

视黄酸在早期形觉剥夺性近视豚鼠后巩膜中的变化

赵小云 黄悦 赵少贞

Changes of retinoic acid level in guinea pig sclera of early form deprivation myopia

Zhao Xiaoyun, Huang Yue, Zhao Shaozhen. Tianjin Medical University Eye Center, Tianjin 300070, China

Abstract Objective Researches showed that retinoic acid may be a signal molecular in the regulation of ocular axial length. Sclera is a target tissue of the pathogenesis of form deprivation myopia. Recently, guinea pigs are used to the study of the pathogenesis of form deprivation myopia. However, seldom studies are found in the change of retinoic acid level in the sclera of guinea pigs. This study was designed to investigate the role of retinoic acid of early form deprivation myopia in guinea pigs sclera. **Methods** Monocular form deprivation models were established in 24 3-week-old guinea pigs by occluding the left eyes with facemask and randomly divided into form deprivation 15 days group and 24 days group. Other 6 normal guinea pigs were used as control group. The fellow eyes were used as internal control. Refraction was measured before and after experiment by using retinoscopy. Eyeballs were extracted immediately at the corresponding time points and ocular axial length was measured with outside micrometer. The level of retinoic acid in scleral samples was detected by high performance liquid chromatography. The use of animal followed the Regulations for the Administration of Affairs Concerning Experimental Animals by the State Science and Technology Commission. **Results** Refractive diptor reduced by -3.14 ± 1.50 D in experimental eyes after form deprivation, showing statistically differences among before and various time points after form deprivation ($F = 23.053, P = 0.000$), and no significant difference was seen in reduce of refractive diptor in fellow eyes after form deprivation (-1.24 ± 1.99 D) ($F = 1.506, P = 0.240$). The axial length was considerably increased in form deprivation eyes after experiment ($F = 14.551, P = 0.000$) but no evident change in fellow eyes ($F = 3.612, P = 0.060$). The diopter and ocular axial length was significantly different between form deprivation eyes and fellow eyes ($P > 0.05$). The expression of retinoic acid in sclera of form deprivation eyes was higher than fellow eyes in both form deprivation 15 days and 24 days ($P < 0.01$). There was no significant difference in the level of retinoic acid between form deprivation 15 days and 24 days ($P > 0.05$). **Conclusion** Form deprivation myopia can be induced in 15 days after monocular occlusion. Retinoic acid levels in guinea pig sclera increased significantly during early form deprivation.

Key words form deprivation myopia; retinoic acid; sclera; high performance liquid chromatography

摘要 目的 检测豚鼠早期形觉剥夺性近视(FDM)眼巩膜中视黄酸(RA)的水平,探讨RA在FDM眼后极部巩膜中的作用。**方法** 3周龄三色豚鼠30只随机分组,正常对照组6只,形觉剥夺15d组和形觉剥夺24d组各12只,左眼用气球头套分别遮盖15d和24d,右眼为自身对照。实验前后均测量屈光度,实验结束后摘除眼球,测量眼轴长,应用高效液相色谱法(HPLC)测定后极部巩膜RA含量。**结果** 形觉剥夺15d组、形觉剥夺24d组动物实验眼诱导明显的相对近视,且与正常组比较差异有统计学意义($F = 23.053, P < 0.05$)。形觉剥夺15d组、形觉剥夺24d组实验眼眼轴均长于自身对照眼($P < 0.05$)。形觉剥夺15d组、形觉剥夺24d组实验眼巩膜中RA水平较自身对照眼均明显升高($P < 0.01$),但形觉剥夺15d组、形觉剥夺24d组间比较差异无统计学意义($P = 0.857$)。**结论** 形觉剥夺可诱导近视,且近视程度在早期随时间递增,形觉剥夺眼眼轴增长。豚鼠早期形觉剥夺眼后极部巩膜RA含量增多,但在15~24d时段内差异无统计学意义。

关键词 形觉剥夺性近视; 视黄酸; 巩膜; 高效液相色谱法

分类号 R 778.1 文献标识码 A 文章编号 1003-0808(2009)12-1115-05

形觉剥夺性近视(form deprivation myopia, FDM)可引起眼轴增长从而形成近视^[1]。视黄酸(retinoic acid, RA)可能是调节FDM眼球伸长的信号分子,视觉

环境的改变可影响视网膜、脉络膜和巩膜中RA水平的变化^[2-3]。巩膜在调节眼轴长度过程中起着重要作用。哺乳动物豚鼠是近几年近视研究的常用模型之一,但早期FDM豚鼠巩膜组织的RA含量变化国内外未见报道。本实验拟对豚鼠进行单眼形觉剥夺并观察

其早期屈光状态的改变,同时采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定后极部巩膜内源性 RA 含量的早期变化。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 主要试剂及仪器 外径千分尺(量程 0~25 mm, 沈阳市第三量具厂);高效液相色谱仪(日本岛津公司);RA 标准液(美国 Sigma 公司)。

1.1.2 实验动物及分组 选用 3 周龄英国种短毛三色豚鼠 30 只(中国医学科学院放射研究所动物中心提供),清洁级,雌雄兼用,体重 120~200 g,排除任何眼部异常。自然昼夜周期饲养,室温 24~28℃,食水自取。采用随机数字表法将动物分为 3 组,正常组 6 只,形觉剥夺 15 d 组和形觉剥夺 24 d 组各 12 只,左眼为实验眼,右眼为自身对照眼。正常组用 10% 水合氯醛过度麻醉处死,形觉剥夺组采用 6 号同色气球(河北雄县乳胶厂)于豚鼠口鼻、双耳及非实验眼处开窗制成大小合适的头套,以遮盖实验眼,颈部以胶带固定防止脱落,至 15 d 和 24 d 后 10% 水合氯醛过度麻醉处死。实验过程中动物的使用遵循《实验动物管理条例》。

1.2 方 法

1.2.1 屈光度的测量 各组动物实验前后均行屈光度测量,在安静状态下于结膜囊内点 1% 复方托吡吡胺滴眼液 3 次,每次间隔 5 min,30 min 后于暗室内行视网膜检影。动物头部位置固定,工作距离为 0.50 m,检影屈光度以 0.25 D 为间隔,散光以半量计入球镜。

1.2.2 眼轴的测量 动物均于测量后以 10% 水合氯醛 0.03 mL/kg 过度麻醉致死,于暗室内红光下迅速摘除双侧眼球,用外径千分尺测量其前后径,精确至 0.01 mm,每只眼测量 3 次,取平均值。

1.2.3 标本的取材 冰台上无菌操作,于锯齿缘处对半切开眼球,去除眼前段组织和玻璃体,用 8 mm 角膜钻取后极部眼组织块(位于后极部巩膜梳的鼻侧,且与巩膜梳相切),置于 4℃ PBS 液中,手术显微镜下快速剥离视网膜、脉络膜,将外包金属铝箔纸的巩膜组织置于灭菌冻存管中,标号后快速放入液氮,冷冻后移入 -80℃ 冰箱中储存待用。

1.2.4 HPLC 测定豚鼠后极部巩膜中 RA 的质量浓度 高效液相色谱仪(LC-10ATVP 输液泵、LC-10ATVP 紫外可变波长检测器等)、KromasilC18 色谱分析柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.015 mol/L 醋酸铵水溶液:甲醇 = 20:80;流速 1.0 mL/min;检测波长 350 nm。暗室内红光下,用精密电子秤先称存放标本

的冻存管质量,然后取出组织,再称出管加铝箔纸的质量,二者相减即得样品湿重。每 4 个标本作为 1 个样品,剪碎后加入少许乙腈(色谱纯)充分匀浆,后继续加 0.2 mL 乙腈,置于旋涡混合器上混匀提取后,13 000 r/min 离心 5 min,取上清液,氮气吹干,将残留物用 100 μL 流动相复溶,进样 20 μL,各样品均测量 4 次。分别配制质量浓度为 10、20、50、100、200 ng/mL 的 RA 标准液,各取 20 μL 进样,每个标准重复测定 3 次,取平均值,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得到线性方程。参照标准品的峰形及出峰时间确定所测样品的出峰位置,根据峰面积,由计算机的色谱工作站计算出样品中 RA 的质量浓度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行统计学处理,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行正态分布及 Levene 方差齐性检验。经检验所有数据均呈正态分布且方差齐。左右眼间屈光度和眼轴长度的比较采用配对 *t* 检验。3 个组间屈光度、眼轴长度变化的比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 屈光度变化

实验干预前,各组间及左右眼间的屈光度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。实验前豚鼠的屈光度为(+2.19 ± 1.58)D,形觉剥夺 15 d 组遮盖眼远视屈光度数下降(-3.65 ± 1.43)D,对侧眼远视屈光度数下降(-1.24 ± 1.99)D,遮盖眼屈光度数下降值明显大于对侧对照眼,差异有统计学意义($t = -4.176, P = 0.002$)。形觉剥夺 24 d 组遮盖眼远视屈光度数下降(-5.24 ± 1.27)D,对侧眼远视屈光度数下降(-1.25 ± 1.57)D,遮盖眼屈光度数下降值明显大于对侧对照眼,差异有统计学意义($t = -8.940, P < 0.05$)。3 个组实验眼的屈光度比较差异有统计学意义($F = 23.053, P < 0.01$),其中正常组与形觉剥夺 15 d 组、正常组与形觉剥夺 24 d 组屈光度的比较差异均有统计学意义($P = 0.000$),形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组屈光度的比较差异无统计学意义($P = 0.026$)(表 1,2)。

2.2 眼轴变化

3 周豚鼠左右眼眼轴长度比较差异无统计学意义($t = 0.112, P = 0.915$),持续单眼遮盖后双眼眼轴增长不均衡,形觉剥夺 15 d 组实验后双眼差异有统计学意义($t = 8.509, P < 0.05$);形觉剥夺 24 d 组实验后双眼

差异有统计学意义 ($t = 8.051, P < 0.05$)。3 个组实验眼的眼轴长度比较差异有统计学意义 ($F = 14.551, P < 0.01$), 其中正常组与形觉剥夺 15 d 组、正常组与形觉剥夺 24 d 组眼轴长度的比较差异均有统计学意义 ($P = 0.000$), 形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组眼轴长度的比较差异无统计学意义 ($P = 0.041$) (表 1, 2)。

表 1 不同组左右眼间屈光度和眼轴长度的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of refractive status and axial length of both eyes ($\bar{x} \pm s$)

Group	Refraction (D)					Axial length in Post-exp (mm)			
	Pre-exp		P	Post-exp		P	Left	Right	P
	Left	Right		Left	Right				
Normal	2.38 ± 1.83	2.40 ± 1.38	0.957	—	—	—	7.63 ± 0.24	7.63 ± 0.21	0.915
FD 15 d	2.07 ± 1.78	2.04 ± 2.08	0.939	1.57 ± 1.65	0.80 ± 2.27	0.002	8.04 ± 0.23	7.81 ± 0.24	0.000
FD 24 d	2.10 ± 1.29	2.36 ± 1.28	0.263	-3.14 ± 1.50	1.11 ± 1.60	0.000	8.24 ± 0.21	7.91 ± 0.22	0.000

FD: form deprivation (Paired *t* test)

表 2 形觉剥夺组与对照组实验后屈光度及眼轴长度的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of refractive status and axial length of both eyes ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Refraction (D)		Axial length (mm)	
		Left	Right	Left	Right
Normal	6	2.38 ± 1.83	2.40 ± 1.38	7.63 ± 0.24	7.63 ± 0.21
FD 15 d	12	-1.57 ± 1.65 ^c	0.80 ± 2.27	8.04 ± 0.23 ^c	7.81 ± 0.24
FD 24 d	12	-3.14 ± 1.50 ^{ce}	1.11 ± 1.60	8.24 ± 0.21 ^{ce}	7.91 ± 0.22
F		23.053	1.506	14.551	3.122
P		0.000	0.240	0.000	0.060

^c $P < 0.01$ vs respective normal group, ^e $P < 0.05$ vs respective FD 15 d group (One-way ANOVA, LSD-*t* test)

FD: form deprivation

2.3 RA 质量浓度的变化

由图 1 标准曲线可见, RA 质量浓度在 10 ~ 200 $\mu\text{g/L}$ 范围内有良好的线性关系 ($r = 0.9917$)。所得 RA 质量浓度经检验均呈正态分布且方差齐; 正常眼巩膜中存在 RA (图 2), 为 $(0.0262 \pm 0.0014) \mu\text{g/g}$ 湿重; 形觉剥夺 15 d 组和形觉剥夺 24 d 组实验眼巩膜中 RA 水平均明显升高,

与自身对照眼相比差异均有统计学意义 ($t = 31.180, t = 19.347, P < 0.01$)。正常组、形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组 RA 在巩膜中的质量分数总体比较差异有统计学意义 ($F = 138.235, P < 0.01$), 形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组的实验眼间 RA 在巩膜中的质量分数比较差异无统计学意义 ($t = 0.182, P = 0.857$), 形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组分别与正常组相比,

差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 3)。正常组、形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组的对侧眼 RA 在巩膜中质量分数的总体比较差异有统计学意义 ($F = 25.306, P < 0.01$)。形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组与正常组相比差异均有统计学意义 ($P = 0.000, P = 0.000$), RA 在巩膜中的质量分数形觉剥夺 15 d 组与形觉剥夺 24 d 组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.075$)。

3 讨论

豚鼠属于哺乳纲动物, 眼球结构与人类相似, 研究表明其具有较好的视力^[4]。由于豚鼠具有性情温和、易于检查和饲养、发育快等优点, 近年来逐渐应用于近视眼的研究中。豚鼠生后即睁眼, 呈远视状态。研究显示^[5], 在其出生后 3 周内远视度数下降明显, 即正视化过程相对较快, 之后直至 11 周远视度数继续下降, 但速度变缓; 并且, 相对于 5 个月龄的体成熟期, 3 周龄尚属幼年期, 对实验干预反应仍较为明显, 国内其他研究者曾在 75 d 诱导出 -9.26 D ^[6] 和 -10.9 D ^[7] 的相对近视。因此, 为尽量减少正视化过程对诱导的相对近视的影响, 本实验采用 3 周龄豚鼠, 并借鉴 Lü 等^[7] 研究中配戴头套的方法对其进行单眼遮盖, 同时结合后极部巩膜内源性 RA 质量浓度的变化探讨 RA 在哺乳动物近视眼早期的作用。

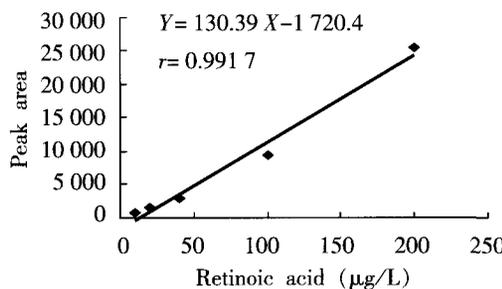


图 1 RA 标准曲线

Fig. 1 Standard curve of retinoic acid

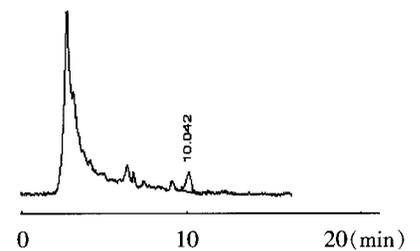


图 2 巩膜组织中的 RA 色谱图

Fig. 2 Chromatogram of retinoic acid in sclera

本实验中, 干预前各组豚鼠屈光度差异无统计学意义, 约呈 $+2.19 \text{ D}$ 的远视, 单眼形觉剥夺 15 d 组和 24 d 组实验眼分别形成了 -3.65 D 和 -5.24 D 的相对近视, 2 组实验眼和对侧眼眼轴分别相差 0.23 mm 和 0.33 mm 。与 Howlett 等^[8] 及高岩等^[9] 对幼年豚鼠进行连续 2 周的形觉剥夺, 可诱导出 $-3 \sim -4 \text{ D}$ 近视的结果相近, 且同时可看出屈光度的变化趋势及眼轴

表 3 形觉剥夺眼实验后巩膜中 RA 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)
 Table 3 Retinoic acid level in sclera of the early form deprivation myopia ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Retinoic acid level ($\mu\text{g/g}$ wet wt)		t	P
		Exp (L)	Fellow (R)		
Normal	6	0.026 2 \pm 0.001 4	0.026 2 \pm 0.001 4		
FD 15 d	12	0.035 1 \pm 0.001 7 ^{ac}	0.022 7 \pm 0.001 3 ^{ac}	31.180	<0.001
FD 24 d	12	0.035 0 \pm 0.001 5 ^c	0.023 7 \pm 0.000 9 ^c	19.347	<0.001
F		138.285	25.306		
P		0.000	0.000		

^a $P > 0.05$ vs respective FD 24 d value, ^c $P < 0.01$ vs respective normal value (One-way ANOVA, Dunnett *t* test, Paired *t* test)

FD: form deprivation

长度差别的变化。对于 FDM 的自身对照眼是向近视还是远视方向发展,各研究者得出的结论不同。本实验中,对侧眼的远视度数有所下降,分析可能是由于早期单眼遮盖未能影响到幼年豚鼠的正视化过程所致。本实验中早期形觉剥夺有效诱导出了豚鼠的相对近视,证明用气球制成头套诱导 FDM 的方法具有一定的可行性。预实验中曾分别尝试用缝合眼睑和胶圈粘合橡胶片制成眼罩等方法,与气球头套相比,发现前者均有损伤动物眼的情况发生(缝线损伤眼睑及粘合剂损伤眼球),且缝线和眼罩脱落频繁,严重影响实验进行。而后者动物配合度高,无实验眼损伤情况发生,头套几乎无脱落。故本研究认为,气球头套方法由于其易行性、无创性及能够节约样本数量等优点,可作为一种形觉剥夺的有效方法,辅助实验性近视的研究。

RA 是眼球发育中的重要信号转导分子,在脊椎动物的眼球发育中具有重要的作用,其对视网膜的形成、巩膜的发育和特定类型细胞(如光感受器细胞、无长突细胞)的分化和成熟具有重要影响^[10]。近年来研究表明,RA 可能作为一种信号因子在视觉环境改变所致的屈光状态改变中起作用。McFadden 等^[11]首次研究了 RA 在哺乳类动物豚鼠眼球发育模型中的作用,发现视网膜 RA 的质量浓度在 FDM 眼球生长加速时增加,眼球生长受抑制时降低,脉络膜/巩膜混合物的 RA 变化与视网膜的 RA 变化一致。本实验中,2 个形觉剥夺组的实验眼巩膜中的 RA 质量浓度均较对侧眼和正常眼显著增高,达 0.035 $\mu\text{g/g}$ 湿重,为 McFadden 等^[11]研究中所测脉络膜/巩膜混合物中 RA 质量浓度的 1/20 左右,这同时也证实了脉络膜可合成和分泌大量的 RA,且远高于巩膜的 RA 质量浓度的说法。

本实验测得的形觉剥夺 24 d 组巩膜 RA 水平较 15 d 组并无显著提高,而 2 组实验眼屈光度和眼轴变化已经有了显著差异,此结果似乎更支持 RA 的改变

是源于眼球生长的变化,而它本身并不是引起眼球生长加快而导致的近视分子信号。造成此现象的可能原因是形觉剥夺早期,视网膜、脉络膜 RA 含量增高,信号传至巩膜细胞的细胞核,使其核受体的表达上调,即 RA 含量达到一定水平后,巩膜启动了下一步的信号传导通路继续对巩膜细胞及细胞外基质起作用,所以 RA 自身水平在剥夺的 15 ~ 24 d 变化并不明显,此推论有待在研究细胞内通路的后续实验中证实。

动物实验结果均显示,视网膜 RA 含量在能使眼球生长速度加快的视觉条件(遮盖或戴负透镜)中升高,反之亦然^[11-13]。然而在鸡的研究中发现,脉络膜和巩膜中 RA 水平在单眼遮盖后急剧下降,去遮盖后明显升高,且二者变化方向一致^[2,13]。相反的是,在豚鼠^[11]脉络膜/巩膜混合物和幼年猴^[14]的脉络膜中,RA 的变化与视网膜 RA 的变化是一致的。本实验中豚鼠后极部巩膜 RA 变化趋势同以上哺乳动物一致,这表明 RA 作为视觉信号在哺乳动物眼内与鸡眼内视网膜-脉络膜-巩膜中的传导过程可能是不同的,但机制尚未明确。这也表明了哺乳动物用作研究人近视模型的必要性,而且鸡与哺乳动物的巩膜结构有所差异(鸡的巩膜分为软骨层和纤维层,哺乳动物只有纤维层),因此把非哺乳动物的研究结论用于推测人等哺乳动物的近视机制是不科学的。

参考文献

- 1 Wesel TN, Raviola E. Myopia and eye enlargement after fusion neonatal lid in monkeys [J]. *Nature*, 1977, 266: 66 - 68
- 2 Mertz JR, Wallman J. Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth [J]. *Exp Eye Res*, 2000, 70: 519 - 527
- 3 Seko Y, Shimokawa H, Tokoro T. In vivo and in vitro association of retinoic acid with form deprivation myopia in the chick [J]. *Exp Eye Res*, 1996, 63: 443 - 452
- 4 史剑波, 徐锦堂, 夏潮涌, 等. 豚鼠视网膜正常结构的定量研究 [J]. *眼科研究*, 1999, 17(2): 98 - 100
- 5 王瑞卿, 赵海岚, 胡娱新, 等. 正常幼年豚鼠视觉发育的正视化过程 [J]. *吉林大学学报*, 2008, 34: 19 - 23
- 6 胡文政, 褚仁远, 张利能. 豚鼠实验性近视眼巩膜的羟脯氨酸含量的改变 [J]. *眼视光学杂志*, 2001, 3(2): 103
- 7 Lú F, Zhou XT, Zhao HL, et al. Axial myopia induced by a monocularly-deprived facemask in guinea pigs: A non-invasive and effective model [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82: 628 - 636
- 8 Howlett MC, McFadden SA. A fast and effective mammalian model to study the visual regulation of eye growth [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43: 2928
- 9 高岩, 崔冬梅, 吴开力, 等. 形觉剥夺性近视豚鼠巩膜形态学观察 [J]. *眼科研究*, 2006, 24(3): 244 - 247
- 10 Hyat GA, Dowling JE. Retinoic acid, a key molecular for eye and photo receptor development [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38: 1471 - 1475
- 11 McFadden SA, Howlett MH, Mertz JR. Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye [J]. *Vision Res*, 2004, 44: 643 - 653
- 12 Seko Y, Shimizu M, Tokoro T. Retinoic acid increases in the retina of the chick with form deprivation myopia [J]. *Ophthalmic Res*, 1998, 30: 361 - 367
- 13 许军, 赵江月, 王洪学, 等. 形觉剥夺下雏鸡视网膜、脉络膜和巩膜中全反视黄酸含量的变化 [J]. *国际眼科杂志*, 2007, 7(3): 677 - 681

14 Troilo D, Nickla DL, Mertz JR. Change in the synthesis rates of ocular retinoic acid and scleral glycosaminoglycan during experimentally altered eye growth in marmosets [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(5): 1768 - 1777

(收稿:2009-02-12 修回:2009-10-12)

(本文编辑:尹卫靖)

· 临床经验 ·

分离性垂直斜视合并分离性水平斜视的临床观察

郝 瑞 赵堪兴 王嘉星 陈 霞 郭 新 张 伟 朱丽娜

分离性斜视时,当注视眼发生变化,其斜视角也发生改变,其中分离性垂直斜视(dissociated vertical deviation, DVD)是指双眼交替遮盖时,遮盖眼呈上斜状态,而分离性水平斜视(dissociated horizontal deviation, DHD)主要是外展分离运动,被分离眼有间歇性的外转和上转,双眼呈不对称性,有时仅表现为单眼。现将我们治疗的 8 例 DVD 合并 DHD 患者的情况报告如下。

1 资料与方法

本组 DVD 合并 DHD 患者 8 例,其中男 5 例,女 3 例;年龄 1 个月~20 岁。手术前详细询问病史,进行全身常规体格检查。用国际标准视力表检查视力,检影验光检查患者的屈光状态及矫正视力。手术前后均用角膜映光法加遮盖法、遮盖加三棱镜中和法测量 33 cm 及 5 m 斜视角,同视机检查双眼单视功能、AC/A 值,用 Titmus 立体视图谱检查立体视锐度,用 Bagolini 线状镜检查双眼视功能。同时观察眼球运动情况,排除眼外肌功能异常。术前术后用同视机融合画片检查融合功能。

2 结果

8 例 DVD 合并 DHD 患者,对于水平分离明显且频繁者先矫正水平斜视,行外直肌后徙 7~8 mm,必要时同时行内直肌缩短术,下斜肌功能过强者行下斜肌离断手术, DVD 明显者可行上直肌后徙术。术中根据眼外肌之间的相互作用,判断术后眼位的矫正情况。8 例患者术后眼位均较术前有不同程度的改善(表 1)。

观点一致,支持双眼皮质下中枢控制的假设,这个中枢控制垂直的聚合与离散运动,其交替性与间歇性兴奋是 DVD 的原因,但垂直分离异常兴奋的原因仍不明确。其主要的临床表现为双眼交替遮盖时遮盖眼均呈上斜状态,双眼视功能不佳,近半数患者无同时视;常合并隐性眼球震颤,有时隐性眼球震颤可能是 DVD 的唯一表现;可以合并上转肌、下转肌麻痹或功能过强,特别下斜肌或上斜肌过强。当用中性滤光片检查时,出现特异性的眼球运动,即 Bielschowsky 征阳性。

DHD 临床较为少见,其主要临床特点:(1)间歇性非对称性或单眼外斜视。(2)斜视度数不固定。(3)常伴 DVD。(4)伴有 Bielschowsky 现象。(5)伴隐性眼球震颤。(6)眼球运动无异常,有时伴下斜肌功能亢进。(7)几乎无双眼单视功能及立体视功能,可能有弱视。(8)治疗效果不确切。DHD 不同于一般的间歇性外斜视,在检查中用交替遮盖检查的斜视度较患者自发的或在遮盖下的斜视度小,表现为注视眼在用三棱镜底向内企图中和外斜眼斜视度时,注视眼可能内转,表明外斜视可能是完全单侧的^[1]。有 Bielschowsky 现象:用中性滤光片置于注视眼前,分离的外转眼回到原位甚至内转位。DVD 与下斜肌功能过强应当注意鉴别诊断,前者被遮盖眼不论是内转位还是在正位和外转位均呈上斜状态,而后者则是在内转位时眼位高, Bielschowsky 现象有助于鉴别诊断^[2]。

对于 DVD 的治疗, Esswein^[3] 提出上直肌超常量后徙效果肯定。Wilson 等^[4]报道 DHD 治疗应首选外直肌后徙术,后徙量为 4~8 mm。对于 DVD 伴 DHD 病例,本研究根据双眼运动情况选择不同量的上直肌后徙与(或)外直肌后徙术,先矫正斜视度较明显的水平斜视,如伴有斜肌亢进,先进行斜肌手术,根据手术情况及 DVD 情况选择上下直肌手术。

参考文献

- Wilson ME, McClatchey SK. Dissociated horizontal deviation [J]. J Pediatr Ophthalmol Strabism, 1991, 28: 90
- 李凤鸣. 中华眼科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 27 - 34
- Esswein MB. Comparison of surgical methods in the treatment of dissociated vertical deviation [J]. Am J Ophthalmol, 1992, 113: 287
- Wilson ME, Hutchinson AK. Outcomes from surgical treatment for dissociated horizontal deviation [J]. J AAPOS, 2000, 4: 94 - 101

表 1 8 例 DVD 合并 DHD 患者术前检查、手术方式及术后情况

序号	年龄	诊断	眼球运动	术前三棱镜度	手术方式(mm)	术后三棱镜度
1	5岁	DVD OD DHD	RIO++ LIO+	-30/-35 R/L20	双眼外徙8 mm,左内徙3 mm,右下斜断	+8/+8 R/L3
2	20岁	DVD OU DHD	RIO+ LIO+	-40/-30 L/R16 R/L14	左外徙8 mm,右外徙5 mm,双下斜断	+2/+6
3	9岁	DVD OD DHD	RIO+ LIO+	-15/-30 L/R3 R/L8	左外徙7 mm	+2/-2
4	3岁	DVD OU DHD	LIR-	-16/-18 L/R20 R/L7	左外徙7 mm,左上徙7 mm	-2/-2
5	1个月	DVD OU DHD	RSR+ RIR-	-25/-25 L/R14 R/L8	左外徙8 mm,双上徙5 mm	
6	1个月	DVD OU DHD		-100/-80 L/R10 R/L6	右外徙7.5 mm,内徙4 mm 左外徙8.5 mm,左上徙6	+4/-6 L/R12
7	1岁	DVD OS DHD	RIO++	-20/-18 L/R18	右外徙8 mm,左下斜断	R/L2
8	10个月	DVD OU DHD	LSR+ RSO++ LIR-	-25/-35 L/R16	右外徙7 mm,左上徙4.5 mm	+4, L/R2

RIO:右下斜肌 LIO:左下斜肌 LIR:左下直肌 RSR:右上直肌 RIR:右下直肌
LSR:左上直肌 RSO:左上斜肌

3 讨论

DVD 的病因与其表现均不能用通常的原理解释,与一般斜视的神经支配法相矛盾。近年来的研究与 Bielschowsky 早年的

(收稿:2009-04-24)

(本文编辑:尹卫靖)