

兔角膜穿通伤愈合过程中角膜强度的变化及 keratocan 的表达

刘金玲 连玲艳 刘欢 张晓融

【摘要】 背景 角膜穿通伤缝合术后的角膜白斑是角膜伤口过度愈合的结果,控制角膜创伤或手术后过度的愈合反应,抑制瘢痕过度增生是角膜创伤愈合研究的重点。目的 研究兔角膜穿通伤缝合术后不同时间点的角膜强度和角膜基质细胞标志物 keratocan 的变化及二者间的关系,确定角膜缝线拆除最佳时机。方法 选择 6 月龄新西兰大白兔 80 只,于角膜中央区沿垂直直径作一长约 5 mm 的全层切口,然后用 10-0 尼龙缝线间断缝合伤口 3 针,制作兔角膜中央穿通伤缝合术模型。分别于术后 1、2、3、4、5、6、7、8 周任意处死 4 只实验兔并摘除实验眼,取伤口中央区角膜制备长 7 mm、宽 5 mm 的角膜组织试件,在 electroforce3220-AT 生物力学机上,进行单轴拉伸破坏试验,测定角膜穿通伤缝合术后角膜强度。分别于术后 1、2、3、4、5、6、7、8 周任意处死 6 只实验兔并摘除实验眼,沿角膜缘分离取完整角膜,采用逆转录 PCR (RT-PCR) 法检测角膜中 keratocan mRNA 表达量的动态变化。所有操作严格遵循 ARVO 对眼科及视觉科学研究动物使用的规定。结果 术后 1~6 周角膜强度分别为 0、(1.007±0.041)、(1.991±0.034)、(2.512±0.030)、(3.630±0.049) 和 (4.935±0.004) MPa,术后 3~6 周时角膜强度值均大于相邻的前一时间点值,差异均有统计学意义 ($q=6.35, 7.54, 8.21, 5.86$, 均 $P<0.01$),6 周后兔角膜强度稳定。术后 1 周角膜中 keratocan mRNA 即出现高表达,术后 1、2、3、4、5、6 周角膜中 keratocan mRNA 表达量 (A 值) 分别为 0.869±0.015、0.779±0.065、0.621±0.027、0.460±0.018、0.393±0.057 和 0.255±0.045,各时间点 keratocan mRNA 表达量均低于相邻的前一时间点值,差异均有统计学意义 ($q=5.24, 5.61, 7.49, 4.75, 5.47$, 均 $P<0.01$),6 周后角膜中 keratocan mRNA 表达量趋于稳定。结论 角膜穿通伤术后角膜强度的变化与角膜中 keratocan 下调有关。兔角膜穿通伤缝合术后 6 周角膜基质细胞的转化趋于稳定,已达到较大的角膜强度,是拆线的最佳时机。

【关键词】 眼外伤; 角膜/病理生理; 生物力学; 角膜基质细胞; 纤维化; 逆转录 PCR

Corneal strength change and keratocan expression of corneas during the healing of penetrating injury in rabbits Liu Jinling, Lian Lingyan, Liu Huan, Zhang Xiaorong. Department of Ophthalmology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Zhang Xiaorong, Email: gongke0513@sina.com

[Abstract] **Background** Corneal walleys formation is a result of excessive corneal wound healing. Controlling the corneal trauma or excessive healing reaction after operation of penetrating corneal trauma is a focus in the study of corneal wound healing. **Objective** This study was to investigate the changes of corneal strength and the expression of keratocan, a marker of corneal stroma, after corneal penetrating injury operation, and to determine the optimal removal time of corneal suture. **Methods** Full-thickness incisions of 5 mm along the vertical diameter were done at the central cornea on 80 eyes of 80 six-month-old New Zealand rabbits in this study. Then the incisions were interruptedly sutured with 10-0 nylon thread to establish the corneal wound healing models. Each 4 rabbits were sacrificed in 1 week, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 weeks after operation, respectively, and the central corneal stripes were prepared with the size of 7 mm×5 mm. The mean maximal strength of the corneal bands was measured by uniaxial tensile test with electroforce3220-AT biomechanics machine. Then, each 6 whole corneas were obtained at the above time points, and the dynamic changes of keratocan mRNA expression in the specimens were detected by reverse transcription PCR (RT-PCR). The care and use of the animals followed the rules of ARVO. **Results** The mean maximal strength of corneal stripes was 0, (1.007±0.041), (1.991±0.034), (2.512±0.030), (3.630±0.049) and (4.935±0.004) MPa in 1 week, 2, 3, 4, 5, 6 weeks after modeling, and the corneal strength values from 3 weeks through 6 weeks were significantly enhanced in comparison with the value at the adjacent before timepoint ($q=6.35, 7.54, 8.21, 5.86$, all at $P<0.01$). The relative expression levels (absorbance) of keratocan mRNA in the corneas were 0.869±0.015, 0.779±0.065, 0.621±0.027, 0.460±0.018, 0.393±0.057 and 0.255±0.045 in 1 week, 2, 3, 4, 5, 6 weeks after operation, and each value was lower than that of the adjacent before timepoint ($q=5.24, 5.61, 7.49, 4.75, 5.47$, all at $P<0.01$). The intensity of corneal stripes and the expression levels of keratocan mRNA in the corneas were stable in 7 weeks and 8 weeks after operation. **Conclusions** The dynamic change of corneal strength during the repair of

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.07.008

基金项目:河北省科技厅支撑项目(11276103D-20)

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院眼科

通信作者:张晓融, Email: gongke0513@sina.com

penetrating corneal injury is associated with the down-regulation of keratocan in cornea. Rabbit cornea reaches a maximal strength capacity in 6 weeks after penetrating injury, therefore, it is the optimal time to remove suture.

[Key words] Ocular trauma; Cornea/physiopathology; Biomechanics; Corneal stroma/cytology; Fibrosis; Reverse transcriptase PCR

角膜的屈光力占眼球总屈光力的 70%，其中基质层是承载负荷的主要组织结构^[1-2]。研究表明，角膜内部胶原纤维的排列模式会影响角膜伤口修复的形状及承载能力^[3-5]。在角膜创伤的愈合过程中，邻近的角膜基质细胞向伤口移行并生成新的胶原纤维，新生的胶原纤维排列不规则，使得角膜的承载能力逐渐增强，同时角膜透明性也下降，进而导致角膜瘢痕形成，影响视功能。角膜屈光手术后角膜上皮雾状浑浊(haze)形成、屈光回退和角膜穿通伤缝合术后的角膜白斑都是角膜伤口过度愈合的结果，控制角膜创伤或术后的过度愈合反应并抑制瘢痕增生是角膜创伤愈合研究的重点。本研究中探讨角膜穿通伤后瘢痕形成过程和角膜生物力学变化及两者的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂及仪器 质量分数 25% 乌拉坦(湖北盈和化工有限公司);盐酸丙美卡因滴眼液(美国爱尔康公司);盐酸左氧氟沙星滴眼液(日本参天制药株式会社能登工厂);质量分数 1.5% 琼脂糖凝胶(西班牙 Biowest 公司);M-MLV 逆转录试剂盒(英国 Fermentas 公司);焦磷酸二乙酯(diethylpyrophosphate, DEPC)(加拿大 Biomatik 公司);溴化乙锭(ethidium bromide, EB)(美国 Sigma-Aldrich 公司);Trizol 试剂(北京艾德莱生物科技有限公司)。紫外分光光度计(上海分析仪器厂);electroforce3220-AT 生物力学试验机(美国 BOSE 公司);H12A 微调型超声波工业加湿器(北京海美钜电器有限公司);PCR 仪(美国 PE 公司);游标卡尺(东莞奥科仪器有限公司);手术显微镜(德国蔡司公司);前房穿刺刀(美国爱尔康公司);眼科剪(上海医疗器械集团有限公司手术器械厂)。

1.1.2 实验动物 6 月龄健康清洁级新西兰大白兔(河北医科大学实验动物中心)80 只,体质量为 2.0 ~ 2.5 kg,饲养于河北医科大学第三医院实验动物中心。本研究中所有操作严格遵循 ARVO 对眼科及视觉科学研究动物使用的规定。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 按 3 ml/kg 的剂量用 25% 乌拉坦沿兔耳缘静脉注射行全身麻醉,以盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉。实验兔固定于手术显微镜

下,常规术前局部消毒后,按参考文献[6]描述的方法,依据角膜胶原排列的走行方向,用前房穿刺刀于兔角膜中央区沿垂直纵向作一长约 5 mm 的板层切口,再从切口的一端刺入前房,从切口一端连续切到另一端,勿伤及虹膜和晶状体。用 10-0 尼龙缝线间断缝合 3 针,观察前房成形好,术后用盐酸左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 4 次,每次 1 滴(图 1)。

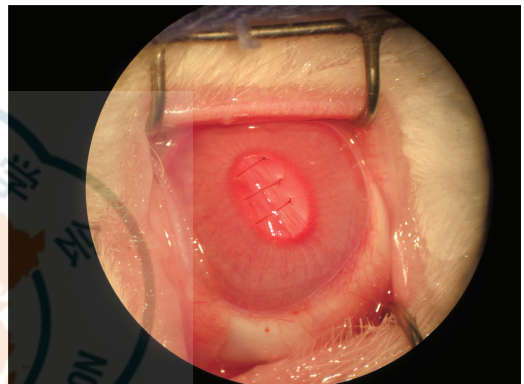


图 1 兔角膜穿通伤缝合术后外观

1.2.2 角膜条带的制作 分别于术后 1、2、3、4、5、6、7、8 周任意各选取 4 只兔,过量麻醉法处死后摘除实验眼眼球,用眼科剪沿角膜缘完整分离角膜。制作一长为 7 mm、宽为 5 mm 的半透明硬塑料模具,用游标卡尺测量其长度和宽度,垂直放于角膜伤口的中央,于角膜的中央区作一长为 7 mm、宽为 5 mm 的长方形试件。

1.2.3 生物力学试验 将试件夹在专门夹具上,在 electroforce3220-AT 生物力学试验机上测量。试验在常温下进行,用 H12A 微调型超声波工业加湿器加湿以模拟组织环境,试件以 0.06 mm/s 的负荷加载,以 0.02 Hz 的频率单轴拉伸直至试件断裂,在每个时间点测得角膜所承受的最大抗拉力,除以角膜条带中央的横面积得到角膜强度,用 WinTest 软件(美国 Microsoft 公司)收集数据和图形。

1.2.4 RT-PCR 法检测角膜组织中 keratocan mRNA 的表达 分别于术后 1、2、3、4、5、6、7、8 周时任意各选取 6 只兔,过量麻醉法处死后摘除实验眼眼球。用眼科剪沿角膜缘完整分离角膜,用 Trizol 试剂提取总 RNA,实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。紫外分光光度计检测波长为 260 nm 和 280 nm 处的吸光度(A)值,用 A_{260}/A_{280} 评价 RNA 质量并计算 RNA 含量,琼脂糖凝胶电泳法检测 RNA 的完整性。使用 M-MLV

逆转录试剂盒进行逆转录反应。采用随机引物合成法合成 cDNA, 取 3 μ l 总 RNA, oligo(dT)₁₈ 引物 1 μ l, 补充体积至 20 μ l, 70 $^{\circ}$ C 反应 5 min, 迅速置入冰水中冷却。再加入 M-MLV 逆转录酶 1 μ l RNA 酶抑制剂 20 U (商品单位), 10 mmol/L dNTP mix 2 μ l, 5 倍反应缓冲液 4 μ l, 无 RNA 酶水 8 μ l, 总体积 20 μ l。20 $^{\circ}$ C 反应 10 min, 42 $^{\circ}$ C 反应 1 h, 95 $^{\circ}$ C 反应 10 min 后终止反应。从 NCBI-Nucleotide 数据库中查找目的基因 mRNA 序列, 采用 Premier 5.0 和 Oligo 6.0 软件设计 PCR 引物, 由北京赛百盛基因技术有限公司合成引物, 以 β -actin 为内参。Keratocan 上游引物为 5'-AAGACTGCCAGCC AATAC-3'; 下游引物为 5'-AGCAACCTTAGCTCCCTA-3', 产物大小 479 bp, 退火温度 52 $^{\circ}$ C。 β -actin 上游引物为 5'-GGCATCCACGAGACCACCT-3'; 下游引物为 5'-TGGAGCCGCCGATTCACA-3', 产物大小 217 bp, 退火温度为 59 $^{\circ}$ C。PCR 扩增体系为 20.0 μ l, 包括 10 pmol/ μ l 上下游引物各 1.0 μ l, cDNA 1.5 μ l, Mix 10.0 μ l, 无 RNA 酶水 6.5 μ l。扩增反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 25 ~ 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, EB 染色后采用 Bio-print 成像系统 (法国 Vilber 公司) 成像。使用 Quantity One 数码分析软件 (美国 Bio-Rad 公司) 对图像进行分析。在每个时间点检测角膜基质细胞标志物 keratocan mRNA 的表达量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 (美国 SPSS 公司) 统计学软件进行统计分析。本研究中测量指标的计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。角膜穿通伤缝合术后不同时间点角膜强度和角膜中 keratocan mRNA 表达量的总体差异比较采用单因素方差分析, 各时间点间的多重比较采用 SNK-q 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 角膜穿通伤缝合术后角膜强度的变化

术后 1、2、3、4、5、6、7、8 周随着时间的延长, 伤口区角膜强度从术后开始逐渐增强, 6 周内角膜强度增加明显, 术后 3 ~ 6 周各时间点分别与其前一时间点比较角膜强度的差异均有统计学意义 ($q = 6.35、7.54、8.21、5.86$, 均 $P < 0.01$)。6 周以后角膜强度增加缓慢, 趋于稳定, 术后 7、8 周与其前一时间点比较差异均无统计学意义 ($q = 1.12、2.36$, 均 $P > 0.05$) (图 2, 表 1)。

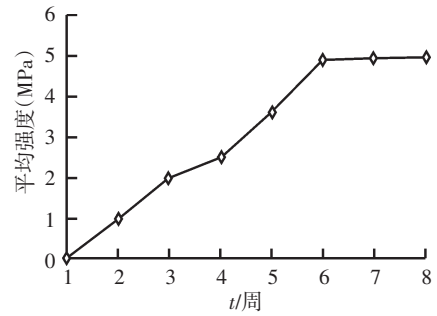


图 2 兔角膜穿通伤缝合术后角膜强度随时间的变化趋势

表 1 兔角膜穿通伤缝合术后角膜强度的变化 ($\bar{x} \pm s$, MPa)

术后时间	样本量	平均最大强度
1 周	4	0
2 周	4	1.007 ± 0.041
3 周	4	1.991 ± 0.034 ^a
4 周	4	2.512 ± 0.030 ^b
5 周	4	3.630 ± 0.049 ^c
6 周	4	4.935 ± 0.004 ^d
7 周	4	4.958 ± 0.009 ^e
8 周	4	4.978 ± 0.004 ^f
F		6.38
P		<0.05

注: 与术后 2 周比较, ^a $P < 0.01$; 与术后 3 周比较, ^b $P < 0.01$; 与术后 4 周比较, ^c $P < 0.01$; 与术后 5 周比较, ^d $P < 0.01$; 与术后 6 周比较, ^e $P > 0.05$; 与术后 7 周比较, ^f $P > 0.05$ (单因素方差分析, SNK-q 检验)

2.2 角膜穿通伤缝合术后角膜中 keratocan mRNA 表达量的变化

术后 1 周可见角膜中 keratocan mRNA 呈高表达, 随着时间的延长, keratocan mRNA 表达量逐渐下降, 6 周内下降比较明显。术后 2 ~ 6 周各时间点角膜中的表达量均明显低于相邻的前一时间点, 差异均有统计学意义 ($q = 5.24、5.61、7.49、4.75、5.47$, 均 $P < 0.01$)。6 周后角膜中 keratocan mRNA 的表达量趋于稳定, 术后 7 周和 8 周分别于相邻的前一时间点比较, 角膜中 keratocan mRNA 的表达量差异均无统计学意义 ($q = 0.21、2.36, P > 0.05$) (图 3, 表 2)。

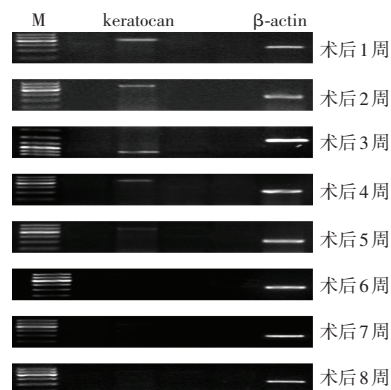


图 3 角膜穿通伤缝合术后 keratocan mRNA 表达 可见术后 1 ~ 4 周 keratocan mRNA 表达强度逐渐减弱, 5 周后表达基本消失

表 2 角膜穿通伤缝合术后 keratocan mRNA 表达量的变化 ($\bar{x} \pm s, A$ 值)

术后时间	样本量	keratocan mRNA 表达量
1 周	6	0.869±0.015
2 周	6	0.779±0.065 ^a
3 周	6	0.621±0.027 ^b
4 周	6	0.460±0.018 ^c
5 周	6	0.393±0.057 ^d
6 周	6	0.255±0.045 ^e
7 周	6	0.251±0.046 ^f
8 周	6	0.246±0.025 ^g
<i>F</i>		6.91
<i>P</i>		<0.05

注:与术后 1 周比较,^a $P < 0.01$;与术后 2 周比较,^b $P < 0.01$;与术后 3 周比较,^c $P < 0.01$;与术后 4 周比较,^d $P < 0.01$;与术后 5 周比较,^e $P < 0.01$;与术后 6 周比较,^f $P > 0.05$;与术后 7 周比较,^g $P > 0.05$;(单因素方差分析,SNK-*q* 检验)

3 讨论

3.1 角膜穿通伤愈合过程中角膜强度的特点

角膜是一种具有生物力学特性的生物组织^[7],其结构特异性对维持角膜的透明性及整个眼球的屈光力有重要作用。杨坚等^[8]对人角膜缘组织进行研究,测定角膜强度为(3.814 6±0.403)MPa。曾衍钧等^[9]对猪角膜缘组织进行了生物力学研究,认为猪角膜的生物力学参数与人角膜不同。杨坚等^[8]研究的是角膜的边缘组织,将角膜边缘剪开后角膜本身受力的方向发生改变,且样本的平均厚度为 1.2 mm,大于正常的角膜缘平均厚度,考虑与培养液浸泡造成的角膜水肿有关,因而造成角膜强度的下降,故该研究无法真正反映人角膜的受力情况。郑广瑛等^[10]研究发现,兔的角膜直径、前后表面高度、角膜屈光状态均与人角膜的相关参数接近。本研究中采用兔角膜进行检测,探讨穿通伤术后角膜的生物力学特性和透明性的变化。角膜组织通过排列规则的胶原纤维来维持角膜的透明性,角膜穿通伤后伤口愈合过程中胶原纤维排列紊乱并形成瘢痕^[11],影响角膜的承载能力。本研究中根据角膜基质层胶原纤维极性分布特点做纵向角膜伤口,横向拉伸中央区角膜试件,从生物力学角度观察兔角膜穿通伤缝合术后角膜强度的变化,发现随着时间的延长,伤口区角膜强度从术后开始逐渐增强,6 周时伤口区角膜强度达到(4.935±0.004)MPa,小于我们前期研究的正常兔中央区的角膜强度[(7.743±0.610)MPa]^[12],6 周后强度缓慢增大并趋于稳定。

3.2 角膜穿通伤愈合过程中 keratocan 的表达

正常状态下,来源于神经鞘的成纤维样角膜基质细胞呈网状分布于排列规则的胶原纤维之间,维持角膜基质中胶原的代谢和角膜内环境。角膜基质细胞分

泌的细胞外基质包括胶原纤维和蛋白多糖,其中 keratocan 参与对胶原纤维结构和功能的调节,对维持角膜的透明性起重要作用。角膜基质细胞是研究角膜创伤愈合的靶细胞。España 等^[13]研究发现 keratocan 是角膜基质细胞的标志物之一。角膜受损后,角膜基质细胞促进愈合,同时也形成角膜瘢痕,keratocan 的表达也降低,这是伤口区出现混浊的原因之一^[14]。

本研究中发现,角膜穿通伤缝合术后 1 周时角膜中 keratocan mRNA 即出现高表达,角膜基质细胞被激活,修复反应在 1 周内最活跃,随着伤口愈合时间的延长,keratocan mRNA 的表达量逐渐降低,说明活化的角膜基质细胞转化为成纤维细胞或者肌成纤维细胞,6 周后 keratocan mRNA 表达逐渐平缓,说明 6 周后由角膜基质细胞的转化而进行的修复过程趋于稳定,推测此时伤口区细胞转化活动减弱,伤口纤维化修复稳定。

3.3 角膜穿通伤愈合过程的特点

本研究结果证实,随着角膜穿通伤缝合术后时间的延长,keratocan 的表达逐渐减少,角膜基质细胞向成纤维细胞或者肌成纤维细胞的转化伴随着角膜强度的增大,细胞排列紊乱,角膜透明性下降,从生物力学角度说明肌成纤维细胞对角膜伤口的承载能力起关键作用。术后 6 周时兔角膜强度值及 keratocan mRNA 的表达均趋于稳定,认为这个时间点伤口基本愈合,伤口处组织纤维化,伤口区角膜强度接近正常,是拆除缝线的较好时机,此后角膜强度不再进一步增加,而缝线长期存在会引起异物刺激,导致角膜瘢痕增生,影响角膜的屈光状态和患者的视力。

参考文献

- [1] Jesper H, Peter KJ. In vitro measurement of corneal strain, thickness, and curvature using digital image processing[J]. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 1995, 73(1): 5-11. doi:10.1111/j.1600-0420.1995.tb00004.x.
- [2] 姜黎. 角膜生物力学性能测量方法的研究进展[J]. 眼科研究, 2009, 27(9): 824-828. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2009.09.021.
- [3] Meek KM, Newton RH. Organization of collagen fibrils in the corneal stroma in relation to mechanical properties and surgical practice[J]. J Refract Surg, 1999, 15(6): 695-699.
- [4] Ruberti, Jeffrey W, Sinha R, et al. Corneal biomechanics and biomaterials[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2011, 13(5): 269-295. doi:10.1146/annurev-bioeng-070909-105243.
- [5] Kynigopoulos M, Schlote T, Kotecha A, et al. Repeatability of intraocular pressure and corneal biomechanical properties measurements by the ocular response analyzer[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2008, 225(5): 357-360. doi:10.1055/s-2008-1027256.
- [6] Lisha G, Per F, Jan P. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in regulation of corneal neovascularization and wound healing[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2004, 82(5): 557-563. doi:10.1111/j.1600-0420.2004.00312.x.
- [7] Guirao A. Theoretical elastic response of the cornea to refractive surgery: risk factors for keratectasia[J]. J Refract Surg, 2005, 21(2): 176-185.

- [8] 杨坚,曾衍钧,李志辉. 人角膜的生物力学特性[J]. 生物物理学报, 1999, 15 (1): 208-214. doi:10.3321/j.issn:1000-6737.1999.01.031.
- [9] 曾衍钧,任庆华,徐巽珠,等. 猪眼角膜的本构方程和应力松弛[J]. 中国生物医学工程学报, 1995, 14(1): 360-364.
- [10] 郑广瑛,连元君,温成林,等. 实验动物兔角膜 Orbscan-II 检测[J]. 中华实验眼科杂志, 2007, 25(4): 281-283.
- [11] Jester JV, Budge A, Fisher S, et al. Corneal keratocytes: phenotypic and species differences in abundant protein expression and in vitro light-scattering[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(7): 2369-2378. doi:10.1167/iovs.04-1225.
- [12] 连玲艳,宋秀君,张晓融. 正常兔角膜生物力学特性和参数的测定[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(4): 346-348. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.04.015.
- [13] Espana EM, He H, Kawakita T, et al. Human keratocytes cultured on amniotic membrane stroma preserve morphology and express keratocan[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(12): 5136-5141. doi:10.1167/iovs.03-0484.
- [14] Moller-Pedersen T. Keratocyte reflectivity and corneal haze[J]. Exp Eye Res, 2004, 78(3): 553-560. doi:10.1016/S0014-4835(03)00208-2.

(收稿日期:2015-04-23)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

· 病例报告 ·

白内障超声乳化术后发生视网膜中央动脉阻塞一例

李娟 王云枫 陈丽娟 张昉

患者,女,72岁,因双眼视物不清渐进性加重9年,于2014年4月9日在牡丹江医学院附属红旗医院眼科住院治疗。患者既往有高血压病史4年、脑梗塞病史1年、右侧面瘫6年。眼部检查:视力右眼0.20,左眼0.15;双眼前房略浅,晶状体皮质混浊,玻璃体轻度混浊,眼底视盘界清,色淡,动脉细且反光强,动静脉交叉压迹征(+);眼压右眼23 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼21 mmHg;超声生物显微镜检查提示双眼房角窄Ⅱ,晶状体膨胀。双眼视野缺损。临床诊断:双眼白内障;双眼慢性闭角型青光眼。后于2014年4月21日在盐酸奥布卡因点眼表面麻醉下行左眼白内障超声乳化吸出联合人工晶状体植入术,手术顺利。术后第1天患者出现恶心、呕吐等反应,血压最高达170/110 mmHg。左眼视力:数指/15 cm,角膜水肿较重,左眼眼压30 mmHg,眼底窥不清。给予降血压、止吐和降眼压药物对症治疗。术后第2天患者症状消失,血压正常,左眼视力:数指/15 cm,角膜轻度水肿,左眼眼压22 mmHg,眼底窥不清。术后第3天角膜透明,但视力未提高。眼底检查:视盘色淡,边界不清,后极部视网膜灰白色水肿,黄斑中心凹反射消失,未出现樱桃红斑(图1)。患者主诉对荧光素钠注射液过敏,故未进行荧光素眼底血管造影。临床诊断:左眼视网膜中央动脉阻塞。立即给予高压氧、舌下含服硝酸甘油0.25 mg、静脉滴注大株红景天注射液5 ml、尿激酶6万U(商品单位)及体积分数20%甘露醇250 ml。颞侧皮下注射复方樟柳碱注射液2 ml,左眼球后注射654-2注射液5 mg,用拉坦前列素滴眼液点眼,每日1次。治疗后患者视力无改善,眼底视盘苍白,动脉呈银丝样,黄斑区出现樱桃红斑,中心凹光反射(-)。出院后3周复诊,可见视盘色淡,动脉壁出现白鞘。后极部视网膜水肿吸收,黄斑区色素紊乱,中心凹光反射消失。

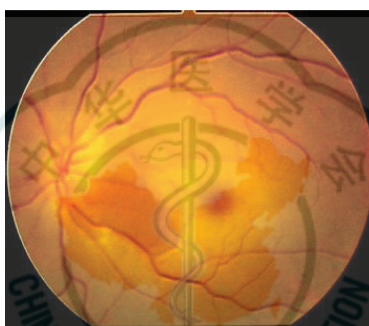


图1 术后第3天患者左眼底检查视盘色淡,边界不清,后极部视网膜灰白色水肿,黄斑中心凹反射(-)

讨论:白内障超声乳化吸出术是微创手术,安全性较高,术后很少发生视网膜中央动脉阻塞。本例患者术后角膜水肿,眼底窥不见,延误了诊断,未能及时治疗,最终视功能严重受损。分析病因:(1)患者年龄较大,存在与视网膜中央动脉阻塞有关的全身疾病,如高血压、脑梗塞;患者本身血管异常,血流动力学改变,术后早期对麻醉药物反应也引起血压波动。(2)在白内障超声乳化吸出术中,眼压改变影响眼部血管功能,引起视网膜血液循环障碍,也可诱发视网膜中央动脉阻塞^[1]。

视网膜中央动脉阻塞是临床眼科常见急症,严重影响视功能。目前治疗方法有很多,但疗效均不确切,及时给予溶栓、改善微循环、高压氧等对症处理是挽救视功能的关键^[2-3]。

易发生视网膜中央动脉阻塞的高危人群在行白内障超声乳化吸出术前应详细进行相关检查,术中麻醉医师应密切监测血压,术前应采用表面麻醉,避免球后麻醉引起球后出血、眶压增高等并发症。术者应有熟练的技巧和丰富的经验,手术操作时维持眼压稳定,减少对角膜的刺激。该患者术后角膜水肿,掩盖了眼底病情,错过了最佳治疗时机,导致视功能严重受损。术后应严密观察,尽早发现,及时治疗。

参考文献

- [1] 王成业. 眼手术并发症原因与处理[M]. 湖南:科学技术出版社,1998:
- [2] 安玮,陈梦姣,齐杰. 高压氧治疗缺血性视神经病变38例[J]. 国际眼科杂志, 2005, 5(4): 802-803. doi:10.3969/j.issn.1672-5123.2005.04.060.
- [3] 董峰,庄曾渊,秦虹,等. 白内障超声乳化联合人工晶状体植入术后双眼前部缺血性视神经病变1例[J]. 中国中医眼科杂志, 2008, 18(2): 65-66.

(收稿日期:2015-02-18)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.07.009

作者单位:157011 牡丹江医学院附属红旗医院眼科

通信作者:王云枫,Email:58509345@qq.com