

## 兔眼玻切及 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充术后房水 bFGF 含量与白内障形成的实验研究

王 盟 贾松柏<sup>△</sup>

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011; 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

**摘要 目的** 研究玻璃体切除联合全氟丙烷(C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>)填充术后形成白内障的兔房水碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)含量变化与白内障形成之间的关系。**方法** 18 只成年纯系新西兰白兔(雌雄不限)的 36 只眼, 随机平均分为 3 组: 正常组, 不做手术; 对照组, 行单纯玻璃体切除术及眼前房灌注液(BSS)填充; 实验组, 行玻璃体切除联合 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充术。术后第 1, 3, 8, 35 及 45 天观察各组白内障的形成情况, 并抽取房水用 ELISA 法检测房水中 bFGF 的含量。**结果** 正常组与对照组均未出现晶体混浊, 实验组均出现晶体混浊。术后不同时期, 实验组与对照组的 bFGF 含量均明显高于正常组。术后第 1, 3, 8 天, 实验组的 bFGF 含量明显高于对照组, 有显著性差异 (P<0.05)。**结论** C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充引起房水中 bFGF 的升高与引发一过性白内障的形成有关。

**关键词** 玻璃体切除术; C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>; 白内障; bFGF

**中图分类号:** R776.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2014)04-081-03

### The correlation between the content of bFGF in the aqueous humor and the development of PCO (posterior capsular opacity) following the joint operation of vitrectomy and C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> tamponade on rabbit's eye

WANG Meng, JIA Song-bai

(Jining First People's Hospital & the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China)

**Abstract: Objective** To investigate the possible correlation between the content of bFGF in the aqueous humor and the development of PCO (posterior capsular opacity) following the joint operation of vitrectomy and C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> tamponade. **Methods** 18 adult and pure-breed New Zealand white rabbits were selected, and all their 36 eyes as subjects of the experiment were taken. They were assigned into three groups randomly, i. e. 12 eyes per group. Blank control group would receive none operation. Control group which would undergo the vitrectomy. Experimental group which would accept the joint operation of vitrectomy and C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> tamponade. Afterwards, the development of PCO was observed and the bFGF content was measured in subject's aqueous humor on the next 1, 3, 8, 35, 45 days respectively. **Results** All subjects in blank control group and control group hadn't shown PCO during the experiment. All subjects in experimental group had shown PCO. The bFGF in control group and experimental group were significantly higher than blank control group. Experimental group was also higher than Control group throughout the experimental period. **Conclusion** C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> tamponade will raise the content of bFGF in the aqueous humor which may potentially contribute to the development of PCO.

**Key words:** Vitrectomy; C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>; PCO; bFGF

玻璃体切除联合全氟丙烷(C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>)填充术后最常见的并发症就是白内障, 其发生机制不明<sup>[1-2]</sup>。在很多并发白内障患者的房水中发现 bFGF 升高<sup>[3-4]</sup>, bFGF 与受体结合后, 通过特定机制促进细

胞的分裂和增殖, 上皮细胞迁移及晶体上皮细胞分化为晶状体纤维, 并促进晶状体上皮细胞内产生新生的晶体蛋白, 从而造成晶体混浊。本文通过观察不同手术方式后兔前房 bFGF 含量的变化探讨 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 和 bFGF 与白内障形成之间的关系。

<sup>△</sup> [通信作者] 贾松柏, E-mail: jsb88cn@126.com

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

$C_3F_8$  气体(美国 Solkatronic 公司);眼前房灌注液(BSS)(上海百特医疗用品有限公司);碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)检测试剂盒(美国 ADLITTERAM 公司通用型兔碱性成纤维生长因子 bFGF 双抗夹心 ELISA 试剂盒);bM900 型裂隙灯显微镜(瑞士);YZ6EI 型直接检眼镜(苏州医疗器械厂);YZ7A 型 Schiotz 眼压计(苏州医疗器械厂);Storz 玻璃体切除机(美国);YZ20P 型眼科手术显微镜(苏州医疗器械厂)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 动物及分组** 18 只成年纯系新西兰白兔(雌雄不限),体重( $2.5 \pm 0.3$ )kg。选其全部的 36 只眼,随机分为 3 组,每组 6 只。正常组,不做手术;对照组,行单纯玻璃体切除术加 BSS 填充;实验组,行玻璃体切除联合  $C_3F_8$  填充术。

实验纳入标准:术前测量眼压正常,术前无晶体异常,术中未损伤晶状体。

**1.2.2 动物模型的制作** 术前 0.5% 托吡卡胺对实验动物滴眼散瞳。用 3% 戊巴比妥钠注射液静脉麻醉,1% 丁卡因表面麻醉。手术方式为在眼科手术显微镜下行常规玻璃体切除术及  $C_3F_8$  气体填充术,所有手术均由同一人完成。根据兔解剖特点,兔眼球所有的穿刺口选择在距角巩膜缘 2.5mm 处,注入  $C_3F_8$  约 0.5ml。其余手术步骤和人类常规玻璃体切除术及  $C_3F_8$  气体填充术相同。

**1.2.3 观察时间点及观察指标** 1)观察时间点。 $C_3F_8$  是一种无色、无毒长效、膨胀性气体,在玻璃体腔内体积可膨胀 4 倍,根据  $C_3F_8$  的特点,在术后 1d 气体达到最大膨胀的一半时、3d 膨胀到最大时、8d 气体吸收一半时、35d 气体完全消失时以及 45d 气体完全消失后作为观察时间点。2)一般情况观察。切口有无感染,角膜是否混浊,房水是否有混浊、出血和渗出,玻璃体是否出血及视网膜情况等,如出现上述情况,则将该样本排除出实验序列。3)眼内压的测量。以 YZ7A 型 Schiotz 眼压计测量兔眼眼压。4)晶状体的混浊程度。晶状体混浊程度用裂隙灯观察并照相。5)气体残余量的观察。用气液平面的高度表示气体残余量。

**1.2.4 bFGF 的检测** 在  $C_3F_8$  玻璃体腔填充后的第 1、3、8、35、45 天,用 1ml 的 BD 针头穿刺角膜缘抽取房水约 0.1ml,  $-70^\circ\text{C}$  保存,收集齐标本后

使用 ELISA 法进行 bFGF 检测,观察  $C_3F_8$  玻璃体腔填充后对房水中 bFGF 含量的影响。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS14.0 统计软件包进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 各组不同时间平均眼压值情况

用 Schiotz 眼压计测量正常组、对照组及实验组术后 1、3、8、35、45d 的眼压,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),可以排除眼压因素对实验结果的影响。见表 1。

表 1 术后各时间点眼压平均值比较(mmHg,  $\bar{x} \pm s$ )

	1d	3d	8d	35d	45d
正常组	15.90 ± 1.65	15.08 ± 1.50	15.53 ± 1.28	15.08 ± 1.35	15.83 ± 1.58
对照组	14.55 ± 1.50	14.40 ± 1.43	14.55 ± 1.65	14.25 ± 1.28	14.98 ± 0.73
实验组	14.78 ± 1.28	14.48 ± 1.48	14.33 ± 1.20	14.70 ± 1.58	14.93 ± 1.28
F	2.841	0.767	2.533	1.043	0.199
P	0.073	0.473	0.095	0.364	0.820

### 2.2 各组不同时间晶体混浊情况

正常组与对照组均未发生晶状体混浊,术后 1d 实验组大部分出现混浊,3d 已经全部出现混浊,35d 则部分晶状体混浊消退,至 45d 仍有 2 只混浊未消退。表明本实验成功建立了  $C_3F_8$  玻璃体腔填充后造成晶体混浊的动物模型。见表 2。

表 2 各组不同时间各组晶体混浊情况(n)

分组	1d	3d	8d	35d	45d
正常组	0	0	0	0	0
对照组	0	0	0	0	0
实验组	7	12	12	2	2

### 2.3 实验组术后不同时期晶体混浊情况与气体残余量关系的观察

实验组兔术后 1d,  $C_3F_8$  气体充满玻璃体腔,部分兔眼晶体后囊下出现轻度灰白色混浊,混浊呈散在点状灰白色混浊。术后 3d,气体充满玻璃体腔,此时晶体混浊程度达高峰,混浊呈典型的纤维空泡状改变,即羽毛状混浊。术后 8d 气体约吸收一半,晶体与  $C_3F_8$  气体脱离接触的部分其混浊开始逐渐消退。术后 35d 所有兔眼玻璃体腔内气体完全吸收,大部分晶体混浊也随之消失,仅有个别兔眼混浊未完全消退,呈现局部轻微混浊。术后 45d 较之 35d 基本相同。

**2.4 各组不同时期房水中 bFGF 平均含量及比较见表 3。**

表 3 各组不同时期房水中 bFGF 平均含量比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

	1d	3d	8d	35d	45d
正常组	3.98±0.31	3.01±0.22	2.99±0.15	3.97±0.21	3.02±0.19
对照组	92.01±1.42*	68.85±0.82*	62.99±0.71*	52.97±0.59*	60.78±0.79*
实验组	170.88±0.72*#	230.12±0.98*#	251.02±1.59*#	71.56±0.61*	62.98±0.57*

注: \* 与正常组比较,  $P < 0.05$ ; # 与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

**3 讨论**

玻璃体切除联合 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 气体填充术目前已成为治疗玻璃体视网膜疾病的常用手术方法。C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 是一种无色、无毒长效气体,性质稳定,在眼内体积最大可膨胀 4 倍,其比重小于玻璃体及水,在玻璃体腔内上浮。注入玻璃体腔后具有推压脱离视网膜协助复位,分离展开已有皱褶形成的视网膜及封闭裂孔的作用。但该术后最常见的并发症之一就是晶状体的混浊<sup>[5-7]</sup>。

C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 玻璃体腔填充术后晶体混浊的发生机制可能为:一是气体膨胀,眼压增高,导致白内障形成,为排除这一影响因素,本实验选择了术后 1d、3d、8d、35d 以及 45d,也就是气体达到最大膨胀的一半、气体膨胀最大、气体吸收一半、气体消失以及气体消失后 10d 作为观察时间点,通过对 3 组眼压测量与两两比较,差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ),且眼压均在正常范围内,说明本实验确实排除了眼压增高导致晶体混浊对实验结果的干扰;二是气体直接与晶状体后囊接触,影响到晶状体的物质代谢,通过某种生物活性因子的介导机制引发晶体的一系列改变:物质转运障碍,氧化损伤,晶体上皮细胞 DNA 的损伤,晶体上皮细胞的凋亡等,而 bFGF 则可能是介导这一机制的重要的生物活性因子之一。bFGF 是一种多肽类的生长因子,广泛分布于前房,晶状体,玻璃体等组织内,平常极少分泌,当组织受到损伤后大量分泌,其主要作用是促进组织增生和纤维化,发挥抗损伤和促进修复的作用<sup>[3]</sup>,在很多类型白内障患者的房水中均发现 bFGF 的升高,如核性白内障,外伤性白内障,糖尿病性白内障,后囊下性白内障等。

本实验中实验组房水中的 bFGF 高于正常组,在 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 存在于眼内时实验组房水中的 bFGF 高于对照组,均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。由此我们可以推测:C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 玻璃体腔填充后可以引起房水中

bFGF 的升高,当 bFGF 升高到一定程度后,可以引起白内障<sup>[3]</sup>。

综上所述,我们推断玻璃体切除联合 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 气体填充术后白内障发生的可能机理为:C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 玻璃体腔填充影响到晶状体的代谢,受到代谢损伤的晶状体上皮细胞在降解酶的作用下使储存于细胞外基质间的 bFGF 释放,局部高浓度的 bFGF 与其受体结合后,定位于细胞核,通过 RNA 聚合酶 I 加强蛋白体基因的转录,引起细胞内一系列的反应,包括细胞 DNA 的合成和 RNA 的转录,加速细胞由 G0 到 G1,G1 到 S 期的转换,从而促进细胞的分裂和增殖,促进上皮细胞的迁移以及晶体上皮细胞分化为晶状体纤维,并且促进晶状体上皮细胞内产生新生的晶体蛋白,当 bFGF 升高达到一定程度后,即可造成晶体混浊的形成<sup>[8]</sup>。因此,C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充引起房水中 bFGF 的升高与引发一过性白内障的形成有关。

本文初步搞清了 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>、bFGF 与白内障形成之间的关系,这对于此种类型的白内障的防治与进一步研究,具有十分重要的参考价值。

**参考文献:**

[1] Hsuan JD, Brown NA, Bron AJ. Posterior subcapsular and nuclear cataract after vitrectomy [J]. J Cataract Refract Surg, 2001, 27(3): 437-444.

[2] Thompson JT. The role of patient age and intraocular gases in cataract progression following vitrectomy for macular holes and epiretinal membranes [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2003, 101: 485-498.

[3] 倪伟,朱赛林,李译孟,等. 不同类型白内障房水中 TNF、EGF、FGF 含量与后囊膜混浊的关系 [J]. 中国实用眼科杂志, 2003, 31(5): 187-193.

[4] Wolfensberger TJ, Gonvers M. Very long-term follow-up of retinal detachment due to macular hole treated with vitrectomy and air injection [J]. Retina, 2001, 21(6): 678-681.

[5] Cherfan GM, Michels RG, de Bustros, et al. Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker [J]. Am Ophthalmol, 1991, 11(1): 434-438.

[6] 刘路宏,李敏,赵晰. 玻璃体切除联合非膨胀浓度全氟丙烷治疗复杂性黄斑孔视网膜脱离 [J]. 广西医学, 2005, (2): 167-169.

[7] 魏文斌,李冬梅. 玻璃体切除术后晶体的变化 [J]. 国外医学眼科学分册, 1996, 20(5): 302-306.

[8] Zhang FY, Zhang DY. The growth of LEC and cytokine [J]. Foreign Ophthalmology, 2005, 19(6): 324.

(收稿日期 2014-03-12)