

视网膜色素变性

夏小平 主编

retinitis
pigmentosa



华南理工大学出版社

视网膜色素变性

主 编：夏小平 中山大学附属第三医院

副主编：邓 娟 中山大学附属第三医院

编 委：（以姓氏笔画为序）

王 宁 中山大学附属第一医院

田东华 中山大学附属第三医院

刘相富 中山大学附属第三医院

宋国祥 中山大学附属第三医院

陈丽娜 中山大学附属第三医院

赵丽娜 中山大学附属第三医院

涂良钰 广州中医药大学第二临床医学院
（广东省中医院）

蔡军勇 温州医学院附属视光学医院

华南理工大学出版社

· 广州 ·

图书在版编目(CIP)数据

视网膜色素变性/夏小平主编. —广州: 华南理工大学出版社, 2006. 5

ISBN 7-5623-2335-6

I. 视… II. 夏… III. 视网膜色素变性-研究 IV. R774.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 156466 号

总发行: 华南理工大学出版社

(广州五山华南理工大学 17 号楼, 邮编 510640)

发行部电话: 020-87113487 87110964 87111048 (传真)

E-mail: scutc13@scut.edu.cn

http: //www. scutpress. com. cn

责任编辑: 孙 莉

印刷者: 广东省农垦总局印刷厂

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 6.875 字数: 173 千

版 次: 2006 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

定 价: 18.00 元

版权所有 盗版必究

自序

1980年以见习医生的身份接触到第一个视网膜色素变性患者，1990年完成第一篇视网膜色素变性的基础研究论文，随后分别在澳大利亚和加拿大进行该领域的博士后研究。2002年在第十二届国际视网膜学术会议上，成为国际视网膜病变协会科学和医疗顾问委员会中国委员，并多次参加在加拿大多伦多、日本东京、澳大利亚阿德莱德和中国香港等地举行的国际视网膜色素变性学术会议，从此对视网膜色素变性病的了解逐步加深。

由于目前对视网膜色素变性的发病机理尚无透彻的了解，临床对此亦无实用性的根治方法，所以寻找对视网膜变性病有效的治疗方法，是全世界该领域研究者的共同追求，也是全世界的患者翘首以待的愿望，鉴于此，国际视网膜病变协会在网站首页上将寻找对视网膜色素变性的治疗方法（Seeking a Cure for Retinitis Pigmentosa）列为第一搜索目标。

因为在许多致盲疾病治疗方面，特别是手术方面所取得的成就，使得临床眼科医生对难治性致盲眼病如变性性、遗传性等眼病的注意与重视程度不够。编写本书的目的是帮助临床眼科医生加深对视网膜色素变性这样一种难治性眼病的认识，并在临床工作中注重对该病的治疗，或者将病人介绍到有治疗经验的医院进行疗，而不是一句“目前对视网膜色素变性没有办法治疗”而使病人坠入无望、无助和无处求医的境地。由于视网膜变性病从“无治”到“根治”之间有一个疗效渐进的过程，患者的有

效视功能持续时间可在这个过程中得以延长，这对医患双方来说，这个过程都是非常重要的。

中医在治疗视网膜色素变性方面有许多独到之处，并且有一些对视网膜色素变性治疗方面的论著出版。虽然中医和西医的理论基础不同，但相信将来的研究成果与治病疗效能够殊途同归。本书对中医方面未作详细叙述。

在征得原作者同意以后，本书引用了许多国内外的原创论文和图片。在有些词语后标上英文，便于查阅，以免歧义。

本书第一章、第三章由夏小平医生编著；第二章、第六章由邓娟医生编著；第四章主要由夏小平医生编著，刘相富医生编著了该章第四节“视网膜色素变性的基因异常”的部分内容；第五章由陈丽娜医生、赵丽娜医生、田东华医生、宋国祥医生和王宁医生编著；第七章主要由蔡军勇医生和夏小平医生编著，涂良钰医生编著了该章第六节“中医疗法”。由于时间紧及作者水平有限，书中缺点错误在所难免，不足之处望同行读者批评指正。

夏小平

2005 年 10 月

于广州中山大学附属第三医院

目 录

第一章 相关解剖组织学	(1)
第一节 眼球、视路 and 眼附属器	(1)
第二节 视网膜的结构	(8)
第三节 视网膜细胞组织学	(14)
第四节 视网膜丛状结构	(38)
第二章 生理生化	(42)
第一节 视锥细胞和视杆细胞的视色素	(42)
第二节 视色素的光化学过程	(44)
第三节 明适应和暗适应	(53)
第三章 组织病理学	(62)
第一节 光感受器细胞的改变	(62)
第二节 视网膜下腔的改变	(75)
第三节 视网膜色素上皮细胞、Bruch's 膜及脉络膜 血管丛的改变	(78)
第四节 视网膜神经胶质细胞的改变	(81)
第五节 视网膜内层神经元的改变	(83)
第六节 视网膜血管的改变	(85)
第七节 视神经乳头的改变	(88)
第八节 病理变化与遗传方式和基因突变的关系	(91)

第九节	病理变化与治疗学的关系	(94)
第四章	遗传和基因异常	(96)
第一节	相关遗传学概述	(96)
第二节	相关分子生物学概述	(111)
第三节	视网膜色素变性的遗传	(121)
第四节	视网膜色素变性的基因异常	(124)
第五章	动物模型	(141)
第一节	天然动物模型	(141)
第二节	转基因动物模型	(143)
第三节	人工诱导的动物模型	(145)
第四节	动物模型的亚临床试验	(145)
第六章	临床诊断学	(147)
第一节	典型视网膜色素变性的临床表现	(148)
第二节	分型	(162)
第三节	鉴别诊断	(169)
第七章	临床治疗学	(180)
第一节	光感受器细胞的拯救	(181)
第二节	细胞移植	(188)
第三节	基因治疗	(198)
第四节	其他疗法	(202)
第五节	人工视力	(204)
第六节	中医疗法	(206)
第七节	心理调整和饮食起居	(210)

第一章 相关解剖组织学

视网膜色素变性的病变部位主要在视网膜，而视网膜是眼的一个部分，考虑到对视网膜色素变性病叙述的关联性和完整性，本章在简单、系统地介绍眼结构的同时，将重点放在与视网膜色素变性有关的视网膜结构的描述上。

眼是视觉器官，包括眼球、视路 and 眼附属器三个部分，其中眼球（包括视网膜）接受外界信息，该信息由视路向视中枢传递，形成视觉，眼附属器对眼球起到保护、运动等作用。

第一节 眼球、视路和眼附属器

一、眼球

人的眼球近似球形，成年人眼球前后直径约为 24mm。眼球由眼球壁及眼球内容物二部分组成（图 1-1）。

（一）眼球壁

眼球壁分为外、中、内三层。

1. 外层（纤维膜）

由坚韧致密的纤维组织构成，有保护眼球内部组织、维持眼球形状的作用。其前面 1/6 为透明的角膜，后面 5/6 为瓷白色不透明的巩膜。

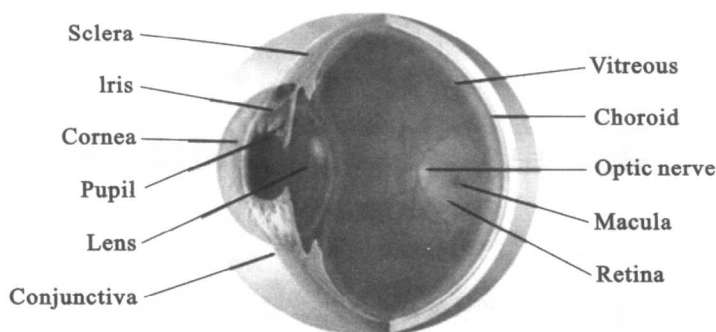


图 1-1 眼球壁及眼球内容物

(1) 角膜：位于眼球前极中央，呈横椭圆形，其横径约为 11.5 ~ 12mm，垂直径 10.5 ~ 11mm。角膜厚度在周边部约为 1mm、中央部约为 0.5 ~ 0.6mm。角膜在组织学上由前向后分为五层，即上皮层、前弹力层、实质层、后弹力层和内皮细胞层，其中实质层最厚，占全角膜厚度的 90%。上皮层再生能力强，损伤后可再生，且不留瘢痕；前弹力层损伤后不能再生；实质层损伤后不能再生，而以不透明的纤维组织代替；后弹力层损伤后能再生；内皮细胞层损伤后一般不能再生，而是由周围内皮细胞增大体积来补充。

角膜全层透明，各部的弯曲度均匀一致，是屈光间质的重要组成部分。角膜本身无血管，其营养主要来自角膜缘血管网及房水，新陈代谢较差。角膜有丰富的感觉神经末梢分布于上皮层，故感觉特别灵敏，任何一点小刺激或损伤都可能引起疼痛、畏光、流泪或伴有眼睑痉挛等症状。因角膜暴露于睑裂，故易遭到外界各种有害因素的侵袭。

(2) 巩膜：由相互交错的纤维板层组织所组成，质地坚韧，呈瓷白色，不透明，血管与神经分布较少，故新陈代谢缓慢，炎

症时反应亦不如其他组织剧烈，病程往往迁延。巩膜主要是起维持眼球外形、保护眼内结构的作用。

(3) 角巩缘和前房角：角巩缘是透明角膜和不透明巩膜之间的移行区，其前界为角膜前弹力层止端，后界为角膜后弹力层止端。角膜缘的前部，在眼球上方宽约为 1mm，为外观呈灰白色的半透明区；角膜缘的后部宽约为 0.75mm，为外观呈白色的不透明区。前房角由角巩缘后面、睫状体及虹膜根部围绕而成，其前外侧壁为角膜缘，后内侧壁为虹膜根部，两壁在睫状体前端相遇，构成前房角。角巩缘是内眼手术的切口标志，但因组织结构薄弱，眼球受外伤时容易破裂。前房角亦是房水排出的主要通道，该处结构异常将引起眼压升高，导致眼组织特别是视网膜和视神经的损害。

2. 中层（葡萄膜）

色如紫葡萄，故名葡萄膜，因具有丰富的色素和血管，故亦称色素膜或血管膜。葡萄膜有营养视网膜外层、玻璃体、晶状体、眼前节结构和遮光的作用。葡萄膜由前至后分为虹膜、睫状体、脉络膜三部分。

(1) 虹膜：为环形薄膜，是葡萄膜的最前部分，位于角膜和晶状体之间，周边部与睫状体相连。虹膜的表面有凹凸不平的隐窝，近瞳孔缘处有放射状的隆起皱襞，形成虹膜纹理。虹膜色泽随人种的不同而不同。虹膜的中央有一个直径大约 2.5 ~ 4mm 的圆孔称为瞳孔。虹膜内有瞳孔括约肌（由副交感神经支配）及瞳孔开大肌（由交感神经支配）调节瞳孔的大小。瞳孔受光刺激即行收缩，这种功能称对光反射。瞳孔的功能主要是调节进入眼内的光量。虹膜组织内密布三叉神经纤维网，因此感觉特别敏感，在炎症及手术时往往感觉疼痛。

(2) 睫状体：前端和虹膜根部相连，后端和脉络膜相接，贴附于巩膜内面，其矢状切面呈尖端向后、底向前的三角形。睫

状体分前后两部分。前 $1/3$ 肥厚部称为睫状冠，睫状冠内表面有 $70 \sim 80$ 个纵行放射状隆起，称为睫状突，其表面的睫状上皮细胞产生房水。后 $2/3$ 部薄而平坦，称为睫状体扁平部。睫状体主要由睫状肌和睫状上皮细胞组成，睫状肌为平滑肌，当睫状肌收缩或弛缓时，引起晶状体悬韧带松弛或紧张，导致晶状体厚度改变，因而起到调节晶状体屈光度的作用。睫状体内有丰富的血管组织和神经丛，故在炎症时，疼痛较重。

(3) 脉络膜：介于巩膜与视网膜之间，前起于锯齿缘，与睫状体扁平部相接，后止于视神经周围，主要由血管和色素细胞构成。

3. 内层（视网膜）（见本章第二节）

（二）眼球内容物

眼球内容物包括房水、晶状体和玻璃体。

1. 房水

透明液体，为前房和后房内容物。房水流出眼球外主要通过小梁网途径：房水由睫状突产生后，进入后房，经瞳孔流入前房，从前房角小梁网进入 Schlemm 管（巩膜静脉窦），再通过巩膜内的集合管和房水静脉，汇入睫状前静脉而进入体循环。角膜内表面、虹膜前表面与晶状体前表面之间的空间称前房，前房中央的深度约为 $3 \sim 4\text{mm}$ ；虹膜后表面、睫状体和晶状体赤道部之间的环形间隙称后房。房水有营养角膜、晶状体及维持眼内压、屈光等作用。

2. 晶状体

为重要的屈光间质之一，位于虹膜与玻璃体之间，靠晶状体悬韧带与睫状体联系以固定其位置。晶状体为一富有可塑性的透明体，形状如双凸透镜。晶状体的外层为一极薄而富有弹性的透明囊膜，中央为晶状体核，核与囊膜之间为晶状体皮质。

晶状体本身无血管，依靠房水供给营养，当各种原因导致晶

状体代谢障碍、囊膜受伤或房水的质量改变等情况时，晶状体可变混浊，引起视力明显下降，此时临床上称为白内障。

3. 玻璃体

为透明胶样物质，充满在晶状体后的玻璃体腔内，与视网膜和睫状体相贴，支撑视网膜。玻璃体是屈光间质之一，其本身无神经、血管，其营养依靠周围组织（脉络膜、视网膜血管和房水）供给，当周围组织发生病变时，玻璃体容易发生液化、混浊或积血，引起不同程度的视力下降。

二、视路

视觉纤维从视网膜到大脑枕叶皮质视中枢的传导路径称为视路。它包括视网膜、视神经、视交叉、视束、外侧膝状体、视放射和视皮质。

视网膜神经节细胞发出的纤维汇集至视乳头，形成视神经，穿过脉络膜和巩膜筛板，出眼球后入眼眶，经视神经孔入颅，在蝶鞍处移行为视交叉。

视交叉的神经纤维有交叉和不交叉两种。交叉纤维来自两眼鼻侧半视网膜，不交叉纤维来自两眼颞侧半视网膜。来自视网膜鼻上方的交叉纤维居视交叉的上层，在视交叉的同侧向后行，在同侧视束形成视交叉后膝，然后走向对侧视束的背内侧；下半部的交叉纤维居视交叉的下层，在视交叉的前缘下方到达对侧，在对侧视神经形成前膝，进入对侧视束的腹内侧。来自视网膜颞上方的不交叉纤维居视交叉同侧的外上方，下半部的不交叉纤维居同侧的外下方，进入同侧视束外侧缘。

由视交叉向后的视网膜神经节细胞纤维称视束。每侧视束含有来自同侧视网膜颞侧的不交叉纤维和对侧视网膜鼻侧的交叉纤维，终止于外侧膝状体。

外侧膝状体是第一级视中枢，来自视网膜神经节的神经纤维终

止于外侧膝状体，而视放射则是由外侧膝状体核发出的轴索形成。

视放射首先走行于内囊和豆状核的后下方，经内囊后脚，在脑白质内绕侧脑室前外壁向上方和下方呈扇形散开，分成背侧、外侧、腹侧三束，腹侧束绕侧脑室颞侧角，形成 Meyer 袢，三束最后终止于枕叶视皮质。

枕叶视皮质由距状裂上、下唇和枕叶纹状区三部分构成。每一侧的视皮质与双眼同侧半的视网膜相关联，例如左侧视皮质与左眼颞侧和右眼鼻侧视网膜相关联。视网膜上半部神经纤维终止于距状裂的上唇，视网膜下半部神经纤维终止于下唇，黄斑部神经纤维终止于纹状区后极部，视网膜鼻侧周边部神经纤维终止于距状裂的最前部。因此，不同视路区域的损害可以在视野检查时表现出特征性的缺损。

三、眼附属器

眼附属器包括眼睑、结膜、泪器、眼外肌和眼眶。

1. 眼睑

覆盖眼球前面，有保护眼球、防止异物和强光对眼球损害的功能。眼睑分上下两部，两睑之间的裂隙为睑裂。上下眼睑相接处称眦部，外侧称外眦，呈锐角；内侧称内眦，呈钝圆形。内眦处有丘状隆起，称泪阜。眼睑的游离边缘称睑缘，为皮肤与粘膜的移行处。睑缘有睫毛，毛囊附近有皮脂腺和变态汗腺。眼睑组织由前至后分为五层，即皮肤层、皮下组织层、肌层、睑板层、结膜层。

肌层有两种肌肉纤维。一是眼轮匝肌，由面神经支配，司眼睑的闭合作用。另一肌肉是提上睑肌，由动眼神经支配，该肌收缩时，使上睑提起，开启睑裂，当动眼神经麻痹时，便发生上睑下垂。

睑板由致密的结缔组织构成，是眼睑的支架，质硬如软骨。睑板内有许多垂直于睑缘排列整齐的睑板腺，开口于睑缘，分泌

的类脂质参与构成泪膜，对眼表面起润滑作用。

2. 结膜

为一层菲薄、表面光滑、半透明的粘膜组织。起于睑缘，止于角膜缘。分为睑结膜、穹窿结膜和球结膜三部分。覆盖在眼睑后面的部分称为睑结膜，覆盖在眼球前部巩膜表面的部分称为球结膜，球结膜和巩膜疏松相附；球结膜和睑结膜之间的移行部为穹窿结膜。由三部分结膜所形成的以睑裂为开口的囊状间隙称为结膜囊。

3. 泪器

由分泌泪液的泪腺和排泄泪液的泪道两部分组成。

(1) 泪腺：位于眼眶前部外上方的泪腺窝内，受泪腺神经、颧神经（均为三叉神经分支）和交感神经（来自颅内动脉丛）、副交感神经（面神经分支）支配。分泌的泪液含有一种溶菌酶，故泪液具有湿润、清洁和轻微的杀菌作用。泪腺的排出管开口于外上方的穹窿结膜，泪液排出至结膜囊内。

(2) 泪道：是排泄泪液的管道。由泪点、泪小管、泪总管、泪囊及鼻泪管组成。泪点位于内眦部的睑缘，上下各一，为泪小管的开口。泪小管是由泪点到泪囊的小管道，上、下泪小管分别由上、下泪点开始，垂直于睑缘向上、下走行各为1～2mm，然后呈直角转向水平方向约为8mm，转角处扩大形成壶腹状，最后两者汇合成泪总管，与泪囊相连，也有由泪小管直接进入泪囊的。

泪囊位于内眦韧带后面、泪骨的泪囊窝内，其上端为盲端，下端连接鼻泪管。鼻泪管下端与鼻腔相通，开口于下鼻道。在泪总管以及泪囊与鼻泪管交界处，管腔较狭窄，易发生阻塞。

泪液排出到结膜囊，经瞬目运动，分布于角膜及结膜表面，由于睑缘和泪点的毛细现象，泪液逐渐向内眦部流动，集中于泪湖，然后借助有关肌肉的活动，眼睑闭合时，泪小管壶腹封闭，泪囊扩张，泪液流向泪囊；眼睑开大时，泪囊隔膜挤压泪囊，泪液排出泪囊，经鼻泪管流入下鼻道。

4. 眼外肌

共有六条，四条直肌（内直肌、外直肌、上直肌和下直肌）和两条斜肌（上斜肌和下斜肌）。各肌分别止于眼球赤道部前后的巩膜表面。

眼外肌的运动是互相配合和协调一致的，使两眼能同时集中注视一个目标，以保持双眼单视的功能。

5. 眼眶

为一四边的锥形空腔，由上、下、内、外四壁构成。眼眶内容眼球、眼外肌、泪腺、血管、神经和筋膜等重要组织，其余空隙为脂肪所充满，后者对眼球具有软垫样的保护作用。眶尖有视神经孔，眶上壁和眶外壁交界处有眶上裂，均与颅内相通。眶下壁和眶外壁之间有眶下裂，经眶下管开口于眶下孔。

在眼眶近尖端处，视神经和外直肌之间有睫状神经节，包含有感觉神经、交感神经和副交感神经，眼科手术时常麻醉此神经节，以达到止痛的目的。

第二节 视网膜的结构

一、视网膜的大体结构

视网膜位于脉络膜的內面，构造复杂，其范围从视神经乳头起至瞳孔缘为止。但通常所称的视网膜是指视网膜的感觉部分，即视网膜视部，其前缘呈波浪状抵止于睫状体后界，称为锯齿缘，锯齿缘前的部分为视网膜盲部。眼球后极部有一个圆形小区为黄斑区，它的中央稍凹陷，临床上称黄斑中心凹，是视网膜上视力最敏锐的部位，在检眼镜下中心凹处可见一针尖大小的反光点，称中心凹反射。以黄斑中心凹为中心直径 6mm 的范围为中央视网膜，其余区域为周边视网膜。距黄斑鼻侧约为 3 ~ 4mm

处有一境界清楚、橙红色的圆盘状结构，约有 $1.75\text{mm} \times 1.5\text{mm}$ 大小，称为视神经乳头，其中央有一漏斗状凹陷，称为生理凹陷或视杯。视神经乳头处无感光细胞，故无视觉，在颞侧视野中表现为一盲点，称生理盲点。视网膜内层营养由视网膜中央动脉供给，外层由脉络膜血管供给。视网膜中央动脉由视乳头处进入眼球，该动脉为终末动脉。视网膜血管分为鼻上、鼻下、颞上、颞下四个分支，分布于整个视网膜（中心凹除外）。有时在变异的情况下，睫状后短动脉分出细小分支，分布于视乳头颞侧的视网膜，称视网膜睫状动脉，如有此动脉者，即使视网膜中央动脉主干栓塞，仍可保留中心视力及部分视野。视网膜的主要作用是感光，司感光作用的视细胞层由视锥细胞及视杆细胞组成，统称光感受器细胞。光感受器细胞接受光线刺激，产生视觉冲动，该冲动通过视路的传导到达大脑枕叶视觉中枢，产生视觉。

视网膜的大体结构外观如图 1-2 所示。

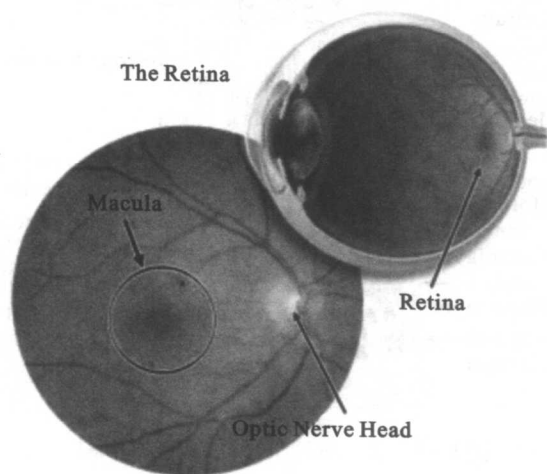


图 1-2 视网膜的大体外观

二、视网膜的组织结构

在组织结构上，视网膜由外向内分为十层，分别为色素上皮层 (Retinal pigment epithelium, RPE)、光感受器细胞层 (视杆细胞、视锥细胞层, Layer of rods and cones)、外界膜 (External limiting membrane, ELM)、外颗粒层 (Outer nuclear layer, ONL)、外丛状层 (Outer plexiform layer, OPL)、内颗粒层 (Inner nuclear layer, INL)、内丛状层 (Inner plexiform layer, IPL)、节细胞层 (Ganglion cell layer)、神经纤维层 (Optic nerve fiber layer)、内界膜 (Internal limiting membrane, ILM)，视网膜内九层又称为神经感觉层，与色素上皮层之间存在一个潜在性间隙，临床上视网膜脱离即由此处分离，这是由于胚胎发育的过程所致 (图 1-3)。

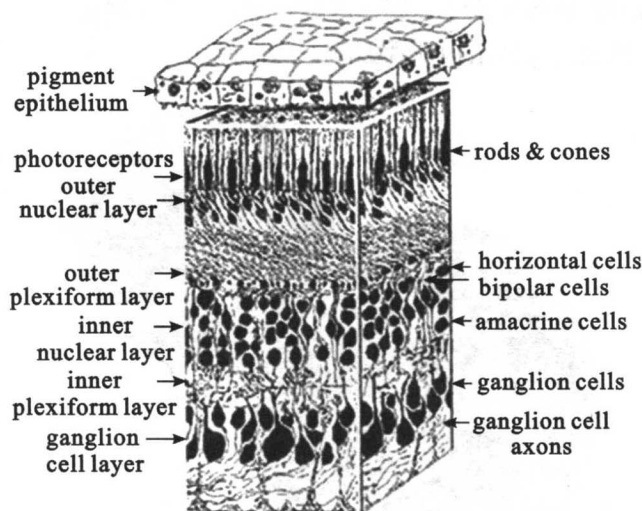


图 1-3 人类视网膜的层次结构示意图

(图片来源: Kolb H, Fernandez E and Nelson R. Webvision: the organization of the retina and visual system. John Moran Eye Center, University of Utah)