

视神经网膜路径的形成

赵海涛¹, 李景传¹ 综述, 尹小磊² 审校(1. 解放军 92094 部队卫生队, 广东湛江 524005;
2. 解放军第 305 医院眼科, 北京 100017)

【关键词】 视神经; 视网膜神经节细胞; 轴突

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.045 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)16-1999-02

眼睛是一个非常奇妙的光感受器官, 人们视觉空间里每点信息都可在视网膜的特定位置被感应。外部视觉信息对应的神经信号由视神经传递到大脑的认知区域并被处理。在发育过程中, 眼睛的探测结构及光线的聚合信息决定了一系列的诱发、形态发生和分化行为。但是, 为了使视觉信息能被传递到中枢神经(central nervous system, CNS), 轴突肯定进行了一系列的路径寻找行为, 以确保胚胎视网膜神经节细胞(retinal ganglial cells, RGC)轴突能够伸出眼外和 CNS 适当区域建立联系^[1]。RGC 是视网膜内唯一一种可将轴突伸出视网膜并到达 CNS 的神经细胞。在眼内需要被正确导向的 RGC 轴突数目巨大。小鼠有超过 50 000 根 RGC 的轴突从视网膜进入视神经, 而在人类, 更是有百万根以上的 RGC 轴突, 在视网膜胚胎发育期需要被精确引导。由于脊椎动物眼球结构基本相似, 且视觉在动物行为中起到及其重要的作用, 因此, 可能存在高度保守和固定的轴突导向机制, 以保证 RGC 轴突在视网膜内寻找正确的途径, 并形成正常的视神经^[2]。

1 视网膜发育及轴突的生长

脊椎动物的视网膜来源于胚胎间脑外翻的部分, 并经视柄和脑相连。视泡腹侧进一步的内陷及视柄形成的凹陷称为视沟。视沟两面相对的组织随即融合形成视杯。视乳头区位于视杯的后极部, 作为进入视柄的入口^[3]。末端最初分化的 RGC 出现, 表明视沟关闭接近完成。这些早期产生的 RGC 位于视网膜的中心区域, 距离新生视神经的头部有一小段的距离。随后分化的 RGC 在视网膜周边逐渐增多。通过这种由中央到周边 RGC 的梯度分化, RGC 轴突能够在不同的时间找到它们进入视神经的路径。和早期形成的、紧邻视乳头的 RGC 轴突不同, 后期形成的 RGC 轴突距视乳头相对较远, 必有寻找途径的方法以找到视乳头。哺乳动物 RGC 的神经发生只局限于子宫内发育过程中特定的时间段。在低等脊椎动物, 如鱼和青蛙, 即使是在成年期, 随着眼睛的继续生长, 常常会有新的 RGC 形成。因此, 鱼和青蛙的轴突寻找视乳头路径的情况是贯穿整个生命周期的^[2]。

2 RGC 轴突的发生

在 RGC 分化末期, 轴突一旦形成, 就立即开始路径的寻找。哺乳动物 RGC 轴突最初发生的分子机制尚不明确。当前对这一过程的认识主要源于对有众多钙黏素(一种钙依赖家族黏附分子)的非洲蟾蜍的研究。钙黏素在早期胚胎的视网膜中有表达, 并作为同嗜性黏附分子在离体试验以及培养的神经营胶质细胞上用作支持小鸡 RGC 轴突的生长基质^[4-6]。通过将表达阴性的 N 型钙黏蛋白导入非洲蟾蜍胚胎的 RGC, 并对活体 N 型钙黏蛋白的功能进行分析, 证实钙黏素不仅仅只是支持轴突的生长。使用表达阴性钙黏蛋白构建视网膜, 会发生轴突裂解, 70% 的 RGC 将无法伸出轴突^[7]。钙黏素和轴突发生有关的特定分子机制仍需进一步的研究。这些发现说明, 支持轴突生长的分子基质, 在轴突发生的早期实际上可能还发挥了诱导作用。

3 随机生长与定向生长

一旦轴突开始发生, 就要确保每个 RGC 都能成功的将其轴突伸入到视神经中。这可能是通过两种比较普遍的模式实现的。一种借助于多根轴突向多个不同方向延伸, 最终只留下到达视乳头的轴突。这种方式没有特定的路径寻找机制, 每个 RGC 都伸出足够的轴突从而保证至少一根轴突能找到视神经。这种方式在某些方面类似于关于海马神经元的研究, 最初有许多的细胞突向多个方向, 最终只有一个伸的最远, 而成为轴突^[8]。关于解剖学的研究是支持这种多轴突假说的, 一些胚胎 RGC 除了有一根伸向 CNS 的轴突外, 实际上还有很多短暂存在的轴突突起^[9]。另一方面, 视网膜荧光标记示踪研究 RGC 轴突的结果, 则不支持多轴突同时随机生长的机制。标记的胚胎 RGC 轴突都明确视乳头的定向, 且轴突也并非随机伸出^[10]。因此, 也许一些胚胎 RGC 会有短暂存在的轴突, 这可能是发育的过程, 而不是为了确保轴突长入视神经。

4 定向

当一个生长锥从母细胞伸出时, 它最迫切需要做出的决定, 就是确定朝向视乳头的正确方向。这种机制可能是, 视网膜周围存在的抑制分子形成了一个环, 阻止了轴突向这些方向的生长。免疫染色显示, 靠近幼年 RGC 视网膜的周围有一个硫酸软骨素蛋白聚糖形成的环^[11-12]。硫酸软骨素蛋白聚糖是带有高负电荷的细胞外基质分子, 在体外实验中已被证实可抑制轴突的生长^[13]。通过酶作用去除准备培养的视乳头凹陷处的硫酸软骨素, RGC 的轴突轨迹往往就变得不正常, 并偏离视网膜的中央^[11-12]。这些结果表明了一种模式, 即位于新生 RGC 周围的抑制性的硫酸软骨素作为一道障碍, 阻止了轴突向视网膜周围方向生长, 从而协助轴突中央定向。

参考文献

- [1] Wang Y, Dakubo GD, Thurig S, et al. Retinal ganglion cell-derived sonic hedgehog locally controls proliferation and the timing of RGC development in the embryonic mouse retina [J]. *Development*, 2005, 132 (22): 5103-5113.
- [2] Oster SF, Deiner M, Birgbauer E, et al. Ganglion cell axon pathfinding in the retina and optic nerve [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2004, 15(1): 125-136.
- [3] Levkovitch-Verbin H, Harris-Cerruti C, Groner Y, et al. RGC death in mice after optic nerve crush injury: oxidative stress and neuroprotection [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(13): 4169-4174.
- [4] Burden-Gulley SM, Gates TJ, Craig SE, et al. Novel peptide mimetic small molecules of the HAV motif in N-cadherin inhibit N-cadherin-mediated neurite outgrowth and cell adhesion [J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2380-2387.
- [5] Hansen SM, Berezin V, Bock E. Signaling mechanisms of

neurite outgrowth induced by the cell adhesion molecules NCAM and N-cadherin[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65 (23):3809-3821.

[6] Reichardt LF, Bossy B, de Curtis I, et al. Adhesive interactions that regulate development of the retina and primary visual projection[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1992, 57:419-429.

[7] Riehl R, Johnson K, Bradley R, et al. Cadherin function is required for axon outgrowth in retinal ganglion cells in vivo[J]. Neuron, 1996, 17(5):837-848.

[8] Tahirovic S, Bradke F. Neuronal polarity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(3):629-644.

[9] Ramoa AS, Campbell G, Shatz CJ. Transient morphological features of identified ganglion cells in living fetal and neonatal retina[J]. Science, 1987, 237(4814):522-525.

[10] Birgbauer E, Cowan CA, Sretavan DW, et al. Kinase inde-

pendent function of EphB receptors in retinal axon path-finding to the optic disc from dorsal but not ventral retina [J]. Development, 2000, 127(6):1231-1241.

[11] Brittis PA, Canning DR, Silver J. Chondroitin sulfate as a regulator of neuronal patterning in the retina[J]. Science, 1992, 255(5045):733-736.

[12] Singhal S, Lawrence JM, Bhatia B, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans and microglia prevent migration and integration of grafted Muller stem cells into degenerating retina[J]. Stem Cells, 2008, 26(4):1074-1082.

[13] Snow DM, Letourneau PC. Neurite outgrowth on a step gradient of chondroitin sulfate proteoglycan (CS-PG)[J]. J Neurobiol, 1992, 23(3):322-336.

(收稿日期:2011-02-28)

拟除虫菊酯类农药中毒的诊疗现状

杨 健¹, 陈高红¹, 彭 颖¹综述, 王汉斌²审校(1. 重庆市潼南县人民医院 402660; 2. 军事医学科学院附属医院, 北京 100071)

【关键词】 拟除虫菊酯类; 农药; 中毒; 诊断/治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.046 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)16-2000-02

拟除虫菊酯类农药,是一种模拟天然除虫菊素,由人工合成的一类高效广谱杀虫剂。虽然早在 1949 年国外即合成了第一种拟除虫菊酯——丙烯菊酯,但在农业上大量应用则是 1973 年 Elliott 等合成苄氯菊酯以后。中国 1975 年由江苏省农药所合成这类农药。拟除虫菊酯类特别是溴氰菊酯,是当前最高效的农药和中毒最常见的品种之一,在农业杀虫、防病和临床中毒救治中越来越占有重要地位^[1-4]。拟除虫菊酯类农药中毒病死率 1.58%左右(12/759),但复合农药中毒率较单一农药高,诊断和鉴别诊断更困难,处理较复杂。

1 品种、理化性状、毒性与代谢

拟除虫菊酯类目前合成成品至少已近万种,但常用者有 20 余种,如苄氯菊酯、溴氰菊酯、氯氰菊酯、顺式氯氰菊酯、杀灭菊酯、甲氰菊酯、百树菊酯、戊酸醚酯、呋喃菊酯、功夫菊酯、杀蚊灵、溴灭菊酯、多来宝、罗速发、苄呋菊酯、胺菊酯、氟氯菊酯、环虫菊酯、顺式氯戊菊酯及联苯菊酯等,其中甲氰菊酯、顺式氯氰菊酯、溴氰菊酯与甲氰菊酯的毒性较大(大鼠 OLD50 分别为 24~36、53~79、70~140 和 76~81 mg/kg)。目前市场销售的灭蚊蝇香水、灭蚊蝇香液及新型灭蚊蝇香水,均含本类农药。有人根据拟除虫菊酯类农药化学结构中含不含氰基分为 I 型(不含氰基,如苄呋菊酯、苄氯菊酯)和 II 型(含氰基 CN⁻,如溴氰菊酯、杀灭菊酯、氯氰菊酯等)。目前农业上使用以 II 型和复合农药为多^[1,3-6],其中溴氰菊酯、氯氰菊酯及杀灭菊酯占临床中毒病例的 98.8%。但近年复合农药中毒逐渐增多(占 4.9%~18.5%)^[5-6],为当前农药中毒的一大特点。关于市场销售的主要拟除虫菊酯类复合农药^[4],见表 1。

拟除虫菊酯类多系中等毒至低毒类,具有高效、低残留、无蓄积作用、击倒性强等优点,因有机磷类抑制拟除虫菊酯类的水解毒,与有机磷类农药混合杀虫效力增加,但对人、畜的毒性作用也相应增加。据毒代动力学研究证明,杀灭菊酯与辛硫磷混配后,辛硫磷使杀灭菊酯能代谢消除速率减慢;杀灭菊酯也明显增加辛硫磷的吸收速率并延长其半衰期,从而使机体对

辛硫磷的代谢降解速率也减慢^[6]。

表 1 市场销售主要拟除虫菊酯类复合农药

制剂名称(异名)	组成成份
丰收菊酯(氰久,保丰磷)	杀灭菊酯、久效磷
增效菊马(灭杀毙,菊马乳油,桃小岭)	杀灭菊酯、4049、增效磷
增效啞氰	溴氰菊酯、啞硫磷、增效剂
敌牙螨(增效机油乳剂)	溴氰菊酯、机油
杀虫灵 1 号(8817,氯胺复配剂)	氯氰菊酯、水胺硫磷
黑旋风	除虫菊素、脂类
特乐得(Tetralate)	胺菊酯、苄呋菊酯、煤油
甲胺菊酯	溴氰菊酯、甲胺磷
甲乐氰酯	溴氰菊酯、甲胺磷、乐果
敌氧菊酯	溴氰菊酯、氧乐果、敌敌畏
棉虫净	氯氰菊酯、辛硫磷、对硫磷
速灭	胺菊酯、辛硫磷、八氯二丙醚
复方增效胺菊酯 4049	胺菊酯、4049、煤油、八氯二丙醚
灭害灵	杀灭菊酯、三氯杀虫酯
氧乐氰菊(速效菊酯,氧乐氰,菊氧乳油)	杀灭菊酯、氧乐果、增效剂
双效菊酯(大灭)	杀灭菊酯、磷胺
多杀菊酯(速灭灵)	杀灭菊酯、乐果
虫螨菊酯	杀灭菊酯、杀虫脒
乙磷菊酯I	杀灭菊酯、乙酰甲胺磷
乙磷菊酯II	溴氰菊酯、乙酰甲胺磷
速杀菊酯	杀灭菊酯、氧乐果
速灭灵II	杀灭菊酯、甲基 1605
菊乐合酯(乐氰)	溴氰菊酯、乐果
氰西	杀灭菊酯、西维因
诺毕速灭松(Sumithion NP)	胺菊酯、杀螟松

拟除虫菊酯类农药多不溶于水,可溶于多种有机溶剂,遇酸稳定,遇碱(pH>8)易分解。拟除虫菊酯类农药可经消化