

引文格式:冯松福,陈晗,陆晓和,高前. 聚乙烯醇水凝胶模拟自然玻璃体的实验研究[J]. 眼科新进展,2018,38(1):13-17. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0002

【实验研究】

聚乙烯醇水凝胶模拟自然玻璃体的实验研究[△]

冯松福 陈晗 陆晓和 高前

A study of polyvinyl alcohol hydrogel simulating human vitreous body

FENG Song-Fu, CHEN Han, LU Xiao-He, GAO Qian-Ying

[Abstract] Objective To screen a kind of polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel with similar physical properties to human vitreous body as to provide basis for exploring new vitreous substitutes. **Methods** Different concentrations (1%, 3%, 7%) PVA solution were crosslinked by γ -irradiation (Co^{60}), and 1%, 3% and 7% PVA hydrogels were harvested. Then PVA hydrogels with similar properties to natural vitreous were screened by detecting the physical and optical properties (density, water content, light transmittance, refractive index, pH value, swelling property) and rheological properties and cytotoxicity of PVA hydrogels. **Results** As for the physical and optical properties of the hydrogels, the water content, refractive index, light transmittance, pH value and density of 1%, 3% and 7% PVA hydrogel was 98.90% vs. 98.10% vs. 93.50%, 1.335 5 vs. 1.336 1 vs. 1.342 5, 94.80% vs. 93.20% vs. 88.20%, 7.22 vs. 7.25 vs. 7.41 and 1003.9 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. 1014.4 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. 1114.7 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. Finally, 1% and 3% PVA hydrogels had the similar physical and optical properties to the human vitreous. As for rheological properties, the storage modulus (G') of the three PVA hydrogels was larger than the loss modulus (G''), indicating that these three hydrogels were viscoelastic gel, and the elastic properties was greater than the viscosity. 1% PVA: G' was (3.2 ± 1.1) Pa, G'' was (0.8 ± 0.5) Pa; 3% PVA: G' was (6.1 ± 1.3) Pa, G'' was (1.3 ± 0.9) Pa; 7% PVA: G' was (106.5 ± 18.6) Pa and G'' was (18.3 ± 12.8) Pa. According to resilience, the hydrogels can be ranked as follows: 7% PVA > 3% PVA > 1% PVA; in terms of creep, 3% PVA > 7% PVA > 1% PVA. Additionally, MTT colorimetric assay showed that there was no significant difference in A values among the three groups by cells culture in 1%, 3% and 7% PVA for 72 hours (all $P > 0.05$), suggesting that all the three hydrogels showed no obvious cytotoxicity and had good biocompatibility. **Conclusion** 3% PVA hydrogel has similar optical, physical and rheological properties to the human vitreous, and shows good biocompatibility, which can be one of vitreous substitutes.

[Key words] polyvinyl alcohol; hydrogel; vitreous substitutes

【摘要】 目的 筛选与自然玻璃体性能相似的聚乙烯醇[poly(vinyl alcohol), PVA]水凝胶,为探索寻找新的玻璃体替代物提供依据。**方法** 采用 γ -射线(Co^{60})辐照交联得到1% PVA水凝胶、3% PVA水凝胶、7% PVA水凝胶。通过检测PVA水凝胶的物理光学性能(比重、含水率、透光率、屈光率、pH值、溶胀性能)和流变性能及细胞毒性,筛选与自然玻璃体性能相似的PVA水凝胶。**结果** (1)物理光学性能:1% PVA水凝胶的含水率、屈光指数、透光率、pH值、比重分别为98.90%、1.335 5、94.80%、7.22、1003.9 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;3% PVA水凝胶的各指标分别为98.10%、1.336 1、93.20%、7.25、1014.4 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;7% PVA水凝胶的各指标分别为93.50%、1.342 5、88.20%、7.41、1114.7 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,3% PVA和1% PVA水凝胶与自然玻璃体有相似的光学物理性能。(2)流变性能:三种浓度PVA水凝胶储存模量(G')均大于损耗模量(G''),表明三种物质均为有黏弹性能的凝胶体,且其弹性性能大于黏性性能。1% PVA: G' 、 G'' 分别为(3.2 ± 1.1) Pa、(0.8 ± 0.5) Pa;3% PVA: G' 、 G'' 分别为(6.1 ± 1.3) Pa、(1.3 ± 0.9) Pa;7% PVA: G' 、 G'' 分别为(106.5 ± 18.6) Pa、(18.3 ± 12.8) Pa。在顺应性方面,7% PVA > 3% PVA > 1% PVA;在蠕变方面,3% PVA > 7% PVA > 1% PVA。(3)细胞毒性:MTT比色实验结果显示细胞在1% PVA、3% PVA、7% PVA浸泡液中培养72 h后,各组间吸光度(A值)值比较差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$),表明三种水凝胶均无明显细胞毒性,拥有良好的生物相容性。**结论** 3% PVA水凝胶具有与自然玻璃体相似的光学、物理和流变性能,拥有良好的生物相容性,能很好地模拟自然玻璃体的性能。

【关键词】 聚乙烯醇;水凝胶;玻璃体替代物

【中图分类号】 R776

人自然玻璃体是一种无色透明的凝胶体,占眼球体积的4/5,由99%的水与1%的无机盐、胶原和

透明质酸构成,胶原纤维呈三维网状结构,其上附着透明质酸黏多糖,后者能与大量水分子结合,从而使

玻璃体呈凝胶状。玻璃体的主要生理功能是支撑视网膜、眼屈光、细胞屏障、营养和促进眼内代谢等。由于自然玻璃体不能再生,当发生玻璃体视网膜疾病,如:复杂视网膜脱离、增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR)、增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 或者眼内炎时,需行玻璃体切割术切割自然玻璃体,并填充替代物,支撑视网膜,促进视网膜解剖复位,重建视功能,防止眼球的萎缩^[1-2]。

目前玻璃体填充物主要有惰性气体、重水、硅油 (silicone oil, SO)、重 SO 和水凝胶等^[2-8]。用于临床的填充物要么眼内维持时间短,容易被吸收,要么容易出现并发症。所以,在临床上选用人工玻璃体时眼科医师常常处于一种两难选择的地步。水凝胶因其具有良好的光学、机械、流变性能、生物相容性、减震性,术后并发症少,能很好模拟自然玻璃体的特性,而被誉是人工玻璃体的最好候选者^[2]。

本研究将通过交联获得不同浓度的聚乙烯醇 [poly(vinyl alcohol), PVA] 水凝胶,体外检测 PVA 水凝胶的光学物理与流变性能,评估其生物相容性;筛选最接近人自然玻璃体性能的一种水凝胶,为体内动物实验提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料 PVA、胰蛋白酶、乙二胺四乙酸溶液 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 购于美国 Sigma 公司,SO 购于美国博士伦公司,医用透明质酸钠购于山东博士伦福瑞达制药有限公司,小鼠成纤维细胞 (L929) 购于中山大学细胞库,DMEM 培养基购于美国 Gibco 公司,胎牛血清购于杭州四季青公司,青/链双抗购于美国 Hyclone 公司。

1.2 方法

1.2.1 PVA 水凝胶的制备 配置 PVA 浓度为 1%、3%、7% 的 PVA 水溶液,过滤除去未溶解物质,倒入模具中,再用 γ 射线 (Co^{60} , 辐照剂量为 7 kGy, 剂量率为 2 kGy \cdot h⁻¹, 广州辐瑞高能技术有限公司) 辐照交联获得 1%、3%、7% 三种 PVA 水凝胶。将水凝胶浸入去离子水中充分浸泡 48 h, 除去未交联 PVA 单体后,收集备用。

1.2.2 光学物理性能检测 透光率: PVA 水凝胶充分溶胀后,用紫外-可见分光光度计测量水凝胶的透光率,波长范围为 380 ~ 700 nm,以去离子水为对照。测量 3 次,取均值。

屈光指数 (refractive index, RI): 采用 Abbe 折光计测量,测量温度为 37 $^{\circ}$ C, 测量 3 次,取均值。

含水率和溶胀度: 将一定量的 PVA 水凝胶浸入温度为 37 $^{\circ}$ C 去离子水中,每隔 1 h 称质量一次直至质量不再变化为止,即达到溶胀平衡时的质量 (记为 m_s)。然后将充分溶胀后的水凝胶放入 95 $^{\circ}$ C 烘箱中烘干至恒重,称量其质量 (记为 m_d)。测量三次,取

平均值。水凝胶的含水率 = $(m_s - m_d) / m_s \times 100\%$, 水凝胶的溶胀度 = $(m_s - m_d) / m_d \times 100\%$ 。

pH 值测定设定温度 37 $^{\circ}$ C, 采用 Sartorius 电子 pH 计测量,测量 3 次,取平均值。比重采用比重瓶测量法测量,首先取干燥比重瓶称重 (记为 m_0), 将 PVA 水凝胶待测样品放入比重瓶,并置入 37 $^{\circ}$ C 水浴 30 min, 加盖毛细管玻璃塞,称量此时比重瓶和样品的重量 (记为 m_2), 然后充分洗干净比重瓶,同一方法装入同体积蒸馏水,测量其重量 (记为 m_1), 按照下述公式计算: 比重 = $(m_2 - m_0) / (m_1 - m_0) \times 10^3$ g \cdot L⁻¹。

1.2.3 流变学检测 测量仪器为美国 TA 公司 AR-ES-RFS 流变仪,选择直径为 50 mm 的平板,裂隙设定为 0.053 mm。所有的流变学测量设定为 37 $^{\circ}$ C。

应变扫描: 采用 DstmSwpTest 程序,检测在特定的振动频率为 1 Hz 下,随着应变振幅增加,待测样品 (1%、3%、7% PVA 水凝胶, SO, 透明质酸) 的储存模量 (the storage modulus, G') 及耗损模量 (the loss modulus, G'')。

振动剪切力: 采用 DfreqSwp Test 程序,根据上述测量样本的线性黏弹区间,设定剪切力常量 1.0%, 动态扫描频率范围设定为 0.01 ~ 10.00 Hz, 检测样品在该剪切力作用下,随着时间的变化,其 G' 和 G'' 的变化。分析样品的 G' 和 G'' 以及材料的顺应性 (resilience, R), $R = 1 - 2\pi \tan \delta$, $\tan \delta$ (损耗因素) = G'' / G' 。

蠕变测试: 在一定的时间范围内,对样品施加一个恒定剪切力 σ_0 ($\sigma_0 = 0.1$ Pa), 检测样品随着剪切力时间延长,其应力的变化情况,本测试设定作用时间为 500 s, 按照下述公式计算。蠕变变量 $J(t) = \gamma / \sigma_0$, γ 为剪切力常量。

1.2.4 细胞毒性实验 制备 PVA 水凝胶浸泡液: 样本分为 3 组 (1% PVA、3% PVA、7% PVA), 将样本分别放入 transwell 板上室, 下室注入无血清 DMEM 培养基, 分别浸泡 24 h、48 h、72 h, 提取浸泡液备用。MTT 比色法: 取对数生长期 L929 细胞, 制成密度为 5×10^3 L⁻¹ 的细胞悬液, 接种于 96 孔培养板, 每孔 100 μ L, 每组设置复孔 5 个。细胞接种后置于 CO₂ 培养箱培养 12 h, 待细胞贴壁后, 加入样本 (1% PVA、3% PVA、7% PVA) 浸泡液 200 μ L, 同时设置空白对照组 (DMEM 组)。将培养板置于温度 37 $^{\circ}$ C、体积分数 5% CO₂ 培养箱中, 连续培养 24 h、48 h、72 h 后, 每孔加 20 μ L (5 g \cdot L⁻¹) MTT 溶液, 继续培养 4 h。小心吸出培养液, 每孔加入 DMSO 150 μ L, 缓慢振荡, 待结晶溶解后用酶标仪于波长 570 nm 波长下测定吸光度 (A) 值。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 所有计量资料用均数 \pm 标准差表示。MTT 比色试验中, 不同时间点 OD 值及不同组间 OD 值比较采

用单个重复测量因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 光学与物理性能 通过 γ -射线辐射交联成功制得三种浓度的 PVA 水凝胶,其光学和物理性能的检测结果见表 1,1% PVA、3% PVA 和 7% PVA 三种水凝胶 pH 值均与自然玻璃体相似。但是相比于 1% PVA 和 3% PVA 水凝胶,7% PVA 水凝胶 RI、比重都远大于自然玻璃体的参数,而含水率和透光率则小于自然玻璃体。1% PVA 和 3% PVA 水凝胶在含水率、RI、透光率、pH 值和比重等方面都接近于人自然玻璃体。溶胀率方面,1% PVA 水凝胶最大,其次为 3% PVA 水凝胶,7% PVA 水凝胶最小。

2.2 流变学

2.2.1 G' 和 G'' 1%、3%、7% PVA 水凝胶,透明质酸钠和 SO 所测得的 G' 和 G'' 见表 2。在所测频率范围内,1%、3%和7% PVA 水凝胶所测得的 G' 均大于 G'' (图 1A), G' 大于 G'' 表明物质呈凝胶样性质。

SO 的 G'' 大于 G' ,SO 黏性性能大于弹性性能,即 SO 是以黏稠液体性质为主的材料。此外,透明质

酸钠的 G' 普遍高于 G'' ,但低频率时 $G'-G''$ 出现一个交叉点,在交叉后 G'' 大于 G' (图 1B)。

表 1 三种 PVA 水凝胶及自然玻璃体的光学与物理性能

检测参数	人自然玻璃体 ^[9]	1% PVA 水凝胶	3% PVA 水凝胶	7% PVA 水凝胶
含水率/%	98.00~99.00	98.90	98.10	93.50
溶胀度		2365	2017	1749
RI	1.334 5~1.334 8	1.335 5	1.336 1	1.342 5
透光率/%	>90	94.80	93.20	88.20
pH 值	7.00~7.40	7.22	7.25	7.41
比重($\rho/g \cdot mL^{-1}$)	1.005 3~1.008 9	1.003 9	1.014 4	1.114 7

表 2 1% PVA、3% PVA、7% PVA 水凝胶,透明质酸钠和 SO 的平均 G' 和 G''

样品	G'/Pa	G''/Pa
SO	2.4 ± 1.6	44.8 ± 28.3
透明质酸钠	155.2 ± 147.2	92.9 ± 49.1
猪玻璃体 ^[2]	2.8 ± 0.9	0.7 ± 0.4
1% PVA 水凝胶	3.2 ± 1.1	0.8 ± 0.5
3% PVA 水凝胶	6.1 ± 1.3	1.3 ± 0.9
7% PVA 水凝胶	106.5 ± 18.6	18.3 ± 12.8

图 1 在 0.01~10.00 Hz 频率、37 °C 温度下,样本的 G' 与 G'' 。A:1% PVA、3% PVA 和 7% PVA 水凝胶的 G' 均大于 G'' ,提示三种材料为弹性大于黏性的凝胶样物质。B:医用透明质酸钠在低频率时 $G'-G''$ 出现一个交叉点,在交叉后 G'' 大于 G' ,提示透明质酸钠是交联网络结构而其性能主要是以黏性占主要优势;SO 的 G'' 大于 G' ,表明 SO 黏性大于弹性,以黏稠液体性质为主

2.2.2 $\tan \delta$ 三种水凝胶、透明质酸钠和 SO 的 $\tan \delta$ 与频率的关系如图 2A 所示。依据回弹性 $R = 1 - 2\pi \tan \delta$,损耗因素越低,其回弹力则越高。因此,根据回弹力的大小:7% PVA > 3% PVA > 1% PVA。

2.2.3 蠕变性能 三种水凝胶的蠕变柔量 $J(t)$ 如图 2B 所示。 $J(t)$ 值越高代表水凝胶的(瞬时弹性形变能力)越好,从检测结果可以看出,3% PVA 水凝胶的瞬时弹性形变能力高于 1% PVA 和 7% PVA 水凝胶。

综合分析三种水凝胶,3% PVA 水凝胶有着良好的光学、物理性能的同时,在黏弹性、顺应力和蠕变性等方面比 1% PVA、7% PVA 水凝胶更为接近和符合自然玻璃体性能,能更好地模拟自然玻璃体的功能。

此外,对通过 19 号针头注射后的水凝胶再一次进行检测,结果发现注射 3% PVA 水凝胶后的 G' 和

G'' 无明显改变。注射后 G' 值由 (6.3 ± 0.9) Pa 轻度下降至 (6.1 ± 1.3) Pa,而 G'' 由 (1.2 ± 0.8) Pa 轻度增加至 (1.3 ± 0.9) Pa,提示 3% PVA 水凝胶经注射后其结构无显著破坏。

2.3 细胞毒性 加入样本浸泡液培养 72 h 后,观察 L929 小鼠成纤维细胞的结构形态发现:与空白对照组相比,3 组样品(1% PVA、3% PVA、7% PVA)对细胞形态均无显著影响(图 3)。MTT 比色实验结果显示,随着培养时间的延长(24 h、48 h、72 h),3 组样品与空白对照组 A 值均显著增加(均为 $P < 0.05$),表明细胞均无显著抑制生长(表 3);而在 24 h、48 h、72 h,各组间 A 值比较差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$,表 3),表明 1% PVA、3% PVA、7% PVA 水凝胶对细胞均无显著毒性,均显示出良好的生物相容性。

图2 在0.01~10.00 Hz频率、37℃温度下,样本的回弹性能与蠕变性能对比。A:1% PVA、3% PVA、7% PVA水凝胶和医用透明质酸钠、SO的损耗因素。损耗因素越低,其回弹力则越高,则其机械性能越好。B:1% PVA、3% PVA、7% PVA水凝胶蠕变柔量趋势,反映瞬时弹性形变能力,3%的PVA水凝胶明显优于1% PVA和7% PVA水凝胶

图3 与空白对照组(A)相比,加入1% PVA(B)、3% PVA(C)、7% PVA(D)材料浸泡液共培养72 h后,各组L929小鼠成纤维细胞形态均无显著变化,细胞生长亦不明显受抑制(×200)

表3 不同样本对L929小鼠成纤维细胞增殖影响的吸光度(A)值

分组	n	A _{24 h}	A _{48 h}	A _{72 h}	总的平均值	F值	P值
空白对照组	5	0.370 ± 0.047	0.998 ± 0.135	1.342 ± 0.201	0.904 ± 0.437	86.924	0.000
1% PVA组	5	0.327 ± 0.064	1.012 ± 0.098	1.289 ± 0.191	0.876 ± 0.435	112.089	0.000
3% PVA组	5	0.336 ± 0.036	1.032 ± 0.028	1.379 ± 0.164	0.916 ± 0.458	568.910	0.000
7% PVA组	5	0.324 ± 0.077	1.021 ± 0.081	1.262 ± 0.149	0.869 ± 0.424	102.106	0.000
总的平均值		0.330 ± 0.074	1.010 ± 0.098	1.320 ± 0.148			
F值		1.319	0.302	0.510			
P值		0.234	0.894	0.789			

3 讨论

理想的玻璃体替代物应具备以下性能^[2,10]:(1)良好的光学性能。(2)物理性能:密度接近于自然玻璃体,良好的亲水性而不溶于水,具有适当而又持久的黏弹性,以支撑视网膜,促进视网膜的解剖复位,和对外力的减震作用。(3)稳定性能:性质稳定,方便储备与消毒;能够耐受激光光凝及冷凝,可长时间在玻璃体内停留。(4)营养功能:能传输营养物质和代谢产物以维持眼内微环境稳态与平衡。(5)生物特性:具有良好生物相容性,不易被吸收和降解以达到长期填充作用。(6)易操作性:手术时能通过微创切口注射进入眼内,且注射过程不改变材料的黏弹性及透明性。

聚合物,PVA水凝胶具有无毒、性质稳定、优良的力学性能、亲水性和生物相容性而广泛用于医学领域,如人工软骨材料、药物载体、人工细胞微囊化、抗凝血材料、生物医用海绵等^[11-14]。PVA水凝胶又因拥有高含水量,良好光学性能、溶胀性和流变性能,而被眼科研究者青睐,用于研究玻璃体替代物^[2-3,10],同时亦被认为是最有希望成为眼内长期填充的玻璃体替代物之一^[2]。

本研究通过γ-射线(Co⁶⁰)辐照法交联得到三种PVA水凝胶。通过检测对比发现,1% PVA水凝胶和3% PVA水凝胶在含水率、透光率、RI、pH值以及比重等方面均与自然玻璃体的参数相接近。在流变性能方面,G'代表物体是弹性属性的参数,G''代表物质呈黏性属性的参数,G'大于G''表明物质呈凝胶样性质。1% PVA水凝胶和3% PVA水凝胶的G'均大于

PVA是由聚醋酸乙烯酯水解而成的一种水溶性

G'' , 此类凝胶属于 IV 型凝胶^[9], 属于轻微三维网络交联的结构, 而这一类的凝胶被认为是最合适的玻璃体替代物的黏弹性材质。而透明质酸钠 G' 普遍高于 G'' , 但低频率时 $G'-G''$ 出现一个交叉点, 在交叉后 G'' 大于 G' , 此类物体结构更多属于缠绕网络结构, 仍然是以黏性为主^[15]。所以, 从黏弹性能方面来看, SO 和透明质酸钠均不是良好的玻璃体替代物候选材料。

损耗因素 ($\tan \delta$) 又称损耗角, 是反映回弹性的指标之一。损耗因素越高, 回弹性小, 损耗因素越低, 其回弹性则越高。而 1% PVA 和 3% PVA 水凝胶相比较, 3% PVA 水凝胶的回弹性优于 1% PVA 水凝胶, 一个较高回弹性的材料在玻璃体内将会有更好的机械性能^[15]。

蠕变性能是反映当给予一定的压力移开后, 已发生形变的水凝胶将有一个恢复部分形变的过程, 该过程包括在一个瞬时弹性恢复和缓慢弹性恢复。瞬时弹性响应主要是通过聚合物分子链间的范德华力的增加来实现的^[15]。交联网络结构凝胶里, 在恒定的剪切应力下, 瞬时弹性响应后紧接着是一个持续缓慢弹性响应。 $J(t)$ 值越高代表水凝胶的瞬时弹性越好, 即 3% PVA 水凝胶的弹性高于 1% PVA 和 7% PVA 水凝胶; 相应地, 缓慢弹性响应的持续时间越短, 则其柔韧性 (如顺应性) 越高^[15], 由此可知 3% PVA 水凝胶的柔韧性也是好于 1% PVA、7% PVA 水凝胶。作为理想的玻璃体替代物, 它不仅需要有良好的弹性来支撑视网膜, 防止视网膜脱离, 同时需要有足够的柔韧性来对抗突然的外力冲击, 发挥减震的作用。

考虑需要通过注射来进行玻璃体内填充, 通常水凝胶经过针头注射后交联网络的交联点会大量破坏, 使得未交联无定型的聚合物增多, 导致水凝胶结构的破坏, 弹性性能大大降低。我们将 3% PVA 水凝胶经 19 号 SO 针头注射后再次测量其 G' 和 G'' , 3% PVA 水凝胶不会因注射导致其结构的大量破坏而严重损害其弹性性能。

在生物相容性方面, 体外通过细胞结构和细胞毒性的观察, 3% PVA 水凝胶无明显破坏细胞的正常结构、无显著抑制细胞的增殖和细胞毒性, 表现出良好的生物相容性。因此, 综合其光学、物理和流变学性能, 3% PVA 水凝胶拥有与自然玻璃体相似的密

度、透光率、RI, 拥有良好的亲水性而又不溶于水, 具有优异的流变性能以满足自然玻璃体所需的支撑和减震功能。为体内研究进一步评价 3% PVA 水凝胶作为玻璃体替代物的安全性、有效性和稳定性提供依据。

参考文献

- [1] LE GOFF MM, BISHOP PN. Adult vitreous structure and post-natal changes [J]. *Eye (Lond)*, 2008, 22 (10): 1214-1222.
- [2] BAINO F. Towards an ideal biomaterial for vitreous replacement; Historical overview and future trends [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7 (3): 921-935.
- [3] SOMAN N, BANERJEE R. Artificial vitreous replacements [J]. *Biomed Mater Eng*, 2003, 13 (1): 59-74.
- [4] ABRAMS GW, AZEN SP, MCCUEN BW, FLYNN HW, LAI MY, RYAN SJ. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy; results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1992, 110 (6): 770-779.
- [5] AZEN SP, SCOTT IU, FLYNN HW, LAI MY, TOPPING TM, BENATI L, et al. Silicone oil in the repair of complex retinal detachments. A prospective observational multicenter study [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105 (9): 1587-1597.
- [6] HONG Y, CHIRILA TV, VIJAYASEKARAN S, SHEN W, LOU X, DALTON PD. 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.
- [7] MACKIEWICZ J, MUHLING B, HIEBL W, MEINERT H, MAALJWEE K, KOCIOK N, et al. *In vivo* retinal tolerance of various heavy silicone oils [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (4): 1873-1883.
- [8] FENG H, HAN Y, HUANG L. *Polymers and biomaterials* [M]. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers, 1991: 397-440.
- [9] NICKERSON CS, PARK J, KORNFIELD JA, KARAGEOZIAN H. Rheological properties of the vitreous and the role of hyaluronic acid [J]. *J Biomech*, 2008, 41 (9): 1840-1846.
- [10] KLEINBERG TT, TZEKOV RT, STEIN L, RAVI N, KAUSHAL S. Vitreous substitutes; a comprehensive review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2011, 56 (4): 300-323.
- [11] MA R, XIONG D, MIAO F, ZHANG J, PENG Y. Friction properties of novel PVP/PVA blend hydrogels as artificial cartilage [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 93 (3): 1016-1019.
- [12] XU J, LI X, SUN F, CAO P. PVA hydrogels containing beta-cyclodextrin for enhanced loading and sustained release of ocular therapeutics [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2010, 21 (8-9): 1023-1038.
- [13] SINGH S, SAIKIA JP, BURAGOHAIN AK. A novel reusable PAni-PVA-Amylase film; Activity and analysis [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 106 (3): 46-50.
- [14] BAIN MK, BHOWMICK B, MAITY D, MONDAL D, MOLLICK MM, PAUL BK, et al. Effect of PVA on the gel temperature of MC and release kinetics of KT from MC based ophthalmic formulations [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 50 (3): 565-572.
- [15] HONG Y, CHIRILA TV, VIJAYASEKARAN S. Crosslinked poly (1-vinyl-2-pyrrolidinone) as a vitreous substitute [J]. *J Biomed Mater Res*, 1996, 30 (4): 441-448.