

聚羟基脂肪酸和聚乳酸膜在兔青光眼滤过手术和角膜层间移植手术中的探索应用

周吉超¹, 戴婉薇^{1,2}, 张绍丹³, 郭宝华⁴, 曾心苗⁵, 张雅斓⁶, 张纯^{1*}

(1. 北京大学第三医院眼科, 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室, 北京 100191; 2. 北京大学人口研究所, 北京 100871; 3. 温州医科大学附属眼视光医院, 浙江 温州 325027; 4. 清华大学化工系高分子研究所, 北京 100084; 5. 北京市射线应用研究中心, 北京 100012; 6. 北京科技大学, 北京 100083)

【摘要】 目的 评价膜性聚羟基脂肪酸 (polyhydroxyalkanoates, PHA) 和聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 在兔青光眼滤过手术 (glaucoma filtration surgery, GFS) 中的应用维持眼压 (intraocular pressure, IOP) 的效果, 评价膜性聚羟基脂肪酸在角膜层间植入后的形态学。**方法** 选新西兰兔 28 只, 其中 24 只随机分为 6 组, GFS 中植入高分子材料者为实验组, 实验组按植入材料辐照剂量不同又分为 4 个亚组: PHA-low 组、PHA-high 组、PLA-low 组和 PLA-high 组, 对应的膜性材料植入巩膜瓣和结膜瓣下; GFS 中联合使用丝裂霉素 (mitomycin C, MMC), 使用者设为阳性对照 MMC 组; 巩膜瓣和结膜瓣下使用 MMC (0.2 mg/m) 3 min; 单纯行兔 GFS 而不用任何材料者设为空白对照组。三组分别于术前和术后 1、3、7、14、28、84 d 分别测量术眼眼压。4 只角膜层间植入 PHA 膜, 观察术后 84 d 角膜形态学变化。**结果** 术后 84 d, PHA-low 和 PLA-high 组眼压比空白对照组眼压低 ($P < 0.05$), PHA-low 和 PLA-high 实验组眼压与 MMC 组眼压近似 ($P > 0.05$)。形态学见滤过通道未被胶原纤维充填, 植入材料周围胶原纤维大致平行排列。角膜层间植入 PHA 膜的周边胶原结构未发生明显变化。**结论** 膜性 PHA 和 PLA 应用于兔 GFS 可能促进眼压维持, 效果与 MMC 类似。其作用机制可能是通过机械性阻隔纤维组织长入滤过通道实现的。

【关键词】 聚羟基脂肪酸; 聚乳酸; 青光眼滤过术; 眼压; 胶原纤维

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 03-0036-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.03.007

Exploration and application of polyhydroxyalkanoates and polylactic acid membranes during glaucoma filtering surgery and interlamellar transplantation in rabbits

ZHOU Jichao¹, DAI Wanwei^{1,2}, ZHANG Shaodan³, GUO Baohua⁴, ZENG Xinmiao⁵, ZHANG Yalan⁶, ZHANG Chun^{1*}

(1. Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. 2. Institute of Population Research, Peking University, Beijing 100871. 3. Eye Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027. 4. Institute of Polymer Science and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084. 5. Beijing Ray Applied Research Center, Beijing 100012. 6. University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083)

【基金项目】 国家自然科学基金 (编号:30772376)。

【作者简介】 周吉超 (1982—), 主治医师, 研究方向: 青光眼。E-mail: zhoujichao8888@163.com

【通信作者】 张纯, 教授, 主任医师, 博士生导师。E-mail: zhangc1@yahoo.com.cn

[Abstract] Objective To evaluate the effect of two polymer membranes, polyhydroxyalkanoates (PHA) and polylactic acid (PLA) during glaucoma filtration surgery (GFS), and to evaluate the morphology of membranous PHA after interlamellar implantation. **Methods** Twenty-eight New Zealand white rabbits were chosen and twenty-four of them were randomly divided into 6 groups ($n=4$): the PHA-low group, PHA-high group, PLA-low group, PLA-high group, positive control group (MMC group) and blank control group. The rabbits in each group received GFS. The corresponding polymer membranes were implanted under the scleral flap, while the MMC group was treated with 0.2 mg/mL mitomycin C (MMC) for 3 minutes, and the blank control group was treated without extra drugs. The intraocular pressure (IOP) was examined at 0 d, 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 28 d and 84 d after GFS. The corneal layers of four rabbits were implanted with PHA membranes and the corneal morphological changes were observed after 84 d. **Results** The IOP of the PHA-low and PLA-high groups was lower than that of the blank control group at 84 d after GFS ($P < 0.05$), and was similar with that of the MMC group ($P > 0.05$). Morphological studies showed that there were no collagenous fibers filling in the duct, and the collagenous fibers around the membranes were generally arranged in parallel. There were no obvious changes in the peripheral collagen structure after implantation of PHA membranes between the corneal layers. **Conclusions** Application of PHA and PLA membranes during GFS in rabbits may maintain the level of IOP, and the effect is similar with MMC. The mechanism may be achieved through the mechanical blocking of fibrous tissue.

[Key words] polyhydroxyalkanoates, PHA; polylactic acid, PLA; glaucoma filtration surgery, GFS; intraocular pressure, IOP; collagenous fibers

世界范围内,青光眼仍是第一位的不可逆致盲性疾病^[1-3]。眼压升高是最主要的危险因素,多中心研究证实降眼压治疗能有效控制青光眼进程^[4-5],药物不能有效降眼压时,滤过手术已被广泛实施。滤过手术长期效果失败最主要的原因是滤过泡及其周围组织的瘢痕化^[6-7],因此临床上广泛采用抗代谢药物,例如 5FU 和 MMC,来减少滤过手术区瘢痕组织的形成^[8-10],但抗代谢药物存在严重的可致盲性并发症,例如低眼压性黄斑水肿、滤过泡漏、滤过泡感染和眼内炎等^[11-17]。近年来,研究者通过各种不同的方法来维护滤过泡功能。已有报道通过植入物来保持物理空间的方式有效控制眼内压^[18-21]。但是,这些方法的效果还不确定。因此,我们有必要寻找新的生物或合成材料来作为临床上可应用的青光眼抗瘢痕方法。随着高分子科学的发展,生物降解性高分子材料的研究和应用的开发,为其在生物医学领域的应用提供了条件,其中较有代表性的是聚羟基脂肪酸 (polyhydroxyalkanoates, PHA) 和聚乳酸 (polylactic acid, PLA)。这些聚合物通过水解它们的酯键,降解成乳酸、糖酸和己酸,最终形成水和二氧化碳。由于人体可以有效地处理这些降解单体,因此在人体组织中使用的系统毒性非常小。因此,这些聚合物已在美国 FDA 批准的植入式装置或可注射药物产品中使用。在之前的研究中,我们团队报告了 PHA 和 PLA 在兔眼具有良好的生物相容性^[22]。在此前期研究的基础之上,我们将 PHA 和 PLA 用于

兔实验性青光眼滤过手术,以评估其在实验性青光眼滤过手术中应用时维持眼压的作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选用普通级新西兰兔 28 只,体重(2.5 ± 0.5) kg,4 个月龄,雄性。购于北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2015-0001]。无菌手术在北京大学医学部实验动物科学部屏障动物实验设施进行[SYXK(京)2016-0041],北京大学医学部实验动物科学部负责喂养。所有实验操作遵循眼科及视觉研究动物使用的 ARVO 宣言,由北京大学第三医院动物管理委员会同意并接受其监督。实验过程中按实验动物使用的 3R 原则给予人道主义关怀。

1.2 主要试剂与仪器

膜性聚羟基烷酸酯(PHA)、聚乳酸(PLA),6 mm×4 mm 大小,0.2 mm 厚,由清华大学化工系高分子研究所和北京市射线应用研究中心共同研制,按辐照时间长短分为低(low)聚合度和高(high)聚合度和两种不同型号(鉴于专利申请原因暂不提供具体信息);22-G/25 mm 静脉套管针,威海杰瑞医用制品有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组

选新西兰兔 28 只,其中 24 只采用随机数字法随机分成 6 组,分为实验组(PHA-high 组、PHA-low

组、PLA-high 组、PLA-low 组, $n = 4$), 空白对照组 (CON 组, $n = 4$) 和阳性对照组 (MMC 组, $n = 4$)。

(1) 实验组: 麻醉满意后, 制作以穹隆为基底的结膜瓣, 角巩膜缘后 3 mm 处制作 4 mm × 4 mm 大小的矩形巩膜瓣, 将 6 mm × 8 mm 大小实验材料膜横轴平行于角巩膜缘, 植入巩膜瓣下, 三面各 1 mm 延伸于巩膜瓣之外, 缝合近角膜缘两顶点, 以 22-G/25 mm 静脉套管针斜面朝向角膜内皮面穿刺入前房, 顶端至中央瞳孔区回撤至角膜缘与瞳孔缘中点位置, 回撤针芯保留套管。将套管远端于角巩膜缘后 2 mm 处剪断, 可见清亮液体流出, 以 10-0 不可吸收尼龙线将套管末端固定于材料及巩膜表面, 巩膜瓣两尖端各带材料膜缝合 1 针, 于巩膜上单层连续缝合结膜及 Tennon 氏囊。予 1% 阿托品、0.5% 硫酸新霉素软膏各一次 (图 1)。

(2) MMC 组: 制作巩膜后将 6 × 8 mm 大小的 0.02% MMC 棉片置于巩膜瓣下 3 min, 生理盐水充分冲洗, 替代植入实验材料的步骤, 余步骤与实验组完全相同。

(3) 空白对照组: 制作巩膜后直接进行穿刺针套管的前房穿刺, 余步骤与实验组完全相同。

1.3.2 眼内压测量

术前及术后第 1、3、7、10、14、28 天, 由同一非术者以动物专用压平眼压计 (Tono-Pen Avia) 盲法测量眼内压 IOP, 测量三次取平均值记为眼压。

1.3.3 兔角膜囊袋内植入 PHA 膜

以角膜板层刀自角膜 10 ~ 12 钟点位沿着 1/3 角膜厚度剥离板层角膜至距 11 点角巩膜缘前 4 mm, 将直径为 2 mm × 2 mm 的 PHA 膜植入角膜层间, 板层角膜复位, 以 10-0 缝线间断缝合角巩膜缘。

术后 84 d 取材, HE 及天狼星红染色, 组织学观察。

1.4 统计学方法

以 SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) 进行统计分析。实验数据用平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用多因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组眼压随时间变化趋势

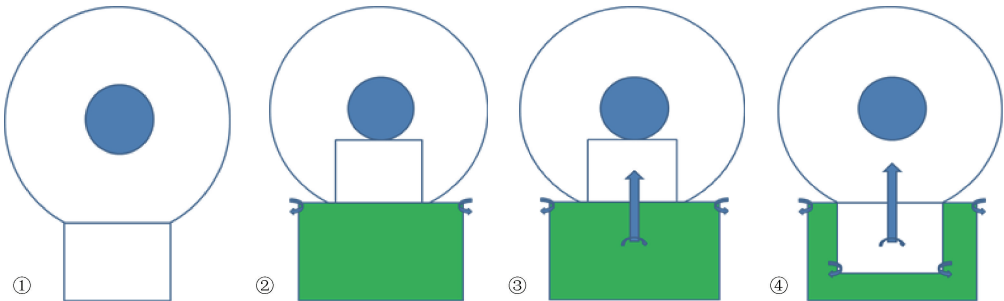
各组术后眼压均有不同程度的下降, 且维持低眼压的时间点各有不同: 空白对照组为术后 14 d; MMC 组为术后 84 d; PHA-low 组为术后 84 d, PHA-high 组为术后 84 d, PLA-low 组为术后 3 d, PLA-high 组为术后 84 d, 见表 1、图 2。

2.2 各实验组组间眼压比较

术后 84 d, MMC 组眼压与空白对照组相比差异有显著性; PHA-low 组 ($P = 0.032$) 和 PLA-high 组 ($P = 0.028$) 眼压低于空白对照组, 与 MMC 组相比差异无显著性 ($P = 0.75$)。其余各实验组之间眼压差异均无显著性, 见图 3。

2.3 PLA 膜应用于兔 GFS 后组织形态学描述

PLA-low 组术后 28 d 裂隙灯照相显示滤过泡隆起明显, 弥散。组织学观察, HE 染色可见滤过通道未被纤维组织充填, PLA 膜未全部降解, 成纤维细胞多见, 偶见中性粒细胞; Masson 染色显示材料周围未被胶原纤维充填; 天狼星红染色显示材料 PLA 周围各胶原纤维亚型大致平行排列。偏振光显微镜暗场下具有遮光性也间接证实了材料的存在。MMC 组术后 28 d 裂隙灯照相显示滤过泡隆起明显, 较弥散。组织学观察, HE 染色可见滤过通道内可见少量纤维组织



注: ① 制作以角膜缘为基底的巩膜瓣; ② 翻转巩膜瓣高分子材料膜固定于巩膜瓣下; ③ 套管针穿刺进入前房; ④ 固定复位固定巩膜瓣。

图 1 实验组手术步骤示意图

Note. ① The scleral flap was made based on the limbus. ② The membrane was fixed under the scleral flap. ③ The trocar was punctured into the anterior chamber. ④ The scleral flap was resettled and fixed.

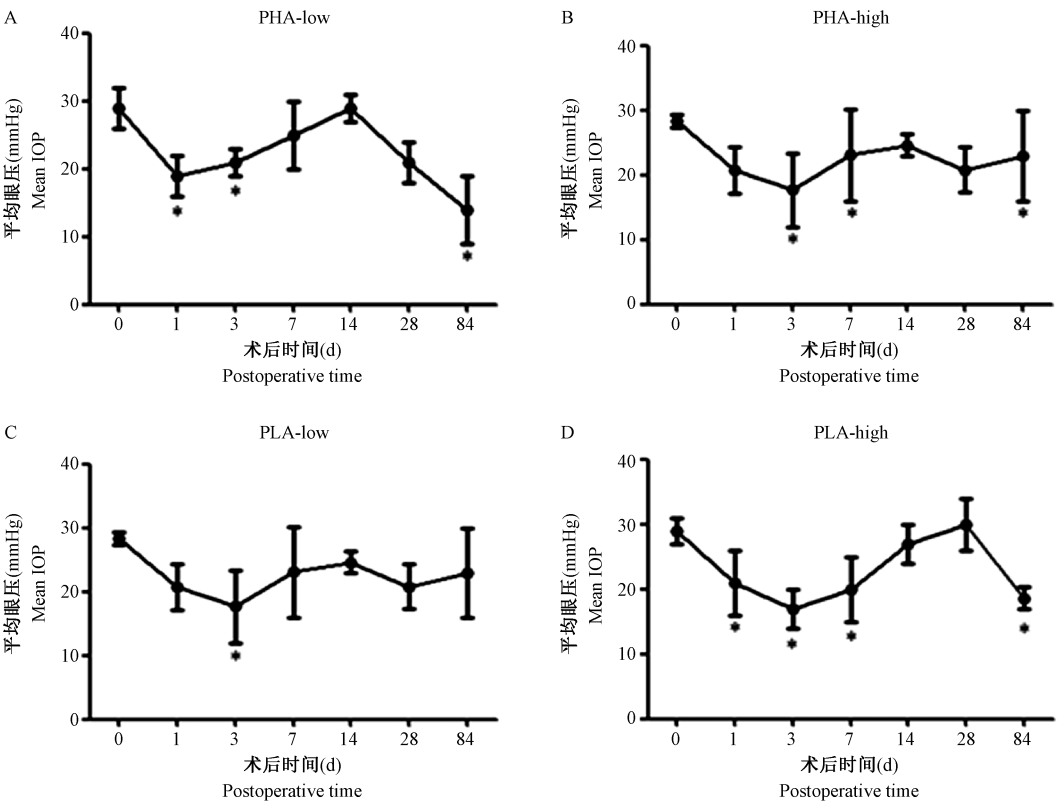
Fig. 1 Schematic diagram of surgical procedure in the experimental groups

充填,滤过通道周围组织可见成纤维细胞,偶见中性粒细胞;Masson 染色显示滤过通道内有少量胶原纤维长入;天狼星红染色显示滤过通道周围各胶原纤维亚型大致平行排列。见图 4。

表 1 各组眼压随时间变化趋势
Fig. 1 Changes in IOP of each group over time

组别 Groups	术后时间(d) Postoperative time						
	0	1	3	7	14	28	84
对照组 Control group	31.34 ± 2.62	21.92 ± 2.41 ^a	17.83 ± 3.11 ^a	27.34 ± 5.45	24.42 ± 4.88 ^a	31.17 ± 5.46	26.92 ± 2.33 ^c
MMC 组 MMC group	30.09 ± 2.74	21.17 ± 1.60	18.17 ± 1.50 ^a	21.84 ± 8.69	21.10 ± 10.11	24.75 ± 9.41	18.92 ± 3.17 ^{ab}
PHA-low 组 PHA-low group	29.17 ± 4.57	19.92 ± 4.42 ^a	21.22 ± 3.02 ^a	25.67 ± 6.17	29.44 ± 2.70 ^c	21.67 ± 0.47 ^b	14.00 ± 7.07 ^{ab}
PHA-high 组 PHA-high group	29.75 ± 4.01	24.33 ± 4.12	19.67 ± 2.50 ^a	19.09 ± 7.43 ^a	33.08 ± 1.45 ^{bc}	25.70 ± 11.75	20.50 ± 5.76 ^a
PLA-low 组 PLA-low group	28.34 ± 1.12	20.75 ± 4.10	17.67 ± 6.63 ^a	23.08 ± 8.20	24.58 ± 1.97	20.83 ± 4.95	23.30 ± 10.37
PLA-high 组 PLA-high group	29.83 ± 2.72	21.58 ± 5.85 ^a	17.58 ± 4.43 ^a	20.42 ± 5.87 ^a	27.50 ± 3.47	30.34 ± 5.07	18.59 ± 1.97 ^{ab}

注:单因素方差分析,组内术后眼压与术前眼压相比,^a $P < 0.05$;多因素方差分析,与空白对照组眼压相比,^b $P < 0.05$;多因素方差分析,与 MMC 组眼压相比,^c $P < 0.05$ 。
Note. Using one-way ANOVA analysis, postoperative IOP compared with preoperative IOP within the same group, ^a $P < 0.05$. Using multivariate analysis, compared with the blank control group, ^b $P < 0.05$. Using multivariate analysis, compared with the MMC group, ^c $P < 0.05$.

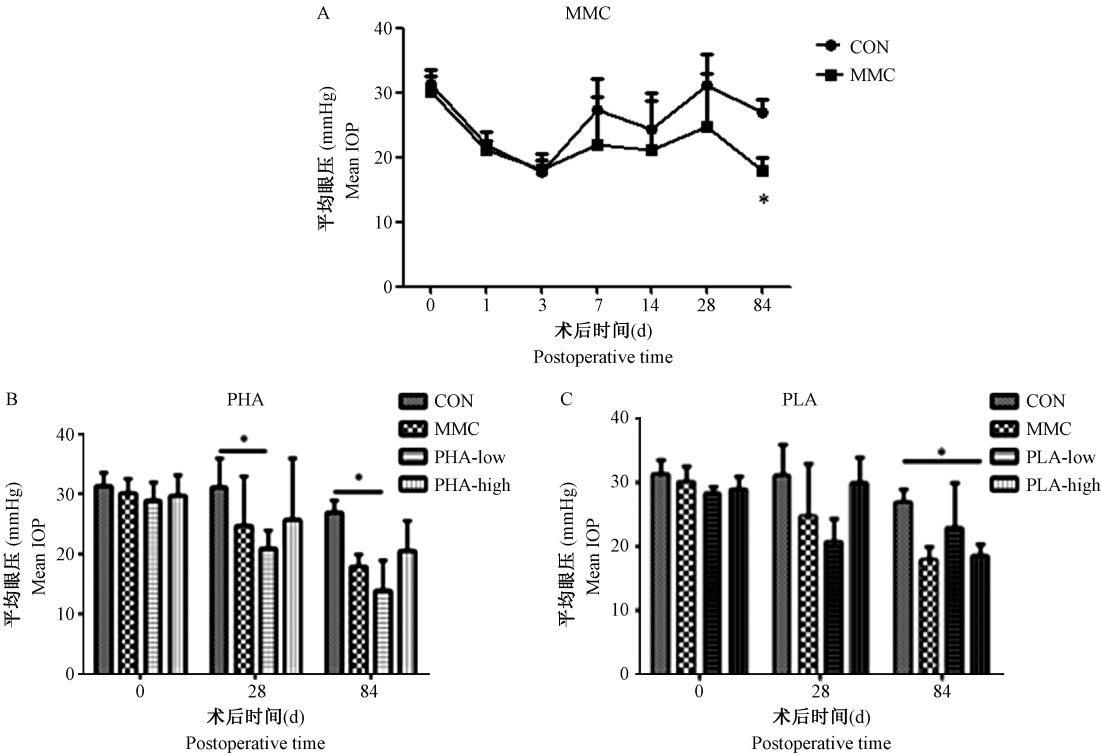


注:A:PHA-low 组至术后 84 d;B:PHA-high 组至术后 84 d;C:PLA-low 组至术后 3 d;D:PLA-high 组至术后 84 d。

图 2 各实验组维持低眼压的时间

Note. A: PHA-low group to 84 d after GFS. B: PHA-high group to 84 d after GFS. C: PLA-low group to 3 d after GFS. D: PLA-high group to 84 d after GFS.

Fig. 2 Low IOP maintenance time of each experimental groups after GFS

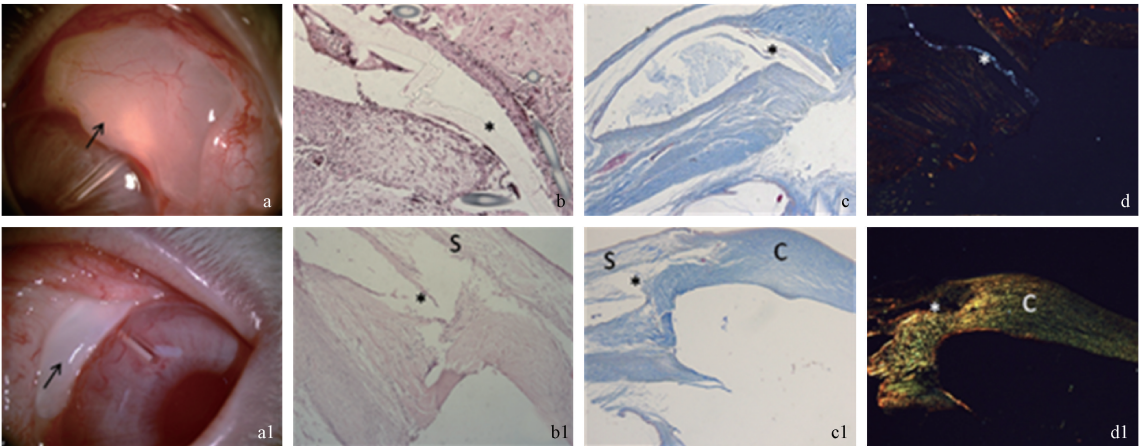


注:A:CON 组与 MMC 组各时间点眼压比较;B:PHA 亚组各时间点眼压比较;C:PLA 亚组各时间点眼压比较。

图 3 术后不同时间点各实验亚组间眼压比较

Note. A: Comparison of IOP between the CON group and the MMC group at different time points. B: Comparison of IOP between the PHA subgroups at different time points. C: Comparison of IOP between the PLA subgroups at different time points.

Fig. 3 Comparison of IOP between different experimental subgroups at different time points after surgery



注:图 a ~ d 分别为 PLA-low 组裂隙灯照相(×4)、HE 染色(×10)、Masson 染色(×10)和天狼星红染色(×10);图 a₁ ~ d₁ 分别为 MMC 组裂隙灯照相(×4)、HE 染色(×10)、Masson 染色(×10)和天狼星红染色(×10)。箭头标识滤过泡;“*”标识滤过通道;“S”标识巩膜;“C”标识角膜。

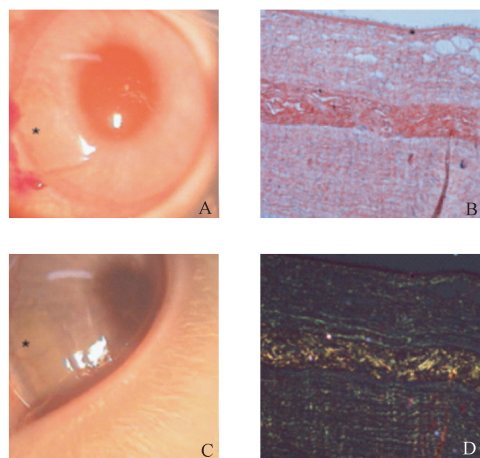
图 4 PLA-low 组和 MMC 组术后 28 d 裂隙灯照相和组织学观察

Note. a – d indicate the slit lamps (×4), HE staining (×10), Masson staining (×10) and Sirius red staining (×10) respectively in the PLA-low group. a₁ – d₁ indicate the counterpart in the MMC group respectively. Arrows mark the blebs; “*” identifies the filtered channel; “S” indicates the sclera; “C” indicates the cornea.

Fig. 4 Photos of slit lamps and histological observation in the PLA-low group and MMC group at 28 d after surgery

2.4 兔角膜层间植入 PHA 膜 84 d 组织形态学观察

植入兔角膜层间 84 d 后,PHA 膜仍未见明显吸收,原角膜胶原纤维仍紧密平行排列,保持原有结构无明显变化。见图 5。



注:A、C:分别为兔角膜层间植入 PHA 膜术后 1 d 和术后 84 d 裂隙灯照相($\times 4$);B、D:分别为兔角膜层间植入 PHA 膜术后 84 d 天狼星红-苦味酸染色($\times 10$)。“*”标识 PHA 膜。

图 5 兔角膜层间植入 PHA 膜 84 d 后组织形态学观察
Note. A, C: Rabbit corneal interlamellar implantation of PHA membrane postoperative 1 d and 84 d, respectively. Slit lamp photography ($\times 4$). B, D: Rabbit corneal layers implantation of PHA membrane postoperative 84 d, respectively. Sirius red-picric acid staining ($\times 10$). “*” identifies the PHA membrane.

Fig. 5 Slit lamps and histological observations of the PHA membrane 84 d after implantation in rabbit corneal layer

3 讨论

本研究应用不同剂量辐照的两种高分子材料 PHA 和 PLA 应用于兔抗青光眼滤过手术,观察其维持低眼压的效果,结果显示术后 84 d 各实验组眼压均低于空白对照组,部分实验组眼压水平与阳性对照组 MMC 组眼压水平相似。通过组织学观察,我们推测 PLA 在兔青光眼滤过术后的作用可能是通过机械性阻隔纤维组织长入滤过通道实现的。

传统的兔滤过手术方法多是先制作巩膜隧道,经隧道将套管针插入前房而不切除小梁组织^[23]。国内沙倩等^[24]采用与人小梁切除术方式相同的术式来剥离巩膜瓣,然后行小梁切除,而不用套管针。本实验中兔滤过术手术方法与传统方法有所不同,具体操作为:本实验首先制作以角巩膜缘为基底的巩膜瓣,然后再在巩膜瓣下固定高分子材料膜,在巩膜瓣之间行套管针前方穿刺,而不切除小梁组

织。之所以采用此种方式是由研究的目的和材料的特点决定的:制作巩膜瓣是在巩膜之间固定高分子材料的需要,同时能与临床手术情况保持一致,而植入套管针是尽量使房水自前房至巩膜瓣下的起始段流量保持一致,尽量减小人为手术操作造成的误差。

研究显示,MMC 组和空白对照组眼压在观察时限内的变化趋势基本相同,术后 84 d MMC 组眼压值明显低于空白对照组,与现有的实验结果^[25]和临床资料基本保持一致。该结果表明,一方面,MMC 能在该实验手术方式中起到降眼压的效果,另一方面该实验手术方式的人为操作误差较小,可以用来评估高分子材料在抗青光眼手术中的应用。从各实验亚组情况来看,PHA-low 组和 PHA-high 组术前眼压与空白对照组和 MMC 组相比差异均无显著性($P > 0.05$),术后 84 d PHA-low 组明显低于空白对照组($P = 0.007$),与 MMC 组相比差异无显著性。PHA 的两组在观察终点的眼压值均未回到术前的眼压水平;而 PLA 材料组,PLA-low 组和 PLA-high 组术前眼压与空白对照组和 MMC 组术前眼压相比差异均无显著性($P > 0.05$),术后 84 d PLA-low 组眼压介于空白对照组和 MMC 组之间,而 PLA-high 组眼压明显低于空白对照组($P = 0.026 < 0.05$),与 MMC 组眼压相比差异无显著性($P = 0.923$)。PLA 的两实验组在观察终点 84 d 的眼压值也均未回到术前的眼压水平。更有意义的是,PHA-low 组和 PLA-high 组与 MMC 组在眼压水平几乎是等效的。随着时间的延长,高分子材料的降解和吸收量的增加,眼压并没有上升。据此,是否可以推测,高分子材料有可能是通过机械性支架作用来维持滤过通道起作用的呢?

高分子材料应用于兔抗青光眼手术滤过术后 84 d 的眼压提示,滤过通道仍然起到引流房水的功能。究竟是通过什么方式维持滤过通道的功能呢?罗谦等人的研究^[26]提示 PLA 应用于兔 GFS 能维持低眼压的机制是 PLA 机械性阻挡了瘢痕组织长入滤过通道,从而起到了维持滤过通道的作用。本文的研究是否支持这种理论呢?通过组织学观察,HE 染色可见滤过通道未被纤维组织充填,PLA 膜未全部降解,成纤维细胞多见,偶见中性粒细胞;Masson 染色显示材料周围未被胶原纤维充填;天狼星红染色显示材料 PLA 周围各胶原纤维亚型大致平行排列。偏振光显微镜暗场下具有遮光性也间接证实

了材料的存在。因此我们可以推测 PLA 在兔青光眼滤过术后的作用可能是通过机械性阻隔纤维组织长入滤过通道实现的。

该实验结果初步提示,膜性高分子材料 PHA 和 PLA 应用于兔青光眼滤过手术具有中长期降低眼压的效果,与 MMC 降眼压效果类似。但是由于样本数较少,未完全做到盲法研究等,所以结论的信服力尚不足够。此外,本文对材料作用机制研究很表浅,其作用机制尚不完全明了,仅能推测可能是机械性阻隔纤维组织长入滤过通道而起作用的,因此下一步我们的研究方向应同时侧重于降低眼压的机制的研究,比如说滤过泡的形态学研究、滤过通道瘢痕组织学观察等。

参考文献:

- [1] Roodhooft JM. Leading causes of blindness worldwide [J]. Bull Soc Belge Ophtalmol, 2002(283): 19–25.
- [2] Coleman AL, Brigatti L. The glaucomas [J]. Minerva Med, 2001, 92(5): 365–379.
- [3] Taylor HR, Keeffe JE. World blindness: a 21st century perspective [J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(3): 261–266.
- [4] The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(4): 429–440.
- [5] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression; results from the Early Manifest Glaucoma Trial [J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(10): 1268–1279.
- [6] Addicks EM, Quigley HA, Green WR, et al. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes [J]. Arch Ophthalmol, 1983, 101(5): 795–798.
- [7] Hitchings RA, Grierson I. Clinico pathological correlation in eyes with failed fistulizing surgery [J]. Trans Ophthalmol Soc U K, 1983, 103(Pt 1): 84–88.
- [8] Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery [J]. Surv Ophthalmol, 2003, 48(3): 314–346.
- [9] Skuta GL. Antifibrotic agents in glaucoma filtering surgery [J]. Int Ophthalmol Clin, 1993, 33(4): 165–182.
- [10] Rockwood EJ, Parrish RK 2nd, Heuer DK, et al. Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil [J]. Ophthalmology, 1987, 94(9): 1071–1078.
- [11] White TC. Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil [J]. Am J Ophthalmol, 1993, 115(4): 547.
- [12] B Scoralick AL, Almeida I, Ushida M, et al. Hypotony

management through transconjunctival scleral flap resuturing: analysis of surgical outcomes and success predictors [J]. J Curr Glaucoma Pract, 2017, 11(2): 58–62.

- [13] Greenfield DS, Liebmann JM, Jee J, et al. Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery [J]. Arch Ophthalmol, 1998, 116(4): 443–447.
- [14] Van Bergen T, Vandewalle E, Moons L, et al. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery [J]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(7): 667–678.
- [15] Ticho U, Ophir A. Late complications after glaucoma filtering surgery with adjunctive 5-fluorouracil [J]. Am J Ophthalmol, 1993, 115(4): 506–510.
- [16] Waheed S, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Recurrent bleb infections [J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(8): 926–929.
- [17] Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, et al. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery [J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119(7): 1001–1008.
- [18] Novak-Lauš K, Herman JŠ, Prskalo MŠ, et al. Initial clinical experience with Ahmed Valve implantation in refractory pediatric glaucoma [J]. Acta Clin Croat, 2016, 55(4): 555–559.
- [19] Minckler DS, Vedula SS, Li TJ, et al. Aqueous shunts for glaucoma [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): CD004918.
- [20] Hodkin MJ, Goldblatt WS, Burgoyne CF, et al. Early clinical experience with the Baerveldt implant in complicated glaucomas [J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120(1): 32–40.
- [21] Wang S, Gao X, Qian N. The Ahmed shunt versus the Baerveldt shunt for refractory glaucoma: a meta-analysis [J]. BMC Ophthalmol, 2016, 16: 83.
- [22] 周吉超, 张绍丹, 戴婉薇, 等. 膜性高分子材料在兔眼部的生物相容性 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(4): 277–281.
- [23] Wong TT, Mead AL, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(3): 1097–1103.
- [24] 沙倩, 乔喜珍, 聂庆珠, 等. 不同高分子生物材料抑制小梁切除后瘢痕的形成 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(8): 1513–1516.
- [25] Suh W, Han KE, Han JR. Safety of using matrix metalloproteinase inhibitor in experimental glaucoma filtration surgery [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(4): 666–671.
- [26] 罗谦, 黎静, 樊映川. 聚乳酸膜防止小梁切除术后滤过道粘连的实验研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2004, 30(1): 33–34.