

### 【实验研究】

杨瑞波 于笛 牟芃玥 刘雪梅 赵少贞

【中图分类号】 R776

◆ 作者单位:300384 天津市,天津医科大学眼科医院,眼视光学院,眼科研究所,天津市视网膜功能与疾病重点实验室,天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心

**1.1 材料** 选取健康成年新西兰大白兔 40 只作为实验对象,雌雄不限,体质量 2.0~2.5 kg(北京维通利华实验动物技术有限公司),实验前双眼经裂隙灯和眼底检查均正常。常规饲养 1 周,采用随机数字表法将大白兔分为实验组与空白对照组,实验组 25 只,空白对照组 15 只。实验组手术眼与空白对照组第一眼采用随机数字编号入组,实验组一眼行晶状体超声乳化吸出术,根据术后取材时间分为术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d 共 5 组,每组 5 只动物。空白

对照组按照对应取材时间也分为 5 组,每组 3 只动物。实验动物的使用均遵循实验动物医学伦理条例及国家实验动物管理保护条例。

**1.2 主要试剂及仪器** 兔 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒(中国 Bio-Swamp 公司),血液样品总 RNA 小计量提取试剂盒(中国 Magen 公司),手术显微镜(苏州六六视觉科技股份有限公司),超声乳化仪(美国 Alcon 公司)。

1.3 方法

**1.3.1 手术方法** 术前 3 d 每只兔双眼滴 5 g · L<sup>-1</sup> 左氧氟沙星(日本参天制药有限公司),每天 4 次,超声乳化吸出术由同一经验丰富的术者完成。术前 30 min 用复方托吡卡胺(沈阳兴齐制药有限公司)散瞳 3 次,术前 10 min 用表面麻醉剂丙美卡因(南京瑞年百思特制药有限公司)滴眼 2 次,速眠新 II 注射液(敦化市圣达动物药品有限公司)肌肉注射麻醉(0.3 mL · kg<sup>-1</sup>),常规消毒手术野。铺无菌洞巾,开睑器开睑,聚维酮碘(上海利康消毒高科技有限公司)滴眼,生理盐水冲洗结膜囊。

超声乳化吸出术:实验组术眼于房水抽取后自穿刺口向前房注入平衡盐溶液,恢复前房深度。在上方 2.2 mm 处行透明角膜切口,前房注入黏弹剂,环形撕囊直径 5 mm,水分离,超声乳化吸出软核,注吸皮质,角膜切口水密。手术结束后,术眼涂妥布霉素地塞米松眼膏(美国 Alcon 公司),清醒后放入兔房正常喂养。术后用药:术后 1 周内,术眼滴妥布霉素地塞米松滴眼液,每天 4 次,此后逐周递减 1 次,4 周后停用。

**1.3.2 观察并记录实验动物双眼的结膜充血、角膜混浊及前房炎症反应情况** 于术前及术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d,在裂隙灯下分别观察并记录两组实验动物双眼的结膜充血、角膜混浊及前房炎症反应情况,兔眼结膜充血、角膜混浊及前房炎症反应分级标准见表 1。

表 1 兔眼结膜充血、角膜混浊及前房炎症反应分级标准

分级	结膜充血	角膜混浊	前房炎症反应
0 级	无充血	角膜正常透明	前房透明,无丁达尔(Tyn)现象
I 级	角膜缘血管网轻度充血	角膜轻度水肿混浊,前房结构及虹膜纹理清晰可见	Tyn 现象(+)
II 级	角膜缘血管网中度充血	角膜中度水肿混浊,前房欠清,虹膜纹理仍能分辨	Tyn 现象(++)
III 级	角膜缘血管网重度充血,血管怒张	角膜重度水肿混浊,前房结构及虹膜纹理很难分辨	Tyn 现象(+++)及以上

**1.3.3 各组兔血清 TNF- $\alpha$  mRNA 和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平检测** 采用实时定量 PCR 检测兔血清 TNF- $\alpha$  mRNA 和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平。于术前及术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d,分别取实验组与空白对照组兔肢体血液 5 mL,离心后取血清,按照试剂盒说

明书提取血清总 RNA,Nanodrop 2000 分光光度计检测 RNA 的纯度及浓度。将总 RNA 逆转录后,在实时定量 PCR 仪上进行 PCR 扩增,使用 GAPDH 作为内参照。实时定量 PCR 所使用引物由北京赛百盛基因技术有限公司合成,其中 TNF- $\alpha$  引物序列:上游为 5'-ATGAGCACTGAAAGCATGA-3',下游为 5'-GAGGGCTGATTAGAG-3';IL-1 $\beta$  引物序列:上游为 5'-GTCTTCCTAAAGCAAGCC-3',下游为 5'-GGGGTGTCACAATCTGT-3';GAPDH 引物序列:上游为 5'-GATGCTGCTGCCGACTAC-3',下游为 5'-GCTGAGATGATGACCCCTTTT-3'。反应条件:95℃预变性 10 min,95℃变性 30 s,55℃复性 30 s,72℃延伸 2 min,总共 35 个循环。用 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 法定量目的基因 TNF- $\alpha$  mRNA 和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平。

**1.3.4 兔房水 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  蛋白浓度检测** 术前由同一实验者取实验组动物术眼及空白对照组动物第一眼房水。术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d,取实验组非手术眼及空白对照组第二眼房水。取房水前用聚维酮碘消毒,丙美卡因滴眼液表面麻醉,用 30 G 针头灭菌注射器,自颞上角膜缘内 0.5 mm 穿刺进入前房抽取房水 0.1 ~ 0.2 mL。用 ELISA 法检测房水 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  蛋白浓度。依序测量 450 nm 波长处光密度(D)值,以 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  浓度为横坐标,D 值为纵坐标,绘制标准曲线,根据 D 值由标准曲线查出房水中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  蛋白相应浓度。实验步骤严格按照说明书操作。

**1.3.5 角膜知觉敏感度检测** 于术前及术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d,由同一实验者使用 Cochet-Bonnet 角膜知觉计(法国 Luneau Ophthalmologie 公司)测量实验组非手术眼与空白对照组第二眼角膜知觉。角膜知觉计的尼龙纤维长度为 0 ~ 60 mm,可调节,直径为 0.12 mm。尼龙纤维长度与其施加于角膜的压力呈负相关,即长度越长,对角膜的压力越小。测量前,将兔置于安静室内环境,受检兔清醒,精神状态良好。测量从 60 mm 开始,测量时将角膜知觉计的尼龙丝垂直于兔角膜中央表面,轻施压力,每次递减 5 mm,直至出现被检测眼眨眼及躲避行为作为兔眼角膜知觉阳性反应,同一长度测量 3 次,每次测量间隔 30 min,如果 3 次检测中出现 2 次阳性反应视为阳性结果,引起该阳性结果的尼龙纤维长度即为角膜知觉敏感度。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差表示。利用单因素重复测量 ANOVA 及两两比较两组内各取材时间点房水、血清中细胞因子及角膜知觉敏感度差异。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

**2.1 术后眼前节炎症反应情况** 实验组 25 眼手术眼的结膜充血、角膜混浊及前房炎症反应级别,在术

后1 d均为Ⅱ级,术后3 d、7 d为Ⅰ~Ⅱ级,术后14 d降至Ⅰ级,术后21 d恢复至0级。实验组非手术眼与空白对照组双眼在不同时间点,结膜充血、角膜混浊及前房炎症反应级别均为0级。

**2.2 两组兔血清 TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平的变化** 以两组兔术前血清 TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平为基线值。实验组兔血清 TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平在手术前后不同时间点差异均有统计学意义 ( $F = 272.800$ 、 $193.530$ , 均为  $P < 0.05$ )。术后1 d、3 d、7 d、14 d, 实验组兔血清 TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平均较基线值升高, 术后7 d达高峰 (TNF-α mRNA 相对表达量为  $14.95 \pm 0.89$ , IL-1β mRNA 相对表达量为  $7.56 \pm 0.46$ ), 之后逐渐下降, 术后21 d降至术前水平。实验组各相邻取材时间点两两比较, 血清 TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平差异均有统计学意义 (均为  $P < 0.05$ )。空白对照组各取材时间点, 兔血清 TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平在不同时间点与基线值相比, 差异均无统计学意义 ( $F = 1.612$ 、 $0.626$ , 均为  $P > 0.05$ ) (见图1)。

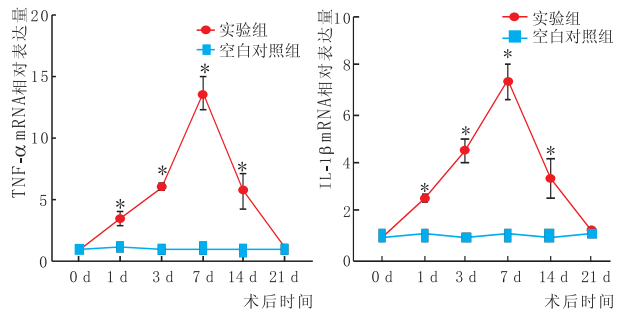


图1 术前和术后不同时间点两组兔血清 TNF-α mRNA 及 IL-1β mRNA 表达水平的变化 相同时间点两组相比, \*  $P < 0.05$

**2.3 两组兔房水 TNF-α 和 IL-1β 蛋白浓度变化** 以实验组术前手术眼、空白对照组第一眼房水 TNF-α 和 IL-1β 蛋白浓度为基线值。实验组非手术眼房水 TNF-α 和 IL-1β 蛋白浓度在不同时间点差异均有统计学意义 ( $F = 184.200$ 、 $82.900$ , 均为  $P < 0.05$ )。术后1 d、3 d、7 d、14 d, 非手术眼房水 TNF-α 和 IL-1β 蛋白浓度均较基线值升高, 其中峰值出现于术后7 d [TNF-α 蛋白浓度为  $(162.34 \pm 5.71) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , IL-1β 蛋白浓度为  $(16.68 \pm 0.74) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ], 之后逐渐下降, 术后21 d降至术前水平。实验组相邻取材时间点两两比较, 非手术眼房水 TNF-α 和 IL-1β 蛋白浓度差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。空白对照组第二眼不同取材时间点房水 TNF-α 和 IL-1β 蛋白浓度与基线值相比, 差异均无统计学意义 ( $F = 1.140$ 、 $0.820$ , 均为  $P > 0.05$ ) (见图2)。

**2.4 角膜知觉敏感度变化** 以实验组术前非手术眼及空白对照组第二眼角膜知觉敏感度为基线值。

实验组非手术眼角膜知觉敏感度在不同时间点差异有统计学意义 ( $F = 244.910$ ,  $P < 0.05$ ); 术后1 d、3 d、7 d、14 d, 非手术眼角膜知觉敏感度较基线值升高, 于术后7 d角膜知觉敏感度最高, 之后角膜知觉敏感度逐渐下降, 术后21 d基本恢复至基线水平。实验组非手术眼相邻时间点两两比较, 角膜知觉敏感度差异均有统计学意义 (均为  $P < 0.05$ )。空白对照组第二眼不同时间点角膜知觉敏感度比较, 差异无统计学意义 ( $F = 1.344$ ,  $P > 0.05$ ) (见表2)。

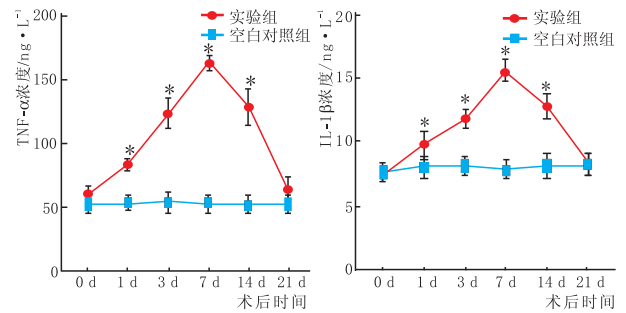


图2 实验组非手术眼与空白对照组第二眼不同时间点房水 TNF-α 及 IL-1β 浓度的变化 相同时间点两组相比, \*  $P < 0.05$

时间	角膜知觉敏感度	
	实验组非手术眼/mm	空白对照组第二眼/mm
术前	$47.97 \pm 0.06$	$47.16 \pm 0.93$
术后		
1 d	$50.01 \pm 0.75$	$47.62 \pm 0.60$
3 d	$54.33 \pm 0.62$	$48.23 \pm 0.50$
7 d	$58.99 \pm 0.43$	$48.16 \pm 0.47$
14 d	$54.52 \pm 1.00$	$48.16 \pm 0.31$
21 d	$48.46 \pm 0.35$	$47.89 \pm 0.75$
P 值	$< 0.05$	$> 0.05$

**3 讨论** 白内障超声乳化吸出术是目前治疗白内障的最有效方法<sup>[4]</sup>。随着小切口、微切口手术技术的提高及人工晶状体设计方案的不断完善, 白内障超声乳化吸出术后患者视觉质量已得到极大提升<sup>[5]</sup>。然而, 关于第一眼白内障术后, 第二眼痛觉敏感性增强 (痛觉过敏) 这一常见问题并未受到临床广泛重视。研究发现<sup>[6-7]</sup>, 双眼白内障患者对首次和第二次白内障手术的主观感觉评估存在差异, 第一眼白内障手术后, 对侧眼可能存在交感性葡萄膜炎, 导致第二眼手术更加疼痛。另有文献报道<sup>[8-9]</sup>, 如果患者在第一眼手术过程中存在对光敏感、术前精神压力大及术后畏光等症状, 会导致心理负担加重, 进而影响他们第二眼术中对疼痛的感知。国际疼痛研究学会神经病理性疼痛特别兴趣小组将神经病理性疼痛界定为由躯体感觉神经系统的



损伤或疾病所导致的疼痛<sup>[10]</sup>。近年来,随着分子生物学的研究进展,学者们发现细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  除可以诱导白细胞活化、趋化、诱发炎症反应外<sup>[11]</sup>,在神经系统中还可以作为神经调质增强感觉神经元敏感性,导致神经病理性疼痛(包括痛觉过敏)<sup>[12]</sup>。正常情况下,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在中枢神经系统与外周神经系统中的表达很低,神经受损伤后,该细胞因子表达上调,并在神经系统中呈双向转运<sup>[13]</sup>。当外周神经损伤后,细胞因子逆行转运至中枢,参与中枢部位细胞因子的激活,这是神经病理性疼痛发病机制之一<sup>[14]</sup>。

Zong 等<sup>[15]</sup>对大鼠坐骨神经慢性缩窄模型(chronic constriction injury model, CCI)进行研究发现,在大鼠脊髓中,TNF- $\alpha$  mRNA 在术后表达升高,术后 7 d 达到高峰,术后 14 d 已经开始下降,术后 21 d 恢复至基础水平。此外,CCI 大鼠机械缩足反射阈值降低,以术后 7 d 时最低,之后缓慢回升,术后 21 d 仍未升至术前水平。Okamoto 等<sup>[16]</sup>测定 CCI 大鼠坐骨神经中 TNF- $\alpha$  mRNA 发现,术后 14 d TNF- $\alpha$  mRNA 表达明显升高,IL-1 $\beta$  mRNA 于术后 7 d 表达上调,证实其可能参与伤害性信息的传递过程,致敏中枢神经元。Laughlin 等<sup>[17]</sup>研究经腹腔内注射强啡肽诱发的痛觉过敏大鼠模型发现,鞘内应用 IL-1 $\beta$  拮抗剂可有效阻止痛觉过敏反应的发生。以上研究结果均证实,在神经系统中,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  可以作为神经调质增强感觉神经元敏感性,导致痛觉过敏。

Fiore 等<sup>[18]</sup>研究发现,当眼睛受到创伤(包括术源性创伤)如白内障摘出术后,创伤眼房水中炎症因子(包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )的含量显著增加。TNF- $\alpha$  是将特定炎症与炎症反应联系起来的关键因素<sup>[19]</sup>,可通过刺激巨噬细胞增加 IL-1 $\beta$  分泌。TNF- $\alpha$  的作用表现出时间和剂量依赖性,其含量可以反映炎症的严重程度。IL-1 $\beta$  生物学效应与 TNF- $\alpha$  相似,可引起炎症并诱导炎症反应<sup>[20]</sup>,诱导 TNF- $\alpha$  表达,刺激免疫细胞和基质细胞产生 IL-1 $\beta$ ,形成恶性循环并加速炎症反应<sup>[21]</sup>。本研究发现,实验组在第一眼术后 1 d、3 d、7 d、14 d, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在非手术眼房水及血清中表达均上调,说明手术创伤不仅直接导致术眼的内炎症反应,同时,还可导致非创伤眼房水及血清中炎症因子表达上调。

支配眼部感觉的神经是三叉神经眼支。角膜是三叉神经眼支末梢神经分布最为密集的部位,对外界伤害性刺激的敏感性最高。由于在动物实验中,痛觉这一主观感受到目前为止仍无法通过动物表述等方法来直接评价,因此,本研究参考大鼠 CCI 原理,即通过机械刺激观察大鼠缩足反射来评价其疼痛阈值改变,采用角膜知觉计检测成年兔角膜接受机械刺激后出现眨眼及躲避等行为学表现,获得角膜知觉敏感度,分析其变化规律,进而间接评价眼部痛觉敏感度变化。本研究发现,进行第一眼手术后

1~14 d 内,兔非手术眼房水中与痛觉过敏相关的 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  表达都有明显升高,尤其在术后 7 d 达到峰值,并且同一炎症因子在血清与房水中的变化趋势呈平行关系。同时,非手术眼在第一眼术后 14 d 内,其角膜知觉敏感度也较术前增高,这一变化与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达上调存在时程相关性。本研究结果提示我们,导致非手术眼角膜知觉敏感度提高的原因,可能与第一眼手术创伤引起血清及对侧眼房水 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  表达上调,继而造成该眼三叉神经感觉支敏感化有关,而三叉神经感觉支敏感化则可进一步导致眼部痛觉过敏。因此,本研究推测患者在第一眼白内障术后,第二眼痛觉敏感性增强,并不只是一个简单的精神心理反应,其中的病理生理学机制可能更为复杂。

本研究结果显示实验兔在第一眼术后 2 周内,其非手术眼角膜知觉敏感度提高,这对在临床中选择更合适的第二眼手术时机有一定参考意义。然而,有关血清及房水 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  表达上调与角膜知觉敏感度变化间的调控通路,及角膜知觉敏感度变化与痛觉过敏之间的内在联系,还需进一步深入研究加以验证。

## 参考文献

- [1] 张运江,俞方良,刘森,金洪尧,黄国富.兔眼内窥镜下睫状体光凝联合白内障超声乳化术对房水成分的影响[J].眼科新进展,2014,34(10):918-922.  
ZHANG Y J, YU F L, LIU M, JIN H Y, HUANG G F. Effects of ciliary body photocoagulation combined with cataract phacoemulsification on aqueous humor components under rabbit eye endoscope[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(10):918-922.
- [2] URSEA R, FENG M T, ZHOU M, LIEN V, LOEB R. Pain perception in sequential cataract surgery: comparison of first and second procedures[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2011, 37(6):1009-1014.
- [3] MARJAN D N, ROBERT R, MARLIJE R, BART B, FRANS H, FRED H, et al. Factors related to fear in patients undergoing cataract surgery: a qualitative study focusing on factors associated with fear and reassurance among patients who need to undergo cataract surgery[J]. *Patient Educ Couns*, 2002, 47(3):265-272.
- [4] ROTHCHILD R, GRABAR S, LE DU B, TEMSTET C, ROSTAQUI O, BREZIN A P. Patients' subjective assessment of the duration of cataract surgery: a case series[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(5):e002497.
- [5] HARI-KOVACS A, LOVAS P, FACS KO A, CRATE I D. Is second eye phacoemulsification really more painful? [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2012, 124(15-16):516-519.
- [6] ZHU X J, WOLFF D, ZHANG K K, HE W W, SUN X H, LU Y, et al. Molecular inflammation in the contralateral eye after cataract surgery in the first eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9):5566-5573.
- [7] YU J G, YE T, HUANG Q, FENG Y F, WANG J, FU X A, et al. Comparison between subjective sensations during first and second phacoemulsification eye surgeries in patients with bilateral cataract[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016:6521567.
- [8] LIZETTE M, EVELYN Y, MARIA L. Anaesthesia for phacoemulsification surgery: is it as comfortable as we think? [J]. *J Perioper Pract*, 2010, 20(1):30-33.
- [9] JENSEN T S, BARON R, HAANPAA M, KALSO E, LOESER J D, RICE A S, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2011, 152(10):2204-2205.
- [10] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12):705-710.

- Expert Group on Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. Expert consensus on diagnosis and treatment of neuropathic pain[J]. *Chin J Pain Med*, 2013, 19 (12): 705-710.
- [11] 卢晓丽, 吴京, 马明, 巫小送, 陈林江, 文静, 等. 白细胞介素-34在大鼠角膜移植排斥反应中的作用机制[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(4): 339-343.
- LU X L, WU J, MA M, WU X S, CHEN L J, WEN J, *et al*. Mechanism of interleukin-34 in rejection of corneal transplantation in rats[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38 (4): 339-343.
- [12] LI J, WEI G H, HUANG H, LAN Y P, LIU B, LIU H, *et al*. Nerve injury-related autoimmunity activation leads to chronic inflammation and chronic neuropathic pain[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118 (2): 416-429.
- [13] SENO K, SASE S, OZEKI A, TAKAHASHI H, OHKUCHI A, SUZUKI H, *et al*. Advanced glycation end products regulate interleukin-1 $\beta$  production in human placenta[J]. *J Reprod Dev*, 2017, 63(4): 401-408.
- [14] ANTOINE L, LIANG Q F, WANG Z Q, ZHANG Y, XU L, CHRISTOPHE B, *et al*. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (8): 5144-5150.
- [15] ZONG M, ZENG Y M, YANG J H. Dynamic detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  expression in spinal cord of rats with neuropathic pain by real-time quantitative PCR[J]. *Chin J Modern Med*, 2008, 18 (3): 279-282.
- [16] OKAMOTO K, MARTIN D P, SCHMELZER J D, MITSUI Y, LOW P A. Pro and anti-inflammatory cytokille geneexpression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain[J]. *Exp Neurol*, 2001, 169(2): 386.
- [17] LAUGHLIN T M, BETHEA J R, YEZIERSKI R P, WILCOX G L. Cytokine involvement in dynorphin-induced allodynia[J]. *Pain*, 2000, 84(2-3): 159-167.
- [18] FIORE N T, AUSTIN P J. Are the emergence of affective disturbances in neuropathic pain states contingent on supraspinal neuroinflammation? [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 397-411.
- [19] SIWETZ M, BLASCHITZ A, EI-HELIEBI A, HIDDEN U, DESOYE G, HUPPERTZ B, *et al*. TNF- $\alpha$  alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(4): 428-438.
- [20] SACERDOTE P, FRANCHI S, MORETTI S, CASTELLI M, PROCACCI P, MAGNAGHI V, *et al*. Cytokine modulation is necessary for efficacious treatment of experimental neuropathic pain[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 202-211.
- [21] 韩梦雨, 金明, 王志军. 炎症细胞因子与新生血管性眼病[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(11): 1088-1092.
- HAN M Y, JIN M, WANG Z J. Inflammatory cytokines and neovascular ophthalmopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(11): 1088-1092.

## Correlation between the changes of corneal sensitivity and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ in the aqueous humor and serum of the non-operative eye after phacoemulsification

YANG Ruibo, YU Di, MU Pengyue, LIU Xuemei, ZHAO Shaozhen

Tianjin Medical University Eye Hospital, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin 300384, China

**Corresponding author:** ZHAO Shaozhen, E-mail: zhaosz1997@sina.com

**[Abstract] Objective** To explore the correlation between tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and non-operative eye hyperalgesia by observing the changes of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels in non-operative aqueous humor and serum and the corneal sensitivity of the same eye at different time points after first eye phacoemulsification. **Methods** Forty New Zealand white rabbits were randomly divided into experimental group (25 rabbits) and blank control group (15 rabbits). Unilateral phacoemulsification was performed only in experimental group (25 eyes), and these rabbits were subgrouped into 5 groups: including postoperative 1 day, 3 days, 7 days, 14 days, 21 days group, and 5 animals in each group. Rabbits in the blank control group were also subgrouped into 5 groups according to the corresponding time of sampling, with 3 animals in each group. Postoperative observation was implemented and conjunctival hyperemia, corneal opacity and anterior chamber inflammation in each group of rabbits were recorded. The expression levels of TNF- $\alpha$  mRNA and IL-1 $\beta$  mRNA in the serum of each group of rabbits, the concentration of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  proteins in aqueous humor, and the sensitivity of corneal perception were detected. **Results** The non-surgical eyes of the experimental group and the control group had the same level of conjunctival hyperemia, corneal opacity and anterior chamber inflammation at different time points, and were 0 grade. On day 1, 3, 7 and 14 postoperatively, the levels of TNF- $\alpha$  mRNA and IL-1 $\beta$  mRNA in serum of non-operative eyes were significantly higher than baseline levels in experimental group. They reached a peak on day 7 postoperatively [TNF- $\alpha$  mRNA was  $14.95 \pm 0.89$  and IL-1 $\beta$  mRNA was  $7.56 \pm 0.46$ ], and then gradually decreased. It returned to the baseline levels on day 21, and there were statistical differences between pairs of adjacent time points (all  $P < 0.05$ ). On day 1, 3, 7 and 14 postoperatively, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  proteins in aqueous humor of non-operative eyes were significantly higher than baseline levels in experimental group. They reached a peak on day 7 postoperatively [TNF- $\alpha$  proteins was  $(162.34 \pm 5.71) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , and the concentration of IL-1 $\beta$  proteins was  $(16.68 \pm 0.74) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ], and then gradually decreased. It returned to the baseline levels on day 21, and there were statistical differences between pairs of adjacent time points (all  $P < 0.05$ ). At 1 d, 3 d, 7 d, and 14 d postoperatively, the corneal sensitivity of non-surgical eyes was higher than the baseline value, and it was the highest at 7 d postoperatively; after that, the corneal sensitivity gradually decreased and basically returned to the baseline level at 21 d postoperatively, and there were statistical differences between pairs of adjacent time points (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** In the early postoperative period of phacoemulsification of the first eyes, corneal sensitivity of the non-operative eyes is increased, which may be related to the dynamic changes in TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels in the aqueous humor and serum.

**[Key words]** corneal sensitivity; phacoemulsification; interleukin-1 $\beta$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; hyperalgesia