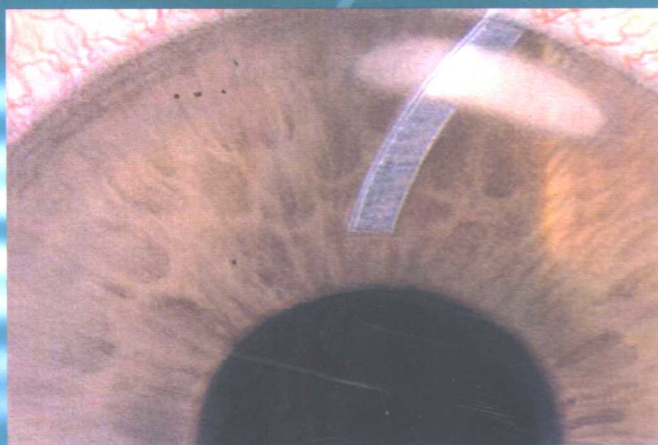




主编 吴欣怡

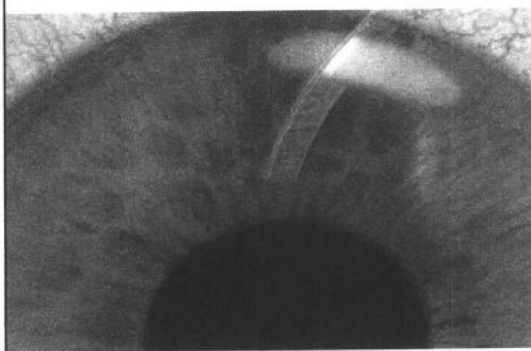
角结膜 疾病学



山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn

角结膜 疾病学

主 编 吴欣怡
副主编 孙旭光 乔 智 蔡可丽
张林娜 牟国营 林云虹



山东科学技术出版社

角结膜疾病学

主编 吴欣怡

出版者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路16号

邮编: 250002 电话: (0531) 2065109

网址: www.lkj.com.cn

电子邮件: sdkj@jn-public.sd.cninfo.net

发行者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路16号

邮编: 250002 电话: (0531) 2020432

印刷者: 山东旅科印务有限公司

地址: 济南市九曲路中段8号

邮编: 250022 电话: (0531) 2724814

开本: 787mm×1092mm 1/16

印张: 21.5

字数: 479 千

版次: 2002年7月第1版第1次印刷

印数: 1—3000

ISBN 7-5331-3141-X

R·969

定价: 32.00 元

图书在版编目(CIP)数据

角结膜疾病学/吴欣怡主编. —济南:山东科学技术出版社, 2002

ISBN 7-5331-3141-X

I. 角… II. 吴… III. ①角膜疾病—诊疗②结膜疾病—诊疗 IV. R77

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 023193 号

主 编 吴欣怡
副 主 编 孙旭光 乔 智 蔡可丽 张林娜 牟国营 林云虹
编 者 (以汉语拼音为序)
蔡可丽 程振英 陈 璇 傅银沙 胡 萍 韩少平
李淑卿 李维宁 李 颖 林云虹 牟国营 乔 智
秦雪娇 孙旭光 申家全 吴欣怡 王振光 王志君
闫 莹 张林娜 张军和

责任编辑 刘东杰

编者简介



吴欣怡 1982年毕业于山东医科大学医学系，后从师于国内著名眼科专家张普云教授，1987年获眼科硕士学位，1990年赴哈佛大学及波士顿大学研修眼科专业。曾任波士顿大学眼科讲师，从事眼科临床、教学及科研工作。1997年回国，现任山东大学齐鲁医院眼科副主任、教授、博士生导师、山东省眼科学会委员、中青年学组委员、角膜病学组副组长。

在美国研修期间主要从事角膜病、白内障的临床与基础研究，多次参加专业学术会议交流，在国际有影响的著名杂志发表论文十余篇，并多次被SCI和CA收录和引用。曾任AAO、ARVO及ASCRS学会的成员。回国后开展数项眼科新手术和治疗方法，如疑难角膜病的同种异体角膜移植手术、颅脑X刀治疗眼内及眶内肿瘤、应用治疗性隐形眼镜治疗角膜病，感染性眼病的治疗等。研制出新型泪道探通装置并获国家专利。多项科研课题及论文获山东省科委科技成果二、三等奖。此外，还从事经省科委、卫生部和国家自然科学基金立项资助的角膜病临床诊治和人工角膜研究。

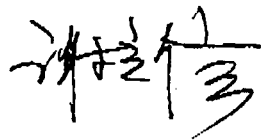
序

眼表疾病是眼科临床的常见和多发病,也是致盲率很高的眼病。自从 Nelson(1980)首先提出眼表疾病的初始概念后,国内外学者都相继做了大量的工作,1999 年在美国迈阿密州成立了国际眼表学会(International Ocular Surface Society),同年我国在珠海市召开了第一届眼表疾病专题讲座和研讨会,2002 年《中华眼科杂志》改为月刊后第一期就发表了专家述评文章“重视我国眼表疾病的防治研究”,这都说明国内外眼科界对眼表疾病防治工作的重视都提高到前所未有的程度。

眼表疾病的防治,在我国形成规模性的研究和临床工作尚属初级阶段,从事眼表疾病的专业医师也存有水平参差不齐的现象。因此,《角结膜疾病学》一书出版,将会对我国眼表疾病的科研和防治工作起到促进作用。

吴欣怡教授曾在美国学习和工作多年,勤奋好学,治学和临床工作严谨,尤其对角膜的基础研究和临床均积累了丰富的经验,在人工角膜的研究方面是我省的先导,做了大量的深入研究。她主编的该书,文字简明扼要,内容翔实丰富,融入许多个人的宝贵经验,并配有适当的插图,定能得到广大眼科专业读者的青睐。借该书出版之际,谨致祝贺,并感谢先读为快之情,并以此为序。

中国工程院院士



前 言

角结膜病是眼科常见病多发病,种类繁多,病因复杂,角膜病已成主要致盲眼病之一。角膜和结膜在组织学上相连接,许多角结膜病相互影响。随着人民生活水平的提高和生活方式的改变,以及临床用药的不规范,近些年角结膜病种发生了很大的变化:过去常见的细菌性角膜溃疡,现在病毒性角膜炎、霉菌性角膜炎更为常见;由于角膜塑型镜及隐型眼镜应用的日渐增多,阿米巴性角膜溃疡也不再罕见;结膜病由过去常见的沙眼和细菌性结膜炎,也逐渐被过敏性结膜炎、角结膜干燥症平分秋色;几乎灭迹的淋菌性结膜炎等性病引起的角结膜感染,也有回升趋势。另外,随着临床检查手段的完善与提高,过去少见或不能诊断的角结膜变性、遗传疾病也被逐渐认识。同时,由于角膜屈光手术的迅速发展,手术后带来的并发症也对角膜病医师提出了更高的要求。近年来,作者在临床工作中遇到不少角结膜疾病患者因诊断治疗错误而贻误了治疗时机,造成不可逆的失明,给社会、家庭和个人带来沉重的负担。鉴于国内外对角结膜病的研究有了较大的发展,但国内尚无较新、较系统的有关角结膜病的专著,我们参阅了大量国内外最新的专著、文献,结合编者的临床经验,撰写了本书,它系统介绍了角结膜病的基础知识、临床特点、诊断和治疗,对角结膜疾病进行了全面而深入的阐述,使全书充分体现科学性、先进性和实用性,期望能对广大眼科医师提高角结膜病的诊断和治疗水平有所裨益。

本书分为六章,第一章详细和全面介绍角结膜基础,包括解剖、生理、生化、病理和免疫。第二章、第三章从病因流行病学发病机理、临床表现、诊断治疗等方面详细、全面阐述角结膜疾病,并介绍当今国际较新的治疗方法,理论上也做了较详尽的讨论分析,对不易诊断的可疑角膜炎、免疫性周边角膜溃疡及泪液膜疾病均有详述,对少见的角结膜肿瘤也有全面而详细的介绍。第四章、第五章介绍角结膜的手术及人工角膜研究的进展,结合编者的临床和科研经验,详细介绍手术的适应症、并发症以及术前、术后处理。第六章对治疗性隐形眼镜的适应症、并发症和临床意义进行深入细致而广泛的介绍。眼睛的自我保健和眼疾的预防越来越受到人们的重视,本书特意在附录部分介绍有关眼睛的保健常识,旨在提高广大眼科医师预防为主的观念,从根本上减少发

病率和致盲率。

本书 50 万字,插图 30 余幅。在内容方面注意介绍当前国际新的理论和发展研究新趋势,是一本较全面的《角结膜疾病学》,可供各级眼科医师,特别是有一定临床经验的眼科医师教学和科研参考使用,其他专业的医师在涉及到角结膜疾病时,查阅本书也可获得较详尽的资料,对眼科护理专业工作人员也不失为一部较好的参考书。

由于我们水平有限,加之时间仓促,书中难免有错漏之处,尚望眼科同道不吝指教。

编 者

目 录

第一章 角结膜基础.....	1
第一节 角膜、角膜缘、结膜的解剖.....	1
第二节 角膜生理.....	8
第三节 角膜生化	13
第四节 角膜病理	21
第五节 角结膜免疫	33
第二章 结膜疾病	55
第一节 结膜炎的临床评价	55
第二节 睑缘炎	58
第三节 细菌性结膜炎	61
第四节 病毒性结膜炎	64
第五节 衣原体性结膜炎	68
第六节 新生儿结膜炎	75
第七节 真菌性结膜炎	77
第八节 寄生虫性结膜炎	78
第九节 过敏性结膜炎	80
第十节 自身免疫性结膜炎	88
第十一节 化学性结膜炎	92
第十二节 其他类型结膜炎	93
第十三节 结膜变性	95
第三章 角膜疾病.....	101
第一节 概论.....	101
第二节 细菌性角膜炎.....	104
第三节 真菌性角膜炎.....	111
第四节 寄生虫性角膜炎.....	118
第五节 衣原体性角膜炎.....	126
第六节 病毒性角膜炎.....	128
第七节 可疑感染性角膜疾病.....	152
第八节 免疫性角膜疾病.....	156
第九节 泪液膜疾病.....	176
第十节 神经性角膜疾病.....	186
第十一节 先天性角膜异常	188

第十二节 角膜变性与营养不良	194
第十三节 角膜外伤	216
第十四节 角膜内皮病变	224
第十五节 角膜代谢性疾病	234
第四章 角结膜肿瘤	243
第一节 概论	243
第二节 先天性病变	246
第三节 上皮组织良性肿瘤	247
第四节 上皮组织恶性肿瘤	248
第五节 色素性肿瘤	250
第六节 转移性肿瘤	252
第五章 角结膜手术	253
第一节 角膜移植术	253
第二节 屈光手术	264
第三节 结膜及角膜缘手术	291
第四节 人工角膜	296
第六章 治疗性角膜接触镜	305
第一节 治疗性角膜接触镜所致眼表病理	305
第二节 治疗性角膜接触镜的特点和治疗作用	306
第三节 治疗性角膜接触镜的适应症	308
第四节 治疗性角膜接触镜的配戴	311
第五节 治疗性角膜接触镜的并发症、禁忌症	312
附:眼表保健知识	314
主要参考文献	326

第一章 角结膜基础

第一节 角膜、角膜缘、结膜的解剖

角膜、结膜和角膜缘共同构成眼球表面,这三部分有共同的结构和功能特征。从结构上看,三部分都被覆复层鳞状无角化上皮,上皮通过连接复合体与其下面的基质层相连;从功能上看,三部分都有支持泪膜、防止液体流失和阻隔病原的作用。这三部分的结缔组织结构上支持上皮层,还能传输营养和液体。结缔组织含有能保持基质和上皮生存的支持细胞。每一部分的独特之处在于各自的功能。角膜因其屈光性和透光性,从而在结构、功能和病理方面倍受重视。近年来,研究重心已向角膜缘和结膜区转移,这两部分在某些功能上是角膜的支持组织。

本节主要阐述角膜、角膜缘和结膜的解剖和细胞生物学。

一、角膜

角膜是一高度屈光和透明的组织,约占纤维膜的前 1/6。从后面看,角膜为正圆形,从前面看为椭圆形。成年男性角膜横径平均值为 11.04mm,女性为 10.05mm。3 岁以上儿童,角膜直径已接近成人。角膜中央瞳孔区大约直径 4mm 的圆形区内近似球形,其各点的曲率半径基本相等,而中央区以外的中间区和边缘部较为扁平,各点曲率半径不相等。从角膜前面测量,水平方向曲率半径为 7.8mm,垂直方向为 7.7mm;后部表面的曲率半径为 6.22~6.80mm。角膜厚度各部分不同,中央部最薄,平均为 0.5mm,周边部约 1mm。角膜表面积为 1.3cm²。

角膜分为 5 层,由前向后依次为:上皮细胞层、前弹力层、基质层、后弹力层和内皮细胞层。角膜是无血管的组织,组成简单,但其排列却非常规则、精密,从而保证光线屈折依次通过晶体到达视网膜上。

(一)上皮细胞层

角膜上皮细胞层厚约 50μm,占整个角膜厚度的 10%,角膜中央由 5~7 层细胞组成。角膜周边部上皮增厚,细胞增加到 8~10 层。上皮细胞层为复层上皮,与人体其他复层鳞状上皮相比,角膜上皮层有其特点:角膜上皮厚度均一,光滑湿润,并形成弯曲的表面,成为眼表的主要屈光组成部分。角膜上皮位于眼的表层是由功能决定的,即透过和屈折光线及防御功能。防御功能可以防止外界环境的影响,包括防止液体流失、防止病原体入侵和抵御损伤。抵御损伤要求角膜上皮细胞与基质层之间有紧密的连结,并要求角膜上皮有快速的损伤修复能力。

角膜上皮层细胞分为 3 种:基底细胞、翼状细胞和表层细胞。

1. 基底细胞 基底细胞为一单层细胞,位置最深,细胞的底部通过连接复合体与前弹力层相连,细胞为多角形、高柱状,高 $18\mu\text{m}$,宽 $10\mu\text{m}$ 。

基底细胞底部的细胞膜厚约 8nm ,底部细胞膜与基底膜被 11nm 厚的间隙分开,基底细胞和基底膜及下面基质通过连接复合体连接。连接复合体和基底膜是上皮基底细胞的产物。连接复合体结构组成包括:位于基底细胞膜胞浆面上由角蛋白丝镶嵌的高电子密度区,这一高电子密度区由半桥粒组成,角膜中央约 28% 的基底细胞膜存在这种半桥粒。在细胞膜的外面,半桥粒所在细胞浆高电子密度区的对侧,与细胞膜平行,有一低电子密度区,从低电子密度区发出固定原纤维穿过一透明区带(低密度电子基底层)到达基底膜的高电子密度区。基底膜半桥粒的另一侧,有固定原纤维镶嵌。这些交叉成束状的固定原纤维是Ⅶ型胶原的组成成分。Ⅶ型胶原有球形区和螺旋形区,成组的螺旋形分子联合构成互相交叉呈带状的原纤维,在基底膜半桥粒对应区且远离基底膜,在 Bowman 膜前 $1\sim 2\mu\text{m}$ 处有小片状像膜一样的物质,叫做固定斑。互相交叉带状的固定原纤维从基底膜伸展到 Bowman 膜前 $1\sim 2\mu\text{m}$ 处形成一个复杂的网状物,其中交织有呈交叉带状的Ⅰ型胶原原纤维。这一网状物支持角膜上皮和基底膜附着于基质。

人类获得性大疱性表皮松解病可以证明这一发现。此病因为缺乏Ⅶ型胶原蛋白基因的表达,导致固定原纤维缺乏,从而所有的复层上皮都失去连接而容易松解和脱落。

相邻的基底细胞,其侧壁细胞膜以桥粒及粘着斑连接。基底细胞的细胞质内含有由角蛋白构成的中间丝。角蛋白由 30 余种蛋白组成,分为两型:Ⅰ型为酸性,Ⅱ型为中性或碱性。中间丝由成对的Ⅰ型和Ⅱ型蛋白构成。角膜上皮从基底层分化到表层,相继要表达 3 种主要角蛋白,其中之一是 64-kd 蛋白,即角膜的特异性蛋白;另外两种细胞角蛋白为肌动蛋白丝和微管。角膜上皮细胞质中有肌动蛋白丝分布,在表层细胞的微皱襞中尤为明显。微管在人类角膜组织中作用还未广泛研究,但已知有丝分裂细胞中主要是微管发挥作用,决定细胞分裂平面和染色体分离。角蛋白是角膜上皮的主要蛋白。基底细胞内的细胞器很少,主要分布在细胞核上部。

2. 翼状细胞 翼状细胞为多角形,在角膜中央区有 2~3 层,在周边部变为 4~5 层,位于角膜上皮中部,翼状细胞的前面为凸面,后面为凹面。细胞向侧面延伸变细,形似翼状,与相邻的细胞及基底细胞相连接。当基底细胞进行有丝分裂向前移入翼状细胞层时,仍保持其多角形,但逐渐变细。

翼状细胞层的细胞膜相互交错对插,翼状细胞相互之间及翼状细胞与基底细胞之间以桥粒连接。翼状细胞层的桥粒连接比基底细胞层多,粘着斑也很常见。

在翼状细胞的胞质中,特别是位于基质深部的细胞,有许多张力微丝散在分布,直径约 $80\times 10^{-7}\text{mm}$ 。线粒体细小,散在分布。

3. 表面细胞 表面细胞分为两层。表面细胞与翼状细胞之间,多见桥粒连接与粘着斑。在上皮细胞层,粘连小带仅见于表面细胞,紧接角膜前的泪膜。此外,表面细胞膜上有特殊的微皱褶及微绒毛。微绒毛高 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ 。直径约 $0.5\mu\text{m}$ 。微皱褶高 $0.5\mu\text{m}$,直径约 $0.5\mu\text{m}$ 。微皱褶折叠呈规则波浪状,这种波动的细胞膜上有丝状细胞衣多糖。细胞衣多糖在豚鼠中已有广泛研究,在人类,细胞衣多糖可能与泪膜层中的粘液有密切关系,它可能在粘蛋白与泪膜覆盖眼表中起主要作用。扫描电镜下可见微绒毛像手指状的突出

物。微绒毛和微皱褶有支撑和稳定泪膜的功能。

扫描电镜下可见角膜表面细胞向各个角度散射的电子,散射电子少的细胞叫“暗细胞”,散射电子多的叫“亮细胞”。表层细胞微皱褶的数量和散射电子的程度有关。暗细胞单位面积皱褶较少,散射电子很少,为表层的衰老细胞,支撑泪膜能力差,即将死亡。临床上,干眼病人角膜上皮表层“暗细胞”比例增大,泪膜稳定性差。

表面细胞的细胞质中充满高尔基体和膜带空泡,越靠近细胞的表面泡的容积越大。这些泡大小约 $180 \sim 360 \mu\text{m}$,可与细胞膜融合,且向细胞间隙开口,泡中可见颗粒状物质。

(二)前弹力层

前弹力层,又名 Bowman 膜,厚约 $8 \sim 14 \mu\text{m}$ 。电镜观察,该层主要由胶原纤维构成,是一个无细胞的薄带,由胶原蛋白丝和蛋白多糖不规则密织而成。胶原纤维粗细均匀一致,直径约 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ 。胶原纤维周围的间隙为粘蛋白基质充填。角膜周边部的前弹力层纤维排列松散,胶原纤维逐渐与球结膜的胶原纤维融合。亚显微结构观察,胚胎发育期的前弹力层来自基质细胞,但胚胎在第 13 周,从上皮基底膜发散出胶原纤维的栅栏,表明 Bowman 膜组成上也有上皮的成分。胎儿出生后,如前弹力层受损伤,不可能再合成同样的胶原,缺损部位被上皮细胞或瘢痕组织填充,如准分子激光角膜切削(PRK)术后 Haze 的形成。前弹力层的胶原纤维除直径较小外,其他与基质相似。许多纤细的小管横贯前弹力层和上皮基底膜,无髓鞘的神经轴突经过这些纤细的小管到达上皮表面,成为上皮细胞间的神经末梢。

前弹力层的功能目前仍不清楚,有人认为它形成一个支持上皮的光滑结实的界面,这样可以反射光线;另有人认为无细胞区带可以保证上皮细胞层和基质中的细胞不能互相关联,从此观点可推测出基质层的细胞功能是很活跃的,很可能产生细胞外基质。大多数哺乳动物没有前弹力层,也没发现上皮细胞和基质细胞间的干扰。目前应用 PRK 术消融了人的前弹力层,尚未观察到特异性改变,因此,前弹力层的功能仍有待深入研究。

(三)基质层

角膜基质层在连接组织中的独特性在于它是人体高度规则排列和最透明的连接组织。除作为透光线线的“窗户”外,基质连同周边的巩膜连接组织一同形成维持眼内压的坚固的网架结构。

角膜基质层由胶原纤维成层平行排列而成,厚约 $500 \mu\text{m}$,占整个角膜厚度的 $9/10$ 。亚显微结构可见这些纤维形成约 $200 \sim 250$ 个板层,每一板层厚约 $2.0 \mu\text{m}$,宽约 $9 \sim 260 \mu\text{m}$,其长度横跨整个角膜,板层与角膜表面平行,板层与板层之间也平行。胶原纤维丝直径约 $27 \sim 35 \text{nm}$,比前弹力层纤维稍粗,长度横跨角膜直径。在人或牛的角膜基质板层中还可发现成束的微纤维丝,直径约 10nm ,这些小的纤维丝和晶状体及睫状体上的小带一致。在人角膜中的胶原主要是 I 型胶原(64%)和 VI 型胶原(25%),其他还有 III、IV、V、VII、VIII 型胶原。在基质中,胶原约占角膜干重的 71%。I 型胶原为粗横纤维,成网状排列,构成基质的支架;VI 型胶原为丝状结构,在胶原纤维间起连接作用。维持角膜机械张力是二者的主要作用。纤维束被基质包绕并相互分离。角膜基质包括粘蛋白和糖蛋白。基质充满纤维和细胞没有占据的空间。

基质是纤维细胞分泌的。纤维细胞又叫角膜细胞,位于基质板层中其细胞体扁平,有

很多分枝突起,这些突起向各个方向伸展并逐渐变细,与相邻细胞的分枝突起相连,形成缝隙连接,间隙约 20nm,偶尔也可见纤维细胞之间有紧密连接。纤维细胞浆内富含内质网和高尔基体,与细胞的合成功能有关。

(四)后弹力层

后弹力层又名 Descemet 膜,是角膜内皮细胞的基底膜,由内皮细胞合成。该膜很容易与相邻的基质层及内皮细胞层分离。后弹力层坚固,对化学物质和病理损害的抵抗力强。当整个角膜基质层溃破化脓时,它仍能存留无损,故临床上可见后弹力层膨出。角膜后弹力层可以再生。

胎儿期后弹力层比内皮细胞层薄,出生后两者厚度大致相同。后弹力层逐渐增厚,约为内皮细胞层 2~3 倍。出生时后弹力层厚度约 3~4 μm ,成年时厚度约 10~12 μm 。

电镜观察,后弹力层由极微细的胶原纤维丝构成,可以看到两层明显分区。后弹力层的前 1/3~1/2,由长约 100~110nm 的长条或索状胶原蛋白构成,这一部分与年龄有关,是最老化的部分,另一层则像基底膜一样,由无定型基质构成。

后弹力层的特性在于它的厚度和分区,而不在于它的组成。通常后弹力层被认为是上皮细胞的底物,有过滤液体和指导细胞分化的功能。近来研究资料表明,后弹力层中有层粘素和 IV 型胶原蛋白的变化,也许正是这种分子变化反映了不同上皮的特殊功能。

内皮层有时也能合成具有胎生层特性的后弹力层物质,这种物质常常在角膜周边部不规则沉积,呈现疣状突起,即 Hassell-Henle 小体。这种小体常因年岁增长而增多,被视作一种生理性衰老征象。

(五)内皮细胞层

角膜的内皮细胞是一单层低立方细胞,大约由 500,000 个六边形细胞组成。细胞高 5 μm ,宽 18~20 μm 。细胞核位于细胞中央部,为椭圆形,直径约 7 μm 。婴幼儿的内皮细胞可进行有丝分裂,成年后不再进行有丝分裂。内皮细胞损伤后,损伤区由邻近的内皮细胞增大、扩展和移行滑动来覆盖。

扫描电镜观察,角膜内皮细胞后壁的细胞膜,其表面有微绒毛向前方突出,每个细胞大约有 20~30 个微绒毛,宽 0.1 μm ,高 0.5 μm ,微绒毛深入前房吸收营养。

相邻的内皮细胞,其侧壁细胞膜以闭锁小带、闭锁斑及粘着斑相连接,偶有桥粒连接。此外,尚有复杂的交错对插,交错对插大部分都延伸到前房,呈现边缘皱褶。

内皮细胞的前壁细胞膜与后弹力层相连接。沿前壁细胞膜可见许多致密度增加的小区。这些致密区是吞饮泡所在部位。沿侧壁细胞膜及后壁细胞膜也有许多吞饮泡。吞饮泡由细胞膜内陷所形成,所含的物质供内皮细胞及邻近的基质层使用。吞饮泡与细胞膜分离后陷入细胞膜内,释放出包含物。

内皮细胞的细胞质中含有丰富的细胞器,在后壁细胞膜附近有终末网,厚约 0.2 μm ,是由微丝构成的网状物,使其细胞质的致密度增加。在眼组织中,除视网膜光感受器的椭圆体外,角膜内皮细胞中的线粒体最多,终末网区几乎没有线粒体。线粒体内含有大量的组织氧化酶,可以用来作为细胞活性的标志。细胞质内可见游离线粒体、粗面内质网及滑面内质网。内皮细胞质中可见色素颗粒,是细胞从房水中吞噬而来。

内皮细胞的数目随着人体的年龄增长而减少,随着细胞数目的减少,细胞变薄并且伸

展。角膜内皮细胞不能再生,其细胞周期的终止,一直是人们关注的热点。

(六)角膜的神经支配

眼前段的神经突来自三个神经节:三叉神经节、睫状神经节和颈上神经节。角膜由两种主要神经支配,即感觉神经纤维和交感神经纤维。感觉神经纤维来自三叉神经的眼支,其细胞体位于三叉神经节;交感神经纤维的细胞体位于颈上神经节内。从数量而言,感觉神经轴突多于交感神经轴突。

起源于三叉神经节的鼻睫状神经,在神经节的中上缘离开,经眶上裂进入眶内,在该处向下偏颞侧,相当于视神经的顶端,抵达上直肌。在进入巩膜之前,鼻睫神经分出1~3根长睫状神经,在距视神经几毫米处穿入巩膜,沿巩膜内面行进,在脉络膜上腔数次分叉,形成一疏松网络。睫状长神经和睫状短神经的轴突在脉络膜上腔交错,当眼支抵达角膜缘时,可多达12~16根分支,其中含有肾上腺素能神经纤维和感觉神经纤维,它们呈环形分布,支配角膜缘周围的结膜及该处的角膜上皮。

在角膜缘进入角膜以后,神经干呈放射状穿过角膜基质的中1/3,向前继续分叉,形成密集的上皮下神经丛,继而穿过前弹力膜,其终末部分到达角膜上皮。

对于角膜内交感神经的存在曾有争议,但现在已证实在成人角膜基质内,确有少许肾上腺素能神经纤维存在。除经典的神经传递介质乙酰胆碱和去甲肾上腺素外,角膜神经可能分泌一种或数种多肽,对角膜的营养和调节起某些作用。在人的角膜内质找到一种P介质,推测来源于三叉神经轴突。

应用裂隙灯检查时,从切线方向投射光带,可能看到角膜神经,其结构与周围神经相似。神经内的胶原纤维与神经束的纵行走向一致,直径与角膜基质的胶原纤维有别。在某些疾病时,如麻风病,角膜神经增粗。虽然神经的增粗常归因于髓鞘的增加,而实际上其原因与轴突和Schwann细胞的变性有关。临床上无法直接观察到更细的神经丛,只能通过间接的精神物理实验,如触觉测定仪的检测。知觉减退并伴有非典型的病灶提示单纯疱疹病毒的感染。此外,麻风病、糖尿病及角膜溃疡周围区域,知觉均有不同程度的减退。三叉神经眼支的手术创伤也可导致神经营养性角膜病变,因知觉减退上皮失代偿而致长期慢性溃疡。穿透性角膜移植术后,角膜植片神经支配只能有限的恢复,原因是再生的神经无法穿越穿透性切口瘢痕,但角膜表层镜片术等有限的创伤能允许供体神经向植片生长,这种情况下,角膜知觉可以得到很好的恢复。

二、角膜缘

解剖上讲,角膜缘是角膜与结膜、巩膜之间的一个区带。角膜侧是Bowman层和Descemet膜终端的连线,结膜和巩膜侧是一条平行于Bowman层与Descemet膜终端连线,宽约1mm的边界线,后者正好在Schlemmn管外。这样,解剖学上的角膜缘包含了Schlemmn管和小梁网。通常,角膜缘被认为是解剖学上这一区带的后半部分,包括上皮和其下的连接组织。

角膜缘的解剖结构与角膜不同。角膜缘没有前弹力层,后弹力层变为虹膜梳状韧带,角膜缘有血管和淋巴管,角膜缘表面不平滑,有很多放射状突起,如同波状起伏,自巩膜缘开始到角膜逐渐消失。

角膜缘主要由三层组织构成:上皮细胞层,疏松纤维组织层和主质层。

(一) 上皮细胞层

角膜缘上皮细胞层比角膜上皮层厚,由 7~10 层细胞组成,排列不规则。

1. 表层细胞 表层细胞膜上有微皱襞和微管,形成起伏的波浪状,有的形成乳头状。表层细胞侧膜上有紧密连接。

2. 基底细胞 基底细胞比较特殊,细胞较小,细胞质内有较多的线粒体,胞浆少。在低倍显微镜下,基底细胞排列如一条黑线。基底部乳头形成特殊的栅状上皮结构,称为 Vogt 栅栏,其中含有色素和丰富的血管网,并与基底膜紧密联系。基底细胞的基底面呈波浪状突起,伸入其下面的基质中。这些波浪状突起为上皮提供更强的附着力,并且增加了基底细胞的表面积,可以从角膜缘血管区得到更多的营养。正是这些乳头结构发挥着角膜上皮细胞再生器官的作用。目前认为,Vogt 栅栏乳头结构中的某些基底细胞就是角膜缘干细胞。在角膜缘的上界表面可以看到色素呈小斑块状分布,这常常是干细胞移植时取角膜缘组织的标志。一般认为,上方及两侧的干细胞较多,故上方角膜缘常作为干细胞移植的供体取材部位。

(1) 干细胞的增殖 干细胞具有较大的增殖潜力,能长周期进行不对称分裂,占成年机体细胞总数的 0.5%~10%。干细胞分裂产生的两个子细胞中,一个保持母细胞的所有表型,继续成为干细胞;另一个则演化为短暂扩增细胞(TAC)。干细胞和短暂扩增细胞均为有增殖能力的细胞。无能力的细胞是一些有丝分裂后的细胞(PMC),具有定型的细胞分化。在组织成熟过程中,不同分化期的分裂后细胞可被鉴别,最终发展为表达这种组织功能的终末分化细胞(TDC)。有丝分裂后的细胞和终末分化细胞均无增殖能力。除干细胞之外,所有的细胞都有一定的寿命。

干细胞可以不断地自身更新。终末分化细胞的丧失可通过有丝分裂后细胞增殖来补偿,而有丝分裂后细胞是由干细胞分化产生的,即在自身更新组织内,干细胞是细胞谱系的起源,并最终成为细胞增殖和分化的起源。

根据角膜上皮细胞的增殖、分化能力和蛋白分化表达差异,角膜细胞可分为 4 类。

① 干细胞:角膜缘基底细胞中的部分细胞。干细胞的特征为分化程度低,增殖潜力大,细胞周期长,不对称分裂。

② 短暂扩增细胞:除干细胞外所有的角膜缘的基底细胞,具有高增殖能力,短细胞周期和一定的分化表达。

③ 有丝分裂后细胞:占角膜上皮大多数,非表浅上皮细胞,细胞分化成熟,仅有低增殖能力。

④ 终末分化细胞:角膜表浅上皮细胞,无增殖分化能力,细胞最终脱落死亡。

(2) 干细胞的生物学鉴别 近来,有不少证据可以证明角膜缘基底细胞是角膜上皮的干细胞这一假说。这些证据有:细胞有较长的 H^3 停留时间;细胞没有 64-Kd 角蛋白;细胞含有 α -烯醇化酶;细胞富含细胞色素酶, $Na^+ - K^+$ ATP 酶,碳酸酐酶;眼表肿瘤首先在角膜缘发生,很少在角膜发生。这些资料表明,位于 Vogt 栅栏区并受色素保护的角膜缘基底细胞正是角膜上皮的干细胞。

Schermer 等首先为干细胞的解剖位置提供了间接证据,他们利用角膜特异的分子量 64-KD 角蛋白 K3 表达手段检测干细胞。结果 K3 角蛋白在角膜缘基底细胞缺如,而该

部位的表层细胞却表达 K3 角蛋白,因此认为未表达 K3 角蛋白的基底细胞即为干细胞,它们不断分裂并最终成为 K3 角蛋白表达的分化细胞。

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是一种周期蛋白,即 DNA 聚合酶 δ 的辅助蛋白。此种 DNA 聚合酶 δ 在 S 期 DNA 的复制非常关键,它协调着 DNA 前导链与后随链的合成。PCNA 是一种核内蛋白,在细胞周期中,PCNA 于 G_1 期开始积聚,S 期达最大量, G_2/M 期减少。在正常组织中,PCNA 阳性细胞仅局限于有增殖能力的区域。采用 Anti-PCNA 单克隆抗体对角膜、结膜及角膜缘组织进行检测,发现角膜缘基底膜处有大量的阳性细胞,提示此处细胞为具有增殖能力的细胞,部分细胞可能处于 S 期。这也证明角膜上皮来源于增殖能力强的角膜缘基底层的干细胞。

(二)连接组织

角膜缘上皮下的连接组织,与角膜基质相比,可以认为是极疏松和不规则的。连接组织内含有胶原、蛋白多糖、可溶性糖蛋白,没有角膜组织特有的硫酸角质素。细胞则含有成纤维细胞、黑色素细胞、巨噬细胞、巨细胞、淋巴细胞和浆细胞及组成血管和淋巴管的细胞。血管成分有毛细血管、小动脉、小静脉和淋巴管,还含有成束的无髓神经纤维。角膜缘连接组织的独特性在于呈放射状或呈嵴状排列的 Vogt 栅栏区,这一区域内含小血管、淋巴管和神经。Vogt 栅栏区之间有上皮隐窝,被认为是干细胞所在的地方。连接组织的另一特点是呈网状钉突样的基质。这些钉突起始于周边角膜缘,延伸整个角膜缘后进入结膜。钉突之间有基底细胞突起伸入其中,其作用可能是为上皮提供更紧密的连接力量,因为此处的致密斑较少。

三、结膜

结膜是覆盖上、下眼睑的内表面并延伸到角膜缘的一薄层粘膜。结膜的主要功能是提供泪膜粘液层,提供免疫组织及杀灭细菌和病毒的因子。结膜上皮与其他未角化鳞状上皮的不同之处在于结膜上皮内含有杯状细胞(杯状细胞是一种腺体细胞)。结膜固有层是一高度血管化组织,不仅提供连接组织的作用,还含有丰富的淋巴组织和神经组织。

(一)结膜解剖

临床上结膜分为:睑结膜、穹窿结膜和球结膜。

1. 睑结膜 分为睑缘部、睑板部和眶部结膜三部分。

(1)睑缘部 睑缘部为皮肤与结膜间的移行部分,起自睑缘后缘,向后 3mm 为睑板下沟。

(2)睑板部 上睑板部结膜几乎全部与其下面的睑板紧密相连接,但在下睑板部结膜仅 1/2 与睑板连接,临床上不易分离。

(3)眶部结膜 位于睑板上缘与穹窿结膜之间,其下面为 Muller 肌,眶部结膜较厚。

2. 穹窿结膜 穹窿结膜介于睑结膜与球结膜之间,呈环形。穹窿结膜分为上、下、鼻、颞四个部位。上穹窿深达上眶缘,距上睑缘 10~13mm,距角膜上缘 8~10mm。下穹窿稍浅,距下眶缘 6mm,距角膜下缘 8~10mm。颞侧穹窿深度超出外侧眶缘,深约 8mm,在眼球赤道部后方,距角膜颞侧缘 14mm。

3. 球结膜 球结膜覆盖眼球前 1/3 部分,是结膜中最薄的部分。球结膜分为两部分: