

# 眼球摘除术后结膜囊内置入眼模对眼眶骨组织的刺激作用

刘晓瑛 胡竹林 康剑书 张红

650021 昆明, 云南省第二人民医院 云南省眼科医院

通信作者: 张红, Email: zh5156650@163.com.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.005

**【摘要】** 目的 观察眼模置入幼兔结膜囊后其眼眶骨组织的变化。方法 选用 1 月龄新西兰幼兔 80 只, 随机分为正常对照组、间隔 2 周组、间隔 4 周组和单纯眼球摘除组, 每组 20 只。间隔 2 周组、间隔 4 周组和单纯眼球摘除组兔摘除右眼球, 左眼保留, 间隔 2 周组兔术后每隔 2 周更换 1 次更大号眼模, 间隔 4 周组每 4 周更换 1 次更大号的眼模; 单纯眼球摘除组兔仅摘除眼球但不置入眼模; 正常对照组不做任何处理。采用螺旋 CT 扫描法测定兔眼眶骨 CT 值; 采集实验兔静脉血各 3 ml, 分别采用骨钙素检测试剂盒(电化学发光法)和碱性磷酸酶测定试剂盒(NPP 底物-AMP 缓冲液法)测定骨钙素和碱性磷酸酶质量浓度。术后 3 个月处死实验动物制备双眼眼眶骨切片行常规组织病理学观察。结果 各组兔术眼手术顺利, 术后无感染。各手术组兔眼眶骨 CT 值测量值方差较大, 差异无统计学意义。正常对照组、单纯眼球摘除组、间隔 2 周组和间隔 4 周组血骨钙素质量浓度分别为(48.55±7.99)、(59.80±2.96)、(57.94±5.20)和(55.96±3.22) μg/L, 血碱性磷酸酶质量浓度分别为(232.40±118.23)、(284.20±130.41)、(284.66±132.69)和(232.96±54.39) μg/L, 组间总体比较差异均无统计学意义( $F=2.710, 0.281, P>0.05$ )。光学显微镜下各组兔右眼眼球摘除后均有不同程度眼眶发育畸形及骨组织吸收现象, 间隔 2 周组与间隔 4 周组骨切片组织病理学表现相似, 未见明显眶骨组织发育畸形, 骨吸收现象较弱, 间隔 4 周组少数几张视野可见破骨细胞; 单纯眼球摘除组可见明显眶骨组织发育畸形, 骨吸收现象明显, 可见较多破骨细胞; 正常对照组及各手术组兔左眼眶骨未见组织病理学表现异常。结论 与眼球摘除后不置入眼模兔比较, 眼球摘除后结膜囊内置入眼模眼眶骨组织发育更好。眼球摘除后结膜囊内置入眼模可刺激眼眶骨的发育。

**【关键词】** 眼球摘除术; 眼眶; 生长发育; 眼眶畸形; 破骨细胞; 兔

**基金项目:** 云南省眼科研究所、云南省眼科疾病防治研究重点实验室(2017DG008); 云南省第二人民医院白内障与眼底病疾病防治省创新团队(2017HC010); 云南省姚克专家工作站(2017IC064)

**Stimulating effects of conjunctival sac implants after eye enucleation on orbital bone tissue in rabbits** Liu Xiaoying, Hu Zhulin, Kang Jianshu, Zhang Hong

Yunnan Eye Institute, Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology, Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Ophthalmology Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, China

Corresponding author: Liu Xiaoying, Email: 18669106653@163.com

**[Abstract] Objective** To investigate the stimulating effects of conjunctival sac implants following eye enucleation on orbital bone tissue in rabbits model. **Methods** Eighty 1-month-old New Zealand rabbits were randomly divided into normal control group, only eyeball enucleation group, 2-week interval group and 4-week interval group. The right eyeballs were enucleated in the rabbits in the only eyeball enucleation group, 2-week interval group and 4-week interval group, and conjunctival sac implants were placed intraoperatively. Then a larger implant was replaced in a 2-week interval or 4-week interval in different groups, respectively. Spiral CT scan was used to evaluate the orbital bone development with aging. The peripheral blood of 3 ml was collected in the rabbits for the detection of osteocalcin

and alkaline phosphatase using osteocalcin test kit (N-MID Osteocalcin) and alkaline phosphatase assay kit (NPP substrate-AMP buffer method), respectively. The animals were sacrificed at 3 months after operation for the histopathological examination of orbital bone tissue. **Results** The operation was successful in all the rabbits and no infection occurred after operation. The variance of orbital bone CT value was obvious in all the rabbits. The intercalated osteocalcin concentration was  $(48.55 \pm 7.99)$ ,  $(59.80 \pm 2.96)$ ,  $(57.94 \pm 5.20)$  and  $(55.96 \pm 3.22)$   $\mu\text{g/L}$  and the alkaline phosphatase concentration was  $(284.66 \pm 132.69)$ ,  $(232.96 \pm 54.39)$ ,  $(232.40 \pm 118.23)$ ,  $(284.20 \pm 130.41)$   $\mu\text{g/L}$  in the normal control group, only eyeball enucleation group, 2-week interval group and 4-week interval group, respectively, showing insignificant differences among the four groups ( $F = 2.710, 0.281$ , both at  $P > 0.05$ ). Similar pathological findings were in the 2-week interval group and 4-week interval group, such as no obvious orbital bone malformations, weak bone absorption and few bone osteoclasts under the optical microscope. Varying degrees of orbital deformities and bone tissue absorption were found in the only eyeball enucleation group. No orbital bone developing abnormality was seen in the normal control group and the left eyes in various groups under the optical microscope.

**Conclusions** Compared with the only eyeball enucleated eyes, the orbital bone tissue has a well developed process in conjunctiva sac implant eyes following eyeball enucleation. Conjunctiva sac implant is an effective method to stimulate orbital growth and orbital volume increasing.

[**Key words**] Eye enucleation; Bone tissue; Orbital malformation; Osteoclast

**Fund program:** Foundation project of Yunnan Eye Institute and Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of ophthalmology (No. 2017DG008); Provincial Innovation Team for Cataract and Ocular Fundus Disease (No. 2017HC010); Expert Workstation of Yao Ke (No. 2017IC064)。

人眼发育过程中眼球随着发育体积不断增长,眼眶容积的增加需要眼球对眶骨的压力,是促进眼眶骨发育的主要影响因素。Ilizarov 提出的牵拉骨再生的生物学理论已在骨科临床广泛应用<sup>[1]</sup>,其在眼科领域也得到了肯定。在临床上,处于生长发育旺盛阶段的 12 岁以下儿童因各种原因,如先天性小眼球或无眼球、眼球肿瘤等导致眼球发育障碍,或者眼球摘除而失去足够的眶内压时会严重影响眼眶及面部发育<sup>[2]</sup>。正常儿童面部的发育依赖于眼眶的生长发育,而骨性眶腔的增大与眼球发育有密切关系,眼眶的大小与眼球的存与否及其发育情况密切相关,眶内压力直接影响眼眶的发育。目前大多数研究认为,5 岁前的眼球摘除儿童采取眶内植入物扩张方法时需根据眼眶发育的情况定期更换适宜大小的植入物,以维持一定的眶内压,促进眼部骨骼的发育<sup>[3-4]</sup>。目前临床上有多种增加眶压的方法,如眼球内植入义眼台、可膨胀性球形组织扩张器、自膨胀水凝胶眶内植入物等,但以上方法均需在全身麻醉手术下进行,并且在生长发育过程中需要多次手术,而眼眶内置入眼模无需麻醉和手术过程,患儿容易接受,可定期根据患儿发育情况更换合适型号的眼模,以达到刺激眼眶及面部发育、防止结膜囊狭窄的目的<sup>[5-6]</sup>,为患儿发育稳定后义眼台植入等美容手术奠定基础。为了研究眼模对眼眶产生刺激作用的机制,探讨更换眼模的最佳时机及频率,本研究将观察眼模对兔眼眶骨组织发育的刺激作用,为临床上眼模的使用提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 选择 SPF 级 1 月龄新西兰幼兔 80 只,雌雄各半,体质量 1 000 ~ 1 500 g,由昆明医科大学动物实验中心提供[动物许可证编号:SYXK(滇)K2013-0001]。实验过程中实验兔由昆明医科大学 SPF 实验中心饲养专人看护,单笼饲养。实验动物的饲养和使用符合国家科学技术委员会颁布的《实验动物管理条例》和 ARVO 关于实验动物使用条例。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 戊巴比妥钠注射液(30 g/L)(上海新亚药业有限公司);利多卡因(10 g/L)(太极西南药业股份有限公司);庆大霉素注射液(4 mg/kg)(国药集团容生制药有限公司);阿莫西林(40 mg/kg)(昆明贝克诺顿制药有限公司);氧氟沙星滴眼液(日本参天制药有限公司);妥布霉素地塞米松眼膏(爱尔康股份有限公司);骨钙素检测试剂盒(电化学发光法)[德国 Roche Diagnostics GmbH,罗氏诊断产品(上海)有限公司];碱性磷酸酶测定试剂盒(NPP 底物-AMP 缓冲液法)(中生北控生物科技股份有限公司)。Sensation16 排螺旋 CT 机(德国西门子有限公司,A53S000005870);全自动生化分析仪-7600(日本日立公司);自动脱水机(德国莱卡公司,LEICA-ASP300S);包埋机(德国莱卡公司,LEICAEG1150H-C);石蜡切片机(德国莱卡公司,LEICA-RM2245),摊片烤片机(CS-VI 型,孝感宏业医用仪器有限公司);塑料眼模模片(图 1),眼模手工磨制成

类圆形,直径分别为 9 mm×8 mm、10 mm×9 mm、11 mm×10 mm、12 mm×11 mm 和 13 mm×12 mm,厚度约为 4 mm (型号:薄、右眼、小号,江苏爱视医疗器械有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物分组** 采用随机数字表法将幼兔分为 4 个组,每组 20 只,其中正常对照组不给予任何干预;其他 3 个组均摘除右眼球,按照眼模更换间隔时间的不同分为间隔 2 周、间隔 4 周组和单纯眼球摘除组。

**1.2.2 眼球摘除模型制作及干预方法** 术前 3 d 实验兔行庆大霉素注射液 (4 mg/kg) 肌内注射,每天 1 次,阿莫西林 (40 mg/kg) 搅拌于饲料中喂服,每天 2 次。眼球摘除手术均在全身麻醉下进行,兔耳缘静脉注入戊巴比妥钠注射液 (30 g/L),局部球后注射利多卡因 (10 g/L),常规无菌操作,小号开睑器开睑,用弯剪沿角膜缘 360° 分离结膜组织至球后,用视神经剪剪断视神经,摘除眼球,按压止血,涂碘酒烧灼,用 7-0 可吸收缝线缝合结膜囊。间隔 2 周组和间隔 4 周组于术眼置入涂有抗生素眼膏的眼模,直径为 9 mm×8 mm,单纯眼球摘除组术眼涂眼膏,不置入眼模。各组术眼均用 1-0 尼龙线缝合右眼上下睑缘,以防眼模脱落。术后 3 d 庆大霉素注射液和阿莫西林用法同前,结膜囊内用氧氟沙星滴眼液点眼以防感染,每天 2 次,每晚眼内涂妥布霉素地塞米松眼膏。

间隔 2 周组分别于术后第 3、5、7、9 周时全身麻醉后取出眼模,生理盐水冲洗结膜囊分泌物,置入直径大 1 mm 的眼模,以松紧度适中为宜,1-0 尼龙线缝合右睑缘。间隔 4 周组分别于术后第 5、9 周时更换直径大 2 mm 的眼模。各组兔于术后第 12 周全身麻醉下行 CT 眼眶骨密度测量,然后处死实验动物并切取眶骨组织,双眼上下左右眶骨相对应部位制作骨切片。光学显微镜下观察骨切片,每组随机选取 40 个视野,记录破骨细胞数量。

**1.2.3 眶骨螺旋 CT 扫描法测定骨密度** 实验兔于术前及术后 12 周采用西门子 Sensation16 排螺旋 CT 机扫描眼眶骨。实验兔俯卧位,兔耳缘静脉注入行全身麻醉,头先入,电压 100 kV,自动 mA 调制,采集层厚 1.5 mm,重建层厚 2.0 mm,层间距 1.0 mm,采用骨算法重建图像,矩阵 512×512,扫描范围包括兔完整眼眶上下界。利用仪器自带测量软件测量兔眼眶骨 CT 值。

**1.2.4 实验兔血液中骨钙素和碱性磷酸酶的测定** 各组实验兔于术后

12 周抽取空腹静脉血约 3 ml,置于含有分离胶的真空采血管,离心后分离血清,分别用骨钙素检测试剂盒 (电化学发光法) 测定骨钙素,采用碱性磷酸酶测定试剂盒 (NPP 底物-AMP 缓冲液法) 测定碱性磷酸酶。全自动生化分析仪参数设置,装载试剂,进行质控,加载样本,启动测定程序,审核结果,阅读报告。

**1.2.5 眼眶骨常规组织病理学检查** 术后 12 周时处死实验动物,在双侧眼眶骨上下左右相对应部位分别取材,大小约为 0.3 mm×1.0 mm,室温下用质量浓度 10% 中性缓冲甲醛液固定 24 h,采用硝酸脱钙液脱钙,切除周边多余部分组织。用自动脱水机乙醇脱水,二甲苯透明,病理切片石蜡浸蜡,包埋,石蜡切片机切片,切片厚度 3 μm,摊片烤片,脱蜡,苏木精-伊红染色,脱水透明,中性树胶封片。由病理科主任医师在显微镜下观察结果并照相。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。本研究数据资料经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组方差经采用 Levene 检验证实方差齐。采用完全随机分组单因素干预多水平实验设计,正常对照组、单纯眼球摘除组、间隔 2 周组和间隔 4 周组间兔血液中骨钙素、碱性磷酸酶质量浓度的差异比较均采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。采用双尾检测法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后实验兔一般情况

各组实验兔死亡共 8 只,包括间隔 2 周组 2 只、间隔 4 周组 3 只、单纯眼球摘除组 2 只和正常对照组 1 只,死亡原因可能与实验动物年龄较小,术后创伤及心理应激反应刺激有关。其他实验动物术后饮食、精神状态均正常,眼部有少量淡黄色分泌物,无明显感染表现 (图 2)。

### 2.2 各组兔眼眶骨 CT 值的比较

术前及术后 12 周各组实验动物双眼眶上下左右各部位 CT 值差异均较大,左右眼的 CT 值相比较无明显

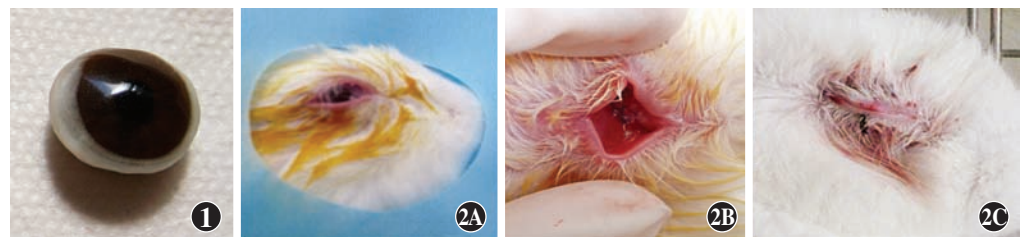


图 1 磨制后的眼模 图 2 实验兔手术前后眼部表现 A:术前 B:眼球摘除后 C:置入眼模并眼睑缝合后

显差异,结果参考价值小。

### 2.3 各组实验兔血骨钙素及碱性磷酸酶的比较

正常对照组、单纯眼球摘除组、间隔 2 周组和间隔 4 周组实验兔血骨钙素和碱性磷酸酶质量浓度总体比较差异均无统计学意义 ( $F=2.710、0.281$ , 均  $P>0.05$ ) (表 1)。

表 1 各组间兔血骨钙素和碱性磷酸酶质量浓度比较 ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	样本量	血骨钙素	血碱性磷酸酶
间隔 2 周组	18	57.94±5.20	284.66±132.69
间隔 4 周组	17	55.96±3.22	232.96±54.39
单纯眼球摘除组	18	59.80±2.96	284.20±130.41
正常对照组	19	48.55±7.99	232.40±118.23
F 值		2.710	0.281
P 值		0.096	0.838

注: (单因素方差分析)

### 2.4 各组实验兔眼眶骨组织病理学表现

光学显微镜下可见间隔 2 周组右眼眶骨组织边缘规整,骨小梁增粗且相互融合,骨板排列整齐,骨陷窝增多,骨细胞肥大,少数呈不规则形、卵圆形或三角形,黏合线紊乱,局部骨母细胞显著增生并呈片状分布,组织血管丰富,有 3 个视野分别可见 1 个破骨细胞,约占 7.5% (图 3);间隔 4 周组兔右眼眶骨组织边缘稍不规整,骨板排列不规则,骨陷窝增多,骨细胞增多,不规则形,黏合线紊乱,有 5 个视野可见破骨细胞,约占 12.5% (图 4);单纯眼球摘除组右眼眶骨组织边缘不规整,骨小梁增粗,相互融合,骨板排列不规则,骨陷窝增多,骨细胞多,较小,不规则形,黏合线紊乱,有 26 个视野可见破骨细胞,约占 65.0% (图 5);正常对照组双眼眶骨组织边缘规整,骨小梁增粗,骨陷窝增多,骨板排列规则,骨细胞多,圆形,可见骨母细胞,卵圆或三角形,黏合线整齐,少数不规则,未见明显破骨细胞 (图 6);间隔 2 周组、间隔 4 周组和单纯眼球摘除组兔左眼组织病理学表现同正常对照组。

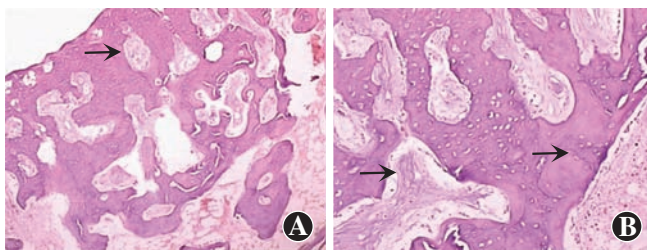


图 3 间隔 2 周组实验兔术后 12 周右眼眶组织病理学表现 (HE) A: 可见骨小梁增粗,相互融合,血管丰富,骨陷窝增多,骨细胞肥大 (箭头)( $\times 40$ ) B: 右下角黏合线明显,排列紊乱 (箭头)( $\times 100$ )

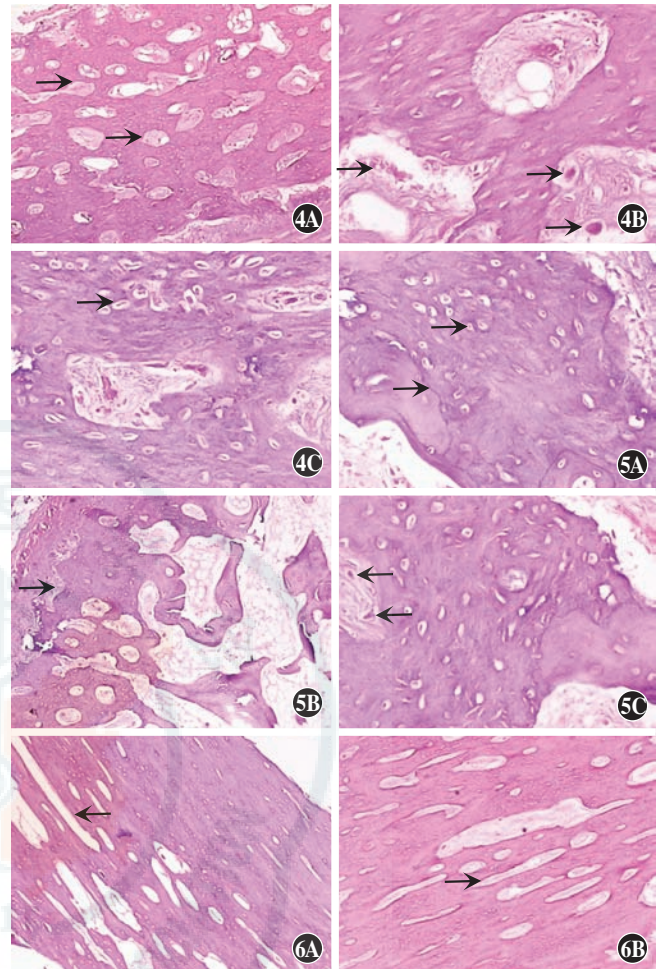


图 4 间隔 4 周组兔术后 12 周右眼眶骨组织病理学表现 (HE) A: 骨小梁增粗,相互融合,血管丰富,骨陷窝增多 (箭头)( $\times 40$ ) B: 骨细胞肥大,骨小梁表面见肥大骨母细胞呈线状排列,右下角可见两个破骨细胞 (箭头)( $\times 200$ ) C: 骨细胞肥大,呈不规则形或卵圆形 (箭头)( $\times 200$ ) 图 5 单纯眼球摘除组兔术后 12 周右眼眶骨组织病理学表现 (HE) A: 骨细胞中等偏小,细胞排列不规则,可见不规则黏合线 (箭头)( $\times 200$ ) B: 骨小梁增粗,骨板较厚,排列紊乱 (箭头)( $\times 40$ ) C: 骨细胞中等大,不规则形,左侧中部骨小梁间见两个破骨细胞 (箭头)( $\times 200$ ) 图 6 正常对照组兔术后 12 周右眼眶骨组织病理学表现 (HE) A: 骨小梁增粗,相互吻合,骨板较厚,排列较规则 (箭头)( $\times 40$ ) B: 骨小梁增粗,骨板排列规则,骨陷窝稍增多 (箭头)( $\times 200$ )

### 3 讨论

研究表明,兔有较完整的骨性眼眶,其形态呈半球形,眼球占据眼眶很大部分,眼球容积与眼眶容积之比大于人<sup>[7-8]</sup>,摘除眼球后较易制作动物实验模型。1 月龄至 3 月龄左右生长发育停止,是兔眼眶发育的高峰期,而鼠、猫、狗等眼眶与人类眼眶形态差距较大,且眼球容积与眼眶容积之比小,故本实验选取兔做为实验动物,实验兔也较易饲养及取材。

CT 是眼科常用的影像学检查方法,能提供眼部组

织高分辨力切面图像与灰阶图像,检查过程具有快速、无痛苦、非接触性等特点,在高分辨率骨密度成像及显示眶壁及视神经管骨质微细改变方面优于 X 线片。多层螺旋 CT 扫描具有多平面、三维重建的特殊功能<sup>[9-10]</sup>。本研究骨 CT 值测量能观察兔眼眶的骨密度情况,比较各组实验兔眼眶骨 CT 值的差异,但测量时兔眼骨 CT 值方差较大,数据无明显意义。原因可能为实验兔眶骨骨质菲薄,密质骨与松质骨分界不清,故无法取得较精确的结果。

骨组织的主要细胞成分包括骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、骨细胞、成骨细胞和破骨细胞。成骨细胞从骨髓间充质干细胞分化而来,负责骨的形成,成骨细胞被矿化的骨基质包埋后成为骨细胞。骨细胞是骨组织中数量最多的细胞,他们之间通过树状突起在骨小管的通道中互相连接并且与骨表面的成骨细胞也互相连接,形成类似于神经细胞的遍布骨骼的网络<sup>[11-13]</sup>。破骨细胞来源于骨髓和脾的造血干细胞,主要负责骨吸收,是一种高度分化的多核巨细胞,多位于骨组织初吸收部位的陷窝内,向其释放消化酶,溶解骨组织<sup>[14]</sup>。有文献报道,眼球摘除后眼眶骨行骨切片能很好地观察眼眶骨发育畸形,并探讨其眼球摘除后眼眶畸形发育的机制<sup>[15-16]</sup>。

本研究发现,在实验兔处于生长时期摘除眼球后,眼眶发育均有不同程度的畸形,亦有不同程度的生长,但没有足够的眶内压促进其生长至正常眶容积<sup>[17]</sup>。实验兔眼球摘除后均有不同程度的骨吸收现象,但是单纯眼球摘除组骨吸收的现象较间隔 2 周组和间隔 4 周组明显,其骨切片中出现破骨细胞的比例均高于其他组。间隔 2 周组右眼眶骨组织边缘规整,骨细胞较多,骨板排列整齐,黏合线稍紊乱,局部骨母细胞显著增生,破骨细胞少见;间隔 4 周组兔眼眶骨切片与间隔 2 周组相似;单纯眼球摘除组眼眶骨外形可见明显发育畸形,骨组织边缘不规整,骨标本见骨板排列不规则及破骨细胞,破骨细胞较多,黏合线紊乱,骨细胞小而发育不良;正常对照组未见明显眼眶骨发育异常。以上结论说明实验兔眼球摘除后置入眼模并定期更换更大号眼模能在一定程度上刺激眶骨组织的继续发育,抑制破骨细胞的活化,其眼眶发育程度优于未置入眼模组,但眼眶组织仍无法发育为正常眶骨组织,只能在一定程度减轻眼眶发育畸形;每 2 周更换一次眼模与每 4 周更换一次眼模,其切片结果显示无明显差异。单纯眼球摘除后不置入眼模的兔眼眶骨组织发育畸形则更明显。

骨代谢物有骨钙素和碱性磷酸酶,在骨发育和病变时骨骼形态学上的改变往往需要很长时间才能被觉察到<sup>[18]</sup>,而骨代谢分泌物能够较快速且灵敏地反应骨吸收和骨重建状态<sup>[19-23]</sup>。而在本实验中,这 2 种骨代谢物在实验组和对照组间没有明显的差异,可能是因为实验兔处于生长发育期,而眼球摘除对骨代谢物影响较小所致。

在临床上,12 岁以下的儿童患者眼眶处于发育期,因各种原因,如眼球发育不良、先天性小眼球或无眼球、眼眶肿瘤、眼外伤等导致眼球异常或眼球摘除而无法继续刺激眼眶发育,而又无法植入义眼座或其他眶内植入物时<sup>[24]</sup>,即可立即置入结膜囊眼模,并定期更换更大号的眼模,使其在失去眼球或眼球终止发育时仍能继续刺激眼眶骨组织的发育,并可预防结膜囊狭窄,尽量减少由此带来的面部发育畸形及心理影响,为以后再次行整形手术创造条件<sup>[25]</sup>。与植入义眼台、可膨胀性球形组织扩张器、自膨胀水凝胶眶内植入物等方法相比较,结膜囊植入眼膜无需手术,较易制作,且经济、安全,大小可灵活调节,对于患儿身心的健康发展都是极有必要的,这为临床上先天性小眼球及无眼球患者的早期干预治疗、科学合理的眼模更换时间和频率提供了实验依据。

## 参考文献

- [1] Hakan, G, Levent, B, Mustafa, S, et al. Deformity correction by Ilizarov distraction osteogenesis after distal radius physeal arrest [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2011, 45(6): 406-411.
- [2] 谢斌羽, 李冬梅, 魏文斌. 先天性小眼球和无眼球的临床特征及眼眶发育的干预治疗进展 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, (8): 18-21. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7372. 2014. 08. 009.
- [3] 李冬梅. 无眼球患儿眶内植入物手术时机的选择 [J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(12): 1060-1063. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2007. 12. 002.  
Li DM. Choice of proper time for orbital implant in anophthalmia children [J]. Chin J Ophthalmol, 2007, 43(12): 1060-1063. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2007. 12. 002.
- [4] 李冬梅. 重视中国人小眼球或无眼球眼眶发育的规范化治疗 [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(8): 676-678. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 08. 002.  
Li DM. Give attention to standardized management of orbital development in Chinese with microphthalmos or anophthalmos [J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(8): 676-678. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 08. 002.
- [5] 丁莲花. 儿童活动义眼片的临床应用及分析 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2011, 33(6): 428-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0947. 2011. 06. 011.
- [6] 胡丕清, 庄爱华, 张健, 等. 保留萎缩眼球的义眼安装 18 例临床观察 [J]. 医学临床研究, 2002, 19(4): 302-303. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2002. 04. 031.
- [7] 王一, 刘勇, 周继红, 等. 猫、狗、兔视神经管及眼眶形态的比较研究 [J]. 第三军医大学学报, 1998, 20(5): 397.  
Wang Y, Liu Y, Zhen JH, et al. A Comparative study on optic canal and orbital form of cat, dog and rabbit [J]. J Third Military Medical

University, 1998, 20(5) : 397.

[8] 朱豫, 宋国祥. 兔眼眶结构解剖研究 [J]. 眼科研究, 1998, 16(2) : 124-126.  
Zhu Y, Song GX. Anatomical study on the structure of rabbit eyelid [J]. Ophthalmology research, 1998, 16(2) : 124-126.

[9] 许建斌, 胡建章, 徐国兴. 眼眶 CT457 例回顾性分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(6) : 754-758. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2013. 06. 027.  
Xu JB, Hu JZ, Xu GX. Retrospective analysis of orbital CT examination of 457 cases [J]. Chin J Practical Ophthalmol, 2013, 31(6) : 754-758. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2013. 06. 027.

[10] 贾相龙, 樊映川, 陈力, 等. CT 三维重建、反求工程及快速成型技术在眼眶骨折诊断及眶结构重建中的应用 [J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(3) : 163-165. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2013. 03. 060.  
Jia XL, Fan YC, Chen L, et al. The application of CT three-dimensionsl reconstruction, reverse engineering and rapid prototyping manufacturing in the diagnosis of orbital fractures and reconstruction of orbital [J]. Practical J Clini Med, 2013, 10(3) : 163-165. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2013. 03. 060.

[11] Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling [J]. Annu Rev BiomedEng, 2006, 8 : 455-498.

[12] Hou B, Fukai N, Olsen BR. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice [J]. Bone, 2007, 40(6) : 1483-1493. DOI: 10. 1016/j. bone. 2007. 01. 019.

[13] Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. Semin cell [J] Dev Bio, 2008, 19(5) : 444-451.

[14] Allori AC, Sailon AM, Pan JH, et al. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part III: biomechanical forces [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2008, 14(3) : 285-293. DOI: 10. 1089/ten. teb. 2008. 0084.

[15] 马建民, 李志辉. 兔眼球摘除后眼眶畸形发育机制的初步研究 [J]. 眼科, 2004, 13(5) : 297-299. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-4469. 2004. 05. 011.  
Ma JM, Li ZH. Primary experimental study on the mechanisms of malformed development of orbit after enucleation in rabbit [J]. Ophthalmol Chin, 2004, 13(5) : 297-299. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-4469. 2004. 05. 011.

[16] 马建民, 赵家良, 陈风华, 等. 眶内植入物对眼眶畸形发育防治机制的研究 [J]. 眼科研究, 2008, 26(10) : 755-758. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2008. 10. 009.  
Ma JM, Zhao JL, Cheng FH, et al. The prevention and treatment mechanism of an orbital implant for orbital malforming development after eyeball enucleation [J]. Chin Ophthalmic Res, 2008, 26(10) : 755-758. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2008. 10. 009.

[17] 刘晓琰, 胡竹林, 康剑书, 等. 结膜囊内植入物对幼兔眼眶发育的影响 [J]. 眼科新进展, 2014, 34(6) : 522-525. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2014. 0143.  
Liu XY, Hu ZL, Kang JS, et al. Effects of conjunctival sac implants on orbital growth in immature rabbits [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2014, 34(6) : 522-525. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2014. 0143.

[18] Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004) [J]. J Bone Miner Metab, 2005, 23(2) : 97-104. DOI: 10. 1007/s00774-004-0547-6.

[19] 彭凤平, 付蓉, 刘惠, 等. 血清骨代谢物检测在骨髓瘤骨病诊断和病情监测中的意义 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(42) : 3436-3439. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2015. 42. 010.  
Peng FP, Fu R, Liu H, et al. Clinical significance of serum bone metabolic markers in diagnosis and monitoring of myeloma bone disease [J]. National Med J Chin, 2015, 95(42) : 3436-3439. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2015. 42. 010.

[20] Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O, et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group [J]. Leukemia, 2010, 24(10) : 1700-1712. DOI: 10. 1038/leu. 20 10. 173.

[21] 郑虹, 罗南萍, 陈青, 等. 代谢综合征与骨质疏松骨代谢物相关性研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(2) : 190-192. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2009. 02. 026.

[22] Kobayashi E, Masuda M, Nakayama R, et al. Reduced argininosuccinate synthetase is a predictive biomarker for the development of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(3) : 535-544. DOI: 10. 1158/1535-7163. MCT-09-0774.

[23] Mountzios G, Terpos E, Syrigos K, et al. Markers of bone remodeling and skeletal morbidity in patients with solid tumors metastatic to the skeleton receiving the bisphosphonate zoledronic acid [J]. Transl Res, 2010, 155(5) : 247-255. DOI: 10. 1016/j. trsl. 2010. 01. 002.

[24] Johnson RL, Ramstead CL, Nathoo N. Pegging the porous orbital implant [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2011, 27(2) : 74-75. DOI: 10. 1097/IOP. 0b013e3181b8c733.

[25] 王娟, 庞润晖, 刘兆川, 等. 肌圆锥内注射透明质酸对幼兔眼眶发育的影响 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(4) : 331-333. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2016. 0089.  
Wang J, Pang RH, Liu ZC, et al. Effects of injecting hyaluronic acid into muscle cone on orbital development of immature rabbits [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2016, 36(4) : 331-333. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2016. 0089.

(收稿日期: 2018-04-21 修回日期: 2018-09-23)

(本文编辑: 尹卫靖)

## 广告目次

- 止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 普诺特(预装式非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页
- 普罗纳克(0.1% 溴芬酸钠滴眼液) 千寿制药株式会社……前插页
- 立宝舒(长波姆眼用凝胶) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……前插页
- 见康(拉坦前列素滴眼液) 华润紫竹药业有限公司……前插页
- 普南扑灵(普拉洛芬滴眼液) 千寿制药株式会社……前插页
- 爱赛平(盐酸氮卓斯汀滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底