

# 重硅油 Densiron-68 视网膜耐受性的实验研究

周希彬<sup>1</sup>, 庞秀琴<sup>2</sup>, 李林<sup>2</sup>, 于洁<sup>2</sup>, 梁天蔚<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(100853)中国北京市,解放军总医院眼科;<sup>2</sup>(100730)中国北京市,首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

作者简介:周希彬,男,在读博士研究生,主治医师,研究方向:眼外伤及角膜病。

通讯作者:庞秀琴,女,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼外伤. pang\_xq@126.com

收稿日期:2012-01-05 修回日期:2012-02-20

## Experimental study of retinal tolerance to heavy silicone oil Densiron-68

Xi-Bin Zhou<sup>1</sup>, Xiu-Qin Pang<sup>2</sup>, Lin Li<sup>2</sup>, Jie Yu<sup>2</sup>, Tian-Wei Liang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Correspondence to: Xiu-Qin Pang. Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China. pang\_xq@126.com

Received:2012-01-05 Accepted:2012-02-20

### Abstract

• AIM: To investigate intraocular tolerance to heavy silicone oil (Densiron-68) as a long-term vitreous substitute in the experimental animal and to provide reference for further clinical test and application.

• METHODS: Twenty-one New Zealand albino rabbits, weighing 2.2 to 2.5kg, underwent pars plana vitrectomy of the left eye. Animals were randomized in 3 groups: group 1: Densiron-68 group, 9 rabbits; group 2: silicone oil group, 9 rabbits; group 3: 3 rabbits eyes were injected balanced salt solution (BSS) as a control group. During the follow-up period, the eyes were examined by slit-lamp biomicroscopy and indirect ophthalmoscopy, and the intraocular pressure was measured by Schiotz tonometer. The eyes were then enucleated at the 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 12<sup>nd</sup> week after surgery respectively and processed for light microscope and transmission electron microscope.

• RESULTS: Throughout the observation period in all groups there was unremarkable findings of the retina, optic nerve, and no corneal edema, intraocular hemorrhage, endophthalmitis were noticed. No statistic difference of intraocular pressure was noticed between control group and two experiment groups or within each group preoperatively or postoperatively. A large clear bubble was formed after Densiron-68, silicone oil were injected

into vitreous cavity. Densiron-68 depicted dispersion beginning between 3<sup>rd</sup> and 8<sup>th</sup> week. Only one posterior subcapsular lens opacity was observed in Densiron-68 tamponade group. Histological evaluation of the retina exposed to Densiron-68 or silicone oil showed normal retinal structures by light microscopic examination. The mitochondria swollen in the inferior photoreceptor inner segment were observed after 4 weeks in Densiron-68 injection group. The changes mentioned above were more remarkable after 8 weeks. But only a few mitochondria in the photoreceptor inner segment were swollen slightly after 12 weeks. The similar changes were in inner nuclear layer (INL) cell in the superior retina after 12 weeks in silicone oil tamponade group.

• CONCLUSION: Densiron-68 can be well tolerated by retinas of rabbit, although its propensity to disperse, the availability of Densiron-68 may add to our repertoire in managing selected RD. The mitochondria swollen in the inferior photoreceptor inner segment are observed in Densiron-68 injection groups. It needs more study to evaluate the damage to anterior chamber and cornea. Densiron-68 should not be used to silicone oil-dependent patient because its propensity to disperse and should be extracted as soon as possible after retina reposition.

• KEYWORDS: heavy silicone oil/Densiron-68; silicone oil; retina; pars plana vitrectomy

Zhou XB, Pang XQ, Li L, et al. Experimental study of retinal tolerance to heavy silicone oil Densiron-68. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(4):626-631

### 摘要

目的:观察重硅油(Densiron-68)作为长期玻璃体腔填充物对兔视网膜组织耐受性情况,为临床应用提供有价值的资料。

方法:健康成年纯种新西兰白兔21只,随机分为实验组(Densiron-68组、硅油组)、对照组。玻璃体切割术后玻璃体腔内分别注入Densiron-68、硅油和平衡盐溶液(BSS)2mL左右。手术后定期裂隙灯、间接检眼镜检查及监测眼压。实验组分别于手术后4,8,12wk,对照组于手术后12wk,取兔眼视网膜标本行光镜及电镜组织学检查。

结果:实验组及对照组观察期内角膜均维持透明,无玻璃体出血及眼内炎等并发症发生。各组手术前后眼压及组间眼压无统计学差异。Densiron-68、硅油在玻璃体腔内形成单个透明泡,手术后3~8wk可见到Densiron-68乳化。对照组、硅油组实验术后均未观察到白内障形成。Densiron-68组1眼晶状体在术后4wk开始出现晶状体后

囊下点状混浊, 随时间延长而缓慢发展。未见视网膜脱离。实验组光学显微镜下未见明显视网膜组织结构异常。实验组经透射电子显微镜检查, Densiron-68 组上方视网膜在各个观察期均未见明显超微结构改变, 下方视网膜在术后 4wk 可见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀; 8wk 时可见到个别内节线粒体肿胀加重, 个别视网膜光感受器外节模糊不清; 其余大多数光感受器外节膜盘形态正常、排列整齐; 12wk 的标本中仅见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀, 膜盘大致正常。硅油组术后仅 12wk 时可见小部分上方内颗粒层线粒体轻度肿胀。对照组组织学检查未见异常。

**结论:** 作为长期玻璃体替代物, 兔眼视网膜对 Densiron-68 的耐受性良好, 虽易早期发生乳化, 制约其临床应用效果, 但在目前仍不失为一种选择, 其乳化后是否会对角膜及房角产生毒性反应, 尚待进一步研究。

**关键词:** 重硅油/Densiron-68; 硅油; 视网膜; 玻璃体切割术  
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.04.08

周希彬, 庞秀琴, 李林, 等. 重硅油 Densiron-68 视网膜耐受性的实验研究. 国际眼科杂志 2012; 12(4): 626-631

## 0 引言

在临床玻璃体视网膜手术中, 目前常规使用的硅油由于密度低于房水, 因此对于上方视网膜裂孔具有良好的顶压作用, 但对于下方或后部视网膜裂孔, 往往需要患者长期保持头低位或俯卧位以达到裂孔封闭作用。这种长期严格的特殊体位要求无疑严重影响了患者术后的生活质量。同时, 由于下方视网膜缺乏硅油有效的顶压, 以及房水中炎性因子的作用, 常使该部视网膜发生增生性改变(视网膜前膜和视网膜下增生), 这是临床上所观察到部分患者在硅油取出术后, 甚至在硅油眼内存留时期, 发生下方视网膜脱离复发的主要原因<sup>[1]</sup>。因而发展和应用比重大于水的术后能有效填充下方玻璃体腔的玻璃体替代物具有重要的临床意义。硅油-全氟己基辛烷混合物(silicone and perfluorohexyloctane solution, Densiron-68)是一种新型的眼内填充物, 由全氟己基辛烷(perfluorohexyloctane,  $F_6H_8$ )和硅油(5 000mPas)按 30.5:69.5 容积比混合, 比重为 1.06g/cm<sup>3</sup>, 黏滞度 1 387mPas, 25℃时的表面张力为 40.82mN/m。Wetterqvist 等<sup>[2]</sup>通过模型眼证实 Densiron-68 具有和硅油相似的物理特性, 因而能用作眼内填充物。我们利用动物实验, 观察兔玻璃体内注入 Densiron-68 后视网膜组织超微结构有无病理改变, 同时对硅油进行了动物实验以作为对比, 探讨 Densiron-68 作为长期玻璃体替代物对视网膜的影响, 从而为临床应用提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康纯种新西兰白兔 21 只, 雌雄不限, 体质量 2.2 ~ 2.5kg, 经裂隙灯和检眼镜行双眼前后段检查, Schiotz 眼压计测量眼压, 排除有眼部疾患及眼压高于 21mmHg(1mmHg = 0.133kPa)者。所有动物均由中国药品生物制品鉴定检验所实验动物中心提供。Densiron-68 由德国海德堡歌德(Geuder)公司生产, 比重为 1.06g/cm<sup>3</sup>, 黏滞度 1 387mPas。硅油选用 Siluron(赛龙)5000, 比重为 0.97g/cm<sup>3</sup>。

表 1 实验组手术前后各时间点眼压比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

时间	重硅油组眼压	硅油组眼压	t	P
术前	15.32 ± 1.16	15.33 ± 1.35	0.021	0.983
术后 1d	15.35 ± 2.80	15.23 ± 3.04	-0.084	0.934
术后 4d	15.25 ± 2.03	14.95 ± 1.92	-0.325	0.749
术后 1wk	15.53 ± 1.93	16.00 ± 2.18	0.492	0.630
术后 4wk	14.46 ± 1.17	13.38 ± 1.01	-2.092	0.053
术后 8wk	15.55 ± 2.23	15.37 ± 2.70	-0.121	0.906
术后 12wk	15.13 ± 2.62	16.44 ± 2.20	0.659	0.546
P	0.937	0.196		

**1.2 方法** 新西兰白兔 21 只随机分组, 实验组 18 只, 其中 Densiron-68 组、硅油组的实验动物数均为 9 只, 分别于术后 4, 8, 12wk 不同时期观察; 对照组 3 只, 只设手术后 12wk 1 组, 均取左眼为实验眼。手术前常规裂隙灯、间接检眼镜检查, Schiotz 眼压计测量眼压, 排除有眼部疾患及眼压高于 21mmHg(1mmHg = 0.133kPa)者。氯胺酮 50mg/kg 加氯丙嗪 12.5mg/kg 肌肉注射麻醉, 复方托吡卡胺散瞳, 爱尔卡因眼液表面麻醉。2:00, 4:00, 10:00 位角巩膜缘后 5mm 处行三切口玻璃体切割术, 手术中采用平衡盐溶液(BSS)灌注, 尽量切除所有玻璃体, 然后实验组分别注入 Densiron-68 或硅油 2mL, 术毕眼压维持在 10mmHg; 对照组只将 BSS 保留于玻璃体中。手术后妥布霉素地塞米松滴眼液滴眼, 4 次/d, 持续 7d。手术后 7d 内每天行 1 次裂隙灯检查, 7d 后改为每 7d 检查 1 次, 至实验结束。间接检眼镜检查观察时间与裂隙灯观察相同。手术后 1, 4, 7d 用 Schiotz 眼压计测量双眼眼压, 以后改为每 7d 测量 1 次。组织学检查: 实验组分别于手术后 4, 8, 12wk, 对照组于手术后 12wk 静脉过量注射苯巴比妥处死动物, 取兔眼标本。经视盘取垂直方向的视网膜组织, 标记好上下方, 100mL/L 甲醛液固定, 梯度乙醇脱水, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜检查。另低温下(4℃)取部分兔后极部上、下方视网膜组织各一块, 大小 1mm × 3mm, 30mL/L 戊二醛固定制成超薄切片后, HITACHI-H-600 型透射电镜观察。

统计学分析: 采用 SPSS 11.5 统计软件, 应用两独立样本 t 检验和方差分析进行统计分析, P < 0.05 为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 临床观察指标** 观察期内实验组(Densiron-68 组、硅油组)及对照组(BSS 组)手术眼角膜均维持透明, 无玻璃体出血及眼内炎等并发症发生。对照组、硅油组术后均未观察到白内障形成。Densiron-68 组有 1 眼晶状体在术后 4wk 开始出现晶状体后囊下点状混浊, 随时间延长而缓慢发展, 至 3mo 观察期结束, 晶状体混浊程度尚不影响玻璃体腔及眼底观察。硅油组中的硅油在观察期内于玻璃体腔均维持 1 个完整的泡状, 均未观察到明显乳化征象。Densiron-68 在术后 3 ~ 8wk 出现不同程度乳化, 但均不影响观察眼底。实验眼视盘色泽及视网膜血管走行正常, 未发现视乳头水肿、视神经萎缩、视网膜坏死或视网膜血管阻塞。未见视网膜脱离及出血、水肿、增生等。在观察期内眼压均维持于正常范围(10 ~ 21mmHg)。

对重硅油组、硅油组手术前和术后各时间点眼压分别进行比较, 各组手术前后眼压差异没有统计学意义(重硅油组: P = 0.937 > 0.05; 硅油组: P = 0.196 > 0.05, 表 1)。

表2 实验组与对照组手术前后各时间点眼压统计分析结果 P 值

实验组	术前	术后 1d	术后 4d	术后 1wk	术后 4wk	术后 8wk	术后 12wk
重硅油组	0.880	0.947	0.926	0.948	0.595	0.334	0.216
硅油组	0.892	0.939	0.894	0.773	0.381	0.287	0.576

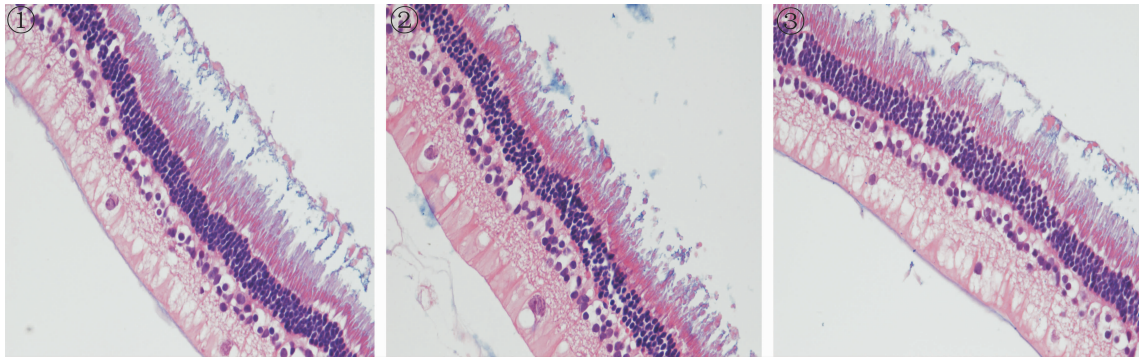


图1 对照组 12wk 光学显微镜下未见明显视网膜组织结构异常 (HE ×400)。  
 图2 Densiron-68 组 12wk 未见明显视网膜组织结构异常 (HE ×400)。  
 图3 硅油组术后 12wk 光学显微镜下未见明显视网膜组织结构异常 (HE ×400)。

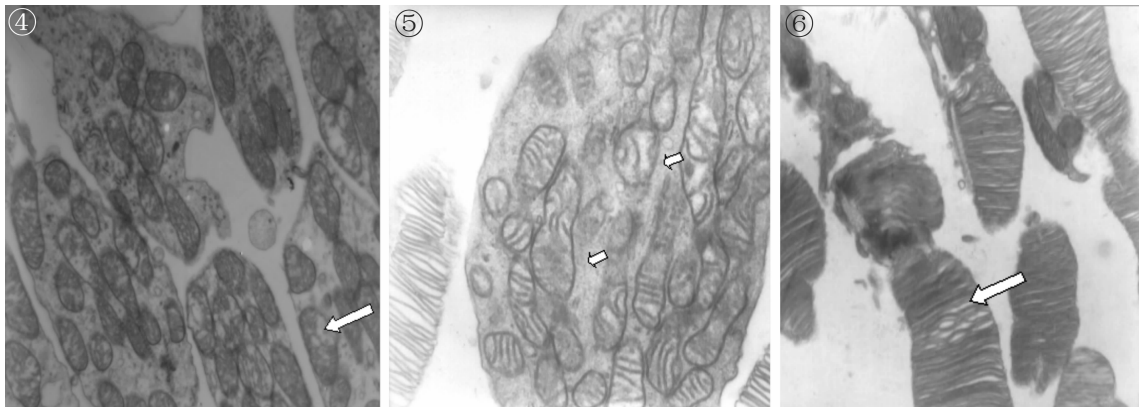


图4 Densiron-68 组下方视网膜在术后 4wk 可见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀 (×15000)。  
 图5 Densiron-68 组 8wk 时内节线粒体嵴间隙增宽,嵴模糊不清 (箭头所示, ×20000)。  
 图6 Densiron-68 组 8wk 时个别视网膜光感受器外节模糊不清 (箭头所示, ×10000)。

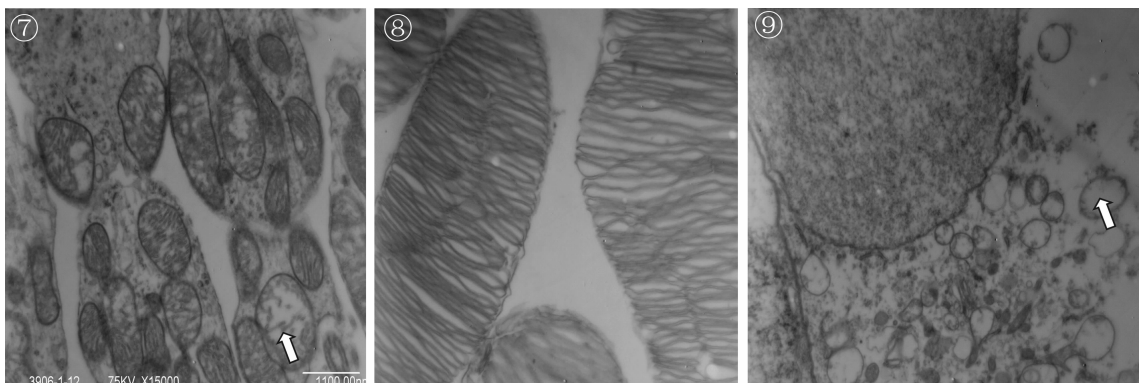


图7 Densiron-68 组 12wk 标本中仅见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀 (箭头所示, ×15000)。  
 图8 Densiron-68 组 12wk 标本中仅见个别光感受器内节线粒体膜盘大致正常 (×20000)。  
 图9 硅油组术后 12wk 时可见部分上方内颗粒层线粒体轻微肿胀 (箭头所示, ×8000)。

对手术前后各时间点时两实验组眼压分别进行两个独立样本的 *t* 检验, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对硅油组、重硅油组与对照组手术前后相对应各时间点眼压运用单因素方差分析方法进行统计学处理, 结果在各个时间点二者之间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2)。

**2.2 组织学检查结果** 对照组、实验组光学显微镜下未见明显视网膜组织结构异常 (图 1-3)。Densiron-68 组及硅油组经透射电子显微镜检查, Densiron-68 组上方视网膜

在各个观察期均未见明确超微结构改变。下方视网膜在术后 4wk 可见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀 (图 4); 8wk 时可见到个别内节线粒体嵴间隙增宽, 嵴模糊不清 (图 5), 个别视网膜光感受器外节模糊不清 (图 6); 12wk 的标本中仅见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀, 膜盘大致正常 (图 7, 8)。其余各层未见明显超微结构改变, 与 8wk 时所见未随时间而加重。硅油组术后仅 12wk 时可见小部分上方内颗粒层线粒体肿胀 (图 9), 视网膜内界膜、

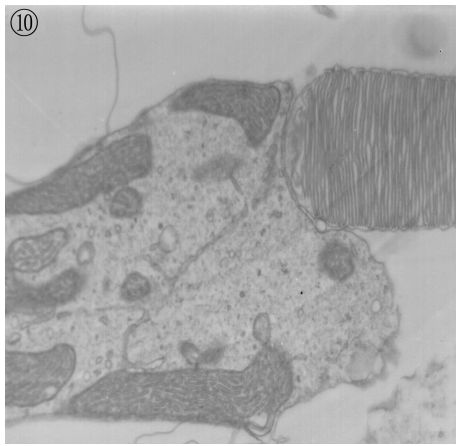


图 10 对照组 12wk 光感受器内节线粒体及膜盘正常 ( $\times 15000$ )。

神经纤维层、外丛状层、外核层等结构未见明显超微结构改变。对照组 12wk 光感受器内节线粒体及膜盘正常 (图 10), 余各层组织结构未见明显超微结构改变。

### 3 讨论

在实施玻璃体视网膜手术时,生物材料,特别是玻璃体替代物(眼内填充物)的性能对手术的成功与否有着重要影响。比重较轻的玻璃体填充物如硅油及惰性气体对方视网膜顶压效果较好,而比重较大的玻璃体填充物则对方视网膜顶压效果较好<sup>[3]</sup>。但是比重如果过大如全氟化碳液体(perfluorocarbon liquids, PFCLs),反而会由于机械压迫作用过强而造成视网膜损害,从而不宜用作长期玻璃体腔填充物<sup>[4-6]</sup>。故而能用作长期玻璃体腔填充物的比重大于水的玻璃体替代物应与眼组织有良好的相容性,并且能填满整个玻璃体腔,能顶压下方的视网膜裂孔、阻止 PVR 尤其是下方 PVR 的形成,从而保证手术的效果<sup>[7]</sup>。而理论上比重略重于水的玻璃体替代物对视网膜的机械压迫作用较其他比重较大的替代物诸如 PFCLs 为轻,如果视网膜又能耐受的话则有作为长期玻璃体腔填充物的可能性<sup>[8-11]</sup>。

在本研究中,实验组(Densiron-68 组、硅油组)及对照组(BSS 组)于整个观察期内手术眼角膜均维持透明,无明显前房炎症表现及眼内炎等并发症发生。本研究主要是研究兔视网膜组织对 Densiron-68 的耐受性,因而保留了晶状体,未对 Densiron-68 是否对角膜及房角有否毒性进行观察,角膜及房角对 Densiron-68 的耐受性有待进一步研究与观察。但仅就 Densiron-68 在眼内玻璃体腔置留最长至 12wk 来看,其未造成明显的眼内炎症。说明 Densiron-68 同硅油一样没有眼内致炎性,生物相容性较好,具备了作为长期玻璃体腔填充物的基本条件。Densiron-68 的成份之一  $F_6H_8$  能刺激产生炎症反应,这些不良反应可能与  $F_6H_8$  的乳化小滴刺激巨噬细胞的侵入有关<sup>[12,13]</sup>。 $F_6H_8$  的易于弥散是因其黏滞度低,其按一定比例溶于 5000mPas 的硅油中形成的混合物即 Densiron-68, Densiron-68 的黏滞度由  $F_6H_8$  2.5mPas 升为 1400mPas,黏滞度的增加无疑会减轻乳化作用。这大大减少了炎症反应的发生,也相应地使生物相容性得到较大的提高。

在整个观察期内,实验眼(Densiron-68 组、硅油组)视盘色泽及视网膜血管均走行正常,未发现视乳头水肿、

视神经萎缩、视网膜坏死或视网膜血管阻塞,未见视网膜脱离及出血、水肿、增生等。说明实验组均未发生直观的病理损害。

对照组、实验组光学显微镜下未见明显视网膜组织结构异常。电子显微镜组织学检查发现本实验中的 Densiron-68 组下方视网膜在 4wk 时仅有个别光感受器内节线粒体肿胀;而 12wk 的标本中仅见个别光感受器内节线粒体轻度肿胀,膜盘大致正常。其余各层未见明显超微结构改变,与 8wk 时所见未随时间而加重。说明本实验中观察到的轻微且不随时间延长而加重的超微结构改变,并不能代表视网膜的严重的永久性损害。而线粒体是细胞内对于各种损伤最为敏感的细胞器,而且其改变大多是可逆的。既往的对 PFCLs 及  $F_6H_8$  的实验研究表明,其引起的视网膜结构改变包括光感受器外节膜盘“蛾蚀现象”、神经纤维层和神经节细胞层空泡、视网膜表面出现吞噬氟化物的“泡沫细胞”、光感受器细胞核“下落”到光感受器层、Müller 细胞突起穿过外界膜进入光感受器间隙、以及外核层和外丛状层的变薄或消失等<sup>[5,6,14-16]</sup>。类似的改变也可见于硅油填充眼的上方视网膜<sup>[17]</sup>。有研究报道硅油可以浸润视神经,造成组织损伤,可有视神经硅油空泡,但大多发生于硅油存留时间较长者。有视神经硅油空泡眼硅油平均存留为 3.5a<sup>[18]</sup>。本研究中硅油组术后仅 12wk 时可见小部分上方内颗粒层线粒体肿胀,视网膜内界膜、神经纤维层、外丛状层、外核层等结构未见明显超微结构改变。

发生上述改变的可能机制有:(1)重硅油对视网膜的压迫。重硅油对视网膜的压力可以通过其比重及其在眼内的高度计算出来。Wong 等<sup>[19]</sup>通过实验论证,在一直径为 2.2cm 的眼中  $F_6H_8$  ( $1.35g/cm^3$ ) 的最大压强为 2.14mmHg,而同样的条件下玻璃体腔如充满水最大压强则为 1.62mmHg。按其计算公式,玻璃体腔如果充满 Densiron-68 ( $1.06g/cm^3$ ) 最大压强为 1.72mmHg,与玻璃体腔充满水时的压强相比,仅仅增加了 0.1mmHg。因而 Densiron-68 因比重略重于水,其对视网膜的机械压迫作用更轻。故而理论上对视网膜的损害较轻。(2)重硅油对视网膜的细胞毒性。国内外对  $F_6H_8$  及硅油是否存在视网膜细胞毒性结论并不一致。一般认为,细胞毒性与其纯度有关<sup>[20]</sup>。本实验中观察到的轻微且不随时间延长而加重的超微结构改变,证明 Densiron-68 与眼组织生物相容性较好,这种轻微的改变似乎并非细胞毒性所致。(3)重硅油对视网膜的“封闭效应”。PFCLs 及  $F_6H_8$  不仅会置换眼球下方的液体,而且还能清除视网膜表面的水分,这会影响 Müller 细胞钾泵的功能,从而造成钾离子的积聚而产生细胞兴奋性毒性。这就是所谓的视网膜的“封闭效应”<sup>[21]</sup>。然而只要在视网膜和填充物之间有微量水存在,则 Müller 细胞就能充分发挥作用,而不至于产生“封闭效应”<sup>[22]</sup>。玻璃体的少量残留有助于对抗视网膜的“封闭效应”的发生,但临床上常需要尽可能干净地切除玻璃体以避免 PVR 的发生,这似乎是一对矛盾。但微重于水的填充物如 Densiron-68 理论上应既能产生较好的填充效果而又能避免“封闭效应”发生。在本实验中未发现明显的视网膜损害,证实了 Densiron-68 与视网膜的相容性较好,无明显视网膜毒性。但是,如果重硅油对视网膜机械压迫作

用甚轻,不至于造成损害的话,其是否有潜在毒性及是否会产生“封闭效应”,仍需进一步研究。

Densiron-68 作为长期玻璃体替代物仍然存在缺陷。本研究中发现 Densiron-68 在术后 3~8wk 出现了不同程度乳化。而硅油组中的硅油在整个观察期内于玻璃体腔均维持 1 个完整的泡状,均未观察到明显乳化征象。说明 Densiron-68 相对硅油来说仍然较易乳化。硅油的黏滞度越高,越不易乳化。如上所述,Densiron-68 的黏滞度因较  $F_6H_8$  明显提高,故而较  $F_6H_8$  而言乳化作用相对较轻。既往的研究发现  $F_6H_8$  的早期弥散和乳化通常发生于术后 3d~12wk,这是由于  $F_6H_8$  在玻璃体腔内易于出现“鱼卵现象”<sup>[11]</sup>。而 Densiron-68 注入玻璃体腔能维持 1 个完整的泡状,未发现“鱼卵现象”。但是尽管 Densiron-68 的黏滞度由  $F_6H_8$  的 2.5mPas 升为 1400mPas,其黏滞度仍相对较低,故而易于早期乳化。乳化后的填充物不仅可以引起屈光介质混浊(本实验中 1 眼晶状体在术后 4wk 开始出现晶状体后囊下点状混浊),通过视网膜裂孔进入视网膜下,被巨噬细胞吞噬阻塞小梁网,而且由于乳化后的填充物与视网膜表面的接触弧变短,从而减弱其填充效果。这无疑会限制其临床应用效果导致并发症的发生。

除了与黏滞度相关以外,填充物与眼内液体之间的界面间张力的下降是乳化发生的另一个重要原因<sup>[23]</sup>。表面张力越高,越不易乳化。而与硅油的表面张力(50mN/m, 25℃)相比,Densiron-68 的表面张力(40.82mN/m, 25℃)亦较小。另外,硅油及重硅油与眼内液体的表面张力大大低于其与水的表面张力,可能与生理性的表面活性剂(如蛋白质)有关,蛋白质对眼内硅油起着乳化剂的作用。Densiron-68 在眼内吸附周围环境中的物质如蛋白质等,同其乳化密切相关。研究证实血-视网膜屏障破坏、血影细胞、血浆、淋巴细胞、红细胞和血红蛋白对硅油乳化进程均有影响<sup>[24]</sup>。因此在临床应用上,术中如有广泛视网膜切开、术后有眼内出血及眼内炎症、血-视网膜屏障破坏、少量血浆渗出均可促进乳化发生。另外,玻璃体视网膜手术器械经常规清洁和消毒后,其上仍有硅油和消毒剂残留,再次手术时,这些残留物接触硅油可自行溶解,降低硅油的表面张力,触发乳化过程<sup>[25]</sup>。此外,硅油未充满玻璃体腔,可随眼球运动而运动,其在眼内的运动及与房水的摩擦也会促使其加速乳化<sup>[26]</sup>。以上针对硅油乳化因素的研究同样适用于 Densiron-68。在本实验中 Densiron-68 在玻璃体腔可见清晰界面,并未完全充满玻璃体腔,无疑是其加速乳化的原因之一。在临床应用时应尽量填充玻璃体腔,减弱其相对运动,以减缓其乳化速度。另外针对以上其他因素,给予相应处理,譬如注意避免或采取措施减轻术中和术后眼内出血、手术器械尽量彻底清洁以避免硅油和消毒剂残留等。

继发性白内障是使用眼内填充物的常见并发症。在本研究中还观察到 Densiron-68 组有 1 眼晶状体在术后 4wk 开始出现晶状体后囊下点状混浊,随时间延长而缓慢发展,至 3mo 观察期结束,晶状体混浊程度尚不影响玻璃体腔及眼底观察。对照组、硅油组实验术后均未观察到白内障形成。因 Densiron-68 组只有 1 例发生继发性白内障,并不足以证明 Densiron-68 就比硅油更易发生继发性白内障。事实上继发性白内障是硅油填充术后最常见的

并发症,其发生率约为 30%~100%<sup>[27]</sup>。硅油填充术后白内障与硅油在眼内存留时间的长短密切相关,早期表现为晶状体后极部皮质混浊,后期出现核硬化。分析其原因,硅油的机械性作用多于毒性作用,硅油可能阻碍了晶状体对营养物质的摄取。既往的对硅油填充后晶状体前囊膜的超微结构研究发现,在晶状体前囊膜的后表面存在复层上皮细胞的碎片,其间散布囊膜物质和结缔组织,有些细胞内可见硅油空泡。故认为晶状体的这种改变是由硅油与晶状体后表面、悬韧带、虹膜的机械接触影响了晶状体正常的营养代谢所致<sup>[28]</sup>。虽然在本实验中没有证据证明 Densiron-68 更易引起白内障,但是可以推测 Densiron-68 造成白内障除了上述机制外,应还与其早期乳化相关。此外也不能排除手术操作对白内障的发生也起一定的作用。另外在临床病例中,增生性玻璃体视网膜病变往往也会导致继发性白内障的发生。

整个观察期内各组眼压均维持于正常范围(10~21mmHg)。各组手术前后眼压及组间眼压没有统计学差异。说明手术本身未造成青光眼模型。也提示 Densiron-68 及硅油存留眼内未引起眼压的显著变化。本实验中 Densiron-68 乳化较早而未有继发性青光眼发生,一方面因 Densiron-68 未过量填充玻璃体腔,另一方面也与观察时间较短有关。在临床上应注意观察眼压,及时相应处理。另外,由于兔视乳头及视网膜血管位于后极部上方,Densiron-68 对视网膜血管及视神经是否有影响,尚需进一步研究。

总之,作为长期玻璃体替代物,兔眼视网膜对 Densiron-68 的耐受性良好,本实验中观察到的轻微且不随时间延长而加重的线粒体超微结构改变并不能代表视网膜的严重永久性损害。Densiron-68 虽易早期发生乳化,制约其临床应用效果,但在目前仍不失为一种选择。其乳化后是否会对角膜及房角产生毒性,尚待进一步研究。在临床应用上应视视网膜复位情况择期行重硅油取出,因其易于乳化,不宜用于硅油长期依赖患者。

#### 参考文献

- 1 庞秀琴,王文伟. 同仁眼外伤手术治疗学. 北京:北京科学技术出版社 2006:163-164
- 2 Wetterqvist C, Wong D, Williams R, et al. Tamponade efficiency of perfluorohexyloctane and silicone oil solutions in a model eye chamber. *Br J Ophthalmol* 2004;88(5):692-696
- 3 Wong D, Van Meurs JC, Stappler T, et al. A pilot study on the use of a perfluorohexyloctane/silicone oil solution as a heavier than water internal tamponade agent. *Br J Ophthalmol* 2005;89(6):662-665
- 4 Eckart C, Nicolai U, Winter M, et al. Experimental intraocular tolerance to liquid perfluorooctane and perfluoropolyether. *Retina* 1991; 11(4):375-384
- 5 Chang S, Sparrow JR, Iwamoto T, et al. Experimental studies of tolerance to intravitreal perfluorooctane liquid. *Retina* 1991; 11(4): 367-374
- 6 Sparrow JR, Matthews GP, Iwamoto T, et al. Retinal tolerance to intravitreal perfluoroethylcyclohexane liquid in the rabbit. *Retina* 1993; 13(1):56-62
- 7 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Belting C. The combined use of perfluorohexyloctane ( $F_6H_8$ ) and silicone oil as an intraocular tamponade in the treatment of severe retinal detachment. *Retina. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(6):709-716
- 8 Kirshhof B, Wong D, Van Meurs J, et al. Use of perfluorohexyloctane

- as a long-term internal tamponade agent in complicated retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 2002;133(1):95-101
- 9 Wolf S, Schon V, Meier P, *et al*. Silicone oil-RMN3 mixture (“heavy silicone oil”) as internal tamponade for complicated retinal detachment. *Retina* 2003;23(3):335-342
- 10 Tanji TM, Peyman GA, Mehta NJ, *et al*. Perfluoroperhydrophenanthrene (Vitreon) as a short-vitreous substitute after complex vitreoretinal surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24(10):681-685
- 11 Zeana D, Becker J, Kuckelkorn R, *et al*. Perfluorohexyloctane as a long-term vitreous tamponade in the experimental animal. Experimental perfluorohexyloctane substitution. *International Ophthalmology* 1999; 23(1):17-24
- 12 Vote B, Wheen L, Cluroe A, *et al*. Further evidence for proinflammatory nature of perfluorohexyloctane in the eye. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31(5):408-414
- 13 Hiscott P, Magee RM, Colthurst M, *et al*. Clinicopathological correlation of epiretinal membranes and posterior lens opacification following perfluorohexyloctane tamponade. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(2):179-183
- 14 丁小燕,李春芳,吕林. 全氟己基正辛烷对视网膜的毒性作用. *中华眼底病杂志* 2002;18(1):52-53
- 15 Meinert H, Roy T. Semifluorinated alkanes-a new class of compounds with outstanding properties for use in ophthalmology. *Eur J Ophthalmol* 2000;10(3):189-197
- 16 Doi M, Refojo MF. Histopathology of rabbit eyes with silicone-fluorosilicone copolymer oil as six months internal retinal tamponade. *Exp Eye Res* 1995;61(4):469-478
- 17 Gonverse M, Hornung JP, Courten C. The effect of liquid silicone on the rabbit retina. Histologic and ultrastructural study. *Arch Ophthalmol* 1986;104(7):1057-1062
- 18 Budde M, Cursiefen C, Holbach LM, *et al*. Silicone oil associated optic nerve degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;131(3):392-394
- 19 Wong D, Williams R, Stappler T, *et al*. What pressure is exerted on the retina by heavy tamponade agents? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):474-477
- 20 Velikay M, Wedrich A, Stolba U, *et al*. Experimental long-term vitreous replacement with purified and nonpurified perfluorodecalin. *Am J Ophthalmol* 1993;116(5):565-570
- 21 Mackiewicz J, Maaijwee K, Lüke C, *et al*. Effect of gravity in long-term vitreous tamponade: *in vivo* investigation using perfluorocarbon liquids and semi-fluorinated alkanes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(5):665-675
- 22 Winter M, Eberhardt W, Scholz C, *et al*. Failure of potassium siphoning by Müller cells: a new hypothesis of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(1):256-261
- 23 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Belting C. Combined use of partially fluorinated alkanes, perfluorocarbon and silicone oil: an experimental study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239(5):373-381
- 24 Soucek P, Havlicek J, Tkadlecova M. The function of the blood aqueous barrier in eyes with emulsified silicone oil. *Neuroendocrinology Letters* 2003;24(6):454-458
- 25 Dresch JH, Menz DH. Preparation and processing of vitreoretinal instrumentation and equipment as a risk factor for silicone oil emulsification. *Retina* 2004;24(1):110-115
- 26 de Silva DJ, Lim KS, Schulenburg WE. An experimental study on the effect of encircling band procedure on silicone oil emulsification. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1348-1350
- 27 李绍珍. 眼科学术学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 1997:701
- 28 Koch FH, Cusumano A, Seifert P, *et al*. Ultrastructure of the anterior lens capsule after vitrectomy with silicone oil injection. Correlation of clinical and morphological features. *Doc Ophthalmol* 1995-1996;91(3):233-242