

小眼球合并先天性白内障的研究进展

Progress in the study of microphthalmos associated with congenital cataracts

何娟^{1,2}, 李小禹¹, 曲超^{1,2△}

HE Juan, LI Xiao-yu, QU Chao

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)眼科, 四川 成都 610072

【摘要】 小眼球是一种罕见的眼部发育异常, 特征为眼球体积较小、眼轴较短, 常伴随多种眼部并发症, 其中先天性白内障是其最为严重的并发症之一, 严重影响患儿的视觉发育和生活质量。该文综述了近年来关于小眼球合并先天性白内障的研究进展, 旨在总结该疾病的发病机制、分类、临床表现及治疗策略等方面的最新成果。

【关键词】 小眼球; 先天性白内障; 眼畸形

【中图分类号】 R779.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)04-0184-05

小眼球是一种罕见的先天性眼科疾病, 其特征为眼球前后径(眼轴长度)显著小于正常范围, 严重影响患儿的视力。此病常伴有其他眼部病变, 此外约 50% 的病例合并有其他全身性异常^[1]。根据国际出生缺陷监测和研究信息中心的统计数据, 小眼球在活产婴儿中的患病率为 1.18/10000^[2]。在失明儿童群体中, 小眼球所致失明占比高达 11.2%^[3], 是导致儿童致盲的主要原因之一。此外, 小眼球与先天性白内障的高发病率存在密切关联。鉴于小眼球解剖结构的特殊性, 其手术操作伴随着较高的风险, 且手术策略以及人工晶状体(intraocular lens, IOL)的选择均与普通先天性白内障患儿不同。

1 发病机制

1.1 遗传因素 先天性小眼球的遗传机制复杂多样, 涵盖了常染色体显性、隐性以及 X 连锁隐性遗传模式。至今, 现已发现 CHX10、PRSS、SIX6 等超过 90 个基因与小眼球有关^[3]。先天性白内障的致病基因则可根据其功能特性划分为五大类别: 晶状体蛋白基因、细胞骨架相关蛋白基因、转录调节因子基因、膜蛋白基因, 以及尚未明确的其他基因^[4]。值得注意的是。其中 SOX2、PAX6、SIX6 等基因与小眼球及先天性白内障的发生均密切相关。

在胚胎期, 人眼发育经历了视泡形成、视杯和(或)晶状体诱导、胚胎裂闭合、眼前后房形成及眼功能成熟五个关键阶段。任一阶段的故障均可诱发眼部结构异常, 乃至眼球缺失。SOX2 基因在这些发育阶段中均有表达, 特别是在晶状体板诱导阶段, 它与 PAX6 基因协同表达显著。Ragge 等^[5]认为, SOX2 基因表达不足可能导致晶状体板诱导障碍, 进而成为小眼球的主要致病机制。PAX6 基因

与 SOX2 基因的协同作用在晶状体诱导过程中起着至关重要的作用。因此, PAX6 基因的突变可能会引发眼部组织的广泛异常, 具体表现为小眼症及先天性白内障等病状^[6]。SIX6 基因突变与常染色体显性遗传的小眼球、白内障紧密相关。1999 年, Gallardo 首次报道了 SIX6 基因突变导致的双侧小眼球合并白内障病例^[7]。随后, Javidi 等^[8,9]的研究进一步证实了 SIX6 基因突变在小眼球及先天性白内障发病中的关键作用。此外, CHX10 基因的突变首先在眼发育迟缓的小鼠模型中被发现^[10], 接着, Percin 等^[11]报道了一个家族中存在隐性的 CHX10 基因突变, 该家族成员表现出小眼球、白内障以及虹膜严重缺损的特征。FOXE3 基因与眼前部发育缺陷及白内障紧密相关, 其突变会引发晶状体缺失、小眼畸形等症状^[5]。另外, UNC45B 基因在人与斑马鱼晶状体中均广泛分布, 其含量随胚胎发育阶段而变化, 该基因突变的斑马鱼表现出晶状体中央区域细胞核与纤维的异常聚集, 以及小眼球^[12]。

1.2 外部环境因素 药物暴露、射线辐射、微生物感染及孕期营养代谢失衡等因素均可能对胎儿眼部发育造成不良影响。其中, 妊娠期间感染及药物暴露是常见的原因。研究指出, 妊娠早期使用镇静安眠类药物的母亲, 其婴儿罹患小眼球的风险高达 7%^[13]。Mahmoud 等^[14]报道了寨卡病毒流行期间胎儿及新生儿眼部异常的案例, 发现小眼球最常见, 且常合并先天性白内障。

2 分类及临床表现

小眼球定义为 1 岁儿童眼轴长度小于 19 mm, 或 B 超测量的成人眼轴长度小于 21 mm, 低于正常水平两个或两个以上的标准差^[3]。Hoffman 等^[15]对小眼球进行分类, 小眼球可分为五种类型: 单纯性小眼球、真性小眼球、相对性前部小眼球、后部小眼球、复杂性小眼球。单纯性小眼球特征为眼轴短而无其他眼部结构异常, 患者拥有正常的前房深度和

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号: 82171026)

△通讯作者

巩膜厚度,因此不存在闭角性青光眼的风险。真性小眼球表现为眼前节与后节整体缩小,CT 可见眼球整体缩小,晶状体相对较大且边缘圆润,眼外肌与视神经较细。目前,关于真性小眼球的眼轴长度定义尚未达成共识^[15]。此类眼睛前房浅,虹膜前凸,房角狭窄,晶状体厚度正常或增加,巩膜与脉络膜增厚(通常超过 1.7 mm),易于发生虹膜积液。相对性前部小眼球则指前节小而眼轴正常,前房深度 ≤ 2.2 mm,角膜直径 < 11.0 mm,无解剖畸形且巩膜厚度正常^[15]。因其眼轴长度正常,术前白内障诊断中易被忽视,其特殊解剖结构,使得患者易发生窄角型青光眼、角膜粘连及假性剥脱综合征等。后部小眼球则表现为前节尺寸正常,后节缩短导致高度远视。眼底检查可见视网膜褶皱、色素视网膜病变及葡萄膜积液倾向。复杂性小眼球为除短眼轴,还伴有其他眼部解剖结构畸形,如伴视乳头缺损及囊肿、合并眶内囊肿等,若缺损显著、囊肿大且眼球发育不良,眼球功能几乎丧失。更为严重的是,由特定基因突变引起的小眼球病症,还可能累及全身多个系统,导致如小颅畸形、唇裂、腭裂、并指(趾)及多指(趾)等严重畸形^[16]。综上,小眼球的临床表现复杂多样,不仅影响眼部结构,还可能伴发全身疾病。

3 治疗

对于儿童白内障患者,外科手术是最佳治疗方式,旨在建立长期的清晰视觉轴,并辅助治疗弱视等相关问题。小眼球合并先天性白内障的患者,由于其眼部解剖结构的特殊性,晶状体与眼容积比值增高、前房浅,导致手术操作空间小,治疗难度较大,且易于引发角膜水肿以及青光眼等严重并发症,具有较高的术中和术后并发症风险。

3.1 手术时机 早期确诊与及时治疗对预防先天性白内障患儿形觉剥夺性弱视的不可逆损害至关重要。最新指南建议^[17],单眼患儿应在出生后 6 周这一视觉发育敏感期内完成白内障摘除术,以最大限度减轻视觉损害。但出生后 4 周内手术可能增加术后继发性青光眼风险,故推荐出生后 4~6 周手术。因此,建议视觉受损显著的单眼患儿在出生后 4~6 周进行手术。双眼白内障患儿,为预防弱视及眼球震颤,应在出生后 8 周内完成手术。对于伴有先天性白内障的小眼球患儿,早期白内障手术不仅能够显著改善患儿的视功能^[18],还能增加前房容积从而预防青光眼的发生。研究表明^[19],小眼球患儿术后前房深度显著增加,且术前存在高眼压的患儿术后眼压均恢复至正常范围。除此之外,对于早期接受 I 期白内障手术的患儿,手术可促进眼轴生

长^[20]。而 II 期 IOL 植入的时机同样关键,随着手术技术的不断发展,普通儿童白内障 IOL 植入的时机已提前至 7 月龄^[17]。然而,在小眼球中植入成人尺寸的 IOL 面临技术挑战、屈光变化等问题,因此 I 期植入 IOL 存在争议。目前,普遍认为 2 岁后植入 IOL 更安全^[21]。而张静等^[22]提出,仅依据年龄判断 IOL 植入的可行性缺乏科学依据,建议将睫状沟长度作为评估 IOL 植入可行性的关键指标。当睫状沟长度大于 10 mm 时患儿可考虑植入 IOL。同时,研究发现完成 II 期 IOL 植入术的患儿术后视力优于未植入 IOL 的患儿。提示合并先天性白内障的小眼球患儿,一旦发现尽早手术可促进其眼轴生长及视觉发育。

3.2 IOL 的选择 在白内障患者的 IOL 计算中,需考虑三个关键变量:角膜曲率、眼轴长度以及有效晶状体位置(effective lens position, ELP)。对于眼轴长度正常或较长的患者,在 IOL 计算中 ELP 的影响相对较小。但在眼轴较短的患者中,由于所需 IOL 的屈光度通常较高,ELP 的细微变化可能显著影响术后屈光状态。这一特性使得小眼球患者的 IOL 计算对精度要求尤为严苛,而筛选出 ELP 预测效能最优的计算公式成为临床决策的关键环节。

针对短眼轴的患者,早期研究^[23]发现 Hoffer Q 公式在预测准确性上表现优异。然而,2018 年的一项研究^[24]指出 Hagsis 公式在预测短眼轴 IOL 屈光力方面优于 Hoffer Q 公式。此外,Milles 等^[25]研究发现,Barrett Universal II 公式对短眼轴的平均绝对预测误差最小。但值得注意的是,2022 年的一项 Meta 分析^[26]综合了 15 项研究,涉及 2395 只眼睛和 11 个公式,结果并未发现任何公式在统计学上显著优于其他公式。因此,对于小眼球患者的 IOL 计算,目前尚无公认的最佳公式,仍需根据患者的具体情况进行个体化选择。此外,儿童 IOL 度数的选择同样是一个值得关注的问题。通常认为,随着患儿眼球的发育,会出现典型的眼轴增长及近视漂移现象。因此患者的手术年龄成为确定白内障术后目标屈光度的考量因素。VanderVeen 等^[27]的研究首次直接对比了儿童白内障患者基线生物测量数据与随访期间屈光变化的差异,该研究发现,对于角膜曲率低于年龄预期值的眼睛,会有额外的近视漂移。因此,在选择 IOL 时应酌情考虑这一因素,以便进行必要的调整,从而优化手术效果。建议 IOL 度数选择遵循以下标准:针对 6 月至 1 岁左右的患者,其 IOL 度数常规降低 6~8 D;对于年龄 1~2 岁的患者,度数降低 4~6 D;而对于 3~6 岁的患者,度数降低 2~4 D。

在小眼球治疗中,单枚 IOL 植入通常具有临床优势,这源于其解剖空间较正常眼显著受限的客观条件。目前临床已有多个品牌提供+30.00 D 以上 IOL 产品。对于合并高度远视的患者,在条件允许的情况下,选择单枚+40.0 D IOL 相较于植入两个+20.0 D 的 IOL 更为合适。当所需 IOL 度数超过+40.0 D 时,临床医师需结合个体解剖特征制定个性化矫正方案。可行方案包括实施背驮式 IOL 植入术,或选择直接植入现有最高度数 IOL 并联合框架镜矫正、角膜接触镜适配或激光屈光手术等辅助手段,以精准补偿残余屈光偏差。

3.3 手术方式 小眼球患儿因其发育异常,常伴有瞳孔散大困难,若手术期间药物性瞳孔扩张不足,可采用创伤较小的虹膜拉钩或瞳孔扩张器等方法。有研究表明^[28],正确使用虹膜扩张器甚至可以减少诸如内皮细胞损失之类的并发症。常用的手术方式为白内障超声乳化吸出联合 IOL 植入术。是否进行晶状体后囊膜切开和前部玻璃体切除,需根据患儿年龄等具体情况决定。对于婴幼儿,为避免术后视轴区的混浊,建议在白内障摘除手术中同时行后囊膜切开,并联合前部玻璃体切除。3~8 岁患儿则需综合术前检查配合程度和随访依从性进行评估,来决定是否保留后囊;8 岁以上患儿,建议保留完整后囊膜,但当后囊出现明显混浊时,通常不建议继续保留^[17]。

关于 IOL 的植入方法,早期为提升术后视觉质量,对高度远视患儿采用了背驮式(Piggyback) IOL 植入术。背驮式 IOL 的位置选择直接影响术后视力。Gayton 等^[29]最早将两枚 IOL 均植入囊袋内,取得满意疗效,但 Oshika 等^[30]随后研究发现,植入囊袋内的 IOL 接触面会变形,导致球镜等效度降低,出现远视性屈光不正及晶状体接触面混浊。因此,背驮式 IOL 植入时,建议一枚植入囊袋,另一枚植入睫状沟,以有效解决远视漂移问题。但仍存在人工晶状体间混浊的问题^[31]。随着单个+40.0 D IOL 及激光手术的出现,背驮式 IOL 的应用逐渐减少。IOL 可放置于囊袋内或睫状沟内,对于囊袋无法支撑 IOL 的情况,采用 IOL 巩膜悬吊法。但需注意,在进行 IOL 悬吊固定穿刺时,由于小眼球的平坦部可能较短,视网膜附着位置较靠前,因此穿刺针位置不宜过靠后,以免刺穿周边视网膜并导致视网膜撕裂或脱离。飞秒激光辅助白内障手术因其术中超声波能量低、超乳时间短及角膜损伤少而广受欢迎。然而,对于瞳孔扩张不足的小眼球患者,选择飞秒激光辅助白内障手术时应持谨慎态度。近期 Mathalone 等^[32]的研究表明,与传统白内障手术相比,飞秒激光辅助白内障手术过程中会导致眼内压升高。

因此,对于术前眼压较高的小眼球患者,在选择飞秒辅助手术时,需特别考虑这一关键问题。

3.4 术后并发症及其处理 术后最常见的并发症为青光眼,其次为虹膜后粘连。小眼球对先天性白内障患者术后青光眼风险的影响已得到充分证实^[33~35]。其中,在长达 32 年的随访研究中,小眼球是先天性白内障术后晚发型青光眼的重要危险因素^[34],这一发现也强调了对于先天性白内障手术患者,尤其是小眼球患者,进行长期随访以控制并发症的重要性^[34, 36]。进一步的研究探讨了先天性白内障和小眼球患者术后发生青光眼的危险因素,发现早期手术和眼轴较短是相关的风险因素^[37~39]。Prasad 等^[39]报道,所有接受一期白内障手术的小眼球患儿均行周围虹膜切除术,术后青光眼发病率较低,这提示该方法可能是预防小眼球患儿术后青光眼的有效策略。小儿患者由于血管通透性增高,易发生纤维蛋白样炎症^[40],导致虹膜粘附于晶状体囊膜,形成虹膜后粘连。此外,严重的炎症反应可产生大量纤维蛋白渗出,进而形成纤维膜^[40]。当纤维膜完全覆盖瞳孔区域或后粘连完全阻塞瞳孔时,可引发继发性青光眼,同时纤维膜的形成也促进了视轴区混浊的发展。儿童眼部处于生理发育阶段,血-眼屏障尚未完全建立,对手术和 IOL 的特异性反应较强,因此术后炎症反应较成人更为严重。为抑制术后前房炎症反应,应采取积极的抗炎措施,包括术毕结膜下注射适量的抗生素和糖皮质激素,以及术后早期使用糖皮质激素等眼药。由于儿童是糖皮质激素性高眼压的高危人群,因此术后需密切监测眼压,并加强随访,通常术后 3 个月炎症反应可趋于稳定^[41]。

4 未来研究与展望

首要任务是深化对小眼球与先天性白内障的遗传学研究。未来的研究需进一步揭示这两种疾病的遗传机制,这涵盖了对更多家族谱系的分析及新识别基因的功能性探索。随着基因编辑技术的不断进步,基因治疗成为可能,研究者期望能够开发出高效的基因调控策略,以改善患者的视觉功能。此外,跨学科协作对研究小眼球合并先天性白内障至关重要,需遗传学、眼科医学及临床医学等领域共同努力,加速疾病认知与治疗策略的创新。美国密歇根大学凯洛格眼科中心在 2020 年启动的多学科眼科遗传诊所,通过将眼科护理与医学遗传学和咨询相结合,该诊所不仅帮助解决了患者的诊断困难,还帮助了更大的人群进行新的基因发现和针对靶向治疗的研究^[42]。早期筛查与及时干预同样关键。新生儿筛查的主要目标是早期识别视力障碍。因此,所有新生儿都应接受红光反射测试以

检测眼部缺陷^[43]。异常者需立即转至眼科专科中心评估与治疗。早期筛查与及时治疗能显著改善疾病预后,对儿童视觉发育和全面发展至关重要^[44]。因此,对于该病症的早期诊断和及时治疗显得尤为重要。

【参考文献】

- [1] Ragge NK, Subak-Sharpe ID, Collin JRO. A practical guide to the management of anophthalmia and microphthalmia[J]. *Eye*, 2007, 21(10): 1290-1300.
- [2] Feldkamp ML. Annual report [R/OL]. Rome: The International Centre on Birth Defects-ICBDSR Centre, 2014. <http://www.icbdsr.org/resources/annual-report>.
- [3] Jackson D, Moosajee M. The genetic determinants of axial length: from microphthalmia to high myopia in childhood[J]. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2023, 24(1): 177-202.
- [4] Bari KJ, Sharma S, Chary KVR. Structure of G57W mutant of human γ S-crystallin and its involvement in cataract formation[J]. *Journal of Structural Biology*, 2019, 205(3): 72-78.
- [5] Ragge NK, Lorenz B, Schneider A, et al. SOX2 anophthalmia syndrome[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2005, 135A(1): 1-7.
- [6] Kondoh H, Uchikawa M, Kamachi Y. Interplay of Pax6 and SOX2 in lens development as a paradigm of genetic switch mechanisms for cell differentiation[J]. *International Journal of Developmental Biology*, 2004, 48(8-9): 819-827.
- [7] Gallardo ME, Lopez-Rios J, Fernaud-Espinosa I, et al. Genomic cloning and characterization of the human homeobox gene SIX6 reveals a cluster of SIX genes in chromosome 14 and associates SIX6 hemizygosity with bilateral anophthalmia and pituitary anomalies[J]. *Genomics*, 1999, 61(1): 82-91.
- [8] Javidi E, Javidi S, Campeau PM, et al. A case of bilateral microphthalmia and extensive colobomas of the globes associated with a likely pathogenic homozygous SIX6 variant[J]. *Case Reports in Ophthalmology*, 2022, 13(3): 804-808.
- [9] Panagiotou ES, Fernandez-Fuentes N, Farraj LA, et al. Novel SIX6 mutations cause recessively inherited congenital cataract, microcornea, and corneal opacification with or without coloboma and microphthalmia[J]. *Molecular Vision*, 2022, 28: 57-69.
- [10] Liu I SC, Chen J de, Ploder L, et al. Developmental expression of a novel murine homeobox gene (Chx10): evidence for roles in determination of the neuroretina and inner nuclear layer[J]. *Neuron*, 1994, 13(2): 377-393.
- [11] Ferda Percin E, Ploder LA, Yu JJ, et al. Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10[J]. *Nature Genetics*, 2000, 25(4): 397-401.
- [12] Hansen L, Comyn S, Mang Y, et al. The myosin chaperone UNC45B is involved in lens development and autosomal dominant juvenile cataract[J]. *European Journal of Human Genetics*, 2014, 22(11): 1290-1297.
- [13] Gregory-Evans CY. Ocular coloboma: a reassessment in the age of molecular neuroscience[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2004, 41(12): 881-891.
- [14] Mahmoud A, Pomar L, Lambert V, et al. Prenatal and postnatal ocular abnormalities following congenital zika virus infections: a systematic review[J]. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2024, 32(9): 2217-2227.
- [15] Hoffman RS, Vasavada AR, Allen QB, et al. Cataract surgery in the small eye[J]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 2015, 41(11): 2565-2575.
- [16] Weiss AH. Complex microphthalmos[J]. *Archives of Ophthalmology*, 1989, 107(11): 1619.
- [17] 中华医学会眼科学分会白内障及屈光手术学组. 中国儿童白内障围手术期管理专家共识(2022年)[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(5): 326-333.
- [18] Jiang Y, Zhao Y, Ni J, et al. Postoperative complications and axial length growth after bilateral congenital cataract surgery: eyes with microphthalmos compared to a comparison group[J]. *Eye*, 2024, 38(15): 2912-2919.
- [19] 王琼, 邢怡桥, 贺涛. 真性小眼球白内障患者的手术疗效观察[J]. *临床眼科杂志*, 2011, 19(3): 263-265.
- [20] Sun J, Zhang J, Dai Y, et al. Cataract surgery contributes to ocular axis growth of aphakic eyes in infants with complex microphthalmos[J]. *Medicine*, 2020, 99(39): e22140.
- [21] Vasavada VA, Dixit NV, Ravat FA, et al. Intraoperative performance and postoperative outcomes of cataract surgery in infant eyes with microphthalmos[J]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 2009, 35(3): 519-528.
- [22] 张静, 孙金凤, 万晓梅, 等. 婴儿期手术治疗先天性小眼球合并白内障的结果分析[J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(2): 102-109.
- [23] Gavin EA, Hammond CJ. Intraocular lens power calculation in short eyes[J]. *Eye*, 2008, 22(7): 935-938.
- [24] Wang Q, Jiang W, Lin T, et al. Meta-analysis of accuracy of intraocular lens power calculation formulas in short eyes[J]. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2018, 46(4): 356-363.
- [25] Melles RB, Holladay JT, Chang WJ. Accuracy of intraocular lens calculation formulas [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(2): 169-178.
- [26] Shrivastava AK, Nayak S, Mahobia A, et al. Accuracy of intraocular lens power calculation formulae in short eyes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2022, 70(3): 740-748.
- [27] VanderVeen DK, Oke I, Nihalani BR. Deviations from age-adjusted normative biometry measures in children undergoing cataract surgery: implications for postoperative target refraction and IOL power selection[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2022, 239: 190-201.
- [28] Auffarth GU, Naujokaitis T, Hammer M. Die kataraktchirurgie und das kleine auge: relativer anteriorer mikrophthalmus, hohe hyperopie und nanophthalmus[J]. *Der Ophthalmologe*, 2022, 119(1): 89-93.
- [29] Gayton JL, Sanders VN. Implanting two posterior chamber intraocular lenses in a case of microphthalmos[J]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 1993, 19(6): 776-777.
- [30] Oshika T, Imamura A, Amano S, et al. Piggyback foldable intraocular lens implantation in patients with microphthalmos[J]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 2001, 27(6): 841-844.