

5 Rickers M, Schaeffel F. Dose-dependent effects of intravitreal pirenzepine on deprivation myopia and lens-induced refractive errors in chickens [J]. *Exp Eye Res*, 1995, 61(4): 509 - 516

6 Cui W, Bryant MR, Sweet PM, et al. Changes in gene expression in response to mechanical strain in human scleral fibroblasts [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(2): 275 - 284

7 McBrien NA, Lawlor P, Gentle A. Scleral remodeling during the development of and recovery from axial myopia in the tree shrew [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(12): 3713 - 3719

8 Rada JA, Nickla DL, Troilo D. Decreased proteoglycan synthesis associated with form deprivation myopia in mature primate eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(8): 2050 - 2058

9 Lee JJ, Fang PC, Yang IH, et al. Prevention of myopia progression with 0.05% atropine solution [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006, 22(1): 41 - 46

10 Leq H, Cheng NN, Wu W, et al. Effects of pirenzepine ophthalmic solution on form deprivation myopia in the guinea pig [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(7): 561 - 566

11 Luft WA, Ming Y, Stell WK. Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(3): 1330 - 1338

12 Fischer AJ, Miethke P, Morgan IG, et al. Cholinergic amacrine cells are not required for the progression and atropine mediated suppression of form-deprivation myopia [J]. *Brain Res*, 1998, 794: 48 - 60

13 Hulme EC, Birdsall NJ, Buckley NJ. Muscarinic receptor subtypes [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1990, 30: 633 - 673

14 Goin JC, Nathanson NM. Subtype-specific regulation of the expression and function of muscarinic acetylcholine receptors in embryonic chicken retinal cells [J]. *J Neurochem*, 2002, 83(4): 964 - 972

15 Le Q, Lu Y, Chu R. The effects of pirenzepine on the expression of type I and type IV muscarinic receptor in the guinea pigs [C/OL]. // ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale. <http://www.arvo.org/eweb/startpage.aspx?site=am>. 2005

(收稿:2008-12-06 修回:2009-06-30)

(本文编辑:尹卫靖)

· 短篇论著 ·

### 硅油-RMN3 与眼前段组织的生物相容性研究

程鹤 张少冲 贾万程

硅油-RMN3(Oxane HD)是一种新型的相对密度大于水的玻璃体替代物,比重为 1.02,由硅油和氟化石蜡混合而成。国外一些临床试验显示硅油-RMN3 与普通硅油具有类似的眼部并发症,但国内外尚未见相关的实验报道。本研究探讨硅油-RMN3 与眼前段组织的生物相容性,报告如下。

#### 1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组 纯种健康新西兰大白兔 12 只(中山眼科中心动物实验中心提供),雌雄各半,体重 2.3 ~ 2.6 kg。采用随机数字表法分为实验组(9 只)与对照组(3 只),均以右眼为手术眼。再按术后 4、8、12 周分 3 个亚组,实验组每个亚组 3 只眼,对照组每个亚组 1 只眼。术前常规裂隙灯、检眼镜及眼压检查排除眼部疾病。

1.2 手术方法 动物麻醉后做上方角膜缘穿刺口,抽出房水约 0.15 mL,实验组注入 0.15 mL Oxane HD,对照组注入等量平衡盐溶液(BSS)。术后每日裂隙灯及 Schiötz 眼压计检查,持续 1 周,之后每周 2 次,持续 1 个月至实验结束。术后 2、4、8、12 周行角膜内皮照相。分别于术后 4、8、12 周处死动物,完整摘除眼球,标记眼球上下方位,固定、脱水、石蜡包埋、切片、苏木精-伊红染色,行光学显微镜观察。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计学软件进行统计学分析。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,术前实验组与对照组角膜内皮细胞计数和眼压比较采用独立样本的 *t* 检验,实验组不同时间点角膜内皮细胞计数和眼压的比较采用单因素方差分析,术后各时间点与术前值的两两比较采用 Dunnett *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

作者单位:510060 广州,中山大学中山眼科中心[(程鹤,研究生,现在奉贤区中心医院眼科,上海 201400)、张少冲];201400 上海,奉贤区中心医院眼科(贾万程)

通讯作者:程鹤(Email:chheyi@sina.com)

#### 2 结果

2.1 临床观察 实验组所有兔眼内 Oxane HD 油滴均保持单一,未见乳化现象,油滴无明显缩小。7 只兔眼角膜均保持透明,未见角膜后膜形成及新生血管长入,2 只眼术后 1 周内角膜轻度混浊及水肿,水肿消退后未见角膜后膜及新生血管形成。部分实验眼有轻度眼前节炎症反应,术后 3 d 内均恢复。虹膜未见后粘连。晶状体均呈进行性轻至中度混浊。

2.2 组织学检查结果 对照组角膜各层组织结构正常(图 1)。实验组术后角膜各层组织结构完整,基质纤维排列整齐,未见血管及炎性细胞。术后 4 周角膜内皮细胞出现空泡变性,至 12 周时角膜内皮细胞排列稀疏,细胞核固缩(图 2-4)。对照组房角开放(图 5),实验组术后 4 周有 1 只眼下方房角开始出现部分粘连,至 12 周所有眼的下方房角紧密粘连(图 6-8),但上方房角仍保持开放。观察期虹膜与睫状突未见明显病理改变。

2.3 实验组和对照组角膜内皮细胞计数及眼压比较 术前实验组与对照组的角膜内皮细胞密度和眼压比较见表 1。

表 1 术前实验组与对照组角膜内皮细胞计数和眼压比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	内皮细胞密度(个/mm <sup>2</sup> )	IOP(mmHg)
实验组	2 617 ± 272	17.383 ± 2.213
对照组	2 450 ± 132	17.350 ± 1.463
<i>t</i>	1.001	0.606
<i>P</i>	0.340	0.454

(Student *t* 检验)

2.4 实验组术前及术后不同时间角膜内皮细胞密度和眼压的比较 实验组术前,术后 2、4、8、12 周各组角膜内皮细胞密度

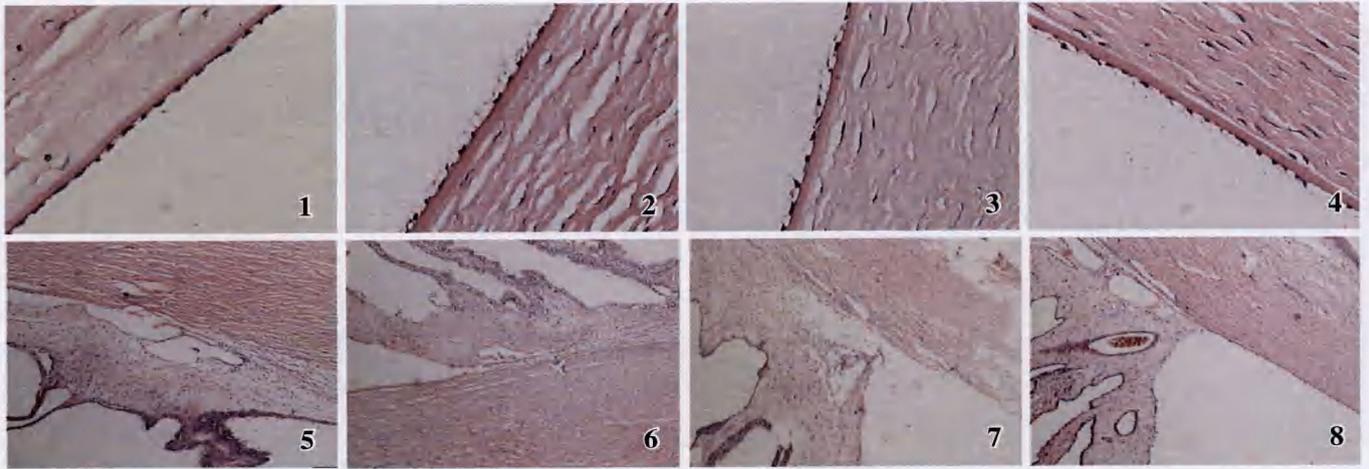


图 1 对照组角膜(HE×200) 图 2 术后 4 周实验组角膜内皮细胞空泡变性(HE×200) 图 3 术后 8 周实验组角膜内皮细胞空泡变性明显(HE×200) 图 4 术后 12 周角膜内皮细胞排列疏松(HE×200) 图 5 对照组房角(HE×400) 图 6 术后 4 周实验组房角部分粘连(HE×400) 图 7 术后 8 周实验组眼房角粘连(HE×400) 图 8 术后 12 周实验组眼房角紧密粘连(HE×400)

值比较,差异无统计学意义( $F = 1.270, P = 0.303$ )。实验组术前,术后 2、4、6、8、10、12 周眼压比较,差异有统计学意义( $F = 2.543, P = 0.036$ ),各组间两两比较显示实验组术前与术后 8 周和 12 周眼压差异均有统计学意义( $P = 0.003, P = 0.013$ ),其他时间点眼压与术前比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 2)。

表 2 实验各组手术前后角膜内皮细胞密度和眼压的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	术前	术后				F	P
		2 周	4 周	8 周	12 周		
内皮细胞密度(个/mm <sup>2</sup> )	2 617 ± 272	2 538 ± 269	2 429 ± 216	2 385 ± 167	2 398 ± 219	1.270	0.303
IOP(mmHg)	17.383 ± 2.213	18.808 ± 7.961	21.158 ± 6.219	26.300 ± 4.129 <sup>b</sup>	26.700 ± 0.779 <sup>b</sup>	2.543	0.036

<sup>b</sup>  $P < 0.05$  vs 术前眼压值(ANOVA, Dunnett *t* 检验)

### 3 讨论

硅油具有较好的眼组织耐受性,目前仍是临床最常用的长期眼内填充剂。而 Oxane HD 是由超级纯化硅油和部分氟化石蜡组成的混合物,它无色、透明, > 15 °C 不产生分离,有温度依赖性,质量浓度为 1.02 g/mL,黏度为 3 000 ~ 4 000 mPas,均大于普通硅油,因此二者与眼组织的相容性可能不同。

文献报道,硅油能引起角膜各层组织病理学改变, Sternberg 等<sup>[1]</sup>观察到前房内的硅油可以引起角膜内皮细胞密度明显减少,角膜基质进行性变薄及持续水肿,角膜后膜、周边新生血管出现,随时间延长甚至出现角膜溃疡、变薄,认为角膜的病变与硅油引起的代谢紊乱及屏障作用有关。本研究中,前房注入 Oxane HD 后在 12 周内未见到角膜后膜及新生血管,角膜结构保持完整,角膜基质未见细胞浸润及水肿,表明 Oxane HD 对角膜的影响要小于硅油。但光镜显示术后 4 周即可以导致角膜内皮细胞空泡变性,细胞排列稀疏,尤其在与其接触的区域,这个结果与硅油的毒性相似。虽然在本研究中, Oxane HD 注入前房后细胞密度无明显减少,但本研究认为从术后细胞密度逐渐下降的趋势看,这可能与本研究观察的时间较短有关。同时本研究也认为 Oxane HD 对角膜内皮的毒性机制与硅油是一样

的,其对角膜组织影响较小的原因可能有:(1)研究的时间不够。(2)RMN3 是亲水性的,其与硅油结合后可能减少了油泡对房水的屏障作用。

硅油还可影响房角,导致持续高血压,这是其主要的不良反应之一。有学者在小梁筛板处观察到硅油的附着,认为是其继发性青光眼的可能诱因<sup>[2-3]</sup>。本实验发现 Oxane HD 与硅油一样可引起眼压明显升高,且从注入后 4 周起开始出现房角轻度粘连,至 12 周时粘连紧密,与眼压结果相符,提示在前房出现 Oxane HD 时应及早取出。另外,有研究表明,硅油-RMN3 的混合物在体内外均是不同质的,乳化的油滴中几乎不含 RMN3<sup>[4]</sup>。因此,我们认为 Oxane HD 对房角产生影响的可能机制:(1)乳化的 Oxane HD 就如硅油滴一样,通过细胞的吞噬及油滴的渗透,作用于房角组织。(2)RMN3 对房角的刺激引起房角的粘连。

本实验观察到 Oxane HD 对眼前段组织的其他影响还包括眼前段的炎症反应和晶状体的混浊,这与硅油的不良反应相似。

### 参考文献

- 1 Sternberg P, Jr, Hatchell DL, Foulks GN, et al. The effect of silicone oil on the cornea[J]. Arch Ophthalmol, 1985, 103(1): 90 - 94
- 2 Suzuki M, Okada T, Takeuchi S, et al. Effect of silicone oil on ocular tissues[J]. Jpn J Ophthalmol, 1991, 35(3): 282 - 291
- 3 Orticio LP. Silicone oil-induced secondary glaucoma: a case study[J]. Insight, 2000, 25: 44 - 49
- 4 Tomlins PJ, Woodcock MG, Spencer N, et al. Nuclear magnetic resonance analysis of emulsified silicone oil RMN-3 (Oxane HD)[J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(10): 1379 - 1381

(收稿:2009-02-10 修回:2009-06-26)

(本文编辑:尹卫靖)