

· 实验研究 ·

# HA-Mg 引流片兔眼前房植入对眼压控制的有效性和安全性

朱小敏<sup>1</sup> 罗王杜<sup>1</sup> 林怡<sup>1</sup> 蔡明铭<sup>1</sup> 陈毅<sup>2</sup> 谢琳<sup>1</sup> 王勇<sup>2</sup> 李翔骥<sup>1</sup><sup>1</sup>重庆医科大学附属第三医院眼科, 重庆 401120; <sup>2</sup>重庆大学材料科学与工程学院 国家镁合金材料工程技术研究中心, 重庆 400045

朱小敏和罗王杜对本文有同等贡献

通信作者: 李翔骥, Email: lixiangji@hospital. cqmu. edu. cn

**【摘要】目的** 评估羟基磷灰石涂层镁基 (HA-Mg) 青光眼引流片植入兔眼后的安全性和有效性。**方法** 使用配对比较法将 12 只 SPF 级 3~4 月龄新西兰白兔随机分为 HA-Mg 引流片植入组和小梁切除术组, 每组 6 只, 均取右眼进行相应操作; 12 只左眼均不行任何操作, 作为正常对照组。术后 1、3、5 个月, 采用裂隙灯显微镜及前置镜观察术后各组眼部情况; 采用超声生物显微镜检查引流片于前房与结膜下间隙固定情况。术后 5 个月, 采用角膜内皮细胞计数仪测量 HA-Mg 引流片植入组角膜内皮细胞数量; 术前和术后每周采用 Tonopen 眼压计测量眼压, 连续监测 21 周; 采用锥虫蓝前房注入法验证房水引流通道通畅性; 采用苏木精-伊红染色法评估 HA-Mg 引流片完全降解后房水引流通道与周围组织情况。**结果** 术后实验兔均未出现全身及眼部异常或不良反应, 6 枚 HA-Mg 引流片均于术后约 4 个月完全降解, 4 枚引流片位置固定良好, 2 枚引流片出现少量旋转移位, 无引流片落入前房; 术后 5 个月, HA-Mg 引流片植入组和正常对照组角膜内皮细胞数量分别为  $(2\ 535.2 \pm 274.4)$  和  $(2\ 521.0 \pm 175.8)$  个, 差异无统计学意义 ( $t = 0.073, P = 0.857$ )。手术前后不同时间点各组眼压总体比较, 差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 26.409, P < 0.001; F_{\text{时间}} = 7.843, P < 0.001$ ), 其中小梁切除术组和正常对照组术后不同时间点眼压均高于 HA-Mg 引流片植入组, HA-Mg 引流片植入组术后不同时间点眼压均低于术前, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。引流通道通畅性实验发现, HA-Mg 引流片植入术后 5 个月, 蓝色染色剂仍可从前房引流到结膜下。术后 6 个月引流片已完全降解, 巩膜层间可见线状房水引流通道及虹膜前粘连, 各组织均未见明显炎性细胞浸润。**结论** HA-Mg 引流片植入兔眼后可有效降低眼压, 安全性较好。

**【关键词】** 青光眼; 青光眼引流装置; 青光眼外引流手术; 羟基磷灰石涂层镁基**基金项目:** 重庆市自然科学基金 (CSTB2022NSCQ-MSX0077); 重庆医科大学附属第三医院院内孵化项目 (KY19031)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230301-00071

## Efficacy and safety of HA-Mg drainage plate implantation in anterior chamber for intraocular pressure control in rabbit eyes

Zhu Xiaomin<sup>1</sup>, Luo Wangdu<sup>1</sup>, Lin Yi<sup>1</sup>, Cai Mingming<sup>1</sup>, Chen Yi<sup>2</sup>, Xie Lin<sup>1</sup>, Wang Yong<sup>2</sup>, Li Xiangji<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Ophthalmology, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China; <sup>2</sup>School of Materials Science and Engineering, National Engineering and Technology Research Center for Magnesium Alloy Materials, Chongqing 400045, China

Zhu Xiaomin and Luo Wangdu contributed equally to this article

Corresponding author: Li Xiangji, Email: lixiangji@hospital. cqmu. edu. cn

**[Abstract] Objective** To evaluate the safety and efficacy of hydroxyapatite-magnesium (HA-Mg) glaucoma drainage plate after implantation in rabbit eyes. **Methods** Twelve New Zealand white rabbits were randomly assigned to HA-Mg drainage implant group and trabeculectomy group using the paired comparison method, with 6 rabbits in each group. The right eyes of rabbits were taken as the experimental eyes, and the left eyes of rabbits were taken as a normal control group. HA-Mg drainage implant group underwent implantation of the HA-Mg drainage plate

and the trabeculectomy group underwent trabeculectomy. At 1, 3, and 5 months after surgery, the ocular condition was observed by slit-lamp examination with auxiliary lenses and the fixation of the drainage plate in the anterior chamber and subconjunctiva was measured by ultrasound biomicroscopy. At 5 months after surgery, corneal endothelial cell counts were performed with a corneal endothelial cell counter. The intraocular pressure (IOP) was continuously measured weekly for 21 weeks preoperatively and postoperatively. The flow patency of aqueous humor drainage channel was identified by the injection of trypan blue in anterior chamber. The aqueous humor drainage channels and surrounding tissues were evaluated by hematoxylin-eosin (HE) staining after HA-Mg drainage plate was completely degraded. This study was in accordance with China Animal Welfare Law and the ARVO Statement on the use of animals for ophthalmic research, and animal experiments were conducted in accordance with the Regulations on the Administration of Experimental Animals issued by the National Science Council. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (No. Kelun Pre-Examination [2021]14). **Results** No systemic or ocular side effects were observed in the experimental animals after surgery. All 6 HA-Mg drainage plates were completely degraded about 4 months postoperatively, among which 4 plates were well-fixed and 2 plates had a minimal rotation, and no plate moved into the anterior chamber. At 5 months after surgery, the number of corneal endothelial cells in the HA-Mg drainage implant group and normal control group was  $2\ 535.2 \pm 274.4$  and  $2\ 521.0 \pm 175.8$ , respectively, and there was no statistical significance between them ( $t=0.073, P=0.857$ ). There were statistically significant differences in IOP among the three groups at different time points before and after surgery ( $F_{\text{group}}=26.409, P<0.001; F_{\text{time}}=7.843, P<0.001$ ), in which the IOP in trabeculectomy group and normal control group at different time points after surgery was higher than that in HA-Mg drainage implant group, and the IOP in HA-Mg drainage implant group at different time points after surgery was lower than that before surgery (all at  $P<0.05$ ). The patency test revealed that the trypan blue could still drain from the anterior chamber to the subconjunctiva 5 months after HA-Mg drainage plate implantation. The scleral linear aqueous humor drainage channel and anterior synechia were observed after drainage plate completely degraded 6 months postoperatively, and no obvious inflammatory cell infiltration was seen. **Conclusions** After implantation of HA-Mg drainage plate in rabbit eyes, the intraocular pressure can be effectively lowered and the safety is good.

[**Key words**] Glaucoma; Glaucoma drainage device; Glaucoma external drainage surgery; Hydroxyapatite-magnesium

**Fund program:** Chongqing Natural Science Foundation (CSTB2022NSCQ-MSX0077); Hospital Incubation Program of The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (KY19031)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230301-00071

青光眼是一种以视野缺损、视神经萎缩为主的特征性视神经疾病,是全球不可逆盲的重要原因<sup>[1-2]</sup>。2010年,全世界约有6 050万原发性开角型青光眼和原发性闭角型青光眼患者;2020年,这一数字达到约7 960万;到2040年,全球青光眼患者将达到1.11亿<sup>[3]</sup>。外引流手术目前仍是治疗青光眼主要的手术方式<sup>[4]</sup>,除小梁切除术外,各类型的青光眼引流阀或引流装置在临床工作中也得到广泛应用,如Ahmed引流阀、Ex-Press引流钉、XEN引流管、Preserflo MicroShunt引流管等。然而,目前已应用于临床的青光眼引流装置均由不可降解材料制成,如硅胶、不锈钢、明胶、阳离子聚合材料等。不可降解的引流装置如同异物永远存在于Tenon囊下,所引起的炎症刺激可能是引起引流通道阻塞、引流装置瘢痕包裹的主要危险因素<sup>[5-9]</sup>。另一方面,传统青光眼外引流装置因引流管径恒定,手术早期房水引流容易过畅,因此低眼

压、浅前房等术后并发症常见<sup>[10]</sup>;而手术后期因瘢痕化等原因,房水引流量减少,眼压再次升高,易导致手术失败。本课题组在前期研究中通过体内外实验筛选出了一种羟基磷灰石涂层镁基(hydroxyapatite-magnesium, HA-Mg)材料,该材料具有较好的生物相容性,较低的毒性,并具有一定的抗瘢痕作用<sup>[11]</sup>。研究团队根据前期研究结果和HA涂层表面结构特点,设计了一款非中空管状的可生物降解青光眼引流片,引流片植入术后早期利用表面涂层间隙引流房水,中后期通过引流片不断降解扩大引流通道,以增加房水引流量。本研究拟观察HA-Mg引流片通过结膜下途径植入新西兰白兔前房内的安全性和控制眼压的有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物及分组** SPF 级 3~4 月龄新西兰白兔[许可证号:SYXK(渝)2022-0016] 12 只,体质量 1.8~2.0 kg,所有实验动物均来源于重庆医科大学实验动物中心,研究均依照中国动物福利法和关于动物用于眼科研究的 ARVO 声明进行,动物实验遵循国家科学委员会颁布的《实验动物管理条例》。12 只新西兰白兔饲养期间被安置于标准笼内(60 cm<sup>2</sup>),予以净水及标准颗粒饮食。使用配对比较法随机分组,将 12 只新西兰白兔按性别、年龄、体质量配成 6 对,以基本相同的 2 只新西兰白兔为 1 对,每对中的新西兰白兔分别编为 1 号和 2 号,其中 1 号编为 HA-Mg 引流片植入组,2 号编为小梁切除术组,每组 6 只,均取右眼进行相应操作;左眼均不行任何操作,作为正常对照组。本研究经重庆医科大学附属第三医院伦理委员会审核批准[批文号:科伦预审第(2021)14 号]。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 左氧氟沙星滴眼液[日本参天制药(中国)有限公司];妥布霉素地塞米松滴眼液(成都青山利康药业有限公司);盐酸奥布卡因滴眼液(山东博士伦福瑞达制药有限公司);锥虫蓝(北京索莱宝科技有限公司);苏木素(湖南韵邦生物医药有限公司);伊红(杭州欧实科技有限公司)。裂隙灯显微镜(苏州康捷医疗股份有限公司);前置镜(武汉安梦科技有限公司);超声生物显微镜(ultrasound biomicroscopy, UBM)(SW-3200L,天津索维电子技术有限公司);角膜内皮细胞计数仪(EM-3000,日本TOMEY 公司);Tonopen 眼压计(美国 Reichert 公司);光学显微镜(深圳市思明光学仪器有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 HA-Mg 引流片的制备** 纯镁锭在 270 ℃ 下挤压得到直径 9 mm 的镁棒,随后将镁棒机械加工为长 3.0 mm、宽 2.0 mm、厚度 0.3 mm 的矩形引流片,4 个角行倒角处理,引流片表面依次用 400#、600#、800#、1 200# 砂纸打磨、抛光。以加工后的镁合金材料引流片为基底,通过化学沉积的方式,形成 HA 涂层,行超声清洗,术前行引流片浸泡在 70% 乙醇中 10 min,蒸馏水冲洗 2 次,放置于超净工作台紫外线灯下自然风干。电子显微镜下 HA 涂层表面可见致密结晶样间隙(图 1)。

### 1.2.2 手术方法

**1.2.2.1 HA-Mg 引流片植入术** 取 6 只实验兔,采用耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠 1 ml/kg 施行麻醉。左氧氟沙星滴眼液点右眼,每 5 分钟 1 次,点 3 次,碘伏消毒,铺巾,开睑器开睑,以穹隆部为基底剪开球结膜、筋膜及 Tenon 囊,暴露巩膜,2.8 mm 隧道刀于角膜缘后 1.5 mm 处行巩膜隧道切口并进入前房,植入

HA-Mg 引流片,确保引流片一端位于前房内,一端位于 Tenon 囊下,8-0 缝线间断缝合球结膜 1~2 针,术毕,妥布霉素地塞米松滴眼液点术眼,实验动物放置于 37 ℃ 动物保温箱中苏醒,术后妥布霉素地塞米松滴眼液点术眼,每日 2 次,使用 1 周。

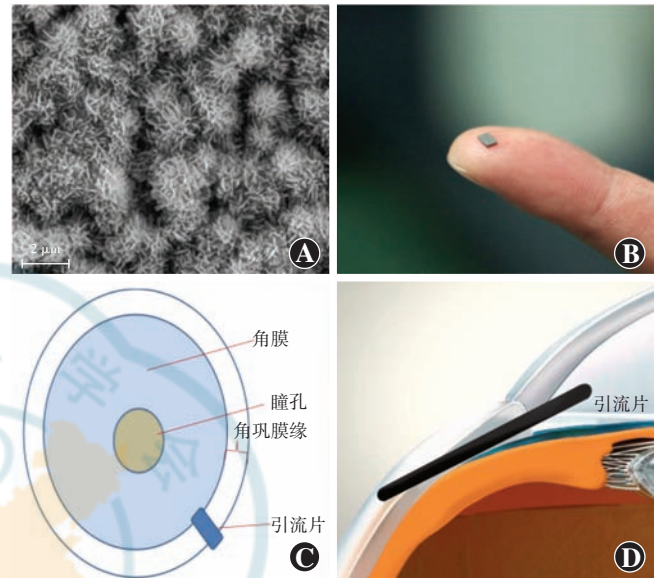


图 1 HA 涂层表面间隙及引流片植入路径 A: HA 涂层表面形态及引流间隙电子显微镜图( $\times 20\,000$ , 标尺=2  $\mu\text{m}$ ) B: HA-Mg 引流片外观 C: 植入装置于眼内俯视图 D: 植入装置于眼内侧面图

**Figure 1 Surface gap of HA coating and implantation path of drainage plates** A: Electron microscopy image of HA coating surface and interstice for drainage ( $\times 20\,000$ , scale bar = 2  $\mu\text{m}$ ) B: External appearance of HA-Mg drainage plate C: Top view of the implanted plate in the eye D: Lateral view of the implanted plate in the eye

### 1.2.2.2 小梁切除术

取 6 只实验兔,术前准备同 1.2.2.1,右眼为术眼,以穹隆部为基底剪开球结膜、筋膜及 Tenon 囊,暴露巩膜,制作 1/2 巩膜厚度、约 2.0 mm $\times$ 2.0 mm 巩膜瓣,切除约 1.0 mm $\times$ 0.5 mm 小梁组织,行虹膜根切后,虹膜恢复器复位虹膜,10-0 缝线间断缝合巩膜瓣 2 针,8-0 缝线间断缝合球结膜 1~2 针,术毕,术后处理同 1.2.2.1。

### 1.2.3 术后观察指标

**1.2.3.1 眼部一般情况** 术后 1、3、5 个月,实验兔全身麻醉后采用裂隙灯显微镜观察结膜滤过泡、角膜、前房、晶状体、前部玻璃体情况;采用前置镜观察各组实验兔视网膜、视神经情况;采用 UBM 测量各组实验兔引流片固定和位移等情况。术后 5 个月,选取 HA-Mg 引流片植入术组实验兔,全身麻醉后采用角膜内皮细胞计数仪测量双眼,即 HA-Mg 引流片植入组和正常对照组角膜内皮细胞数量。

**1.2.3.2 手术前后眼压测定** 手术开始前 1 周起每日使用 Tonopen 眼压计测量实验兔眼压。术后第 7 天

第 1 次测量术后眼压,此后每 7 天测量 1 次,持续至术后第 21 周。眼压测量方法:采用盐酸奥布卡因滴眼液点眼局部麻醉实验兔,将 Tonopen 眼压计前端垂直角膜中心进行眼压测量,每眼测量 3 次,计算平均值。

**1.2.3.3 锥虫蓝前房注入法验证房水引流通道的通畅性** 术后 1、3、5 个月,分别选取小梁切除术组和 HA-Mg 引流片植入术组实验兔各 1 只,全身麻醉后于前房内注入锥虫蓝 0.1 ml,观察 2 个组在染色剂注入后 10 min 锥虫蓝在结膜下的弥散情况,观察结膜下是否有蓝色染色剂流出,并比较染色区域大小。

**1.2.3.4 苏木精-伊红染色法观察 HA-Mg 引流片植入后组织学表现** 术后 6 个月,兔耳缘静脉注射空气 10 ml,处死 HA-Mg 引流片植入术组实验兔,完整取出眼球,固定脱水后,浸蜡包埋,刀片修去组织块周围多余石蜡,保留 2 mm 左右石蜡,修整成梯形的组织块,取手术部位两侧中间的结膜滤过泡区域,具体操作:在滤过泡手术区域两侧相应的穹窿部结膜处,使用 10-0 缝线进行标记,将脱水后的眼球矢状面朝下置于包埋盒的中央底部进行包埋。包埋后的蜡块在室温下凝固并保存。制片过程首先进行粗切,当切割到缝线标记部位时开始留下切片,每片厚度控制在 5  $\mu\text{m}$ ,经苏木精-伊红染色后在显微镜下观察并拍照。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件(美国 IBM 公司)进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示。HA-Mg 引流片植入组和正常对照组角膜内皮细胞数比较采用配对样本 *t* 检验;手术前后不同时间点眼压总体比较采用重复测量两因素方差分析,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 术后各组实验兔一般情况比较

术后观察期内,HA-Mg 引流片植入组 2 只实验兔先后死亡;其余实验兔饮食、饮水正常,二便正常,未见腹泻、呕吐、嗜睡、食欲不振等不良反应,结膜无明显充血,角膜透明,角膜后沉着物(-),前房形成,丁达尔现象(-),瞳孔圆,对光反射灵敏,晶状体透明,玻璃体透明,眼底未见明显异常。

### 2.2 术后 HA-Mg 引流片植入组植入材料降解及引流片位移情况

UBM 检查显示,术后 1 个月时 HA-Mg 引流片明显(图 2)。所植入 6 枚 HA-Mg 引流片均于术后约 4 个月时完全生物降解、吸收,其中 4 枚引流片位置固定良好;2 枚于术后 3 个月时可见少量旋转移位,引流片两端仍位于前房与结膜下,未见引流片落入前房。

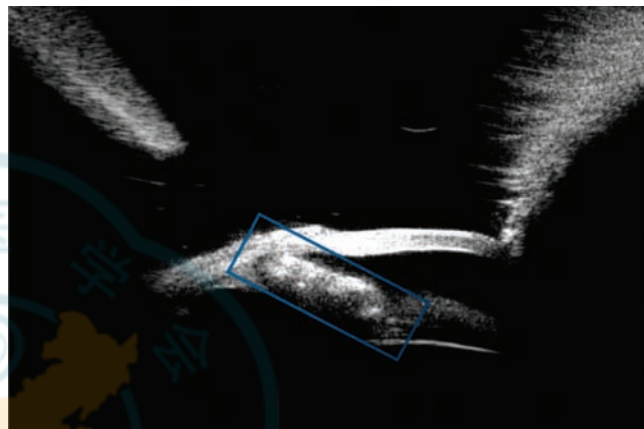


图 2 术后 1 个月 HA-Mg 引流片 UBM 图像 术后 1 个月 UBM 检查显示引流片明显,蓝色矩形示引流片

**Figure 2 UBM image of HA-Mg drainage plate 1 month postoperatively** Drainage plate was clearly seen in 1-month postoperative UBM images, and the blue rectangle showed the drainage plate

### 2.3 术后 5 个月 HA-Mg 引流片植入组与正常对照组角膜内皮细胞计数比较

术后 5 个月,HA-Mg 引流片植入组角膜内皮细胞密度及形态与正常对照组相仿(图 3)。HA-Mg 引流片植入组和正常对照组角膜内皮细胞数量分别为(2 535.2 $\pm$ 274.4)和(2 521.0 $\pm$ 175.8)个,差异无统计学意义( $t=0.073, P=0.857$ )。

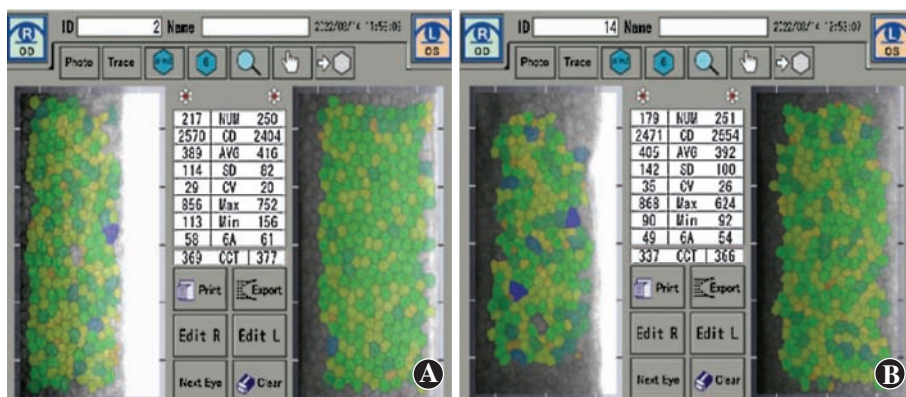


图 3 术后 5 个月各组实验兔角膜内皮细胞密度及形态 A:正常对照组 B:HA-Mg 引流片植入组  
**Figure 3 Density and morphology of corneal endothelial cell in rabbits in two groups 5 months postoperatively** A:Normal control group B:HA-Mg drainage implant group

### 2.4 手术前后不同时间点各组眼压比较

术前各组实验兔基线眼压波动于 12~15 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 双眼眼压差值均 <5 mmHg。术后前 5 周 HA-Mg 引流片植入组和小梁切除术组眼压值均低于正常对照组, 第 6 周起小梁切除术组眼压基本回升到正常对照组水平。HA-Mg 引流片植入组术后眼压水平低于小梁切除术组及正常对照组, 术后 15~16 周起眼压进一步降低(图 4)。手术前后不同时间点各组眼压总体比较, 差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 26.409, P < 0.001; F_{\text{时间}} = 7.843, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 8.284, P < 0.001$ ), 其中小梁切除术组和正常对照组术后不同时间点眼压均高于 HA-Mg 引流片植入组, HA-Mg 引流片植入组术后不同时间点眼压均低于术前, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )(表 1)。

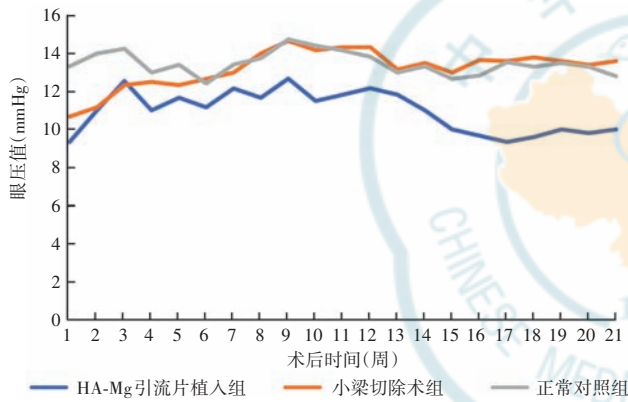


图 4 术后不同时间点各组兔眼眼压变化情况 HA-Mg: 羟基磷灰石涂层镁基 1 mmHg=0.133 kPa  
 Figure 4 Change of intraocular pressure in rabbits in different groups at different time points after surgery HA-Mg: hydroxyapatite-magnesium 1 mmHg=0.133 kPa

### 2.5 HA-Mg 引流片植入组与小梁切除术组房水引流通道通畅性比较

HA-Mg 引流片术中外观与巩膜隧道见图 5。小梁切除术后 1、3、5 个月, 前房内注入锥虫蓝后均未见染色剂被引流到结膜下。HA-Mg 引流片植入组术后 1 个月时可见引流片两端分别位于前房内和结膜下, 前房内注入锥虫蓝后, 可见蓝色染色剂被引流到结膜下; 术后 5 个月时, HA-Mg 引流片已经完全降解、吸收, 前房内注入锥虫蓝后, 结膜滤过泡下仍可见蓝色染色剂(图 6)。

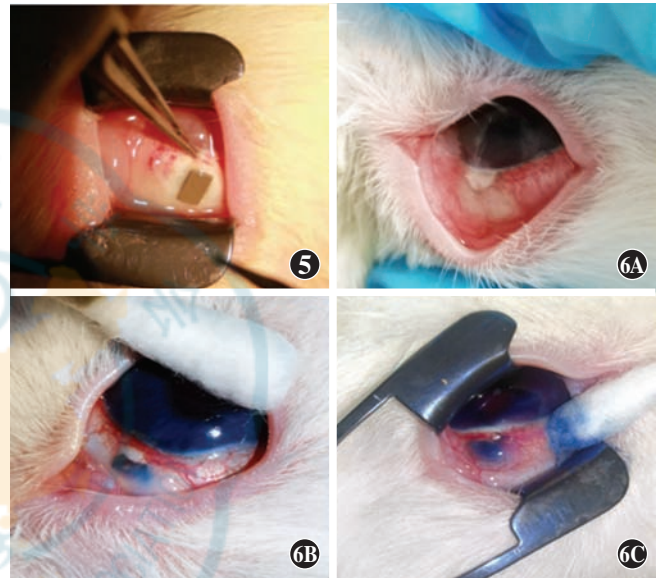


图 5 HA-Mg 引流片植入术中兔眼引流片和巩膜隧道外观 图 6 HA-Mg 引流片植入组和小梁切除术组术后兔眼染色剂引流情况 A: 小梁切除术后 1 个月 B: HA-Mg 引流片植入术后 1 个月 C: HA-Mg 引流片植入术后 5 个月  
 Figure 5 Intraoperative appearance of HA-Mg drainage plate and scleral tunnel in rabbits Figure 6 Postoperative staining drainage in rabbits in HA-Mg and trabeculectomy groups A: One month after trabeculectomy B: One month after HA-Mg drainage plate implantation C: Five months after HA-Mg drainage plate implantation

### 2.6 HA-Mg 引流片植入组引流通路与周围组织情况

术后 6 个月, HA-Mg 引流片已完全降解, 线性房水引流通路存在, 滤过泡隆起、有疏松伴微囊泡样组织形成, 可见虹膜前粘连, 各组织均未见明显炎性细胞浸润(图 7)。

表 1 各组兔眼手术前后不同时间点眼压比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)  
 Table 1 Comparison of intraocular pressure in rabbits at different time points before and after surgery among three groups ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	眼数	手术前后不同时间点眼压				
		术前	术后 1 周	术后 4 周	术后 12 周	术后 20 周
HA-Mg 引流片植入组	6	12.62±1.32	9.33±1.92 <sup>a</sup>	11.00±0.79 <sup>a</sup>	12.17±0.18 <sup>a</sup>	9.80±0.45 <sup>a</sup>
小梁切除术组	6	12.83±1.41	10.67±2.21 <sup>ab</sup>	12.50±0.35 <sup>ab</sup>	14.33±0.63 <sup>ab</sup>	13.40±0.28 <sup>ab</sup>
正常对照组	12	12.17±1.78	13.33±1.42 <sup>abc</sup>	13.00±1.02 <sup>abc</sup>	13.83±0.61 <sup>abc</sup>	13.30±0.33 <sup>abc</sup>

注:  $F_{\text{组别}} = 26.409, P < 0.001; F_{\text{时间}} = 7.843, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 8.284, P < 0.001$ 。与术前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 HA-Mg 引流片植入组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与小梁切除术组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$  (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) HA-Mg: 羟基磷灰石涂层镁基 1 mmHg=0.133 kPa  
 Note:  $F_{\text{group}} = 26.409, P < 0.001; F_{\text{time}} = 7.843, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 8.284, P < 0.001$ . Compared with pre-operation, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; compared with HA-Mg drainage implant group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; compared with trabeculectomy group, <sup>c</sup> $P < 0.05$  (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) HA-Mg: hydroxyapatite-magnesium 1 mmHg=0.133 kPa

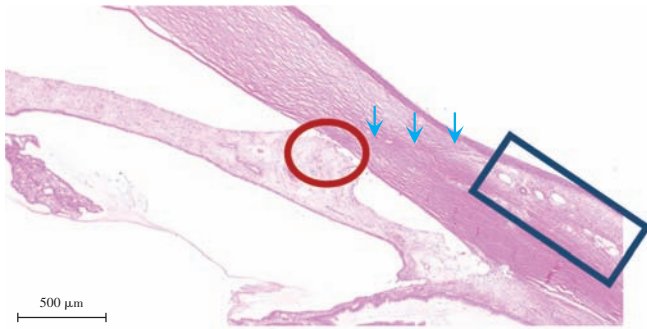


图 7 HA-Mg 引流片植入组兔眼引流通道组织学表现 (HE ×40, 标尺 = 500 μm) 蓝色箭头示引流通道; 红色圆圈示虹膜前粘连; 蓝色矩形示隆起、微囊样滤过泡

Figure 7 Histological evaluation of drainage pathway after HA-Mg drainage plate implantation in rabbits (HE ×40, scale bar = 500 μm)

Blue arrows showed drainage pathway. Red circle showed anterior synechia. Blue rectangle showed protuberances and microcystic filtering blebs

### 3 讨论

术后房水引流通道阻塞或瘢痕愈合、引流装置瘢痕包裹是影响青光眼引流装置植入手术成功率的主要危险因素,而永存的青光眼引流装置引起的长期异物、炎症刺激可能是诱导瘢痕包裹的原因之一<sup>[12-14]</sup>。传统青光眼引流管或引流钉的一端长期位于前房中,存在与角膜内皮持续摩擦造成内皮细胞损害、角膜失代偿的风险,部分患者需要将引流装置取出,甚至需要进行角膜内皮移植手术<sup>[15-17]</sup>。如 CyPass 微创青光眼支架,由于其聚酰胺材料瘢痕愈合反应强烈,易被纤维包裹,导致支架在植入早期失效,术后 5 年时角膜内皮细胞损失增加<sup>[18-19]</sup>,因此,该产品于 2018 年 8 月宣布全球召回。

镁基材料与其他传统医用植入材料相比,除了具有良好的生物相容性外,还具有在生理环境中降解的特点,且降解产物不产生毒性作用及其他不良反应。鉴于镁基材料良好的生物相容性,在 20 世纪中期,就开始有眼科医生尝试将纯镁材料用于青光眼治疗<sup>[20-21]</sup>,但因材料在眼内降解速度过快且不均匀、以及降解过程中大量氢气的析出释放,限制了其进一步应用。目前,随着表面改性技术的逐渐发展成熟,镁基材料腐蚀过快的问题在很大程度上得到了解决。羟基磷灰石与人体硬组织的矿物成分相似度极高,其生物相容性优异,目前在眼部的创伤修复和美容整形方面得到了广泛应用<sup>[22-23]</sup>。研究表明,羟基磷灰石在人工角膜材料方面也有着良好的应用前景<sup>[24]</sup>。本研究观察 HA-Mg 引流片通过结膜下途径植入新西兰白兔前房内的安全性和控制眼压的有效性,以期 HA-Mg 引流片的应用提供实验基础。

在 HA-Mg 引流片安全性验证方面,本研究中实验兔术后早期饮食、饮水、二便均正常,未见腹泻、呕吐、嗜睡、食欲不振等不良反应,屈光间质透明、视网膜、视盘红润,未见全身及眼部并发症。另外,本研究中 HA 涂层表面存在晶体样结构,具有一定摩擦力,加之 2 mm 左右的巩膜隧道限位,预计可以良好地固定引流片,因此本引流片未设计及增加限位或固定装置。本实验结果显示,所植入 6 枚 HA-Mg 引流片中 4 枚引流片位置固定良好,2 枚引流片在术后 3 个月检查时出现少量旋转移位,但引流片两端仍位于前房与结膜下,考虑与 2.8 mm 隧道刀行巩膜隧道切口后,部分引流片植入遇到困难,轻微水平扩大切口有关,未见引流片落入前房者,引流片固定性能尚可,但仍需在后期研究中进一步改良。青光眼引流装置植入后角膜内皮细胞减少或丢失是抗青光眼手术严重的并发症,目前研究发现,术后角膜内皮细胞减少的主要原因可能与角膜内皮细胞和前房内引流装置持续摩擦有关<sup>[12]</sup>。本引流片由可降解材料制造,不存在与角膜内皮细胞长期摩擦的风险,但其材料降解本身及降解产物是否会对角膜内皮细胞造成影响仍不完全清楚。本研究结果显示,所有 HA-Mg 引流片均在术后约 4 个月时完全降解吸收,术后 5 个月 HA-Mg 引流片植入组与正常对照组角膜内皮细胞形态无明显差异,2 个组角膜内皮细胞数比较差异无统计学意义。以上研究结果提示,HA-Mg 引流片植入新西兰白兔眼后具有较好的生物安全性,于前房内固定良好,材料于眼内降解不会引起角膜内皮细胞损害。

在有效性方面,传统青光眼外引流手术后早期眼压较低,低眼压性并发症常见,而后期因为瘢痕化等原因,房水引流量逐渐减少,难以形成功能滤过泡,易导致手术失败。本研究考虑设计一种引流装置,术后早期房水引流量较少,眼压降幅较低,而后期房水引流量增加,更多的房水被引流到结膜下,以期同时提高手术的安全性和有效性。本研究结果发现,在术前后 5 周,HA-Mg 引流片植入组与小梁切除术组眼压均低于正常对照组,而 5 周以后小梁切除术组眼压基本回升到正常对照组水平,说明在术中未使用抗代谢药物且术后未予眼球按摩的情况下,新西兰白兔小梁切除术后约 5 周时房水滤过通道可能已基本愈合;HA-Mg 引流片植入组术后眼压水平低于小梁切除术组及正常对照组,且于术后 15~16 周时观察到眼压进一步降低,推测随着引流片的不断降解,房水引流通道可能逐渐扩大,并且未发生粘连愈合,房水引流量存在增加的趋势。另一方面,本研究通过引流通道通畅性实验发现,

小梁切除术后 1 个月即无法将前房内的染色剂滤过到结膜下,而 HA-Mg 引流片在植入术后 5 个月,引流片已完全降解的情况下,蓝色染色剂仍可引流到结膜下,引流通道通畅性实验结果与眼压控制情况基本一致。术后 6 个月,HA-Mg 引流片完全降解后,房水引流通道仍然可见,滤过泡隆起、有微囊泡样组织形成,虹膜前粘连也进一步证明,在引流片完全降解后房水引流通道形成且保持通畅,故形成负压引起虹膜前粘连。

综上所述,本研究结果显示 HA-Mg 引流片植入新西兰白兔眼内未见全身及眼内异常或不良反应,不会造成角膜内皮细胞的损害,与小梁切除术相比可较长时间地降低新西兰白兔眼压,引流片完全降解后,引流通道形成且保持通畅,研究结果为 HA-Mg 引流片在青光眼治疗中的应用提供了实验基础。但本研究存在一定不足:首先,本研究样本量较小,在术后 4 个月余及术后 5 个月余 HA-Mg 引流片植入组 2 只实验兔先后死亡,虽经分析后认为与引流片植入无因果关系,但仍可能对实验结果造成一定影响;其次,本研究观察时间较短,引流片降解后房水引流通道得以良好构建及维持的潜在原因与机制尚未完全清楚,无法良好预测引流片完全降解后房水引流通道的长期有效性,需要进一步研究其机制并证实其长期有效性;最后,本研究青光眼引流片设计尚不完善,2 枚引流片植入后出现少量旋转移位、引流片降解后出现虹膜前粘连,提示我们需要在接下来的实验和应用研究中针对装置外观或不同房水引流途径行进一步设计、研究与持续改进。青光眼手术方式和引流装置的改良从未停止,临床眼科医师也希望能够针对不同类型的青光眼,有更多的方法予以个性化治疗,相信在不久的将来,会有更多不同方法、不同类型、不同引流途径、不同材料、更为安全有效的新型青光眼手术方式和引流装置问世,为广大青光眼患者带来福音。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 朱小敏:设计实验、实施研究、文章撰写;罗王杜:实施研究、数据收集、文章修改;林怡:实验数据分析与统计;蔡明铭:实施研究;陈毅:引流片制造;谢琳:参与实验设计、实验指导与监督;王勇:材料与实验设计;李翔翼:实验设计与实施、引流片设计、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

## 参考文献

- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90 (3) : 262-267. DOI:10.1136/bjo.2005.081224.
- Dada T, Midha N, Shah P, et al. Innovations in glaucoma surgery from Dr. Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences [J]. Indian J Ophthalmol, 2017, 65 (2) : 103-108. DOI:10.4103/ijo.IJO\_865\_16.
- Singh AP. Medicinal leech therapy (hirudotherapy): a brief overview [J]. Complement Ther Clin Pract, 2010, 16 (4) : 213-215. DOI: 10.1016/j.ctcp.2009.11.005.
- 林明楷, 葛坚. 如何使小梁切除术后眼压更可控 [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56 (1) : 13-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2020.01.005.
- Lin MK, Ge J. How to make the intraocular pressure after glaucoma filtering surgery more controllable [J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56 (1) : 13-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2020.01.005.
- Cipriano AF, Sallee A, Tayoba M, et al. Cytocompatibility and early inflammatory response of human endothelial cells in direct culture with Mg-Zn-Sr alloys [J]. Acta Biomater, 2017, 48 : 499-520. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.10.020.
- Krämer M, Schilling M, Eifler R, et al. Corrosion behavior, biocompatibility and biomechanical stability of a prototype magnesium-based biodegradable intramedullary nailing system [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2016, 59 : 129-135. DOI: 10.1016/j.msec.2015.10.006.
- Hänzi AC, Gerber I, Schinhammer M, et al. On the *in vitro* and *in vivo* degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys [J]. Acta Biomater, 2010, 6 (5) : 1824-1833. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.008.
- Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1997, 8 (3) : 171-179. DOI:10.1016/s1359-6101(97)00010-5.
- Yu DY, Morgan WH, Sun X, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery [J]. Prog Retin Eye Res, 2009, 28 (5) : 303-328. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.004.
- Patil TS, Mani B, Balekudaru S, et al. Effect of immediate shallow anterior chamber after Ahmed glaucoma valve implantation on intermediate-term intraocular pressure control [J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70 (8) : 2915-2921. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_3071\_21.
- Li X, Filek R, Zhu X, et al. Bio-modulation of scarring glaucoma filtration surgery using a novel application of coated magnesium [J]. J Magnes Alloy, 2021, 9 (3) : 883-894.
- Germanova VN, Karlova EV, Zolotarev AV. Medicated prevention of scarring after glaucoma surgery [J]. Vestn Oftalmol, 2020, 136 (4) : 130-137. DOI:10.17116/oftalma2020136041130.
- de Oliveira CM, Ferreira J. Overview of cicatricial modulators in glaucoma fistulizing surgery [J]. Int Ophthalmol, 2020, 40 (10) : 2789-2796. DOI: 10.1007/s10792-020-01454-w.
- Dong A, Han L, Shao Z, et al. Glaucoma drainage device coated with mitomycin C loaded opal shale microparticles to inhibit bleb fibrosis [J/OL]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11 (10) : 10244-10253 [2023-12-06]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689341/. DOI: 10.1021/acsami.8b18551.
- Yadav KS, Sharma S. Implantable drainage devices in glaucoma: quo vadis? [J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 133 : 1-7. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.03.007.
- Chey JH, Lee CK. Effect of guided Ahmed glaucoma valve implantation on corneal endothelial cells: a 2-year comparative study [J/OL]. PLoS One, 2023, 18 (2) : e0278340 [2023-12-06]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9928107/. DOI: 10.1371/journal.pone.0278340.
- Kim JY, Lee JS, Lee T, et al. Corneal endothelial cell changes and surgical results after Ahmed glaucoma valve implantation: ciliary sulcus versus anterior chamber tube placement [J/OL]. Sci Rep, 2021, 11 (1) : 12986 [2023-12-06]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217260/. DOI: 10.1038/s41598-021-92420-8.
- Lass JH, Benetz BA, He J, et al. Corneal endothelial cell loss and morphometric changes 5 years after phacoemulsification with or without CyPass micro-stent [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 208 : 211-218. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.07.016.
- Lee R, Bouremel Y, Eames I, et al. Translating minimally invasive glaucoma surgery devices [J]. Clin Transl Sci, 2020, 13 (1) : 14-25. DOI: 10.1111/cts.12660.
- Kumar V, Frolov MA, Dushina GN, et al. Reverse meridional cyclodialysis ab interno with implantation of a metallic implant in patients with glaucoma of different etiology [J]. Vestn Oftalmol, 2019, 135 (3) : 10-19. DOI: 10.17116/oftalma201913503110.
- Eusebio J. Modifications of cyclodialysis and the implantation of metallic magnesium in the eye in the treatment of glaucoma [J]. J Philipp Med Assoc, 1947, 23 (9) : 393-397.
- Watanabe A, Yamanaka Y, Rajak SN, et al. Assessment of a consecutive series of orbital floor fracture repairs with the hess area ratio and the use of unsintered hydroxyapatite particles/poly l-lactide composite sheets for orbital fracture reconstruction [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2021, 79 (2) : 420-428. DOI: 10.1016/j.joms.2020.09.019.

- [23] Shields CL, Uysal Y, Marr BP, et al. Experience with the polymer-coated hydroxyapatite implant after enucleation in 126 patients [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114 (2) : 367-373. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.08.030.
- [24] 杜倩, 杜琛, 金贵玉, 等. 改良纳米羟基磷灰石/聚乙烯醇多孔复合水凝胶人工角膜材料的生物相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(22) : 3541-3546. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.22.017.
- Du Q, Du C, Jin GY, et al. Biocompatibility of modified nano-

hydroxyapatite/polyvinyl alcohol porous composite hydrogel as an artificial corneal material [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2017, 21(22) : 3541-3546. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.22.017.

(收稿日期: 2023-12-10 修回日期: 2024-05-09)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

# 神经元核内包涵体病相关神经营养性角膜炎 1 例

梁煜梅<sup>1</sup> 蒋莉<sup>1</sup> 崔凌<sup>1</sup> 陈琦<sup>1</sup> 周礼圆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广西壮族自治区人民医院眼科 广西眼健康重点实验室 广西壮族自治区卫生健康委员会眼部与相关全身疾病人工智能筛查技术重点实验室 广西医学科学院眼科疾病医学研究所, 南宁 530000; <sup>2</sup>广西壮族自治区人民医院神经内科, 南宁 530000

通信作者: 周礼圆, Email: lyzhou999@163.com

基金项目: 广西眼科疾病临床医学研究中心(桂科 AD19245193); 广西自然科学基金(2022GXNSFAA035495, 2020GXNSFBA159015); 广西医疗卫生适宜技术开发及应用项目(S2020074); 广西科技基地和人才专项(桂科 AD20297030)

### Neurotrophic keratitis associated with neuronal intranuclear inclusion disease: a case report

Liang Yumei<sup>1</sup>, Jiang Li<sup>1</sup>, Cui Ling<sup>1</sup>, Chen Qi<sup>1</sup>, Zhou Liyuan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region & Guangxi Key Laboratory of Eye Health & Guangxi Health Commission Key Laboratory of Ophthalmology and Related Systemic Diseases Artificial Intelligence Screening Technology & Institute of Ophthalmic Diseases, Guangxi Academy of Medical Sciences, Nanning 530000, China;

<sup>2</sup>Department of Neurology, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China

Corresponding author: Zhou Liyuan, Email: lyzhou999@163.com

Fund program: Guangxi Clinical Ophthalmic Research Center (Guike AD19245193); Natural Science Foundation of Guangxi Province (2022GXNSFAA035495, 2020GXNSFBA159015); Guangxi Medical Health Appropriate Technology Development and Application Project (S2020074); Guangxi Science and Technology Base and Talent Project (Guike AD20297030)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230111-00014

患者男, 53 岁, 因双眼视物模糊多年于 2022 年 7 月 11 日至广西壮族自治区人民医院眼科就诊, 无眼痛、畏光、流泪等。视力右眼数指/30 cm, 左眼 0.05, 矫正无助。在裂隙灯显微镜下检查可见双眼结膜混合充血(图 1A, B), 角膜上皮粗糙, 荧光素钠染色(+), 睑裂区角膜上皮水肿、缺损, 睑裂上下方角膜较透明, 右眼睑裂区颞侧角膜新生血管生成(图 1C), 双眼瞳孔小, 直径约 1 mm, 眼底窥不清。瞬目次数少, 平均 1 次/3 min, 角膜反射基本消失。角膜活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)检查提示, 角膜基底膜层未见神经纤维走行; 基质层细胞激活、水肿、边界不清(图 2)。既往患者因反复发热、头痛、智力下降、言语不清、四肢无力、震颤等神经系统症状于神经内科就诊, 经基因检测提示 *NOTCH2NLC* 基因 5'UTR 区域 GGC 异常重复扩增, 皮肤活检提示皮下脂肪间质组织中成纤维细胞可见嗜酸性核内包涵体(图 3), 诊断为神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID), 结合患者双眼同时发病、明显瞬目减少, 最终诊断为双眼 NIID 相关神经营养性角膜炎。

讨论: NIID 是一种罕见的遗传性疾病, 其特征是在中枢和周围神经系统以及多个其他器官中存在核内包涵体<sup>[1]</sup>。Sone 等<sup>[2]</sup>在 2011 年发现了 NIID 患者的皮肤组织中存在嗜酸性核内包涵体, 并在 2016 年制定了 NIID 的相关诊疗流程, 诊断本病的主要

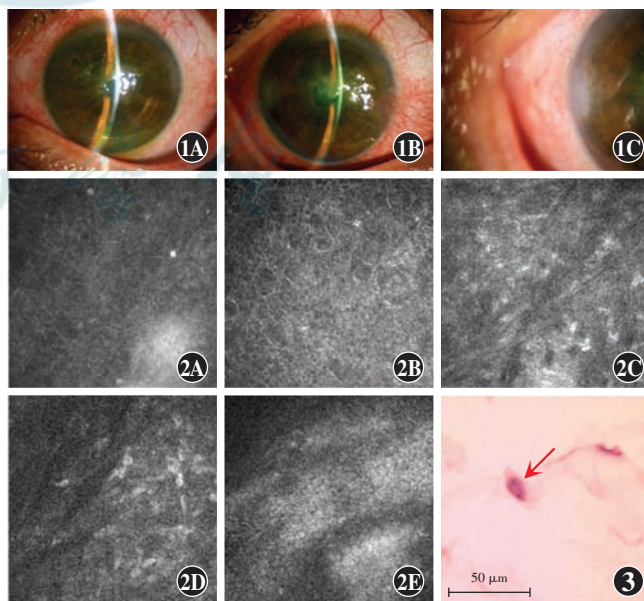


图 1 患者双眼前节裂隙灯显微镜照相 A: 右眼 B: 左眼 C: 角膜后新生血管 图 2 患者角膜 IVCM 检查 A: 角膜基底细胞层 B: 角膜前弹力层 C: 角膜前基质层 D: 角膜后基质层 E: 角膜内皮细胞层 图 3 患者皮下脂肪组织病理活检(HE × 400, 标尺 = 50 μm) 皮下脂肪间质组织中成纤维细胞可见嗜酸性核内包涵体(箭头)