

# 甲醛缓释体类防腐剂对活体兔巩膜交联有效性的研究

许寅聪, 仝春梅, 赵亚芳, 王超英

引用: 许寅聪, 仝春梅, 赵亚芳, 等. 甲醛缓释体类防腐剂对活体兔巩膜交联有效性的研究. 国际眼科杂志 2019; 19(8): 1288-1292

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会医学科学研究课题指导性课题项目 (No.20170954)

作者单位: (050000) 中国河北省石家庄市, 中国人民解放军联勤保障部队第980医院眼科

作者简介: 许寅聪, 毕业于重庆医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 高度近视。

通讯作者: 许寅聪, xuyincong@163.com

收稿日期: 2018-11-29 修回日期: 2019-06-14

## 摘要

目的: 通过研究甲醛缓释体类防腐剂 (FARs) 对活体兔巩膜交联后的巩膜生物力学强度的改变来衡量其有效性。

方法: 将健康新西兰白兔 170 只随机分为 17 组, 其中 15 组为 FARs 药物组 (羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、咪唑烷基脲、乙内酰脲、恶唑烷, 每种药物根据给药浓度分为 1/10 最大允许浓度组、1/2 最大允许浓度组、最大允许浓度组), 另设戊二醛 (阳性对照) 组、空白对照组, 于右眼结膜下注射相应药物。60d 后取右眼鼻上 1:00 位和颞下 7:00 位巩膜并制成巩膜条带, 检测其厚度、弹性模量、蠕变率、极限应力、极限应变以衡量巩膜生物力学强度。

结果: 羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、咪唑烷基脲、乙内酰脲、恶唑烷均可增强巩膜生物力学强度, 且具有一定的药物浓度依赖性, 其中羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、恶唑烷三种药物交联效果较强, 在 1/10 最大允许浓度下效果明显。

结论: 羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、恶唑烷具备较强的巩膜胶原交联效应, 能够显著提高后巩膜生物力学强度, 具备治疗病理性近视的潜能。

关键词: 生物力学; 病理性近视; 甲醛缓释体类防腐剂; 巩膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.05

## Study on the efficacy of formaldehyde sustained-release preservatives in scleral cross-linking of living rabbits

Yin-Cong Xu, Chun-Mei Tong, Ya-Fang Zhao, Chao-Ying Wang

Foundation item: Hebei Provincial Health and Family Planning Commission Instructional Project of Medical Science Research Programme (No.20170954)

Department of Ophthalmology, No.980 Hospital of Joint Logistic Support Force of People's Liberation Army of China, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yin-Cong Xu. Department of Ophthalmology, No.980 Hospital of Joint Logistic Support Force of People's Liberation Army of China, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. xuyincong@163.com

Received: 2018-11-29 Accepted: 2019-06-14

## Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of formaldehyde release agents (FARs) on scleral cross-linking in living rabbits by measuring the changes in scleral biomechanical properties after the cross-linking.

• METHODS: Totally 170 healthy New Zealand white rabbits were randomized into 17 groups, including 15 FARs groups (sodium hydroxymethylglycinate, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, hydantoin and oxazolidine, each of them has three groups based on dosing concentration: 1/10 maximum allowable concentration group, 1/2 maximum allowable concentration group and maximum allowable concentration group), 1 glutaraldehyde (positive control) group and 1 blank control group. Subconjunctivally injected each FAR in the right eye. 60d after the injection, took the sclera at 1:00 and 7:00 sites of the right eye to make scleral strips. The scleral strip's thickness, elastic modulus, creep rate, ultimate stress and ultimate strain were measured to calculate the scleral biomechanical strength.

• RESULTS: Sodium hydroxymethylglycinate, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, hydantoin and oxazolidine increased the scleral biomechanical strength in a concentration-dependent manner. In these drugs, sodium hydroxymethylglycinate, diazolidinyl urea and oxazolidine had strong cross-linking effects, with obvious effects at the 1/10 maximum allowable concentration.

• CONCLUSION: Sodium hydroxymethylglycinate, diazolidinyl urea, and oxazolidine have strong effects on sclera collagen cross-linking, can significantly improve the biomechanical strength of posterior sclera and have the potential to treat pathological myopia.

• KEYWORDS: biomechanics; pathological myopia; formaldehyde releasing agents; sclera

Citation: Xu YC, Tong CM, Zhao YF, et al. Study on the efficacy of formaldehyde sustained-release preservatives in scleral cross-linking of living rabbits. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(8): 1288-1292

## 0 引言

近年全球近视人口数量迅速增长, 已引起社会的广泛关注, 预测在 2020 年全世界有 1/3 的人口患有近视<sup>[1-2]</sup>。

我国是高度近视高发国家,青少年高度近视患病率为6.69%~38.4%<sup>[3-5]</sup>。高度近视尤其是病理性近视因后巩膜持续扩展,眼轴持续增长,导致眼球后部血液循环障碍,逐渐影响视网膜和脉络膜,诱发高度近视视网膜病变<sup>[6]</sup>,如黄斑出血、黄斑裂孔、视网膜劈裂、视网膜脱离、后巩膜葡萄肿、漆裂纹样损害和 Fuchs 斑等,严重损害视功能<sup>[7-10]</sup>,但临床上尚缺少控制病理性近视的有效手段。研究发现,病理性近视患者巩膜生物力学降低<sup>[11-12]</sup>。受紫外线 A-核黄素角膜交联技术在角膜疾病中应用的启发<sup>[13-14]</sup>,目前国内外学者积极探索通过巩膜交联方法增强巩膜生物力学(如应力、应变、弹性模量等),以达到防治巩膜重塑,进而希望将其应用于病理性近视的治疗<sup>[15-17]</sup>。本研究旨在通过研究甲醛缓释体类防腐剂(FARs)对活体兔巩膜交联后的巩膜生物力学强度的改变来衡量其有效性,筛选出对巩膜胶原交联效果较强的 FARs 药物。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 健康无眼疾新西兰白兔 170 只(由河北医科大学实验动物中心提供),1 年龄,雌雄不限,体质量 1.67±0.14kg,由本院实验动物中心饲养,室温 20℃~23℃,白天自然光照射,光照与黑暗的周期比例为 12h:12h。入组前检查眼睑、角膜、瞳孔等未见眼部明显异常。本研究方案及实验动物的使用经本院动物实验伦理委员会批准(2018-KY-09)。

**1.1.2 主要试剂和仪器设备** 主要试剂:羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脒、咪唑烷基脒、乙内酰脲、恶唑烷、戊二醛均购自北京索莱宝生物科技有限公司。主要仪器设备:Instron 5544-C8024 型主机及配套分析软件、2711-006 型杠杆式纤维材料弹簧夹具均来自太原理工大学生物力学研究所。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验动物分组及处理** 按照随机数字表法将实验动物分为 17 组,每组 10 只,其中 15 组为 FARs 药物组(羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脒、咪唑烷基脒、乙内酰脲、恶唑烷),每种药物根据给药浓度分为三个亚组即 1/10 最大允许浓度组、1/2 最大允许浓度组、最大允许浓度组,另设戊二醛(阳性对照)组、空白对照组。所有动物均选择右眼为实验眼,左眼均未予以任何处理。FARs 药物组动物结膜下注射 FARs 药物浓度见表 1,注射部位分别为角膜缘后 3mm Tenon 囊下鼻上 1:00 位、颞下 7:00 位,各注射 1 次,每次 0.25mL,每次注射间隔 2d。戊二醛组动物结膜下注射 50.00mmol/L 的戊二醛,注射部位、剂量、频次等同 FARs 药物组。空白对照组动物结膜下注射生理盐水,注射部位、剂量、频次等同 FARs 药物组。

### 1.2.2 巩膜生物力学参数测量

**1.2.2.1 取材** 给药 60d 后,使用盐酸氯胺酮注射液(35mg/kg)麻醉动物后采用空气栓塞法处死,固定在手术台上,常规消毒后在无菌条件下取右眼,立即清除眼球表面结膜及筋膜组织,并将眼球按照分组进行标记,依次放入眼球保存液 1(含 25%新生牛血清、2%DMSO、2.5%蔗糖)、眼球保存液 2(含 25%新生牛血清、4%DMSO、5.5%蔗糖)、眼球保存液 3(含 25%新生牛血清、6%DMSO、7.5%的蔗糖)中,每种保存液中浸泡 10min,最后放入眼球保存液 4(含 25%新生牛血清、7.5%DMSO、10%蔗糖)中,密封后放入-196℃液氮中保存。运输至力学实验室中将离体兔

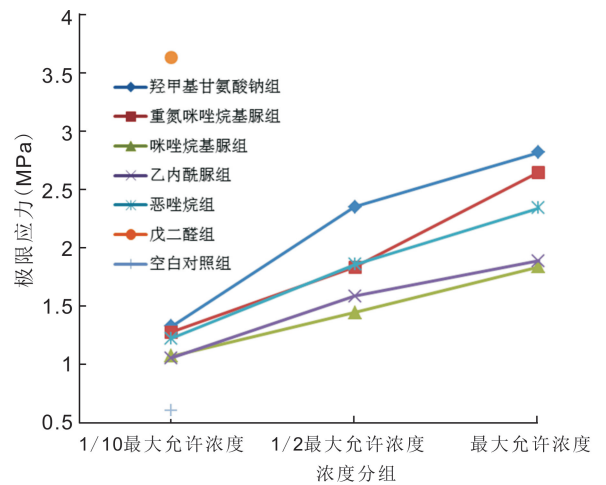


图 1 各组动物巩膜极限应力情况。

表 1 FARs 给药浓度

药品	1/10 最大允许浓度	1/2 最大允许浓度	最大允许浓度组
羟甲基甘氨酸钠	3.97	19.83	39.66
重氮咪唑烷基脒	1.80	8.99	17.97
咪唑烷基脒	1.55	7.73	15.45
乙内酰脲	3.19	15.94	31.88
恶唑烷	2.10	10.48	20.95

眼从液氮中取出后放入 37℃ 水浴箱中复温,取鼻上 1:00 位和颞下 7:00 位角膜缘后巩膜,制作成 5mm×10mm 的巩膜条带。

**1.2.2.2 生物力学测试** 首先测量巩膜条带厚度,测厚仪由力学实验室提供,测量由同一人负责完成。之后将巩膜条带使用 2711-006 型杠杆式纤维材料弹簧夹具固定,微调夹具,使巩膜条带松紧适度,用游标卡尺测量夹具之间巩膜条带的长度并记录,使用 Instron 5544-C8024 型材料试验机依次执行蠕变实验、预拉伸实验、拉伸强度实验、拉伸破坏实验程序,计算弹性模量、蠕变率、极限应力和极限应变。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 巩膜厚度及生物力学参数** 给药 60d 后,各组动物巩膜厚度差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而巩膜极限应力、极限应变、弹性模量、蠕变率差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表 2。5 种 FARs 药物对于极限应力、极限应变、弹性模量、蠕变率均有一定的增强效应,且具有一定的药物浓度依赖性。

**2.2 各组动物巩膜极限应力情况** FARs 药物组动物巩膜极限应力均较空白对照组增大,且除咪唑烷基脒和乙内酰脲 1/10 最大允许浓度组以外差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 FARs 药物组动物巩膜极限应力均低于戊二醛组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。分别给予 5 种 FARs 药物 1/10 最大允许浓度、1/2 最大允许浓度、最大允许浓度,检测结果显示,羟甲基甘氨酸钠表现出最强的交联能力,巩膜极限应力增强最明显,分别为 1.33±0.50、2.35±0.76、2.82±0.94MPa,分别为空白对照组动物巩膜极限应力的 2.18、3.85、4.62 倍;其次,交联能力较好的为重氮咪唑烷基脒组和恶唑烷组,最差的为咪唑烷基脒和乙内酰脲组,见图 1。

表2 各组动物巩膜厚度及生物力学参数检测结果

组别	巩膜厚度 (mm)	极限应力 (MPa)	极限应变 (%)	弹性模量 (MPa)	蠕变率 (%)
羟甲基甘氨酸钠组					
1/10 最大允许浓度	0.30±0.04	1.33±0.50 <sup>a,c</sup>	30.19±7.91 <sup>a,c</sup>	7.70±1.94 <sup>a,c</sup>	8.26±3.19 <sup>a,c</sup>
1/2 最大允许浓度	0.31±0.04	2.35±0.76 <sup>a,c</sup>	24.62±4.88 <sup>a,c</sup>	11.06±3.56 <sup>a,c</sup>	4.26±1.79 <sup>a,c</sup>
最大允许浓度	0.30±0.04	2.82±0.94 <sup>a,c</sup>	20.27±4.51 <sup>a,c</sup>	14.50±3.05 <sup>a</sup>	3.35±1.03 <sup>a,c</sup>
重氮咪唑烷基脲组					
1/10 最大允许浓度	0.29±0.07	1.28±0.37 <sup>a,c</sup>	28.04±7.45 <sup>a,c</sup>	7.21±1.84 <sup>a,c</sup>	9.12±2.51 <sup>a,c</sup>
1/2 最大允许浓度	0.29±0.06	1.80±1.07 <sup>a,c</sup>	23.81±4.93 <sup>a,c</sup>	9.61±2.65 <sup>a,c</sup>	6.38±2.21 <sup>a,c</sup>
最大允许浓度	0.31±0.05	2.65±0.67 <sup>a,c</sup>	18.27±6.03 <sup>a</sup>	12.76±2.53 <sup>a,c</sup>	4.25±1.94 <sup>a,c</sup>
咪唑烷基脲组					
1/10 最大允许浓度	0.29±0.04	1.08±0.39 <sup>c</sup>	31.29±7.08 <sup>a,c</sup>	5.66±5.58 <sup>c</sup>	9.80±2.41 <sup>a,c</sup>
1/2 最大允许浓度	0.30±0.08	1.45±0.38 <sup>a,c</sup>	27.94±5.55 <sup>a,c</sup>	9.18±1.53 <sup>a,c</sup>	7.01±2.03 <sup>a,c</sup>
最大允许浓度	0.32±0.07	1.84±0.30 <sup>a,c</sup>	22.27±4.44 <sup>a,c</sup>	12.12±2.90 <sup>a,c</sup>	5.84±1.22 <sup>a,c</sup>
乙内酰胺组					
1/10 最大允许浓度	0.31±0.06	1.06±0.33 <sup>c</sup>	32.32±6.85 <sup>a,c</sup>	6.17±1.78 <sup>c</sup>	8.75±1.61 <sup>a,c</sup>
1/2 最大允许浓度	0.29±0.06	1.59±0.68 <sup>a,c</sup>	27.55±7.18 <sup>a,c</sup>	9.24±2.05 <sup>a,c</sup>	6.33±2.70 <sup>a,c</sup>
最大允许浓度	0.28±0.05	1.89±0.46 <sup>a,c</sup>	21.69±5.66 <sup>a,c</sup>	12.51±2.89 <sup>a,c</sup>	4.80±1.52 <sup>a,c</sup>
恶唑烷组					
1/10 最大允许浓度	0.32±0.03	1.23±0.35 <sup>a,c</sup>	29.83±5.55 <sup>a,c</sup>	7.15±1.31 <sup>a,c</sup>	7.69±2.68 <sup>a,c</sup>
1/2 最大允许浓度	0.29±0.06	1.86±0.83 <sup>a,c</sup>	25.61±7.17 <sup>a,c</sup>	10.02±4.56 <sup>a,c</sup>	4.74±1.96 <sup>a,c</sup>
最大允许浓度	0.27±0.07	2.34±0.64 <sup>a,c</sup>	19.96±4.84 <sup>a,c</sup>	13.76±2.63 <sup>a,c</sup>	3.64±1.08 <sup>a,c</sup>
戊二醛组	0.31±0.05	3.63±1.61 <sup>a</sup>	14.15±5.49 <sup>a</sup>	17.28±8.08 <sup>a</sup>	1.22±0.72 <sup>a</sup>
空白对照组	0.30±0.03	0.61±0.27	38.44±4.81	3.60±2.84	11.82±1.58
<i>F</i>	0.63	10.41	8.922	9.608	16.494
<i>P</i>	0.86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 空白对照组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 戊二醛组。

**2.3 各组动物巩膜极限应变情况** FARs 药物组动物巩膜极限应变均较空白对照组显著降低,差异均有统计学意义 (*P*<0.05),但 FARs 药物组动物巩膜极限应变均高于戊二醛组,除重氮咪唑烷基脲最大允许浓度组以外差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。分别给予 5 种 FARs 药物 1/10 最大允许浓度、1/2 最大允许浓度、最大允许浓度,检测结果显示,重氮咪唑烷基脲表现出最强的交联能力,巩膜极限应变分别为 28.04%±7.45%、23.81%±4.93%、18.27%±6.03%,分别较空白对照组降低了 27.05%、38.06%、52.47%;其次,交联能力较好的为羟甲基甘氨酸钠和恶唑烷,最差的为咪唑烷基脲和乙内酰胺,见图 2。

**2.4 各组动物巩膜弹性模量情况** FARs 药物组动物巩膜弹性模量均较空白组增加,且除咪唑烷基脲和乙内酰胺 1/10最大允许浓度组以外差异均有统计学意义 (*P*<0.05),但 FARs 药物组动物巩膜弹性模量均低于戊二醛组,且除羟甲基甘氨酸钠最大允许浓度组以外差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。分别给予 5 种 FARs 药物 1/10 最大允许浓度、1/2 最大允许浓度、最大允许浓度,检测结果显示,羟甲基甘氨酸钠表现出最强的交联能力,巩膜弹性模量分别为 7.70±1.94、11.06±3.56、14.50±3.05MPa,分别为空白对照组动物巩膜弹性模量的 2.14、3.07、4.03 倍,尤其是在最大允许浓度时几乎与戊二醛组接近;其次交联能力较好的为重氮咪唑烷基脲和恶唑烷,最差的为咪唑烷基脲和乙内酰胺,见图 3。

**2.5 各组动物巩膜蠕变率情况** FARs 药物组动物巩膜蠕变率均较空白组显著降低,且高于戊二醛组,差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。检测结果显示,分别给予 5 种

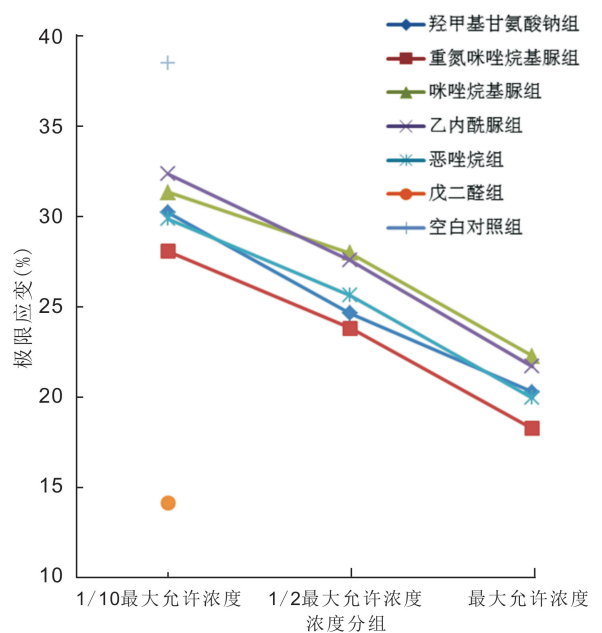


图2 各组动物巩膜极限应变情况。

FARs 药物 1/10 最大允许浓度,恶唑烷组动物巩膜蠕变率最低 (7.69%±2.68%),较空白对照组降低 34.94%;分别给予 5 种 FARs 药物 1/2 最大允许浓度和最大允许浓度,羟甲基甘氨酸钠组动物巩膜蠕变率最低 (4.26%±1.79%和 3.35%±1.03%),较空白对照组降低 63.96%、71.66%;其次交联能力较好的为重氮咪唑烷基脲和乙内酰胺,最差的为咪唑烷基脲,见图 4。

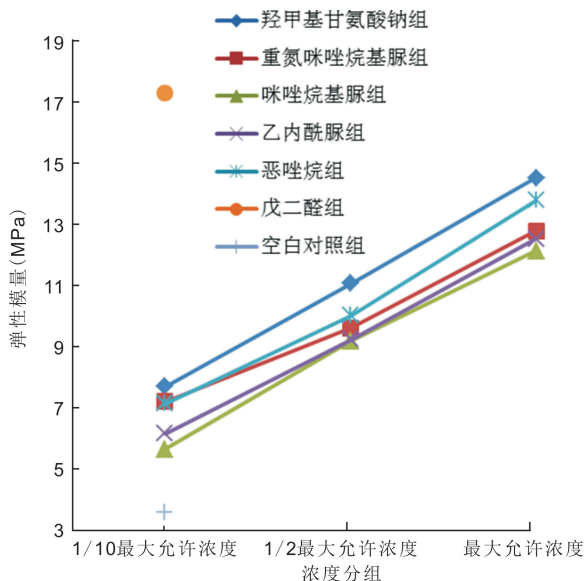


图3 各组动物巩膜弹性模量情况。

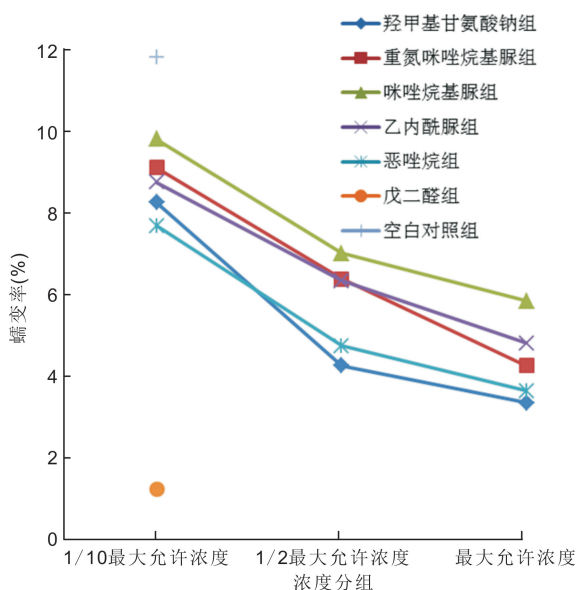


图4 各组动物巩膜蠕变率情况。

### 3 讨论

病理性近视的发病机制与巩膜的生物力学特点和自身的缺点有关,因为从眼球壁三层结构的力学性能来看,在相同应力的作用下,从视网膜、脉络膜到巩膜的切线模量呈数量级递增<sup>[18]</sup>,在近视的发展过程中,肌纤维细胞减少和收缩力下降,巩膜细胞外基质重塑,胶原减少,胶原分子内、分子间结构的不稳定和破坏,最终导致巩膜生物力学改变,并引起一系列高度近视病变影响视力。既往关于病理性近视的治疗方法较少,国内目前临床应用相对广泛的是后巩膜加固术,手术对于高度近视黄斑裂孔、阻止眼球继续增长具有一定效果<sup>[19]</sup>,但其加固材料尚存争议<sup>[20]</sup>,同时长期有效性、安全性仍需进一步观察。近年国内外学者积极探索将巩膜胶原交联引入病理性近视的治疗中,目前研究的巩膜胶原交联方法分为物理交联和化学交联两种,本研究是对巩膜化学交联药物的探索。

FARs 具备较强的交联效应,同时具有缓释的特点,能有效延长药物作用时间,有可能降低药物使用剂量,这使

得其具备巩膜交联治疗病理性近视的潜在优势。同时, FARs 是一类被广泛应用于化妆品、个人护肤用品防腐(如皮肤修复产品、沐浴露、指甲油、洗发水、婴幼儿无泪香波等)的化合物,约有 100 余种,其应用已有数十年之久,考虑到其在日常生活中使用频率较高,且直接接触人体,却并未查询到其致癌变、致畸形的报道,故认为其潜在的安全性可能较高。欧洲化妆品和非食品科学委员会对 FARs 的安全性进行了广泛研究,欧盟理事会也在 76/768/EC 法令中详细规定了各种 FARs 在化妆品行业和纺织业中可应用的浓度。本研究选择的最大允许浓度则参考了欧盟理事会关于 FARs 的法令,但因 FARs 种类繁多,需进行实验筛选出交联效果强、毒性更低的种类。Babar 等<sup>[21]</sup>通过测量经过 FARs 交联后巩膜的热变性温度和对人皮肤成纤维细胞的毒性反应认为, FARs 是一类强效低毒性的交联剂。

我们通过查阅文献初步筛选出羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、咪唑烷基脲、乙内酰脲、恶唑烷五种较为有潜质的备选药物。既往研究认为,戊二醛是最强的化学交联剂,但其有较强的细胞毒性,所以一般用于工业和病理标本的固定,也常被用于交联技术研究的阳性对照药物<sup>[22]</sup>。此外,考虑本课题组既往已获得较成熟的建立幼兔形觉剥夺模型的经验,加上兔标本容易获得,体质量容易控制,故本研究对上述 5 种药物用于巩膜交联的有效性进行了活体兔实验研究,未选择其他动物。结果表明,羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、咪唑烷基脲、乙内酰脲、恶唑烷均表现出了明显的交联效应,增强了巩膜生物力学的强度,在极限应力、极限应变、弹性模量、蠕变率 4 个方面均增强,5 种药物的增强效应均具有一定的药物浓度依赖性。其中,羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脲、恶唑烷三种药物交联效果更强。从生物力学参数检测结果来看,极限应力最多增大了 363%(羟甲基甘氨酸钠最大允许浓度组),极限应变最多降低了 52.47%(重氮咪唑烷基脲最大允许浓度组),弹性模量最多增加了 303%(羟甲基甘氨酸钠最大允许浓度组),蠕变率最多降低了 71.66%(羟甲基甘氨酸钠最大允许浓度组)。但是考虑到未来临床使用的安全性方面,我们希望在低浓度时就能发挥出较高的交联效果,所以重点分析在 1/10 最大允许浓度下 5 种 FARs 的有效性,极限应力最多增大 118%(羟甲基甘氨酸钠组)、极限应变最多降低 27.05%(重氮咪唑烷基脲组)、弹性模量最多增大 114%(羟甲基甘氨酸钠组)、蠕变率最多降低 34.92%(恶唑烷组)。贾冠美<sup>[23]</sup>通过紫外线 A-核黄素巩膜胶原交联实验发现,暴露兔巩膜后滴 0.1% 5-磷酸核黄素 5min 后,用波长为 370nm,功率为 3.0mW/cm<sup>2</sup> 的紫外线灯进行照射 20min 后,弹性模量增加 26.31%,蠕变率降低了 40.47%,极限应力增加了 12.21%。Liu 等<sup>[24]</sup>对豚鼠进行了紫外线 A-核黄素巩膜胶原交联实验,结果发现交联能显著增强巩膜生物力学强度。赵亚芳<sup>[25]</sup>对兔后 Tenon 囊下注射京尼平发现,实验眼和对照眼比较极限应力增加了 39.27%,极限应变降低 16.62%,蠕变率降低 17.88%,弹性模量增加 35.70%。Campbell 等<sup>[26]</sup>和 Levy 等<sup>[27]</sup>研究证明后 Tenon 囊下注射京尼平能显著增强巩膜生物力学强度,同时电镜下观察其对视网膜结构未造成损伤,具有较好的安全性。Zyablitskaya 等<sup>[28]</sup>研究认为后 Tenon 下注射 40~400mmol/L(0.4mL)羟甲基甘氨酸钠均可以引起注射部位及其周围巩膜的交联效应,且具备明显的浓度效

应,400mmol/L的交联强度是40mmol/L的6倍。上述研究结果表明,FARs具备显著的增强巩膜生物力学强度的能力。

本研究通过观察活体兔后 Tenon 囊下注射 FARs 后巩膜生物力学参数的变化表明,羟甲基甘氨酸钠、重氮咪唑烷基脒、恶唑烷具备较强的巩膜胶原交联效应,能够显著提高后巩膜生物力学强度,具备治疗病理性近视的潜能。但 FARs 药物也存在弊端,甲醛是一级致癌物,虽然目前尚无资料反应此类药物具备致癌效应,但应该进行充分的验证来证明其安全性,本课题组也会在未来的研究中增加相应内容,如观察视网膜功能、视神经功能、巩膜组织及其周围肌肉血管神经的形态和功能改变,最终选出具备临床治疗病理性近视的可行性方法或药物,为临床病理性近视的治疗提供新的方法。

#### 参考文献

- 1 Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015; 519(7543): 276-278
- 2 Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 1036-1042
- 3 Pan CW, Zheng YF, Anuar AR, et al. Prevalence of refractive errors in a multiethnic Asian population: the Singapore epidemiology of eye disease study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4): 2590-2598
- 4 Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1):88
- 5 Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet* 2012; 379(9827): 1739-1748
- 6 王秀,何晴,路晓晓,等.后巩膜加固术治疗高度近视性视网膜病变的安全性和有效性分析. *眼科新进展* 2018; 38(1): 49-52
- 7 许寅聪,赵亚芳,王超英,等.巩膜胶原交联防治病理性近视的研究进展. *中国中医眼科杂志* 2018;28(6): 404-407
- 8 Guo K, Yang DY, Wang Y, et al. Prevalence of myopia in schoolchildren in Ejina: the Gobi Desert Children Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3): 1769-1774
- 9 Sun J, Zhou J, Zhao P, et al. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(12): 7504-7509
- 10 中华医学会眼科学分会眼视光学组.重视高度近视防控的专家共识(2017). *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2017; 19(7): 385-389
- 11 Murienne BJ, Chen ML, Quigley HA, et al. The contribution of glycosaminoglycans to the mechanical behaviour of the posterior human sclera. *J R Soc Interface* 2016; 13(119): 20160367
- 12 Metlapally R, Wildsoet CF. Scleral Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 241-248

- 13 Ahmet S, Agca A, Yaşa D, et al. Simultaneous Transepithelial Topography-Guided Photorefractive Keratectomy and Accelerated Cross-Linking in Keratoconus: 2-Year Follow-Up. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2945751
- 14 Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, et al. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(6): 770-783
- 15 Wang M, Corpuz CC. Effects of scleral cross-linking using genipin on the process of form-deprivation myopia in the guinea pig: a randomized controlled experimental study. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 89
- 16 Zyablitskaya M, Munteanu EL, Nagasaki T, et al. Second Harmonic Generation Signals in Rabbit Sclera As a Tool for Evaluation of Therapeutic Tissue Cross-linking (TXL) for Myopia. *J Vis Exp* 2018; 131
- 17 Liu TX, Wang Z. Biomechanics of sclera crosslinked using genipin in rabbit. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(3): 355-360
- 18 王超英,陈维毅,郝岚,等.高度近视眼巩膜生物力学特性初步研究. *眼科研究* 2003; 21(2): 113-115
- 19 Zhu SQ, Zheng LY, Pan AP, et al. The efficacy and safety of posterior scleral reinforcement using genipin cross-linked sclera for macular detachment and retinoschisis in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(11): 1470-1475
- 20 张景尚,万修华.后巩膜加固材料在高度近视眼手术治疗中的应用进展. *国际眼科杂志* 2019; 19(1): 59-62
- 21 Babar N, Kim M, Cao K, et al. Cosmetic preservatives as therapeutic corneal and scleral tissue cross-linking agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(2): 1274-1282
- 22 Zhang X, Tao XC, Zhang J, et al. A review of collagen cross-linking in cornea and sclera. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 289467
- 23 贾冠美.不同照射时间下核黄素 A-波紫外线兔巩膜胶原交联的研究. *河北医科大学* 2013
- 24 Liu S, Li S, Wang B, et al. Scleral Cross-Linking Using Riboflavin UVA Irradiation for the Prevention of Myopia Progression in a Guinea Pig Model: Blocked Axial Extension and Altered Scleral Microstructure. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165792
- 25 赵亚芳.京尼平巩膜交联对兔实验性形觉剥夺性近视形成的影响. *河北医科大学* 2018
- 26 Campbell IC, Hannon BG, Read AT, et al. Quantification of the efficacy of collagen cross-linking agents to induce stiffening of rat sclera. *J R Soc Interface* 2017; 14(129): 20170014
- 27 Levy AM, Fazio MA, Grytz R. Experimental myopia increases and scleral crosslinking using genipin inhibits cyclic softening in the tree shrew sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018; 38(3): 246-256
- 28 Zyablitskaya M, Takaoka A, Munteanu EL, et al. Evaluation of Therapeutic Tissue Crosslinking (TXL) for Myopia Using Second Harmonic Generation Signal Microscopy in Rabbit Sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(1): 21-29