.4.3	可重复性	66
4.6	统一年龄标准的意义	47	5.4.4	检测早中期青光眼	66
4.7	对比传统的手动视野计与 GOLDMANN仪器的检查结果	47	5.4.5	结构和功能的关系	67
4.8	评价视功能	48	5.4.6	检测纵向随时间改变	67
4.9	训练、教育和学习	48	5.4.7	能力和局限性	68
4.10	展望	48	5.5	扫描视网膜厚度分析仪	69
	参考文献	49	5.5.1	背景	69
第5章			5.5.2	图像质量	69
视神经成像:目前的进展			5.5.3	可重复性	70
Linda M. Zangwill, Felipe A. Medeiros, Christopher Bowd, Robert N. Weinreb			5.5.4	鉴别健康眼和早中期青光眼	70
5.1	前言	51	5.5.5	结构和功能的关系	70
5.1.1	背景	51	5.5.6	检测随时间的改变	70
5.1.2	图像质量	53	5.5.7	能力和局限性	70
5.1.3	可重复性	53	5.6	结论	70
5.1.4	青光眼检测	53		参考文献	71
5.1.5	结构和功能之间的联系	53	第6章		
5.1.6	检测随时间的改变	54	闭角型青光眼的诊断新概念:超声生物显微镜 的作用		
5.2	共聚焦扫描激光眼底镜	54	Celso Tello, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch		
5.2.1	背景	54	6.1	前言	75
5.2.2	图像质量	57	6.2	超声生物显微镜术	75
5.2.3	可重复性	57	6.3	正常眼	76
5.2.4	检测早中期青光眼	57	6.4	闭角型青光眼的解剖分类	76
5.2.5	结构和功能的关系	57	6.4.1	瞳孔阻滞	76
5.2.6	检测随时间的改变	59	6.4.2	高褶虹膜	80
5.2.7	能力和局限性	60	6.4.3	假性虹膜高褶	81
5.3	扫描激光偏振光计	60	6.5	晶状体相关的房角关闭	81
5.3.1	背景	60	6.6	恶性青光眼	82
5.3.2	图像质量	61	6.7	结论	83
5.3.3	可重复性	62		参考文献	84
5.3.4	检测早中期青光眼	62	第7章		
5.3.5	结构和功能的关系	62	儿童青光眼和弱视		
5.3.6	检测随时间的改变	63	Karim F. Tomey		
5.3.7	能力和局限性	63	7.1	前言	85
5.4	光学相干断层扫描	64	7.2	患者评估	86
			7.2.1	临床特点	86

7.2.2 镇静下进行检查	86	9.2 眼压和视野损害进展危险性的 关系	114
7.2.3 麻醉下检查(EUA)	87	9.3 青光眼治疗中的靶眼压	114
7.2.4 特殊诊断试验	88	9.4 靶眼压	114
7.3 药物治疗	88	9.5 靶眼压与随机对照研究	116
7.3.1 适应证	88	参考文献	118
7.3.2 效果和安全性	88		
7.4 手术治疗	89	第 10 章	
7.4.1 房角切开术	89	处理正常眼压性青光眼的实用方法	
7.4.2 小梁切开术	90	R. A. Hitchings	
7.4.3 小梁切除术	92	10.1 前言	119
7.4.4 房角切开、小梁切开、小梁切除和 其他手术的比较	93	10.1.1 背景	119
7.4.5 青光眼引流物植入术	95	10.1.2 鉴别诊断	121
7.4.6 睫状体破坏性手术	96	10.1.3 调查	122
7.5 术后处理	96	10.1.4 为治疗的目的进行调查	123
7.5.1 定期复查	96	10.1.5 治疗	124
7.5.2 处理弱视	97	参考文献	126
7.5.3 遗传咨询	98		
7.6 结论	98	第 11 章	
参考文献	99	假性剥脱综合征继发性青光眼	
		Ursula Schlötzer-Schrehardt, Gottfried O. H. Naumann	
第 8 章		11.1 背景	129
我们从主要青光眼临床试验得出了什么结论		11.2 假性剥脱综合征的病理学	130
J. D. Brandt, M. R. Wilson		11.2.1 发病原因	130
8.1 介绍	101	11.2.2 发病因素	130
8.2 青光眼高级干预试验 AGIS	102	11.2.3 发病机理的概念	132
8.3 正常眼压性青光眼合作研究 CNTGS	105	11.2.4 病因	132
8.4 青光眼早期治疗合作研究 CIGTS	105	11.3 临床诊断	133
8.5 高眼压症治疗研究 OHTS	106	11.3.1 显性假性剥脱综合征	133
8.6 青光眼早期表征处理研究 EMGT	109	11.3.2 隐性假性剥脱综合征	134
8.7 结论	110	11.3.3 早期假性剥脱综合征	135
参考文献	110	11.3.4 非对称性受累	135
		11.3.5 鉴别诊断	135
第 9 章		11.4 假性剥脱综合征相关的开角型 青光眼	136
青光眼不同时期靶眼压的概念		11.4.1 流行病学	136
C. Migdal		11.4.2 临床特点	136
9.1 前言	113	11.4.3 青光眼发展的病理机制	137
		11.5 假性剥脱综合征相关的闭角型 青光眼	140

11.6 治疗	141
11.6.1 药物治疗	141
11.6.2 激光小梁成形术	141
11.6.3 滤过手术	141
11.7 总结	142
参考文献	143

第 12 章

色素播散综合征——2003 年的进展

Robert Ritch

12.1 引言	147
12.2 临床表现	147
12.2.1 眼前节	147
12.2.2 眼后节	149
12.3 病理生理学	149
12.4 色素播散综合征存在的发育异常	151
12.4.1 瞬目	151
12.4.2 调节	152
12.4.3 运动	152
12.5 临床相关的问题	152
12.5.1 遗传	152
12.5.2 性别	152
12.5.3 种族	153
12.5.4 屈光误差	153
12.5.5 双眼非对称性受累	153
12.6 自然病程	153
12.6.1 活动期	153
12.6.2 缓解期	153
12.6.3 转化成青光眼	154
12.6.4 鉴别诊断	154
12.6.5 治疗	154

参考文献	156
------------	-----

第 13 章

青光眼手术的伤口调节

Holger Mietz

13.1 前言	161
13.1.1 基础	161
13.1.2 小梁切除术后的伤口愈合	161
13.1.3 治疗的选择	162
13.2 上述药物的临床使用经验	164
13.2.1 皮质类固醇	164
13.2.2 5- 氟脲嘧啶	165
13.2.3 丝裂霉素	166
13.2.4 转化生长因子- β	170
13.2.5 苏拉明	171
13.2.6 其他药物	172
13.3 目前临床应用的方法 / 推荐	172
13.4 术后密切监护	172
参考文献	172

第 14 章

原发性开角型青光眼的非穿透与穿透性手术

Stefano A.Gandolfi, Luca Cimino

14.1 前言	175
14.1.1 基础	175
14.2 非穿透与穿透性手术的临床评价	176
14.2.1 有效性	176
14.2.2 安全性	177
14.2.3 承受能力	178
14.3 结论	178
参考文献	179

核心思想

- 青光眼多伴发 Axenfeld-Rieger 综合征、Peters 异常、虹膜缺失或其他眼前段发育异常，这些疾病都是由不同转录因子发生突变引起的。
- 原发性先天性青光眼是由编码细胞色素酶 P4501B1 的 CYP1B1 基因突变所致。
- 眼部细胞色素 P4501B1 的底物很可能是发育信号传导的重要组成部分，此点还有待于证实。
- 对常染色体显性遗传性原发性开角型青光眼大家系的连锁分析发现位于不同染色体的 6 个原发性开角型青光眼的等位基因 (GLC1A-GLC1F)。
- 在此等位基因的两个位点发现了基因突变。
- GLC1A 基因型青光眼发生肌球蛋白样蛋白 (myocilin) 突变，GLC1E 基因型青光眼发生 optineurin 突变。
- 肌球蛋白样蛋白为分泌型糖蛋白，在小梁网呈高表达。
- 尽管肌球蛋白样蛋白的特殊功能还没有被证实，但很多研究表明它在调节房水流出阻力方面发挥作用。
- 取决于突变的位点，有肌球蛋白样蛋白突变的病人可伴有极高的眼内压。
- 相当部分有 optineurin 突变的病人患有正常眼压性青光眼。
- optineurin 的特殊眼部作用还没有被证实。

1.1 介绍

在过去的十年中，医学和分子遗传学的飞速发展使我们看到了全面认识青光眼的美好前景。过去一个多世纪以来对青光眼的研究仅仅局限于描述性，近来分子遗传学的进展完全改变了这一现象。最近几年中，相当多的特殊基因位点突变被证实存在于具有不同特殊青光眼表型的患者中。随着人类基因组测序工作的完成及定位疾病相关基因方法的改进，越来越多的青光眼发病致病基因将会被发现。这将导致新的更好的青光眼分类方法的产生，并使科学家及临床医生在细胞及分子水平对青光眼的发病机制方面有更深入的认识。由于很多基因已被确认，转基因动物模型的发展大大提高了我们认识青光眼

相关基因及其基因产物的生物学功能。基于青光眼病人基因分子改变的动物模型提供可控生物体系来研究可疑基因的生物学功用及它们与其他基因和环境因素的交互作用，对青光眼合理的、彻底的究因性治疗新理念和目标就会随即涌现。本章节将对我们现有的青光眼基因知识作以概述，并讨论一些通过基因改变可能引起的青光眼组织结构和功能改变的新旧观点。

1.2 发育紊乱性青光眼

发育紊乱性青光眼是在胚胎与胎儿发育过程中形成的房水流出系统功能紊乱性疾病，伴眼前节结构缺陷，在出生时或生后的任何时间发生房水流出阻力异常增高而导致眼内

压升高。近年来,引起发育紊乱性青光眼的某些致病基因已被证实。所有这些基因编码DNA结合蛋白转录子,控制眼前段发育所需的基因大序列转录。目前对此分子水平调控过程的认识还处于初级阶段。但有一点已基本清楚,那就是不同基因改变与不同结构表型没有明显关联。不同的基因突变可以导致相同的解剖异常,而不同个体相同的基因突变可导致不同的解剖异常。引起人类青光眼的相应基因敲除鼠模型已建立,对这些鼠模型的分析为我们提供了关于眼前段发育过程中复杂调控机制的重要信息。最令人迷惑的问题,即眼前节发育是如何组织及成功完成的,还需我们深入研究以揭示其全貌。此外,还需解答的问题是为什么仅部分而非全部眼前节发育异常患者发生青光眼。对这些问题的研究及解答将产生新的治疗手段,从而防止或缓解此类青光眼患者的异常表征。

1.2.1 眼前段中胚叶的发育

与发育紊乱性青光眼相关的眼前段结构异常发生在胚胎和胎儿前眼部组织形成期,与此相关的异常主要发生在由中胚层衍生的组织。人类胚龄6周时出现眼中胚层间叶细胞,在晶体与表层外胚叶组织分离、晶体泡套入视杯之后。对鸟类眼发育过程描绘研究显示眼中胚叶组织来自颅神经嵴细胞分化^[52]。最近的鼠头面部形成细胞移植及细胞标记试验证实哺乳类动物眼发育过程中神经嵴的作用,而且还提供了在眼中胚叶存在颅中胚层轴旁衍生细胞的证据^[127]。中胚层细胞移行到表层外胚叶与晶体上皮细胞之间形成多层疏松的星形细胞^[24,60,145]。这些细胞大部分被压缩形成一致密层,尔后发育成角膜内皮层^[24,25,60]。其余细胞仍留在外胚层与未来的角膜内皮细胞层之间,当中胚层细胞增殖、移行后此层增厚,最后,在表面外胚层与角膜内皮细胞层之间的间叶细胞分化成角膜基质成纤维细胞或角膜细胞。角膜细胞是唯一能

合成维持角膜透明所需的特殊细胞外基质复合物的细胞。覆盖间叶细胞的表面外胚层将发育成角膜上皮。

在角膜内皮层的分化过程中,晶体与角膜组织分离,在两者之间形成一充满液体的腔隙,一组新的中胚叶细胞向前移行并到达房角(图1.1A),视杯的外缘长入晶体与角膜之间的腔隙,沿晶体的表面发育成虹膜和睫状体,虹膜的形成将此腔隙分成前房和后房。在视杯增大形成虹膜和睫状体的过程中,房角的间叶细胞继续沿各组织的表层移行,最后分化为虹膜和睫状体的基质(图1.1B)。

在眼前段最后发育的结构是小梁网和Schlemm管^[5,90,144]。胚15~17周时,在虹膜刚刚开始延长之后,房角由一团致密的间叶细胞充填(图1.1B),这些间叶细胞呈网状彼此分开,并部分由细胞外纤维充填,随即相邻巩膜出现血管(图1.1C)。此时,房角与未来的小梁网前界水平,由睫状体组织覆盖,与虹膜根部相连。接着,房角的细胞外纤维重新排列为纤维束,由小梁网细胞覆盖,与房角相邻的巩膜血管与Schlemm管相接通。前方的周边向后退,小梁网的内表面暴露在前房中,在出生前后,小梁网的主要形态发生完成(图1.1D),但在生后的头一年一些内部的塑形成熟分化仍在进行。在小梁网板层与Schlemm管内界膜之间,一些星形细胞继续分化形成5~10 μ m厚的小梁网近管组织或筛网层,此处是形成房水流出阻力的主要部位^[50]。

小 结

以下按时间顺序列出眼前节发育的关键步骤:

- 晶体与表层外胚叶分离。
- 间叶细胞移行入表层外胚叶与晶体之间。
- 间叶细胞分化为角膜细胞核角膜内皮细胞。
- 前房形成。
- 间叶细胞移行到房角。
- 虹膜睫状体形成。
- 房角间叶细胞分化为小梁网,形成Schlemm管腔。

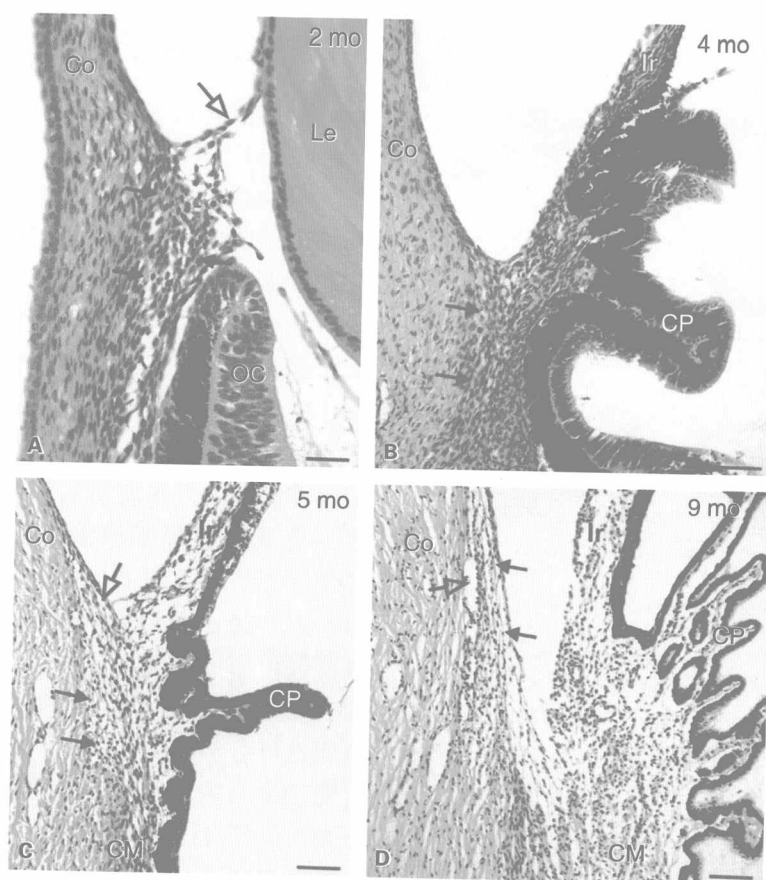


图 1.1 人类胚胎和胎儿眼睛的房角和小梁网在 2 (A)、4 (B)、5 (C)、9 (D) 个月的发育情况。A. 在 2 个月，可见间叶细胞（硬箭头）位于视杯 (OC) 的前缘和未来的角膜 (Co) 之间。前瞳孔膜的细胞（空心箭头）从周边角膜延伸到晶状体的前表面。B. 在 4 个月，间叶细胞（箭头）在房角形成密集团块，它会伸展到虹膜和睫状突的前表面。

C. 在 5 个月，胎儿的眼、未来的小梁网细胞（硬箭头）彼此分开，有一些小空隙。葡萄膜组织（空心箭头）覆盖小梁网的前表面。CM，睫状体肌肉。D. 在这个阶段，大部分小梁网（硬箭头）暴露于前房。Schlemm 管（空心箭头）出现在小梁网外侧。

1.2.2 Axenfeld-Rieger 综合征，Peters 异常和眼前段发育不全

1.2.2.1 结构特点——表型

眼前节形成过程中间叶细胞分化异常可引起广泛的临床紊乱，Axenfeld-Rieger 综合征的部分表现即如此 [2,71]。总体来说，约 50% Axenfeld-Rieger 综合征患者发生青光眼。Axenfeld-Rieger 综合征主要以常染色体显性方式遗传 [44,104]，亚型包括 Rieger 异常或综合征、Axenfeld 异常和虹膜房角发育不全。

Rieger 异常可见虹膜与角膜中周部粘连 (图 1.2B)，具有典型的虹膜发育不全和结构缺陷如多瞳或瞳孔异位。当有 Rieger 异常眼部表现同时伴有全身缺陷如牙和面畸形则称为 Rieger 综合征。Axenfeld 异常特征性表现为与角膜后胚胎环（角膜后胚胎环是位于 Descemet 膜止缘的环形胶原纤维形成的突出的 Schwalbe 线）相粘连的虹膜条索 (图 1.2A)，临床表现为角膜周边的环形混浊。虹膜房角发育不全患者表现为虹膜基质发育不良、异常前房角组织和青光眼。

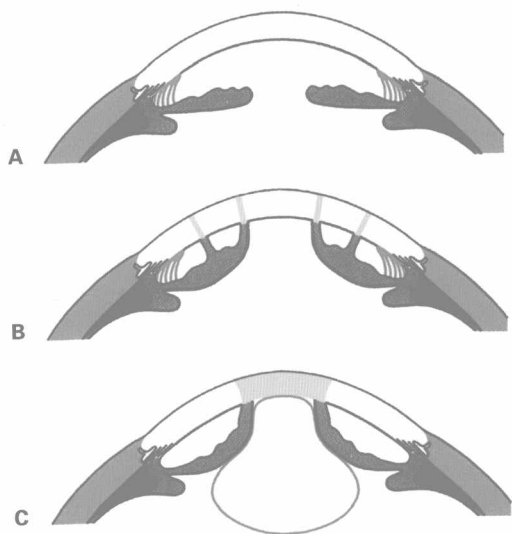


图 1.2 眼前节发育不全的典型图形。A. 在 Axenfeld 异常，虹膜条索穿过房角插入突出的 Schwalbe 线（角膜后胚胎环）。B. 在 Rieger 异常，除了 Axenfeld 异常之外，可见虹膜与角膜中周部粘连。C. Peters 异常包括角膜中央不透明（角膜白斑），伴随局部角膜内皮细胞缺失。晶状体可能黏附于不透明角膜的后面。Peters 异常通常伴有瞳孔缘虹膜前粘连。

1.2.2.2 基因改变

已证实，Axenfeld-Rieger 综合征是由 PITX2 基因或 FOXC1 基因突变所致^[81,98]。此两种基因所编码的转录子对前眼部形态发生的调控具有重要作用。鼠眼 PITX2 基因在眼周间叶细胞、角膜、眼睑和眼外肌表达^[70,72]，FOXC1 基因在眼周间叶细胞、角膜和小梁网表达^[57]。除了在眼前段发育中所起的重要作用以外，PITX2 基因可能对成人眼前段房角组织基因的表达调控起着至关重要的作用。在 Bethesda 国立眼研究所的 NEIBank 项目研究过程中，从 28 名健康成人志愿者取材的小梁网组织中提取 RNA 合成一个非标准化 cDNA 文库^[124]，总共获得 3459 个独立的 cDNA 克隆，并在高表达克隆中发现了 PITX2 基因的转录子。此结果充分证明了 PITX2 基因是房水流出途径相应功能所需不同基因表达的调控因子。

1.2.2.3 表型基因谱

文献报道一些有 PITX2 基因或 FOXC1 基因突变的患者表现为 Peters 异常^[22,45,84]。Peters 异常主要临床表现为中央角膜混浊（角膜白斑），伴有角膜深基质层的异常和角膜内皮局限性缺失（图 1.2C）^[97]，晶体可与角膜混浊后面相粘连，呈前极性白内障。Peters 异常通常还伴有瞳孔区的虹膜角膜粘连、虹膜发育不全和瞳孔异位。多数 Peters 异常患者为散发，50%~70% 患者眼压异常增高并发展成青光眼，主要由房水流出通道组织发育不良或功能异常所致。由 PITX2 基因或 FOXC1 基因突变可产生多种临床表型，其原因不清，是近来讨论的焦点^[40]。突变的蛋白可保留部分功能，从而产生症状较轻的表型。然而，即使是在同一家系中相同的基因突变也可有不同的表型^[45,84]。表型的差异很可能是由与突变基因有交互作用的修饰基因所致。实际上，一些种属的 FOXC1^{+/-}鼠的表型及基因背景与人类 FOXC1 基因突变患者相似（见综述^[40]）。同样，即使是同系繁殖鼠，不同个体之间或同一个体左右眼之间的表型严重程度也有所不同。这说明了发育的随机性及局部环境将影响每只眼的发育结果^[40]。发育的随机性将导致在发育过程中某一关键点基因产物活性的多少。鼠基因突变的研究结果提示活性基因产物的量是影响发育的重要因素。杂和 FOXC1^{+/-}突变鼠所呈现的表型与 Axenfeld-Rieger 综合征患者相似，而纯种鼠的表型与 Peters 异常相似，表现为角膜晶状体粘连和前房未发育^[57]。相似的缺陷见于同源 Pitx2^{-/-}缺失鼠，表现为永久性角膜晶状体粘连和茎状晶状体^[34]。

1.2.2.4 晶体基因和眼前段发育不良

MAF、FOXE3 和 PITX3 基因突变可导致眼前段发育不良和 Peters 异常，MAF、FOXE3 和 PITX3 基因编码的转录子主要在晶体发育过程中表达，与晶体泡关闭和纤维细

胞延长有关。MAF 编码脱氢亮氨酸拉链转录子的基本区域, 人类 MAF 基因突变可导致晶状体、虹膜和角膜的发育异常如先天性白内障、虹膜缺损、角膜混浊和 Peters 异常^[47]。FOXE3 编码一叉头转录子, 人类 FOXE3 基因突变可导致 Peters 异常、突出的 Schwalbe 线(角膜后胚胎环) 和白内障^[83,101]。PITX3 是在晶状体表达的含同源框基因^[100], 突变可引起常染色体显性先天性白内障、角膜中央混浊和虹膜角膜粘连^[99]。这些异常可能是因为晶体发育早期阶段的延迟或晶体泡与表面外胚层分离不完全或由于晶体纤维延长失败而致的晶体泡闭合不全, 上述问题均与角膜中胚层早期分化信号密切相关。已有的研究证实, 来自晶体的感应信号对于角膜发育和眼前段间叶组织的分化十分重要^[9], 而决定晶体发育结构改变的基因可能直接或间接参与感应信号的形成。

小结

- 发育紊乱性青光眼与 Axenfeld-Rieger 综合征、Peters 异常、虹膜缺失或其他眼前段发育异常相伴发。
- 已证实多种转录子的突变是眼前段发育异常的原因。
- 转录子是控制或配合目标基因特殊序列复制的 DNA 结合蛋白。
- 基因性与表型并无明确相关性, 相同的基因突变可在不同个体引起不同的眼前节异常临床表现。

1.2.2.5 信息分子的作用

据推测, 多种转录子通过调节特殊的信号分子表达来控制眼前节的形态发生。大量基因突变鼠模型的研究结果显示信号分子骨形态发生蛋白 4 (BMP4) 和转化生长因子- β 2 (TGF- β 2) 直接参与眼前节中胚层形态发生过程, 此两种蛋白都是 TGF- β 超家族成员, 参与发育过程中细胞增殖、分化、凋亡和细胞间相互作用。BMP4 在胚胎和成人眼虹膜、睫状体和视网膜色素上皮细胞表达^[16]。无效 BMP4 等位基因杂和鼠呈现多

种形式虹膜、角膜、前房角眼前节异常, 如不规则瞳孔、虹膜前粘连、角膜周边混浊、Schwalbe 线错位、Schlemm 管细小或缺如、小梁网发育不良或缺如等^[16]。前房角结构改变的程度因个体微环境而不同, 结构明显异常的动物眼压升高。Foxc1 杂和鼠的结构改变与此相似, 其严重程度与基因背景有关, 而且相同基因型鼠可有不同表型。据推测, BMP4 不仅仅参与鼠眼前节的形成, 在人眼可能也发挥同样作用。此外, 在成人小梁网发现 BMP4 的表达, 提示它可能是调控成人房角的重要信号分子^[143]。

与 BMP4 相似, TGF- β 2 也在眼球发育过程中及成人眼前段表达。在正常房水中发现有较高浓度 TGF- β 2 存在, 部分原发性开角型青光眼病人 TGF- β 2 浓度升高^[85,129]。TGF- β 2 基因敲除纯种鼠由于心脏缺陷出生后即死亡, 眼部表型为 Peters 异常, 其角膜明显薄于正常者, 前房缺如, 晶体及虹膜与角膜基质相贴附, 角膜内皮层完全缺如^[94]。在眼前部转基因使 TGF- β 1 (与 TGF- β 2 密切相关, 共用同一受体) 过度表达可形成增厚的混浊角膜, 并阻止前房及前房角组织形成^[30]。此外, 角膜内皮、虹膜和睫状体缺如, 提示 TGF- β s 的浓度对于维持正常眼前段发育至关重要。适宜的 TGF- β s 浓度可能对于维持成人小梁网的正常功能也很重要。在细胞培养研究中发现 TGF- β 信号传导与 FOXC1 基因表达有交互作用。在一些人类肿瘤细胞系培养时加入 TGF- β 1 可上调 FOXC1 基因表达^[148]。鼠胚胎间叶细胞对加入 TGF- β 有明显反应, 但在无效 FOXC1 基因鼠无此现象发生^[64]。

1.2.2.6 青光眼的发病因子

约 50% Axenfeld-Rieger 综合征患者在少儿及青少年时期发生青光眼。虹膜缺陷的程度如周边虹膜与突出 Schwalbe 线相连条索或虹膜伸入后部小梁网等与青光眼的严重程度似乎无明显相关性^[104]。此结果暗示小梁网的内部与房水流出阻力无关^[50]。与此相反,

房水流出阻力主要存在于小梁网的近管组织或筛状层，是与 Schlemm 管内皮紧密相连的 $5 \sim 10\mu\text{m}$ 厚区域。对 Axenfeld-Rieger 综合征患者近管组织标本的超微结构研究发现，此区域存在大量无定形细胞外基质^[103]。此外，小梁板层的结缔组织核心明显增厚并被一厚层细胞外基质包绕，细胞外基质通常含大量 128nm 宽带胶原，导致小梁束之间的明显狭窄。在一位 24 岁患有 Axenfeld-Rieger 综合征伴青光眼患者的双眼小梁切除标本中发现

了相似的超微结构改变 (E. R. Tamm, F. Hoffmann, E. Lütjen-Drecoll, 未发表)。小梁网细胞基底膜电子致密物增加导致角巩膜及葡萄膜小梁网板层显著增厚 (图 1.3A ~ C)。此物质均匀一致微粒状，由宽带聚合物组成 (图 1.3D)。近管小梁组织的细胞外基质由大块鞘膜衍生斑块聚集物充填 (图 1.3E)，此物质由筛网或近管区域弹性纤维鞘膜衍生而来，在成人原发性开角型青光眼患者明显增多^[73]。原发性开角型青光眼患者鞘膜衍生斑块的含

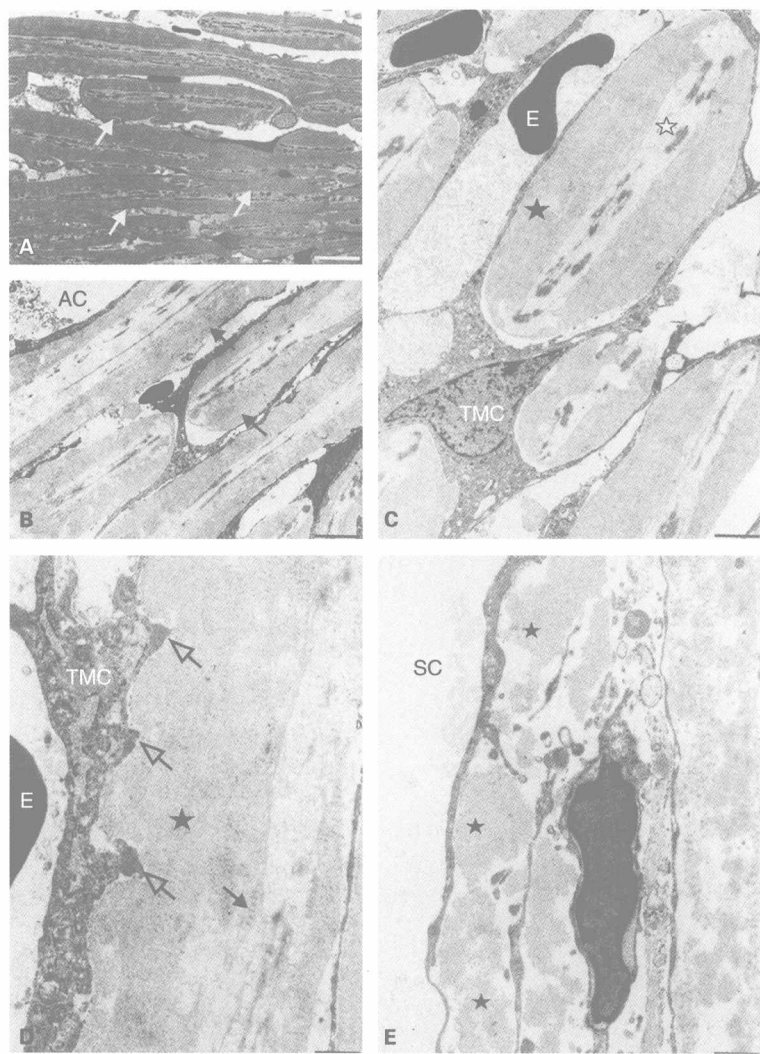


图 1.3 一位 24 岁 Axenfeld Rieger 综合征伴青光眼患者的小梁网 (TM) 的光学 (A) 和电子 (B) 显微镜照片。A, B. 小梁内的空间明显狭窄，因为小梁网层间有异常增厚的基底膜 (箭头)。C. 基底膜 (黑星号) 包围在正常厚度的

小梁网层 (白星号) 核心的周围。D. 小梁网细胞 (空箭头) 突入增厚的基底膜 (星号)，基底膜呈微粒状并包含宽带聚合物。E. 近管小梁组织的细胞外基质由大块鞘膜衍生斑块聚集物 (星号) 充填。

量与视神经轴突损伤程度相关^[39]。综合这些所见提示影响因子如 FOXC1 或 PITX2 基因单倍体低效率可导致发育过程中及婴幼儿和青春期近管小梁网细胞外基质的异常改变, Axenfeld-Rieger 综合征患者小梁网细胞外基质的量或质的异常可最终导致房水流出阻力增加而引起青光眼。

小结

- 约 50% Axenfeld-Rieger 综合征患者在婴幼儿或少儿时期发生青光眼。
- 虹膜缺陷的程度与青光眼是否存在或青光眼严重程度无明显相关性。
- 已有的研究表明 Axenfeld-Rieger 综合征伴发的青光眼与小梁网细胞外基质的异常增多有关。

1.2.3 无虹膜

1.2.3.1 结构异常

眼前节中胚层衍生组织形态发生所需的另一重要基因是 Pax6, 编码一配对区域和配对相似同源结构域转录子。Pax6 是调节眼各器官形成眼发育的关键因子, 在苍蝇和青蛙还可在错义表达之上诱导异位眼^[7,18,35]。人类 Pax6 基因杂合突变表现为无虹膜全眼疾病伴

角膜混浊、白内障和黄斑发育不良^[37,53,125]。另外, 在 Peters 异常、常染色体显性角膜炎和特发性黄斑发育不良患者也发现了 PAX6 基因突变^[88]。50% ~ 75% 无虹膜患者发展成青光眼, 推测其原因是由于房角的发育异常阻碍房水从小梁网及 Schlemm 管流出。无虹膜患者发生青光眼的确切机制目前还不清楚, 考虑是虹膜的残留部分阻塞了小梁网所致^[41]。与此相反, 对一些病例的组织病理学研究结果显示无虹膜患者小梁网分化异常伴或不伴有 Schlemm 管完全缺失^[75]。但是大多数这些病例报告并未确定无虹膜的基因型, 而且其后期发生的青光眼可能有继发性改变存在。基因工程鼠模型的研究使我们进一步深入了解 Pax6 基因突变引起的前房角病理改变。杂和 Pax6^{lacZ/+} 突变鼠含无效 Pax6 等位基因, 表现为小眼球、白内障、小梁网未分化、Schlemm 管缺如和前房极浅^[8] (图 1.4)、虹膜发育不良和角膜异常。三分之一 Pax6^{lacZ/+} 突变鼠角膜与晶体分离不完全, 晶体与角膜上皮层相连续, 虹膜角膜粘连, 这些都是 Peters 异常的临床表现^[8]。在另一种系无效 Pax6 等位基因鼠——小眼鼠也发现了晶体茎残留、角膜基质不规则板层排列伴细胞浸润、血管化等异常表现^[89]。

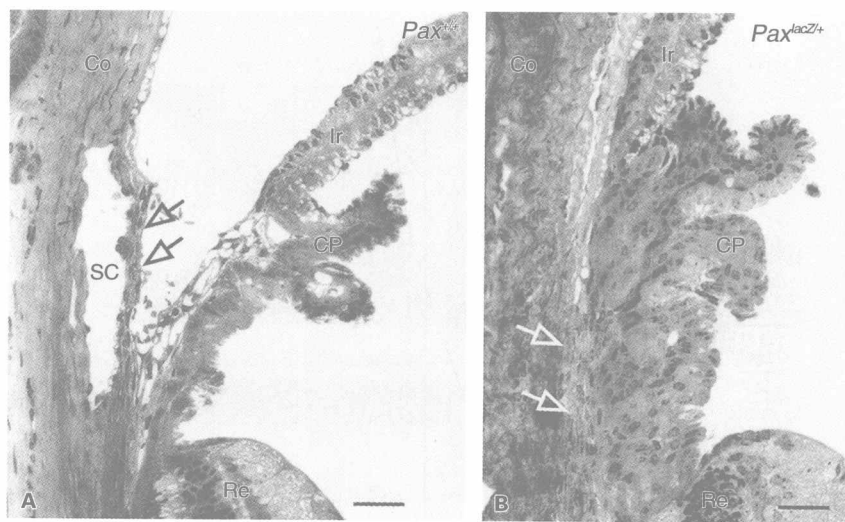


图 1.4 A. 在野生鼠, 很好区分的小梁网 (空箭头) 与 Schlemm 管 (SC) 接触。B. 在 Pax6^{lacZ/+} 动物, 不存在很好区

分的小梁网与 Schlemm 管。相反, 在狭窄的房角, 能看到排列致密的细胞聚合体。