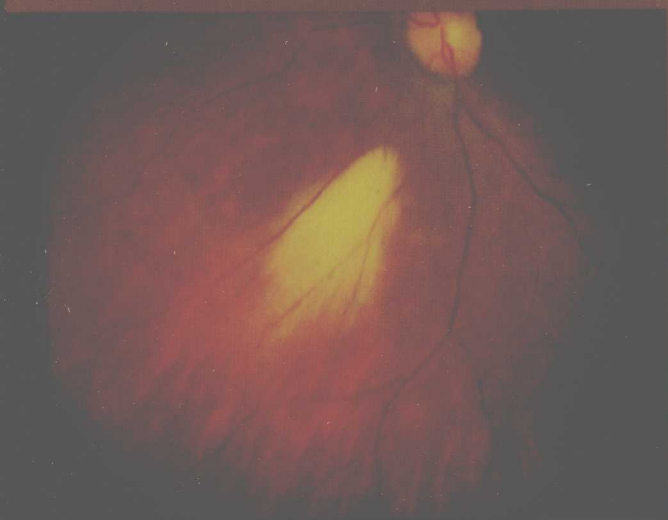


Harley

小儿眼科学

Harley's Pediatric Ophthalmology

第5版



原著 Leonard B. Nelson

Scott E. Olitsky

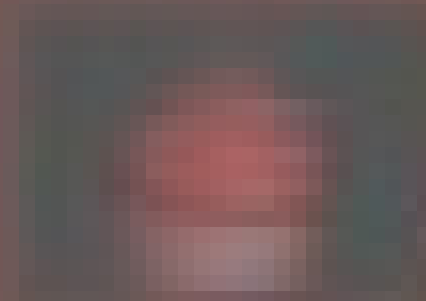
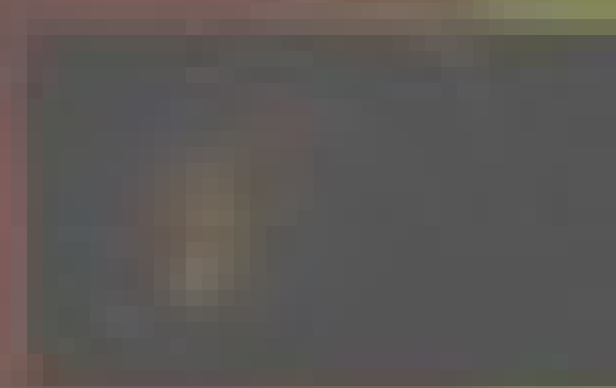
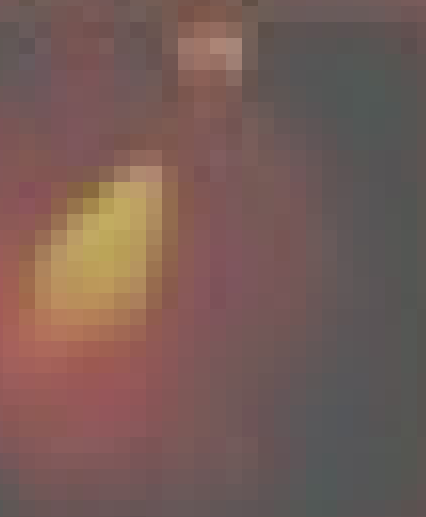
主译 谢立信

Harley

小儿眼科学

Harley's Pediatric Ophthalmology

第4版



主编 李华 李华
副主编 李华 李华
编委 李华 李华

人民卫生出版社

Harley 小儿眼科学

Harley's Pediatric Ophthalmology

第 5 版

原 著 Leonard B. Nelson
Scott E. Olitsky

主 译 谢立信

副 主 译 董晓光 史伟云

主译助理 林 萍

译校人员(按姓氏拼音排序)

陈 敏	陈 楠	陈 蕊	董晓光	董燕玲
高 华	宫华青	胡建章	黄钰森	李 岚
林 萍	刘夫玲	刘 廷	马 林	闵晓洁
齐 飞	史伟云	王洪格	王守建	王宜强
肖 璇	谢立信	徐海峰	杨 侠	于 滨
于常红	原公强	翟华蕾		

人 民 卫 生 出 版 社

Harley's Pediatric Ophthalmology, 5th edition

©2005 by Lippincott Williams & Wilkins.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U.S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

Harley 小儿眼科学, 第5版

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外, 未经版权所有者书面同意, 不得以任何形式或方法, 包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告: 本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确。但随着医学的发展, 药物的使用方法随时可能改变。建议读者在使用本书涉及的药物时, 认真研读使用说明, 尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

Harley 小儿眼科学 / 谢立信主译. —北京: 人民卫生出版社, 2009.10

ISBN 978-7-117-11825-5

I. H… II. 谢… III. 儿科学: 眼科学 IV. R779.7

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第088445号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

图字: 01-2006-0730

Harley 小儿眼科学

主 译: 谢立信

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编: 100078

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司(尚艺)

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 33.5

字 数: 1089千字

版 次: 2009年10月第1版 2009年10月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11825-5/R·11826

定 价: 120.00元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版序

小儿眼科学在我国眼科领域尚属于薄弱专业,起步较晚,专业医师数量较少,在高等教材和专业出版物缺少专门的内容和相关专著,但我国的儿童弱视数量在全球位居首位,约有1000万。因此,我国小儿眼科学的临床诊治水平亟待提高,需要尽快建立小儿眼科医师培养平台。在发达国家,已经成立独立的小儿眼科专业,并建立了良好的技术平台。我国近几年来,小儿眼科学的诊治水平已有了长足的进步,如婴幼儿先天性白内障和新生儿视网膜病变等手术水平都有了较大提高,但我国尚没有形成小儿眼科独立诊治的学科平台,多是一些经验丰富的专业医师在兼做小儿眼科专业手术。因此,我们需要尽快建立训练有素、专业水平较高的小儿眼科医师专业队伍。在这种背景下,人民卫生出版社希望我组织我们的学术团队翻译出版《Harley 小儿眼科学》一书,把国外该专业领域的丰富经验作为借鉴,使我国的眼科医师从中尽快受益。由于我们专业水平所限,只能起到抛砖引玉的作用,不当之处,敬请指教。我特别要感谢主译助理林萍女士在本书的翻译过程中积极统筹协调,并承担了全部文字整理工作。

中国工程院院士 谢立信
山东省眼科研究所所长
2009年3月于青岛

原书序言

第一部小儿眼科学教科书于 30 年前出版后，小儿眼科领域经历了翻天覆地的变化，新技术、新理念层出不穷。分子遗传学研究帮助我们进一步了解复杂原发性和继发性青光眼及儿童代谢异常等疾病。婴幼儿白内障手术联合人工晶状体眼内植入以及高度屈光不正矫治手术的疗效得到了显著提高。婴幼儿眼部肿瘤、玻璃体视网膜疾病、视神经功能紊乱、弱视及早产儿视网膜病变等眼疾的诊疗技术亟待改进。科技进步和知识更新还使小儿眼科学在其他诸多方面得到充实。我们要特别感谢各位作者、编辑和出版社，大家的出色表现为小儿眼科医师、其他眼科从业者和儿科医师造就了这部优秀作品。

Robinson D. Harley

(林萍 译)

原书前言

《Harley 小儿眼科学》是 30 年来小儿眼科界的经典教科书，第 5 版进行了多处修订。自 1975 年 Harley 博士主编的第 1 版面世以来，小儿眼科及斜视领域的发展日新月异。起初人们认为在眼科专业中设立小儿眼科这一分支毫无必要。经过 Parks 博士、Costenbader 博士和 Harley 博士等前辈的不懈努力，小儿眼科得到了初步认可。如今它已成为眼科临床及视觉研究的重要组成部分。

这一最新版本涵盖了小儿眼科领域的整体变化和发展。书中增加了若干章节，与婴幼儿有关的法医学最新进展位列其中。遗传学的新发现及疾病早期诊治的新技术贯穿全书。新版本中还补充了采用循证医学验证疗效的内容。作者队伍里不乏小儿眼科界的后起之秀，标志着小儿眼科事业的“火炬”代代相传。Scott Olitsky 博士协助 Leonard Nelson 博士完成了本书的编辑工作。Olitsky 博士曾跟随 Nelson 博士在 Wills 眼科医院从事研究工作，现任堪萨斯城儿童慈善医院小儿眼科主任，其临床和科研造诣为本书增色不少。

我们感谢为本书付出辛劳的全体作者，感谢 Lippincott, Williams & Wilkins 出版社承接此书并和我们共同期待 Harley 博士开创的这部典范之作步入第 40 个年头。最后还要感谢致力于创建小儿眼科学的 Marshall Parks 博士，没有这位早期开拓者就没有小儿眼科学的今天。Parks 博士对儿童眼科疾病的真知灼见以及传授知识的卓越才能使一代代眼科医师及广大患者受益无穷。

Leonard B. Nelson

Scott E. Olitsky

(林萍 译)

目 录

第 1 章	眼病的遗传学	1
第 2 章	新生儿眼科学: 儿童眼部发育	50
第 3 章	早产儿视网膜病变	64
第 4 章	儿童眼部检查	81
第 5 章	视网膜及高级中枢的电诊断检查	90
第 6 章	小儿屈光	105
第 7 章	弱视	118
第 8 章	斜视的感觉适应性	131
第 9 章	斜视	136
第 10 章	斜视的手术治疗	181
第 11 章	结膜病	188
第 12 章	角膜病	203
第 13 章	儿童白内障和晶状体异常	240
第 14 章	婴幼儿青光眼	268
第 15 章	儿童葡萄膜炎	286
第 16 章	视网膜和玻璃体疾病	308
第 17 章	视盘的先天异常	326
第 18 章	婴幼儿泪器疾病	338
第 19 章	小儿眼睑异常	344
第 20 章	眼眶病	360
第 21 章	儿童眼部肿瘤	391
第 22 章	系统性错构瘤病	406
第 23 章	与代谢有关的儿童眼部异常	417
第 24 章	小儿神经眼科学	443
第 25 章	眼球震颤	461
第 26 章	眼外伤及其预防	473
第 27 章	眼科医生在学习障碍中的作用	489
第 28 章	如何对待视功能损害患儿	501
第 29 章	小儿眼科中的法医学问题	509
第 30 章	斜视手术发展史	515
索引		520

Terri L. Young Leila M. Khazaeni

1903 年 Sutton 注意到染色体行为与孟德尔遗传法则之间的平行关系,将基因定位于染色体上,标志着遗传学作为一门科学的正式开始^[1]。而 100 年后的 2003 年 4 月 15 日,是 Watson 与 Crick 撰文提出 DNA 双螺旋结构设想的 50 周年纪念日^[2]。人类基因组测序工作也于 2003 年基本完成。人类基因组计划(human genome project)由位于 Washington DC 的 Department of Energy 和位于马里兰州 Bethesda 的 National Institutes of Health 共同启动,主要目标是测出组成人类基因组的 DNA 序列。该计划的最终目标是对人类基因组 DNA 全部测序。目前政府资助的公共机构和私人资助的 Celera Genomics 公司均已完成初步草图的制作。关于人类基因组计划在这方面的进展可以从 <http://www.doegenomics.org> 网站了解,而现有序列的对外公众版本可以从几个网站获得,包括 National Center for Biotechnology Information 网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)和 University of California 的基因组浏览器(<http://genome.ucsc.edu>)。在这方面取得的科学发现极大地促进了医学的进步,比如关于疾病的分类,人们不再像以往那样主要依靠临床特征的表现,而是更多地考虑相关 DNA 序列改变引起的蛋白质功能异常。

遗传学是包容所有生物的通用科学。Lenz 曾在 1936 年写道:“遗传学规律在豌豆与金鱼草、苍蝇与蝴蝶、小鼠与兔子中以同样的方式发挥作用,当然也适用于人类”^[3]。随着 20 世纪后期和 21 世纪初基因研究的步伐加快,这种现象被反复证实。比如,在低级种系上发现的遗传缺陷通常能在人类的遗传缺陷中找到一致的表现。借用现代遗传学手段可以找到人类与模式生物中引起先天性异常的突变并进行比较,其中,秀丽新小杆线虫、黑腹果蝇、斑马鱼、小鼠在个体

发育中都有在人类保守存在的相应机制,因此被广泛用作研究人类疾病的发育和功能模型^[4]。随着现代分子遗传学的发展,医学界各领域通过遗传学找到了共同的语言和交流体系。

目前的统计表明,已发现的与眼部遗传相关的疾病种类很多,且数量不断增加。在“人类孟德尔遗传在线”(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)中搜索与“眼”(eye)相关的记录有 647 条^[5]。Winter 编辑发行的伦敦版畸形数据库(London Dysmorphology Database, LDDb)在“眼睛、眼球”一栏下共列出 1800 多种综合征和尚未定性的病例报告^[6]。已经在约 150 条基因中发现特异性的突变与角膜或视网膜营养不良、眼肿瘤、视网膜炎色素变性、白内障、青光眼相关(<http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/disease.htm>)。在某些眼病中发现、鉴定的基因突变也帮助人们认识引起疾病的蛋白质异常,并扩大对相关病理过程的定义,对一些严重影响视力的眼部或系统性疾病,也找到相应的基因突变。眼科学家,特别是儿科眼科学家,通常是最早接触有这些疾病的患者或家属的人,熟悉或掌握这些疾病的临床特征和分子学基础,比如发病年龄、遗传可能性、DNA 检测指标,以及基于分子水平知识的个体化治疗措施和方案,对提供优质的医疗服务是十分重要的。

临床可用的数据库

由于遗传学研究的快速发展,本章中收集和讨论的许多信息在本书出版时就已经过时了。因此,我们建议若需要了解特定的临床问题,应当查阅网上数据库,因为后者比教科书中的章节内容更新更快、更

及时。毫无疑问, OMIM 数据库是遗传学家和遗传学咨询者寻求已知有遗传基础的临床案例(无论是综合征或非综合征)相关信息的最佳选择。OMIM 对科学文献的收录延迟不超过两周。LDDDB 中的资料按照症状、解剖位置或涉及的组织进行编排, 在“眼睛、眼球”条目下有 14 条诊断分类, 在“眼睛、附属结构”条目下有 7 条分类。也有许多遗传学临床机构采用 1987 年开放的“澳大利亚标准综合征或未确诊畸形图像[Australian Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformation(POSSUM)]”数据库(<http://www.possu.net.au>)。同 LDDDB 类似, POSSUM 也是按照等级线索编排, 对综合征的描述包括 OMIM 号码、一系列症状、不同年龄的不同患者的照片、临床或遗传学方面的评述、相关文献, 以及可用的线索列单, 并且数据库不断更新。人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, <http://www.hgmd.org>)由位于 Wales 州 Cardiff 市 Institute of Medical Genetics 的 Cooper 及其同事于 2000 年创建, 是目前最有用的通用突变数据库^[7]。它包括超过 1 500 条基因(截至本书写作时)的科技文献、已发现这些基因的突变(超过 29 000 种), 并且与大约 250 种开放数据库的链接, 比如与视网膜母细胞瘤基因 *RB1* 数据库(<http://www.d-lohmann.de/RB1>)的链接。而 HUGO Mutation Database Initiative^[8]的网站(<http://www.ebi.ac.uk/mutations>)则包含更多与各种特定定位点数据库的链接, 包括中心性的、普通的、全国的或种族特异性突变数据库。

基本的遗传学概念

在许多遗传代谢性疾病的发病过程中, 眼睛是较早受到影响的部位之一, 而在某些疾病中眼部的改变是特征性的, 因此具有诊断意义。眼睛是一个复杂器官, 通过独特和专门化的结构和生物化学功能, 完成视觉。因此, 眼睛对遗传改变和先天性代谢异常特别敏感。影响眼睛疾病的遗传学基础可以分为若干类: 遵守孟德尔遗传模式的单基因突变; 染色体缺失; 细胞质线粒体性遗传, 以及多因素遗传。其中单基因性异常又可分为只影响眼睛和眼球附件者, 以及除眼球外尚影响其他系统者。

表型(phenotype)一词是指“一个个体由其遗传物质组成及其发育环境所共同决定的其物理、生物化学和生理等所有表现的总和”; 或者更局限地讲, 是指某个或某些基因的表现^[9], 通常是指某个体的物理特征

或某一基因产物的生化现象, 由遗传组成(即基因型)与外界环境相互作用所决定, 可以用量化的物理或生化指标来描述。野生型表型是指正常或标准的临床特征(物理或生化的)。而基因型既可以指某一个体所有遗传物质的总和(即基因组), 也可以指特定的单个基因或基因对。

在生物化学水平上, 决定细胞功能协调统一并保证遗传信息代代相传的基本遗传单位是由脱氧核糖核酸(DNA)组成的大分子; 它能够自我复制并决定着氨基酸形成蛋白质的成分和次序。除了一些极其特殊的情况外, 有机体内的每个细胞都含有相同的 DNA, 而后者则编码所有蛋白质合成所需的信息。蛋白质可以是催化反应的酶, 或细胞结构的支撑元件, 胞内或胞外功能的调节者, 因此决定着细胞命运。基因是 DNA 序列中的一段, 编码单一特定的蛋白质, 或调节其他基因的表达。不同基因像项链上的串珠一样依次排列。DNA 包含的信息通过转录过程转移至核糖核酸(RNA)上, RNA 仅仅作作为信息的中间载体, 然后以其作为模板翻译合成蛋白质(图 1-1)。已知的 RNA 共有四种类型, 即信使 RNA(mRNA)、转移 RNA(tRNA)、核糖体 RNA(rRNA)和异质 RNA(hnRNA)。其中 mRNA 在细胞核内自 DNA 转录而来, 然后在细胞质内用作合成蛋白质的模板; tRNA 在细胞质内负责将氨基酸转运至 mRNA 模板上的特定位置。对 rRNA 和 hnRNA 的功能了解较少, rRNA 在核糖体内与蛋白质相关联, 携带有限的遗传信息; hnRNA 存在于核内, 可能有一定的调节作用。在真核细胞, 即有细胞核和核膜的细胞(如人类、植物、原虫的细胞)内, 编码蛋白质的 DNA 片段(外显子)被不编码蛋白质的片段(内含子)断续隔开; 从 DNA 到 mRNA 的转录过程中, 内含子序列被移走, 外显子彼此融合, 形成成熟的 mRNA, 后者被用作模板翻译合成蛋白质。

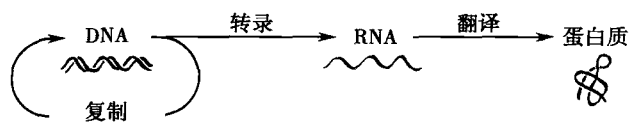


图 1-1 转录、翻译与复制之间的关系

DNA 和 RNA 都是线性结构, 由核苷酸组成。核苷酸由碱基、戊糖和磷酸组成(图 1-2)。戊糖即五碳糖, 在 DNA 中为脱氧核糖, 在 RNA 中为核糖; 碱基为嘌呤(腺嘌呤或鸟嘌呤)或嘧啶(在 DNA 中为胞嘧啶或胸腺嘧啶, 在 RNA 中为胞嘧啶或尿嘧啶)。核糖与磷酸基团构成 DNA 分子的骨架。基因中碱基的精

确序列则决定其编码的蛋白质的序列。由一个三联体碱基形成的密码子包含的信息决定它对应的氨基酸种类,而许多氨基酸都有超过一种的密码子序列,比如苯丙氨酸可由密码子尿嘧啶-尿嘧啶-尿嘧啶(UUU)编码或由UUC编码。

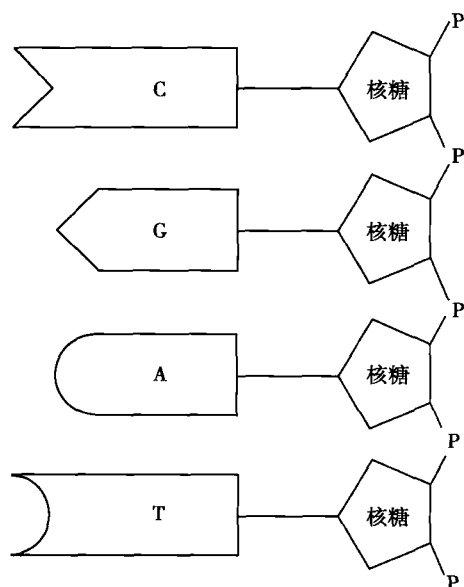


图 1-2 核酸的结构

遗传异常可根据受影响的范围粗略分为单基因缺陷、染色体或大的DNA片段重复缺失,或多基因疾病。对每一个物种来讲,一个特定基因位于特定染色体的特定位置(位点)。人类是二倍体生物,亦即22条常染色体每条均有两份,因此所含的基因也有两套。另外有两条染色体,即X和Y,决定个体的性别。如果某一个体的某一基因的两份是相同的,则可以说该个体在该基因上是纯合的,否则是杂合的。某一基因的多种形式互称等位基因。有些等位基因是常见的变异,并不与疾病有任何关系,这种现象可称为基因的多态性。而另外一些等位基因则是致病性突变,因其DNA序列的改变导致编码的氨基酸序列改变。也有一些等位基因对机体是有益的。人类的A、B、O血型是普通的等位基因现象。一个正常个体的血清型可以是AA、AO、BO、AB或BB。另一个例子是编码血红蛋白A(正常)、S(镰刀型)和C的等位基因,其中S、C都是突变型。三种血红蛋白仅在一个氨基酸位置彼此不同,其中A型者为谷氨酸, S为缬氨酸,而C为赖氨酸;因谷氨酸被取代导致血红蛋白功能的改变,从而引起疾病。而作为群体来讲,等位基因现象的存在是遗传多样性的原因之一。

多数DNA均存在于核内染色体上,也有一小部

分位于细胞质的线粒体上。不同的动物或植物物种有不同的染色体数,比如小鼠有20对染色体,西红柿有12对染色体。如前所述,人类共有23对染色体,其中X、Y决定个体性别。染色体是同源的,即除X、Y(性染色体)外的常染色体每一种都有两份。每一生物体内所有的有核细胞所含DNA都是一样的,除非在受孕后发生过突变或染色体重排。

在一段DNA序列内有两方向相反的线性链,两链之间由化学键连接。一条链上的腺嘌呤(A)与另一条链上的胸腺嘧啶(T)之间的氢键,或鸟嘌呤(G)与胞嘧啶(C)之间的氢键维持着两条链的排列,并形成双螺旋式的三级结构。由于A-T和G-C间的配对是DNA二级和三级结构的基础,因此说两条链是互补的。

在细胞分裂过程中(有丝分裂),所有DNA均进行复制,每个子代细胞从母代细胞接受相同的遗传物质和信息,除非在此过程中发生突变或染色体重排。而配子(精子或卵子)形成过程(减数分裂)则涉及染色体的减半分配。在减数分裂过程中,一个细胞生成四个配子,每一个配子含有原来染色体的一半(单倍体)。在复制过程中,同源染色体之间可能发生交叉(即DNA的互换或称重组),引起遗传物质的互换(图1-3)。这一过程改变等位基因在染色体上的秩序,增

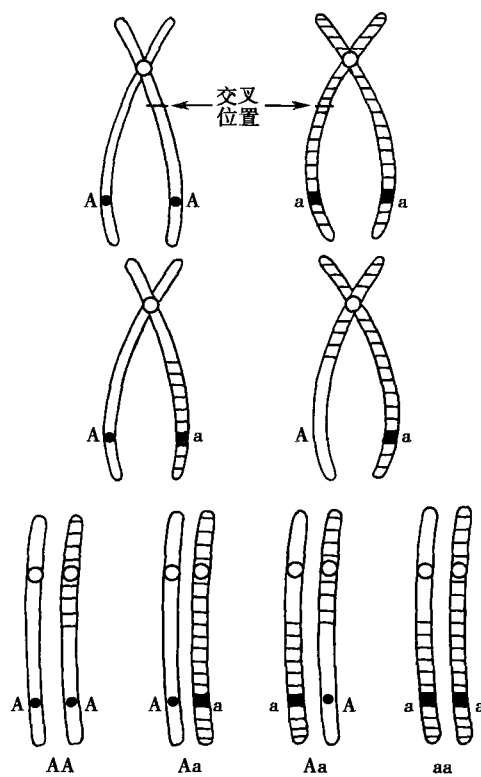


图 1-3 有丝分裂中同源染色体间的交叉(遗传物质的互换)现象

加遗传多样性。而在受精过程中,两个单倍体细胞(卵子和精子)融合为一个细胞,恢复正常的染色体数目。

单基因缺陷通常由引起蛋白质单个氨基酸变异的点突变引起,或由于单个基因内的序列缺失、重复而引起。对机体功能比较重要的点突变通常发生于外显子或调控区序列内。而涉及较大范围甚至整条染色体的 DNA 缺失或重复引起的染色体异常有时也可用显微镜技术观察到。如果某项表现型需要二倍体内两份基因同时发挥作用,单份基因或染色体发生异常则可能引起单倍不足(haplo insufficiency),这样的个体将不能表达正常的野生表现型。

人类染色体数目曾被认为是 48 条,Tjio 和 Levan 于 1956 年确定为 46 条^[10]。正常情况下,人类的 22 对常染色体和一对性染色体(男性为 XY,女性为 XX)可根据长度和着丝点的位置分为 7 组。在 1960 年的 Colorado 举行的一次会议上首次确定为 A~G 组。1971 年在巴黎发表了新的命名法,该方法除参照染色体的长度、着丝点位置外,还加入染色体的带型作为新指标。这样 A 组包括 1~3 号染色体,B 组包括 4、5 号染色体,C 组包括 6~12 号染色体和 X 染色体,13~15 号染色体组成 D 组,16~18 号组成 E 组,19~20 号为 F 组,21~22 号和 Y 染色体则组成 G 组(图 1-4)。

染色体结构的改变可能仅涉及单条染色体。有时也会发生某一片段的丢失或复制,分别导致一组基因的单体型或三体型。有些染色体片段可能从原来正常位置脱离后翻转 180°角以反方向重新连入原来空隙,称为倒置。如果上述各种改变均不引起遗传物质的

增加或丢失,这些改变也许根本不造成任何表现型的变化,因为在基因之间有许多从遗传角度讲“无用”的 DNA 序列,在这些序列间发生断裂不会引起表现型改变,但偶尔也会有断裂部位正巧位于基因内部。有时从染色体末端脱落下来的片段自身两端连接融合,形成一个环状结构,则可能引起原来末端处编码基因的表现型改变,或者由于环状结构的不稳定性导致三体型或单体型细胞。

易位是染色体之间遗传物质的互换引起的,通常这种互换是对等的,不引起遗传物质丢失或增加,称为平衡易位。在人群中有时可以检测到由平衡易位引起的变异,据估计有 0.2% 的个体携带有无明显症状的基因重排。如果上述易位是不平衡的,其后代便有可能出现先天性异常,或导致自发性流产,从而需要寻求医疗帮助。

细胞遗传学检测

核型分析

对处于增殖周期内的细胞,通过某种处理使所有细胞处于周期内同一时相,称为同步化。将有丝分裂期内的细胞阻滞在某个时相内,可以在显微镜下观察染色体,并通过长度和特殊的染色对染色体进行鉴别。常用的染色方法包括胰酶-吉姆萨染色^[11](G 带,图 1-4)、喹吖因氮芥染色^[12](Q 带)、反式或 R-带型(控温变性后行吉姆萨染色)、银染(核仁组织区染色)、C 带染色(对着丝粒附近浓缩染色体物质及异染

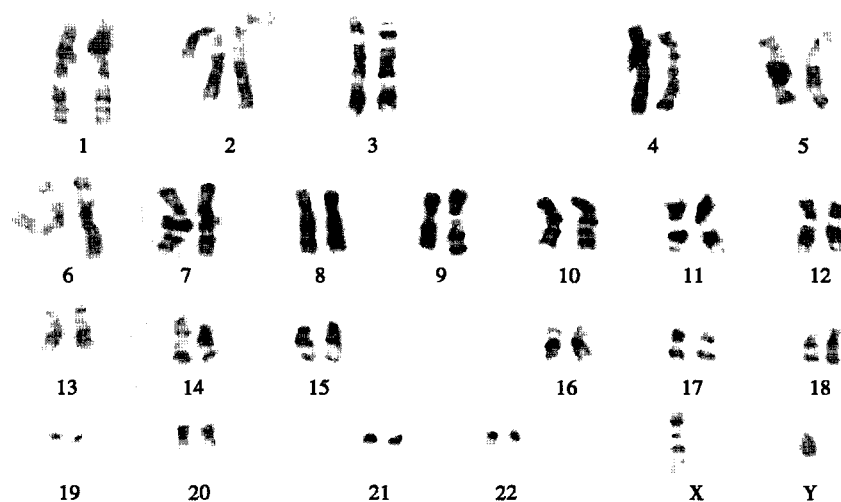


图 1-4 正常男性的核型:采用胰酶 Sea-bright 处理法显示带型^[11]

色质区域染色)。这些方法均可用于鉴定染色体上特定区域内的带型或特殊结构,并对染色体计数,对带型的分析可以揭示染色体物质的缺失、重复或其他重排。这种技术称作核型分析。

最近也出现一些较新的技术。在有丝分裂前期的较晚时相或中期的较早时相,染色体较长,浓缩程度较低,条带可以进一步细分,用来检测更小的缺失或重复。从核型分析延伸发展而来的“高分辨显带技术”对鉴定特定染色体异常或重排尤其有用,但由于操作起来费时费力且十分昂贵,因此不宜作为常规样本的显带分析。

人类染色体组与正常相比存在的变异可用细胞遗传学命名方法表示。额外增加某条染色体可以用(+)表示,而某条染色体缺失用(-)表示。比如47,XX,+21表示为21三体(即有三条21号染色体)的女性。每条染色体的短臂称为p,长臂称为q,每个条带是以着丝粒为起点向上沿短臂、向下沿长臂命名。染色体重排的表示方法为标明重排及断裂点位置。比如一位在4号染色体短臂从4p15带处断裂导致末端丢失的女性,其核型表示为46,XX,del(4)(p15)。染色体环用r表示,比如46,XY,r(13)表示一男性,其13号染色体形成一环状结构;染色体易位用t表示,46,XX,t(3,9)(p14;q21)表示一女性,在3号染色体短臂14带和9号染色体长臂21带间发生易位;序列倒置则以inv表示,如46,XY,inv(2)(p12q12)表示一男性,其2号染色体以p12和q12为断点发生倒置。

荧光原位杂交

近些年发展起来的针对所有人类染色体的DNA探针,极大地扩展了分子细胞遗传学的研究领域。如果某种染色体重复或易位的来源不清楚,可以使用荧光标记的DNA探针对细胞中期涂片或间期核染色体样本杂交“作图”,在显微镜下可以方便地鉴定出异常的性质,这种技术称为荧光原位杂交(FISH)。

端粒是存在于真核细胞染色体末端特化的核蛋白复合体,对保护染色体末端、维持其正常的复制和稳定具有重要意义。在所研究的多数生物体中,端粒主要由多拷贝含有GC的简单序列头尾相连(即末端重复序列)而构成。这些重复序列是高度保守的。事实上,看起来所有的脊椎动物的端粒都含有(TTAGGG)_n重复序列。而靠近端粒的DNA序列通常是高度多样性的且富含重复元素(可称为端粒下重复序列,subtelomeric repeats),有时靠近染色体末端的区域也可能含有基因序列。

端粒酶则是一种反转录酶,在已知的多数物种中负责维持端粒的长度。如果端粒酶活性消失或下降,端粒则会变短。端粒变短可能是细胞老化的原因^[13]。端粒短至一定程度后将不足以支撑端粒蛋白复合体,染色体末端则因缺少保护而变得不稳定。缩短的末端变得“有黏性”并促进染色体重排的发生^[14-15],有些重排可能促进肿瘤的发生^[16,17]。而在核型分析显示正常的中度或重度智力障碍患者或者智障伴多发先天缺陷的患者中,有7%~10%的比例可以检测到端粒的异常^[18],检测方法系针对每条染色体均应用端粒下区FISH探针检测是否存在缺失、重复或隐藏易位^[15]。

比较基因组杂交

比较基因组杂交(CGH)技术是为比较样本与对照间整个基因组的DNA内容物差别而发展起来的^[19,20]。因为在操作中使用中期染色体作为分析的对象,所以该方法能够达到的分辨率是中期染色体能提供的分辨率,即整个核型含450条带,均为5~10Mb的长度。DNA芯片CGH是新近发展起来的、更为强大的技术,将分别标记的待测和对照样本在微芯片上共同杂交,能够检测到更高分辨率的染色体差异^[21-23]。采用的芯片将含有大片段DNA克隆(如细菌人工染色体)点在适当的载体上,分辨率更高,操作更快,灵敏度更高。因为每一DNA克隆都有对应的染色体位置及其他信息,检测到的改变能立即与已知的遗传标记建立联系,遗传变异也可通过已知标记间的距离或所用克隆的长度方便地推算出来。

单基因突变

在外显子处单个或多个碱基的置换、插入或缺失均会导致其原来编码的蛋白质表达丧失或在某些部位发生氨基酸改变。这种异常很普遍,有人估计每个个体大约有3~5个这样的突变^[24]。如果这种变异发生在对蛋白质功能不是十分重要的区域,可能个体的表现型不会发生变化,对个体不会产生影响,因此这些变异根本不会引起人们的关注。但如果这种密码子错误地改变了蛋白质的结构、大小或功能,从而导致其参与的功能上升(极其罕见)或下降,从进化论的角度来讲,这种变异对该个体是有好处的。

常染色体隐性遗传

某些基因突变发生在一条染色体上,其编码的蛋白质功能丧失可能并不表现出症状,因为其同源染色

体仍能产生正常的蛋白质。如果某个蛋白质的产量达到 50% 时即足够维持其正常功能, 带有单拷贝基因突变的个体称为携带者。只有当两拷贝基因均不正常时, 个体才表现出疾病的症状, 这种现象称为常染色体隐性遗传; 在父亲、母亲均为携带者时其后代中有 25% 的机会发病(图 1-5)。因此, 如果父母间有血缘关系, 后代发生常染色体隐性遗传异常的机会增加。而且对其中一些疾病来讲, 几乎所有携带者携带的突变都是一样的, 说明不同的携带者彼此之间可能有共同的祖先。比如 Tay-Sachs 病(OMIM 272800)主要表现为胎儿发育迟缓、瘫痪、痴呆、目盲, 由于神经节细胞充满脂类物质, 检眼镜下可见中央部为櫻桃红样斑块, 患儿多在 5 岁前死亡; 该病的致病基因为 hexosaminidase, 其突变在 Ashkenazi Jewish 族人群中更为常见。

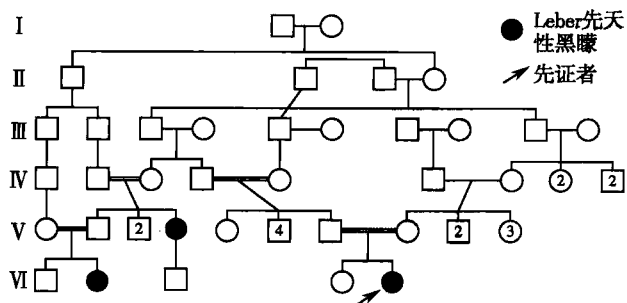


图 1-5 常染色体隐性遗传病 Leber 先天性黑矇的家系图谱
双线代表近亲婚配; 黑色圆点代表发病者; 箭头代表先证者

常染色体显性遗传

如果某蛋白是机体结构的组成成分, 或者需要 100% 的蛋白活性才能维持机体的正常结构和功能, 那么当同源染色体上编码该蛋白的基因中只需一个拷贝发生突变就可能导致机体发生异常, 这种遗传模式称为常染色体显性遗传。这种情况下, 发病个体向每个后代传递致病基因的几率都是 50%(图 1-6)。这类疾病常见的包括 Marfan 综合征(OMIM 154700, 由 fibrillin-1 基因突变引起, 主要表现为晶状体异位, 升主动脉扩张, 身高异常, 四肢长, 指、趾长且比例失调, 前胸畸形, 关节松弛, 上腭骨变窄、上弯, 结缔组织异常导致脊柱侧弯)、I 型神经纤维瘤病(OMIM 162200, 由 neurofibromin 基因突变引起, 主要表现为皮肤有浅咖啡色斑块 Café-au-lait Spots 或纤维瘤, 虹膜存在 Sakurai-Lisch 结节, 有时伴发其他部位错构瘤 hamartomatous) 和 Best 病(OMIM 153700, 由 bestrophin 基因突变引起, 少年期发病, 成年时表现

为卵黄样黄斑营养不良, 视网膜下腔有脂褐素类物质积聚, 外观看似蛋黄)。无论显性或隐性遗传方式, 如果致病基因在常染色体上, 男性和女性发病几率相等。

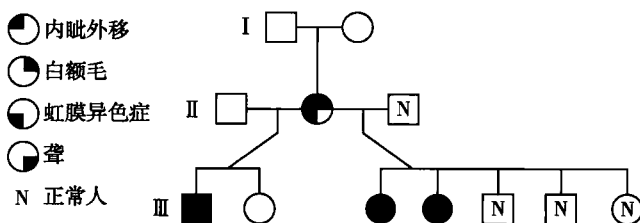


图 1-6 常染色体显性遗传病 Waardenburg 综合征的家系图谱

X 连锁遗传

因为正常女性有一对 X 染色体, 正常男性有一条 X 染色体和一条 Y 染色体, 所以 X 染色体上的突变比较特殊。X 连锁遗传病常以隐性方式传递, 极少情况下以显性方式传递。因此, 当一个致病基因引起的某些蛋白产物改变在女性不会引发疾病时, 被称为杂合子; 而在男性则会发病, 称为半合子。这种疾病也被称为 X 连锁隐性遗传病, 男性因为只有一条 X 染色体所以表现发病。杂合体女性携带者偶尔也会表现出一些症状。这种在女性 X 染色体上单个隐性基因的表达可以通过 X 失活理论或 Lyon 假说来解释^[25]。在胚胎发育的第 2 周, 女性胎儿细胞中每两条 X 染色体中的一条会随机失活; 这条 X 染色体在细胞分裂间期表现为浓缩、紧贴核膜且深染, 称为 Barr 小体或性染色质(图 1-7)。位于这条 X 染色体上的大多数基因均不表达。细胞一旦发生这种分化, 其所有的子代细胞中同一条 X 染色体会持续失活。因此, 女性是含有两种细胞系的嵌合体, 其中位于母系或父系遗传性 X 染色体上的基因是有活性的。Lyon 假说解释了女性眼白化病携带者位于脉络膜基底部的色素沉着和呈斑点状的色素上皮, 及 X 连锁色素性视网膜炎携带者的毯

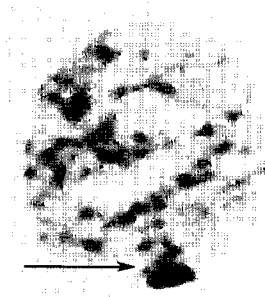


图 1-7 正常女性颊黏膜细胞核膜处的 Barr 小体(性染色质)

式反应。可累及女性的 X 连锁眼病携带者的表现型包括：无脉络膜 (OMIM 303100: Rab 护卫蛋白 -1 基因 [*REPI*], 突变导致脉络膜和视网膜变性)、Nance-Horan 或白内障 - 牙齿综合征 (OMIM 302350: 男性患者表现为致密核白内障, 常伴有小角膜; 女性携带者表现为后部 Y 缝白内障, 并伴有小角膜及轻度视力下降; 本病的发生是由于 *NHS* 基因发生突变) [26, 27]、蓝锥全色盲 [28] (OMIM 303700: 男性患者中心视力下降, 色觉障碍, 婴儿期有眼球震颤, 视网膜外观几乎正常, 基因突变发生于红绿锥细胞色素基因序列上游的位点控制区)、Lowe 综合征 [29] (OMIM 309000: 男性患者表现白内障, 发育迟缓, 维生素 D 抵抗性佝偻病及氨基酸尿症; 女性携带者表现晶状体周边皮质混浊)。在此种遗传类型中, 女性携带者有 50% 的机会将位于 X 染色体的突变基因传递给子代; 因此, 子代中男性成为患者和女性成为携带者的可能性均为 50% (图 1-8)。X 连锁隐性遗传病常见的包括: Duchenne 肌营养不良 (OMIM 310200: 由于肌营养不良蛋白基因的突变, 男性患者表现为伴假性肥大的进行性、向心性肌营养不良和严重的心肌病; 血液中肌酸激酶水平明显增高, 电子肌动描记法显示肌肉病变; 肌肉活组织检查提示肌纤维退化、脂肪浸润)、X 连锁遗传的青少年性视网膜劈裂症 (OMIM 312700: 男性患者由于 *RS* 基因的突变, 引起视网膜变性, 导致视网膜内劈裂的发生)。如果 X 连锁基因是显性的, 杂合子的女性和半合子的男性都将表现突变表型。据报道在几个 X 连锁显性病例中观察发现, 杂合体女性更容易生育女儿, 据此推测: 基因发生突变形成的半合子状态有可能是致命性的, 最后导致男性胎儿的消融。X 连锁显性遗传病常见的包括: 家族性色素失调症 II 型 (OMIM 308300: *IKK-γ* 基因突变引起围生期胎儿皮肤的炎症性小囊泡、疣斑、皮肤瘢痕化及视网膜血管畸

形) 和 Aicardi 综合征 (OMIM 304050: 女性患者表现俯屈性痉挛发作, 脉络膜和视网膜的腔隙损害)。

线粒体遗传学

细胞中遗传信息的另一个来源是线粒体 [30]。在人类, 一个细胞中有数百个线粒体, 每个线粒体内含有多个拷贝的 16 569bp 环形双链 DNA 分子。这个 DNA 分子编码 13 种肽, 都是蛋白质氧化磷酸化所必需的亚单位。此外, 还含有一整套 22 种 tRNA 和 2 种 rRNA。这些 rRNA 参与线粒体编码蛋白质的翻译。线粒体供应需氧代谢中所需的 ATP。大多数线粒体蛋白由核基因编码; 但部分也由线粒体基因编码, 这部分基因突变可引起能量的衰竭。线粒体基因组带有若干独特的遗传特性, 包括母系遗传和异质性现象, 导致特征性的家族疾病模式。异质性决定着同一家系内疾病表现的多样性。同一个体内不同细胞间及同一家族不同的个体间可含有不同比例的突变型及野生型线粒体 [31]。

线粒体突变引发的疾病表现母系遗传的特点。可以见到代与代之间连续传递的现象, 表现为显性遗传。男女均可受累, 但男性不会将疾病传递给子女。而女性的子女则会全部受累, 但疾病严重程度可不同。这是因为精子尾部含有全部的线粒体, 头部只含有核 DNA。受精发生时, 精子脱掉尾部, 只有头部进入卵子。因此, 子代的全部线粒体都由卵子提供, 线粒体基因只来源于母亲, 这就解释了母系遗传的模式。

由线粒体基因突变引起的综合征主要有: Kearns-Sayre (OMIM 530000: 眼外肌麻痹, 色素性视网膜病, 心脏传导阻滞, 共济失调, 脑脊液中蛋白增加)、肌阵挛型癫痫伴碎红纤维病或 MERRF (OMIM 545000: 肌阵挛型癫痫, 肌病, 痴呆)、线粒体性肌病伴脑病伴乳酸中毒和中风样发作 (统称 MELAS, OMIM 540000: 乳酸中毒, 中风样发作, 肌病, 癫痫发作, 痴呆)、Leber 遗传性视神经病 (OMIM 535000: 失明, 心脏传导缺陷) 及 Leigh 综合征 [32-36] (亚急性坏死性脑病, OMIM 256000: 运动失调, 呼吸运动障碍, 退行性变)。

外显率

单基因突变的临床特征存在着个体间差异。外显率是指有致病基因的个体表现出病理表型的百分率。外显率低是指携带有致病基因的部分个体没有表现出相应的表型。而外显缺失 (nonpenetrance) 则指已知携带突变基因的个体不发病, 这种现象在许多遗传性疾

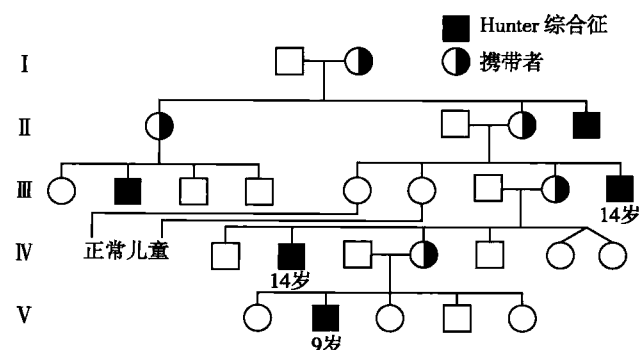


图 1-8 X 连锁遗传的 Hunter 综合征家系图谱 (注意患病男性通过母亲遗传)

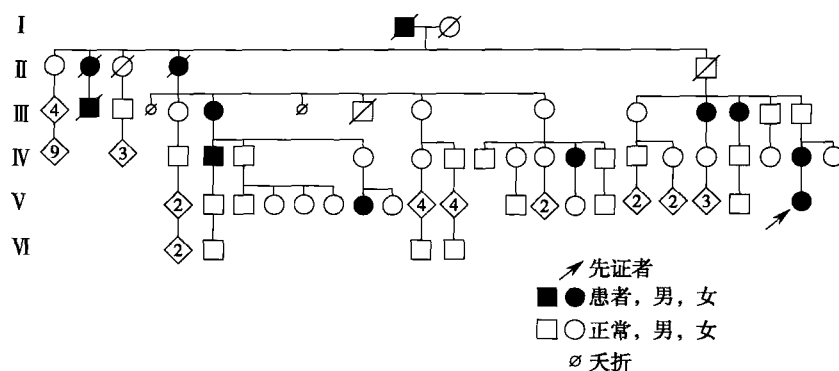


图 1-9 常染色体显性遗传的缺损性小眼球家系图谱

先证者(箭头所指)的外祖母没有缺损或小眼球,表明在此家系中该病的致病基因外显率降低

病中都有发生,例如一个孩子和祖父(母)是患者,而父(母)却没有发病时,常可见于此种原因;如一些人没有缺损性小眼球,但他们的祖先和儿女中却有人患病(图 1-9)。唯一可能的解释就是这些人虽携带有致病基因,但在现有条件下临床医生却未能通过眼科检查发现任何发病迹象。如果患者的四个子女中只有一个未发病,则这个基因的外显率就是 75%。

表现度

表现度是指具有一定基因型的个体形成相应表型的明显程度。在一个家族中同一种疾病可能有不同的表现。这种表现的变异性很常见,特别是在常染色体显性遗传病中。例如,Marfan 综合征(OMIM 154700)是一种结缔组织原纤维蛋白基因突变引起的常染色体显性遗传病,有些患者表现为身材高、晶状体脱位;另外一些患者却表现身材正常,晶状体未脱位,但伴有升主动脉瘤。

常染色体隐性遗传病也有不同的表现度,特别是当突变发生在蛋白的不同位点。例如,很多血红蛋白病临床表现各异,这是由于血红蛋白基因的不同突变引起的。

遗传异质性

不同的基因缺陷,不同的遗传方式及染色体异常可以产生相似的临床表型,这种现象称为遗传异质性。遗传异质性在眼科比较常见。基于特定的基因突变或染色体畸形来进行疾病分类是最可靠的;有利于对疾病进行直接的治疗。

黏多糖增多症

以常染色体隐性方式遗传的 Hurler 综合征或称黏多糖贮积症 IH 型(OMIM 607014: 角膜混浊,痴呆面容,发育迟缓,肝脾大及疝气)和 X 连锁 Hunter 综合

征或黏多糖增多症 II 型(OMIM 309900: 无角膜混浊,痴呆面容,侏儒症,肝脾大及耳聋)对于一个无家族史的男性患儿仅仅根据临床特征很难区别。两者的遗传方式及基因缺陷各不相同。与之相反,Hurler-Scheie 综合征(OMIM 607016: 关节强硬,周边角膜混浊,主动脉回流)综合征则容易与以智力迟钝和早年夭折为特征的 Hurler 综合征进行区别。Scheie 患者的寿命基本正常,智力迟钝也非常少见。最初曾认为这是两种不同的疾病,后来发现两者均是同一对等位基因上的突变缺陷,引起 α -L-艾杜糖苷酸酶的缺陷所致。

Leber 先天性黑矇

Leber 先天性黑矇(LCA; OMIM 204000)是一组以常染色体隐性方式遗传的视网膜营养不良病。在婴幼儿先天性视网膜病中,这是一个最常见的遗传因素。它在人群中的发生率是 2/100 000~3/100 000,占先天性致盲性眼病的 10%~18%。目前发现至少有 7 个基因参与此病的发生^[37](*GUCY2D*、*RPE65*、*CRX*、*AIPL1*、*RPGRI1*、*CRB1* 和 *TULP1*)。人们观察到的遗传异质性现象,不仅是因为参与的基因数量可变,而且每个基因都可能有多种不同的突变方式,引起不同的临床表现。已在至少两个基因(*RPE65* 和 *CRX*)上发现,不同的突变位点不仅引起 LCA 的临床症状,还可导致其他的迟发性视网膜营养不良,如色素性视网膜炎、视锥-视杆细胞营养不良^[38, 39]。目前,已经成功地应用基因治疗方法在 LCA 模型犬上实现视力恢复^[40]。研究者设计了一个腺病毒相关载体,携带野生型犬的 *RPE65* 互补 DNA,注射到犬眼的视网膜下间隙,在视功能和行为实验中观察到 LCA 犬出现了视力恢复。目前,应用基因治疗方法治疗人类类似遗传病的研究正在临床试验阶段。

白化病

白化病是与黑色素合成有关的一组具遗传异质性

的疾病,以黑色素的先天合成减少或缺乏为特征。黑色素参与视觉系统的特殊发育过程。眼皮肤白化病(OCA)累及身体的两个部位:皮肤毛发和视觉系统,后者包括眼睛和视神经。眼白化病(OA)患者的视觉系统也有同样的改变,主要表现为视网膜色素上皮细胞(RPE)的色素减少,但皮肤、毛发的颜色通常没有变化。在这些病例中,虽然眼部表现多种多样,但主要包括眼球震颤、葡萄膜及RPE的色素减少、虹膜透光、黄斑中央凹发育不良、视交叉部位视神经纤维交叉异常等。

黑色素的合成比较复杂,需要几种酶和蛋白质及含色素的亚细胞器(即黑色素体)参与。黑色素由黑色素细胞合成,在皮肤、毛囊、虹膜及眼睛的RPE内都含有黑色素细胞。黑色素的生物合成首先由L-酪氨酸的羟基化生成二羟苯丙氨酸(DOPA),再由含铜的酪氨酸酶把DOPA氧化成DOPA苯醌,最终生成黑棕色的真黑素,或在巯基化合物存在时形成红黄色的褐黑素。产生的色素聚合体存放于黑色素体的蛋白基质中。在皮肤和毛囊中,黑色素体被黑色素细胞的树突转运至角质化细胞。

目前,人类白化病已经定位了四个遗传位点(OCA1: OMIM 203100; OCA2: OMIM 203200; Hermansky-Pudlak 综合征: OMIM 203300; OA1: OMIM 300500),其中三个基因已被分离并确定为病理突变(OCA1、OCA2和OA1)。经典的“酪氨酸酶缺乏性”白化病是由于酪氨酸酶基因突变导致所编码的酶失活,在分类中被定为OCA1^[41]。OCA1中的轻型,最初被认为是常染色体隐性遗传眼白化病,由于酪氨酸酶基因的突变致使该酶活性降低。但有时此类患者的毛囊仍能与DOPA或酪氨酸共同孵育并合成黑素,故称为酪氨酸酶阳性OCA,与下列位点的突变有关,比如OCA1,或OCA2,其与鼠p基因(编码黑色素体转运蛋白^[42])的人类同系物相关联。在一种罕见的Hermansky-Pudlak综合征中,OCA还伴有血小板机能障碍。

应用磁共振成像技术比较白化病患者与正常人视路的结构和大小,发现白化病患者视神经及视束明显变小、视交叉宽度变小及视神经与视束间角度变大^[43]。白化病患者的视交叉形似X状,而对照组则像两个背对背的圆括号样。这些差异说明视神经纤维的不规则交叉。因此对于可疑白化病者,磁共振成像是一个重要的诊断工具。

X连锁OA1是由位于染色体Xp22.3-p22.2的OA1基因突变引起的。OA1基因编码一种集中分布

于黑素体的膜糖蛋白。在已报道的突变中,大约48%是基因内缺失,43%是点突变。Faugere小组^[44]曾报道三个彼此无关的家系,起初都被诊断为先天性眼球震颤。在他们之中检测到三处新的OA1突变,其中两例系基因内部缺失,另一例为点突变。目前提倡对女性携带者进行直接检测,包括直接测序法或扫描法,后者包括变性梯度凝胶电泳法、变性高效液相色谱。实时荧光PCR以其定量准确、无放射性、快捷,可被用来对携带者进行任何类型的OA1基因缺失的检测。也有人提出可以采用一个类似的双级诊断试验策略用于OA1突变的筛查^[45]。

多效性疾病在眼科的表现

同一基因突变可以在不同的组织中表现出来,或累及多个器官,这种现象被称为多效性。Waardenburg综合征就是其中之一,其临床表现包括眦角移位、虹膜异色、白额、宽鼻根和耳聋(图1-6)。该病分为四种类型[I、II(A、B和C)、III和IV],其中最严重的伴有上臂缺损(III型; OMIM 148820)和无神经节的巨结肠(IV型; OMIM 277580)。眦角错位、内眦移位体征表现于I型(OMIM 193500),并可据此与II型鉴别。I型和III型(OMIM 148820)是由于PAX3基因的突变引起的,并首先在果蝇中得以证实^[46,47]。转录因子MITF的突变与Waardenburg综合征IIA型^[48-50](OMIM 193510)有关;也有报道IIA型与常染色体隐性遗传眼白化病可共同遗传^[51]。IV型或Waardenburg-Shah综合征是一种胚胎神经管畸形疾病,其临床表现包括Waardenburg综合征的临床特征和Hirschsprung病的结肠神经节细胞缺失症的临床特征。

Alagille综合征

Alagille综合征(OMIM 118450)是常染色体显性遗传病,特征性症状包括胆汁淤积性肝病、肺瓣膜及周边动脉狭窄、蝶状椎骨,部分患者可伴有视网膜色素改变的角膜后胚胎环,及表现为宽额、上颌外突和圆形鼻尖的特殊面容。这一综合征是由于位于20p12上的Notch信号转导途径中JAG1基因突变所致^[52,53]。

Cornelia de Lange综合征

Cornelia de Lange综合征(CDLS; OMIM 122470)是一种累及多系统的显性遗传性发育障碍病,表现为生长及精神发育迟缓、上肢畸形、胃食管功能失调、多毛症、心脏及生殖泌尿系统发育畸形和独特的面容^[54-56]。眼部特征则包括上睑下垂、鼻泪管闭塞、拱形连眉、长睫毛、屈光不正,个别伴有青光眼^[57],估计患病率为1/10000。最近发现位于5p13.1上的