

兔棘阿米巴角膜炎的组织病理学研究

陈 威 孙旭光 梁庆丰 赵慧英 罗时运 王智群 李 然

The clinical and histopathologic changes of experimental *Acanthamoeba* keratitis in rabbit

Chen Wei, Sun Xuguang, Liang Qingfeng, Zhao Huiying, Luo Shiyun, Wang Zhiqun, Li Ran. Beijing Tongren Hospital, Beijing Institute of Ophthalmology, Capital University of Medical Science, Beijing 100005, China

Abstract Objective The incidence of *Acanthamoeba* keratitis is gradually increased with the application of corneal contact lens. So the treatment of *Acanthamoeba* keratitis is very important. The experimental model of *Acanthamoeba* keratitis was induced in this study to analyze the pathological and immunological response features. **Methods** *Acanthamoeba* keratitis was produced in 32 eyes from 16 New Zealand white rabbits by intrastromal injection of 0.2 mL *Acanthamoeba* suspension. The equal amount of normal salt solution was used at the same way in 4 eyes from 2 rabbits, and 4 eyes of 2 normal rabbits were as normal control. The cornea manifestation was clinically scored. Histopathological and immunology response features of the cornea were observed by HE staining and immunohistochemistry respectively under the transmission electromicroscope in 1, 3, 7, 14, 21, 28, 42, 84 days respectively following the injection. **Results** The corneal edema, corneal ulceration and lamellae necrosis were seen from 1 day through 84 days after injection. Corneal necrosis occurred inside the tissue and followed the fibroblast cell proliferation. Neutrophils infiltrated in the corneal tissue from 1 to 21 days after injection and followed macrophage infiltration thereafter. Lymphocytes infiltration was also observed during the disease course, and CD4 + /CD8 + was abnormal on day 7 and 14 after injection of 0.2 mL *Acanthamoeba*-NS suspension. The expression of MMP13 reached peak on day 14 and that of FGF2 was on day 28. **Conclusion** Injection of *Acanthamoeba* keratitis into rabbit induce the cornea lamellar necrosis at early stage and scarring later. CD4 + /CD8 +, expression of MMP13 and FGF2 present a dynamic alteration as the disease development.

Key words *Acanthamoeba* keratitis; matrix metalloproteinase; fibroblast growth factor

摘要 目的 观察兔棘阿米巴角膜炎角膜组织感染的病理变化及其特点,探讨棘阿米巴角膜炎的发病机制。方法 新西兰白兔 20 只,其中 16 只角膜基质内注射纯化培养的棘阿米巴原虫悬液建立兔棘阿米巴角膜炎模型,观察兔角膜组织的病理学及免疫学的相应变化以及与组织降解和修复相关的细胞因子基质金属蛋白酶 13 (MMP13) 及碱性成纤维细胞生长因子 2 (bFGF2) 的表达;4 只为对照。结果 兔棘阿米巴角膜炎感染,初期以中性粒细胞浸润为主,21 d 后以巨噬细胞为主,并伴有成纤维细胞的增生,7 d 和 14 d 时 CD4+、CD8+ 细胞比值异常;感染初期,组织内开始出现 MMP13 阳性表达,从 14 d 开始 MMP13 合成减少,FGF2 的表达逐渐增强,28 d 时达峰值,其后减弱。结论 兔棘阿米巴角膜炎早期的自然病程以感染性炎症为主,后期主要特征为角膜组织修复。MMP13 和 FGF2 的表达变化与临床表现有一定相关。

关键词 棘阿米巴角膜炎;基质金属蛋白酶;碱性成纤维细胞生长因子

分类号 R 772 文献标识码 A 文章编号 1003-0808(2009)01-0027-05

棘阿米巴角膜炎是自生生活棘阿米巴感染所致的严重的致盲性眼病之一。角膜轻微外伤和配戴被原虫污染的角膜接触镜是主要的高危因素^[1-3]。有效的治疗方法成为亟待解决的问题。我们通过建立兔角膜棘阿米巴感染的模型,观察感染不同时期兔角膜的组织

病理学变化,旨在探讨其发病机制,为临床治疗棘阿米巴角膜炎提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康新西兰大白兔 20 只(北京市科宇实验动物养殖中心提供),体重 2.0~2.5 kg,雌雄兼用。实验前用裂隙灯显微镜检查兔眼无眼前节病

作者单位:100005 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心 北京市眼科研究所(陈威,研究生,现在解放军空军总医院,北京 100036)

通讯作者:孙旭光 (Email:sunxuguang@yahoo.com)

变。将 20 只兔编号,用随机数字表法按不同取材时间分为 10 组,每组 2 只(4 只眼)。制作棘阿米巴角膜炎模型兔 16 只;对照组 4 只。

1.1.2 主要试剂和药物 巨噬细胞单克隆抗体 Macrophage (Anti-Rabbit) Ab-5 (Clone RAM11)、鼠抗 CD4 Ab-2(Clone 4B11)、CD8 Ab-7(Clone 1F6) 单克隆抗体(广州威正盛达公司);兔抗 FGF2 单克隆抗体(武汉博士德公司);鼠抗 MMP13 单克隆抗体、生物素化羊抗兔、羊抗鼠 IgG(北京中山生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型制作 用 1 mL 无菌注射器向 16 只兔角膜基质内注射纯化培养的棘阿米巴原虫生理盐水混悬液 0.2 mL (1×10^5 /mL),建立兔棘阿米巴角膜炎模型^[4]。2 只兔角膜基质内注射等量生理盐水作为阴性对照,2 只兔直接处死取材作为空白对照。

1.2.2 标本制备 模型建立后按照随机数字表法分别于不同时间(第 1、3、7、14、21、28、42、84 d)取 2 只兔,裂隙灯显微镜下观察角膜病变情况后,处死兔取角膜。经 10% 甲醛固定后制作石蜡切片,厚度 3 μ m;部分标本应用 OCT 包埋后采用液氮法制成冻块,制作冰冻切片,分别行常规苏木精-伊红染色及免疫组织化学染色。观察兔角膜组织的病理改变和特点。透射电镜下观察感染早期角膜组织超微结构的变化。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计学软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对所有数据资料进行 Levene 方差齐性检验,碱性成纤维细胞生长因子 2 (basic fibroblast growth factor 2, bFGF2) 及基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase 13, MMP13) 表达数据资料方差不齐,应用 Kruskal-Wallis H 检验进行总体比较,组间的多重比较采用 Nemenyi 检验。不同时

间点兔角膜组织中中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞数的总体比较采用单因素方差分析,组间的多重比较采用 SNK-q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 兔角膜棘阿米巴感染临床表现

按照 Van Klink 等^[1]和 Larkin 等^[5]的临床分级评分标准对角膜溃疡面积、基质水肿、新生血管和基质混浊进行评分,均按其占全角膜面积的百分比分为 5 级,分值 0~4 分,即:无病变为 0 分,角膜溃疡、基质水肿、新生血管面积占角膜面积的 0~25% 记 1 分,25%~50% 记 2 分,51%~75% 记 3 分,>75% 记 4 分;基质混浊评分标准:混浊区域面积占角膜面积的 0~25% 并可见瞳孔记 1 分,25%~50% 几乎看不见瞳孔记 2

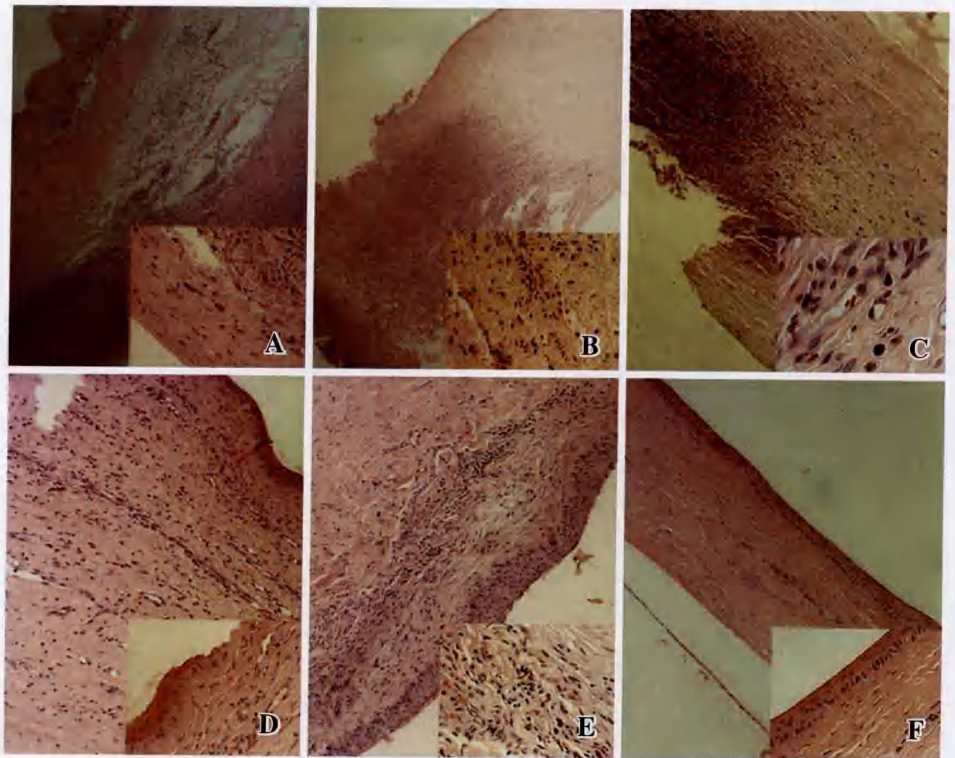


图 1 兔角膜基质内注射棘阿米巴原虫混悬液后苏木精-伊红染色 A:注射后 1 d 可见坏死组织周围有多形性白细胞浸润($\times 400$) B:注射后 3 d 可见角膜增厚和角膜组织坏死($\times 400$) C:注射后 7 d 可见角膜组织白细胞减少和大量新生血管($\times 400$) D:注射后 14 d 可见角膜上皮增生及基质内新生血管($\times 400$) E:注射后 21 d 可见角膜上皮修复($\times 400$) F:注射后 84 d 可见角膜厚度不均匀($\times 400$)

Fig.1 HE stain of rabbit model A: Corneal edema and epithelial defects were observed 24 hours after injection of *Acanthamoeba* suspension with infiltration of polymorphonuclear leukocytes inside and around the necrosed tissue ($\times 400$) B: Three days after injection, the cornea was thicker and the corneal edema and stromal opacity were severe. The cornea lamellae tissue appeared necrosis ($\times 400$) C: The amount of polymorphonuclear leukocytes was decreased in cornea 7 days after injection, the proliferation of fibroblasts and a large amount of neovascularization were observed around the ulceration ($\times 400$) D: Corneal epithelium proliferation was observed 14 days after injection. There were neovascularization in the stroma of cornea ($\times 400$) E: Cornea epithelium was recovered. Fibroblast cells were obviously proliferated ($\times 400$) F: The thickness of corneal epithelium was unanimous 84 days after injection ($\times 400$)

分,51% ~ 75% 看不见瞳孔记 3 分, >75% 看不见瞳孔、虹膜记 4 分。根据评分标准,所得各个时间点兔角膜病变临床评分见表 1。

表 1 各时间点兔棘阿米巴角膜炎临床表现评分

Table 1 The clinical score of *Acanthamoeba* keratitis in different time

Corneal manifestation	Cinical score of keratitis in different time						
	1 d	3 d	7 d	10 d	28 d	42 d	84 d
Necrosis area	0.3	0.5	1.0	1.5	0.1	0.0	0.0
Stroma edema	1.7	1.7	1.7	2.4	0.9	0.2	0.0
Stroma cloudy	1.5	1.8	1.8	2.5	1.4	1.0	0.5
Neovascularization	0.0	0.0	0.0	0.3	0.9	0.7	0.7

2.2 组织病理学改变

2.2.1 光镜下观察 建模后第 1 d,角膜水肿增厚,上皮阙如,基质水肿。胶原纤维肿胀,排列紊乱,层间间隙内可见大量核呈肾形或分叶形的中性粒细胞浸润(图 1A)。可见典型的棘阿米巴包囊,呈内外囊壁双层结构。第 3 d,角膜板层纤维大量坏死溶解,仅局部残存基质纤维残骸。病灶区内弥漫的中性多形核白细胞浸润,病灶区周边可见少量成纤维细胞增生。少量新生血管形成(图 1B)。第 7 d,角膜组织表现为成纤维细胞增生,多量新生血管长入角膜,血管腔内见大量红细胞(图 1C)。呈现以修复为主,坏死与修复并存的状态。第 14 d,角膜上皮可见大量胞核深染小而圆的淋巴细胞浸润,少见中性粒细胞。角膜板层结构紊乱,代之以增生的纤维结缔组织。可见大量新生血管,角膜呈现明显的修复状态(图 1D)。第 21 d,角膜组织呈现慢性炎症反应,上皮厚薄不一,局部基底层上皮细胞明显增生。基质层纤维排列紊乱,大量成纤维细胞增生。上皮见少量淋巴细胞浸润(图 1E)。第 42 d,角膜厚度接近正常,上皮层已基本修复完整。基底层细胞增生增高呈柱状。第 84 d,角膜厚度较均匀一致,角膜基质纤维排列规则,病灶周边可见少量新生血管,少量炎性细胞浸润(图 1F)。

注射原虫后第 1 d,角膜即出现明显的中性粒细胞浸润,第 3 d 浸润最明显,其后迅速下降,21 d 之前组织中均以中性粒细胞浸润为主,21 d 后以巨噬细胞浸润为主,中性粒细胞继续缓慢下降,84 d 接近于消失;各组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);角膜基质内注射后 24 h 内,组织中仅见少量巨噬细胞浸润,随时间延长逐渐增多,于 14 d 达到峰值(图 2),14 ~ 84 d 下降至注射初期水平;各组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.2 超微结构的观察 兔角膜组织内可见大量多形核中性粒细胞及巨噬细胞浸润,细胞核肿胀,染色质

疏松;细胞质疏松、肿胀,线粒体肿胀,线粒体基质空化,内质网基本正常。部分纤维细胞坏死,细胞质溶解,细胞浆空泡化,见大量溶酶体,线粒体变性,内质网扩张。组织内的吞噬细胞核不规则,胞浆内可见溶酶体,细胞器肿胀扩张(图 3)。

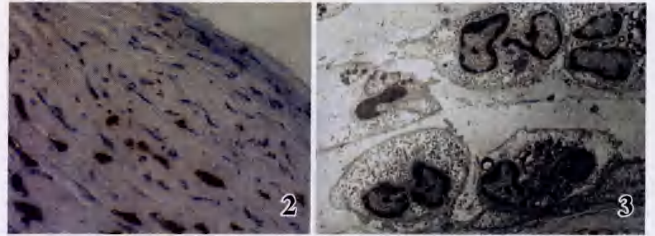


图 2 兔棘阿米巴角膜炎组织中可见巨噬细胞($\times 400$) 图 3 兔棘阿米巴角膜炎组织透射电镜检查($\times 4000$)

Fig. 2 Macrophages were observed in the cornea after injection and reaches its peak level on day 14 ($\times 400$) Fig. 3 Infiltration of polymorphonuclear leukocytes was observed after injection. Edema of mitochondrion could be seen under the transmission electron microscope ($\times 4000$)

2.3 细胞因子的表达

2.3.1 CD4+ 和 CD8+ 的变化 光镜下观察,CD4+、CD8+ 阳性细胞染成棕色,着色部位在细胞膜上。CD4+、CD8+ 的浸润量随病程呈现逐渐增加继而逐渐下降的过程,注射后不同时间角膜组织中 CD4+、CD8+ 细胞数量组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 CD8+ 及 CD4+ 细胞的数量分别于注射 7 d 及注射 14 d 后达到峰值;并且注射后 7 d 及 14 d 二者的比例异常,分别为 1:3.3 和 1:3.5;其他各时间点二者的比值基本正常。兔角膜组织中中性粒白细胞、巨噬细胞和淋巴细胞数的变化见表 2。

表 2 兔角膜组织中中性粒白细胞、巨噬细胞和淋巴细胞数的变化($\bar{x} \pm s$, 个/高倍视野)

Table 2 The number of neutrophilic granulocyte, macrophage and lymphocyte in rabbit cornea after injection of *Acanthamoeba* suspension ($\bar{x} \pm s$, cells/high field)

Time after Injection (d)	Neutrophilic granulocyte	Macrophage	CD4 +	CD8 +
1	42.37 \pm 12.32 ^{behk}	4.45 \pm 5.14 ^{behn}	11.00 \pm 8.04 ^{niq}	12.00 \pm 1.43 ^{niq}
3	46.89 \pm 9.22 ^{behk}	5.33 \pm 4.89 ^{behn}	16.25 \pm 5.90 ^{niq}	21.25 \pm 4.03 ^{niq}
7	30.39 \pm 9.33 ^{behk}	5.72 \pm 4.45 ^{behn}	18.75 \pm 9.25 ^{niq}	60.50 \pm 7.73 ⁱ
14	26.97 \pm 8.17 ^{behk}	14.20 \pm 6.29	5.75 \pm 4.57	26.50 \pm 5.67 ^{niq}
21	10.85 \pm 7.56	12.89 \pm 5.31	4.25 \pm 2.63 ^{niq}	7.00 \pm 2.16 ^{niq}
28	9.56 \pm 7.72	9.72 \pm 5.15	7.50 \pm 4.12 ^{niq}	16.00 \pm 7.37 ^{niq}
42	5.16 \pm 1.56	11.08 \pm 4.15	10.75 \pm 1.15 ^{niq}	10.75 \pm 1.14 ^{niq}
84	1.19 \pm 1.39	2.08 \pm 1.59 ^{behn}	3.75 \pm 3.59 ^{niq}	1.25 \pm 0.95 ^{niq}
F	2.508	9.560	2.654	17.360
P	0.043	0.000	0.035	0.015

^b $P < 0.05$ vs respective 21 d group, ^c $P < 0.05$ vs respective 28 d group, ^d $P < 0.05$ vs respective 42 d group, ^k $P < 0.05$ vs respective 84 d group, ⁿ $P < 0.05$ vs respective 14 d group, ^q $P < 0.05$ vs respective 7 d group, ⁱ $P < 0.05$ vs respective 3 d group (One-way ANOVA, SNK-q test)

2.3.2 兔角膜组织中 MMP13 的表达 基质内注射原虫液后 24 h,兔角膜上皮即开始出现 MMP13 的表达。之后随时间延长逐渐增强;注射后 3 d,水肿的胶原纤维间可见明显的阳性表达。注射 14 d 达峰值(图 4a)。21、28、42 d 时角膜内 MMP13 的表达相近。至注射后 84 d,表达减弱。对照组兔角膜未见 MMP13 的表达。每组切片在高倍镜下选取 4 个相邻视野在相同条件下照相,将图片采用计算机图片分析系统计算阳性染色的平均光密度值并分析。各组间平均光密度差异有统计学意义($P < 0.05$);组内两两比较,14 d 组与其他各组平均光密度值差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常兔角膜上皮和角膜基质注射了盐水的兔角膜未见 MMP13 的表达(表 3)。

表 3 棘阿米巴混悬液注射后兔角膜组织中 MMP13 和 FGF2 的表达 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 The expression of MMP13 and bFGF2 in rabbit cornea ($\bar{x} \pm s$)

Time after injection(d)	Mean OD value	
	MMP13	FGF2
1	0.143 ± 0.042 ^{beh}	0.143 ± 0.035 ^{bek}
3	0.22 ± 0.066 ^{beh}	0.248 ± 0.060 ^{bek}
7	0.238 ± 0.037 ^{beh}	0.193 ± 0.049 ^{bek}
14	0.365 ± 0.057	0.243 ± 0.056
21	0.298 ± 0.067	0.313 ± 0.019
28	0.31 ± 0.058	0.415 ± 0.039
42	0.343 ± 0.074	0.290 ± 0.065 ^{bek}
84	0.235 ± 0.019 ^{beh}	0.208 ± 0.033 ^{bek}
H	7.027	12.047
P	0.000	0.000

^b $P < 0.05$ vs respective 21 d group, ^c $P < 0.05$ vs respective 28 d group, ^d $P < 0.05$ vs respective 42 d group, ^k $P < 0.05$ vs respective 14 d group (Kruskal-Wallis H test, Nemenyi test)

2.3.3 bFGF2 的表达 基质内注射后 24 h,兔角膜上皮开始出现 bFGF2 的弱表达。注射后 3 d,角膜上皮层、水肿的胶原纤维间以及基质层坏死灶内均可见明显的 bFGF2 阳性表达。注射后 7 d,阳性表达逐渐增强,持续至第 21 d。28 d 后,角膜内 bFGF2 强阳性表达,达到整个病程的峰值(图 4b)。之后,表达开始减弱,至 84 d 降至接近 1 d 时的水平。各

组阳性染色的平均光密度值间差异有统计学意义($P < 0.05$);组内两两比较,1、3、7、42、84 d 组之间 bFGF2 的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$),14、21、28 d 组间 bFGF2 的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$),14、21、28 d 组与 1、3、7、42、84 d 各组间 bFGF2 的表达差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照兔角膜内未见明显 bFGF2 的阳性表达(表 3)。

3 讨论

棘阿米巴角膜炎是由棘阿米巴原虫感染引起的严重的致盲性角膜病,主要临床特点是眼局部剧烈疼痛和环形角膜基质炎。多由于配戴角膜接触镜引起^[5-7]。过去人们对棘阿米巴角膜炎的病理特征了解甚少,国内外鲜有文献报道。

本实验发现,兔角膜基质内注射棘阿米巴初期,首先造成角膜组织的破坏和降解,部分病例甚至发生溃疡穿孔。究其原因认为:大量活的原虫进入角膜组织,机械性地破坏角膜组织的同时吞噬角膜组织成分,角膜在病理上出现组织坏死,随后诱发组织炎症反应,白细胞趋化浸润,在清除坏死物质的同时,白细胞释放髓过氧化物酶等物质,加重组织的破坏^[8-9]。

角膜组织呈现明显炎症坏死到逐渐修复的过程,初期以中性粒细胞浸润为主,21 d 后以巨噬细胞为主,并伴有成纤维细胞的增生,之后过渡到以巨噬细胞和淋巴细胞浸润及血管增生为主要特征的角膜组织修复过程。因此认为可人为地将病程分为 2 个时期,即以急性炎症、角膜组织明显破坏为主的早期和以修复为特征的晚期,28 d 后角膜基本愈合,修复过程相应减弱,以避免过多瘢痕组织形成。虽然动物模型的建立并不能完全模拟自然感染棘阿米巴的发病过程,但以上病理变化特征可以从一定程度上提示临床上患者的病理变化特征,提示临床上棘阿米巴角膜炎的药物治疗可根据病变的不同时期采取不同的方案。在兔棘阿米巴角膜炎的病理过程中 bFGF2 与 MMP13 具有重要的作用^[10-15]。广泛深入地研究棘阿米巴角膜炎的病理过程中 bFGF2 与 MMP13 的消长及与其疾病转归之间的相互关系,将丰富和深化对棘阿米巴角膜炎发病机制的认识,为探索新的治疗手段提供理论依据。特别是糖皮质激素的使用,有待进一步尝试。

参考文献

1 van Klink F, Alizadeh H, He Y, et al. The role of contact lenses, trauma, and Langerhans cells in a Chinese hamster model of *Acanthamoeba* keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993, 34(6): 1937-1944
2 Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS. The epidemiology of

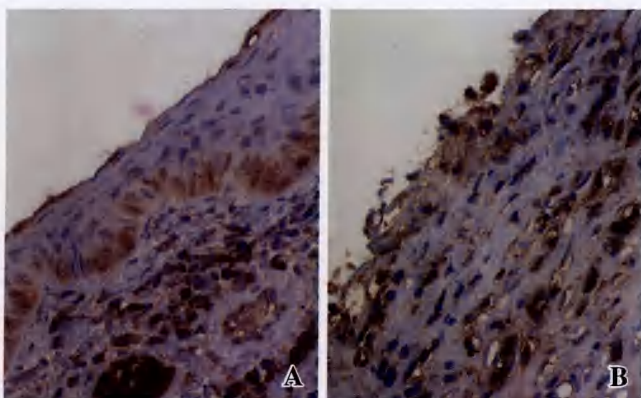


图 4 兔棘阿米巴角膜炎组织 MMP13 及 bFGF2 的表达 ($\times 400$)
Fig. 4 Immunohistochemistry stain ($\times 400$) A: Positive expression of MMP13 peaked on the 14th day after injection B: Expression of bFGF2 reached its peak on the 28th day after injection

Acanthamoeba keratitis in the United States[J]. *Am J Ophthalmol*,1989, 107(4):331-336

3 Paul R, Badenoch B. The pathogenesis of *Acanthamoeba keratitis*[J]. *Australian New Zealand J Ophthalmol*,1991,19(1):9-20

4 王莉,邓新国. 家兔棘阿米巴角膜炎模型建立的组织特征和眼部表现[J]. *眼科研究*,1998,16(4):272-274

5 Larkin DF, Easty DL. Experimental *Acanthamoeba keratitis*: II. Immunohistochemical evaluation[J]. *Br J Ophthalmol*,1991,75(7):421-424

6 Radford CF, Lehmann OJ, Dart JKG. *Acanthamoeba keratitis*: multicentre survey in England 1992-6[J]. *Br J Ophthalmol*,1998,82:1387-1392

7 Radford CF, Minassian DC, Dart JK. *Acanthamoeba keratitis* in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002,86(5):536-542

8 Tzanetou K, Miltsakakis D, Droutsas D, et al. *Acanthamoeba keratitis* and contact lens disinfecting solutions[J]. *Ophthalmologica*,2006,220(4): 238-241

9 Auran JD, Starr MB, Jakobiec FA. *Acanthamoeba keratitis*: A review of literature[J]. *Cornea*,1987,6:2-26

10 Alizadeh H, Neelam S, Niederkorn JY. Effect of immunization with the mannose-induced *Acanthamoeba* protein and *Acanthamoeba* plasminogen activator in mitigating *Acanthamoeba keratitis*[J]. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci,2007,48(12):5597-5604

11 Saarialho-Kere UK, Kovacs SO, Pentland AP, et al. Cell-matrix interactions modulate interstitial collagenase expression by human keratinocytes actively involved in wound healing[J]. *J Clin Invest*,1993, 92(6):2858-2866

12 曾军,姜德咏,朱晓华. 增生性玻璃体视网膜病变基质金属蛋白酶的定量研究[J]. *眼科学报*,2003,19(2):130-134

13 方石岗,杨继震. 基质金属蛋白酶与组织创伤修复[J]. *中华创伤杂志*,1999,15(5):395-396

14 Strain AJ, McGuinness G, Rubin JS, et al. Keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor action on DNA synthesis in rat and human hepatocytes: modulation by heparin[J]. *Exp Cell Res*,1994,210(2): 253-259

15 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry[J]. *Circ Res*, 2003,92(8):827-839

(收稿:2008-04-10 修回:2008-10-21)

(本文编辑:王璐璐)

· 病例报告 ·

牵牛花综合征一例

陈晓冬 谢伯林 曾原 龙俊飞 姜蕾 韩渊慧

牵牛花综合征为一种罕见的先天性视盘发育异常,常为单眼发病。我院诊治 1 例,报告如下。

患者,男,18 岁,因右眼视物不见 1 年于 2008 年 3 月 10 日来我院诊治。患者自幼右眼视力较差,1 年前发现右眼不能看清眼前物体,但无眼胀、眼痛、畏光、流泪等症状,未行诊治。患者为足月顺产,既往体健,否认家族史,其父母非近亲结婚。眼科检查:视力右眼手动/10 cm,左眼 1.5。右眼结膜无充血,角膜透明,前房深度可,瞳孔直径约 3 mm,对光反射灵敏,晶状体透明,玻璃体内可见少量灰白色絮状混浊,眼底视盘增大,大小约 4 PD,其正中被一白色组织充填,形状不规则,大小约 3 PD,该组织遮蔽视盘中央部的血管,周围可见视网膜隆起,视盘上可见纱膜状物遮盖。视盘周围可见 20 余根血管呈放射状分布,并有黄白色渗出灶,视网膜上可见大量色素上皮脱失及色素沉着(图 1)。左眼前节、后节均未见异常。双眼眼位及眼压未见明显异常。荧光素眼底血管造影示:10 s 视网膜动脉显影,17s 视网膜静脉层流,周边部静脉回流迟缓。右眼视盘周

围可见许多血管呈放射状分布,血管稍迂曲并呈瘤样扩张,晚期视盘呈高荧光,视盘上方可见血管扩张,荧光渗漏,晚期视盘周围可见荧光染色,除鼻上方外整个网膜可见大量点状、片状透见荧光与低荧光交替(图 2)。左眼未见明显异常。

讨论:牵牛花综合征是一种罕见的视盘先天发育异常,病因尚不清楚,可能由于胚裂上端闭合不全或中胚层发育异常引起^[1]。本病是一种视神经入口处的先天性畸形,多为单眼患病,视盘比正常增大,中部明显凹陷并呈胶质组织样外观,边缘为隆起且带有脉络膜视网膜色素改变的环围绕,从这种变异视盘中部四周发出呈放射状的血管 20~30 支,延伸到视网膜周边部,这些血管的大小和形态相似,在检眼镜下不易区分动静脉。畸形的视盘形状似牵牛花。患者的视力多在 0.2 以下,有时合并与视盘相连的非裂孔性视网膜脱离,尚未发现遗传性的病例^[2]。患者视力明显减退,可同时伴有小眼球、脉络膜缺损、斜视等,并常伴有中枢神经系统及正中颅面骨发育异常,如腭裂及唇裂等^[3]。该病目前尚无特殊治疗方法,但如出现并发症应对症治疗,以改善黄斑的功能状况,防止视力的急剧下降。

参考文献

1 杨均,雷嘉启,李美玉. 现代眼科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:519-520

2 罗成仁. 视乳头的先天异常. // 李凤鸣,主编. 中华眼科学[M]. 第 7 卷. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005:2072-2074

3 童绎. 视乳头发育先天异常. // 葛坚,主编. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:325-326

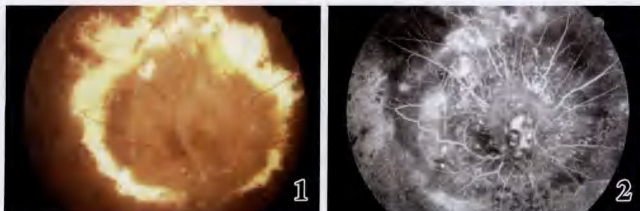


图 1 患者右眼眼底彩色照片 图 2 患者右眼荧光素眼底血管造影表现

作者单位:650032 昆明,成都军区昆明总医院眼科(陈晓冬,昆明医学院在读研究生)

通讯作者:谢伯林 (Email: Bolin_xie@tom.com)

(收稿:2008-09-29)

(本文编辑:王璐璐)