

文章编号:1004-7220(2013)05-0554-05

兔眼房水引流至不同部位的降眼压效果

全海英¹, 黄跃^{1,2}, 田蓓³, 王燕¹, 刘志成¹(1.首都医科大学 生物医学工程学院, 北京 100069; 2.首都医科大学宣武医院 信息技术科, 北京 100053;
3.首都医科大学附属北京同仁医院 眼科, 北京 100730)

摘要: **目的** 观察并比较3种途径(引流至角膜缘、赤道部及眼后节)植入医用硅胶管降眼压的效果。**方法** 选择健康新西兰白兔45只,单眼植入医用硅胶管将房水引流。根据植入途径分为角膜缘组、赤道部组和眼后节组,每组15只。**结果** 对各实验组术前、术后眼压值进行统计对比,术后4周内眼后节组降眼压幅度最大(26.6%),赤道部组次之(16.2%),角膜缘组最小(1.2%);术后1、2和4周,赤道部组、角膜缘组、眼后节组的术前、术后眼压值比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);术后4周,眼后节组眼压下降幅度最大,且各组间眼压值差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 将房水引流至眼后节时眼压下降幅度大,可为临床手术提供参考。

关键词: 硅胶管; 房水; 引流; 眼压

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Effects of aqueous humor drainage to different parts of rabbit eye on intraocular pressure drop

QUAN Hai-ying¹, HUANG Yue^{1,2}, TIAN Bei³, WANG Yan¹, LIU Zhi-cheng¹ (1. School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Information Engineering Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 3. Ophthalmology Department, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To observe and compare the effects of intraocular pressure (IOP) drop when the aqueous humor was drained to limbus, ambitus and posterior segment of rabbit eye by implanting medical silicone tube.

Methods Forty-five healthy New Zealand white rabbits were chosen for the experimental group, each with the medical silicone tube implanted in one eye. According to different implanting ways, the rabbits were divided into the limbus group, ambitus group and posterior segment group respectively, with 15 rabbits in each group. **Results**

According to statistical comparison of preoperative and postoperative IOP values among the 3 groups within 4 weeks, the IOP of the posterior segment group was decreased most by 26.6%, and that of the ambitus group and limbal group was decreased by 16.2% and 1.2%, respectively. The differences between the preoperative and postoperative IOP in first, second and fourth week were statistically significant ($P < 0.01$) for all three groups. The IOP of the posterior segment group after 4 weeks was decreased most, and there were significant differences in IOP values among three groups ($P < 0.01$). **Conclusions** The greatest IOP drop occurred when the aqueous humor was drained to the posterior segment of the rabbit eye, and this result could provide some reference for the clinical surgery.

Key words: Silicone tube; Aqueous humor; Drainage; Intraocular pressure (IOP)

收稿日期:2012-12-31; 修回日期:2013-01-22

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31070840),北京市属市管高等学校人才强教深化计划项目高层次人才项目(PHR201110506),首都医科大学基础临床合作课题重点项目(12JL03)。

通信作者:刘志成,教授, Tel:(010)83911559; E-mail:zcliu@ccmu.edu.cn。

青光眼是一组以视网膜神经节细胞凋亡、视神经乳头损伤和进行性视野缺损为共同特征的不可逆视神经退行性损伤疾病^[1],是全球第1位不可逆性致盲性眼病。青光眼滤过手术目前是治疗高眼压性青光眼的重要手术,滤过手术的目的是制成一个使房水流出眼外的瘻道而降低眼压。但眼组织不同部位对房水的吸收能力不同,因而引流部位不同将影响手术的成功率^[2]。临床上以形成的功能性滤过泡为特征,功能性滤过泡显示的是结膜上皮疏松排列的结缔组织,而良好功能性滤过泡的形成和保持滤过出口的通畅是手术成功的关键。随着现代眼科显微手术技术的不断成熟,小梁切除手术的成功率已经有很大提高,但在一般情况下仍有10%~30%的手术失败率^[3]。在难治性青光眼手术中,失败率更高达49%~89%^[4,6]。滤过性手术失败的主要原因是术区成纤维细胞的增殖和细胞外间质的合成,导致组织纤维化及瘢痕形成,不能建立有效的滤过通道,阻碍了房水的引流和扩散。

在常规滤过性手术无法达到降眼压目的时,房水引流装置植入术应运而生。Molteno等^[7]提出分散房水需要比较大的接触面积。近角膜缘的部位血液循环丰富,免疫功能强,易出现排异反应;另外该部位容易形成瘢痕,会降低引流效果^[8]。也有研究表明房水扩散到比较大的区域形成扁平的滤过泡不易引起炎症^[9]。自1907年Rollet在角膜缘处利用马的毛发将前房与结膜连接开始,不断有研究人员尝试利用蚕丝、金、铂、钽、玻璃棒和聚乙烯导管等材料,但手术都因角膜缘处过度伤痕、线移动、结膜腐蚀和结膜前移等原因失败。因此,自1973年后的植入滤过性手术主要是将房水引流到赤道部^[10-12],其中王宁利^[12]等研究3种途径(经角膜缘植入前房、经角膜缘后植入后房及经睫状体平坦部植入玻璃体腔)植入房水引流物治疗难治性青光眼的疗效,其3种途径都将房水引流至赤道部。然而,目前对于房水引流至眼后节术后效果及纤维化的研究尚无报导。

近年来眼科植入物的常用材料有聚丙烯和硅胶,但经过兔眼在体植入研究发现,硅胶的组织相容性要高于聚丙烯^[13]。因此,采用医用硅胶作为实验材料,研究房水分别引流至角膜缘、赤道部以及眼后节3个部位的降眼压效果。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 新西兰白兔45只,雌雄不限,体重2.0~3.0 kg,健康无眼疾,普通级环境分笼饲养。本项目已经过首都医科大学实验动物伦理委员会审议批准,所有动物由首都医科大学动物实验部提供。

1.1.2 实验耗材 设计并定制的可防止引流管脱出前房的T形硅胶管规格:内径0.8 mm,外径1 mm,由高强度医用硅胶制成(世润众易(北京)橡胶制品有限公司)。

1.1.3 主要试剂 氨基甲酸乙酯固体(光复精细化工研究所生产,天津),妥布霉素地塞米松滴眼液(Alcon,比利时),托百士妥布霉素眼膏(Alcon,比利时),盐酸丙美卡因滴眼液(Alcon,比利时),氧氟沙星滴眼液(博士伦福瑞达制药有限公司,山东),苏木素伊红染色液(北京益利精细化学品有限公司,北京)。

1.1.4 主要仪器 手术显微镜(六六视觉科技有限公司 YZ20P5型,苏州),高分辨率小动物超声影像系统(Vevo 770TM, High Resolution Imaging System, VisualSonics Inc, 加拿大),回弹式眼压计(索维电子技术有限公司,天津),眼科显微手术器械(六六视觉科技有限公司,苏州),AH-2摄影生物显微镜(OLYMPUS,德国)。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及饲养 术前饲养1周,适应环境。45只实验兔全麻下行超声检查,探查正常兔眼眼球形态,测量并计算中央前房深度。术前3天用氧氟沙星滴眼液点双眼,每日3次。测量术前正常兔眼眼压。

1.2.2 分组方法 根据植入途径实验组分为3组:引流至角膜缘组15只,引流至赤道部组15只,引流至眼后节组15只。各实验兔随机选择一只实验眼,施硅胶管植入手术。

1.2.3 手术方法 手术麻醉采用全麻与局部麻醉联合使用,20%氨基甲酸乙酯7.5 mL/kg耳缘静脉注射麻醉,手术眼滴加盐酸丙美卡因滴眼液眼表麻醉。手术操作均由同一眼科医生完成。

硅胶管植入术操作方法:在颞上方作一个以穹窿部为基底的结膜瓣,距角膜缘3 mm处平行作一

个4 mm长、1/2厚度的板层巩膜瓣,板层分离至透明角膜,在巩膜瓣下穿刺进入前房。将T形硅胶管横管送入前房,拉动长管,使横管与角膜内缘贴合,用虹膜复位器平整虹膜至瞳孔恢复圆形且位于中央。为预防术后浅前房的发生,在引流管腔内放进5-0尼龙线(直径149 μm ,宁波医用缝针有限公司生产),管腔外用6-0维克利尔可吸收缝线结扎后将引流管内的5-0尼龙线拔出,使引流管的内径由800 μm 减少至149 μm ,以减少早期房水的过流。修剪长管长度,埋于巩膜瓣下,根据不同分组,流出端分别位于角膜缘附近3~4 mm处、赤道部以及赤道部与视神经头之间的眼后节,用10-0尼龙线将管在角膜缘处缝线固定一针,缝线在防脱槽内固定,防止滑脱及硅胶管脱位。缝合巩膜瓣,结扎不宜紧,以免管受压。10-0尼龙线固定缝合结膜瓣两端,敷涂妥布霉素眼膏后包扎。

1.2.4 术后处理 术后术眼滴妥布霉素地塞米松滴眼液,每日3次,用药2~3周。

1.3 观察指标

1.3.1 眼压及形态学观察 术后每天同一时间测量眼压1次,与术前正常眼压测量时间相同;每天观察眼前段反应,包括结膜伤口愈合情况、角膜有无水肿混浊、前房深度、有无出血及渗出物、引流管位置等。

1.3.2 病理组织学检查 术后4周,在氨基甲酸乙酯过量麻醉下处死实验兔,摘除眼球,作病理切片,行常规HE染色,在光学显微镜下观察眼部组织学改变。

1.4 统计方法

采用SPSS 13.0软件进行数据的统计分析。首先对时间因子进行球形检验。然后对不同时间点、时间与组的交互作用以及组间均采用方差检验,检验结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术中、术后眼前节情况

2例术中出现前房出血,均于术后1周左右完全吸收。术中未出现玻璃体外溢等并发症。术后手术眼常规予妥布霉素地塞米松滴眼液点眼,每日3次,共2~3周。术后出现术眼手术区域角膜水肿,结膜充血、水肿等症状,在术后前3天症状较明显,

然后逐渐减轻,均在术后1周左右症状基本消失。术后1例出现少量前房出血,术后1周左右完全吸收。无其他严重并发症。

2.2 眼压

术后各组眼压下降幅度比较,各实验组术后1天眼压下降幅度最大(均超过50%),而后缓慢上升,术后1、2周时,各组眼压值与术前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),眼后节组下降幅度大于赤道部组并大于角膜缘组。术后4周时,角膜缘组眼压值与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组间眼压值比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),赤道部组与眼后节组术后4周眼压较术前仍有明显下降(16.2%, 26.6%),但角膜缘组术后4周眼压下降不明显(1.2%)。

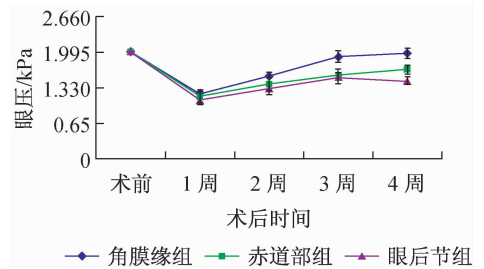


图1 术后4周眼压变化(1 mmHg=0.133 kPa)
Fig. 1 Changes of postoperative IOP after 4 weeks

2.3 术后观察及病理检查结果

术后1周,各实验组术区间隙周围可见组织水肿,少量新生血管,未见明显排斥反应。间隙周围可见成纤维细胞和炎性细胞浸润。

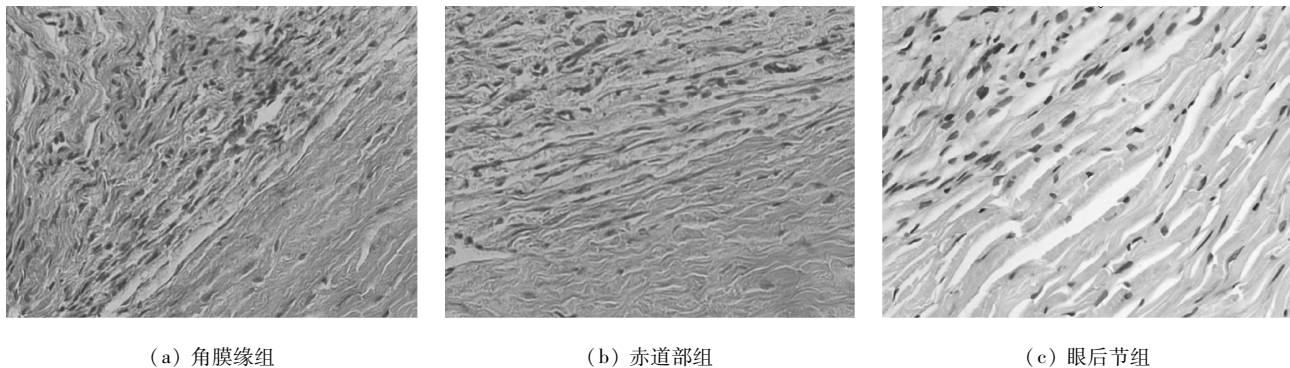
术后2周,各实验组术区间隙周围组织水肿减轻,赤道部组与眼后节组成纤维细胞逐渐向纤维细胞转变,而角膜缘组术区出现纤维细胞,各术区炎性细胞减少。

术后4周,赤道部组与眼后节组术区逐渐纤维化(见图2(b)、(c)),角膜缘组术区纤维化明显,逐渐被纤维组织修复(见图2(a))。

3 讨论

3.1 眼压对比

判断青光眼滤过手术成功的标准主要以眼压来评价。由于慢性高眼压动物模型的制备成功率很低^[14],且只能用于评估药物降低眼压的效果,不能



(a) 角膜缘组

(b) 赤道部组

(c) 眼后节组

图2 术后4周切片(HE×400)

Fig. 2 Pathological slice of postoperative rabbit eye after 4 weeks (a) Limbus group, (b) Ambitus group, (c) Posterior segment group

用于手术的对比研究,故采用正常眼压的实验动物进行手术降眼压效果对比。实验结果发现,在术前眼压正常情况下,实验组术后1天眼压下降幅度最大,直至术后4周眼压比术前仍有所下降。各实验组术后各时间点眼压值与术前眼压值对比发现,仅角膜缘组术后4周眼压值与术前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),其他各组术后各时间点眼压值与术前相比差异均有统计学意义($P < 0.01$)。各实验组间术后4周眼压值对比差异均有统计学意义($P < 0.01$),眼后节组眼压下降幅度明显大于赤道部组,赤道部组眼压下降幅度明显大于角膜缘组,这可能与眼后节分布有血管主干和粗大环形淋巴管有关。Yu等^[15]研究表明,球结膜存在大量的血管和淋巴管,兔眼血管在角膜缘处较密集,但其与猴眼、人眼类似,血管主干都分布在中间部及眼球靠后的位置,从赤道部往角膜缘方向开始分散。本研究所选用的颞上手术区域,角膜缘部以网状淋巴管分布为主,向中间部环形淋巴管汇聚;中间部以2~3条环形淋巴管为主,管径较角巩缘处粗大;周边部淋巴管网络更为细小,但不如中间部位密集。血管主干与粗大淋巴管更有利于房水的吸收,故利用硅胶管引流至眼后节降眼压幅度一直较赤道部和角膜缘大。

各实验组术后眼压呈时间相关的回升趋势。裴澄等^[16]在滤过性手术中植入硅胶膜,结果发现术后4周内眼压出现呈时间相关的回升趋势,这可能与手术后术区纤维化的逐渐加重相关。从切片中观察到,术后1周成纤维细胞在切片中数量明显增多,故术后眼压在术后1周达到一个较低值,而后随着

成纤维细胞转化成纤维细胞,以及胶原组织的增生,使房水的引流及吸收率下降,眼压有所回升。

术后各实验组均出现不同程度的瘢痕纤维化。由于手术对血-房水屏障的破坏和手术区的炎症反应,数种不同类型细胞、组织因子与细胞生长因子以及反馈环、成纤维细胞的增殖,导致滤过泡瘢痕形成,使巩膜瓣切口愈合或堵塞,造成房水外引流通路的再次关闭,眼内压回升。手术后如何有效抑制滤过道周围的瘢痕形成,维持滤过道的通畅,稳定眼内压,是青光眼领域尚待解决的难题之一。组织纤维化是机体自我修复的过程,是一必经过程,虽然目前许多学者正在研究通过各种方法对此过程进行干预,但大都处于基础研究阶段,效果尚不明确^[17-20]。基于此,本文探索眼不同部位纤维化程度的不同,以及最有利于房水吸收的部位。通过硅胶管引流到不同部位发现,角膜缘处易纤维化,不利于房水的吸收,而赤道部和眼后节较角膜缘不易纤维化。

3.2 组织形态学对比

滤过泡是房水流入结膜和/或筋膜囊内形成的房水蓄积池,它是手术控制眼压的基础^[21-23],同时也是一种不稳定的病理组织^[24]。房水扩散到比较大的区域形成扁平的滤过泡不易引起炎症。有研究表明,滤过泡的淋巴引流可以减少纤维化蛋白质沉积和延长滤过泡的存留时间^[9,25]。因此,在实施滤过性手术的时候可以选择富含淋巴管以及避免破坏结膜的部位进行手术。

从病理组织学切片可以观察到,由于角膜缘处形成的滤过泡范围较小,故术后炎症严重,且至术后2周就已经形成纤维化;而眼后节分布有血管主干

和集合淋巴管,形成较大范围且扁平的滤过泡,炎症反应较小。

综上所述,利用硅胶管将房水引流至不同部位降眼压效果不同,术后待眼压平稳后,眼后节组降眼压幅度明显高于赤道部组,赤道部组明显高于角膜缘组。将房水引流至眼后节,容易形成较大而扁平滤过泡,对房水的吸收率较高,故降眼压效果更明显。角膜缘附近因血管分布密集,较赤道部和眼后节更易纤维化,不能起到长期降眼压的作用。

参考文献:

- [1] 郭学谦,田蓓,孙世杰,等. 高眼压对青光眼视网膜功能的影响[J]. 医用生物力学, 2010, 25(3): 195-199.
Guo XQ, Tian B, Sun SJ, *et al.* Effect of ocular hypertension on the function of retina of glaucoma [J], J Med Biomech, 2010, 25(3): 195-199.
- [2] Azuara-Blanco A, Katz LJ, Dysfunctional filtering blebs; Major review [J]. Surv Ophthalmol, 1998, 43(2): 93-126.
- [3] Minckler DS, Francis BA, Hodapp EA, *et al.* Aqueous shunts in glaucoma: A report by the American Academy of Ophthalmology [J]. Ophthalmology, 2008, 115(6): 1089-1098.
- [4] Occeleston NL, Daniels, Tamuzzer RW, *et al.* Single exposures to antiproliferatives; Long-term effects on ocular fibroblast and healing behavior [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(10): 1998-2007.
- [5] Skuta RL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery [J]. Surv Ophthalmol, 1987, 32(3): 149-170.
- [6] Tome KE, Traverso CE. The glaucoma in aphakia and pseudophakia [J]. Ophthalmology, 1991, 36: 79-111.
- [7] Molteno AC. New implant for draining in glaucoma. Animal trial [J]. Br J Ophthalmol, 1969, 53(1): 161-168.
- [8] 刘永民,李晖,陈家祺. 引流管植入联合羊膜和 Molteno 植入物治疗角膜移植术后青光眼的研究[J]. 眼科学报, 2000, 16(2): 65-72.
- [9] Yu DY, Alder VA, Cringle SJ, Su EN *et al.* Vasoactivity of intraluminal and extraluminal agonists in perfused retinal arteries [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994, 35(12): 4087-4099.
- [10] Wilson MR, Mendis U, Smith SD, *et al.* Ahmed glaucoma valve implant vs trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma: A randomized clinical trial [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(3): 267-273.
- [11] Hong CH, Arosemena A, Zurakowski D, *et al.* Glaucoma drainage devices: A systematic literature review and current controversies [J]. Surv Ophthalmol, 2005, 50(1): 48-60.
- [12] 王宁利,高汝龙,唐仕波,等. 三种途径植入房水引流物治疗难治性青光眼的疗效观察[J]. 中华眼科杂志. 2001, 37(6): 409-413.
- [13] Ayyala RS, Harman LE, Michelini-Norris B, *et al.* Comparison of different biomaterials for glaucoma drainage devices [J]. Arch Ophthalmol, 1999, 117(2): 233-236.
- [14] Johnson B, House P, Morgan W, *et al.* Developing laser-induced glaucoma in rabbits [J]. Aus NZJ Ophthalmol. 1999, 27(3-4): 180-183.
- [15] Yu DY, Morgan WH, Sun X, *et al.* The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery [J]. Prog Retin Eye Res, 2009, 28(5): 303-328.
- [16] 裴澄,孙乃学,韩真,等. 兔眼滤过性手术中植入硅凝胶膜的实验研究[J]. 国际眼科杂志. 2008, 8(3): 445-447.
- [17] Alvarado JA, Hollander DA, Juster RP, *et al.* Ahmed valve implantation with the adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: Long term outcomes [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146(2): 276-284.
- [18] Blake DA, Sahiner N, John VT, *et al.* Inhibition of cell proliferation by mitomycin C incorporated into P(HEMA) hydrogels [J]. J Glaucoma, 2006, 15(4): 291-298.
- [19] Kurnar E, Kubalogh A, Yilmaz Y, *et al.* The effect of adjunctive Mitomycin C in Ahmed glaucoma valve implantation [J]. Eur J Ophthalmol, 2005, 15(1): 27-31.
- [20] Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: A prospective randomized clinical trial [J]. Ophthalmology, 2004, 111(6): 1071-1076.
- [21] Abrams GW, Thomas MA, Williams GA, *et al.* Management of postoperative suprachoroidal hemorrhage with continuous-infusion air pump [J]. Arch Ophthalmol, 1986, 104(10): 1455-1458.
- [22] D' Ermo F, Bonomi L, Doro D. A critical analysis of the long-term results of trabeculectomy [J]. Am J Ophthalmol, 1979, 88(5): 829-835.
- [23] Streilein JW. Ocular immune privilege: Therapeutic opportunities from an experiment of nature [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(11): 879-889.
- [24] Classen L, Kivela T, Tarkkanen A. Histopathologic and immuno histochemical analysis of the filtration bleb after unsuccessful glaucoma setonimplantation [J]. Am J Ophthalmol, 1996, 122(2): 205-212.
- [25] Morgan WH, Balaratnasingam C, Giubilato A, *et al.* The use of trypan blue as a tracer to outline aqueous flow [J]. J Ophthalm Photogr, 2005, 27(4): 79-81.