

应及炎症因子的刺激下,COX-2 表达升高,催化病理性 PGs 合成,参与炎症反应。非甾体类抗炎药物大多同时抑制 COX-1 和 COX-2 的活性,但其抗炎作用主要通过抑制 COX-2 活性实现。COX-2 抑制剂是一类新型的非甾体类药物,可选择性较高地抑制 COX-2 的活性,提高疗效,降低不良反应。

实验证实,全身给予 COX-2 抑制剂可有效抑制 CNV<sup>[4]</sup>。本研究证实各质量浓度美洛昔康球结膜下注射均可有效抑制缝线后大鼠 CNV 的形成,表现为较阴性对照组新生血管长度短、覆盖范围小、密度低。值得注意的是,第 5 天、8 天时,高质量浓度(5.0 mg/mL)美洛昔康抑制 CNV 的作用明显低于中质量浓度(1.25 mg/mL)组。推测 5.0 mg/mL 美洛昔康在角膜达到很高的质量浓度,激发角膜炎症反应加重并产生“COX-2 样酶”<sup>[5]</sup>,从而在抑制 CNV 形成的同时促进 CNV 形成。

### 3.2 COX-2 抑制剂美洛昔康对 CNV 抑制作用的作用机制

VEGF 被认为是眼部最重要的新生血管刺激因子<sup>[6]</sup>。血管生成素家族 Ang 是继 VEGF 之后一类特异性作用于血管内皮细胞的促血管形成的因子,血管生成素家族有 4 个成员,分别为 Ang-1、Ang-2、Ang-3 及 Ang-4。Ang-2 在成年机体呈诱导性表达,与局部新生血管的形成关系密切。随着对 Ang-2 在新生血管形成过程中重要始动作用的深入认识,Ang-2 在 CNV 形成过程中的作用也逐渐被认识。

目前,COX-2 抑制剂对 CNV 抑制作用的机制尚不完全清楚。研究表明,COX-2 抑制剂抑制肿瘤组织中新生血管形成的作用可部分地通过下调促新生血管形成因子的表达而实现<sup>[6-7]</sup>,COX-2 抑制剂对鼠视网膜

COX-2 及 VEGF 表达均有明显的抑制作用<sup>[7-8]</sup>。本研究表明,阴性对照组 Ang-2 和 VEGF mRNA 的表达量均明显高于其余各组,提示美洛昔康可能通过降低重要的促 CNV 形成的因子 Ang-2 和 VEGF 的转录水平而抑制 CNV 的形成。

激素可有效地抑制 CNV,但长期应用可继发青光眼、白内障、感染等不良反应。非甾体类抗炎药的不良反应主要为局部刺激感、眼发红、结膜充血等;目前尚未见 COX-2 抑制剂眼部不良反应的报道。

### 参考文献

- Oh JY, Kim MK, Shin MS, et al. The anti-inflammatory effect of subconjunctival bevacizumab on chemically burned rat corneas[J]. *Curr Eye Res*, 2009, 34(2): 85-91
- Castro MR, Lutz D, Edelman JL. Effect of COX inhibitors on VEGF-induced retinal vascular leakage and experimental corneal and choroidal neovascularization[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(2): 275-278
- Seo K, Choi J, Park M, et al. Angiogenesis effects of nerve growth factor (NGF) on rat corneas[J]. *J Vet Sci*, 2001, 2(2): 125-130
- Leathy KM, Ormberg RL, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo[J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 625-631
- Simmons DL, Botting RM, Robertson M, et al. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid anti-inflammatory drugs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 3275-3280
- 胡文静,周善璧. 血管内皮生长因子及其受体通道与角膜新生血管的关系研究进展[J]. *眼科研究*, 2008, 26: 949-951
- Masferrer JL, Leathy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 1306-1311
- Ayalasomayajula SP, Kompella UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 458: 283-289

(收稿:2008-09-15 修回:2009-05-28)

(本文编辑:王莉红)

### · 病例报告 ·

## Leber 先天性黑矇长期误诊为弱视一例

余新平 许梅萍

Leber 先天性黑矇为一种重要的致盲性先天性视网膜疾病,全球新生儿发病率约为 2~3/100 000,占遗传性视网膜疾病的 5% 以上,在全球范围内为盲校儿童盲原因的 20%<sup>[1]</sup>。该病具有特殊的眼部表现,视功能预后不良,漏诊或误诊后易当作一般的弱视进行治疗,增加患儿痛苦和家庭压力。目前国内文献报道较少<sup>[2-3]</sup>,我们近期诊治 1 例,现报告如下。

患儿,女,6 岁,因发现双眼视物不清、眼球不能固视 5 年余于 2007 年 3 月于我院就诊。患儿出生后不久即出现眼球不能固视,双眼左右摆动,在患儿生长过程中发现其视物不清,尤其夜视力更差。追问病史,患儿平时视物时喜揉搓双眼。眼部检查:视力右眼 0.04,左眼 0.04,双眼无明显偏斜,眼球钟摆样震颤,双眼角膜、晶状体透明,瞳孔 5 mm × 5 mm,对光反应迟钝,眼底检查视盘边界清、淡红,视网膜血管走行正常,黄斑区中心凹反光弥散,未见明显色素改变;周边视网膜略呈青灰色,未见明显色素改变和骨细胞样堆积。全身无明显异常。1% 阿托品

作者单位:325000 温州医学院附属眼视光医院

通讯作者:余新平 (Email:yu-xinping@163.com)

眼膏睫状肌麻痹后检影:右眼 +5.5/-0.75 × 175° = 0.1,左眼 +3.5/-1.25 × 5° = 0.1;全视网膜电图(ERG)示:标准5项反应记录不到。临床诊断:Leber先天性黑矇。治疗:解释、配镜、随诊。

讨论:Leber先天性黑矇最早为德国眼科医师 Theodor Leber 于 1869 年报道,该病虽少见,但为重要的青少年视网膜疾病<sup>[1]</sup>。其临床表现为幼年即存在的严重视力障碍,视觉障碍性眼球震颤(搜寻样眼球震颤),瞳孔对光反应迟钝,可伴有眼底色素改变、黄斑病变、黄斑缺损、视盘水肿及视网膜血管扭曲等;也有少数病例眼底无明显变化。可伴有高度远视或高度近视,部分病例伴发白内障、上睑下垂或斜视;明显降低或测不到的 ERG 为该病早期诊断的前提。多为常染色体隐性遗传<sup>[1,4]</sup>。临床上易和锥-杆型锥细胞营养不良混淆,后者发病年龄较晚,多在青少年时期发病,一般不伴眼球震颤,ERG 很少同时出现明暗反应的“熄灭”型 b 波,可鉴别。诊断时也需要与先天性静止型夜盲鉴别,后者虽然同样伴有出生早期的视力低下、视觉障碍性眼球震颤、杆细胞 ERG 低下,但其锥细胞的 ERG 反应多正常。本例患儿即通过临床表现和 ERG 确立诊断。

Leber 先天性黑矇视力预后不佳,随病程进展可能出现眼底改变甚至黄斑萎缩,多数患者视力保持稳定,部分患者视力降低,少数患者视力轻微提高<sup>[1]</sup>。Heher 等<sup>[5]</sup> 22 例 Leber 先天性黑矇患者随诊 1~14 年(平均 5 年),其中 17 例视力稳定,4 例视力恶化,1 例提高;Fulton 等<sup>[6]</sup> 对 14 例患者随诊 2~15 年(平均 4 年),7 例患者视力稳定,4 例降低,3 例轻度提高;Brecelj 等<sup>[7]</sup> 对 9 例患儿随诊 1~5 年(平均 2 年)的视觉诱发电位变化,5 例患儿保持稳定,1 例降低,3 例提高。90 例患者中 75% 患者视力保持稳定,15% 患者进一步恶化和 10% 的患者视力有所改善<sup>[1]</sup>。研究认为不同基因突变的患儿视力预后有所不同,Koenekoop 等<sup>[8]</sup> 报道 1 例 CRX 基因突变的患儿随诊 12 年中视力、视野和锥细胞 ERG b 波幅度均有所改善。

研究 Leber 先天性黑矇的基因基础为探索人眼和视网膜的分子发育生物学提供了契机,国外对 Leber 先天性黑矇的分子学研究较深入、广泛。Leber 先天性黑矇为多基因病变,目前已发现 7 个突变基因。这 7 个突变基因分别为 GUCY2D、RPE65、CRX、AIPL1、RPGRIPI、CRB1 和 TULP1,另有 3 个遗传位点分别位于 6q11、14q24 和 1p34<sup>[1,4]</sup>。一项研究发现 100 例自发的 Leber 先天性黑矇患者中 6% 为 GUCY2D 基因突变,3% 为 RPE65 基因突变,2% 为 CRX 基因突变,8% 为 AIPL1 基因突变,另 81% 患者未发现以上突变基因。另有研究发现约 20% 的 Leber 先天性黑矇患者为 GUCY2D 基因突变;而另一研究发现其病例中约 16% 患者为 RPE65 基因突变。因此,不同人群 Leber 先天性黑矇患者的主要突变基因可能有所不同,但以上 4 个突变基因可能是目前 Leber 先天性黑矇患者中最为多见的致

病基因<sup>[1]</sup>。虽然以上已知的 7 个基因编码视网膜和色素上皮细胞不同功能的蛋白,但不同突变基因所致的表型基本相同,存在重叠现象。不同基因型的 Leber 先天性黑矇患者的视网膜组织变化可能不同。OCT 研究发现 RPE65 基因突变的 Leber 先天性黑矇患者虽然其视功能严重障碍,但其视网膜仍保持层状结构和能测量到的外核层;而 CRB1 基因突变的患儿,OCT 发现其视网膜发育不良<sup>[9]</sup>。

目前已成功建立了 GUCY2D、RPE65、CRX 基因突变或基因敲除的动物模型,进行 Leber 先天性黑矇治疗的相关探索研究<sup>[1]</sup>。对 Leber 先天性黑矇治疗的研究主要集中于视网膜细胞或干细胞移植、药物治疗和基因治疗,已有通过基因治疗使 RPE65 基因突变的 Leber 先天性黑矇犬的视功能保持稳定的报道<sup>[11]</sup>,但其应用到临床尚需进一步研究。目前,对 Leber 先天性黑矇患者无特异性治疗方法,报道予低剂量的维生素 A 口服可能有一定的延缓视功能恶化的作用,但尚无确切的临床依据<sup>[1]</sup>。临床对这些确诊患儿,可减少不必要的弱视治疗和其他干预。本例患儿就诊我院前已在在外院进行了 1 年余的弱视治疗,因视功能一直无进展,家长感压力较大,患儿也情绪敏感。因此,提高对该病的认识和早期诊断能力,对这些患儿有现实的临床意义。

参考文献

- 1 Koenekoop R K. An overview of Leber congenital amaurosis; A model to understand human retinal development [J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(4): 379 - 398
- 2 李刚,颜少明,卢成戎. Leber 先天性黑矇一例[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2005, 13(3): 141 - 142
- 3 曾凌华,冯巧云,吴英岚. Leber 先天性黑矇的临床观察与微量元素、铜分析[J]. *中华眼科杂志*, 1990, 26(1): 26
- 4 Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis; an update [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2003, 7(1): 13 - 22
- 5 Heher KL, Traboulsi EI, Maumenee IH. The natural history of Lebers congenital amaurosis [J]. *Ophthalmology*, 1992, 99(3): 241 - 245
- 6 Fulton AB, Hansen RM, Mayer DL. Vision in Leber congenital amaurosis [J]. *Arch Ophthalmol* 1996, 114(5): 698 - 703
- 7 Brecelj J, Stirn-Kranjc B. ERG and VEP follow-up study in children with Lebers congenital amaurosis [J]. *Eye*, 1999, 13(1): 47 - 54
- 8 Koenekoop RK, Loyer M, Dembinska O, et al. Visual improvement in Leber congenital amaurosis and the CRX genotype [J]. *Ophthalmic Genet*, 2002, 23(1): 49 - 59
- 9 Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations; prerequisite for human gene therapy success [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 6177 - 6182
- 10 Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness [J]. *Nature Genet*, 2001, 28(1): 92 - 95

(收稿:2009-03-10)

(本文编辑:尹卫靖)