

经瞳孔温热疗法对大鼠视神经钳夹视网膜神经节细胞的保护作用

刘学群 姜利斌 李志华 张 峻 马 瑾 谢 君 刘 磊

The protective effects of transpupillary thermotherapy on retinal ganglion cells in rat with optic nerve crush

Liu Xuequn, Jiang Libin, Li Zhihua, Zhang Ling, Ma Jin, Xie Jun, Liu Lei. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Abstract Objective This study was designed to explore the protective effect of subthreshold transpupillary thermotherapy (TTT) on retinal ganglion cells (RGCs) in the rat with partial optic nerve crush. **Methods** 810 nm diode laser was used to irradiate the retina surrounding optic nerve (5 spots) for 30 seconds in the left eyes of BN rats. Three days later, the partial optic nerve crush models were created in the rats by clamping the retrobulbar optic nerve for 60 seconds. 102 female BN rats were randomly divided into TTT with optic nerve crush (TTT + ONC) group, optic nerve crush (ONC) group, TTT with sham operation (TTT) group and normal control group. RGCs were detected by the retrograde label of fluorogold at 1, 2, 4 weeks after optic nerve crush. HSP70 expression was assessed using immunohistochemistry and Western blot in 12 rats underwent TTT irradiation. The histological examination of rats retina with TTT irradiation was performed under the light and transmission electron microscope.

Results The RGCs density in ONC group was (863 ± 87) cells/mm² at 1 week and decreased to (614 ± 124) at 2 weeks and (424 ± 112) cells/mm² at 4 weeks after irradiation. In TTT + ONC group, the density of RGCs was (819 ± 93) cells/mm² at 1 week and decreased to (623 ± 123) at 2 weeks and (615 ± 112) cells/mm² at 4 weeks. The RGCs density at 4 weeks in ONC group was significantly lower than in TTT + ONC group ($P = 0.006$). The expression of HSP70 in the retina underwent TTT irradiation was higher than the fellow eye. The thinning of retina and degranulation of retinal pigment epithelial cells were found under the light microscope, and shrinking of nuclear membrane and pyknosis of chromoplasm were seen in the 7th day after TTT under the transmission electron microscope. **Conclusion** TTT has a protective effect on RGCs in BN rats with partial optic nerve crush, and TTT can initiate the endogenous protective mechanism by increasing the expression of HSP70 in retina.

Key words transpupillary thermotherapy; retinal ganglion cells; optic nerve crush; heat shock protein

摘要 目的 探讨经瞳孔温热疗法 (TTT) 阈下反应对 BN 大鼠视神经钳夹后视网膜神经节细胞 (RGCs) 的保护作用。**方法** 采用阈下 TTT 对 BN 大鼠视网膜进行照射后 3 d, 通过逆行标记 RGCs 的方法, 对 TTT + 视神经钳夹组 (A 组)、TTT + 假手术组 (B 组)、单纯视神经钳夹组 (C 组) 和空白对照组 (D 组) 在视神经钳夹后 1、2、4 周进行 RGCs 计数并比较; 检测视网膜 TTT 阈下反应的热休克蛋白 70 (HSP70) 表达; 观察 TTT 阈下反应对视网膜的影响。**结果** 视神经钳夹后 4 周, A 组 RGCs 数显著高于 C 组 ($P = 0.006$), 而 1 周和 2 周时 2 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 各时间点 B 组和 D 组的 RGCs 数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。视网膜经阈下 TTT 干预后, HSP70 表达高于对照眼。阈下 TTT 照射能引起视网膜组织形态上的改变。**结论** 阈下 TTT 可显著提高视神经钳夹 4 周后 RGCs 的存活数量; 其保护机制可能与诱导视网膜内源性 HSP70 表达、启动内源性保护机制有关。

关键词 经瞳孔温热疗法; 视网膜神经节细胞; 视神经钳夹; 热休克蛋白

分类号 R 774.01 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)05-0385-06

青光眼是最常见的不可逆性致盲眼病,是一类以眼压绝对或相对升高导致的特征性视神经病变。临床研究显示,即使眼压得到控制,仍有部分患者的视功能发生进行性损害^[1]。对中枢神经系统疾病的研究显示,除了损伤处神经细胞受到损害外,随着病程的发展,损伤灶周围原本正常的神经细胞也发生了变性凋亡,这一病理生理学过程被称为继发性损伤^[2-4]。视神经作为中枢神经系统的重要组成部分,在青光眼的损伤过程中也存在继发性损伤现象。本研究通过大鼠视神经钳夹制作视神经继发性损伤模型,采用810 nm二极管激光照射视网膜,观察经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)阈下反应是否对大鼠视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)产生保护作用,并对其保护机制进行初步探讨。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验动物与分组 成年雌性BN大鼠(北京维通利华公司)102只,体重160~180 g。随机分为TTT组18只,单纯视神经钳夹组、空白对照组、TTT+视神经钳夹组和TTT+假手术组各21只。

1.1.2 主要设备及试剂 810 nm二极管激光器(美国科林公司);YZ20P5型眼科手术显微镜(苏州六六视觉公司);WDT-II型脑立体定位仪(西安西光激光科技有限公司);Leica DM4000B荧光显微镜(德国Leica公司)。一抗小鼠抗大鼠热休克蛋白(heat shock protein, HSP)70单克隆抗体(英国Abcam公司);两步法免疫组织化学二抗试剂盒(福建迈新生物技术有限公司);DAB显色试剂盒、小鼠抗大鼠 β -actin多克隆抗体、兔抗小鼠HRP抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司);荧光金(美国Biotium公司)。

1.2 方 法

1.2.1 TTT 阈下 TTT 参数的选定 依照本课题前期研究结果,直径1.2 mm、能量50 mW、持续时间30 s。大鼠7%水合氯醛腹腔注射麻醉(350 mg/kg),复方托吡卡胺散瞳,TTT照射左眼视神经周围视网膜5个点,照射后直视下均未见光斑反应^[5]。

1.2.2 视神经钳夹伤模型^[6] TTT照射后3 d, TTT+视神经钳夹组和单纯视神经钳夹组大鼠麻醉后,沿左眼外眦向外耳道口剪开皮肤及皮下组织,钝性分离肌肉,充分暴露肌锥,沿外直肌上方剪开肌间膜,暴露视神经鞘膜,纵形剪开鞘膜,游离视神经长约2.5 mm,用22 g视神经夹于球后约2 mm处夹持视神经60 s,分层缝合皮下组织及皮肤。TTT+假手术组和空白对照组大鼠左眼

均进行假手术(除视神经钳夹外,其余步骤相同)。

1.2.3 RGCs 荧光金逆行标记^[6] 在不同时间点前5 d,除TTT组外各组大鼠麻醉后,将头部固定于脑立体定位仪上,纵形切开颅顶部皮肤约2.5 cm,暴露前后囟门,在相应部位做2个1.5 mm×2 mm的切口,测量Bregma点后5.9 mm及6.4 mm、矢状缝旁开1.4 mm共4个点,微量注射器取3%荧光金深入4个点脑膜下4 mm分别注入1.5 μ L,每针留针5 min,术毕缝合骨膜及皮肤。

1.2.4 视网膜铺片、照相和计数^[6] 在不同时间点深度麻醉并处死动物,取出眼球浸于4%多聚甲醛中,1 h后取完整视网膜,RGC层朝上剪开分成上、下、鼻侧、颞侧4个象限,铺于涂胶载玻片上,表面滴4%多聚甲醛继续固定;2 h后晾干铺片,置于荧光显微镜下观察,在4个象限距视盘2.5~3.0 mm取4个200×视野,采集图像;在Photoshop 7.0软件下人工计数,相加后换算成每平方毫米数进行统计学分析。

1.2.5 免疫组织化学染色 TTT组照射左眼视网膜3 d后取6只大鼠处死,摘除眼球,4%多聚甲醛固定24 h,常规石蜡包埋,以视盘为经线,4 μ m厚视网膜切片;切片脱蜡水化,3% H₂O₂室温孵育10 min,微波抗原修复后,加入10%正常山羊血清室温孵育15 min,加入1:400 HSP70小鼠抗大鼠单克隆抗体,37℃孵育2 h,二抗37℃孵育1 h, DAB显色,苏木素复染,100%乙醇脱水、二甲苯透明、树胶封片;以上步骤之间均用PBS液漂洗5 min×3次。阴性对照采用PBS代替一抗,其余步骤相同。

1.2.6 蛋白质的 Western blot 分析 TTT组照射左眼视网膜3 d后取6只大鼠处死,取双眼球置于PBS液中,取出完整视网膜,通过细胞裂解液研磨及超声粉碎获得视网膜总蛋白质样品,将样品通过SDS-PAGE凝胶电泳后,电转移至PVDF膜上,用1:1 000小鼠抗大鼠HSP70单克隆抗体与转印后膜进行孵育,之后转印后膜再与山羊抗小鼠HRP孵育结合,用ECL试剂反应,经X线片曝光、显影等;同时用 β -actin作为参照,最后将HSP HSP70条带的灰度值与同一样本内参的灰度值相比,得出各样本HSP HSP70的相对表达值。

1.2.7 苏木精-伊红染色 TTT组干预7 d后视网膜的石蜡切片(前期处理同1.2.5)脱蜡水化,常规苏木精-伊红染色,95%乙醇漂洗、100%乙醇脱水、二甲苯透明、树胶封片;光学显微镜下观察。

1.2.8 透射电镜观察 TTT组干预7 d后的大鼠眼球取出放入2.5%戊二醛固定液中,切开眼球,取视盘外2.0 mm×3.0 mm全层眼球壁,(取自TTT干预视网膜和正常视网膜),先后用2.5%中性戊二醛和1%四氧

饥饿各固定 1 h,同系缓冲液漂洗后脱水,树脂浸透包埋,50 nm 超薄切片,用醋酸铀和柠檬酸铅双染色,在透射电镜下观察超微结构。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行统计学处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,4 个组 RGCs 计数的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。TTT + 视神经钳夹组与单纯视神经钳夹组的 RGCs 存活率比较及 TTT 照射眼与对照眼视网膜中 HSP70 表达的比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RGCs 的计数

在视神经钳夹后 1、2、4 周,TTT + 假手术组和空白对照组的 RGCs 数之间差异均无统计学意义 ($P = 0.482, 0.470, 0.690$);在视神经钳夹后 1 周、2 周,TTT + 视神经钳夹组和单纯视神经钳夹组的 RGCs 数之间差异均无统计学意义 ($P = 0.470, 0.899$),而在视神经钳夹后 4 周,TTT + 视神经钳夹组的 RGCs 数明显高于单纯视神经钳夹组 ($P < 0.01$) (表 1)。

3% 荧光金标记的 RGCs 在紫外光的激发下发出蓝绿色荧光(图 1);RGCs 数量在视神经钳夹(单纯视神经钳夹组)后 4 周内逐渐下降,各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$);而 TTT 干预(TTT + 视神经钳夹组)的 RGCs 数量在视神经钳夹后 2~4 周的下降速度明显减缓,4 周时,TTT + 视神经钳夹组 RGCs 存活数量明显高于单纯视神经钳夹组 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 视神经钳夹后不同时间点 RGCs 的计数 ($\bar{x} \pm s$, 个/ mm^2)

Table 1 The RGCs number of 4 groups at different time points after ONC ($\bar{x} \pm s$, cells/ mm^2)

Group	n	RGCs in different time points after clamp		
		1 week	2 weeks	4 weeks
Control	7	1 613 ± 123	1 572 ± 155	1 589 ± 166
TTT	7	1 570 ± 141 ^e	1 521 ± 111 ^e	1 615 ± 54 ^e
ONC	7	863 ± 87 ^e	614 ± 124 ^e	424 ± 112 ^e
TTT + ONC	7	819 ± 93 ^e	623 ± 123 ^e	615 ± 112 ^{ef}
F		103.42	120.75	199.55
P		<0.01	<0.01	<0.01

^e $P < 0.01$ vs respective control group, ^f $P < 0.01$ vs respective ONC group (One-way ANOVA, LSD-*t* test)

2.2 RGCs 的存活率

对 TTT + 视神经钳夹组与单纯视神经钳夹组的 RGCs 存活率进行比较,术后 1 周及 2 周 2 组 RGCs 存活率之间差异均无统计学意义 ($P = 0.848, 0.949$);术后 4 周 TTT + 视神经钳夹组 RGCs 存活率高于单纯视神经钳夹组 ($P = 0.013$) (表 2)。

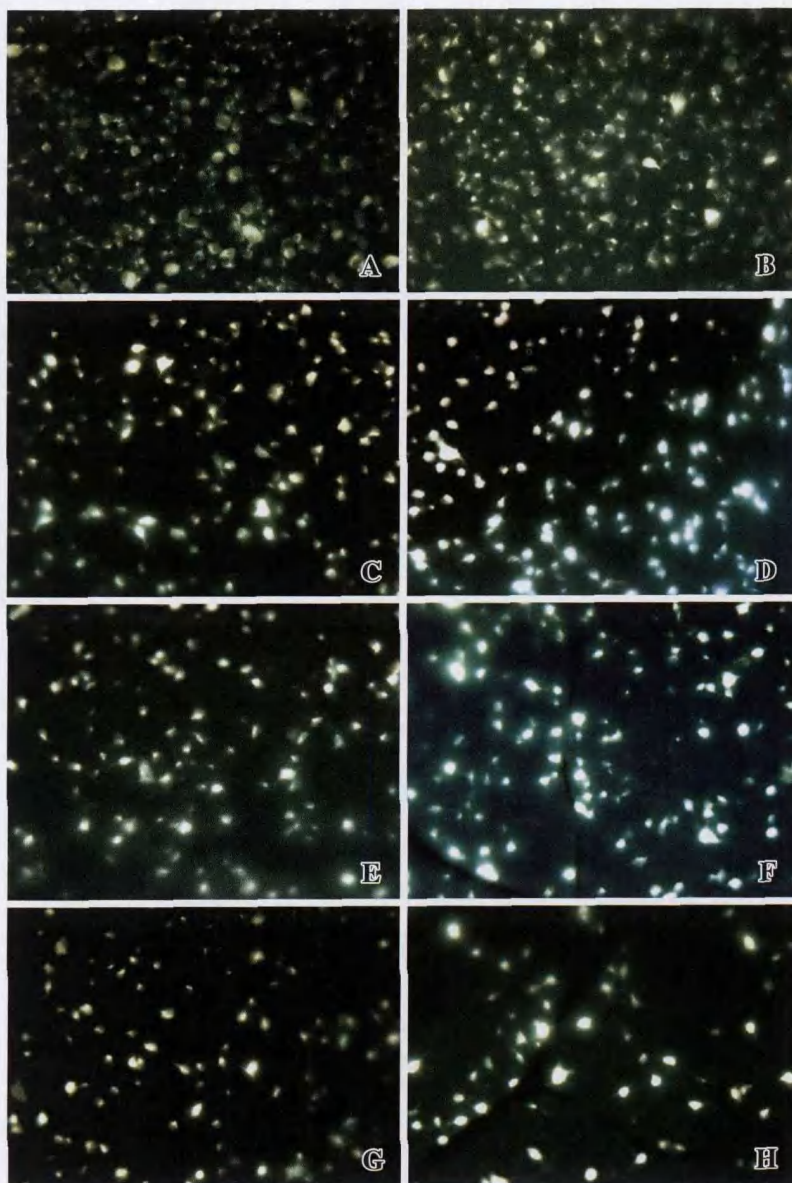


图 1 荧光显微镜下 3% 荧光金标记的各组 RGCs ($\times 200$) A:TTT 眼 B:空白对照眼 C:TTT + 视神经钳夹 1 周眼 D:单纯视神经钳夹 1 周眼 E:TTT + 视神经钳夹 2 周眼 F:单纯视神经钳夹 2 周眼 G:TTT + 视神经钳夹 4 周眼 H:单纯视神经钳夹 4 周眼

Fig.1 The retinal ganglion cells marked by fluorogold in different groups ($\times 200$) A: TTT group B:control group C:TTT + ONC group at 1 week D:ONC group at 1 week E:TTT + ONC group at 2 weeks F:ONC group at 2 weeks G:TTT + ONC group at 4 weeks H:ONC group at 4 weeks

表 2 TTT + 视神经钳夹组与单纯视神经钳夹组的 RGCs 存活率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 2 RGCs survival rate in TTT + ONC and ONC group ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	n	RGCs survival rate in different post-op time		
		1 week	2 weeks	4 weeks
TTT + OT	7	54.24 ± 9.60	40.48 ± 9.22	38.76 ± 7.70
ONC	7	53.83 ± 9.47	39.11 ± 8.82	26.39 ± 7.20
Z		-0.192	-0.064	-2.492
P		0.848	0.949	0.013

(Wilcoxon rank sum test)

2.3 视网膜 HSP70 检测结果

2.3.1 免疫组织化学结果 经 TTT 照射 3 d 后的 RGCs、内外核层和感光细胞外节均有 HSP70 表达,而正常视网膜组织仅有微弱表达(图 2)。

2.3.2 Western blot 检测结果 经 TTT 照射后的视网膜内 HSP70 表达强度明显高于对照眼 ($P = 0.004$) (表 3)。

表 3 TTT 照射眼和对照眼视网膜中 HSP70 相对表达值 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 HSP70 expression in retina of TTT group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	HSP70 expression
TTT + OT	6	0.66 ± 0.10
ONC	6	0.39 ± 0.06
Z		-2.882
P		0.004

(Wilcoxon rank sum test)

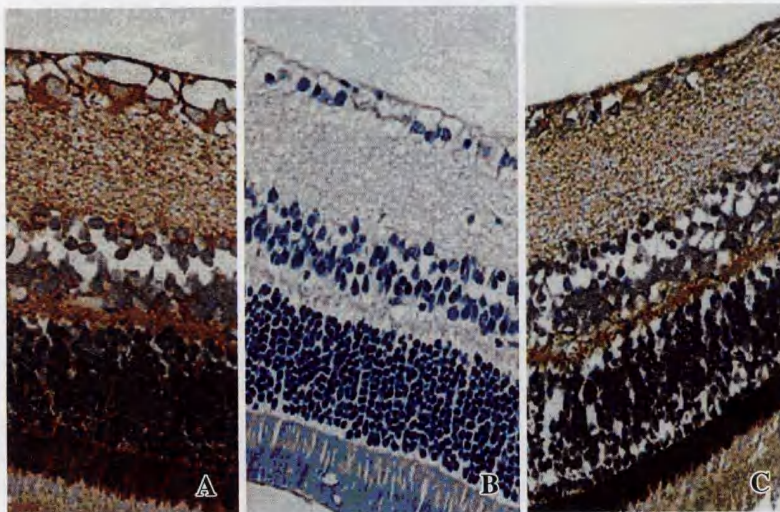


图 2 TTT 干预后 3 d 视网膜 HSP70 的表达 (SP × 400) A: 干预组视网膜可见阳性染色 B: 阴性对照组无阳性染色 C: 正常对照组呈弱阳性表达
Fig. 2 Immunohistochemistry of HSP70 (SP × 400) A: RGCs presented the positive reaction, showing the brown-yellow staining in nucleus layer and photoreceptor layer at 3 days after TTT irradiation B: No positive staining was seen in negative control group C: There was weaker positive staining in normal control

2.4 TTT 阈下反应对视网膜形态的影响

2.4.1 裂隙灯下眼底变化 阈下 TTT 照射大鼠视网膜后,照射部位未见光斑反应,照射后第 2 ~ 7 天部分照射部位出现轻微灰白色反应,这种光斑反应均在 5 ~ 7 d 后消失,直视下视网膜形态恢复正常。

2.4.2 光学显微镜下观察结果 与正常视网膜组织比较,经低阈值 TTT 照射 7 d 后的视网膜变薄,视网膜色素上皮层细胞脱色素颗粒,但各层组织结构层次比较清楚,未见明显的细胞崩解,细胞密度无明显改变,也未见炎症细胞。

2.4.3 透射电镜下观察结果 TTT 照射 7 d 后大鼠光感受器细胞外节肿胀、呈不规则扩张,盘膜排列紊乱;RGCs 核膜皱缩,染色质固缩、边集(图 3)。

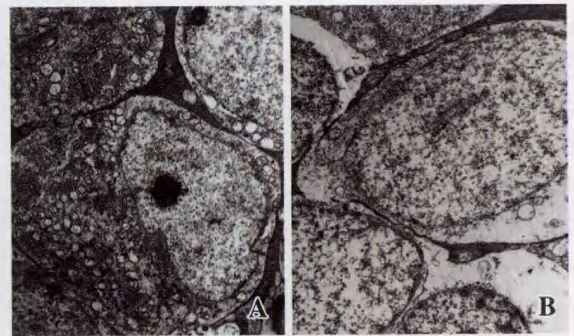


图 3 透射电镜下经阈下 TTT 照射后视网膜的形态学改变 (× 8 000) A: TTT 照射 7 d 后 RGCs 核膜皱缩,染色质固缩、边集 B: 正常 RGCs 核膜完整光滑,染色质均匀

Fig. 3 The morphological change of retina photocoagulated by TTT (× 8 000) A: In 7 days after TTT, the nuclear membrane of RGCs shrank and the chromoplasm showed pyknosis B: The nuclear membrane of normal RGCs was smooth, and the chromoplasm was uniform

3 讨论

青光眼造成的视神经功能进行性损害即青光眼视神经病变,是导致青光眼不可逆性损害的根本原因,许多研究证实青光眼 RGCs 凋亡系继发性损害的结果,即由于眼压升高或缺血,首先造成 RGCs 和其他视网膜细胞发生以变性坏死为特征的原发性损害,这种原发性损害的结果又通过一系列途径,如兴奋性毒性、氧自由基、神经营养因子剥夺等,诱发以存活 RGCs 持续性凋亡为特征的继发性损害,从而导致视神经功能进行性损伤^[7]。因此,对青光眼 RGCs 凋亡的有效预防,即青光眼视神经的保护策略,是在去除青光眼原发损伤

因素的前提下,保护其尚未受到损伤或已发生变性但尚存活的 RGCs。其中,防治青光眼 RGCs 继发性损伤是视神经保护策略的主要内容,而启动机体的内源性保护机制是视神经保护策略的重要手段之一。

现已证实 HSP 是一类当机体细胞遭受损伤时发挥内源性保护作用的重要蛋白。其中多个 HSP 家族成员,如 HSP70 等,能够在 Fas 死亡受体途径、JNK/SAPK 途径、caspase 途径等多个水平发挥调节作用抑制细胞凋亡^[8-10]。已有实验表明该类蛋白在中枢神经系统遭受缺血性损伤中,对中枢神经元具有重要的保护意义^[11-12],而通过药物诱导 HSP 表达在脑梗死或脑出血损伤中,可明显延长中枢神经元生存时间,提高其存活率^[13-14];采用提高体温^[15]或全身应用替普瑞酮(GGA)^[16]、锌剂^[17]等可明显提高 RGCs 内源性 HSP70 的表达,提高 RGCs 的抗损伤、抗凋亡能力。本研究采用已在临床广泛使用的 TTT 技术,局部温热刺激视网膜以诱导内源性 HSP70 表达,从而达到保护 RGCs 的目的。

眼科临床中 TTT 多采用 810 nm 半导体红外激光,通过把热量传递到局部组织以升高局部的温度,而使眼部肿瘤组织血管以及黄斑部新生血管内血栓形成而闭塞,从而达到治疗的目的。TTT 具有升高温度慢、穿透力强、介质对其吸收小等优点。Kim 等^[18]通过实验证实 TTT 可诱导视神经 HSP70 的表达,且 HSP70 表达量在激光照射后 18~72 h 达到高峰。已有研究中证实 TTT 阈下反应在 1~7 d 内可诱导 BN 大鼠 RGCs 内源性 HSP70 的表达,且能减少视网膜急性缺血-再灌注损伤 RGCs 凋亡的数量^[5]。在本研究中,我们采用了免疫组织化学和 Western blot 检测技术进一步证明阈下 TTT 照射 3 d 后可诱导视网膜 HSP70 的高表达。同时,我们采用视神经钳夹伤模型模拟慢性 RGCs 损伤,观察 TTT 提前干预对 RGCs 的保护作用。

视神经钳夹伤模型可出现类似于青光眼 RGCs 继发性损伤的病理生理过程。有研究证实,视神经钳夹伤后,RGCs 在经历了机械性损伤的快速死亡阶段后,剩余存活的 RGCs 即发生类似于青光眼视神经病变的慢性损伤^[19]。该模型现已广泛应用于视神经继发性损伤机制的研究,以及视神经保护性药物的筛选。本研究采用阈下 TTT 照射大鼠视盘周围的视网膜,3 d 后对同侧视神经进行钳夹,在 4 周时 TTT 干预组 RGCs 存活数量(38.76%)明显高于单纯视神经钳夹组(26.39%),表明 TTT 干预可明显抑制 RGCs 在继发性损伤过程中逐渐丢失的趋势,提示这种对视网膜组

织温热刺激的方式,可能通过诱导内源性 HSP70 的表达,在一定程度上对 RGCs 产生保护作用。

此外,本组实验还针对所选参数 TTT 照射对视网膜的影响进行了观察。对不同时间点单纯 TTT 照射眼的 RGCs 数与空白对照眼 RGCs 数进行比较,发现 TTT 照射后 1、2、4 周各组 RGCs 数量与空白对照组间差异均无统计学意义,证明本组实验采取的间隔式阈下 TTT 照射视网膜的方法对正常 RGCs 存活数量不产生明显的影响。另外,本研究对 TTT 照射部位视网膜进行了光学显微镜和透射电镜的观察,发现在光学显微镜下,照射部位视网膜出现变薄、色素上皮层细胞脱颗粒等现象,但视网膜各层次结构仍保持完整清晰。在透射电镜下,阈下 TTT 照射后 BN 大鼠视网膜光感受器细胞外节肿胀、呈不规则扩张,盘膜排列紊乱;RGCs 核膜轻度皱缩,染色质固缩、边集。以上结果表明阈下 TTT 照射对视网膜仍有一定的损伤,其主要作用部位是视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞外节,其与张士胜等^[20]对兔视网膜的观察结果相近。

TTT 阈下反应可造成一定程度的视网膜形态学改变,但对其组织功能上的影响尚不清楚。如何保证 TTT 对 RGCs 的保护作用,并减少 TTT 照射本身带来的损伤,尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture[J]. *Am J Ophthalmol*, 1996, 121(5): 473-483
- 2 Linnik MD, Zobrist RH, Hatfield MD. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats[J]. *Stroke*, 1993, 24: 2002-2008
- 3 Li Y, Chopp M, Jiang N, et al. Temporal profile of in situ DNA fragmentation after transient middle cerebral artery occlusion in the rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995, 15: 389-397
- 4 Charruaut-Marlangue C, Aggoun-Zouaoui D, Represa A, et al. Apoptotic features of selective neuronal death in ischemia, epilepsy and gp 120 toxicity[J]. *Trends Neurosci*, 1996, 19: 109-114
- 5 张凌,姜利斌,李志华,等.经瞳孔温热疗法对急性高血压大鼠视网膜神经节细胞的保护作用[J]. *眼科*, 2007, 16(1): 48-51
- 6 马科,徐亮,马英楠,等.大鼠视神经夹伤模型中莫尼定对视网膜神经节细胞的保护作用[J]. *眼科*, 2003, 12(1): 63-64
- 7 Yoles E, Schwartz M. Degeneration of spared axons following partial white matter lesion; implications for optic nerve neuropathies[J]. *Exp Neurol*, 1998, 153(1): 1-7
- 8 Li Z, Zhao X, Wei Y. Regulation of apoptotic signal transduction pathways by the heat shock proteins[J]. *Sci China C Life Sci (Engl)*, 2004, 47(2): 107-114
- 9 Tezel G, Wax MB. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(10): 3552-3562
- 10 Tezel G, Seigel GM, Wax MB. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(12): 2277-2287
- 11 Carmel JB, Kakinohana O, Mestral R, et al. Mediators of ischemic preconditioning identified by microarray analysis of rat spinal cord[J].

Exp Neurol, 2004, 185(1): 81 - 96

12 Blanco M, Lizasoain I, Sobrino T, et al. Ischemic preconditioning: a novel target for neuroprotective therapy [J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21 (2): 38 - 47

13 Sinn DI, Chu K, Lee ST, et al. Pharmacological induction of heat shock protein exerts neuroprotective effects in experimental intracerebral hemorrhage [J]. Brain Res, 2007, 1135(1): 167 - 176

14 Uchida S, Fujiki M, Nagai Y, et al. Geranylgeranylacetone, a noninvasive heat shock protein inducer, induces protein kinase C and leads to neuroprotection against cerebral infarction in rats [J]. Neurosci Lett, 2006, 396(3): 220 - 224

15 Caprioli J, Kitano S, Morgan JE. Hyperthermia and hypoxia increase tolerance of retinal ganglion cells to anoxia and excitotoxicity [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37(12): 2376 - 2381

16 Ishii Y, Kwong JM, Caprioli J. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5): 1982 - 1992

17 Park KH, Cozier F, Ong OC, et al. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(7): 1522 - 1530

18 Kim JM, Park KH, Kim YJ, et al. Thermal injury induces heat shock protein in the optic nerve head in vivo [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(11): 4888 - 4894

19 Yoles E, Muller S, Schwartz M. NMDA-receptor antagonist protects neurons from secondary degeneration after partial optic nerve crush [J]. J Neurotrauma, 1997, 14(9): 665 - 675

20 张士胜, 王康孙, 王玲, 等. 兔视网膜脉络膜经瞳孔温热疗法组织病理学改变 [J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(8): 567 - 570

(收稿: 2008-07-21 修回: 2009-03-28)

(本文编辑: 高红)

· 病例报告 ·

眼球摘除术后交感性眼炎一例

高新宇 齐琳鑫 张萍 张明红 于永斌

患者,男,74岁,因左眼球穿通伤缝合术后8年,疼痛、流泪3个月就诊。入院时检查:右眼视力4.8,左眼无光感;右眼晶状体轻度混浊,余未见异常。左眼球结膜睫状充血,角膜混浊、水肿,角膜内皮色素样KP,前房暗红色积血约5mm,虹膜可见新生血管,瞳孔不规则形,直径约2mm,后粘连,晶状体混浊,眼底窥不见。B型超声提示左眼球萎缩,右眼眼压16mmHg,左眼2mmHg(1mmHg=0.133kPa)。行左眼球摘除联合义眼台植入术。术后第6天患者诉右眼视物不清,右眼视力4.4,球结膜睫状充血,角膜略水肿,角膜内皮见多数细小棕色KP,前房闪辉(+),瞳孔直接、间接光反应均微弱,晶状体轻度混浊,玻璃体尘埃样混浊,视盘充血明显,水肿,边界不清,视网膜静脉扩张,后极部及视盘周围见多个片状白色渗出,后极部视网膜水肿,中心凹反射不清。右眼眼压25mmHg。荧光素眼底

血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)示视盘及后极部视网膜早期多处点状高荧光,逐渐出现荧光渗漏,呈湖样视网膜下液体积存(图1)。局部及全身早期应用糖皮质激素等药物治疗,病情好转出院。出院时右眼视力4.6,角膜内皮KP消失,视网膜水肿消退。

讨论:眼球穿通伤或内眼手术后双眼发生弥漫性非坏死性肉芽肿性葡萄膜炎称为交感性眼炎^[1],是对视网膜组织抗原的自身免疫性迟发型过敏反应。其发病机制目前尚无统一认识,有自身免疫学说、病毒感染学说及两者结合学说。90%的交感性眼炎患者发生在外伤或手术后1年内,本例患者对侧眼伤后8年且在伤眼眼球摘除术后出现者,临床上少见,其原因可能为伤眼发生持续性葡萄膜反应而导致新生血管形成,不能排除穿通伤缝合术时创口有色素膜残留或嵌顿而诱发交感性眼炎的可能性^[2]。李凤鸣等^[3]认为,摘除受伤眼球并不能预防交感性眼炎的发生,无论在交感性眼炎发生之前、同时或之后。另外,眼球摘除术时的挤压是否可使自身抗原返流入血液或淋巴而导致交感性眼炎的发病,值得进一步研究。

参考文献

1 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2005:363

2 孙世珉.非感染性葡萄膜炎.//孙世珉.葡萄膜病学[M].北京:北京医科大学出版社,2002:297

3 李凤鸣.中华眼科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2005:117

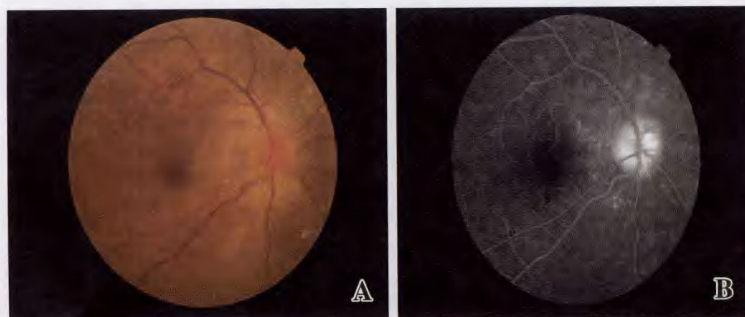


图1 右眼眼底表现 A:眼底彩色照片 B:FFA像

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第一临床医学院(高新宇,在读硕士研究生)

通讯作者:于永斌(Email:ybyu9688@yahoo.com.cn)

(收稿:2009-02-10)

(本文编辑:尹卫靖)