

# 放射性视网膜病变大鼠玻璃体与血清血管内皮生长因子的相关研究

李玉凤 周平

## Research on vascular endothelial growth factor in vitreous and serum in radiation retinopathy rat

Li Yufeng, Zhou Ping. Department of Ophthalmology, Affiliated First Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**Abstract Objective** Radiation retinopathy is a serious complication following the radiation irradiation of ocular tumour. Radiation retinopathy is mainly characterized by neovascularization of retina. The goal of this study was to observe the content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum and vitreous of Spregue-Dawley (SD) rats with radiation retinopathy rats and explore the role of VEGF in the development of radiation retinopathy. **Methods** dioative-ray was used to irradiate 30 male SD rats with the absorbing dose of 0.8/min. The irradiated rats were randomly divided into 10 Gy irradiation group (12.5 min) and 30 Gy irradiation group (37.5 min). Other normal 15 SD rats were as control group. The rats were sacrificed and serum and vitreous specimens were collected in 3, 6 and 9 months after irradiation. Retina was denuded for trypsin digestion and stretched preparation. VEGF contents in serum and vitreous were detected by ELISA. **Results** In 30 Gy irradiation group, the VEGF concentrations in vitreous was (84.66 ± 5.97) ng/mL, (316.27 ± 9.62) ng/mL and (663.98 ± 5.93) ng/mL in 3, 6 and 9 months after irradiation, being higher than that of normal control group (77.04 ± 4.36) ng/mL ( $P < 0.01$ ). The VEGF concentration in serum was (5.73 ± 2.65) ng/mL, (7.09 ± 0.85) ng/mL and (7.16 ± 2.61) ng/mL in 3, 6 and 9 months respectively, showing a insignificantly difference in comparison with control group (6.78 ± 3.61) ng/mL ( $P > 0.05$ ). In 10 Gy irradiation rats, concentration of VEGF in vitreous was (72.32 ± 2.16) ng/mL, (75.06 ± 5.55) ng/mL and (85.05 ± 4.46) ng/mL in 3, 6 and 9 months respectively and that of normal control group was (70.27 ± 1.65) ng/mL, showing a significant difference among them ( $P < 0.01$ ). The VEGF concentration of serum in 10 Gy irradiation group was (4.85 ± 3.16) ng/mL, (6.29 ± 2.40) ng/mL and (5.11 ± 2.67) ng/mL in 3, 6 and 9 months respectively, and that of the control group was (5.98 ± 3.64) ng/mL without statistical difference among them ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** VEGF plays an important role in radiation retinopathy.

**Key words**  $^{60}\text{Co}$ ; vascular endothelial growth factor; radiation retinopathy; vitreous; retina digest preparation; neovascularization

**摘要 目的** 通过放射性 $^{60}\text{Co}$ 照射 SD 大鼠制作放射性视网膜病变(RR)模型,探讨在 RR 的发展中,血管内皮生长因子(VEGF)的作用。**方法** 45 只 SD 大鼠,随机分为正常对照组、10 Gy 组和 30 Gy 组,每组 15 只。 $^{60}\text{Co}$ 射线照射制作 RR 模型。分别于 3、6、9 个月时检测 RR 大鼠血清及玻璃体中的 VEGF 质量浓度,并制作大鼠视网膜毛细血管铺片。**结果** 30 Gy 组与 10 Gy 组大鼠玻璃体中 VEGF 浓度较正常对照组增高,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。30 Gy 组与 10 Gy 组大鼠血清中 VEGF 质量浓度与正常对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。实验组大鼠视网膜毛细血管铺片结果显示,随时间延长视网膜微血管病变逐渐加重。**结论** 在 RR 大鼠模型中,VEGF 参与 RR 的发展。随时间延长玻璃体中 VEGF 质量浓度增加,后者与 RR 视网膜微血管病变的发展呈正相关,为临床上治疗 RR 提供理论依据。

**关键词**  $^{60}\text{Co}$ ; 血管内皮生长因子; 放射性视网膜病变; 玻璃体; 视网膜铺片; 新生血管

**分类号** R 774.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)05-0391-06

本课题为广西壮族自治区科技厅立项课题基金资助(0161004)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院眼科(李玉凤,在读硕士研究生)

通讯作者:周平 (Email:gxzp2002@yahoo.com.cn)

鼻咽癌的治疗首选放射治疗,但当鼻咽癌累及鼻腔前组或筛窦前组时,眼球后段易置于放射区域内,势必造成射线对眼底视网膜、视盘及脉络膜的损伤<sup>[1]</sup>。放射性视网膜病变(radiation retinopathy, RR)一般在放疗后1~3年发生,造成视力损害,严重者导致失明。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是新生血管形成的重要生长因子之一。VEGF有增加血管通透性,诱导新生血管生成的作用,是一种特殊的促内皮细胞有丝分裂剂<sup>[2-4]</sup>。视网膜多种细胞可以合成和分泌生长因子,而生长因子可通过自分泌或旁分泌的方式刺激视网膜多种细胞成分的增生,导致新生血管的形成。本研究采用双抗体夹心法(ELISA法)检测RR大鼠玻璃体及血清中VEGF的质量浓度<sup>[5-6]</sup>,探讨其与RR微血管病变的关系及VEGF在RR中的作用与意义。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物及分组

3个月龄清洁级雄性SD大鼠45只,体重200~250g(广西医科大学动物实验中心提供)。按随机数字表法分为正常对照组15只,实验组30只,其中10Gy组15只,30Gy组15只。

### 1.2 方 法

**1.2.1  $\gamma$ 射线照射** 实验组大鼠经0.5%戊巴比妥钠(8 mL/kg)腹腔注射麻醉,固定于<sup>60</sup>Co治疗机照射。照射野为2 cm×2 cm,光野上界位于双眼后眦连线,下界位于双耳后连线。放射性对位后,用铅块遮蔽除照射野外的躯干部位,照射时避开口腔和鼻腔。吸收剂量均为0.8 Gy/min,10 Gy组连续照射12.5 min;30 Gy组连续照射37.5 min。

**1.2.2 提取玻璃体** 在照射后3、6、9个月时各组分别取5只大鼠0.5%戊巴比妥钠3 mL腹腔注射麻醉,使用1 mL无菌注射器在角膜缘穿刺,右眼抽取玻璃体约0.2 mL。放入无菌Ep管中,密封后置于-80℃冰箱保存。

**1.2.3 抽取血清** 各组大鼠抽取玻璃体后,剪开肋骨暴露胸腔,用5 mL注射器左心室抽取血液2 mL,置于真空采血管(不加抗凝剂)中,室温下静置30 min后,1 000 r/min离心20 min,取上清液0.5 mL,移入消毒并硅化的0.5 mL Ep管中,置于-80℃冰箱中保存。

**1.2.4 大鼠视网膜铺片** 各组大鼠取血后在眼球12点钟位置用5-0丝线定位,缝线固定于球结膜,分离眼球的肌肉、结膜和巩膜,取出大鼠的右侧眼球,用4%甲醛PBS液中固定24 h。在眼科手术显微镜下沿角膜缘剪开角膜去除晶状体,用蒸馏水漂洗数次,将视网膜

不间断剪开,保留视盘,轻轻剥离眼球壁内侧的视网膜层,放入清洁的培养皿中,用蒸馏水反复漂洗4次。加入3%胰蛋白酶,放入37℃恒温水浴箱中振荡消化3~6 h至仅留下透明的薄层血管网。将消化好的视网膜放入蒸馏水中漂洗数次后置于清洁玻璃片上,干燥后常规过碘酸希夫染色,Mayer明矾苏木素复染。阿拉伯糖浆封固后取视网膜颞上象限光镜下观察。

**1.2.5 ELISA法检测VEGF** 从冰箱中取出玻璃体和血清标本,置于室温下10 min待测。将标准品定比稀释,充分混匀。96孔酶标板的各孔依次编号,将VEGF单克隆抗体包被酶标板,每孔加入100  $\mu$ L样本稀释液,再分别加入标准品和待测标本100  $\mu$ L,以稀释液作为空白对照,所有标本均设双孔检测。加样后室温放置2 h,漂洗3次,甩干;除空白孔外,每孔加入生物素化二抗100  $\mu$ L,室温放置1 h,漂洗3次,甩干;加入辣根过氧化氢酶标记的抗鼠VEGF多克隆抗体100  $\mu$ L,室温放置30 min,漂洗3次,甩干;加入底物50  $\mu$ L,避光室温显色15 min;加入硫酸终止反应,立即用酶标仪450 nm波长测定各孔光密度值。以VEGF标准品质量浓度为横坐标,相应的光密度值为纵坐标作图,根据待测标本的光密度值在直线上算出相应的VEGF质量浓度。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件对数据进行分析,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时间点不同组玻璃体和血清中的VEGF质量浓度的总体比较采用两因素方差分析,组间的两两比较采用SNK-*q*检验。各组玻璃体与血清VEGF质量浓度的相关分析及其与病程的关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 视网膜血管形态

**2.1.1 正常对照组视网膜血管形态** 正常对照组视网膜毛细血管走行规则,管径粗细均匀,毛细血管连接成完整的血管网(图1)。内皮细胞一般位于毛细血管中央部位,核长、多呈梭形,周细胞位于毛细血管管腔外侧,核较小,染色深,多球形或三角形。

**2.1.2 30 Gy组视网膜血管形态变化** 30 Gy组3个月时高倍镜下观察视网膜毛细血管走行规则,分布及管径粗细尚均匀(图2)。6个月时视网膜毛细血管分布不均匀,数量减少,血管管径粗细不均,出现无灌注区,周细胞及内皮细胞减少,出现无细胞的毛细血管(图3)。9个月时出现微静脉扩张呈串珠状,周围毛细血管闭塞。正常的视网膜血管结构受到破坏,内皮

细胞形态受损(图 4)。

**2.1.3 10 Gy 组视网膜血管形态变化** 10 Gy 组 3 个月时视网膜毛细血管网分布均匀,走行规则,管径粗细尚均匀。6 个月时毛细血管分布尚均匀,管径粗细稍不均匀,可见节段性膨大(图 5)。9 个月时视网膜毛细血管分布不均匀,数量减少,可见闭塞的毛细血管及周围扩张的毛细血管(图 6)。

**2.2 各组玻璃体中 VEGF 的质量浓度**

**2.2.1 30 Gy 组大鼠玻璃体中 VEGF 质量浓度的变化** 与正常对照组比较,3、6、9 个月时 VEGF 质量浓度均升高 ( $P < 0.01$ )。组内比较 9 个月时质量浓度较 6 个月和 3 个月时高 ( $P < 0.01$ );6 个月时质量浓度与 3 个月时相比,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (表 1)。

**2.2.2 10 Gy 组大鼠玻璃体中 VEGF 质量浓度的变化** 与正常对照组相比,9 个月时 VEGF 质量浓度升高 ( $P < 0.01$ );6 个月和 3 个月时质量浓度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。9 个月时质量浓度与 3 个月时相比升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );9 个月与 6 个月比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

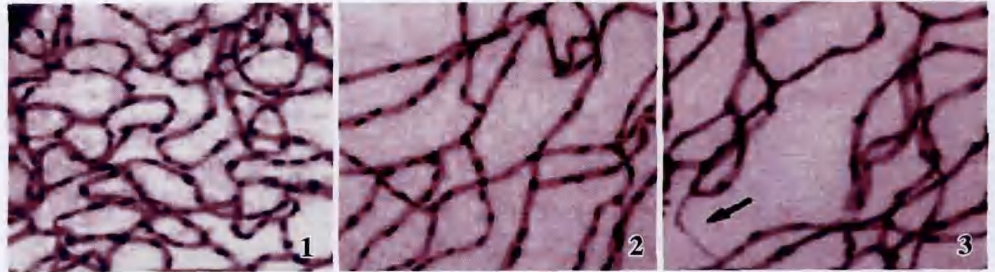
**表 1 各组大鼠在不同病程中玻璃体 VEGF 的质量浓度 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )**  
Table 1 The VEGF level in vitreous of rats in different groups ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

Group	VEGF level in vitreous in different time		
	9 months	6 months	3 months
30 Gy	663.98 ± 5.93 <sup>cf</sup>	316.27 ± 9.62 <sup>c</sup>	84.66 ± 5.97 <sup>c</sup>
10 Gy	85.05 ± 4.46 <sup>cf</sup>	75.06 ± 5.55	72.32 ± 2.16
Control	77.04 ± 4.36	74.41 ± 8.37	75.67 ± 7.87

$F_{\text{group}} = 12.037, P < 0.01, F_{\text{time}} = 3.287, P < 0.01; ^c P < 0.01$  vs respective control group,  $^f P < 0.01$  vs respective 6 months value (Two-way ANOVA, SNK-q test)

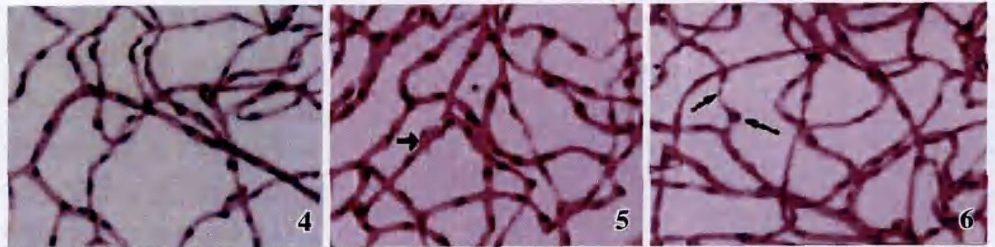
**2.3 各组大鼠血清中 VEGF 质量浓度**

30 Gy 组和 10 Gy 组大鼠 3、6、9 个月时血清中 VEGF 的质量浓度与正常对照组相比,差异均无统计



**图 1** 正常对照组毛细血管行走规则,管径粗细均匀,毛细血管含有周细胞和内皮细胞 (PAS × 200) **图 2** 30 Gy 组照射 3 个月毛细血管分布尚均匀,管径粗细均匀 (PAS × 200) **图 3** 30 Gy 组照射 6 个月毛细血管管径粗细不均,数量减少,出现无灌注区,走行不规则,周细胞和内皮细胞数目减少。胞核深染,形态不规则,出现无细胞性毛细血管 (PAS × 200)

**Fig. 1** Normal control group shows the uniform capillaries and the even thickened calibre. The capillaries pericytes and endothelocytes can be seen (PAS × 200) **Fig. 2** In 30 Gy irradiation for 3 month group, the uniform capillaries and even thickened calibre of capillaries are displayed (PAS × 200) **Fig. 3** In 30 Gy irradiation for 6 month group, the unevenly thickened calibre of capillaries is showed. The number of capillaries is obviously decreased. The nonperfusion area of retina is seen, and dense and irregular nuclei and the capillaries without cells can also be found (PAS × 200)



**图 4** 30 Gy 组照射 9 个月毛细血管分布不均,出现微静脉扩张呈串珠状,走行紊乱,周围毛细血管闭塞 (PAS × 200) **图 5** 10 Gy 组照射 6 个月毛细血管分布尚均匀,管径粗细不均,可见节段性膨大(箭头)。胞核深染,肿大,不规则 (PAS × 200) **图 6** 10 Gy 组照射 9 个月观察视网膜毛细血管分布不均匀,毛细血管数量减少。可见闭塞的毛细血管及周围扩张的毛细血管(箭头) (PAS × 200)

**Fig. 4** In 30 Gy irradiation for 9 month group, the irregular and disorder capillaries and the dilatation of venules are exhibited. The peripheral capillaries are closure (PAS × 200) **Fig. 5** In 10 Gy irradiation for 6 month group, the uniform capillaries and unevenly thickened calibre are seen (arrow). The dense, swelling and irregular nuclei are exhibited (PAS × 200) **Fig. 6** The irregular capillaries are seen and the number of capillaries is decreased. The closed capillaries and capillaries of peripheral dilatation are also seen in 10 Gy irradiation for 9 months group (arrow) (PAS × 200)

学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

**表 2 各组大鼠在不同病程中血清 VEGF 的质量浓度 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )**  
Table 2 The VEGF level in serum of rats in different groups ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

Group	VEGF level in serum in different time		
	9 months	6 months	3 months
30 Gy	7.16 ± 2.61	7.09 ± 0.85	5.73 ± 2.65
10 Gy	5.11 ± 2.67	6.29 ± 2.40	4.85 ± 3.16
Control	5.98 ± 3.64	5.78 ± 1.11	5.76 ± 1.25

$F_{\text{group}} = 1.992, P = 0.179, F_{\text{time}} = 0.476, P = 0.627$  (Two-way ANOVA)

**2.4 各组玻璃体和血清中 VEGF 质量浓度的相关分析及其与病程的关系**

**2.4.1 各组玻璃体和血清中 VEGF 质量浓度的相关分析** 30 Gy 组大鼠玻璃体中 VEGF 与血清中 VEGF 质量浓度无相关关系 ( $r = 0.266, P = 0.338$ ), 10 Gy 组大鼠玻璃体中 VEGF 与血清中 VEGF 质量浓度无相关关系 ( $r = 0.023, P = 0.935$ ) (图 7, 8)。

**2.4.2 各组大鼠 VEGF 质量浓度与病程的关系** 30 Gy

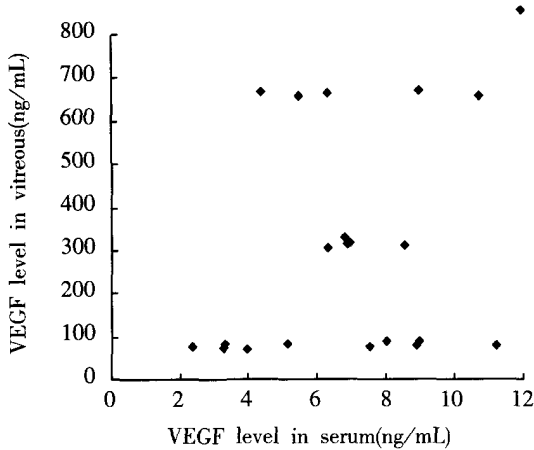


图7 30 Gy组大鼠玻璃体中 VEGF 与血清中 VEGF 质量浓度的相关关系 ( $r=0.266, P=0.338$ )  
Fig.7 The correlation of VEGF level in vitreous and serum of rats ( $r=0.266, P=0.338$ )

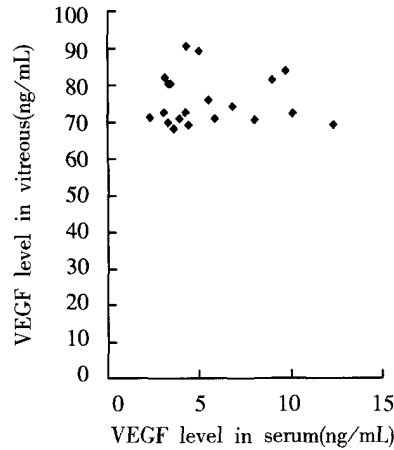


图8 10 Gy组大鼠玻璃体中 VEGF 与血清中 VEGF 质量浓度的关系 ( $r=0.023, P=0.935$ )  
Fig.8 The correlation of VEGF level in vitreous and serum of rats ( $r=0.023, P=0.935$ )

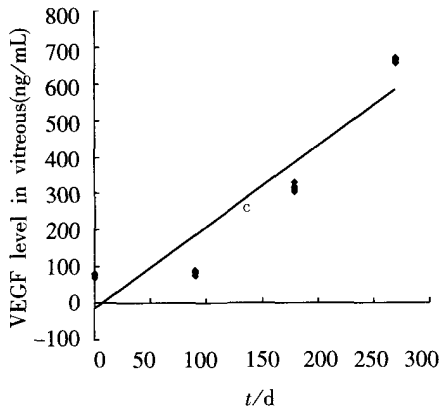


图9 30 Gy组大鼠玻璃体中 VEGF 与病程的关系 ( $r=0.795, P<0.01$ )  
Fig.9 The correlation of VEGF level in vitreous and course of disease of rats ( $r=0.795, P<0.01$ )

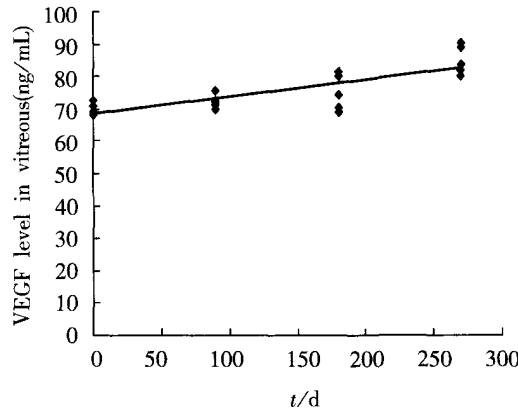


图10 10 Gy组玻璃体中 VEGF 质量浓度与病程的相关分析 ( $r=0.933, P<0.01$ )  
Fig.10 The correlation of VEGF level in vitreous and course of disease of rats ( $r=0.933, P<0.01$ )

组大鼠玻璃体中 VEGF 与病程呈正相关 ( $r=0.795, P<0.01$ )。10 Gy 组大鼠玻璃体中 VEGF 与病程呈正相关 ( $r=0.933, P<0.01$ ) (图 9, 10)。

### 3 讨论

#### 3.1 大鼠视网膜毛细血管分布特点

视网膜动静脉交叉经视盘向周边呈放射状分布,动脉壁较厚、主干染色较深、管径较细,静脉壁薄、染色较浅、管径较粗。动静脉相间排列,毛细血管网位于动静脉之间,分布均匀规则,走向较直,管径粗细均匀<sup>[7-8]</sup>。后极部血管网致密,周边部较疏松。动脉周围血管网明显少于静脉周围,管径均匀,互相连接成网状。毛细血管由周细胞及内皮细胞组成,内皮细胞一般位于毛细血管中央,核长、多呈梭形,染色较浅,其长轴多与毛细血管平行;周细胞位于毛细血管管腔外侧,

核较小,染色深,多呈球形或三角形,本研究的视网膜膜铺片在形态学上验证了这一结论。

对于 RR 模型的制作尚无统一的标准,本实验大鼠视网膜血管铺片出现毛细血管形态结构上的改变表现为毛细血管扩张、节段性膨大、血管狭窄闭塞、无灌注区的出现等。上述表现与临床上报道 RR 的表现基本一致,认为 RR 的模型制作是成功的。

#### 3.2 VEGF 与新生血管的形成

眼底新生血管的形成涉及多种细胞、大量的细胞因子及其他血管生成调节剂的参与和调控。近年的研究表明,多种细胞因子参与血管生成的调控,而 VEGF 近年来被确定为对新生血管性疾病发展过程有重要影响的细胞因子<sup>[9]</sup>。VEGF 可以诱导增加血管的通透性,促新生血管的生

成,是一种特殊的促内皮细胞有丝分裂剂。在视网膜中有多种细胞可以合成和分泌 VEGF,而生长因子可通过自分泌或旁分泌的方式刺激视网膜多种细胞成分的增生,导致新生血管的形成。正常眼视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞、血管内皮细胞及周细胞均可产生低水平的 VEGF,视网膜表皮细胞上有大量 VEGF 受体存在,实验表明 RPE 细胞能分泌 VEGF<sup>[10]</sup>。其作用是参与生理性血管的生成,维持血管内皮细胞活性。

#### 3.3 玻璃体及血清中 VEGF 的质量浓度

本实验采用灵敏度,特异性较高的进口大鼠 VEGF 双抗体夹心 ELISA 成套试剂盒检测 RR 大鼠玻璃体及血清中 VEGF 质量浓度,该方法快速准确、操作简单、易于重复。通过比较 6 个不同组别的 RR 及正常对照组玻璃体中 VEGF 的质量浓度,能初步发现 RR

中 VEGF 的质量浓度变化。

本实验结果显示实验组玻璃体中 VEGF 质量浓度较正常对照组高,而血清中 VEGF 的质量浓度与正常组比较,无异常增高,可以认为玻璃体中 VEGF 的异常升高主要来自于缺血视网膜组织释放 VEGF 到玻璃体中<sup>[11-12]</sup>,而非源自血液。

糖尿病视网膜病变和 RR 有相似的发病机制,糖尿病患者的血清 VEGF 不随糖尿病的发展而变化,与糖尿病的发展变化无必然的联系<sup>[13]</sup>。本实验结果显示大鼠血清中 VEGF 与玻璃体中 VEGF 质量浓度间无相关性,血清中 VEGF 质量浓度变化与 RR 的病变发展无相关性。

### 3.4 放射剂量、照射部位及时间与病变的关系

本研究的大鼠模型显示 RR 是迟发性疾病,眼部病情的严重程度与放射照射剂量、部位、时间及病程呈正相关。在 30 Gy 组中,3 个月的大鼠玻璃体中 VEGF 的质量浓度与正常对照组相比已有升高,并随着时间的延长,玻璃体中 VEGF 的质量浓度增加,到 9 个月时 VEGF 的质量浓度较正常对照组明显增高。RR 是由于放射线对视网膜血管、脉络膜血管及睫状后短动脉损害所致的迟发性慢性进行性的视盘、视网膜和脉络膜病变,由头部、面部接受放疗后出现。放射性眼损伤程度主要取决于照射剂量、照射部位、组织对放射线的耐受性以及个体对放射的敏感性差异等<sup>[14]</sup>。头面部肿瘤的靶器官越邻近眼球及眼眶,放射性损害的发生率就越高。由于受损照射部位及其周边部位的血液流变学及动力学产生变化,引起眼底微血管病变及视网膜微循环异常(毛细血管闭塞、出血、微血管瘤、新生血管的形成等)则是 RR 的病变基础。内皮细胞、周细胞凋亡加剧,局部微血管动力学改变,严重者微血管结构完全破坏导致小动脉闭塞,引起视力不可逆性丧失。

在 RR 病变的早期,由于视网膜血管对放射线有不同的易感性,所以首先受累的是毛细血管,其组织病理学改变为毛细血管周细胞和内皮细胞受损、丧失<sup>[15]</sup>。本实验的视网膜铺片也验证了这一结果。毛细血管管壁透明样变性增厚导致血管狭窄闭塞,微循环障碍,视网膜组织代谢受损,而局部的缺血缺氧使 RPE 细胞、毛细血管周细胞和内皮细胞分泌 VEGF 增高,但由于无灌注区的毛细血管周细胞、内皮细胞数量减少或丧失,使 VEGF 增高并不明显;随病程的延长,视网膜毛细血管壁周细胞丧失,内皮细胞屏障功能受损,管壁渗出增多,毛细血管闭塞;加重了局部组织的缺血和缺氧,视网膜出现水肿,进一步促进 RPE 细胞、神经节细胞和神经胶质细胞合成分泌 VEGF 增加,使玻璃体中 VEGF 的质量浓度明显增高,当玻璃体中

VEGF 的质量浓度超过一定程度时出现新生血管。本研究结果显示,VEGF 参与 RR 的发展,在视网膜缺血性病变发展中起了重要的作用。

10 Gy 组 3 个月时玻璃体中 VEGF 较正常对照组的质量浓度稍有增高,但差异无统计学意义,原因可能与例数少、时间短、照射强度低等因素有关。此结果与视网膜血管铺片 3 个月和 6 个月的病理学结果不明显一致。而 9 个月时 VEGF 质量浓度与正常组相比明显增高,视网膜血管铺片病理学改变则明显。

目前国内外关于 RR 的研究不多,在国内尚无模型制作的报道。本实验模型制作的成功,提示 VEGF 与 RR 密切相关,并随病程的延长,VEGF 的质量浓度升高,导致 RR 发展,为研究 RR 的发生发展提供了理论依据。目前根据美国多中心的临床试验表明,采用多种抗 VEGF 药物,对治疗年龄相关性黄斑变性及 RR 有效<sup>[16-17]</sup>。在临床上对 RR 除了要早期发现还要早期治疗,在早期有效地影响或阻止 VEGF 的过度表达及作用,将成为防治 RR 的一个新的有效途径。

### 参考文献

- 李梅,欧杰雄,罗伟,等.鼻咽癌放疗后放射性视神经病变的临床分析[J].中国实用眼科杂志,1999,17:731-732
- Sydorova M, Lee MS. Vascular endothelial growth factor levels in vitreous and serum of patients with either proliferative diabetic retinopathy or proliferative vitreoretinopathy[J]. Ophthalmic Res, 2005, 37(4):188-190
- Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Exp Opin Invest Drug, 2004, 13(10):1275-1293
- Murata T, Ishibashi T, Khalil A, et al. Vascular endothelial growth factor plays a role in hypopermeability of diabetic retinal vessels [J]. Ophthalmic Res, 1995, 27(1):48-54
- 傅涛,魏文斌,王阳,等.葡萄膜黑色素瘤患者血清血管内皮生长因子浓度及临床意义[J].眼科研究,2005,23(6):604-606
- Kim NH, Oh JH, Seo JA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 67:167-177
- Kuwabara T, Cogan DG. Studies of retinal vascular patterns. Part I: normal architecture[J]. Arch Ophthalmol, 1960, 64(12):904-911
- Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies[J]. Br J Ophthalmol, 1993, 47(8):521-538
- Skopinski P, Duda-Krol B, Lipinska A, et al. Angiogenic activity and VEGF level in sera of diabetic patients with non-proliferative retinopathy [J]. Klin Oczna, 2004, 106: S421-423
- Lam RF, Yuen HK, Lam DS. Vitreous VEGF secretion [J]. Ophthalmology, 2005, 112(8):1483
- Lutty GA, McLeod A, Merges C, et al. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroids [J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114:971-977
- Peer J, Folberg R, Itin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80: 241-245
- Shimada K, Baba T, Neugebauer S, et al. Plasma vascular endothelial growth factor ischemic Japanese type 2 diabetic patients with and without nephropathy [J]. J Diab Complicat, 2002, 16: 386-390
- 周平,王绍丰.鼻咽癌放疗治疗后视神经视网膜病变六例[J].中华眼底病杂志,1998,14(3):176-177
- Irvine AR, Wood IS. Radiation retinopathy as an experimental model for ischemic proliferative retinopathy and rubeosis iridis [J]. Am J

Ophthalmol, 1987, 103(6): 790 - 797

Biol Phys, 2008, 70(4): 974 - 977

16 Finger PT, Chin K. Anti-vascular endothelial growth factor Bevac Izumab (Avastin) for radiation retinopathy [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125: 751 - 756

(收稿: 2008-07-30 修回: 2009-02-25)

17 Finger PT. Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin) [J]. Int J Radiat Oncol

(本文编辑: 王莉红)

· 病例报告 ·

### 结膜吸吮线虫一例

焦明菲 闫一鸣 吴增强 颜华

患儿,男,10个月,于2008年12月17日来诊。其父母发现患儿在睡觉时左眼结膜囊内有虫爬动,取出白色虫体2条,长1~2cm。检查时患儿左眼结膜未见明显充血、水肿,右眼无异常。来诊时虫体尚存活,虫体肉眼观察为乳白色,长圆柱形,大小(0.02~0.03)cm×2cm,游走灵活。显微镜下见虫体体表除头尾两端外均有微细横纹,横纹边缘锐利呈锯齿状。头端钝圆,有角质口囊,酒杯状(图1)。尾端较尖,向腹面卷曲(图2)。并可见子宫内充满虫卵(图3)。天津医科大学寄生虫教研室鉴定为结膜吸吮线虫(*Thelazia Callipaeda Railliet*)。

能语言表达,造成此虫在眼内生长时间长,患儿逐渐适应。

一般在取出虫体后,症状即自行消失。如寄生于眼前房,可有眼部丝状阴影飘动、睫状体充血、房水混浊、眼压升高、瞳孔扩大、视力下降等。累及泪小管可致泪点外翻。一般以单侧眼感染多见,仅少数病例发生双眼感染。主要治疗方法是摘除虫体、对症治疗,症状多能很快消失。取虫体前可用0.5%~2%丁卡因滴眼液点眼3次,用眼科镊或湿棉球取出。然后滴入抗生素滴眼液,涂眼药膏<sup>[6]</sup>。



我国已有26个省(市、自治区)报道该病,山东、江苏、安徽、湖北、河南、河北、云南病例较多,至2005年,我国的人体病例累计达371例<sup>[7-8]</sup>。陕北地区近年来也有病例报道<sup>[9]</sup>,农村多于城市。本例患儿籍贯江苏省镇江,来天津前一直在山东省菏泽农村居住。患儿有农村居住史,

图1 结膜吸吮线虫头部(x10) 图2 结膜吸吮线虫尾部(x10) 图3 结膜吸吮线虫子宫及消化道(x10)

其感染与卫生环境较差有关。该病夏秋季5~10月多见,9月为高峰。本病例发现于12月,按该虫生活史推断,其感染应在9~10月。本病例患儿家中养犬数只,且卫生条件欠佳,均是造成患儿患此疾病的原因。因此儿童应注意眼部卫生,避免接触犬、猫等动物。注意防蝇、灭蝇和环境卫生,以防止该病的传播<sup>[10]</sup>。

讨论:结膜吸吮线虫主要寄生于犬、猫等动物眼部,也可寄生于人眼中,引起结膜吸吮线虫病。因本虫多发现于亚洲地区,故又称东方眼虫,又名华裔吸吮线虫,澳大利亚亦有报道<sup>[1]</sup>。过去曾认为结膜吸吮线虫病的中间宿主是家蝇,最新研究表明冈田氏绕眼果蝇为主要的中间宿主<sup>[2]</sup>。结膜吸吮线虫成虫寄生于犬、猫的眼结膜囊及泪管内,偶尔寄生于人眼。当蝇舔吸犬猫等终末宿主眼分泌物时将卵食入,在蝇体内发育为感染期幼虫,并移至口器,当蝇再次舔吸动物或人眼时传播感染,幼虫在终末宿主结膜囊内发育为成虫<sup>[3]</sup>。成虫以口囊叮附在上穹隆部外侧结膜上,一般1~10条虫团状卷缩在结膜囊内,以上穹隆部外眦多见,其次为眼前房、泪小管及眼睑乳突状瘤内,也可能寄生于泪腺、结膜下及皮脂腺管内<sup>[4]</sup>,偶见于前房及玻璃体中。结膜吸吮线虫病是人畜共患寄生虫病,人感染眼结膜吸吮线虫病最早由Faust于1917在我国北京发现<sup>[5]</sup>。

#### 参考文献

成虫似线状,体表有许多皱襞,形成锐利的锯齿形横纹,头端有坚硬的角质,可钻入结膜下、泪腺或泪小管中,进入前房、眼球内和眼眶。引起患者痒、痛、虫爬感、流泪等刺激症状。个别患者感觉眼内有线状物上下移动,严重者产生眼轮匝肌麻痹,眼睑外翻引起角膜炎及眼内严重炎症反应造成失明。本例患儿未表现有明显异物感等不适,可能因为,患儿年龄小,不

- 1 Singh TS, Singh KN. Thelaziasis: report of two cases. Br J Ophthalmol [J]. 1993, 77(8): 528 - 529
- 2 王增贤,王可灿,陈群,等. 冈田氏绕眼果蝇对结膜吸吮线虫易感性的实验研究[J]. 中国人兽共患病杂志, 2002, 18(5): 61 - 63
- 3 赵俊宏,赵燕麟,王志成,等. 结膜吸吮线虫及蝇蛆虫病2例. 国际眼科杂志[J]. 2004, 4(2): 378
- 4 徐秉钺. 人体寄生虫学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1990: 187 - 188
- 5 Faust EC. Thelazia callipaeda infection of man and mammals in China [J]. Trans R Soc Trop Med, 1927, 20: 365 - 369
- 6 窦学军. 结膜囊内结膜吸吮线虫1例[J]. 实用医技杂志, 2007, 7(14): 2795 - 2796
- 7 王增贤,陈群,江宝玲,等. 中国结膜吸吮线虫及结膜吸吮线虫病流行病学[J]. 疾病控制杂志, 2002, 6: 335 - 337
- 8 王可灿,王增贤,王红岩,等. 结膜吸吮线虫病与犬感染关系的研究[J]. 热带病与寄生虫学, 1999, 28: 204 - 206
- 9 霍昭,惠清法,贺经,等. 陕北地区首次发现结膜吸吮线虫[J]. 国际眼科杂志, 2003, 3(2): 95
- 10 武卫华,叶彬,周潜涛,等. 幼儿眼内感染结膜吸吮线虫1例[J]. 中国病原生物学杂志, 2008, 3(7): 488 - 489

(收稿: 2009-03-14)

作者单位: 300070 天津医科大学(焦明菲); 300052 天津医科大学总医院眼科(闫一鸣、颜华); 300070 天津医科大学寄生虫教研室(吴增强)  
通讯作者: 颜华 (Email: phuyan2000@163.com)

(本文编辑: 尹卫靖)