

苦参碱聚乳酸微球玻璃体腔内注射的药代动力学研究

刘丹岩 马景学 安建斌 王 萌

Study on pharmacokinetics of matrine polyactic acid microsphere after intravitreal injection

Liu Danyan, Ma Jingxue, An Jianbin, Wang Meng. Department of Ophthalmology, Affiliated Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Abstract Objective The inhibitory effect of matrine polyactic acid microsphere (MAT-PLA-MS) on proliferative vitreoretinopathy (PVR) is associated with whether the injected drugs can maintain a high level in vitreous for longer-time duration. In order to determine the level of drug in vitreous, the pharmacokinetics of MAT-PLA-MS was examined in this study after intravitreal injection in rabbits. **Methods** Thirty healthy and mature New Zealand albino rabbits were randomly divided into 10 groups and 6 eyes of 3 rabbits for each. Rabbits in experimental groups received intravitreal implantation of MAT-PLA-MS (including matrine 4 mg), but drug did not be administrated in 3 animals of blank control group. At the 10th minutes, 2nd hour, 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th and 35th day following injection, both eyes of animals in each group were removed respectively, and the vitreous specimens were obtained immediately for preparation and detection of matrine concentration by high performance liquid chromatography (HPLC). The main parameters of pharmacokinetics were calculated through DAS pharmacokinetics software. **Results** After intravitreal implantation of MAT-PLA-MS, the pharmacokinetics parameters of drug were as follows: $MRT = 221.64 \pm 9.70$ hours, $t_{1/2} = 173.77 \pm 32.33$ hours. At 10 minutes, 2 hours, 1 day, 3, 7, 14, 21, 28 and 35 days after intravitreal implantation of MAT-PLA-MS, the mass concentration of matrine in vitreous was $(3\ 086.2 \pm 164.1)$, $(2\ 964.9 \pm 223.4)$, $(2\ 791.6 \pm 224.2)$, $(2\ 303.3 \pm 181.5)$, $(1\ 648.4 \pm 234.2)$, (882.1 ± 155.7) , (484.3 ± 81.2) , (242.9 ± 39.8) , (121.8 ± 34.6) $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively, and the total clearance rate of matrine was 8.96%, 12.53%, 17.65%, 32.05%, 51.31%, 73.98%, 85.71%, 92.63% and 96.41% respectively. **Conclusion** Microsphere-encapsulated matrine has a long half life and mean remaining period. MAT-PLA-MS can maintain an effective drug concentration and shows controlled release characteristics.

Key words matrine; polyactic acid; microsphere; vitreous; high performance liquid chromatography; pharmacokinetics

摘要 目的 研究苦参碱聚乳酸微球玻璃体腔注射后的药代动力学特点。**方法** 将 30 只新西兰白兔随机分为 10 组, 每组 3 只兔 (6 只眼)。除空白组外, 其余各组每只眼玻璃体腔均注入苦参碱聚乳酸微球 (含苦参碱 4 mg)。分别在注药后 10 min, 2 h, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35 d 各处死 1 组动物取双侧眼球并制备玻璃体样本。应用高效液相色谱法检测玻璃体腔药物质量浓度, 用 DAS 软件计算主要的药代动力学参数。**结果** 玻璃体腔注入苦参碱聚乳酸微球 (含苦参碱 4 mg) 后, 药物在玻璃体内的平均滞留时间 $MRT = (221.64 \pm 9.70)$ h, 半衰期 $t_{1/2} = (173.77 \pm 32.33)$ h。缓释微球在玻璃体腔释药可达 35 d 以上, 35 d 时药物质量浓度为 (121.8 ± 34.6) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。随时间延长, 药物的总体清除率稳定增加。**结论** 玻璃体腔注入苦参碱聚乳酸微球 (含苦参碱 4 mg), 药物在眼内清除较慢, 清除时间明显延长, 在玻璃体腔内能够长时间维持较高的质量浓度, 表现出良好的体内缓释性。

关键词 苦参碱; 聚乳酸; 微球; 玻璃体; 高效液相色谱法; 药代动力学

分类号 R 774.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)10-0833-05

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是视网膜脱离的严重并发症及

复位手术失败的主要原因^[1], 目前的治疗手段主要依靠眼外手术, 但效果并不理想, 因而药物防治 PVR 日益受到关注^[2-3]。苦参碱的抗增生、抗纤维化作用已被广泛证实, 但 PVR 的发生发展是一个缓慢、动态的过程, 游离药物无法在玻璃体内长时间维持有效的药

本课题为河北省自然科学基金资助 (303638)

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院眼科

通讯作者: 马景学 (Email: majingxue2003@yahoo.com.cn)

物质量浓度,为此本研究制备药物的缓释系统——苦参碱聚乳酸微球。本研究探讨苦参碱聚乳酸微球玻璃体腔注射后的药代动力学,观察药物在眼内的缓释特性。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试剂

美国 Waters 公司 515 高效液相色谱系统,empower 工作站, GL-20G- II 型冷冻离心机,486 紫外检测器, Sartorius CPA 225D 分析天平, XW-80 型漩涡混合器。苦参碱对照品购自中国药品生物制品鉴定所,批号: 110805-200306。苦参碱聚乳酸微球由河北医科大学药剂学教研室制备。实验用试剂均为色谱纯或分析纯,溶剂及流动相用水为双蒸水。

1.2 方 法

1.2.1 实验动物的分组及处理 30 只健康成年新西兰白兔(河北医科大学实验动物中心提供),体重 2.0 ~ 2.5 kg,雌雄不拘。随机分为 10 组,每组 3 只兔(6 只眼),除空白组外,其余各组每只眼接受玻璃体腔注射生理盐水配制的 0.3 mL 苦参碱聚乳酸微球混悬液(含苦参碱 4 mg),分别于注射后 10 min, 2 h, 1、3、7、14、21、28、35 d 各处死 1 组动物,取玻璃体样本,置 -20 °C 冰箱保存,待测。

1.2.2 标准品溶液的配制 精密称取苦参碱对照品 21 mg,置于 50 mL 量瓶中,加入双蒸馏水至刻度,即得质量浓度为 420 μg/mL 的对照品储备液,再精密吸取对照品储备液用双蒸馏水进行倍比稀释,配成质量浓度为 13.1、26.2、52.5、105、210、420 μg/mL 的系列对照品溶液。

1.2.3 色谱条件 色谱柱采用 Intersil ODS-3 C₁₈ 柱, 150 mm × 4.6 mm I. D., 5 μm(日本 GL Sciences 公司),流动相为乙腈-水(20:80, V:V,含庚烷磺酸钠 5 mmol/L,磷酸调 pH 3.2),柱温 35 °C,流速 1.0 mL/min,检测波长 220 nm,进样量 20 μL。

1.2.4 玻璃体样品的处理 每份玻璃体液体取 0.1 mL,加入 3.5% HClO₄ 0.1 mL 漩涡混合 1 min,10 000 r/min 离心 7 min,将上清液全部转移至 10 mL 玻璃试管,加入 40% NaOH 0.25 mL,漩涡混合后加入 1 mL 二氯甲烷,漩涡混合 3 min,3 000 r/min 离心 7 min,吸取下层有机相置于 5 mL 玻璃试管,50 °C 水浴氮气吹干,残留物用 100 μL 流动相复溶,进样 20 μL 测定。在实验中检测

质量浓度超过 210 μg/mL 的相应时刻的玻璃体样品,用空白玻璃体液进行 2 ~ 16 倍稀释,漩涡混合后取 0.1 mL 进行待检样品制备。

1.2.5 标准曲线的制作 将空白玻璃体液与苦参碱对照品系列溶液进行漩涡混匀,配制成相当于质量浓度为 6.55、13.1、26.2、52.5、105、210 μg/mL 的玻璃体系列对照品样品,按照 1.2.4 方法操作,得到标准待测样品,取 20 μL 进样测定,记录色谱图与峰面积。将峰面积 Y 与对应质量浓度 X 进行线性回归。

1.2.6 回收率和精密度的试验 将空白玻璃体液与标准品溶液分别制备成 6.55、26.2、105 μg/mL 的低、中、高 3 个质量浓度的标准生物标本,按 1.2.4 方法操作并进行分析,求得药物在玻璃体中的回收率。在同 1 d 和 5 d 间(每日一批)对上述 3 种质量浓度的标准生物标本分别处理和分析,分析日内和日间的相对标准差(relative standard difference, RSD)(表 1)。

表 1 苦参碱回收率和精密度实验结果(n=5)
Table 1 Recovery and accuracy assay for matrine in rabbit vitreous(n=5)

Concentration(μg/mL)	Recovery	Intra-day RSD(%)	Inter-day RSD(%)
6.56	94.7	4.91	8.02
26.20	100.2	3.64	2.46
105.00	99.3	3.65	0.67

1.2.7 计算药代动力学参数 应用 DAS ver 2.1.1 软件进行房室拟合并计算各药代动力学参数。

2 结 果

2.1 色谱行为

在此色谱条件下,苦参碱的保留时间为 5.4 min,无其他峰干扰。方法的准确度和精密度符合生物样品的测定要求(图 1~3)。

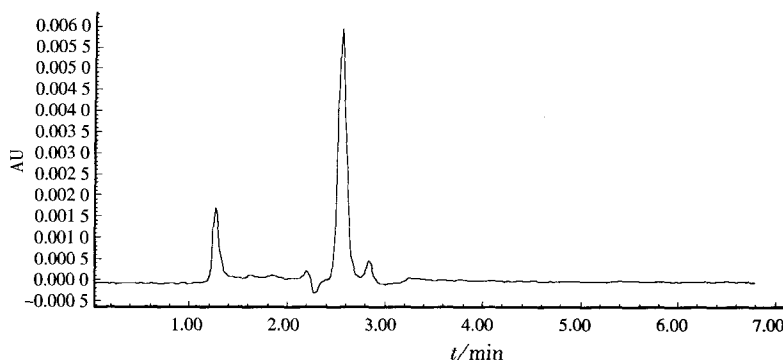


图 1 空白玻璃体色谱图

Fig. 1 Representative chromatogram of blank rabbit vitreous

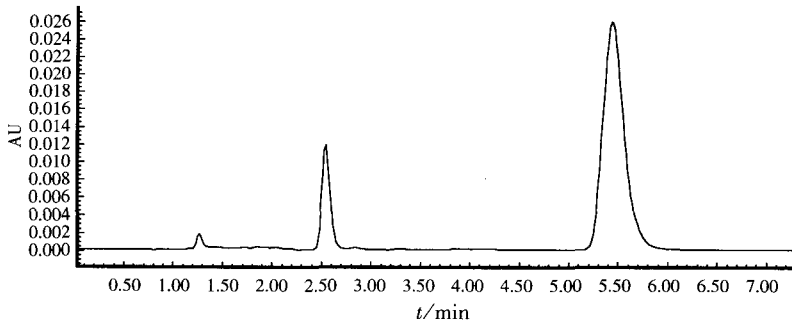


图 2 玻璃体内苦参碱标准品色谱图

Fig. 2 Representative chromatogram of rabbit vitreous containing 26.2 μg/mL matrine

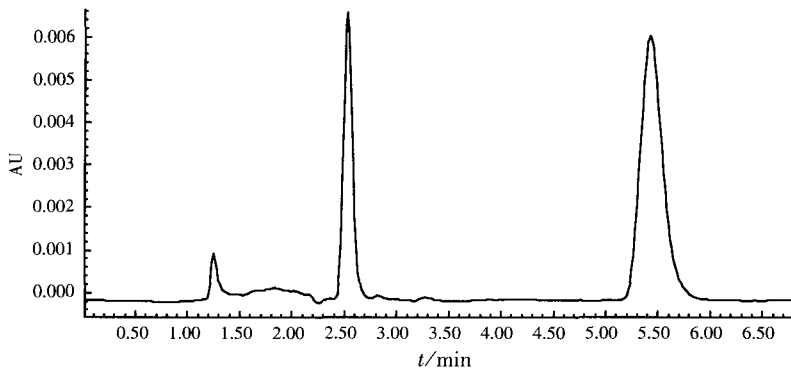


图 3 苦参碱聚乳酸微球注入玻璃体腔的色谱图

Fig. 3 Representative chromatogram of rabbit vitreous at the 2nd hour after MAT-PLA-MS (containing 4 mg matrine) is injected

2.2 标准曲线

标准曲线回归方程为 $Y = 13\ 627X + 1\ 728.1$ ($R^2 = 0.999$, 图 4)。线性范围 6.55 ~ 210 μg/mL, 苦参碱在玻璃体中的最低检测质量浓度为 1.0 μg/mL。

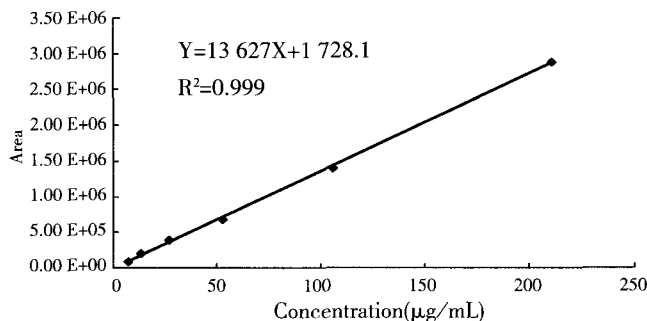


图 4 兔眼玻璃体中苦参碱质量浓度的标准曲线

Fig. 4 The standard line of mass concentration of matrine

2.3 苦参碱在玻璃体内的质量浓度

苦参碱聚乳酸微球(含苦参碱 4 mg) 0.3 mL 注入玻璃体腔后 10 min, 2 h, 1、3、7、14、21、28、35 d, 玻璃体中苦参碱的质量浓度分别为: $(3\ 086.2 \pm 164.1)$ 、 $(2\ 964.9 \pm 223.4)$ 、 $(2\ 791.6 \pm 224.2)$ 、 $(2\ 303.3 \pm 181.5)$ 、 $(1\ 648.4 \pm 234.2)$ 、 (882.1 ± 155.7) 、 $(484.3$

$\pm 81.2)$ 、 (242.9 ± 39.8) 、 (121.8 ± 34.6) μg/mL。各组玻璃体内苦参碱的质量浓度随时间延长缓慢下降(图 5)。缓释微球注入玻璃体腔后 10 min, 2 h, 1、3、7、14、21、28、35 d, 苦参碱的总体清除率(total clearance rate, TCR) 分别为 8.96%、12.53%、17.65%、32.05%、51.31%、73.98%、85.71%、92.63%、96.41%。

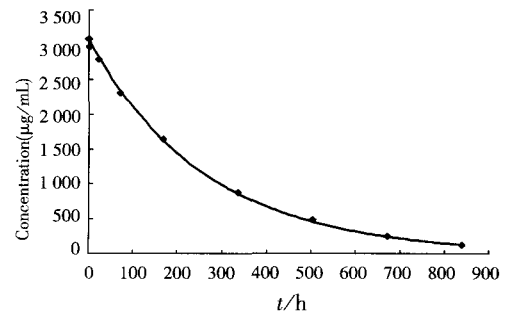


图 5 玻璃体内注射苦参碱聚乳酸微球后的药时曲线

Fig. 5 The pharmacokinetic profile of MAT-PLA-MS (containing 4 mg matrine) in the rabbit vitreous

2.4 兔玻璃体药代动力学模型拟合及相关参数

应用 DAS ver 2.1.1 药物代谢动力学分析软件进行最佳房室拟合, 权重系数 $W = 1/c^2$ 。苦参碱聚乳酸微球注入玻璃体腔后, 苦参碱在其中的质量浓度呈二房室模型。药物在玻璃体内的平均滞留时间 $MRT = (221.64 \pm 9.70)$ h, 半衰期 $t_{1/2} = (173.77 \pm 32.33)$ h。

3 讨论

发生于视网膜脱离复位术后、严重眼外伤等眼部病变所引起的 PVR 是眼科严重影响视力的疾病之一, 也是视网膜脱离复位手术失败的主要原因, 治疗较棘手。自从采用玻璃体切割术治疗本病以来, 随着手术技巧及设备的改进, 预后有所改善, 但仍有部分患者术后复发, 手术效果并不十分理想^[3-5]。因此探求安全有效的药物治疗是防治 PVR 的必要措施之一。

PVR 的病理过程是眼内发生的过度损伤修复反应, 是一个以时相为特征的程序化过程, 经过炎症期、增生期和瘢痕期, 最终发生牵引性视网膜脱离。其发生牵引性视网膜脱离的途径: 第一阶段, 某种病变或刺激因子引起眼后节炎症反应; 第二阶段, 血-视网膜屏障破坏和活性介质释放加上异常玻璃体, 刺激创伤愈合反应; 第三阶段, 眼后节细胞迁移与增生, 是 PVR 形

成的关键阶段;第四阶段,细胞增生达到相当程度形成瘢痕,瘢痕增生膜的收缩会导致视网膜脱离;第五阶段,牵引性视网膜脱离一旦发生,又使血-视网膜屏障进一步遭到破坏,炎症反应加重,导致视网膜脱离进一步加重,如此形成恶性循环^[6-8]。

苦参碱是豆科植物苦参、苦豆子及广豆根中主要生物碱的有效成分,具有较强的抗增生抗纤维化作用^[9-11],其体外抑制视网膜色素上皮细胞增生的作用已在我们的系列研究中证实,同时苦参碱具有类似糖皮质激素类药物的抗炎特性。动物体内研究也表明,苦参碱能有效地对抗眼部炎症^[12]。因此本研究预测具有较强的抗增生纤维化和抗炎双重作用的苦参碱在眼部PVR这一复杂病理过程的防治中可在多个环节发挥效应。此外,苦参碱还对G⁺球菌、G⁻杆菌等多种细菌具有明显的抑菌作用,降低了玻璃体腔注射造成眼内感染的风险。

PVR的药物治疗存在困难,除了需要寻找到能够在多个环节抑制PVR的药物外,另一个原因为通过传统的给药方式,无论是局部给药或者全身给药,都难以在玻璃体或视网膜达到有效的药物质量浓度。玻璃体内注药可以把药物直接送达视网膜,而不伴全身给药的不良反应。但PVR的发生发展是一个长期缓慢的动态过程,需要防治药物在玻璃体内长时间的维持有效治疗质量浓度^[13]。而游离药物在玻璃体腔中的半衰期短,清除较快,质量浓度下降迅速,一次注射很难维持有效的治疗质量浓度,多次眼内注射则易引起眼内感染、出血、晶状体和视网膜损伤等多种并发症^[13-14],同时增加了患者的痛苦及治疗费用,而且由于游离药物单次玻璃体腔给药剂量过大会出现一过性药物质量浓度过高,容易引起药物毒性反应^[15],因此眼内药物缓释系统成为给药的新途径^[16]。本研究制备了苦参碱的长效缓释剂型——苦参碱聚乳酸微球,注入动物的玻璃体腔,测量不同时间点玻璃体腔内药物的质量浓度,探讨药物在兔眼内的药代动力学过程。

玻璃体内药物质量浓度的检测方法主要有酶联免疫分析、荧光偏振免疫法、双波长等吸收紫外分光法、荧光分光光度计分析、固相纤维蛋白分光光度计分析和高效液相色谱分析(high performance liquid chromatography, HPLC)法。HPLC具有简便、灵敏度高、分析速度快,所需样本量少、特异性强、结果准确可靠及应用范围广的特点,是在生物药物分析工作中最常用的定量检测分析方法。本研究即采用HPLC技术,观察分析了苦参碱缓释剂在玻璃体内的药代动力学过程。

本研究采用目前HPLC法最常用的十八烷基硅烷

键合硅胶(ODS)柱,以乙腈-水(20:80, V:V, 含庚烷磺酸钠5 mmol/L, 磷酸调pH 3.2)为流动相,并参考苦参碱原料的国家药品标准【WS-10001-(HD-0047)-2002】检查项规定,选择220 nm作为检测波长。流动相及其pH值影响各组分的保留时间及色谱峰形,从而影响分离度。pH过小过大,可使主成分与内源性杂质峰重叠,或峰形不对称。本研究选择的流动相能将待测组分与内源性物质及辅料峰完全分离,出峰时间稳定、适宜,并能取得较好的对称峰形和较高分离度,表明方法专属性良好。苦参碱极强的水溶性降低了其萃取回收率,很难被有机溶剂提取。但在强碱条件下,用二氯甲烷萃取可以提高药物的回收率^[17]。本研究应用此方法,使得苦参碱的提取回收率达到较高水平,保证了检测方法的准确度。同时在本研究实验条件下,日内和日间变异均<10%,说明此方法的精密度较高。其准确度和精密度符合目前生物分析方法的有关国际规范的要求^[18]。本研究选用的HPLC技术具有药物质量浓度测定方法必须具备的灵敏、专一、精密、准确4个基本条件^[19],适用于对玻璃体中苦参碱质量浓度的测定。

本研究采用苦参碱为主药,制成缓释剂苦参碱聚乳酸微球。从微球注入兔眼玻璃体腔后的药-时曲线可以看出,药物质量浓度在注药后较长时间内均可维持较高的水平,药物平均滞留时间为(221.64±9.70)h,半衰期为(173.77±32.33)h,缓释微球在玻璃体腔释药可达35 d以上,840 h的药物质量浓度为(121.8±34.6)μg/mL。缓释微球注入玻璃体腔后10 min, 2 h, 1、3、7、14、21、28、35 d,微球中苦参碱的排出率分别为8.96%、12.53%、17.65%、32.05%、51.31%、73.98%、85.71%、92.63%、96.41%,表现为随时间延长,排出率稳定增加。由此可见,药物在眼内清除较慢,清除时间明显延长,药物的代谢速度相对较慢,代谢过程为一级动力学过程。这也成为苦参碱聚乳酸微球在玻璃体内具有良好缓释性的佐证。

参考文献

- 1 Sobaci G, Mutliu FM, Vayer A, et al. Deadly weapon-related open-globe injuries: outcome assessment by the ocular trauma classification system [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129(1): 43-47
- 2 Asaria RH, Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: developments in pathogenesis and treatment [J]. *Compr Ophthalmol Update*, 2006, 7(4): 179-185
- 3 Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, et al. Proliferative vitreoretinopathy: developments in adjunctive treatment and retinal pathology [J]. *Eye*, 2002, 16(4): 369-374
- 4 Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(1): 127-144

5 Roldán-Pallarés M, Rollín R, Mediero A, et al. Immunoreactive ET-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of patients with proliferative vitreoretinopathy [J]. *Mol Vis*, 2005, 11(7): 461 - 471

6 张秀兰, 吕林, 高汝龙. 牵引性视网膜脱离[J]. *国外医学·眼科学分册*, 1993, 17(5): 361 - 364

7 Baudouin C, Khosrvi E, Pisella PJ, et al. Inflammation measurement and immunocharacterization of cell proliferation in an experimental model of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Ophthalmic Res*, 1998, 30(6): 340 - 350

8 Machemer R. Proliferative vitreoretinopathy (PVR): A personal account of its pathogenesis and treatment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 29(12): 1771 - 1783

9 付平, 冯梅, 冯翥, 等. 苦参碱对 UO 模型肾小管间质 MMP-3、TIMP-1 和 FN 影响的实验研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2005, 36(6): 816 - 819

10 Zhang YJ, Xiang MX, San J. Effect of matrine and carvedilol on collagen and MMPs activity of hypertrophy myocardium induced by pressure overload [J]. *J Zhejiang University Science B(Engl)*, 2006, 7(3): 245 - 250

11 姜孟臣, 陈虹, 刘洪琪, 等. 苦参碱对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖的体外抑制作用[J]. *中草药*, 2005, 36(1): 89 - 91

12 郑马庆, 潘伟娜, 朱延勤. 苦参碱滴眼液对家兔实验性眼炎的药理学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2003, 14(2): 109 - 111

13 Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, et al. Corticosteroids in posterior segment

disease: an update on new delivery systems and new indications [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2004, 15: 211 - 220

14 Guidetti B, Azéma J, Malet-Martino M, et al. Delivery systems for the treatment of proliferative vitreoretinopathy: materials, devices and colloidal carriers [J]. *Curr Drug Deliv*, 2008, 5(1): 7 - 19

15 Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(5): 667 - 673

16 Dong X, Chen N, Xie L, et al. Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with a biodegradable intravitreal drug delivery system of all-trans retinoic acid [J]. *Retina*, 2006, 26(2): 210 - 213

17 王毅, 孟根达莱, 郑文艳, 等. 氧化苦参碱注射液的人体药代动力学 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2003, 19(4): 301 - 303

18 Vinod PS, Kamol KM, Shrikant D, et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence, and pharmacokinetic studies [J]. *J Pharmaceutical Sci*, 1992, 81(3): 309 - 312

19 李家泰. *临床药理学* [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 361 - 368

(收稿: 2008-12-10 修回: 2009-08-27)

(本文编辑: 王莉红)

· 临床经验 ·

儿童角膜移植病因分析

李晓华 魏秋彩 聂小东

在发展中国家, 角膜病变是导致视功能损害及盲的主要原因^[1]。在全球 140 万儿童盲患者中, 约有 20% 为角膜疾病所致^[2], 角膜因素在我国儿童盲病因中占 10.26%^[3], 角膜移植是此类患者重建视功能的唯一途径, 临床上应加以重视。本研究对行角膜移植术的 14 岁以下儿童病理诊断进行回顾性分析, 报告如下。

1 资料与方法

2005 年 1 月—2007 年 12 月河南省眼科研究所保存的行角膜移植术的 52 例儿童患者, 均为单眼患病, 其中男 30 例 (30 眼) (57.69%), 女 22 例 (22 眼) (42.31%); 年龄 7 个月 ~ 14 岁, 平均 (7.06 ± 4.50) 岁; 右眼 27 眼 (51.92%), 左眼 25 眼 (48.08%); 穿透角膜移植 7 例 (13.46%), 板层角膜移植 45 例 (86.54%)。52 眼角膜标本均固定于 10% 中性甲醛溶液中, 石蜡包埋, 切片, 苏木精-伊红染色, 部分标本行免疫组织化学染色, 光镜下行组织病理学观察。对本组 52 例患者的临床资料与病理资料进行回顾性分析, 按疾病发生的时间对病理诊断进行分类, 分为先天性和后天性, 后天性分为外伤性和非外伤性, 计算其构成比。

2 结果

2.1 52 例儿童角膜移植病例的病理诊断 除 30 例 (57.69%) 先天性角膜皮样瘤外, 其余 22 例均为后天性, 其中后天外伤性 4 例 (7.69%), 包括角膜白斑 2 例、角膜穿孔伤 1 例、角膜化学

伤 1 例; 后天非外伤性 18 例 (34.62%), 包括感染性角膜溃疡 17 例, 圆锥角膜 1 例 (表 1)。

表 1 52 例儿童角膜移植病例的病理诊断

病理诊断	各年龄段眼数			合计	构成比 (%)
	0-5(y)	6-10(y)	11-14(y)		
先天性角膜皮样瘤	20	8	2	30	57.69
感染性角膜溃疡	3	4	10	17	32.69
角膜瘢痕	0	0	2	2	3.85
角膜穿孔伤	1	0	0	1	1.92
角膜化学烧伤	0	0	1	1	1.92
圆锥角膜	0	0	1	1	1.92
合计	24	12	16	52	100.00

2.2 45 例儿童板层角膜移植病例的病理诊断 板层角膜移植 45 例 (86.54%), 其中先天性皮样瘤 30 例, 感染性角膜溃疡 13 例, 角膜化学烧伤 1 例, 圆锥角膜 1 例 (表 2)。

表 2 45 例儿童板层角膜移植病例的病理诊断

病理诊断	眼数	构成比 (%)
先天性角膜皮样瘤	30	57.69
感染性角膜溃疡	13	25.00
角膜化学烧伤	1	1.92
圆锥角膜	1	1.92
合计	45	86.54

作者单位: 450003 郑州, 河南省眼科研究所病理研究室
通讯作者: 李晓华 (Email: xh175751@sohu.com)