

透明质酸酶对外伤性玻璃体积血转归的影响

周琼 黄琴

Influence of hyaluronidase on turnover of traumatic vitreous hemorrhage

Zhou Qiong, Huang Qin. Affiliated First Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract Objective Many clinical researches have determined the clinical effectiveness of hyaluronidase on vitreous hemorrhage. However, the data of relevant experimental study is lack. The aim of this study was to investigate the effect of hyaluronidase on traumatic vitreous hemorrhage turnover. **Methods** The animal model of traumatic vitreous hemorrhage was established in 28 right eyes of 28 New Zealand pigmented rabbits. 0.002 $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{L})$ hyaluronidase was injected intravitreally in 14 model eyes 1 day after operation, and the same amount of balance salt solution (BSS) was injected at the same way in other 14 model eyes. The fellow eyes were as blank controls. The clinical ocular examinations were performed under the slim-lamp and ophthalmoscope, and intraocular pressure was detected using indentation tonometers at the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th day. Then two rabbits from each group were sacrificed and vitreous sample was drawn respectively in the time points above for the detect of basic fibroblast growth factors (bFGF). The histological changes of retina were evaluated under the light microscopy and scan electron microscopy. **Results** No the inflammatory reaction was seen in ocular anterior segment in model eyes. The grade of vitreous opacity based on Forrester criteria was lower in hyaluronidase injection group than BSS injection group in the 14th, 21st and 28th day ($P < 0.05$). The intraocular pressure was significantly declined in the 1st and 3rd day after injection in hyaluronidase injection group compared with BSS injection group and normal group ($P < 0.05$). The bFGF level in vitreous was elevated in hyaluronidase injection group and BSS injection group with the increase of time and showed a more dominant enhance in BSS injection group. Edema of retina and vacuolar degeneration of retinal ganglion cells, thickness of inner limiting membrane were found under the light microscopy in hyaluronidase injection group and BSS injection group, but the proliferative membrane was less in hyaluronidase injection group and BSS injection group. **Conclusion** There is no obvious retinal toxicity of hyaluronidase in the dose of 0.002 $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{L})$ after intravitreal injection. This procedure can accelerate the disappearance of vitreous hemorrhage and delay proliferative vitreous retinopathy. Its adverse effect is temporal reduce of intraocular pressure.

Key words hyaluronidase; traumatic vitreous hemorrhage; proliferative vitreous retinopathy

摘要 目的 探讨透明质酸酶对兔眼外伤性玻璃体积血转归的影响。 **方法** 28只新西兰白兔,右眼为外伤性玻璃体积血模型,左眼为空白对照眼。1d后随机分为实验组和阳性对照组,每组14只兔(14只眼)。实验组玻璃体腔注射透明质酸酶0.002 $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{L})$,阳性对照组玻璃体腔注射0.1 mL BSS。分别于给药后1、3、7、14、21、28 d测量眼压,行裂隙灯及眼底检查。每组抽取2只实验兔行眼球摘除,抽取玻璃体液测定碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的质量浓度,取眼球壁行组织病理学检查。 **结果** 给药14 d后,实验组的玻璃体混浊程度明显低于阳性对照组,各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。给药后1 d、3 d,实验组眼压和空白对照组眼压比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),与阳性对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着时间推移,玻璃体中bFGF的质量浓度均增高,阳性对照组增高更明显。组织病理学检查见实验组和阳性对照组视网膜均出现了水肿和神经节细胞空泡样变、内界膜增厚等改变,但实验组较阳性对照组形成增生膜少。 **结论** 透明质酸酶20 IU于兔眼玻璃体腔内注射对视网膜无毒性作用,可加速外伤性玻璃体积血的消散,造成眼压一过性降低。

关键词 透明质酸酶; 外伤性玻璃体积血; 增生性玻璃体视网膜病变

分类号 R 776.4 R 988.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)07-0572-05

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院眼科(黄琴,研究生,现在
咸宁市中心医院眼科 437100)
通讯作者:周琼 (Email: qiongz-ms@126.com)

玻璃体积血为眼外伤常见的并发症,由于玻璃体无血管、质黏稠,玻璃体积血有独特的演变过程,即出血吸收困难、病程迁延,易于机化、增生。透明质酸酶

是一种特殊的底物酶,可以特异地作用于透明质酸,打破玻璃体凝胶的稳态,产生玻璃体液化,并且玻璃体腔内单独或联合使用透明质酸酶对玻璃体体积血有治疗作用^[1-2]。本研究将透明质酸酶单独于兔眼玻璃体腔内注射,初步评价其安全性,探讨对兔眼外伤性玻璃体体积血转归的影响,及诱导玻璃体后脱离 (posterior detachment of vitreous, PVD) 的可能性,为玻璃体切割术易于清除积血玻璃体提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 3 个月龄新西兰白兔 28 只,体重 2.0~2.5 kg,雌雄不限,由南昌大学医学院动物实验部提供。

1.1.2 主要试剂 戊巴比妥钠(德国 Sigma 公司);透明质酸酶(上海第一生化有限公司);兔碱性成纤维细胞生长因子(base-fibroblast growth factor, bFGF)-ELISA 检测试剂盒(美国 TPI 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组 右眼为实验眼均造成外伤性玻璃体体积血模型,左眼为空白对照眼。模型制作 1 d 后用随机数字表法将动物分为实验组和阳性对照组,每组 14 只。

1.2.2 外伤性玻璃体体积血模型的制作^[3] 用兔闸固定头部,扩瞳,从兔耳缘静脉缓慢注射 3% 戊巴比妥钠液(1 mL/kg)麻醉,充分开睑,抗生素滴眼液冲洗结膜囊,表面麻醉,分离 9:00~3:00 的球结膜和筋膜,角膜缘后 2 mm 处用刮胡刀片刺向玻璃体中心部,勿伤及晶状体及周边视网膜,向两侧扩大切口,伤口与角膜缘平行达 5 mm。轻压眼球,将脱出于伤口的玻璃体剪除,用 8-0 尼龙线间断缝合切口及球结膜。用 1 mL 注射器抽取 0.2 mL 耳缘静脉血注入玻璃体内。术毕给予地塞米松 + 庆大霉素各 0.1 mL 球结膜下注射,阿托品滴眼液扩瞳 + 金霉素眼膏涂眼。造模后 1 周内,每日用 15% 磺胺醋酰钠滴眼液点眼,每日 3 次,阿托品滴眼液点右眼,每日 1 次,所有手术均由同一人完成。

1.2.3 给药方法 外伤性玻璃体体积血模型制作后 1 d 给药,在 7:00 处角膜缘后 3 mm 处,实验组直视下玻璃体腔注入 0.1 mL 透明质酸酶 0.002 $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{L})$,阳性对照组注射 0.1 mL BSS,立即检查并记录眼部情况。

1.2.4 裂隙灯和眼压检查 在模型建立前和玻璃体给药前 6 h 及给药后 1、3、7、14、21、28 d 裂隙灯观察眼

前节有无炎症反应,用压陷式眼压计检测眼压有无变化。并采用 Forrester 5 级分类法^[4]观察玻璃体混浊程度及分级,判断药物促进玻璃体体积血吸收的情况。I 级:玻璃体完全不透明;II 级:有轻微光反射,但眼底窥不清;III 级:经玻璃体间隙可见部分眼底;IV 级:玻璃体中央透明,周围见少量不透明物,大部分眼底清楚;V 级:玻璃体清晰,眼底清楚可见。

1.2.5 玻璃体液 bFGF 的测定 给药后各时间点实验组和阳性对照组各随机抽取 2 只兔,麻醉后于 11:00 方位角膜缘后 3 mm 处,7 号针头经瞳孔直视下垂直刺入玻璃体中央,每只眼迅速抽取玻璃体液 0.5 mL,5 000 r/min 离心 5 min 后,立即 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,用酶联免疫吸附法,测定玻璃体中 bFGF 的质量浓度。

1.2.6 组织病理学检查 在采集完玻璃体标本后立即行眼球摘除术,上方 12:00 位角巩膜缘缝线标记,沿角膜缘剪除角膜,剔除虹膜及晶状体。用锋利刀片沿 3:00~9:00 水平子午线切开眼球,行组织病理学观察。采用 HMias-2000 计算机图像分析系统,每张切片随机选取 5 个 400 倍视野,检测增生膜的成纤维细胞数,取其平均数进行统计。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学处理。2 组不同时间点玻璃体混浊频数分布的比较采用秩和检验,2 组不同时间点的眼压、增生膜成纤维细胞数量和 bFGF 质量浓度的比较采用独立样本的 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 裂隙灯观察眼前节情况

实验组和阳性对照组兔眼造模后,结膜充血水肿,无明显分泌物,充血于给药后 4~5 d 消退。所有实验组术后连续观察角膜均透明,前房 Tyndall(-),晶状体无脱位、无混浊。

2.2 直接检眼镜和裂隙灯显微镜照相观察眼后段情况

空白对照组在各时间点玻璃体透明、无混浊,视网膜清晰。实验组 7 d 前瞳孔区呈黑红色,玻璃体可见积血团块,眼底视网膜窥不清。7 d 后部分玻璃体腔内的血块溶解,有程度不等的机化膜,未见粗大的增生条索(图 1,2)。阳性对照组 7 d 前表现同实验组,7 d 后玻璃体腔内血块溶解较实验组缓慢,并可见粗大的增生条索(图 3,4)。

2.3 实验组和阳性对照组不同时期的玻璃体混浊分级情况

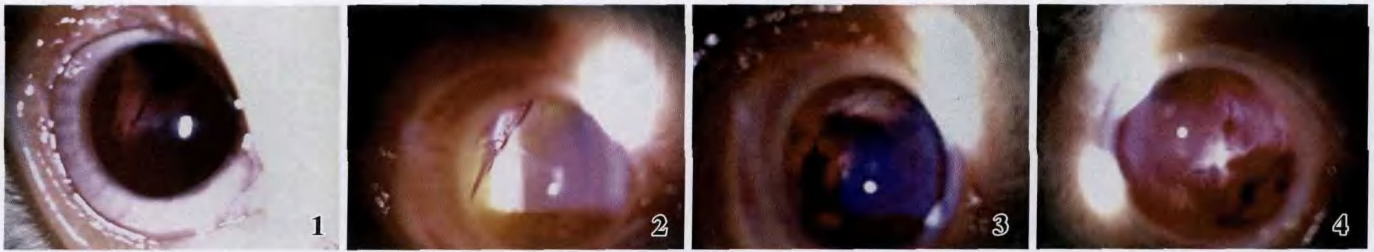


图1 实验组给药后7 d 兔眼玻璃体内有部分纤维增生条索 图2 实验组给药后28 d 玻璃体混浊较前减轻,眼底红色反光增强,部分玻璃体腔内的血块仍未完全分解,未见粗大的增生条索 图3 阳性对照组给药后7 d 兔眼玻璃体中的血块部分溶解,呈暗红色混浊 图4 阳性对照组给药后28 d 表面被灰色的机化膜所包裹,可见较粗大的增生条索

Fig.1 Hyperplasia fiber strip in vitreous cavity was seen on day 7 in experimental group Fig.2 Opacity of vitreous was relieved and the red reflect was more obvious. The blood clot was still seen, and there was thick hyperplasia strip in vitreous cavity on day 28 in experimental group Fig.3 Some blood clots in vitreous cavity were smaller on day 7 in positive group Fig.4 Thick hyperplasia strip in vitreous cavity and coverlet gray organization membrane were seen on day 28 in positive group

造模后1 d,所有模型眼的玻璃体混浊情况均为I~II级,实验组和阳性对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组术后1、3、7、14、21、28 d玻璃体混浊分级情况见表1。给药后1、3、7 d各组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),给药14 d后各组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),认为实验组的玻璃体混浊严重程度显著低于阳性对照组。

表1 透明质酸酶组和BSS组各时段玻璃体混浊分级的频数分布(眼)

Table 1 Frequency distribution of grade for vitreous opacification in hyaluronidase group and BSS group(eyes)

Time in post-inj (d)	N	Eyes of grade for vitreous opacification in different groups									
		Hyaluronidase group					BSS group				
		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
1	28	11	3	0	0	0	12	2	0	0	0
3	24	8	2	2	0	0	7	4	1	0	0
7	20	4	2	3	1	0	4	3	3	0	0
14	16	1	2	3	2	0	4	2	2	0	0
21	12	0	1	4	1	0	2	3	1	0	0
28	8	0	0	2	1	1	0	3	1	0	0

2.4 眼压

术前利用压陷式眼压计测量所有兔眼的眼压,以平

均眼压作为正常兔眼压,测得值为(17.21 ± 2.16) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。给药前6 h实验组、阳性对照组和正常眼压组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药后各个时间点阳性对照组眼压和空白对照组眼压比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药后1 d和给药后3 d,实验组眼压和阳性对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。给药后7、14、21、28 d,实验组及阳性对照组眼压相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.5 bFGF质量浓度的测定(见图5)

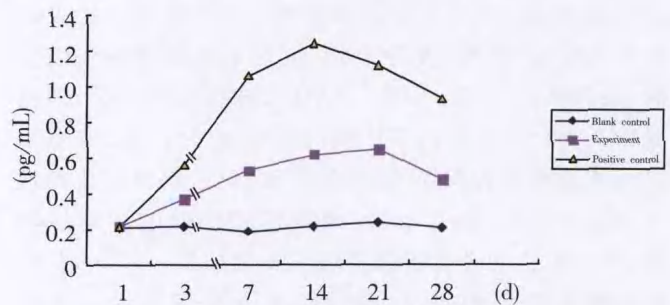


图5 各组玻璃体不同时期bFGF的质量浓度比较(pg/mL)

Fig.5 Comparison of concentration of bFGF in vitreous among different time (pg/mL)

表2 各组实验动物不同时期眼压比较($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

Table 2 IOP value of every stage in hyaluronidase group and BSS group($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

Group	Pre-inj IOP	IOP value in post-inj					
		1 d	3 d	7 d	14 d	21 d	28 d
Hyaluronidase	16.31 ± 3.17	14.17 ± 2.84	14.45 ± 2.72	15.62 ± 3.29	16.08 ± 2.16	17.87 ± 2.43	16.18 ± 3.21
BSS	16.29 ± 2.05	17.15 ± 2.78	17.19 ± 2.97	15.98 ± 2.31	17.37 ± 2.60	18.12 ± 2.24	15.69 ± 3.52
t	0.019	2.806	2.357	0.283	1.079	0.185	0.206
P	0.984	0.009	0.028	0.780	0.299	0.857	0.844

IOP; intraocular pressure(Student's t test)

实验组和阳性对照组玻璃体中 bFGF 的质量浓度均增高,但阳性对照组增高幅度较实验组大,给药 14 d 时,阳性对照组 bFGF 的质量浓度为 1.24 pg/mL,实验组 bFGF 的质量浓度为 0.62 pg/mL,空白对照组给药后 1~28 d,bFGF 的质量浓度为 0.21~0.24 pg/mL,变化不大。

2.6 增生膜成纤维细胞的数量比较

因给药后 1~3 d 未发现较多成纤维细胞生成,7 d 后增生膜上可见大量成纤维细胞,故本实验仅对给药 7 d 后的细胞数进行分析。给药后 7、14、21、28 d,实验组增生膜截面成纤维细胞数量小于阳性对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 各时段增生膜截面成纤维细胞数量比较 (个/400 倍野)
Table 3 The fibroblast cells on hyperplasia membrane cross section in every stage (cells/400 field)

Group	bFGF level in post-inj			
	7 d	14 d	21 d	28 d
Hyaluronidase	19.28 ± 5.65	32.28 ± 5.65	26.36 ± 5.17	24.12 ± 4.18
BSS	25.67 ± 4.84	41.67 ± 4.84	39.21 ± 4.95	38.91 ± 5.30
<i>t</i>	2.716	3.991	5.677	6.929
<i>P</i>	0.014	0.000	0.000	0.000

(Student's *t* test)

2.7 组织病理学观察

空白对照组组织病理学检查显示玻璃体透明,视网膜结构清晰,神经节细胞核仁清晰、无空泡,双极细胞层胞核清晰、密度均匀,视锥、视杆细胞层次分明。实验组早期玻璃体腔内有大量红细胞和少量中性粒细胞,视网膜各层轻度水肿。给药 14 d 后神经节细胞有空泡样变。给药 21 d 后视网膜内界膜增厚,视网膜前有纤维素形成(图 6)。阳性对照组早期玻璃体腔内有大量红细胞,穿通伤口处有大量中性粒细胞聚集,视网膜各层轻度水肿。给药 7 d 后神经节细胞有空泡样变。给药 14 d 后视网膜内界膜增厚、粗糙、断裂或结构不清,视网膜前有大量胶原纤维形成(图 7)。

3 讨论

透明质酸酶是一种具有高度特异性的蛋白酶,可以特异地作用于透明质酸,通过裂解葡萄糖胺和葡萄糖醛酸的分子键而将透明质酸分解为二糖,引起透明

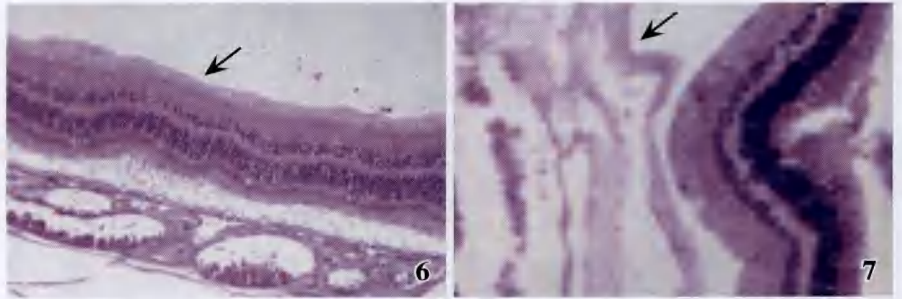


图 6 实验组给药后 21 d 视网膜各层结构基本正常,仅视细胞层部分细胞肿胀,视网膜内界膜增厚,周围少量纤维淡染(HE × 100) 图 7 阳性对照组给药后 28 d 视网膜前有大量增生纤维膜形成,视网膜内外层细胞排列紊乱(HE × 100)

Fig. 6 Swelling of photoreceptors, thickness of inner limiting membrane, less positive staining fibers were found on day 21 in experimental group (HE × 100) Fig. 7 Magnanimous hyperplasia fibrous membrane was seen in epiretina. Retinal cells in inner and outer layers presented the disorder arrangement on day 28 in BSS group (HE × 100)

质酸的解聚和降解,透明质酸分子从胶原细纤维间隙中释放出来并重新分布,胶原细纤维聚合皱缩,玻璃体凝胶的稳态被打破,产生玻璃体液化。本实验结果显示,玻璃体腔注入透明质酸酶后,裂隙灯检查未见实验组眼前节出现异常改变,实验组视网膜结构清晰,虽然部分神经节细胞出现了空泡样变,但是严重程度较阳性对照组轻。玻璃体腔积血溶解后,释放铁离子,产生大量自由基,引起视网膜损伤^[5]。曾有学者研究玻璃体腔积血对视网膜损伤的作用,发现随着积血时间的延长,视网膜内界膜增厚,神经节细胞内线粒体水肿,空泡变性逐渐增多,至胞浆部分坏死^[6]。虽然在本实验中,实验组和阳性对照组光镜下视网膜部分神经节细胞均出现了空泡样变及视网膜内界膜增厚,但是有学者将浓度分别为 20 IU/0.1 mL,30 IU/0.1 mL 的透明质酸酶注入兔眼玻璃体腔,均未引起视网膜结构和功能的异常^[7]。由此推测可能与玻璃体腔积血本身的病理改变有关。提示玻璃体腔注射此给药途径是安全的,并且透明质酸酶对视网膜无毒性作用。

透明质酸广泛存在于动物结缔组织的细胞外基质中,在胚胎、滑液、玻璃体、脐带、鸡冠等组织中尤为丰富。透明质酸酶能水解组织中的透明质酸,而增强了组织的渗透性,促进局部积存的渗出液或血液加快扩散而利于吸收,因此被广泛应用于全身及眼科手术中^[8]。在本实验中,给药后 1 d 和 3 d,实验组兔眼眼压有所下降,与正常兔眼压及阳性对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。推测透明质酸酶注入玻璃体腔后,迅速产生药效,促进透明质酸解聚,使玻璃体黏度流变学发生改变,这样房水可加快由脉络膜吸收而使眼内压降低。曾有学者将透明质酸酶注入兔玻璃体腔中,发现玻璃体黏度明显较未用药对照组低^[9]。而

将透明质酸酶和麻醉药物的混合液行球后注射麻醉,眼压升高的程度明显低于单纯麻醉药组,增加了球后注射麻醉的安全性。部分透明质酸酶可以进入前房角使小梁网透明质酸解聚,网眼扩大,改善房水循环,从而使眼压降低。Zimmerman^[10]证实了小梁网中含有包括透明质酸在内的黏多糖。Rankova 等^[11]研究了经小梁切除术后眼压仍高的 62 眼,应用透明质酸酶 300 IU 于滤过泡上方的球结膜下注射,发现此方法可以改善原发性开角型青光眼经小梁切除术未成功者的预后。Grierson 等^[12]对透明质酸酶对小梁网的影响进行形态学检查,发现透明质酸酶可以使小梁网之间的空隙加大。以上原因可能导致了实验组在给药后 1~3 d 和正常对照组及阳性对照组眼压相比下降,给药 7 d 后,由于机体的代偿作用和药效的丧失,使眼压逐渐恢复到正常水平,说明透明质酸酶 20 IU 注入兔眼玻璃体腔中,对眼压的降低是一过性的,对房水外流影响不大。

玻璃体积血是眼外伤中的常见病征,积血日久不愈则可形成增生性玻璃体视网膜病变 (Proliferative vitreoretinopathy, PVR),引起视网膜脱离等严重致盲性并发症,所以玻璃体积血的治疗效果与 PVR 的形成和发展密切相关。外伤性玻璃体积血形成 PVR 的基本病理过程可大致分为炎症期、细胞增生期和瘢痕期 3 个阶段^[13]。PVR 是视网膜对创伤的过度愈合反应^[14]。生长因子在细胞增生调控中起着重要作用,当眼内组织受到炎症、外伤等因素的刺激时,玻璃体内某一种或几种细胞因子的浓度升高,打破相对平衡的状态,启动 PVR 的增生过程。Cassidy 等^[15]的研究表明,在 PVR 玻璃体液中 bFGF 质量浓度增高。Kon 等^[16]检测了 140 例行玻璃体切割术患者玻璃体液中 bFGF 的质量浓度,发现有 PVR 患者的玻璃体液中 bFGF 的质量浓度显著高于无 PVR 者,且与 PVR 的严重程度成正比。体外实验证明 bFGF 可刺激细胞有丝分裂,促成纤维细胞产生胶原。在 PVR 增生膜内及血管内皮细胞发现有 bFGF 和 bFGF 受体^[17]。bFGF 通过以下几个方面在 PVR 的形成中发挥作用^[18]:促进视网膜色素上皮 (the retinal pigment epithelium, RPE) 细胞 DNA 的合成,促进 RPE 的分裂增生,同时又是胶原细胞 Müller 细胞的有效分裂原;刺激毛细血管内皮迁移、增生、分裂及诱导产生蛋白溶解酶,从而溶解基膜、促进新生血管形成;调节纤维连接蛋白,层粘连蛋白、副纤维连接蛋白等细胞外基质的产生,从而促进 PVR 的形成。本实验通过检测玻璃体中 bFGF 的质量浓度、玻璃体混浊程度及增生膜截面成纤维细胞数量,结果表明,透明质酸酶通过液化玻璃体,加速了玻璃体积

血的消散,减少积血对视网膜的毒性损伤,间接减少了巨噬细胞及炎性因子的释放,从而降低了外伤性 PVR 中 bFGF 的高表达,也因此减少了 RPE 细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、神经胶质细胞等的迁移与增生,进而延缓 PVR 的形成和发展。

参考文献

- 1 Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, et al. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrane) for the management of vitreous hemorrhage [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(4): 573-584
- 2 程毅力, 彭宏宇, 张莉. 妥安碘与透明质酸酶球后注射治疗挫伤性玻璃体积血 [J]. *眼外伤职业眼病杂志*, 2002, 6(24): 675
- 3 Cleary PE, Ryan SJ. Experimental posterior penetrating eye injury in the rabbit. I: Method of production and natural history [J]. *Br J Ophthalmol*, 1979, 63(2): 306-311
- 4 Forreter JV, Edger W, Millar W, et al. Enhancement of vitreous clot lysis by urokinase; mode of action [J]. *Exp Eye Res*, 1982, 34: 895-907
- 5 Kaplan P, Doval M, Majerova Z, et al. Iron-induced lipid peroxidation and protein modification in endoplasmic reticulum membranes. Protection by stobadine [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000, 32(5): 539-547
- 6 符晨雅, 彭群, 荆霄芸, 等. t-PA 治疗玻璃体积血的实验研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 1995, 11: 257-259
- 7 王莉菲, 马景学, 刘建宗, 等. 兔眼玻璃体视网膜交界面酶溶解分离研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2004, 40(7): 459-464
- 8 朱蓉嵘, 管怀进. 透明质酸酶在眼科手术中的应用研究进展 [J]. *国外医学·眼科学分册*, 2001, 25(4): 212-216
- 9 余顺, 麻从, 乔健夫, 等. 透明质酸酶对眼压影响的实验研究 [J]. *眼科新进展*, 1994, 14(1): 1-4
- 10 Zimmerman LE. Demonstration of hyaluronidase-sensitive acid mucopolysaccharide in trabecular and iris in routine paraffin sections of adult human eyes: a preliminary report [J]. *Am J Ophthalmol*, 1957, 44(1): 1-4
- 11 Rankova CB, Siarov NP, Petkova N. Application of hyaluronidase after unsuccessful trabeculectomy [J]. *Doc Ophthalmol*, 1992, 80(4): 381-383
- 12 Grierson I, Lee WR, Abraham S. A light microscopic study of the effects of testicular hyaluronidase on the outflow system of a baboon (*Papio cynocephalus*) [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1979, 18(4): 356-360
- 13 Hui YN, Liang HC, Cai YS, et al. Corticosteroids and daunomycin in the prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1993, 31: 109-141
- 14 Lashkari K, Rahimi N, Kazlauskas A, et al. Hepatocyte growth factor receptor in human RPE cells: implications in proliferative vitreoretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(1): 149-156
- 15 Cassidy L, Barry P, Shaw C, et al. Platelet derived growth factor and fibroblast growth factor basic levels in the vitreous of patients with vitreoretinal disorders [J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(2): 181-185
- 16 Kon CH, Occeleston NL, Aylward CW, et al. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(3): 705-712
- 17 Amin RH, Frank RN, Kennedy A, et al. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38: 36-47
- 18 付小兵, 沈祖, 陈玉林, 等. 碱性成纤维细胞生长因子与创面修复——1024 例多中心对照临床试验结果 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 1998, 14: 33-34

(收稿: 2008-09-02 修回: 2009-05-18)

(本文编辑: 王莉红)