

## 玻璃体替代物的研究进展

江枫 综述 颜华 审校

300052 天津医科大学总医院眼科

通信作者:颜华, Email: phuyan2000@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.020

**【摘要】** 复杂的玻璃体视网膜手术中,常常需要玻璃体替代物支撑玻璃体腔、维持眼内压。气体、膨胀气体、全氟化碳液体、硅油是现代玻璃体视网膜手术中常用的玻璃体替代物,胶原、透明质酸、水凝胶等被尝试用作长期的玻璃体替代物。理想的人工玻璃体一直是研究的热点。本文就目前应用的以及仍处于实验阶段的玻璃体替代物进行综述,根据其功能、构成及特性进行分类,并讨论它们的临床应用及优缺点,同时定义理想人工玻璃体的标准。

**【关键词】** 玻璃体替代物; 水凝胶; 玻璃体/手术

**基金项目:** 天津医科大学总医院青年孵育基金 (ZYYFY201409)

**Recent advance in vitreous substitutes** Jiang Feng, Yan Hua

Department of Ophthalmology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Yan Hua, Email: phuyan2000@163.com

**【Abstract】** In complicated vitreoretinal surgery, vitreous substitutes play a major role in maintaining intraocular pressure. Air, expansion gases, perfluorocarbons liquid, and silicone oil are frequently used in modern vitreoretinal surgery. Long-term vitreous substitute has been attempted with collagen, hyaluronic acid, natural hydrogel polymers and so on. However, an ideal vitreous substitute is being requested for a long time. This review focused on the currently available vitreous substitutes, as well as those in the experimental phase. These compounds were classified based on their functionality, composition, and properties. The clinical use, advantages, and shortcomings of the various substitutes were discussed. Finally, the criteria for an ideal vitreous substitute was defined.

**【Key words】** Vitreous substitutes; Hydrogel; Vitreous body/surgery

**Fund Program:** TMUGH Funding (ZYYFY201409)

玻璃体替代物作为眼内填充剂可以支撑玻璃体腔、维持眼内压、使视网膜色素上皮与神经上皮贴附,在复杂玻璃体视网膜手术中发挥重要的作用。随着硅油依赖眼患者数量的逐渐增加,对玻璃体替代物的要求也越来越高,理想的人工玻璃体一直是研究的目标,并已成为当前眼科研究领域的热点。人工玻璃体应该具备玻璃体的所有功能,如透明、富有弹性、对视网膜起支撑作用、有生物相容性,并能避免随年龄增长而出现的玻璃体液化及生物降解。目前应用于临床的多种玻璃体替代物,都远未达到理想人工玻璃体的要求<sup>[1-3]</sup>。本文就目前已经应用于临床及正处于实验研究阶段中的玻璃体替代物进行综述,分析其优缺点,为理想人工玻璃体的研制提供参考依据。

### 1 玻璃体的特性

玻璃体是透明的凝胶体,主要由胶原结构、透明质酸以及少量的玻璃体细胞组成。成人玻璃体质量约为 4 g,密度为 1.005 3 ~ 1.008 9 g/cm<sup>3</sup>,折光率为 1.334 5 ~ 1.334 8, pH 值为 7.0 ~ 7.4。

玻璃体是主要的屈光间质,具有黏弹性,能够支撑视网膜、脉络膜、巩膜和晶状体,维持眼球的形状,缓冲外力,参与构成血-玻璃体屏障,能阻止视网膜血管内的大分子进入玻璃体腔,为视网膜和晶状体提供营养物质、清除代谢产物。正常的玻璃体还能抑制多种细胞的增生,对维持眼内环境的稳定至关重要。

### 2 人工玻璃体的标准

目前应用于临床的玻璃体替代物都以顶压视网膜复位为目的,远未达到理想玻璃体替代物的要求。研发符合天然玻璃体特征的人工玻璃体仍是一个亟待解决的问题。

人工玻璃体需满足以下标准<sup>[1-3]</sup>: (1) 无菌,无毒,无化学及生物学活性,生物相容性好; (2) 密度及折光率接近人玻璃体; (3) 持久保持无色、透明; (4) 不会被吸收或生物降解,能长期维持玻璃体腔的容积; (5) 持久保持黏弹性,表面张力高,能有效顶压视网膜又不会对视网膜产生牵拉作用; (6) 可通过小型针管注射,或通过小切口植入,植入玻璃体腔后其性质不变;

(7) 允许离子和电解质的交换, 维持一定浓度的氧、乳酸、抗坏血酸等物质, 参与代谢产物及蛋白质与周围组织相互转运, 不影响代谢过程; (8) 高亲水性, 又不溶于水。

### 3 目前已应用的玻璃体替代物

目前已经用于临床的玻璃体替代物大致分为气体和液体两大类。

#### 3.1 气体

用作玻璃体替代物的气体有空气、膨胀气体六氟化硫 (sulphur hexafluoride,  $\text{SF}_6$ )、全氟丙烷 (perfluoropropane,  $\text{C}_3\text{F}_8$ ) 等。气体特别是膨胀气体表面张力高, 玻璃体腔内填充效果好, 是目前临床较常用的短期玻璃体填充物。但气体折光率低, 在玻璃体腔内存留时间短, 密度低、术后需要特殊体位, 并能引起白内障、角膜损伤及视网膜中央动脉阻塞等并发症, 不适用作长期玻璃体替代物。

#### 3.2 液体

**3.2.1 硅油** 硅油无色透明, 毒性小, 不溶于水, 是目前广泛应用于临床的眼内填充物。但硅油密度低, 术后需要特殊体位, 折光率高, 需屈光矫正, 会发生乳化, 能导致白内障、青光眼、产生角膜变性, 且大部分需要二次手术取出, 不适用作长期玻璃体替代物。

**3.2.2 全氟化碳液** 全氟化碳液 (perfluorocarbon liquids, PFCLs) 是一种无色无味、透明的液体, 折光率接近人玻璃体, 在玻璃体手术中主要用作辅助展开和固定视网膜。但 PFCLs 密度高、其机械作用能引起视网膜组织细胞的不可逆性损伤, 能发生乳化, 导致青光眼、产生角膜毒性, 不适用作玻璃体替代物<sup>[4-5]</sup>。

**3.2.3 半氟化烷烃** 半氟化烷烃 (semifluorinated alkanes, SFA) 又称部分氟化烷 (partially fluorinated alkanes, PFA), 由碳氟化合物和碳氢化合物组成, 是一种无色无味、透明均质的液体, 无理化活性, 不溶于水, 表面张力大, 密度偏高, 折光率接近人玻璃体<sup>[5]</sup>。在玻璃体手术中, SFA 最初用作硅油清洗剂、辅助展开视网膜<sup>[6]</sup>。SFA 容易乳化, 能引起白内障, 并能促进视网膜前膜的产生, 并不适用作玻璃体腔填充物<sup>[5-6]</sup>。

**3.2.4 重硅油** 重硅油 (heavy silicone oil, HSO) 由硅油与 SFA 聚合形成, 是一种无色、透明、均质的液体, 密度大于水, 折光率接近人玻璃体, 眼内组织相容性良好, 已批准用于临床的 HSO 有 Densiron 68、HWS 46-3000 和 Oxane HD 3 种<sup>[7-9]</sup>。HSO 黏弹性好、性质稳定、眼内组织对其耐受良好<sup>[8]</sup>。根据其特点, 目前 HSO 主要用于治疗下方孔源性视网膜脱离和复发性黄斑裂孔性视网膜脱离等复杂性视网膜脱离, 治疗成功率高<sup>[10-19]</sup>。但研究显示, 玻璃体腔内植入 HSO 能诱发白内障、产生眼内轻-中度炎症反应及增加眼内压等不良反<sup>[16, 18-20]</sup>; 并且 HSO 密度大, 取出困难, 视盘表面强力吸出 HSO 可造成医源性视盘损伤<sup>[21]</sup>。总之, HSO 可用作短期玻璃体替代物治疗累及下方的视网膜脱离, 但并不适用作长期玻璃体替代物。

### 4 实验阶段的玻璃体替代物

鉴于目前应用于临床的玻璃体替代物的种种不足, 理想的

玻璃体替代物一直是研究的热点。实验阶段玻璃体替代物主要是水凝胶<sup>[1-3, 22]</sup>。

#### 4.1 水凝胶

水凝胶是一种具有交联结构的水溶性三维交联聚合物, 遇水膨胀又不溶于水。目前, 应用于体内的水凝胶按来源可分为天然水凝胶和合成水凝胶两大类。

透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、胶原是人玻璃体的组成成分, 其他天然水凝胶包括明胶、透明质酸/胶原混合凝胶、透明质酸/结冷胶混合凝胶等水凝胶在体内会被迅速吸收或降解, 表面张力低, 不能产生长期有效的填塞作用, 不适用作玻璃体替代物。

为了弥补天然水凝胶的缺点, 有研究者利用各种交联剂促进 HA<sup>[23-24]</sup> 和明胶<sup>[25]</sup> 反应形成水凝胶, 并将其用作玻璃体替代物。氧化透明质酸 (oxi-HA) 与己二酸二酰肼 (adipic acid dihydrazide, ADH) 交联、HA 与 ADH 交联, HA 与 N-吡咯烷酮交联、明胶与 1-乙基-3-(3-氨基丙基) 碳二亚胺 [1-ethyl-3-(3-dimethyl aminopropyl) carbodiimide, EDC] 交联形成的几种水凝胶光学性质优良、物理化学性质稳定、生物相容性好。但是这类水凝胶同样存在易降解、眼内存留时间短等问题, 不能产生有效的顶压效果以固定和支撑视网膜, 不适用作长期玻璃体替代物。

合成水凝胶主要是模拟玻璃体的光学功能并保留其三维结构, 主要包括: 聚乙烯醇 [poly (vinyl alcohol), PVA]、聚丙烯酰胺 (polyacrylamide, PAA)、聚 1-乙烯-2 吡咯烷酮 [poly (1-vinyl-2-pyrrolidone), PVP]、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、聚甘油甲基丙烯酸酯 (poly-glycerol methacrylate, PGMA)、聚 2-羟乙基丙烯酸酯 (poly-2-hydroxyethyl methacrylate, PHEMA)、聚乙烯醇丙烯酸酯 (poly-vinyl alcohol methacrylate, PVA-MA)、聚甲基丙烯酸酰胺醋酸酯甲基醚 (poly-methyl 2-acrylamidoglycolate methyl ether, PMAGME) 等。其中 PGMA、PHEMA 植入玻璃体腔创伤大, PVA-MA 不具有有效的黏弹性, PMAGME 植入术后能引起严重的并发症, 这些水凝胶均不适用作人工玻璃体。目前研究较多的水凝胶有 PVA、PAA 和 PVP。

**4.1.1 PVA** PVA 的折光率和含水量均与天然玻璃体相似, 光学性质优良。Maruoka 等<sup>[26]</sup> 将 PVA 水凝胶注入猴眼内并观察, 术后 1 周眼压升高并出现眼内炎症反应, 但术后 3 个月眼压和视网膜功能恢复正常。有研究用不同剂量的三偏磷酸钠 (trisodium trimetaphosphate, TSTMP) 做交联剂合成新型 PVA 水凝胶, 并对材料的性质做了非常全面的分析, 包括透光性、含水量、流变学及体外细胞毒性测试等, 测试结果均显示 TSTMP : PVA 摩尔比为 1 : 8 的水凝胶光学性能优良, 流变学特征与人玻璃体相似, 生物相容性良好, 适合用作人工玻璃体<sup>[27-28]</sup>。Morandim-Giannetti 等<sup>[29]</sup> 进一步对 PVA/TSTMP 的合成条件进行摸索, 获得的水凝胶在动态黏弹性、pH 值方面与天然玻璃体更为相似, 但需要进一步的体内实验验证其是否适合用作玻璃体替代物。总之, PVA 的物理、光学、化学性质与天然玻璃体相似, 但其长期生物相容性、眼内存留时间及对视网膜复位的有效性方面还需进一步研究。

**4.1.2 PAA** 丙烯酸酯本身有毒性并能致癌,但其完全聚合产生的聚合物生物相容性良好。原位形成的 PAA 能够保持水凝胶的结构,避免因注射引起的水凝胶黏弹性丢失。2% 高交联的疏水 PAA 在物理、机械及光学特性方面与猪玻璃体相似。含硫醇的 PAA 以液相形式注入玻璃体腔,并经空气氧化,在原位发生胶凝,这种凝胶透明度佳,折光率为 1.338,物理和光学性质都与人玻璃体相似,生物相容性好,但需要进一步的研究以改善其在体内长期的生物相容性并减少其降解<sup>[30-31]</sup>。Alkylimide 是一种丙烯醛基衍生物,当眼内注入最大剂量(1.0 ml)的 Polyalkylimide 凝胶时视网膜组织能发生明显的病理变化,而仅注入 0.4 ml 凝胶时,视网膜组织病理变化较小<sup>[32]</sup>。兔眼玻璃体腔注射 Polyalkylimide 能实现对玻璃体腔顶压,但其能导致严重的视网膜病理改变。PAA 用作玻璃体替代物需要进一步研究其长期生物相容性,同时延缓其体内降解率。

**4.1.3 PVP** PVP 常用作血浆替代物,注入人眼引起的炎症反应比空气及生理盐水轻,生物相容性良好,但是眼内存留时间短。通过改变交联技术可增 PVP 在眼内的存留时间。Hong 等<sup>[33-34]</sup>用乙二烯乙二醇(divinyl glycol, DVG)作交联剂聚合生成 PVP,该凝胶无色、透明,折光率为 1.339 0,密度和黏弹性与人玻璃体相似。研究表明,在兔玻璃体腔内注入 PVP 不会产生视网膜损伤,但会引起玻璃体混浊,并经炎症细胞的吞噬作用发生降解<sup>[35]</sup>。有研究采用 DVG 或烯丙基醚(diallyl ether, DAE)作为交联剂聚合甲基丙烯酸-2-羟乙酯(2-hydroxyethyl methacrylate, HEMA)和 1-乙烯-2-吡咯烷酮(1-vinyl-2-pyrrolidone, VP)生成水凝胶<sup>[36]</sup>,这种凝胶性质与天然玻璃体相似,动物实验表明其除了发生暂时玻璃体混浊,未观察到其他不良反应,但通过小针管植入时其三维结构发生断裂,导致胶凝特性降低,不能产生有效的顶压作用,并能被炎症细胞吞噬而降解。

**4.1.4 PEG** PEG 作为一种人工合成的水溶性凝胶,经 FDA 批准,并广泛应用于医学领域<sup>[37]</sup>。Ufret 等<sup>[38]</sup>在兔眼行玻璃体切割术后植入 PEG 观察其对视网膜的毒性,结果显示其短期组织相容性良好。Pritchard 等<sup>[39]</sup>发现相对分子量为 400 000 的 PEG 性质与天然玻璃体非常相似,兔玻璃体腔植入 PEG 后,玻璃体腔内的 PEG 均被完全降解,并能引起视网膜的组织学改变。如果能应用交联技术延长其存留时间,PEG 有望成为理想的人工玻璃体。新近研究的十八烷基封端的聚乙二醇水凝胶 E10KDC18 无色、透明,无生物学、化学活性,折光率与天然玻璃体相似,能产生有效的顶压作用,并能通过小针管注射,但还需进一步研究证实其长期生物相容性以及注射过程可能导致的凝胶物理及机械性质改变<sup>[40]</sup>。近期, Tao 等<sup>[41]</sup>应用 PEG 设计的原位胶凝水凝胶能获得较好的折光率、生物相容性以及黏弹性,且在兔玻璃体腔内存留长达 270 d 未见明显降解,但是该水凝胶在原位发生胶凝时间长,不能及时产生填塞作用,需要进一步改进其胶凝时间。综上所述,水凝胶用作玻璃体替代物需提高生物相容性、降低体内降解率。

**4.1.5 智能水凝胶** 智能水凝胶是一类相对较新的刺激敏感

性水凝胶,能对 pH 值、温度、光能、压力、电磁场和化学等一系列信号变化做出反应<sup>[42]</sup>。智能水凝胶在眼内能针对某些信号做出反应,实现自我组装并产生需要的生物活性<sup>[43]</sup>。WTG-127 是一种热固性水凝胶,能在 36 °C 时发生胶凝,并在胶凝后保持透明。Katagiri 等<sup>[44]</sup>用 WTG-127 作为人工玻璃体进行研究,发现其能进入视网膜下,推测其不能产生有效的顶压作用,也不能确定其在玻璃体腔内存留时间。Lin 等<sup>[45]</sup>用透明质酸和普郎尼克聚合形成热固性智能水凝胶,其黏弹性、光学性质与人玻璃体相似。体外毒性实验显示其生物相容性良好,4 °C 环境下呈液态,可通过 27 号针头注射,在注入兔玻璃体腔内后 7 d 仍存留 60%。许多研究者一直致力于智能水凝胶的研究,使其理化性质、光学性质及功能上越来越接近人玻璃体,并能避免目前临床应用玻璃体替代物的不良反应<sup>[46-47]</sup>。但是,智能水凝胶的研究仍处于初期实验阶段,其用作玻璃体替代物还需要进一步深入的研究。

## 4.2 其他玻璃体替代物

有研究表明应用改性聚硅氧烷弹性体制备的囊袋式玻璃体替代物也是目前研究的热点<sup>[48-51]</sup>。囊袋能通过 3 mm 的小切口植入眼内,囊袋带有硅胶引流阀,向囊袋内注入液体或水凝胶后可支撑视网膜,并能调节眼内压。这种囊袋式玻璃体替代物机械特性、光学性质及生物相容性良好,治疗严重视网膜脱离安全、有效<sup>[52-55]</sup>。同时,有研究将其作为药物缓释系统,含药的囊袋植入动物玻璃体腔内能够持续稳定的释放药物<sup>[56-58]</sup>。但其作为永久玻璃体替代物的可行性还未得到充分证实,需要进一步的研究。

## 5 结语

无论是目前临床广泛应用的气体、液体玻璃体替代物,还是处于实验阶段的水凝胶、囊袋式玻璃体替代物,都有特定的适应证,且存在不同程度的缺点。水凝胶作为人工玻璃体制作材料具有较好的前景,其光学性质优良、生物相容性高、黏弹性好,并且通过改变凝胶的构成或合成过程,我们可以得到与人玻璃体相似的人工玻璃体。原位胶凝水凝胶,能够通过注射器注入玻璃体腔,创伤小,同时可避免因注射引起凝胶黏弹性的破坏;智能水凝胶具有生物活性、机械性质、光学性质等可调控性的优点,有望成为理想的人工玻璃体。

## 参考文献

- [1] Baino F. Towards an ideal biomaterial for vitreous replacement: Historical overview and future trends[J]. Acta Biomater, 2011, 7(3): 921-935. DOI:10.1016/j.actbio.2010.10.030.
- [2] Kleinberg TT, Tzekov RT, Stein L, et al. Vitreous substitutes: a comprehensive review[J]. Surv Ophthalmol, 2011, 56(4): 300-323. DOI:10.1016/j.survophthal.2010.09.001.
- [3] Su X, Tan MJ, Li Z, et al. Recent progress in using biomaterials as vitreous substitutes[J]. Biomacromolecules, 2015, 16(10): 3093-3102. DOI:10.1021/acs.biomac.5b01091.
- [4] Mackiewicz J, Maaijwee K, Luke C, et al. Effect of gravity in long-term vitreous tamponade: in vivo investigation using perfluorocarbon liquids and semi-fluorinated alkanes[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007, 245(5): 665-675. DOI:10.1007/s00417-006-0414-3.

- [5] Kirchof B, Wong D, Van Meurs J, et al. Use of perfluorohexyloctane as a long-term internal tamponade agent in complicated retinal detachment surgery[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(1): 95-101.
- [6] Kobuch K, Menz IH, Hoerauf H, et al. New substances for intraocular tamponades: perfluorocarbon liquids, hydrofluorocarbon liquids and hydrofluorocarbon-oligomers in vitreoretinal surgery[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239(9): 635-642.
- [7] Tognetto D, Lepori L, Lapasin R, et al. A new heavy internal tamponade in vitreoretinal surgery: an in vitro study [J]. *Eye*, 2008, 22(8): 1082-1088. DOI:10.1038/eye.2008.144.
- [8] Heimann H, Stappler T, Wong D. Heavy tamponade 1: a review of indications, use, and complications[J]. *Eye*, 2008, 22(10): 1342-1359. DOI:10.1038/eye.2008.61.
- [9] Mackiewicz J, Mühling B, Hiebl W, et al. In vivo retinal tolerance of various heavy silicone oils[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48(4): 1873-1883. DOI:10.1167/iovs.06-0941.
- [10] Cazabon S, Hillier RJ, Wong D. Heavy silicone oil: a "novel" intraocular tamponade agent [J]. *Optom Vis Sci*, 2011, 88(6): 772-775. DOI:10.1097/OPX.0b013e318216d345.
- [11] Er H. Primary heavy silicone oil usage in inferior rhegmatogenous retinal detachment[J]. *Ophthalmologica*, 2010, 224(2): 122-125. DOI:10.1159/000235926.
- [12] Romano MR, Stappler T, Marticorena J, et al. Primary vitrectomy with Densiron-68 for rhegmatogenous retinal detachment[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(11): 1541-1546. DOI:10.1007/s00417-008-0894-4.
- [13] Auriol S, Pagot-Mathis V, Mahieu L, et al. Efficacy and safety of heavy silicone oil Densiron 68 in the treatment of complicated retinal detachment with large inferior retinectomy[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(10): 1383-1389. DOI:10.1007/s00417-008-0876-6.
- [14] Avitabile T, Bonfiglio V, Buccoliero D, et al. Heavy versus standard silicone oil in the management of retinal detachment with macular hole in myopic eyes[J]. *Retina*, 2011, 31(3): 540-546. DOI:10.1097/IAE.0b013e3181ec80c7.
- [15] Lappas A, Foerster AM, Kirchof B. Use of heavy silicone oil (Densiron-68) in the treatment of persistent macular holes [J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(8): 866-870. DOI:10.1111/j.1755-3768.2008.01371.x.
- [16] Li W, Zheng J, Zheng Q, et al. Clinical complications of Densiron 68 intraocular tamponade for complicated retinal detachment [J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(1): 21-28. DOI:10.1038/eye.2009.57.
- [17] Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Vento A, et al. A new heavy silicone oil (HWS 46-3000) used as a prolonged internal tamponade agent in complicated vitreoretinal surgery: a pilot study[J]. *Retina*, 2007, 27(5): 613-620.
- [18] Gerding H, Timmermann M, Hefner L, et al. Heavy internal tamponade for cases with complicated retinal detachment [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011, 228(4): 273-276. DOI:10.1055/s-0031-1273218.
- [19] Wickham L, Tranos P, Hiscott P, et al. The use of silicone oil-RMN3 (Oxane HD) as heavier-than-water internal tamponade in complicated inferior retinal detachment surgery [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(9): 1225-1231. DOI:10.1007/s00417-010-1358-1.
- [20] Morescalchi F, Costagliola C, Duse S, et al. Heavy silicone oil and intraocular inflammation [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 574825 [2015-04-22]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/574825/>. DOI:10.1155/2014/574825.
- [21] Stappler T, Williams R, Gibran SK, et al. A guide to the removal of heavy silicone oil [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(6): 844-847. DOI:10.1136/bjo.2007.134569.
- [22] Kirchof S, Goepferich AM, Brandl FP. Hydrogels in ophthalmic applications [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt B): 227-238. DOI:10.1016/j.ejpb.2015.05.016.
- [23] Su WY, Chen KH, Chen YC, et al. An injectable oxidated hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel as a vitreous substitute [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2011, 22(13): 1777-1797. DOI:10.1163/092050610X522729.
- [24] Schramm C, Spitzer MS, Henke-Fahle S, et al. The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(2): 613-621. DOI:10.1167/iovs.11-7322.
- [25] Lai JY. Biocompatibility of chemically cross-linked gelatin hydrogels for ophthalmic use [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21(6): 1899-1911. DOI:10.1007/s10856-010-4035-3.
- [26] Maruoka S, Matsuura T, Kawasaki K, et al. Biocompatibility of polyvinylalcohol gel as a vitreous substitute [J]. *Curr Eye Res*, 2006, 31(7-8): 599-606. DOI:10.1080/02713680600813854.
- [27] Leone G, Consumi M, Aggravi M, et al. PVA/STMP based hydrogels as potential substitutes of human vitreous [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21(8): 2491-2500. DOI:10.1007/s10856-010-4092-7.
- [28] Lamponi S, Leone G, Consumi M, et al. In vitro biocompatibility of new PVA-based hydrogels as vitreous body substitutes [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2012, 23(1-4): 555-575. DOI:10.1163/092050611X554499.
- [29] Morandim-Giannetti AA, Silva RC, Magalhães O Junior, et al. Conditions for obtaining polyvinyl alcohol/trisodium trimetaphosphate hydrogels as vitreous humor substitute [J/OL]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2015 [2015-08-02]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.33473/full>. DOI:10.1002/jbm.b.33473.
- [30] Swindle KE, Hamilton PD, Ravi N. In situ formation of hydrogels as vitreous substitutes: viscoelastic comparison to porcine vitreous [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 87(3): 656-665. DOI:10.1002/jbm.a.31769.
- [31] Swindle-Reilly KE, Shah M, Hamilton PD, et al. Rabbit study of an in situ forming hydrogel vitreous substitute [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10): 4840-4846. DOI:10.1167/iovs.08-2891.
- [32] Crafoord S, Andreasson S, Ghosh F. Experimental vitreous tamponade using polyalkylimide hydrogel [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(8): 1167-1174. DOI:10.1007/s00417-011-1652-6.
- [33] Hong Y, Chirila TV, Vijayasekaran S, et al. Crosslinked poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) as a vitreous substitute [J]. *J Biomed Mater Res*, 1996, 30(4): 441-448.
- [34] Hong Y, Chirila TV, Cuypers MJH, et al. Polymers of 1-vinyl-2-pyrrolidinone as potential vitreous substitutes: physical selection [J]. *J Biomater Appl*, 1996, 11(2): 135-181.
- [35] Hong Y, Chirila TV, Vijayasekaran S, et al. Biodegradation in vitro and retention in the rabbit eye of crosslinked poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) hydrogel as a vitreous substitute [J]. *J Biomed Mater Res*, 1998, 39(4): 650-659. DOI:10.1002/(SICI)1097-4636(19980315)39:4<650::AID-JBM21>3.0.CO;2-9.
- [36] Chirila TV, Hong Y. Poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) hydrogels as vitreous substitutes: a rheological study [J]. *Polym Int*, 1998, 46(3): 183-195.
- [37] Sawhney AS, Pathak CP, Hubbell JA. Bioerodible hydrogels based on photopolymerized poly(ethylene glycol)-co-poly(alpha-hydroxy acid) diacrylate macromers [J]. *Macromolecules*, 1993, 26(4): 581-587. DOI:10.1021/ma00056a005.
- [38] Ufret R, Yu SY, Christoforidis J, et al. Evaluation of a polyethylene glycol (PEG)-derived glue as a potential bioadhesive for vitreoretinal applications [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(13): 2054 [2015-04-17]. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2407621>.
- [39] Pritchard CD, Crafoord S, Andréasson S, et al. Evaluation of viscoelastic

- poly (ethylene glycol) sols as vitreous substitutes in an experimental vitrectomy model in rabbits [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(3): 936-943. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.11.013.
- [40] Annaka M, Mortensen K, Vigild ME, et al. Design of an injectable in situ gelation biomaterials for vitreous substitute [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(11): 4011-4021. DOI: 10.1021/bm201012f.
- [41] Tao Y, Tong X, Zhang Y, et al. Evaluation of an in situ chemically crosslinked hydrogel as a long-term vitreous substitute material [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(2): 5022-5030. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.09.026.
- [42] Chaterji S, Kwon IK, Park K. Smart polymeric gels: redefining the limits of biomedical devices [J]. *Prog Polym Sci*, 2007, 32(8-9): 1083-1122. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.018.
- [43] Nagarkar RP, Schneider JP. Synthesis and primary characterization of self-assembled peptide-based hydrogels [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 474: 61-77. DOI: 10.1007/978-1-59745-480-3\_5.
- [44] Katagiri Y, Iwasaki T, Ishikawa T, et al. Application of thermo-setting gel as artificial vitreous [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2005, 49(6): 491-496. DOI: 10.1007/s10384-005-0255-3.
- [45] Lin Y, Chen K, Kuan C. The synthesis and characterization of a thermally responsive hyaluronic acid pluronic copolymer and an evaluation of its potential as an artificial vitreous substitute [J]. *J Bioact Compat Polym*, 2013, 28(4): 355-367. DOI: 10.1177/0883911513491181.
- [46] Strotmann F, Wolf I, Galla HJ. The biocompatibility of a polyelectrolyte vitreous body substitute on a high resistance in vitro model of the blood-retinal barrier [J]. *J Biomater Appl*, 2013, 28(3): 334-342. DOI: 10.1177/0885328212450597.
- [47] Li Z, Loh XJ. Water soluble polyhydroxyalkanoates: future materials for therapeutic applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(10): 2865-2879. DOI: 10.1039/c5cs00089k.
- [48] 牟善松, 高前应, 葛坚, 等. 囊袋式人工玻璃体系统材料的制备与性能特征 [J]. *眼视光学杂志*, 2006, 8(3): 189-190.  
Mou SS, Gao QY, Ge J, et al. Preparation and characterization of transparent material in capsule-like artificial vitreous body [J]. *Chin J Optometry Ophthalmol*, 2006, 8(3): 189-190.
- [49] Gao Q, Mou S, Ge J, et al. A new strategy to replace the natural vitreous by a novel capsular artificial vitreous body with pressure-control valve [J]. *Eye (Lond)*, 2008, 22(3): 461-468. DOI: 10.1038/sj.eye.6702875.
- [50] Chen H, Feng S, Liu Y, et al. Functional evaluation of a novel vitreous substitute using polyethylene glycol sols injected into a foldable capsular vitreous body [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(9): 2538-2547. DOI: 10.1002/jbm.a.34560.
- [51] Feng S, Chen H, Liu Y, et al. A novel vitreous substitute of using a foldable capsular vitreous body injected with polyvinylalcohol hydrogel [J/OL]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1838 [2015-05-11]. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653144/#\\_ffn\\_sectitle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653144/#_ffn_sectitle). DOI: 10.1038/srep01838.
- [52] Liu Y, Jiang Z, Gao Q, et al. Technical standards of a foldable capsular vitreous body in terms of mechanical, optical, and biocompatible properties [J]. *Artif Organs*, 2010, 34(10): 836-845. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01006.x.
- [53] Lin X, Ge J, Gao Q, Wang Z, et al. Evaluation of the flexibility, efficacy, and safety of a foldable capsular vitreous body in the treatment of severe retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 374-381. DOI: 10.1167/iovs.10-5869.
- [54] Lin X, Wang Z, Jiang Z, Long C, et al. Preliminary efficacy and safety of a silicone oil-filled foldable capsular vitreous body in the treatment of severe retinal detachment [J]. *Retina*, 2012, 32(4): 729-741. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822b1f80.
- [55] Yang W, Yuan Y, Zong Y, et al. Preliminary study on retinal vascular and oxygen-related changes after long-term silicone oil and foldable capsular vitreous body tamponade [J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5272 [2015-05-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4053724/>. DOI: 10.1038/srep05272.
- [56] Jiang Z, Wang T, Pan B, et al. Evaluation of the levofloxacin release characters from a rabbit foldable capsular vitreous body [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1-10. DOI: 10.2147/IJN.S25268.
- [57] Jiang Z, Wang P, Pan B, et al. Evaluation of levofloxacin release characteristics from a human foldable capsular vitreous body in vitro [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(1): 33-40. DOI: 10.1089/jop.2011.0109.
- [58] Zheng H, Wang Z, Wang P, et al. Evaluation of 5-fluorouracil released from a foldable capsular vitreous body in vitro and in vivo [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250(5): 751-759. DOI: 10.1007/s00417-011-1862-y.

(收稿日期: 2015-08-04)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)

## 消息

## 第五届全国神经眼科学术会议征文通知

由中华医学会、中华医学会眼科学分会、中华医学会眼科学分会神经眼科学组主办, 解放军总医院承办, 北京协和医院、首都医科大学附属北京同仁医院、哈尔滨医科大学附属第一医院协办的第五届全国神经眼科学术会议将于 2016 年 7 月 1—3 日在哈尔滨市和平邨宾馆和平礼堂举办, 7 月 1 日现场注册、报到, 7 月 2—3 日进行大会学术活动。本次会议将邀请国内外著名的神经眼科、神经内科及眼科专家到会, 就神经眼科疾病在诊断学、遗传学、影像学、流行病学、低视力康复等研究领域进行专题介绍及神经眼科病例讨论。全体参会者可获得国家级医学继续教育学分, 欢迎全国医师踊跃投稿参会。

征文要求: 投稿摘要不超过 800 字, 注明文题、作者单位、邮编、姓名, 正文包括目的、方法、结果和结论。本次大会仅接受网上投稿, 不接受邮寄投稿。请登录大会投稿网站 [www.cnos.org.cn](http://www.cnos.org.cn) 注册个人账号, 登录后选择投稿给第五届全国神经眼科学术会议。大会接受中文及英文投稿, 但一篇论文不得同时递交中文和英文稿件。投稿截止日期为 2016 年 5 月 3 日。

联系人: 黄莉、孟菁、赖梦莹; 联系电话: 86-10-85158141 (黄莉)、13661371818 (孟菁)、18600288822 (赖梦莹); 电子邮箱: [cmacos@163.com](mailto:cmacos@163.com)。

中华医学会学术会务部  
中华医学会眼科学分会  
中华医学会眼科学分会神经眼科学组