

# 折叠式人工玻璃体

薛超 王雁

**【摘要】** 折叠式人工玻璃体是模拟玻璃体皮层的一种新型玻璃体替代物,由球囊、引流管和引流阀组成。球囊的基本材料是聚硅氧烷弹性体,球囊内可充填生理盐水、硅油或水凝胶。一些研究评价了其在玻璃体手术中使用的有效性及其安全性,且其有望成为一种药物缓释系统。但对其组成材料有待进一步改进,长期应用的效果有待进一步观察。(国际眼科纵览, 2018, 42: 111-114)

**【关键词】** 玻璃体替代物;玻璃体手术;折叠式人工玻璃体

**Foldable capsular vitreous body** XUE Chao, WANG Yan. Tianjin Institute of Ophthalmology, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China

Corresponding author: WANG Yan, Email: wangyan7143@vip.sina.com

**【Abstract】** Foldable artificial vitreous is a new vitreous substitute for simulating vitreous cortex. It consists of a capsular bag, a drainage tube and a drainage valve. The basic material of capsular bag is polysiloxane elastomer, which can be filled with normal saline, silicone oil or hydrogel. Some studies have evaluated its effectiveness and safety in vitrectomy, and it is expected to become a drug delivery system. However, the composition of its material needs further improvement, and the effect of long-term application needs further observation. (Int Rev Ophthalmol, 2018, 42: 111-114)

**【Key words】** vitreous substitutes; vitreous surgery; foldable capsular vitreous body

玻璃体手术主要应用于玻璃体视网膜疾病和眼外伤后,在病变状态下,玻璃体不仅不能维持其正常的生理功能,还可能因胶原纤维凝聚机化、增殖牵拉视网膜引起视网膜裂孔、视网膜脱离、增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)等,引起视力下降甚至丧失<sup>[1-2]</sup>。玻璃体手术切除病变的玻璃体后,需要以玻璃体替代物填充玻璃体腔来支撑视网膜,以防止视网膜脱离。但由于玻璃体特性的复杂,使得其替代物的研制较为困难,至今仍无理想的玻璃体替代物。玻璃体替代物的制约限制了玻璃体手术的进一步发展,增加了术后的并发症,因此需要寻找更为理想的玻璃体替代物<sup>[4]</sup>。

日前,国家食品药品监督管理局批准了折叠式人工玻璃体球囊的注册。该产品是我国独立研制的创新医疗器械产品,属于国际首创。作为一种新型的玻璃体替代物,该产品首次提出人工玻璃体的概念,模拟人自然玻璃体腔形状设计固体的折叠式人

工玻璃体球囊,能够长期稳定地顶压视网膜。本文总结目前常见的玻璃体替代物的临床应用及局限性,以及尚处于实验研究阶段中的玻璃体替代物的研究进展,重点介绍折叠式人工玻璃体的临床应用及研究进展。

## 一、玻璃体的特性及功能

人自然玻璃体为无色透明的胶体,约占球内空间的 4/5,成人玻璃体体积约为 4.5 ml。玻璃体由 98% 的水和 2% 的胶原和透明质酸组成。胶原纤维呈三维结构排列形成网架,其上附着透明质酸黏多糖,后者能结合大量水分子,从而使玻璃体呈凝胶状<sup>[5]</sup>。玻璃体与视网膜相接触的边界由一层复合膜组成的界面,该复合膜主要由视网膜内界膜和一层致密的胶原纤维组成<sup>[6]</sup>。玻璃体内偶见少量的玻璃体细胞和成纤维细胞,仅见于玻璃体皮质部。

玻璃体是眼屈光介质的组成部分,具有三大物理特性,即黏弹性、渗透性和透明性,对光线的散射极少,并对晶状体、视网膜等周围组织有支持、减震和营养作用。玻璃体的代谢较为缓慢,不能再生<sup>[5]</sup>。

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-5803.2018.02.009

作者单位:300020 天津市眼科医院 天津市眼科研究所

通信作者:王雁,Email:wangyan7143@vip.sina.com

## 二、现有玻璃体替代物

### (一) 气体

目前应用于临床中的气体填充物主要有:空气、六氟化硫(sulfur hexafluoride, SF<sub>6</sub>)、全氟丙烷(perfluoropropane, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>)。气体在眼内的耐受性较好,注入操作简单,无需二次取出,首选于单纯视网膜脱离的短期填充。但玻璃体切除术后使用气体填充物需特殊体位,气体吸收较快使得顶压时间短,由于气体折射率低,光线几乎为全反射,不便医生术后对眼底的观察,并可能引起术后高眼压甚至视网膜中央动脉阻塞、继发性白内障、角膜损伤等并发症。这些限制了气体作为玻璃体替代物在临床的应用<sup>[7-8]</sup>。

### (二) 液体

目前临床上常用的液体玻璃体替代物主要包括:硅油、重硅油及全氟化碳液体。硅油是目前临床最常使用的长期玻璃体替代物,对视网膜有良好的顶压作用,可有效促进视网膜复位,适用于复杂视网膜疾病。但其长期填充眼内会发生乳化,从而引起继发性白内障、继发性青光眼、角膜带状变性、硅油相关视网膜病变等,且其术后需要特殊体位,需二次手术取出<sup>[9-10]</sup>。重硅油是由硅油与半氟化烷烃(semi-fluorinated alkane, SFA)聚合而成的一种新型玻璃体填充物,其密度大于水,可有效顶压下方及后极部视网膜,但也存在与硅油相似的缺点<sup>[11-12]</sup>。全氟化碳液体是人工合成的含氟化合物,临床上仅作为内眼手术中临时填充,辅助展开及固定视网膜,是玻璃体视网膜手术的辅助工具,术后需将其取出,不适合用作玻璃体替代物<sup>[13-14]</sup>。

## 三、研究中的玻璃体替代物

当前仍处于研究阶段的玻璃体替代物有天然高分子凝胶、半合成高分子凝胶及合成水凝胶。天然及半合成高分子凝胶虽具有较好的生物相容性,但其降解快、对视网膜顶压不能够持久,不适合用作长期玻璃体替代物<sup>[15-17]</sup>。合成水凝胶目前研究较多的主要有聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)水凝胶、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)水凝胶、聚丙烯酰胺(polyacrylamide, PAA)水凝胶、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)水凝胶,合成水凝胶尽管力学性能良好且稳定,但生物相容性较差,可能引起玻璃体内的炎性反应,引起巨噬细胞吞噬作用<sup>[18-19]</sup>。另外,新型智能水凝胶是目前研究的热点,其能够对外界特定刺激(如 pH 值、温度、压力、光、电磁场等)作出不同的应答,自我组装形成需要

的生物活性<sup>[20,21]</sup>。但智能水凝胶仍处于试验初期阶段,还需要进一步的深入的研究。

## 四、折叠式人工玻璃体

人眼玻璃体与眼内组织并非直接接触,其间有一层由视网膜内界膜和一层致密的胶原纤维组成的复合膜,折叠式人工玻璃体(foldable capsular vitreous body, FCVB)即是模拟玻璃体皮层的一种新型的玻璃体替代物。FCVB 由球囊、引流管和引流阀组成,球囊是厚约 0.01 mm 弹性薄膜,其内可填充生理盐水、硅油或水凝胶,通过直径 1 mm 的引流管与引流阀连接。与其他玻璃体替代物直接注入玻璃体腔相比,FCVB 避免了填充剂与眼内组织的直接接触,相对延长了在眼内的存留时间,减少了玻璃体替代物引起的相关并发症<sup>[22]</sup>。

### (一) 材料特性

该人工玻璃体材料使用改性聚硅氧烷弹性体作为制备薄膜囊袋的基本材料。该材料弹性形变大,拉伸性能好,有良好的物理机械性能,硬度比较低,邵氏硬度为 37.8 度,拉伸强度大于 7.28 MPa。伸长率高达 1200% 以上,撕裂强度为 47.14 N/mm,具有很高的伸长率,应变性能很好。材料的透光率为 92%,而雾度为 5.74%,光谱透射率为 97%,说明该材料属于高透明材料,可以满足人工玻璃体必须透明的要求,该人工玻璃体能够承受光凝疗法时所用 1500 mW、0.2 s、532 nm 的激光<sup>[23-24]</sup>。

生物学评价试验中,如皮内刺激试验、热源试验、全身急性毒性试验均呈阴性反应,说明材料无明显毒性,材料中不存在潜在致敏性物质,所含热原含量符合生物体的要求<sup>[23]</sup>。生物相容性实验显示在 6 个月的观察周期内,角膜、睫状体、视网膜无结构异常或细胞凋亡<sup>[24]</sup>。Chen 等<sup>[25]</sup>在兔眼上进行了病理学,苏木精和伊红染色,以及末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记染色分析的研究,结果显示 FCVB 具有良好的生物相容性。

### (二) 动物实验及临床评估

Gao 等<sup>[26]</sup>研究发现 Gullstrand-Emsley 模型眼可简捷而准确地预测玻璃体切除术后 FCVB + 平衡盐溶液植入前后的屈光变化,FCVB 内注入平衡盐液屈光改变不大。Yang 等<sup>[27]</sup>在玻璃体切除术后,分别将硅油、FCVB + 硅油注入兔眼对比,持续观察 180 天,未发现视网膜血管明显的形态学异常,两组缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF) 无明显差异。此研究提示玻璃体切除术后使用 FCVB + 硅油填充物在半年内不会造成视网膜血管病变或视网膜缺氧。

兔眼切除玻璃体后在玻璃体腔内注入 FCVB + PVA 水凝胶, 保留 180 天后发现 FCVB 内部的 3% PVA 水凝胶仍保持透明并显示出良好的黏弹性, 而没有发生生物降解, 并显示出良好的生物相容性和视网膜支撑功能<sup>[28]</sup>。Chen 等<sup>[25]</sup>在兔眼玻璃体切除后注入 FCVB + PEG, 临床评估显示除了白内障发生率较高, 其他眼前节、眼底及眼压较术前均无明显异常。

Wang 等<sup>[29]</sup>对比了兔眼行玻璃体切除术后玻璃体腔分别填充硅油、FCVB + 生理盐水、FCVB + 硅油, 持续观察半年, 结果显示: 在 180 天植入期间, 三组均未观察到明显的角膜病变和眼内炎症, 并且三组中的眼压和角膜内皮数量保持稳定。注射生理盐水或硅油的 FCVB 平稳地支撑视网膜。组织学检查显示 FCVB 植入眼的角膜、睫状体或视网膜未见明显异常。

Lin 等<sup>[30]</sup>对 FCVB 的有效性和安全性进行了研究, 发现 FCVB 可以通过 3 mm 的切口较容易地植入玻璃体腔, 同时可以通过 2 mm 的巩膜切口方便地取出。在 11 例严重视网膜脱离患者玻璃体切除术后植入 FCVB + 平衡盐溶液, 随访 3 个月, 眼底检查、B 超和 OCT 显示 FCVB 在玻璃体腔内分布均匀, 均匀支撑视网膜; FCVB 治疗眼的眼压和视力与术前相比并无显著差异; UBM 显示 FCVB 能够与睫状体相匹配但没有压迫; 实验室检查显示平衡盐溶液中无明显炎性细胞, 光谱透射率没有下降, 并且在植入 3 个月后 FCVB 的微孔无阻塞。另一项临床研究中 3 例严重视网膜脱离的病例在玻璃体切除后注入 FCVB + 硅油, 随访观察 3 年, 发现视网膜全部复位, 眼压稳定, 视力有轻微提高, OCT 检查未见明显异常, 随访其间, 未见角膜病变、继发青光眼、硅油泄露、硅油乳化和其他明显并发症<sup>[31]</sup>。

### (三) 作为药物缓释系统

由于血-眼屏障的存在, 眼科全身用药和局部用药对玻璃体视网膜疾病效果较差。对于此类疾病, 玻璃体腔注药可使药物直接到达作用部位发挥作用。但玻璃体腔注药有出血及眼内感染的风险, 且存在眼内毒性、药效不够持久的缺点。针对这些问题, 目前药物缓释系统 (drug delivery system, DDS) 成为研究的热点。DDS 可使药物在眼部缓慢或有

控制地释放, 从而能够维持玻璃体腔内有效的药物浓度, 并可明显减少给药的次数和剂量, 提高药物的生物利用度并降低毒性<sup>[32-35]</sup>。

FCVB 存在直径约 300 nm 的微孔, 有研究显示在作为玻璃体替代物的同时, 可将 FCVB 作为药物缓释系统, 将药物添加到囊袋内再植入玻璃体腔, 从而在眼内持续稳定地释放药物来治疗眼部疾病。

Liu 等<sup>[36]</sup>将地塞米松磷酸钠溶液注入 FCVB 的球囊内, 进行体外与兔眼内缓释实验, 结果显示 FCVB 不仅可以作为潜在的玻璃体替代物, 而且可以通过球囊薄膜的微孔呈时间和剂量依赖方式缓慢释放地塞米松磷酸钠溶液。徐宁<sup>[37]</sup>研究了 FCVB 对小鼠神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 在体外的缓释作用, 结果显示, FCVB 能够缓释 NGF, 并且缓释浓度随着时间的延长而增长。将左氧氟沙星注入 FCVB 的体外实验也得到了相似的结果<sup>[38]</sup>。另一项将 5-氟尿嘧啶注入 FCVB 球囊内进行实验研究表明, FCVB 可持续释放 5-氟尿嘧啶, 可能能够作为传统玻璃体手术后持续释放药物的载体, 从而预防增殖性玻璃体视网膜病变<sup>[39]</sup>。Wang 等<sup>[40]</sup>的研究认为 FCVB 可作为左氧氟沙星给药系统治疗兔眼内炎。

### (四) 存在的问题

研究发现将兔眼玻璃体切除后注入 FCVB + PEG, 白内障发生率较高<sup>[25]</sup>, 需要对 FCVB 材料进行进一步的改进以改善眼内代谢的微环境。另外, 如何寻找和确定一个合适的眼压范围, 在维持良好的支撑视网膜作用的同时减轻 FCVB 长期填充带来的机械顶压损伤仍需更深入的研究。目前对于 FCVB 的临床研究较少, 其有效性、安全性仍需进一步的研究。

## 五、小结

目前已广泛应用于临床的气体、液体以及处于实验阶段的玻璃体替代物均存在不同程度的局限性。折叠式人工玻璃体为玻璃体替代物的研究提供了新的方向, 随着其被批准应用于临床, 有望成为较理想的玻璃体替代物, 但其在人眼中的有效性、安全性仍需进一步更大样本量的长期的观察研究。

## 参 考 文 献

- [1] Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, et al. Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 125-155.
- [2] Feng K, Hu Y, Wang C, et al. Risk factors, anatomical, and vis-

- ual outcomes of injured eyes with proliferative vitreoretinopathy: eye injury vitrectomy study. *Retina*, 2013, 33(8): 1512-1518.
- [3] Machemer R, Buettner H, Norton EW, et al. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1971, 75(4): 813-820.
- [4] 王建洲. 玻璃体手术技术与玻璃体替代物平稳发展的期待. *医学与哲学*, 2004, 6(25): 61-62.
- [5] 葛坚, 王宁利. *眼科学*. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 79-80.
- [6] Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol*, 1972, 11(10): 801-808.
- [7] Tan HS, Oberstein SY, Mura M, et al. Air versus gas tamponade in retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(1): 80-82.
- [8] Dogramaci M. The effect of the anterior ocular structures on the fluid dynamics in eyes with gas tamponades. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1324.
- [9] Grzybowski A, Pieczynski J, Ascaso FJ. Neuronal complications of intravitreal silicone oil: an updated review. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(3): 201-204.
- [10] Miller JB, Papakostas TD, Vavvas DG. Complications of emulsified silicone oil after retinal detachment repair. *Semin Ophthalmol*, 2014, 29(5-6): 312-318.
- [11] Schwarzer H, Mazinani B, Plange N, et al. Clinical observations and occurrence of complications following heavy silicone oil surgery. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 706809.
- [12] Levasseur SD, Schendel S, Machuck RW, et al. High-density silicone oil Densiron-68 as an intraocular tamponade for primary inferior retinal detachments. *Retina*, 2013, 33(3): 627-633.
- [13] Peyman GA, Schulman JA, Sullivan B. Perfluorocarbon liquids in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39(5): 375-395.
- [14] Chiquet C, Thuret G. Perfluorocarbon liquids and vitreoretinal surgery in 2011. *J Fr Ophtalmol*, 2011, 34(9): 663-677.
- [15] Kirchhof S, Goepferich AM, Brandl FP. Hydrogels in ophthalmic applications. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt B): 227-238.
- [16] Su X, Tan MJ, Li Z, et al. Recent progress in using biomaterials as vitreous substitutes. *Biomacromolecules*, 2015, 16(10): 3093-3102.
- [17] Suri S, Banerjee R. In vitro evaluation of in situ gels as short term vitreous substitutes. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 79(3): 650-664.
- [18] 张鹏程. 玻璃体替代物的研究进展. *转化医学电子杂志*, 2017, 8(4): 67-71.
- [19] 叶芬. 玻璃体替代物在玻璃体视网膜手术中的应用进展. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2012, 11(34): 878-880.
- [20] Chaterji S, Kwon IK, Park K. Smart Polymeric gels; redefining the limits of biomedical devices. *Prog Polym Sci*, 2007, 32(8-9): 1083-1122.
- [21] Jones CD, Steed JW. Gels with sense: supramolecular materials that respond to heat, light and sound. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(23): 6546-6596.
- [22] Gao QY, Fu Y, Hui YN. Vitreous substitutes; challenges and directions. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(3): 437-440.
- [23] 牟善松. 囊袋式人工玻璃体系统材料的制备与性能特征. *眼视光学杂志*, 2006, 3(8): 189-190.
- [24] Liu Y, Jiang Z, Gao Q, et al. Technical standards of a foldable capsular vitreous body in terms of mechanical, optical, and biocompatible properties. *Artif Organs*, 2010, 34(10): 836-845.
- [25] 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 Biomed Mater Res A*, 2013, 101(9): 2538-2547.
- [26] Gao Q, Chen X, Ge J, et al. Refractive shifts in four selected artificial vitreous substitutes based on Gullstrand-Emsley and Liou-Brennan schematic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(7): 3529-3534.
- [27] 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. *Sci Rep*, 2014, 4: 5272.
- [28] Feng S, Chen H, Liu Y, et al. A novel vitreous substitute of using a foldable capsular vitreous body injected with polyvinylalcohol hydrogel. *Sci Rep*, 2013, 3: 1838.
- [29] Wang P, Gao Q, Jiang Z, et al. Biocompatibility and retinal support of a foldable capsular vitreous body injected with saline or silicone oil implanted in rabbit eyes. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 40(1): e67-75.
- [30] Lin X, Ge J, Gao Q, et al. Evaluation of the flexibility, efficacy, and safety of a foldable capsular vitreous body in the treatment of severe retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 374-381.
- [31] Lin X, Sun X, Wang Z, et al. Three-year efficacy and safety of a silicone oil-filled foldable-capsular-vitreous-body in three cases of severe retinal detachment. *Transl Vis Sci Technol*, 2016, 5(1): 2.
- [32] Pearce W, Hsu J, Yeh S. Advances in drug delivery to the posterior segment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(3): 233-239.
- [33] Yasukawa T, Ogura Y, Tabata Y, et al. Drug delivery systems for vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2004, 23(3): 253-281.
- [34] Patel A, Cholkar K, Agrahari V, et al. Ocular drug delivery systems; An overview. *World J Pharmacol*, 2013, 2(2): 47-64.
- [35] Dong X, Chen N, Xie L, et al. Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with a biodegradable intravitreal drug delivery system of all-trans retinoic acid. *Retina*, 2006, 26(2): 210-213.
- [36] Liu Y, Ke Q, Chen J, et al. Sustained mechanical release of dexamethasone sodium phosphate from a foldable capsular vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3): 1636-1642.
- [37] 徐宁. 折叠式人工玻璃体体外缓释小鼠神经生长因子. *分子影像学杂志*, 2015, 3(38): 193-195.
- [38] Jiang Z, Wang P, Pan B, et al. Evaluation of levofloxacin release characteristics from a human foldable capsular vitreous body in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(1): 33-40.
- [39] Zheng H, Wang Z, Wang P, et al. Evaluation of 5-fluorouracil released from a foldable capsular vitreous body in vitro and in vivo. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250(5): 751-759.
- [40] Wang T, Huang X, Gao Q, et al. A preliminary study to treat severe endophthalmitis via a foldable capsular vitreous body with sustained levofloxacin release in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 804-812.

(收稿日期:2018-02-05)