

# NF- $\kappa$ B 抑制剂 PDTC 抑制鼠眼滤过术后瘢痕化的研究

李肖春 马建民 王宁利

## The prevention effect of pyrrolidine dithiocarbamate against scarring of filtering bleb in rats

Li Xiaochun, Ma Jianmin, Wang Ningli. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

**Abstract Objective** Pyrrolidine dithio-carbamate (PDTC), a NF- $\kappa$ B inhibitor, was confirmed to be a inhibitor of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and can induce apoptosis and suppress the secretion of inflammatory factors. Our previous study has demonstrated its inhibiting effect on Tenon's capsule fibroblasts (TCFS) in SD rats. The purpose of this study was to evaluate the effect of PDTC on the prevention of filtering bleb scarring after anti-glaucoma surgery. **Methods** Filtration surgery was performed on both eyes of twenty-four female SD rats and divided into three groups, including negative control group, PDTC group and mitomycin C (MMC) group. 1mol/L PDTC and 0.4 mg/mL MMC was topically utilized for 5 minutes during the operations in the latter two groups respectively. The postoperative bleb appearance and complications were clinically observed in everyday. The other 9 SD rats were used for the monocular filtration surgery and grouped according to mentioned above. The SD rats were killed and the operative eyes were enucleated for HE staining on day 7 after surgery. **Results** Bleb survival was (13.16  $\pm$  2.588) days in PDTC group and (13.75  $\pm$  2.352) days in MMC group, showing a longer survival time than control group (10.06  $\pm$  1.806) days ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in survival time of filtering bleb between PDTC group and MMC group ( $P = 0.442$ ). Postoperative blebs of PDTC group were pallor on the first few days. New vessels grow toward filtering bleb on day 4-7 after surgery in PDTC group and day 3-5 in MMC group. Cornea opacity was observed in three eyes in MMC group and one eye in PDTC group. Pathological morphology examination demonstrated that more fibroblasts and collagen fibers were seen in control group compared with PDTC group and MMC group on day 7 after surgery. **Conclusion** PDTC has a good effectiveness in preventing filtering bleb scarring formation and decreasing complications, showing a similar outcome to MMC. Therefore, PDTC could be a new anti-scar drug in ophthalmology.

**Key words** NF- $\kappa$ B inhibitor; pyrrolidine dithiocarbamate; filtering bleb

**摘要 目的** 探讨 NF- $\kappa$ B 抑制剂四氢化吡咯二硫代氨基甲酸酯 (PDTC) 在大鼠滤过性手术中抗瘢痕化的作用。**方法** 将 24 只 SD 大鼠随机分为阴性对照组、PDTC 组、丝裂霉素 C (MMC) 组 3 组, 双眼均行手术。术后每日观察滤过泡形态及并发症, 记录滤过泡存活时间。另取 9 只 SD 大鼠, 每组 3 只, 单眼手术, 7 d 后处死, 观察滤过泡组织病理学改变。**结果** 滤过泡存活时间, PDTC 组为 (13.16  $\pm$  2.588) d, MMC 组为 (13.75  $\pm$  2.352) d, 阴性对照组为 (10.06  $\pm$  1.806) d, 前 2 组与阴性对照组相比差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。术后角膜混浊, MMC 组 3 眼, PDTC 组 1 眼。病理切片显示术后 7 d, 对照组见较多纤维母细胞及胶原组织。**结论** PDTC 抗瘢痕作用与 MMC 类似, 无明显不良反应, 有望成为青光眼术中抗瘢痕增生的辅助用药。

**关键词** PDTC; 滤过泡; 瘢痕化

**分类号** R 775 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)10-0858-05

滤过泡瘢痕化是青光眼滤过手术失败的重要原

因之一, 临床上常用丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 等抗代谢药物抑制滤过泡瘢痕形成, 但常有并发症出现<sup>[1-3]</sup>。寻找一种高效、低毒的抗瘢痕药物仍是目前研究的重点。四氢化吡咯二硫代氨基甲酸酯 (pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC) 是 NF- $\kappa$ B 的特异性受体阻断

作者单位: 100730 北京, 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 (李肖春, 硕士研究生, 现在台州医院路桥院区眼科 318050)

通讯作者: 王宁利 (Email: wningli@vip.163.com)

剂,研究认为 PDTC 可抑制多种细胞增生,促进细胞凋亡,抑制炎症因子的分泌<sup>[4-8]</sup>,在增生性视网膜病变、肿瘤等疾病的治疗中起着一定的作用<sup>[9-13]</sup>。本研究将 PDTC 应用于 SD 大鼠青光眼滤过手术中,并与 MMC 相对照,研究其抗瘢痕化的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 300~350 g 健康成年雌性 SD 大鼠 33 只(首都医科大学动物中心提供)。正式实验前常规饲养 1 周。标准动物饲养房,标准清洁级环境(温度为 18~25℃,湿度为 40%,光照与黑暗时间各为 12 h)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** PDTC(美国 Sigma 公司), MMC(日本 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. Fuji Plant), 29 G-胰岛素注射针(美国 BD 公司);Tonolab 眼压计(芬兰 Tiolat Oy 公司),PC1048 解剖显微镜数码相机(日本 Canon 公司),DM 4000 B 荧光显微镜、DFC 300 FX 荧光显微镜照相系统及 Qwin V3 软件系统、MZ95 解剖显微镜(德国 Leica 公司)。

### 1.2 动物模型的制作

10%的水合氯醛按 0.36 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠。用自制开睑器撑开眼睑,暴露手术区球结膜。0.25%氯霉素滴眼液冲洗 Tenon 囊,常规消毒术眼。手术方式参见文献[14]的方法,略加改动。在鼠眼颞侧或颞上方,避开肌肉和血管,在角膜缘后 2.5~3.0 mm 剪开球结膜,轻轻将球结膜向前分离,直达球结膜在角巩膜缘附着处略前(用药组将蘸了药物的小棉片置于结膜瓣下,5 min 后取出棉片,并用生理盐水冲洗结膜囊)。29 G 胰岛素注射针(针头弯折)在角膜巩膜缘血管弓上方斜穿入前房,并用针尖扩大入口至 1.5 mm 左右,退出 29 G 针;自角膜巩膜缘血管弓下方再次斜穿入前房并扩大开口。用眼科显微剪剪去两入口间的区域,面积约 1.0 mm × 1.5 mm,并将相应切口处虹膜根部剪除,擦净手术野的血迹。铺平结膜瓣,用 10-0 尼龙线连续缝合球结膜组织,手术后术眼涂红霉素眼膏。手术及术后滤过泡的观察均在 MZ95 解剖显微镜下进行。实验采用盲法,手术及术后观察由 2 人分别完成,即 1 人负责完成手术,另 1 人负责术后观察。

### 1.3 实验分组

采用随机数字表法进行随机分组,将大鼠按术中给药情况分为 3 组:阴性对照组术中不给药;PDTC 组术中给予 1 mol/L 的 PDTC 5 min;MMC 组术中给予 0.4 mg/mL 的 MMC 5 min。

### 1.4 PDTC 对术后大鼠滤过泡形态及维持时间的影响

取 SD 大鼠 24 只,每组 8 只,双眼手术。术后每日在解剖显微镜下观察滤过泡形态(范围、血管情况及色泽等)及并发症(前房及角膜反应等),并做记录,直至滤过泡消失,记录每个滤过泡维持的时间。第 1、3、7、14 天手术解剖显微镜下照相记录滤过泡形态。

### 1.5 PDTC 作用后大鼠滤过泡区的组织病理学改变

通过 1.4 发现阴性对照组术后第 7 天滤过泡逐渐消失,滤过泡维持时间在 7~13 d,取 SD 大鼠 9 只,每组 3 只,单眼手术。于术后第 7 天处死大鼠,在结膜滤过泡对应处结膜上用丝线缝合 1 针作为标记,在近穹隆部环形剪开球结膜,摘除结膜组织和眼球,用无菌生理盐水将眼球表面的血迹冲洗干净后置于 4% 多聚甲醛中固定,行石蜡切片,苏木精-伊红染色,观察滤过泡处组织结构的变化及睫状体、角膜、视网膜、巩膜、前房、玻璃体腔等相应结构的改变。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件对实验结果进行统计学分析。术后滤过泡的生存时间用  $\bar{x} \pm s$  表示,资料数据经 Levene 检验。3 个组术后滤过泡的生存时间的比较采用单因素方差分析,组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 滤过泡维持时间

各组滤过泡平均存活时间见表 1,结果显示 3 组滤过泡平均存活时间不同,差异有统计学意义( $F = 11.999, P < 0.01$ )。阴性对照组与 PDTC 组( $P < 0.01$ ),阴性对照组与 MMC 组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ );PDTC 组与 MMC 组间差异无统计学意义( $P = 0.442$ )。阴性对照组滤过泡维持时间在 7~13 d,PDTC 组 9~17 d,MMC 组 9~18 d。

表 1 各组滤过泡平均存活时间( $\bar{x} \pm s, d$ )  
Table 1 Bleb survival in different group( $\bar{x} \pm s, d$ )

Group	N	Survival time
Negative Control	16	10.06 ± 1.806
PDTC	16	13.16 ± 2.588 <sup>c</sup>
MMC	16	13.75 ± 2.352 <sup>c</sup>
F		11.999
P		0.01

<sup>c</sup> $P < 0.01$  vs negative control group (One-way ANOVA, LSD-*t* test)

### 2.2 滤过泡形态

术后第 1 天,各组滤过泡均弥漫隆起,隆起范围大于 1/4 周。阴性对照组滤过泡明显充血水肿;PDTC 组大部分滤过泡苍白无血管,水肿较轻;MMC 组 16 只

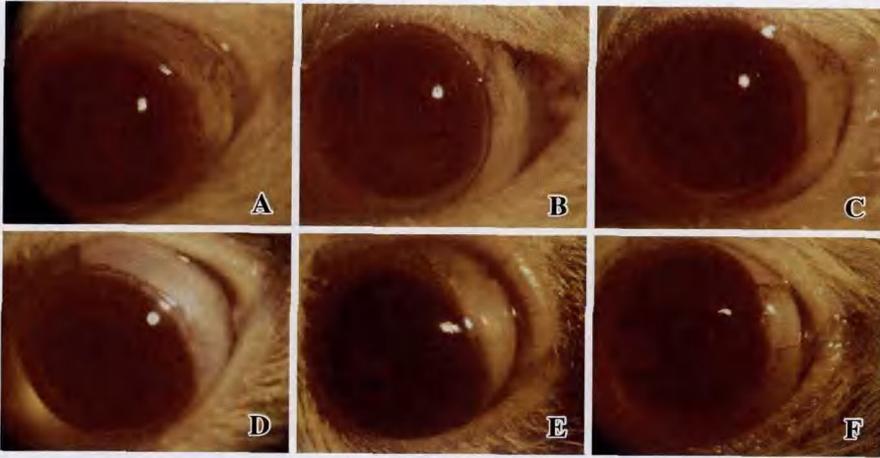


图1 各组大鼠不同时间点滤过泡形态 A:对照组3 d B:PDTC组3 d C:MMC组3 d D:对照组14 d E:PDTC组14 d F:MMC组14 d

Fig. 1 Postoperative bleb appearance of each group on day 3, 14 after surgeries A: control group 3 days B: PDTC group 3 days C: MMC group 3 days D: control group 14 days E: PDTC group 14 days F: MMC group 14 days

眼中有7只眼为苍白无血管的滤过泡,另9只眼滤过泡充血水肿。术后第3天各组滤过泡水肿均减轻。阴性对照组滤过泡范围缩小,部分可出现局限隆起,滤过泡表面血管开始增生,充血较第1天明显;PDTC组滤过泡区仍苍白,少数滤过泡周围血管开始增生;MMC组仍充血弥散,部分滤过泡表面少量血管爬行。术后第7天,阴性对照组滤过泡隆起不明显,在滤过口处可

见小范围隆起;PDTC组滤过泡或弥散或局限隆起,滤过泡表面血管存在,有1例滤过泡中央仍苍白,周围少量血管增生,隆起明显;MMC组中有2例滤过泡区苍白,扁平弥散隆起,其余滤过泡或弥散或局限隆起,各组滤过泡均存在。术后第14天,阴性对照组滤过泡均已消失,滤过泡区组织与正常结膜组织相同;PDTC组有7例滤过泡仍存在;MMC组有9例滤过泡仍存在(图1)。PDTC组在术后4~7d滤过泡周围血管开始逐渐增生;MMC组术后3~5d增生的血管长满滤过泡表面并在3d、4d后消失;对照组则在术后3d、4d时血管开始增生,滤过泡充血明显。MMC组有2例在术后6d、7d时滤过泡由充血转为苍白。

2.3 组织病理学改变

术后第7天,正常对照组可见纤维母细胞出现,其周围可见胶原纤维沉积,MMC组及PDTC组亦可见少量纤维母细胞出现,但其周围胶原组织疏松。MMC组和PDTC组的睫状体、角膜、视网膜、巩膜、前房、玻璃体腔等结构均未见明显异常(图2)。

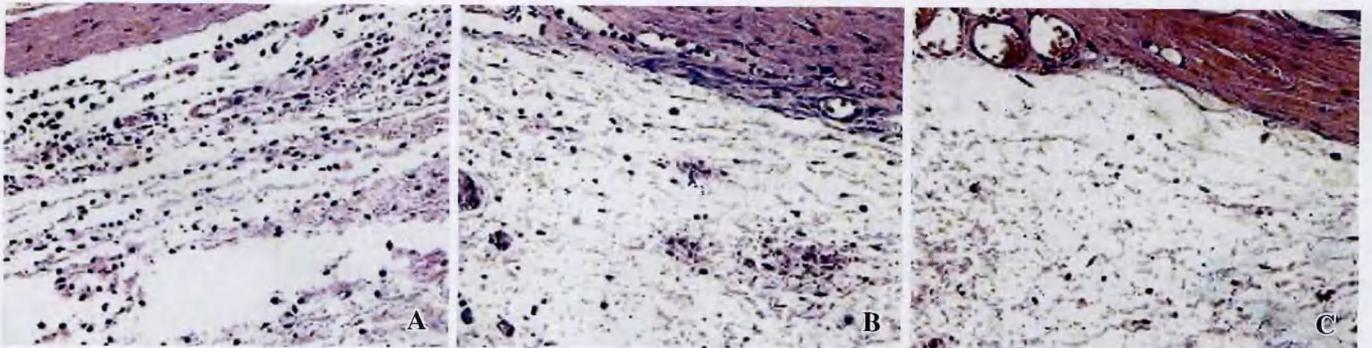


图2 各组术后第7天滤过泡区组织病理学改变 对照眼成纤维细胞和胶原纤维多于PDTC组和MMC组(HE×200) A:对照组 B:PDTC组 C:MMC组

Fig. 2 Pathological morphology showed that more fibroblasts and collagen fibers were seen in control group than in PDTC group and MMC group on day 7 after surgery (HE × 200) A: negative control group B: PDTC group C: MMC group

2.4 并发症

实验中,少数术眼术后第1天前房内可有少量积血,术后2d、3d后自行吸收。MMC组有1例术后1d即出现角膜中央混浊,2例在术后第3天、4天出现浅前房伴角膜混浊;PDTC组有1例在术后第3天出现浅前房伴角膜混浊。MMC组术后第6天、7天,有2只眼的滤过泡由充血转为苍白,并持续低眼压。组织病理学

结果未见PDTC及MMC对周围组织的药物毒性作用。

3 讨论

3.1 动物模型的选取

目前,在青光眼抗滤过泡瘢痕化的研究中,绝大多数研究以兔作为结膜滤过泡模型的实验动物,少数采用猴,偶尔选用猫、狗等作为动物模型。由于上述动物

存在价格偏高、来源困难以及抗体、基因组序列认知程度不同等问题,导致其在实际应用中受到限制。近几年,陆续出现了以鼠作为滤过泡模型的相关研究。目前鼠类的青光眼滤过模型制作主要有以下几种方式:(1)穿刺法:Sheridan 等<sup>[15]</sup>用 Lewis 大鼠,Mietz 等<sup>[16]</sup>用 C57B1/6 小鼠作为实验动物,均用该法制作动物模型,但该法滤过口相对较小,滤过泡维持时间较短。(2)插管法:Sherwood 等<sup>[17]</sup>用 29 G 针头穿刺入前房后将 30 G 的硅管经穿刺通道入前房,房水经硅管引流至结膜下。(3)改良法:马建民等<sup>[14]</sup>将一定区域 1.0 mm × 1.5 mm 的角膜巩膜缘处组织全层剪除,并将相应切口处周边虹膜根部剪除制作滤过模型。经过预实验分析利弊之后我们选用了现在的手术方式。本实验的手术方式基本参照马建民等<sup>[14]</sup>的手术模型,但维持时间较文献报道略短,考虑和滤过口的大小、选用 SD 大鼠的年龄及术者的手术技巧等多方面因素有关。本实验手术由一个人完成,各组间由手术技巧带来的影响相对较小,观测指标具有可比性。总的来说,本研究认为鼠类作为青光眼滤过手术的动物模型是较为理想的,手术方式也较为简单。

### 3.2 PDTC 在青光眼滤过术中的抗瘢痕作用

PDTC 是一种金属螯合剂,临床上用于治疗金属中毒,是 NF- $\kappa$ B 的特异性受体阻断剂。已有研究表明,PDTC 可抑制成纤维细胞、上皮细胞、肿瘤细胞等多种细胞的增生、促进细胞的凋亡,并可抑制细胞分泌 IL-6、IL-8、GM-CSF、VEGF 等炎症因子及增生细胞核抗原的表达<sup>[4-8]</sup>,并证实 PDTC 在增生性视网膜病变、肿瘤等疾病的治疗中起着一定的作用<sup>[9-13]</sup>。我们曾研究了 PDTC 对体外培养的 SD 大鼠的 Tenon's 囊成纤维细胞(Tenon's capsule fibroblasts, TCFS)增生的影响,证实 PDTC 可以抑制 TCFS 的增生,并对其凋亡产生一定的影响<sup>[18]</sup>。本研究将 PDTC 应用于大鼠滤过手术中,观察其是否能延缓滤过泡瘢痕化的进程。目前在体实验证实:PDTC 可以明显抑制滤过泡的瘢痕化。滤过泡存活时间,PDTC 组及 MMC 组较阴性对照组长,但 PDTC 和 MMC 2 组间差异无统计学意义。从形态学上观察,PDTC 的抗炎作用较 MMC 明显。同时,本研究观察了术后第 7 天不同组滤过泡的组织病理学改变,亦证实 PDTC 组、MMC 组纤维母细胞较正常对照组明显减少,且术后滤过泡区胶原形成较晚。

### 3.3 PDTC 的不良反应

实验中 MMC 组术后第 6 天、7 天,2 只眼的滤过泡由充血转为苍白,考虑为 MMC 的不良反应引起。MMC 组有 3 例出现了角膜毒性,中央区角膜混浊。分

别在术后第 1、3、4 天出现。临床上角膜毒性多出现于 5-FU 的应用后,MMC 少见,考虑术后结膜下与前房直接沟通,虽已用生理盐水冲洗,但残留的部分药物仍可能直接渗入前房增加了对角膜的毒性作用。另一方面,其中 2 例术后出现明显浅前房,考虑可能与滤过泡滤过功能过强、房水外流过度,从而使角膜和晶状体等贴附进而损伤角膜内皮有关。PDTC 组有 1 例术后第 3 天出现浅前房伴角膜混浊,较 MMC 组少。形态学的观察及组织病理学的相关研究未发现其他明显的药物不良反应。但由于 NF- $\kappa$ B 分布较广,在睫状体、视网膜等都有分布,虽然目前的研究尚未发现有明显的不良反应,但如何能更加特异性地阻断滤过泡区 NF- $\kappa$ B 的作用仍需要更进一步的深入研究,来预防 PDTC 可能引起的不良反应。

本研究结果提示,PDTC 可以起到抗瘢痕化的作用,从而延长滤过泡的存活时间。其作用与 MMC 相似,且未见明显的不良反应。因此本研究认为术中应用 PDTC 延缓青光眼滤过泡瘢痕化不失为一种可行的抗瘢痕途径。但其作用机制及相关并发症尚需进一步的研究。

### 参考文献

- Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, et al. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116: 185 - 190
- Lim LA, Chindasub P, Kitnarong N. The surgical outcome of primary trabeculectomy with mitomycin C and A fornix-based conjunctival flap technique in Thailand[J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91: 1551 - 1557
- Al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, et al. Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery[J]. *Ophthalmology*, 1998, 105: 1915 - 1920
- Kitamei H, Iwabuchi K, Namba K, et al. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) with an inhibitor of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB), pyrrolidine dithiocarbamate[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79: 1193 - 1201
- Wu WS, Xu ZX, Walter N. Hittelman promyelocytic leukemia protein sensitizes tumor necrosis factor-induced apoptosis by inhibiting the NF-kB survival pathway[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 12294 - 12304
- Liu SF, Ye XB, Malik AB, et al. Inhibition of NF-kB activation by pyrrolidine dithiocarbamate prevents in vivo expression of proinflammatory genes[J]. *Circulation*, 1999, 100: 1330 - 1337
- Mohan RR, Mohan RR, Kim WJ. Modulation of TNF- $\alpha$  induced apoptosis in corneal fibroblasts by transcription factor NF-kB [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41: 1327 - 1336
- 莫宾,刘武,焦剑.核因子  $\kappa$ B 对大鼠视网膜血小板源性生长因子调控的研究[J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43: 49 - 54
- Yoshida A, Yoshida S, Ishibashi T, et al. Suppression of retinal neovascularization by the NF-kB inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40: 1624 - 1629
- Morais C, Pat B, Go be G, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate exerts anti-proliferative and pro-apoptotic effects in renal cell carcinoma cell lines [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 3377 - 3388
- Daniel KG, Chen D, Orlu S, et al. Cloroquinol and pyrrolidine dithiocarbamate complex with copper to form proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7: R897 - 908

12 Hellmuth M, Wetzler C, Nold M, et al. Expression of interleukin-8, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor DLD-1 colon carcinoma cells exposed to PDT [J]. *Carcino Genesis*, 2002, 23: 1273 - 1279

13 Fujioka S, Schmidt C, Scwabas GM, et al. Stabilization of p53 is a novel mechanism for proapoptotic function of NF-κB [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 27549 - 27559

14 马建民, 赵家良, 张文宝, 等. 应用滤过性手术在大鼠眼上建立结膜滤过泡瘢痕化模型的研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42: 980 - 984

15 Sheridan CM, Unger WG, Ayliffe W, et al. Macrophages during fibrosis following scleral fistulising surgery in a rat [J]. *Curr Eye Res*, 1996, 15: 559 - 568

16 Mietz H, Chevez-Barrios P, Lieberman NW. A mouse model to study the wound healing response following filtration surgery [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998, 236: 467 - 475

17 Sherwood MB, Esson DW, Neelakantan A, et al. A new model of glaucoma filtering surgery in the rat [J]. *J Glaucoma*, 2004, 13: 407 - 412

18 李肖春, 马建民, 王宁利. PDT 对大鼠 Tenon's 囊成纤维细胞增生及凋亡的影响 [J]. *眼科研究*, 2008, 26: 417 - 420

(收稿: 2008-12-27 修回: 2009-08-25)

(本文编辑: 王莉红)

· 病例报告 ·

### 先天性黄斑缺损一例

赵全生 刘真 曹井昌

先天性黄斑缺损是指黄斑区视网膜和脉络膜的先天性发育异常,常单眼发病,偶有双眼者,病因不明。临床较少见,近期我们遇到 1 例,现报告如下。

患儿,男,6 岁,自幼右眼视力不佳,为矫正视力来诊。患儿系足月顺产,即往身体健康,无阳性家族史。父母非近亲结婚,母亲孕期有无感染病史不详。全身一般情况好,发育正常,无指(趾)畸形。眼科检查:视力右眼数指/15 cm,左眼 0.4。给予 1% 阿托品眼膏散瞳后行检影验光,右眼 +0.5 DS - 1.25 DC × 10° 为不能矫正;左眼 +1.00 DS + 1.25 DC × 80° = 1.0。33 cm 照影:右眼外斜 15°,不能固视,眼球各方向运动不受限,双眼睑结膜正常,角膜透明,大小正常,前房深度正常,虹膜纹理清晰,瞳孔直径约 3 mm,对光反射正常,双侧等大、等圆,双眼晶状体透明,玻璃体无混浊。眼底检查:右视盘边界清晰,色红,视网膜血管形态及走行正常,黄斑区见一约 4 PD 的视网膜脉络膜缺损,呈横椭圆形,边界清晰,缺损区内可见大量色素斑块及粗大的脉络膜血管;左视盘边界清晰,色红,视网膜血管走行正常,黄斑中心反射可见(图 1);行 OCT 检查见黄斑中心无视网膜反射,周围视网膜组织变薄(图 2)。诊断:右眼先天性黄斑缺损;右眼废用性外斜;左眼屈光不正。

讨论:先天性黄斑缺损的病因尚无定论,有学者认为与遗传及宫内感染密切相关<sup>[1]</sup>。从遗传角度分析,多数先天性黄斑缺损属于常染色体显性遗传,少数为常染色体隐性遗传

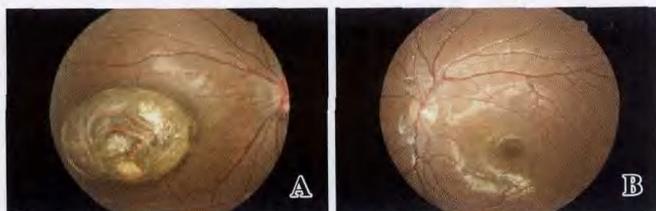


图 1 患者双眼眼底像 A:右眼底黄斑区见一约 4 PD 的视网膜脉络膜缺损,内可见大量色素斑块及粗大的脉络膜血管 B:左侧正常

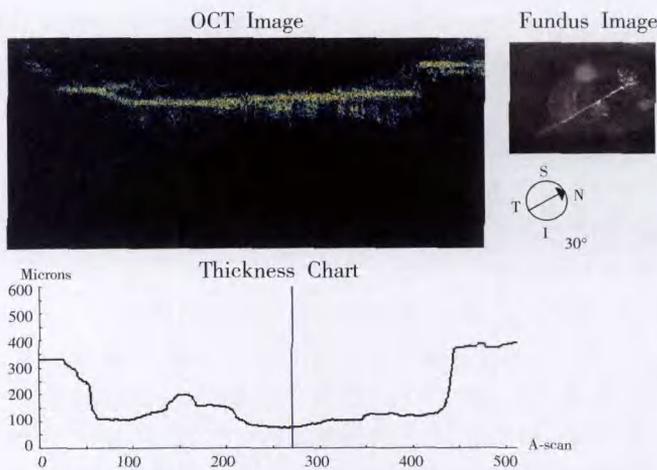


图 2 患者右眼 OCT 像

传,并可伴有手指(趾)畸形。本例患者家族中无类似眼病史,无手指(趾)畸形,可排除遗传因素,推测可能与宫内感染有关。

宫内感染学说认为:胚胎时神经上皮和中胚叶的结构发育异常可发生黄斑缺损,或宫内时期脉络膜炎症所致及组织破坏性改变所致的黄斑缺损,不属于先天异常,而是先天性病理改变,但二者眼底表现很难区别<sup>[2]</sup>。

根据临床眼底表现,黄斑缺损分为 3 种类型:(1)色素型:多见,在黄斑缺损区及边缘有大量色素,浓淡不一,浓密处色素堆积,稀薄处可透见巩膜,缺损区内脉络膜毛细血管缺损,但可见迂曲的脉络膜大血管,表面视网膜血管走行正常。(2)无色素型:缺损区内色素稀少,仅在缺损处的边缘可见色素沉着,巩膜明显暴露。视网膜血管至缺损处突然中止,不进入缺损区。(3)黄斑缺损合并血管异常型:少见,脉络膜血管与视网膜血管异常吻合或向前伸至玻璃体或晶状体。根据本病例黄斑区色素的表现,应为色素型。

黄斑缺损的视力均很差,若缺损区域小,有的患者可保持有用视力,但无论何种原因所致的黄斑先天性异常,目前仍无有效治疗方法,若有旁中心注视者可进行屈光矫正及弱视治疗。

作者单位:272500 山东省汶上县中医院眼科(赵全生、曹井昌);  
250021 济南,山东省立医院眼科(刘真)  
通讯作者:赵全生 (Email: zhaquansheng3016@126.com)