

硅油对视神经的毒性作用

许菁,王方

引用:许菁,王方. 硅油对视神经的毒性作用. 国际眼科杂志 2019;19(5):787-790

作者单位:(200072) 中国上海市, 同济大学附属第十人民医院眼科

作者简介:许菁, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者:王方, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼底病。fwang7527@163.com

收稿日期:2019-01-01 修回日期:2019-03-29

摘要

硅油作为一种安全有效的长期玻璃体替代物(vitreous substitute, VS), 已有 50 余年的应用历史。目前临床上广泛应用于严重眼外伤和各种复杂玻璃体视网膜疾病的手术患者, 改善了一些以往不可治愈眼的预后。关于硅油长期滞留玻璃体腔带来的一系列毒性作用备受关注, 本文根据硅油的理化性质, 针对硅油填充后对视神经的影响及其机制进行综述。

关键词:硅油; 理化性质; 视神经; 毒性作用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.18

Toxic effect of silicone oil on optic nerve

Jing Xu, Fang Wang

Department of Ophthalmology, the Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Correspondence to:Fang Wang. Department of Ophthalmology, the Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China. fwang7527@163.com

Received:2019-01-01 Accepted:2019-03-29

Abstract

• Silicone oil has been used as a safe and effective long-term vitreous substitute (VS) for more than 50 years. Clinically, it is currently widely used in surgical patients with severe ocular trauma and various complex vitreoretinal diseases, which has improved the prognosis of some previously incurable eye diseases. A series of toxic effects caused by the long-term retention of silicone oil in the vitreous cavity have attracted great attention. Based on the physicochemical properties of silicone oil, this review will analyze and summarize the toxic effects of silicone oil on the optic nerve, as well as its mechanism.

• KEYWORDS: silicone oil; physicochemical properties; optic nerve; toxic effects

Citation: Xu J, Wang F. Toxic effect of silicone oil on optic nerve. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(5):787-790

0 引言

自 Cibis 等^[1]首次开展玻璃体腔内注入硅油以治疗复杂性视网膜脱离至今, 玻璃体视网膜手术得到了极大的发展, 使得一些以往认为不可治愈的视网膜脱离复位成为可能。临床应用结果表明, 硅油在眼科手术中的使用明显提高了视网膜复位率和视力, 使原发性视网膜脱离的复位率达到了 90% 以上^[2-3]。国外众多学者认为, 硅油作为一种眼内填充材料, 具有较高的安全性和有效性^[4-5], 对视网膜不会造成毒性作用, 但是该结论一直存在争议。部分国内专家学者认为, 硅油填充玻璃体腔后随着时间延长, 潜在的毒性作用时刻存在, 主要包括眼内压变化、角膜变性和视网膜节细胞(retinal ganglion cell, RGC)减少^[3,6-7]。此外, 临床上经常发现, 患者在硅油填充一段时间后会因不明原因的视力丢失和中心暗点, 这种改变会随着硅油填充时间的延长而进展^[8-9]。Morphis 等^[10]通过对 50 例硅油填充 1a 以上的患者进行回顾性研究后发现, 28% 患者眼压虽然正常, 但是出现了视神经萎缩, 并且 40% 患者视力仅维持在手动水平。因此, 继发性视神经病变成为患者取出硅油后视网膜达到解剖结构复位而视力仍然低下的主要原因之一。这种硅油性视神经萎缩的原因除了与 RGC 减少有关, 还有哪些原因? 本文将通过近年文献复习进行阐述。

1 硅油的理化性质

硅油又称为聚二甲基硅氧烷(poly dimethylsiloxane, PDMS), 是由硅氧烷直链构成的重复单元(-Si-O)和各种有机侧链(自由基侧群)共同形成的液态聚合物^[8,11]。其理化性质稳定, 润滑, 疏水, 易去除, 不被吸收, 不可降解^[9,12]。硅油作为眼内填充物主要有以下特点:(1)良好的生物相容性:具有化学惰性和永久性, 可提供长期视网膜支持^[13];(2)光学透明性:硅油的屈光指数为 1.404, 玻璃体的屈光指数为 1.3345~1.3348, 两者相接近^[14-15], 并且硅油在玻璃体腔内不影响光的通透以及术中、术后对眼底观察, 也不影响术后的全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗, 有利于术后视力恢复;(3)黏稠度适中:临床应用的硅油黏度一般为 1000~5000mm²/s, 比重为 0.97g/cm³^[7], 能方便地注入和吸出。同时, 硅油的黏度特性能限制玻璃体腔内细胞的增生和生化介质的移动, 限制增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)的发生和发展, 具有机械性抑制纤维增生膜的牵引、防止纤维收缩的作用^[16];(4)有效封闭裂孔:硅油与水之间存在表面张力, 为 40mN/m, 能对视网膜产生良好的顶压作用并封闭裂孔。因为表面张力可使硅油小泡融合, 所以硅油不易进入前房和视网膜下, 进入视网膜下及前房的硅油也可能自动回缩^[7,17];(5)填充作用持久、稳定, 能防止出血和眼球萎缩^[18];(6)有抗病毒和抗菌效果:其可能的作用机制是剥夺微生物营养和潜在毒

性作用,达到在眼内抗感染的效果,可用于眼内炎的治疗^[19]。

基于上述多方面原因,硅油被认为是一种较理想的玻璃体腔内填充物。然而,眼内填充硅油一个最棘手的问题是硅油乳化。由于填充时间长、填充不完全(运动空间加大,重复剪切力增加)、眼内表面活性剂(包括血清、纤维蛋白、纤维蛋白原、低密度脂蛋白甚至是灭菌洗涤剂的残留)等原因,加速了硅油乳化过程即硅油和眼内液这两种液体介质表面张力不同所导致的硅油在眼内液中分散,自行分离出硅油小泡,呈粉尘状颗粒游动于玻璃体腔、前房,或黏附在角膜后表面、小梁网间隙、视网膜表面等结构,从而引起角膜带状变性、并发性白内障、继发青光眼、硅油进入内界膜、视网膜下膜形成、视神经损害等一系列并发症^[6,9,20]。

2 硅油对视神经的毒性作用

Saitoh 等^[21]通过光学显微镜(light microscopy, LM)和透射电子显微镜(transmission electron microscopy, TEM)观察到硅油填充眼的视神经出现髓鞘溶解和空泡形成现象,利用组织学和能量分散 X 射线分析(energy dispersive X-ray analysis, EDXA)技术分析空泡内电子致密点,识别出有机硅成分,而在对照组中未观察到致密点,故而认为视神经脱髓鞘和空泡化可能是硅油毒性作用的证据。关于硅油对视神经的毒性作用,有不同的报道认为硅油与视神经接触后通过多个途径对其产生影响。

2.1 硅油对视神经的直接作用 (1) 硅油乳化:硅油乳化的发生率约为 0.7%~40%^[22],视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞、胶质细胞和巨噬细胞等吞噬乳化的硅油颗粒,然后迁移、扩散,通过各种生理间隙(如 Müller 细胞之间的空隙)和病理间隙进入视神经鞘膜内,引起视神经病变^[23]。硅油甚至可以在颅内迁移,是一种相对罕见的并发症^[9]。Kim 等^[24]报道了 1 例左眼硅油植入术后 9mo 的女性患者,计算机断层扫描(CT)显示左侧视神经交叉处和颅内视神经处有硅油滴形成的高密度结节性影,类似于蛛网膜下腔出血影。Shanmugam 等^[25]报道了另 1 例类似病例,患者左眼行硅油填充术后 4wk 突然出现右眼颞侧视野缺损,确定硅油滴位于左侧视神经和视交叉处,以介入治疗的方式去除神经内硅油滴后,右眼视野缺损得到极大改善。此外,视网膜上的乳化颗粒可引起慢性炎症反应^[4],加重视锥、视杆细胞水肿和细胞层间水肿,从而导致中心视力的丢失。有研究表明,对于硅油术后不明原因的视网膜水肿和视网膜变薄,仅仅通过硅油取出即可改善这些结构改变^[26]。(2) 硅油的细胞毒性:硅油与视神经细胞密切接触后可发生神经元细胞变性、神经元细胞数量减少以及视网膜神经纤维层变薄,甚至形成视网膜层间(主要位于内丛层、内核层)微囊肿^[27-28]。Papp 等^[29]在动物实验模型中观察到玻璃体切除(pars plana vitrectomy, PPV)后硅油填充 1a,有髓神经纤维数量减少 89%,视神经的横截面积也显著减小。Guizzo 等^[30]通过试验发现 PPV 联合硅油填充 4wk 时,视网膜细胞即发生排列紊乱,甚至死亡;外核层、内核层、神经节细胞层的细胞厚度和密度有不同程度的降低,且随着观察时间延长,下降越明显。Caramoy 等^[31]也发现硅油填充后内层视网膜随之变薄,尤其是神经节细胞层和内丛状层。目前认为这

些形态学变化类似于多发性硬化性的视神经炎和 Leber 遗传性视神经病变,主要的机制是硅油直接浸润组织导致视神经损伤,同时也可导致黄斑功能障碍、外丛状层中的水平细胞、双极细胞以及光感受器的突触末端消失^[26-27,32]。(3) 硅油对代谢的影响:硅油并不像玻璃体那样具备物质交换等代谢功能,可阻碍视网膜表面与玻璃体液之间的氧气和营养物质交换,从而导致视网膜代谢紊乱^[11]。现在的假说主要包括两方面:1) 视网膜内层细胞,主要是 RGC 代谢异常导致的凋亡。可能是 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 浓度的局部变化和(或)各种细胞因子水平的变化引起细胞凋亡^[26],黄斑中心凹的 Müller 细胞出现异常钾交换和功能障碍也可以解释中心凹变浅和视力损失的原因^[33];2) 视网膜外层结构,主要是视网膜外节光感受器代谢异常后的丢失。Wickham 等^[34]认为硅油可刺激大量吞噬细胞、色素细胞生成,使之活化并释放出炎症介质如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1$,而 $TNF-\alpha$ 在光感受器变性中起关键作用,随着 $TNF-\alpha$ 浓度的增加,光感受器的数量逐渐减少, $TNF-\alpha$ 已被证明是神经元在各种神经退行性疾病(包括多发性硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病和青光眼)中细胞毒作用的关键介质^[35]。由于视网膜外节光感受器耗氧量高,视网膜的低氧环境可能更容易引起视网膜病理改变^[36]。(4) 硅油形成的机械压力:硅油具有高黏度($1\ 000\sim 5\ 000\text{mm}^2/\text{s}$)、低比重(略低于水 $1\text{g}/\text{cm}^3$)的特性,在眼内可产生一定的表面张力和浮力。当硅油注入玻璃体腔后,俯卧位下产生的表面张力直接作用于视盘和视网膜,即形成机械性压力^[11]。Inoue 等^[5]通过培养视网膜 ARPE-19 细胞与硅油接触,证明了这种机械效应可以损伤更多的 ARPE-19 细胞,并且这种压力可干扰视神经血液循环^[19],引起视盘血流动力学变化,成为硅油性视神经萎缩的又一个原因。此外,Lou 等发现硅油填充 9mo 后出现视网膜小动脉变细^[37]。相比较气体眼内填充物,由于硅油的高黏度低流动性、硅油的不吸收性,导致硅油与视神经接触时间更多。Christensen 等^[27]通过光学相干断层扫描(OCT)观察发现,虽然硅油填充眼与气体填充眼的黄斑内层结构均变薄,但是硅油眼的这种变化更明显,视力预后也更差,可能是神经细胞的损失造成内层视网膜厚度显著减少,进而引起视力下降。

2.2 硅油对视神经的间接作用 硅油对视神经的间接影响源于硅油填充术后继发高眼压。眼压升高是硅油填充术后的常见并发症,Matic 等^[38]认为 PPV 联合硅油填充术后眼压升高多数由填充的硅油引起。关于高眼压的发生率报道不一,有文献报道 PPV 联合硅油填充术后高眼压发生率为 11%^[39],最高可达 55%^[40],这种继发性高眼压直接损伤患者的视神经。遗憾的是,临床上这种高眼压具有一定程度的隐匿性和耐受性,部分患者眼痛、眼胀等症状不明显,导致贻误就诊和治疗时间。刘娅利等^[41]纳入的 100 例研究样本中,术后高眼压无自觉症状者高达 48.7%。黄欣等^[42]收集了 97 例复杂性视网膜脱离行硅油填充且术后视神经萎缩患者的临床资料,进行多因素回归分析后认为,术后慢性眼压升高是发生视神经萎缩的相关因素且是唯一因素。因此,对于硅油填充术后患者,要认知术后高眼压产生严重后果的重要性。

2.3 其它 除了硅油本身可能对视神经的直接和间接作

用,引起视神经病变的其他因素也不容忽视。随着对各种机制研究的深入,有研究者指出硅油比正常玻璃体更容易传输某种波长的紫外线,从而对眼底产生光毒性损伤^[43]。有学者认为硅油对视神经的损害并非由单一的高压力作用所致^[21]。Knecht 等^[44]通过将硅油注入附有视神经的 20 只尸眼并将眼压维持在 40mmHg,眼球在该压力下保持 16wk 后,没有一个样本在视神经的后侧部分显示硅油。因此,硅油相关视神经病变的发展中必然涉及其他因素,如视盘预先存在的青光眼性损伤和/或某种主动转运机制存在。

3 小结

硅油是一把双刃剑,虽然硅油眼内填充存在各种风险,但是目前尚未找到真正安全的长期玻璃体替代物(vitreous substitute,VS)。医学界一直孜孜不倦地在研究更为合适的眼内填充材料,如折叠式人工玻璃体球囊(foldable capsular vitreous body,FCVB)植入、水凝胶、原位交联聚合物等,被认为具有良好的发展前景。然而新型 VS 的临床应用较少,部分尚处于动物实验阶段,往后仍需在探索的道路上砥砺前行,为患者谋取更好的视力而不懈努力。

参考文献

- 1 Cibis PA, Becker B, Okun E, et al. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 1962;8(5):590-599
- 2 Schwartz SG, Flynn Jr HW, Lee WH, et al. Tamponade in surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD006126
- 3 Rhatigan M, McElnea E, Murtagh P, et al. Final anatomic and visual outcomes appear independent of duration of silicone oil intraocular tamponade in complex retinal detachment surgery. *Int J Ophthalmol* 2018;11(1):83
- 4 Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology* 1988;95(7):870-876
- 5 Inoue M, Iriyama A, Kadonosono K, et al. Effects of perfluorocarbon liquids and silicone oil on human retinal pigment epithelial cells and retinal ganglion cells. *Retina* 2009;29(5):677-681
- 6 Miller JB, Papakostas TD, Vavvas DG. Complications of emulsified silicone oil after retinal detachment repair. *Semin Ophthalmol* 2014;29(5-6):312-318
- 7 Kawaguchi M. Silicone oil emulsions stabilized by polymers and solid particles. *Adv Colloid Interface Sci* 2016;233:186-199
- 8 Herbert EN, Habib M, Steel D, et al. Central scotoma associated with intraocular silicone oil tamponade develops before oil removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(2):248
- 9 Grzybowski A, Pieczynski J, Ascaso FJ. Neuronal complications of intravitreal silicone oil: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2014;92(3):201-204
- 10 Morphis G, Irigoyen C, Eleuteri A, et al. Retrospective review of 50 eyes with long-term silicone oil tamponade for more than 12 months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(5):645-652
- 11 Barca F, Caporossi T, Rizzo S. Silicone oil: different physical properties and clinical applications. *Biomed Res Int* 2014;2014:502143
- 12 Camilla A, Claudio P, De SU, et al. Vitreous Substitutes: Old and New Materials in Vitreoretinal Surgery. *J Ophthalmol* 2017;2017:3172138
- 13 Foster WJ. Vitreous substitutes. *Expert Rev Ophthalmol* 2008;3(2):211-218

- 14 Kleinberg TT, Tzekov RT, Stein L, et al. Vitreous Substitutes: A Comprehensive Review. *Surv Ophthalmol* 2011;56(4):300-323
- 15 Donati S, Caprani SM, Airaghi G, et al. Vitreous Substitutes: The Present and the Future. *Biomed Res Int* 2014;2014:351804
- 16 Yeo JH, Glaser BM, Michels RG. Silicone Oil in the Treatment of Complicated Retinal Detachments. *Ophthalmology* 1987;94(9):1109-1113
- 17 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Belting C, et al. A pilot study on the use of silicone oil - RMN3 as heavier - than - water endotamponade agent. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(11):1153-1157
- 18 梁雪梅,李婧婧,秦斌.改良 23G 玻璃体切除术后早期高眼压的危险因素分析. *国际眼科杂志* 2014;14(9):1649-1651
- 19 Partenhauer A, Netsomboon K, Sousa IPD, et al. Preactivated silicone oil as potential long-term vitreous replacement with nonemulsifying properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2017;105(3):551-559
- 20 Toklu Y, Cakmak HB, Ergun SB, et al. Time course of silicone oil emulsification. *Retina* 2012;32(10):2039-2044
- 21 Saitoh A, Taniguchi H, Gong H, et al. Long-term effect on optic nerve of silicone oil tamponade in rabbits: histological and EDXA findings. *Eye* 2002;16(2):171-176
- 22 Kampik A, Gandorfer A. Silicone Oil Removal Strategies. *Semin Ophthalmol* 2000;15(2):88-91
- 23 段文华,吴敏.玻璃体腔填充硅油对视网膜与视神经的影响. *中华眼底病杂志* 2015;31(6):614-616
- 24 Kim H, Hong HS, Park J, et al. Intracranial Migration of Intravitreal Silicone Oil: A Case Report. *Clin Neuroradiol* 2016;26(1):93-95
- 25 Shanmugam MP, Gopal S, Reddy R, et al. Silicone Oil in Optic Chiasm: Case Report and Review of the Literature. *J Vitreo Retinal Diseases* 2017;1(4):270-277
- 26 Lo DM, Flaxel CJ, Fawzi AA. Macular Effects of Silicone Oil Tamponade: Optical Coherence Tomography Findings During and After Silicone Oil Removal. *Curr Eye Res* 2017;42(1):98-103
- 27 Christensen UC, la Cour M. Visual loss after use of intraocular silicone oil associated with thinning of inner retinal layers. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):733-737
- 28 Shalchi Z, Mahroo OA, Shunmugam M, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in long-term silicone oil-related visual loss. *Retina* 2015;35(3):555-563
- 29 Papp A, Kiss EB, Timar O, et al. Long-term exposure of the rabbit eye to silicone oil causes optic nerve atrophy. *Brain Res Bull* 2007;74(1-3):130-133
- 30 Guizzo R, Paques MW, Anhezini L, et al. Neuroprotective Effects of Oral Lamotrigine Administration on Rabbit Retinas After Pars Plana Vitrectomy and Silicone Oil Injection. *Retina* 2008;28(4):638-644
- 31 Caramoy A, Droege KM, Kirchoff B, et al. Retinal layers measurements in healthy eyes and in eyes receiving silicone oil-based endotamponade. *Acta Ophthalmol* 2014;92(4):292-297
- 32 Gonvers M, Hornung JP, Courten CD. The Effect of Liquid Silicone on the Rabbit Retina: Histologic and Ultrastructural Study. *Arch Ophthalmol* 1986;104(7):1057-1062
- 33 Jain N, Li MC, Mruthyunjaya P. Unanticipated Vision Loss After Pars Plana Vitrectomy. *Surv Ophthalmol* 2012;57(2):91-104
- 34 Wickham LJ, Asaria RH, Alexander R, et al. Immunopathology of intraocular silicone oil: retina and epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):258-262
- 35 Nakazawa T, Kayama M, Ryu M, et al. Tumor necrosis factor- α mediates photoreceptor death in a rodent model of retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1384-1391

36 Morescalchi F, Costagliola C, Duse S, *et al.* Heavy Silicone Oil and Intraocular Inflammation. *Biomed Res Int* 2014;2014:574825
37 Bingsheng L, Zhaohui Y, Liwen H, *et al.* The Changes of Retinal Saturation after Long-Term Tamponade with Silicone Oil. *Biomed Res Int* 2015;2015:1-7
38 Matic S, Suic SP, Biuk D, *et al.* Influence of silicone oil tamponade after vitrectomy on intraocular pressure. *Coll Antropol* 2013;37 Suppl 1: 227-235
39 Al-Jazzaf AM, Netland PA, Charles S. Incidence and management of elevated intraocular pressure after silicone oil injection. *J Glaucoma* 2005;14(1):40
40 Sugiura Y, Okamoto F, Okamoto Y, *et al.* Contrast sensitivity and

foveal microstructure following vitrectomy for epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7594-7600
41 刘娅利,胡玉章,陈晓明. 玻璃体视网膜手术后早期眼压变化的规律性. *国际眼科杂志* 2007;7(1):109-111
42 黄欣,赵培泉,徐格致,等. 复杂性视网膜脱离硅油注入手术后视神经萎缩多因素回归分析. *中华眼底病杂志* 2006;22(5):305-307
43 Williams PD, Fuller CG, Scott IU, *et al.* Vision loss associated with the use and removal of intraocular silicone oil. *Clin Ophthalmol* 2008;2(4):955-959
44 Knecht P, Groscurth PU, Laeng H, *et al.* Is silicone oil optic neuropathy caused by high intraocular pressure alone? A semi-biological model. *Br J Ophthalmol* 2007;91(10):1293

国际眼科杂志中文版 (IES) 近 5 年影响因子趋势图

