引文格式:冯松福,陈晗,陆晓和. 聚乙烯醇(PVA)水凝胶填充兔玻璃体腔的安全性及有效性研究[J]. 眼科新进展,2018,38(7):615-619. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0145

【实验研究】

聚乙烯醇(PVA)水凝胶填充兔玻璃体腔的安全性及有效性研究△

冯松福　陈晗　陆晓和

作者简介:冯松福,男,1982年10月出生,广东人,博士,主治医师。主要研究方向:玻璃体视网膜疾病。联系电话:13570323495;E-mail:fsf516@163.com;ORCID:0000-0002-3494-4013

About FENG Song-Fu:Male,born in October,1982. Medical doctor. Tel:13570323495;E-mail:fsf516@163.com;ORCID:0000-0002-3494-4013

收稿日期:2018-01-19
修回日期:2018-05-21
本文编辑:方红玲
△**基金项目**:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:81500722)
作者单位:510280　广东省广州市,南方医科大学珠江医院眼科
Received date:Jan 19,2018
Accepted date:May 21,2018
Foundation item:National Natural Science Fund Youth Fund Project of China (No:81500722)
From the *Department of Ophthalmology*,*Zhujiang Hospital*,*Southern Medical University*,*Guangzhou* 510280,*Guangdong Province*,*China*

Safety and efficacy of filling the vitreous cavity with polyvinyl alcohol hydrogel in rabbits

FENG Song-Fu,CHEN Han,LU Xiao-He

【Abstract】 **Objective**　To evaluate the safety and efficacy of using 30 g·L^{-1} polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel to fill in the vitreous cavity of rabbits in a long term. **Methods**　Totally 12 New Zealand white rabbits were randomly divided into 2 groups: 6 in PVA hydrogel group (PVA group) and 6 in BSS group. The right eye of each rabbit in the two groups underwent a three-channel vitrectomy. After that,PVA hydrogel and BSS solution were filled respectively. After surgery,the eye was examined by the slit lamp,ophthalmoscope,ultrasound,and fundus photography. And the intraocular pressure was tested. On day 90 and day 180 after surgery,the electroretinogram (ERG) was performed. At the same time,the rabbit was sacrificed and the PVA hydrogel in the eye was collected for rheology examination. And the eyeball was sent for pathological examination. **Results**　By the end of observation,there was no obvious abnormalities in the cornea and anterior chamber in PVA group or BSS group. Two eyes were complicated with cataract in PVA group. One eye was complicated with cataract in BSS group. None of the eyes in the two groups had developed complications such as hemorrhage,opacity and proliferation of vitreous body,or detachment of retina or choroid. As for the intraocular pressure,there was no significant difference between the two groups at each time point,as before surgery and the 3rd,7th,14th,30th,60th,90th and 180th day after surgery (all $P>0.05$). ERG examination of the two groups showed that there were no significant differences of the post-operative peaks of wave a and wave b in SkotERG and PhotERG comparing with the pre-operative peaks (all $P>0.05$). After fixation,sectioning and HE staining,the eyeball was examined by light microscope:All retinal lamina of the two groups were intact. The inner and outer plexiform laminas were continuous. The inner and outer nuclear laminas were arranged neatly. All retinal lamina showed no obvious changes like inflammation,degeneration,and necrosis and so on. Examination by electron microscope:On the 90th day after surgery,the mitochondria in retinal pigment epithelium were slightly swollen,with blurry structures and appended by polymeric PVA. On the 180th day after surgery,the mitochondria were more severely swollen,with blurrier structures. On the 90th day after surgery,the vitreous cavity was still full of PVA hydrogel,without obvious signs of degradation or changes of viscoelasticity. However,on the 180th day after surgery,The PVA hydrogel became watery in the vitreous body,with obvious degradation and decreased viscoelasticity. **Conclusion**　PVA hydrogel (30 g·L^{-1}) has a satisfactory biocompatibility and retinal supporting function *in vivo*,but can be degraded after filling for a long term.

【Key words】 PVA hydrogel;vitreous substitutes;vitreous surgery

【摘要】 **目的**　评价30 g·L^{-1}聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)水凝胶在兔玻璃体腔内长期填充的安全性与有效性。**方法**　将新西兰白兔12只随机分为2组:PVA水凝胶组(PVA组)6只、BSS组6只。2组兔右眼行三通道玻璃体切割术,切除玻璃体后分别填充PVA水凝胶和BSS溶液。术后行裂隙灯、眼底镜、眼压、B超和眼底照相检查;术后90 d、180 d行视网膜电流图(electroretinogram,ERG)检查,同时处死兔并摘出眼球,收集眼内PVA水凝胶后行流变学检查,眼球送病理学检查。**结果**　至观察终期PVA组与BSS组术眼的角膜、前房等均无明显异常;PVA组有2眼并发白内障、BSS组有1眼并发白内障,2组术眼均

[14] LIPINSKI D M,BARNARD A R,SINGH M S,MARTIN C,LEE E J,DAVIES W I L,*et al*. CNTF gene therapy confers lifelong neuroprotection in a mouse model of human retinitis pigmentosa[J]. *Mol Ther*,2015,23(8):1308-1319.
[15] YAN B J,LI G L. Current advances on the brain-derived neurotrophic factor in therapy of retinitis pigmentosa [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2017,35(3):267-271.
闫博婧,李根林. 脑源性神经营养因子治疗视网膜色素变性的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志,2017,35(3):267-271.
[16] CHEN R,YIN X B,PENG C X,LI G L. Effect of brain-derived neurotrophic factor on c-jun expression in the rd mouse retina[J]. *Int J Ophthalmol*,2012,5(3):266-271.

未见玻璃体积血、混浊、增殖,视网膜脱离,脉络膜脱离等并发症出现。眼压情况:术前及术后 3 d、7 d、14 d、30 d、60 d、90 d 和 180 d,两组间各时间点眼压比较差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。ERG 检查提示 2 组术眼 SkotERG 和 PhotERG 的 a 波、b 波峰值与术前相比,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$),两组间比较差异亦均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。眼球固定切片和 HE 染色,光镜下显示:2 组术眼视网膜全层结构完整,内丛状层和外丛状层连续,内、外核层细胞排列整齐,视网膜全层细胞未见明显炎症、变性、坏死等改变。电镜下观察显示:术后 90 d 视网膜色素上皮细胞线粒体轻度水肿、结构欠清,周围有 PVA 高分子物附着;而术后 180 d 线粒体细胞水肿明显加重、结构更加模糊。PVA 水凝胶在术后 90 d 玻璃体腔内仍填充较饱满,未见明显降解,黏弹性能未见明显改变,而在术后 180 d 玻璃体腔内的 PVA 水凝胶水样物增多,出现明显降解,黏弹性能显著降低。
结论 30 g·L^{-1}PVA 水凝胶在体内有良好的生物相容性和视网膜支撑功能,但长期填充后容易被降解。

【关键词】 PVA 水凝胶;玻璃体替代物;玻璃体手术
【中图分类号】 R776

自然玻璃体是一种不可再生的凝胶状组织,在行玻璃体切割术后,需要人工玻璃体来填充玻璃体腔,以支撑眼球和视网膜,促进眼内组织如视网膜的解剖结构复位。目前用于临床的人工玻璃体主要有硅油、重硅油、惰性气体和重水等[1-5]。虽然挽救了无数患者部分的视力,但是它们导致的眼内毒性、无序流动难以完全取出、术后继发青光眼、白内障、自身乳化、角膜变性,甚至再次失明等严重缺陷[6-8],使眼科和材料研究工作者们迫切需要寻找一种更为安全有效的玻璃体替代物。

水凝胶因具有良好的光学、机械、流变性能,良好的生物相容性及减震性,术后并发症少,能很好地模拟自然玻璃体等优良特性,因此被誉为是人工玻璃体的最佳候选者[6],从上世纪九十年代以来一直是国内外的研究热点[9-12]。我们先前在体外成功筛选获得与自然玻璃体性能相似的聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)水凝胶——30 g·L^{-1}PVA 水凝胶[13],本研究进一步将其注入兔玻璃体腔内进行长期填充,以观察 30 g·L^{-1}PVA 水凝胶填充的安全性和视网膜支撑性能。

1 材料与方法

1.1 材料 新西兰大白兔 12 只,雌雄各 6 只,体质量 2.5 ~ 3.0 kg(广东省医学实验动物中心),PVA(美国 Sigma 公司),盐酸氯胺酮注射液(福建古田药业有限公司),盐酸氯丙嗪注射液(上海禾丰制药有限公司),复方托吡卡胺滴眼液(沈阳兴齐制药有限公司),世可(复方电解质眼内冲洗液,沈阳兴齐制药有限公司),BSS 溶液(广州吉诺生物有限公司),妥布霉素地塞米松滴眼液(美国 Alcon 制药公司),普拉洛芬滴眼液(千寿康制药公司),10 g·L^{-1}醋酸泼尼松龙滴眼液(爱力根爱尔兰制药公司);Alcon Accurus 玻璃体切割机(美国 Alcon 公司),Tonopen 笔式眼压计(美国 Reichert 公司),罗兰视觉电生理仪(德国 Roland 公司),眼科超声诊断仪(Cine Scan,BVI,lnc.,法国)。

1.2 方法

1.2.1 PVA 水凝胶的制备 配置浓度为 30 g·L^{-1} PVA 水溶液,过滤除去未溶解物质,倒入模具中,再用 γ 射线(Co60,辐照剂量为 7 kGy,剂量率为 2 kGy·h^{-1},广州辐瑞高能技术有限公司)辐照交联获得 30 g·L^{-1} 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,环氧乙烷消毒后备用。

1.2.2 动物实验分组 12 只新西兰白兔随机分成 2 组:30 g·L^{-1} PVA 水凝胶组(PVA 组)6 只、BSS 组 6 只。均以右眼作为术眼。术前常规行裂隙灯、眼底、眼压检查。采用盐酸氯胺酮注射液(30 mg·kg^{-1})和盐酸氯丙嗪注射液(15 mg·kg^{-1})混合肌肉注射进行全身麻醉。常规消毒铺巾,庆大霉素冲洗结膜囊,5 g·L^{-1}丁卡因滴眼液滴眼行表面麻醉。右眼行标准三通道玻璃体切割术,进行气-液交换,在 11 点钟位的巩膜切口用注射器注入 30 g·L^{-1}PVA 水凝胶或 BSS 溶液 1.1 mL,术后分别缝合巩膜穿刺口及球结膜。术毕结膜囊涂阿托品眼膏和妥布霉素地塞米松眼膏。术后用药 2 周:妥布霉素地塞米松滴眼液(典必殊)滴眼,每天 4 次;10 g·L^{-1}醋酸泼尼松龙滴眼液(百力特)滴眼,每天 4 次;普拉洛芬滴眼液(普南扑灵)滴眼,每天 4 次。

1.2.3 术后观察 术后 3 d、7 d、14 d、30 d、60 d、90 d、180 d 分别行裂隙灯、眼底镜检查术眼前后节情况、Tonopen 笔式眼压计测量眼压。术后 7 d、30 d、90 d、180 d 分别行术眼 B 超检查。术后 90 d、180 d 行视网膜电图(electroretinogram,ERG)检查。

1.2.4 眼球病理学检查 分别在术后 90 d(PVA 组 3 只、BSS 组 3 只)和 180 d(PVA 组 3 只、BSS 组 3 只)采用盐酸氯胺酮(30 mg·kg^{-1})和盐酸氯丙嗪(15 mg·kg^{-1})混合液肌肉注射麻醉后,于耳缘静脉注射过量利多卡因过量麻醉处死白兔,立刻行眼球摘出术,迅速把整个眼球置入体积分数 10% 酸性福尔马林溶液中固定 48 h;切片行 HE 染色。

1.2.5 流变性能检测 术后 90 d、180 d 处死兔并眼球摘出后,取出玻璃体腔的 PVA 水凝胶,行流变学检测,与植入前进行比较。采用 DFreqSwp Test 程序,动态扫描频率 ω 范围设定为 0.01 ~ 10.0 Hz,检测样品在该剪切力作用下,随着时间的变化,其储存模量(the storage modulus,G')及耗损模量(the loss modulus,G")的变化,分析样品的 G'和 G"。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。眼压用单个重

复测量因素方差分析,ERG 振幅值用单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐时采用 SNK 法进行多重比较,方差不齐时采用近似 F 检验 Welch 法进行校正,采用 Dunnett T3 法进行多重比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼前节观察结果 术后 3 d,PVA 组与 BSS 组术眼均出现了不同程度结膜水肿、充血和前房轻度炎症反应,至术后 7 d 这些体征全部消退;在随后长达 6 个月的随访观察发现 2 组术眼的角膜、前房等均无明显异常,亦未见 PVA 水凝胶进入前房等情况。PVA 组共有 2 例白内障的发生,发生率为 33.3%;BSS 组有 1 例发生了轻微的白内障,发生率为 16.7%。

2.2 眼底检查 BSS 组术后 3 d 眼底隐约可见视盘和血管;至术后 7 d 时,能清晰看见视盘、视网膜和血管;直到观察期结束(术后 180 d),眼底视网膜、血管、视盘结果仍清晰可见(图 1)。PVA 组术后 3 d 眼底模糊不清;至术后 7 d 可隐约看见眼底视盘和血管;到术后 14 d 时,能清晰见到眼底视网膜、血管、视盘等结构;然而随着白内障的发展和进一步加重,术后 90 d 和 180 d,眼底逐渐变得模糊,但是仍可见眼底视盘、血管、视网膜等大体结构(图 1)。在整个随访观察期内 2 组兔眼内均未见有玻璃体积血、玻璃体视网膜增殖、视网膜脱离、脉络膜脱离等情况发生。

2.3 不同时间眼压比较 PVA 组和 BSS 组术后 3 d、7 d、14 d、30 d、60 d、90 d 和 180 d 眼压均维持较平稳,与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组间各时间点眼压比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.4 ERG 检查结果 ERG 检查提示:PVA 组和 BSS 组术后 90 d 和 180 d 明适应和暗适应的 a 波、b 波峰值与术前相比,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$),组间比较差异亦均无统计学意义(均为 $P>0.05$),见表 2-3。

图 1 术后 90 d、180 d 2 组眼前节和眼底照相检查结果。A、B、E、F 为术后 90 d,C、D、G、H 为术后 180 d

表 1 BSS 组、PVA 组不同时间眼压比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	眼压/mmHg								P 值
	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	术后 60 d	术后 90 d	术后 180 d	
BSS 组	11.56±0.98	12.39±0.85	11.72±1.02	11.11±0.83	11.22±1.06	11.06±0.80	11.22±0.73	11.00±1.00	0.102
PVA 组	11.89±0.96	12.51±0.69	11.44±0.92	11.67±1.24	11.06±1.26	11.11±0.83	11.39±0.92	10.89±1.05	0.090
P 值	0.200	0.082	0.757	0.141	0.207	0.330	0.248	0.066	

表 2 BSS 组、PVA 组不同时间 skotERG 振幅值比较

组别	a 波振幅/μV				b 波振幅/μV			
	术前	术后 90 d	术后 180 d	P 值	术前	术后 90 d	术后 180 d	P 值
BSS 组	17.90±2.30	17.53±1.75	17.33±1.53	0.412	185.50±21.14	178.33±25.17	181.00±21.00	0.461
PVA 组	18.47±4.45	18.07±0.90	17.67±2.08	0.537	187.33±20.32	185.33±16.62	178.33±29.54	0.554
P 值	0.414	0.080	0.305		0.790	0.092	0.103	

2.5 眼球病理学检查结果 HE 染色后光镜下观察显示:术后 90 d 和 180 d,PVA 组、BSS 组均表现为角膜上皮细胞完整,基质层纤维致密一致,基底细胞呈整齐的栅状,前、后弹力层连续,未见明显炎性细胞

浸润、变性、坏死等病理改变;眼球睫状体色素上皮、睫状肌等均大致正常,无明显水肿、淋巴细胞浸润、空泡形成;视网膜全层结构基本完整,神经纤维层无萎缩,内丛状层和外丛状层连续,内、外核层细胞排列整齐(图2)。电镜下观察发现:术后90 d视网膜色素上皮细胞线粒体轻度水肿、结构欠清,同时周围可能是PVA高分子物附着;术后180 d线粒体细胞水肿明显加重、结构更加模糊(图2)。

表3 BSS组、PVA组不同时间photERG振幅值比较

组别	a波振幅/μV				b波振幅/μV			
	术前	术后90 d	术后180 d	*P*值	术前	术后90 d	术后180 d	*P*值
BSS组	8.55±0.64	8.37±1.68	8.10±1.15	0.841	104.67±22.64	98.67±5.13	97.00±6.08	0.678
PVA组	8.28±1.82	8.07±1.21	8.10±1.91	0.639	101.67±20.06	97.93±9.60	98.67±1.53	0.740
*P*值	0.933	0.061	0.212		0.707	0.091	0.580	

图3 流变学检测结果。A:术后90 d,PVA组术眼眼球饱满充实,眼内的PVA水凝胶无明显吸收仍保持透明和黏弹性;B:术后180 d,PVA组术眼眼内水凝胶显著被降解吸收,中间混有较多的水样物质

图2 眼球病理学检查结果。术后90 d(A、C)、180 d(B、D)2组术眼视网膜组织光镜图(HE染色,×200);E:术后90 d PVA组术眼视网膜细胞电镜图;F:术后180 d PVA组术眼视网膜细胞电镜图

2.6 流变学检测结果 术后90 d,PVA组术眼内的PVA水凝胶未见明显吸收(图3A),其黏贴性能和填充前相比无显著改变,储存模量(G′)从(6.1±1.3)Pa降低至(5.4±1.2)Pa,损耗模量(G″)从(1.3±0.9)Pa降低至(1.1±0.8)Pa。然而在术后180 d,玻璃体腔内的PVA水凝胶量明显减少,水样物质明显增多(图3B),部分水凝胶被吸收,其储存模量(G′)从(6.1±1.3)Pa降低至(3.9±0.8)Pa,损耗模量(G″)从(1.3±0.9)Pa降低至(0.8±0.5)Pa,黏弹性能显著降低。

3 讨论

硅油是目前临床上唯一能用于长期眼内填充的玻璃体替代物,它的成分类似硅橡胶,由于分子链较短及缺乏化学交联结构使其呈液态[14]。硅油为疏水性材料,比重比水轻,屈光指数比自然玻璃体高,表面张力较高[6]。因此,硅油填充主要对上方视网膜顶压效果较好,对下方支撑效果差[15],其疏水性使其不能与视网膜理想地接触,填充后术眼亦呈现高度远视状态[6],而且存在许多术后并发症,如硅油乳化、角膜病变、白内障、继发性青光眼、容易进入前房或者通过裂孔进入视网膜下腔等[7,14,16],硅油取出后再次复发视网膜脱离甚至视力丧失[8,17]等严重并发症。因此,硅油所出现的上述问题使其并不能成为理想的长期玻璃体替代物。

水凝胶被誉为是人工玻璃体最好的候选者[6],因其具有良好的光学、物理、机械性能,流变性能以及良好的生物相容性,能很好地模拟自然玻璃体的特性,近年来成为众多科学工作者的研究热点。本研究在前期体外筛选出与自然玻璃体性能相似的30 $g \cdot L^{-1}$ PVA水凝胶,并将其填充兔玻璃体腔内,进行一步研究其体内填充的安全性和有效性。在术后早期发现PVA组术眼前房炎症反应较BSS组严重,但给予局部加强抗炎治疗1周后,炎症反应得到良好的控制,基本消退,到观察终点前房均清亮,前房未见有水凝胶进入和虹膜粘连等情况。术后整个观察过程眼压亦维持较平稳,未见有角膜病变、继发性青光眼、玻璃体腔混浊、出血、视网膜脱离等并发症。与先前有关水凝胶植入眼内报道类似[10-11]。虽然相对容易并发白内障,但随访过程中并未明显影响眼底视网膜的观察,这可能与手术本身的创伤和PVA水凝胶填充后引起的眼内微环境改变、水凝胶与晶状体的接触影响了晶状体正常的代谢有关。

术后病理切片显示,角膜、睫状体、房角、视网膜等结构未见明显异常。同时通过ERG检查提示视网膜功能亦无明显损害。有报道[18]关于聚乙烯吡

咯烷酮[poly(1-vinyl-2-pyrrolidone),PVP]水凝胶体内填充后导致视网膜明显的炎症改变,这可能与其采用化学交联法需添加交联剂合成水凝胶,而交联剂的残留导致的毒性有关。我们采用的是辐照交联的方法制备得到的水凝胶,避免了交联剂残留,所以光镜下未见有明显的病理结构改变。然而在电镜下却发现视网膜色素上皮细胞的线粒体明显肿胀、结构较紊乱,而且随着时间的延长,到术后180 d时线粒体肿胀更加明显、结构紊乱更加严重。这可能与PVA水凝胶降解为高分子单体后细胞吞噬作用有关,而并非是PVA水凝胶本身导致的细胞毒性。

有研究发现体内植入PVP水凝胶后水凝胶变得混浊透明性下降[9],而我们在观察过程中发现PVA水凝胶透明性一直保持良好,未见明显的混浊,这可能与水凝胶的纯度及交联方法有关,我们选用的是辐照交联方法,材料只是PVA单体,不会受因化学交联法获得的水凝胶降解后释放出化学交联剂的影响。而且在经过90 d的眼内填充,PVA水凝胶未出现显著的降解吸收;但是在填充时间至180 d时,玻璃体腔内的PVA水凝胶发生了改变,水凝胶的量明显减少,水样物质明显增多,其黏弹性能也明显降低,提示填充玻璃体腔的PVA水凝胶被部分降解,其原因可能有水凝胶植入时是通过注射针头注射,注射过程造成了水凝胶结构大量破坏而形成聚合物碎段,导致其机械性能下降;另外水凝胶注入眼内与视网膜直接接触,参与了眼内的循环和代谢,最终可能被视网膜细胞吞噬有关,在电镜下也发现了视网膜色素上皮细胞的线粒体周围有PVA高分子物的存在。

因此,经过兔玻璃体腔内研究观察发现,30 g·L^{-1} PVA水凝胶能有效地模拟自然玻璃体的光学、物理、机械减震性能,具有良好的生物相容性和支撑性。但是在长达半年的眼内填充后30 g·L^{-1} PVA水凝胶仍可被部分降解吸收,因此如何避免或降低其降解吸收将是值得进一步思考和研究的问题。

参考文献

[1] ABRAMS G W,AZEN S P,MCCUEN B W,FLYNN H W,LAI M Y,RYAN S J. 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.

[2] MACKIEWICZ J,MUHLING B,HIEBL W,MEINERT H,MAAIJWEE K,KOCIOK N,*et al*. *In vivo* retinal tolerance of various heavy silicone oils[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2007,48(4):1873-1883.

[3] KAREL I,DOTRELOVA D,DOLEZALOVA J,KALVODOVA B. Intravitreal injection ofliquid silicone in the surgery of complicated retinal detachment[J]. *Cesk Oftalmol*,1986,42(5):349-359.

[4] CIBIS P A,BECKER B,OKUN E,CANAAN S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery[J]. *Arch Ophthalmol*,1962,68(6):590-599.

[5] BHISIKUL R B,GONZALEZ V H. "Heavy oil" for intraocular tamponade in retinal detachment surgery[J]. *Br J Ophthalmol*,2005,89(6):649-650.

[6] BAINO F. Towards an ideal biomaterial for vitreous replacement: Historical overview and future trends[J]. *Acta Biomater*,2011,7(3):921-935.

[7] KLEINBERG T T,TZEKOV R T,STEIN L,RAVI N,KAUSHAL S. Vitreous substitutes: a comprehensive review[J]. *Surv Ophthalmol*,2011,56(4):300-323.

[8] IA COUR M,LUX A,HEEGAARD S. Visual loss under silicone oil[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*,2010,227(3):181-184.

[9] HONG Y,CHIRILA T V,VIJAYASEKARAN S,SHEN W,LOU X,DALTON P D. 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.

[10] TAO Y,TONG X,ZHANG Y,LAI J,HUANG Y,JIANG Y R,*et al*. Evaluation of an in situ chemically crosslinked hydrogel as a long-term vitreous substitute material[J]. *Acta Biomater*,2013,9(2):5022-5030.

[11] CRAFOORD S,ANDREASSON S,GHOSH F. Experimental vitreous tamponade using polyalky limide hydrogel[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2011,249(8):1167-1174.

[12] SU W Y,CHEN K H,CHEN Y C,LEE Y H,TSENG C L,LIN F H. An injectable oxidated hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel as a vitreous substitute[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*,2011,22(13):1777-1797.

[13] FENG S F,CHEN H,LU X H. A study of polyvinyl alcohol hydrogel simulating human vitreous body[J]. *Rec Adv Ophthalmol*,2018,38(1):13-17.
冯松福,陈晗,陆晓和. PVA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.

[14] KIM R W,BAUMAL C. Anterior segment complications related to vitreoussubstitutes[J]. *Ophthalmol Clin North Am*,2004,17(4):569-576.

[15] PASTOR J C. Proliferative vitreoretinopathy: an overview[J]. *Surv Ophthalmol*,1998,43(1):3-18.

[16] FEDERMAN J L,SCHUBERT H D. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery[J]. *Ophthalmology*,1988,95(7):870-876.

[17] CHRISTENSEN U C,ACOUR M. Visual loss after use of intraocular silicone oil associated with thinning of inner retinal layers[J]. *Acta Ophthalmol*,2012,90(8):733-737.

[18] VIJAYASEKARAN S,CHIRILA T V,HONG Y,TAHIJA S G,DALTON P D,CONSTABLE I J,*et al*. Poly(I-vinyl-2-pyrrolidinone) hydrogels as vitreous substitutes: Histopathological evaluation in the animal eye[J]. *J Biomater Sci*,1996,7(8):685-696.