

全色盲遗传学研究进展

梁小芳 综述 睢瑞芳 董方田 审校

【摘要】 全色盲是一种常染色体隐性遗传视锥细胞功能障碍疾病,主要表现为畏光、眼球震颤、视力下降和色觉异常。目前共发现 5 个全色盲致病基因,分别是环核苷酸门控通道 $\alpha 3$ (CNGA3)、CNGB3、鸟嘌呤结合蛋白 α 转导活性肽 2 (GNAT2)、磷酸二酯酶 6C (PDE6C) 和 PDE6H,这些基因在光传导通路中发挥重要作用,可导致全色盲的发生。部分全色盲动物模型通过基因治疗在一定程度上恢复了视功能。就全色盲的临床特点及遗传学研究,包括全色盲致病基因功能概况及基因突变、全色盲的动物模型和基因治疗进行综述。

【关键词】 全色盲; 突变; 动物模型; 基因治疗

Advances in genetic study of achromatopsia Liang Xiaofang, Sui Ruifang, Dong Fangtian. Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Dong Fangtian, Email: d_fangtian@sina.com

【Abstract】 Achromatopsia is a kind of autosomal recessive cone disorder. It occurs with nystagmus, photophobia, inability of color discrimination and severely reduced visual acuity. Five pathogenic genes had been reported to be associated with achromatopsia: cyclic nucleotide-gated (CNG) A3, CNGB3, guanine nucleotide binding protein alpha transduction active peptide 2 (GNAT2), phosphodiesterase (PDE) 6C and PDE6H. They are crucial for cone phototransduction. Mutations of these genes can induce achromatopsia. Gene therapy, which can recover partial visual function, has been successfully used for the treatment of achromatopsia in animal model. Clinical features, pathogenic genes functions and mutations, the animal models and gene therapy of achromatopsia were reviewed.

【Key words】 Achromatopsia; Mutation; Disease models, animal; Gene therapy

全色盲是一种罕见的视锥细胞功能障碍疾病,国外报道患病率为 1/30 000^[1]。全色盲是一种常染色体隐性遗传疾病,包括完全型全色盲和不完全型全色盲 2 种类型,其临床特征包括自幼视力低下、畏光、眼球震颤、色觉完全或部分丧失。目前已发现 5 个全色盲相关致病基因,这些基因在光传导通路中发挥重要作用。本文就全色盲的临床特点及全色盲的致病基因功能概况及其突变、全色盲的动物模型及基因治疗的研究现状进行介绍。

1 全色盲的临床特点

全色盲又称典型性全色盲或视杆细胞单色视色盲,表现为患者分别感受红、绿、蓝的视锥细胞完全丧失功能,患者视力一般不超过 0.1,通常伴有屈光不正,以远视居多,眼球震颤随时间推移逐渐减弱。完全型全色盲患者眼底表现大致正常,易被漏诊,仅少数患者会在中周部出现视网膜色素上皮异常和视网

膜血管变窄。视网膜电图检查显示视锥细胞反应呈现熄灭型而视杆细胞反应基本正常。OCT 检查显示黄斑体积变小和中心视网膜厚度变薄^[2]。不完全型全色盲又称非典型全色盲,临床症状较完全型全色盲轻,有部分辨色能力,畏光和视力损害程度较完全型全色盲轻,患者视力通常为 0.1~0.3。

2 全色盲的致病基因功能概况

分子遗传学研究显示,环核苷酸门控(cyclic nucleotide-gated, CNG)通道 $\alpha 3$ (CNGA3, MIM600053)、CNGB3 (MIM605080) 和鸟嘌呤结合蛋白 α 转导活性肽 2 (guanine nucleotide binding protein alpha transduction active peptide 2, GNAT2, MIM139340) 基因突变均可导致全色盲,这 3 个基因编码的蛋白在视锥细胞的光传导通路中发挥重要作用。在脊椎动物的视网膜中,CNG 通道定位于光感受器细胞外节质膜上,位于光级联传导通路的末端,该通道直接被环鸟核苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)激活,控制光感受器细胞外节质膜的离子流,在光激发红、绿、蓝敏感的视锥细胞产生的电反应方面发挥重要作用。CNGA3 和 CNGB3 分别编码 CNG 通道 $\alpha 3$ 和 $\beta 3$ 亚单位^[3]。鸟嘌呤结合蛋白由视锥细胞的视紫红质激活,而 GNAT2 编码视锥细胞鸟嘌呤结合蛋白特异性 α 亚单

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 020

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

通信作者:董方田,Email:d_fangtian@sina.com

位。磷酸二酯酶 6C (phosphodiesterase 6C, *PDE6C*, MIM613093) 和 6H (*PDE6H*, MIM610024) 编码视锥细胞 cGMP PDE 亚单位, 使 cGMP 转化为 5'-GMP, 在视锥细胞的视觉传导方面发挥重要作用, 这 2 个基因突变可以导致全色盲。在光传导的级联反应中, 光信号首先激活了视色素分子, 接着活化的视色素分子与 G 蛋白偶联, 与 *GNAT2* 的 α 转导亚单位鸟嘌呤结合位点结合促使二磷酸鸟苷转化为三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP), 随后抑制性的 β/γ 亚单位从偶联复合物中释放出来, 活化的 GTP 通过结合抑制性的 γ 亚单位并且激活视锥细胞 *PDE6C* 和 *PDE6H*, 激活后的 PDE 水解 cGMP, 有效降低细胞内 cGMP 浓度, 导致异四聚物 *CNGA3/CNGB3* 阳离子通道的关闭, 最后发生细胞膜超极化反应^[4]。转导蛋白 *GNAT2* 介导光传导通路的第一步, *PDE6C* 和 *PDE6H* 介导中间过程, *CNGA3/CNGB3* 通道介导光传导通路的最后组成部分。以上 5 个致病基因均在视锥光感受器表达^[5], 因此全色盲被称为“通道病”。

3 全色盲的致病基因及其突变

3.1 *CNGA3*

CNGA3 位于 2q11, 由 8 个外显子组成, 编码 694 个氨基酸, 是光传导通路的最终决定因子, 其最末端的外显子编码 2/3 的 *CNGA3* 蛋白, 包含了多个有功能的保守结构域^[6]。逆转录 PCR 法检测结果显示, *CNGA3* 在嗅觉神经元、大脑皮质、松果体和非神经组织, 如肾脏、肺脏、结肠和心脏均有表达^[7]。

在 *CNGA3* 蛋白的 5 个跨膜区、孔区和 cGMP 结合位点均发现存在突变。在所有 *CNGA3* 等位基因突变中, 有 p. R277C、p. R283W、p. R435W、p. F547L 4 个热点突变, 约占总突变人数的 40%。Wissinger 等^[6] 在 258 个独立家庭的全色盲患者中检测 *CNGA3* 突变, 发现了 39 个错义突变、4 个无义突变、2 个 1 bp 插入突变和 1 个 3 bp 缺失突变。多数错义突变影响 CNG 通道的保守氨基酸残基, 成簇分布在跨膜区的细胞膜内侧和 cGMP 结合区。Trankner 等^[8] 研究发现, *CNGA3* 基因突变不仅可以引起完全型全色盲, 也可引起不完全型全色盲和严重的进展性视锥细胞营养不良。Patel 等^[9] 认为 *CNGA3* 基因突变引起 cGMP 不能激活 CNG 离子通道, 虽然 *CNGA3* 蛋白能正确合成, 但是停滞于内质网中不被释放, 最终导致 CNG 通道功能的丧失。Koeppen 等^[10] 认为 p. R427C 和 p. R563C 突变通过影响蛋白质的折叠和交换, 从而降低 CNG 离子通道的密度。而且, p. R427C 纯合子明显降低了 cGMP 和环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的敏感性, 同时 cAMP 的离子流密度超过了 90% 的 cGMP 离子流密度。

3.2 *CNGB3*

CNGB3 定位于 8q21-22, 由 18 个外显子组成, 编码 809 个氨基酸。大多数 *CNGB3* 突变导致了蛋白的截短。无义突变和缺失突变所产生的移码导致蛋白的 cGMP 位点缺失, 最终导致离子通道功能丧失。剪切突变的产物也成为无功能的蛋白质。Kohl 等^[11] 认为全色盲患者中约 50% 是由 *CNGB3* 突变引起的。在欧洲和美国人中, *CNGB3* 突变主要为 1 bp 缺失突变, 如 c. 1148delC 突变在 *CNGB3* 突变中约占 70%。携带 *CNGB3* 杂合

突变 p. T383fsX 的全色盲患者视力较好, 可以分辨颜色^[12]。以上研究显示, CNG 离子通道的 α 和 β 亚单位对 3 种视锥细胞的光传导发挥重要作用。目前发现的 *CNGA3* 突变多是错义突变, 相比而言, 大多数 *CNGB3* 突变是无义突变。Wisniewski 等^[13] 认为绝大多数全色盲是由 *CNGA3* 和 *CNGB3* 突变引起的, 分别约占全色盲基因突变的 50% 和 25%。

与 *CNGB3* 相比, *CNGA3* 对于维持 CNG 通道的正常功能更为重要。当 *CNGA3* 单独表达时, 可以形成有功能的 CNG 通道; 但是当 *CNGB3* 单独表达时, 却不能形成有功能的 CNG 通道, 由此推断当野生型 *CNGA3* 存在时 CNG 通道功能可能正常, 因此一些表型相对正常的 *CNGB3* 突变可能会被漏检。杂合表达体系研究显示, 如果 *CNGA3* 编码的多肽携带一定的点突变, 特别是孔区和 cGMP 结合区的点突变, 是可以形成有功能的 CNG 通道, 但是通道特性随着改变, 包括对 cGMP 和/或 cAMP 亲和性的改变以及 CNG 通道门控特性的改变, 如 Ca^{2+} 通道的封锁和渗透^[14]。当突变型 *CNGA3* 和野生型 *CNGB3* 共同表达时可以在一定程度上保留通道的部分功能^[15]。

3.3 *GNAT2*

GNAT2 定位于 1p13, 由 8 个外显子组成, 编码 354 个氨基酸。目前发现的大多数 *GNAT2* 突变引起 *GNAT2* 蛋白 C 端翻译提前终止和蛋白的截短^[16]。在同源的视杆细胞光感受器中, 发现 *GNAT2* 蛋白 C 端存在多个与活化的视杆感光色素相互作用的位点^[17]。在所有的全色盲患者中, 不足 2% 是由 *GNAT2* 突变引起的。在一巴基斯坦的近亲 3 代全色盲家系 6 例患者中均检测到了 *GNAT2* 移码突变 (M280fsX291)^[18]。体外功能实验发现, *GNAT2* 剪切突变 (c. 461+24G>A) 的产物仅有少量是正确的转录本, 因此该突变引起的表型较轻, 表现为不完全型全色盲或寡视锥三原色视^[19]。

3.4 *PDE6C*

PDE6C 定位于 10q24, 由 22 个外显子组成, 编码 858 个氨基酸。体外功能实验显示, *PDE6C* 错义突变导致 PDE 活性显著降低, 甚至完全丧失^[20]。Grau 等^[21] 研究发现, 突变 p. E790K 和 p. Y323N 显著降低了 PDE 活性 (分别降低了 60% 和 80%)。突变 p. Y323N 位于 GAFa 结构域上游的 N 端, 影响了一个非常保守的氨基酸, 而这个氨基酸对于脊椎动物的感光系统非常重要。Thiadens 等^[22] 分别在 2 个全色盲家系患者中发现了 *PDE6C* 基因 p. R29W 和 p. Y323N 纯合突变。

3.5 *PDE6H*

PDE6H 定位于 12p13, 由 4 个外显子组成, 编码 2948 个氨基酸。*PDE6H* 是最近发现的与不完全型全色盲相关的致病基因。Kohl 等^[23] 首先在一荷兰男性全色盲患者中检测到了 *PDE6H* 基因纯合无义突变 S12X, 并在 2 例来自于比利时曾被诊断为视锥视杆细胞营养不良的患者中也检测到了同样的纯合突变。

4 全色盲动物模型及其基因治疗

4.1 *CNGA3* 基因缺陷动物模型及其基因治疗

cnga3^{-/-} 小鼠是 *CNGA3* 基因纯合敲除的动物模型, 小鼠视

锥细胞功能完全丧失,视锥细胞数量减少,细胞形态紊乱^[24]。Michalakakis 等^[25]用携带 *CNGA3* 基因重组腺相关病毒 5 (adenovirus associated virus 5, AAV5) 载体治疗,恢复了小鼠的视锥细胞功能,在双极细胞和视杆细胞之间建立了突触。Pang 等^[26]发现了自然发生的全色盲小鼠模型 *cnga3^{cp/5}*,该小鼠的 *CNGA3* 基因的第 5 个外显子存在错义突变,小鼠视功能异常与人类全色盲症状相似。Pang 等^[26]通过携带蓝锥细胞特异性启动子 (HB570) 的 AAV-*CNGA3* 载体视网膜下腔注射,恢复了小鼠视力和对比敏感度,并且稳定视锥功能 20 周以上。最近,Reicher 等^[27]鉴定出了一种携带 *CNGA3* 基因纯合点突变、视锥细胞功能下降而视杆细胞功能正常的山羊模型,其临床表现与全色盲表现相同。

4.2 *CNGB3* 基因缺陷动物模型及其基因治疗

cngb3^{-/-} 犬是 *CNGB3* 基因敲除的模型, Komaromy 等^[28]通过视网膜下腔注射携带红锥细胞视蛋白特异性启动子的 AAV5 载体使 *cngb3^{-/-}* 犬的视锥功能得到恢复,根据注射时犬龄的不同,其恢复程度也有所不同,出生后 54 周注射的治疗效果较差。Komaromy 等^[29]在基因治疗的同时将睫状神经生长因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 注射到玻璃体腔,恢复了 12~42 个月龄 *cngb3^{-/-}* 犬的视锥功能,这是因为 CNTF 可以促进视锥细胞外节的重建和再生。Carvalho 等^[30]用携带锥体阻抑素的启动子 (hCAR) rAAV2/8 载体治疗 *cngb3^{-/-}* 小鼠,研究结果同样证明治疗效果与注射时间相关。

4.3 其他基因缺陷动物模型及其基因治疗

gnat2^{cp/3} 小鼠是 *GNAT2* 基因突变的动物模型, Alexander 等^[31]用连接有红锥细胞视蛋白特异性启动子的 AAV5 载体治疗,恢复并稳定视锥功能达 7 个月以上。Pde6c^{cp/5} 小鼠是 *PDE6C* 基因自然突变的模型,目前尚无基因治疗方面的报道。

5 展望

目前,关于中国人群的全色盲研究报道较少,对其认识还不充分,存在误诊或漏诊。随着分子生物学技术的发展和高通量测序技术的应用,对全色盲的遗传研究将越来越深入。明确全色盲患者分子遗传机制以及全色盲基因型和表型之间的相关性,为全色盲的早期诊断、干预和基因治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Sharpe LT. Color vision: from genes to perception [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 3-52.
- [2] Varsányi B, Somfai GM, Lesch B, et al. Optical coherence tomography of the macula in congenital achromatopsia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(5): 2249-2253. doi:10.1167/iovs.06-1173.
- [3] Kizhatil K, Baker SA, Arshavsky VY, et al. Ankyrin-G promotes cyclic nucleotide-gated channel transport to rod photoreceptor sensory cilia [J]. Science, 2009, 323(5921): 1614-1617. doi: 10.1126/science.1169789.
- [4] Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(2): 291-297. doi: 10.1136/bjo.2003.027102.
- [5] Lamb TD, Pugh EN Jr. Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(12): 5137-5152. doi:10.1167/iovs.06-0849.
- [6] Wissinger B, Gamer D, Jägle H, et al. *CNGA3* mutations in hereditary cone photoreceptor disorders [J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(4): 722-737.
- [7] Kaupp UB, Seifert R. Cyclic nucleotide-gated ion channels [J]. Physiol Rev, 2002, 82(3): 769-824. doi:10.1152/physrev.00008.2002.
- [8] Trankner D, Jägle H, Kohl S, et al. Molecular basis of an inherited form of incomplete achromatopsia [J]. J Neurosci, 2004, 24(1): 138-147.
- [9] Patel KA, Bartoli KM, Fandino RA, et al. Transmembrane S1 mutations in *CNGA3* from achromatopsia 2 patients cause loss of function and impaired cellular trafficking of the cone CNG channel [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(7): 2282-2290. doi:10.1167/iovs.05-0179.
- [10] Koeppen K, Reuter P, Kohl S, et al. Functional analysis of human *CNGA3* mutations associated with colour blindness suggests impaired surface expression of channel mutants A3(R427C) and A3(R563C) [J]. Eur J Neurosci, 2008, 27(9): 2391-2401. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06152.1.x.
- [11] Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, et al. *CNGB3* mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia [J]. Eur J Hum Genet, 2005, 13(3): 302-308. doi:10.1038/sj.ejhg.5201269.
- [12] Khan NW, Wissinger B, Kohl S, et al. *CNGB3* achromatopsia with progressive loss of residual cone function and impaired rod-mediated function [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(8): 3864-3871. doi:10.1167/iovs.061521.
- [13] Wiszniewski W, Lewis RA, Lupski JR. Achromatopsia: the *CNGB3* p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14 [J]. Hum Genet, 2007, 121(3-4): 433-439. doi:10.1007/s00439-006-0314-y.
- [14] Liu C, Varnum MD. Functional consequences of progressive cone dystrophy-associated mutations in the human cone photoreceptor cyclic nucleotide-gated channel *CNGA3* subunit [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 289(1): C187-198. doi: 10.1152/ajpcell.00490.2004.
- [15] Reuter P, Koeppen K, Ladewig T, et al. Mutations in *CNGA3* impair trafficking or function of cone cyclic nucleotide-gated channels, resulting in achromatopsia [J]. Hum Mutat, 2008, 29(10): 1228-1236. doi:10.1002/humu.20790.
- [16] Aligianis IA, Forshev T, Johnson S, et al. Mapping of a novel locus for achromatopsia (ACHM4) to 1p and identification of a germline mutation in the alpha subunit of cone transducin (GNAT2) [J]. J Med Genet, 2002, 39(9): 656-660. doi:10.1136/jmg.39.9.656.
- [17] Cai K, Itoh Y, Khorana HG. Mapping of contact sites in complex formation between transducin and light-activated rhodopsin by covalent crosslinking: use of a photoactivatable reagent [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(9): 4877-4882. doi:10.1073/pnas.051632898.
- [18] Michaelides M, Aligianis IA, Holder GE, et al. Cone dystrophy phenotype associated with a frameshift mutation (M280fsX291) in the alpha-subunit of cone specific transducin (GNAT2) [J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(11): 1317-1320. doi:10.1136/bjo.87.11.1317.
- [19] Rosenberg T, Baumann B, Kohl S, et al. Variant phenotypes of incomplete achromatopsia in two cousins with *GNAT2* gene mutations [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(12): 4256-4262. doi:10.1167/iovs.04-0317.
- [20] Muradov KG, Boyd KK, Martinez SE, et al. The GAFa domains of rod cGMP-phosphodiesterase 6 determine the selectivity of the enzyme dimerization [J]. J Biol Chem, 2003, 278(12): 10594-10601. doi:10.1074/jbc.M208456200.
- [21] Grau T, Artemyev NO, Rosenberg T, et al. Decreased catalytic activity and altered activation properties of PDE6C mutants associated with autosomal recessive achromatopsia [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(4): 719-730. doi:10.1093/hmg/ddq517.
- [22] Thiadens AA, den Hollander AI, Roosing S, et al. Homozygosity mapping reveals PDE6C mutations in patients with early-onset cone photoreceptor disorders [J]. Am J Hum Genet, 2009, 85(2): 240-247. doi:10.1016/j.ajhg.2009.05.001.
- [23] Kohl S, Coppieters F, Meire F, et al. A nonsense mutation in PDE6H causes autosomal-recessive incomplete achromatopsia [J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(3): 527-532.
- [24] Biel M, Seeliger M, Pfeifer A, et al. Selective loss of cone function in mice lacking the cyclic nucleotide-gated channel CNG3 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(13): 7553-7557.
- [25] Michalakakis S, Muhlfriedel R, Tanimoto N, et al. Restoration of cone vision in the *CNGA3^{-/-}* mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function [J]. Mol Ther, 2010, 18(12): 2057-2063. doi: 10.1038/mt.2010.149.
- [26] Pang JJ, Alexander J, Lei B, et al. Achromatopsia as a potential candidate for gene therapy [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 664: 639-646. doi:10.1007/978-1-4419-1399-9_73.

[27] Reicher S, Seroussi E, Gootwine E. A mutation in gene CNGA3 is associated with day blindness in sheep [J]. *Genomics*, 2010, 95 (2) : 101-104. doi:10.1016/j.ygeno.2009.10.003.
 [28] Komaromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19 (13) : 2581-2593. doi:10.1093/hmg/ddq136.
 [29] Komaromy AM, Rowlan JS, Corr AT, et al. Transient photoreceptor deconstruction by CNTF enhances rAAV-mediated cone functional rescue in late stage CNGB3-achromatopsia [J]. *Mol Ther*, 2013, 21 (6) : 1131-1141. doi:10.1038/mt.2013.50.
 [30] Carvalho LS, Xu J, Pearson RA, et al. Long-term and age-dependent

restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 (16) : 3161-3175. doi:10.1093/hmg/ddr218.
 [31] Alexander JJ, Umino Y, Everhart D, et al. Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (6) : 685-687. doi:10.1038/nm1596.

(收稿日期:2015-02-11)

(本文编辑:刘艳 张宇)

· 临床经验 ·

77 例周边性角膜病变病因分析

王森 姜超 王智群 张阳 孙旭光

发生在距角膜缘 3 mm 范围内的病变统称为周边性角膜病变^[1]。这类疾病在临床上较为常见,但因其病因复杂,很难进行病因诊断及治疗。就北京同仁医院 2011 年 1 月至 2013 年 3 月诊治的周边性角膜病变患者 77 例 105 眼的病因进行回顾性分析,以期为临床工作者提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2013 年 3 月在北京同仁医院眼科门诊诊治的周边性角膜病变患者共 77 例 105 眼,其中男 39 例 54 眼,女 38 例 51 眼;年龄 6~83 岁,平均(43.48±17.37)岁。收集患者的年龄、性别及可能致病因素等病例资料。

1.2 方法 根据患者病史及临床检查结果将周边性角膜病变分为角膜变性(Terrien 角膜边缘变性)、与邻近结构相关性角膜病变(巩膜炎、金黄色葡萄球菌性周边性角膜溃疡)、与系统疾病有关的角膜病变(风湿病相关性角膜病变)、免疫性角膜病变(蚕蚀性角膜溃疡)、感染性角膜病变、外伤性角膜病变、暴露性角膜病变以及原因不明的角膜病变,其中感染性角膜病变又可根据病情反复发作、细菌和真菌角膜刮片微生物检查结果阳性细分为病毒性角膜炎、细菌性角膜炎和真菌性角膜炎。若病史或微生物检查阙如,则将其归入原因不明的周边性角膜病变。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件(Chicago IL, USA)进行统计分析。各种病因的性别差异采用二项分布检验分析,年龄的比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 周边性角膜病变致病因素分析 周边性角膜病变最常见的原因 Terrien 角膜边缘变性,共 24 眼,占 22.86%;其次为

感染性角膜病变 21 眼,占 20.00%,金黄色葡萄球菌性周边性角膜溃疡 18 眼,占 17.14%,蚕蚀性角膜溃疡 11 眼,占 10.48%,巩膜炎相关性角膜病变 5 眼,占 4.76%,外伤性角膜病变 2 眼,占 1.90%,风湿病相关性角膜病变 2 眼,占 1.90%,暴露性角膜病变 1 眼,占 0.95%。原因不明的周边性角膜病变 21 眼,占 20.00%,其中感染性角膜病变中以单纯疱疹病毒性角膜炎最常见,共 19 眼(表 1)。

表 1 不同病因的周边性角膜病变患者年龄及性别构成

诊断分类	眼数(%)	年龄(岁)	男	女
Terrien 角膜边缘变性	24(22.86%)	30~69(51.50±12.46)	16	8
感染性角膜病变				
病毒性	19(18.10%)	11~61(39.06±16.59)	8	11
真菌性	1(0.95%)	52	1	0
细菌性	1(0.95%)	12	1	0
金黄色葡萄球菌性周边性角膜溃疡	18(17.14%)	19~62(42.85±17.11)	7	11
蚕蚀性角膜溃疡	11(10.48%)	25~83(54.44±19.31)	7	4
巩膜炎相关性角膜病变	5(4.76%)	34~51(43.75±8.62)	1	4
外伤性角膜病变				
机械伤	1(0.95%)	11	1	0
化学伤	1(0.95%)	6	1	0
风湿病相关性角膜病变	2(1.90%)	27	0	2
暴露性角膜病变	1(0.95%)	59	0	1
原因不明的周边性角膜病变	21(20.00%)	14~66(45.85±14.55)	11	10
总数	105	6~83(43.48±17.37)	54	51

2.2 双眼周边性角膜病变致病因素分析 双眼周边性角膜病变共 28 例,其中 Terrien 角膜边缘变性 12 例,占 42.86%,金黄色葡萄球菌性周边性角膜溃疡 5 例,占 17.86%,蚕蚀性角膜溃疡 2 例,占 7.14%,单纯疱疹病毒性角膜炎、巩膜炎相关性角膜病变及风湿病相关性角膜病变各 1 例,占 3.57%,原因不明的周边性角膜病变 6 例,占 21.43%。Terrien 角膜边缘变性是双眼周边性角膜病变最常见的原因,其次为金黄色葡萄球菌性周边性角膜溃疡。

2.3 单眼周边性角膜病变致病因素分析 单眼周边性角膜病

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.021

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7132035)

作者单位:100005 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:孙旭光,Email:sunxuguang@yahoo.com