

活血利水法对兔外伤性 PVR 增殖膜上 EGFmRNA 表达的影响

付美林^{1,2}, 彭清华¹, 陈吉^{1,3}, 邢雁飞¹

基金项目: 中国湖南省科技厅科研基金资助项目 (No. 02SSY3096); 中国湖南省自然科学基金资助项目 (No. 02JJY2035)

作者单位:¹(410007) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院眼科学重点学科;²(410300) 中国湖南省浏阳市集里医院眼科;³(210012) 中国江苏省南京市雨花台区妇幼保健所眼科

作者简介: 付美林, 女, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 彭清华, 医学博士, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、青光眼、眼表疾病。pqhz_520@126.com

收稿日期: 2011-10-10 修回日期: 2011-11-30

Effects of huoxuelishui method on EGFmRNA expression on ERM of traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits

Mei-Lin Fu^{1,2}, Qing-Hua Peng¹, Ji Chen^{1,3}, Yan-Fei Xing¹

Foundation items: Hunan Science and Technology Agency Research Foundation, China (No. 02SSY3096); Hunan Provincial Natural Science Foundation, China (No. 02JJY2035)

¹Key Discipline of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Jili Hospital of Liuyang, Liuyang 410300, Hunan Province, China; ³Department of Ophthalmology, Maternal and Children Health Hospital of Yuhuatai District, Nanjing 210012, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. Key Discipline of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. pqhz_520@126.com

Received: 2011-10-10 Accepted: 2011-11-30

Abstract

• **AIM:** To study the effects of huoxuelishui method (HXLSM) on EGFmRNA's expression on epiretinal membrane (ERM) of traumatic proliferative vitreoretinopathy (tPVR) and its mechanism of curative and preventive effects on PVR.

• **METHODS:** Thirty-two rabbits were selected randomly from 40 healthy adult colored rabbits and induced to tPVR models, then divided into four groups: the first group was treated with sanxuemingmu tablet-huoxuelishui (HXLS) group, the second treated with zhixuequyu tablet-huoxuehuayu (HXHY) group, the third treated with zhulingsan-lishuimingmu (LSMM) group and the model

group. The rest 8 formed the blank control group. After the rabbits had been fed and administrated for a month, the visibility of fundus, the degree of PVR and pathologic changes were observed, measured EGFmRNA expression in ERM was observed with immunohistochemistry technique.

• **RESULTS:** Compared with model group, the positive level of EGFmRNA was decreased significantly in HXLS group ($P < 0.01$). Compared with model group, the positive level of EGFmRNA decreased much in HXHY and LSMM group ($P < 0.05$). And the level of EGFmRNA in HXLS group were lower than those in HXHY and LSMM group ($P < 0.05$). The positive level of EGFmRNA in HXLS group was a little higher than those in blank group ($P < 0.01$). The PVR in HXLS group was lighter than that in model group, HXHY and LSMM group.

• **CONCLUSION:** HXLSM is the coordination of HXHY method and LSMM method. It could inhibit and cure the formation and development of traumatic PVR by counteracting the expression of EGFmRNA on ECM so as to inhibiting proliferative cell's hyperplasy.

• **KEYWORDS:** huoxuelishui method; sanxuemingmu tablet; traumatic proliferative vitreoretinopathy; epiretinal membrane; EGFmRNA

Fu ML, Peng QH, Chen J, *et al.* Effects of huoxuelishui method on EGFmRNA expression on ERM of traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012; 12(1):25-29

摘要

目的: 探讨活血利水之散血明目片对外伤性增生性玻璃体视网膜病变 (traumatic proliferative vitreoretinopathy, tPVR) 增殖膜 (epiretinal membrane, ERM) 中 EGFmRNA 表达的影响及防治 PVR 的作用机制。

方法: 将 40 只成年有色家兔随机抽取 32 只, 制作 tPVR 模型, 随机分成模型组 (B 组)、活血利水组 (C 组)、活血化痰 (D 组)、利水明目组 (E 组), 另 8 只为空白组 (A 组)。连续灌胃 30d 后, 观察眼底 PVR 分级情况, 原位杂交法检测 EGFmRNA 在各组的表达, HE 染色观察病理组织学改变。

结果: 给药 7d 后, B, D, E 组 PVR 分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 给药 30d 后, C 组与各组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在 C 组, ERM 中 EGFmRNA 阳性程度低于 B 组, 差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。D 组与 E 组也能降低 EGFmRNA 表达的阳性程度, 与 B 组相比有统计学差异 ($P < 0.05$)。C 组中 EGFmRNA 阳性程度低于

另两个治疗组,有统计学差异($P < 0.05$)。C组中EGFmRNA阳性程度略高于A组,有统计学差异($P < 0.01$)。

结论:活血利水法是活血化瘀和利水明目两者作用的协同,能通过拮抗ERM中EGFmRNA表达的作用来抑制增殖细胞的过度增生,从而防治PVR形成和发展。

关键词:活血利水法;散血明目片;外伤性增生性玻璃体视网膜病变;增殖膜;EGFmRNA

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.01.08

付美林,彭清华,陈吉,等.活血利水法对兔外伤性PVR增殖膜上EGFmRNA表达的影响.国际眼科杂志2012;12(1):25-29

0 引言

增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)指在裂孔源性视网膜脱离或视网膜复位术后,由于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞和神经胶质细胞的增生和收缩,又造成牵拉性视网膜脱离的病变。由于眼球穿通伤后的眼内纤维组织增生,称为外伤性PVR(traumatic PVR, tPVR)。目前认为,在炎症刺激下的纤维组织增生和玻璃体或视网膜在伤口的嵌顿,是其主要的发病机制^[1]。临床上目前主要采取玻璃体手术治疗,但手术治疗并不能有效阻止细胞的迁移增生,甚至刺激其加重,从而导致PVR的复发。tPVR在中医学归属于云雾移睛、视瞻昏渺等眼病的范畴。前期研究表明^[2,3],散血明目片能有效清除玻璃体积血,防治tPVR,并对视网膜具有保护性作用^[4]。本实验旨在通过对实验性tPVR模型兔分别采用活血利水法(服散血明目片)、活血化瘀法(服止血去瘀明目片)、利水明目法(服猪苓散)治疗后,对各组进行对比观察,进一步阐明活血利水法(散血明目片)抑制tPVR的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料 有色家兔40只,雌雄各半,体质量2.0~2.5kg,由湖南中医药大学动物实验中心提供。散血明目片:由三七、酒大黄、蒲黄、猪苓、防己、地龙、白茅根、泽泻、益母草等活血通脉利水明目中药按现代制剂制备工艺制成,0.3g/片,批号:020624。由湖南中医药大学第一附属医院药剂科提供,使用时研成粉末,温开水混合,浓度为100mL含散血明目片12g的混悬液。止血去瘀明目片:由丹参、三七、赤芍、地黄、墨旱莲、菟蔚子、牡丹皮、女贞子、夏枯草、毛冬青、大黄、黄芩(酒炙)等制成,0.3g/片,批号:025316,由摩美得制药有限公司提供,使用时研成粉末,温开水混合,浓度为每100mL含止血去瘀明目片250mg的混悬液。猪苓散加减:猪苓10g,泽泻10g,茯苓15g,阿胶10g(烔)、滑石10g,前子15g,使用时煎成汤剂,浓度为100mL含生药130g。EGFmRNA原位杂交试剂盒:由武汉博士德公司提供。SABC免疫组织化学试剂盒:由武汉博士德公司提供。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 有色家兔40只随机抽取8只(8眼)作为空白组(A组),其余32只(32眼)造成右眼tPVR模型,并随机分成模型组(B组)、活血利水组(C组,用散血明目片)、活血化瘀组(D组,用止血去瘀明目片)、利水明目组(E组,用猪苓散),每组8只(8眼)。

1.2.2 富含血小板血浆的制备^[5] 用含38g/L枸橼酸钠的玻璃离心管收集健康有色家兔耳缘静脉血(静脉血与枸橼酸钠体积比为9:1),轻轻摇动混匀,室温下以50g离心力离心10min,取上1/3上清液,进行血小板计数,获得血小板浓度为 $5 \times 10^5 \sim 10 \times 10^5$ /mL的血浆,即富含血小板的血浆(platelet-rich plasma, PRP),备造模用,即玻璃体腔注射促进增殖膜(epiretinal membrane, ERM)形成。

1.2.3 实验性tPVR模型制作^[6] 有色家兔32只(体质量2.0~2.5kg),耳缘静脉注射250g/L乌拉坦4mL/kg。每只兔选右眼为实验眼,颞上方注入透明质酸酶0.1mL并反复抽吸,再分离3:00~9:00的球结膜和筋膜,在角膜缘后4mm处用巩膜穿刺刀刺向玻璃体中心部,勿伤及晶状体和周边视网膜,用剪刀向两侧扩大切口,伤口与视网膜平行达8mm。轻压眼球,将脱离的玻璃体剪除,用8-0尼龙线间断缝合切口。玻璃体腔中央注入0.1mL的PRP(约含50000个血小板)。术毕予地塞米松+庆大霉素各0.1mL球结膜下注射。造模后1wk内每天用2.5g/L氯霉素滴眼液滴右眼,3次/d,5g/L托吡酰胺滴右眼,3次/d。

1.2.4 给药方法 造模后第3d开始给药,A组与B组均予温开水灌胃,5mL/kg,2次/d。C组予120g/L散血明目片混悬液,5mL/kg灌胃,2次/d。D组予止血去瘀明目片混悬液灌胃,0.6g/5mL/kg,2次/d。E组予猪苓散汤剂灌胃,6.5g/5mL/kg,2次/d。均相当于成人剂量,各组均灌胃30d。所有实验动物在实验观察期间进食及精神状态正常,结膜及角膜上皮无溃疡及糜烂缺损。给药过程中,用直接检眼镜检查所有动物,观察PVR分级。

1.2.5 HE染色观察增殖膜病理形态学变化 灌胃30d后,所有实验兔均用空气栓塞法处死,取出右眼球,采集完ERM标本后予固定液固定24h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,浸蜡和石蜡包埋后进行切片,片厚7 μ m,铺于载玻片上,常规进行HE染色,显微镜观察和摄影。

1.2.6 原位杂交法测定增殖膜EGFmRNA的表达 标本离体后,立即予以固定1h。固定液为4%多聚甲醛/0.1mol/L PBS(pH=7.0~7.6),含有1/1000 DEPC。常规脱水、浸蜡、包埋。切片厚度6 μ m。石蜡切片经常规脱蜡和水化。300mL/L H₂O₂+蒸馏水以1:10混合,室温5~10min以灭活内源性酶,蒸馏水洗3次。切片上滴加30g/L柠檬酸新鲜稀释的胃蛋白酶(1mL 30g/L柠檬酸加2滴浓缩型胃蛋白酶,混匀),37 $^{\circ}$ C或室温消化20min,用PBS洗5min \times 3次,蒸馏水洗1次。胃蛋白酶消化后室温固定10min,固定液为1%多聚甲醛/0.1mol/L PBS(pH=7.2~7.6),含有1/1000 DEPC,蒸馏水洗3次。然后干的杂交盒底部加200mL/L甘油20mL以保持湿度。按每张切片20 μ L加预杂交液,恒温箱38~42 $^{\circ}$ C 3h,吸取多余液体,不洗。将保护膜揭开后,盖在切片上,恒温箱40 $^{\circ}$ C杂交过夜。37 $^{\circ}$ C左右水温的2 \times SSC洗涤5min \times 2次;37 $^{\circ}$ C 0.5 \times SSC洗涤15min \times 1次;37 $^{\circ}$ C 0.2 \times SSC洗涤15min \times 1次(如果有非特异性染色,重复0.2 \times SSC洗涤15min \times 1~2次)。滴加封闭液,37 $^{\circ}$ C 30min,甩去多余液体,不洗。滴加生物素化鼠抗地高辛,滴加SABC,滴加生物素化过氧化物酶,每次用PBS洗5min \times 4次。DAB显色,复染,乙醇脱水,二甲苯透明,封片。光镜下胞浆呈棕黄色颗粒者为阳性。用显微图象分析仪对切片进行图像分析,所有切片均在同一放

大倍数(×200)及同一光强度下分析,测量阳性染色区域,每例动物测10张切片,取平均值。观察指标:(1)平均光密度(average optical density, AOD);(2)阳性产物平均灰度值(average gray, AG),系统设定白色最大灰度为256,黑色最小灰度为0。

统计学分析:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用SPSS 13.0统计软件包的秩和检验及方差分析对数据进行分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 各组不同给药时期 PVR 分级情况 采用 Weiss 等^[7]的评级方法,将病变分为六级:0级:无增生;0.5级:玻璃体勉强可见增生痕迹;1级:细小的增生束,但无真正的条索形成;2级:有浓厚的增生束,但无真正的增生条索形成;3级:有细薄的增生条索;4级:有浓厚的增生条索。A组玻璃体透明,视网膜结构清晰,灌胃30d眼底无明显变化。给药后第1d,少部分兔眼眼底看不见视网膜红光反射,大部分玻璃体腔中可见界限清楚的雾状混浊,眼底视网膜结构可见。给药后第7d,各组兔眼玻璃体中可见灰白色混沙状团块,少数可见灰白色细小条索。给药后第14d,各组玻璃体中可见灰白色膜样混浊,B组中玻璃体腔中出现大小不等的纤维增生条索,D组与E组亦有部分出现纤维增生条索,均较B组少;C组可见增生束,未见增生条索。给药后第21d,B组中的纤维条索渐增大,少数眼可见较粗大的条索,并牵拉视网膜,开始出现局部视网膜脱离及视网膜皱褶,D组及E组玻璃体的条索较B组少,偶见粗大条索;C组玻璃体中可见少量条索,未见粗大的增生条索。给药后第30d,各组的玻璃体混浊均较前减轻,眼底红色反光增强,其表面被灰白色的机化膜所包绕,B组多数眼可见较粗大的增生条索,出现视网膜脱离及皱褶,D组及E组可见少量粗大增生条索及牵拉性视网膜脱离,C组未见粗大的增生条索,但可见程度不等的机化膜。各组中不同时期的PVR分级情况见表1。经统计学分析,给药1~7d时各组之间无统计学差异($P > 0.05$);给药14d后各组之间有显著统计学差异($P < 0.01$),其中C组的PVR严重程度显著低于B,D和E组($P < 0.05$),D,E组与B组之间无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 增殖膜病理形态学变化 HE染色后显微镜下观察,A组未见纤维膜组织,B,C,D,E组均可见纤维膜组织增生,其中B组纤维膜增生最为显著。

2.3 增殖膜中 EGFmRNA 的表达 A组EGFmRNA在正常视网膜组织中有表达,呈弱阳性;B组EGFmRNA在ERM上阳性表达显著增强,呈强阳性“3+”;C组EGFmRNA阳性表达程度较B,D,E组均显著降低,呈弱阳性;D组EGFmRNA阳性表达程度明显较B组降低,呈阳性“+”,表达水平较低;E组EGFmRNA表达阳性“2+”,程度较C和D组强,表达水平较高,但明显较B组降低(图1)。经统计学分析,A,E组与B组比较,阳性区AG和AOD均存在显著统计学差异($P < 0.01$)。C,D组与B组比较,阳性区AG和AOD也存在统计学差异($P < 0.05$)。AOD越强,阳性细胞面积越大,AG值越小,表示阳性产物EGFmRNA的表达越强。C组能明显下调EGFmRNA的表达,与D,E组相比较,也具有统计学差异($P < 0.05$,表2)。

表1 不同给药时期各组 PVR 分级 眼

分组	第1d					
	0	0.5	1	2	3	4
B组	4	4	0	0	0	0
C组	5	3	0	0	0	0
D组	4	4	0	0	0	0
E组	5	3	0	0	0	0
分组	第7d					
	0	0.5	1	2	3	4
B组	1	3	3	1	0	0
C组	4	4	0	0	0	0
D组	2	3	2	1	0	0
E组	2	2	3	1	0	0
分组	第14d					
	0	0.5	1	2	3	4
B组	0	0	1	3	2	2
C组	3	4	0	1	0	0
D组	0	2	3	1	2	0
E组	0	0	2	3	2	1
分组	第21d					
	0	0.5	1	2	3	4
B组	0	0	0	2	4	2
C组	2	3	1	1	1	0
D组	0	1	1	3	2	1
E组	0	0	2	2	2	2
分组	第30d					
	0	0.5	1	2	3	4
B组	0	0	0	2	3	3
C组	1	3	2	1	1	0
D组	0	0	2	3	2	1
E组	0	0	1	3	2	2

表2 各组 ERM 中 EGFmRNA 的表达阳性指标测定 $\bar{x} \pm s$

分组	n(眼)	AG	AOD
A组	8	102.9 ± 1.7	0.361 ± 0.0023
B组	8	46.8 ± 2.5	0.69 ± 0.0018
C组	8	97.3 ± 1.6	0.382 ± 0.0056
D组	8	74.5 ± 2.3	0.491 ± 0.0035
E组	8	79.3 ± 1.2	0.470 ± 0.0043

3 讨论

3.1 中医对本病的认识 中医学虽无tPVR的专门记载,但据其症状,可归属于中医暴盲、云雾移睛或视瞻昏渺等范畴;有些患者主诉的“闪光感”则与“神光自现”(《审视瑶函》)、“电光夜照”(《日经大成》)相似。中医认为视衣(视网膜)为瞳神深部组织,PVR属内障眼病,归属于瞳神疾病范畴。中医称玻璃体为“神膏”、“护睛水”,认为玻璃体是胆中精汁渗润精华而成,并靠气血濡养而发挥作用,亦属瞳神范畴。因瞳神属水轮,在脏属肾,而视网膜是大脑的延伸部分,肾生髓于脑,故视网膜的病变与肾密切相关。肝胆互为表里,肝肾同源,肾藏精而肝藏血,目赖精血之养才能视觉灵敏,故肝肾不足、精血亏虚,常为视网膜病的病因病机;又肝主疏泄,肝郁则气滞,气滞则血瘀,视网膜病变亦常与此有关;脾为后天之本,气血生化之源,主运

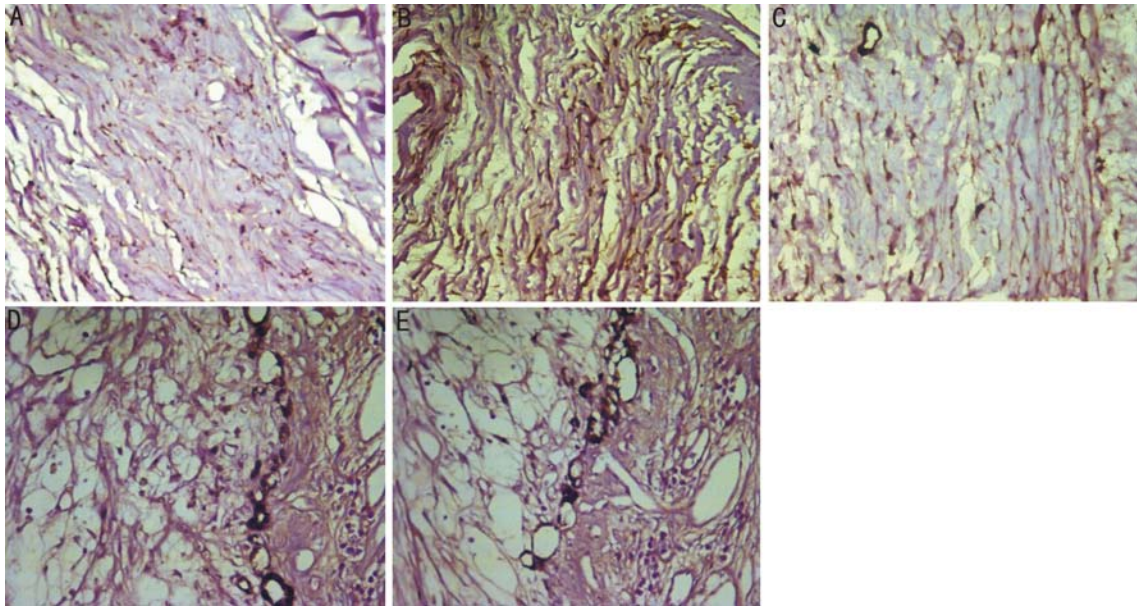


图1 增殖膜中EGFmRNA的表达 A:A组;B:B组;C:C组;D:D组;E:E组。

化水湿,脾虚气血不足,目失所养或水湿上泛是视网膜发生变性、水肿、渗出或增殖的重要病机。故视网膜、玻璃体的病变与肝、胆、肾、脾等脏腑功能密切相关。中医对视网膜增殖物的辨证,认为凡出血所致日久不散变生膜状物,多属气血瘀滞;凡炎症所致的增殖多因痰湿凝结。

我们认为,tPVR属祖国医学外不见证的瞳神疾病。认为津液化其精微,上输于肺,若雾露之溉,受气取汁,变化而赤,方始为血,再经肺朝百脉之工上输于目。津液和调,则脉道通利,瞳神不为所犯。肝肾同源,若肾阴虚,虚火上炎,灼伤脉络,血溢脉外;或肝气郁结,气滞血瘀,脉络阻滞,血行不畅;或肝郁日久化热,或外邪入里化热,迫血妄行;或肾水不足,水不涵木,肝阳上亢,血不循经;或外伤后损及脉络致血不循经,溢于脉外,出血日久不散变生膜状物而发本病。血不利则为水。脾虚气血不足,目失所养或水湿上泛,痰湿凝结亦可导致视网膜增殖物形成。上述理论充分说明了生理上水血同源,病理上水血互累,故而提出“水血互结”之病机。《血证论》:“血积既久,其水乃成,水病而累及血,瘀血化水”。根据水血互结之病机,治疗上主张用活血利水法以活其血、利其水、散其结,组方散血明目片,以奏活血通脉、利水明目之功。散血明目片以三七、白茅根为君药,蒲黄、益母草、猪苓、泽泻为臣药,酒大黄、地龙、防己等为佐药。方中三七化瘀止血,活血通脉;白茅根止血利水,凉血清热;蒲黄生用利水、止血化瘀;益母草活血利水,《本草汇言》:“行血养血,行血而不伤新血,养血而不滞新血,诚为血家之圣药也”;猪苓、泽泻利水且明目;大黄通行十二经,清热泻火,擅通瘀滞,酒炒可减其苦寒泄下之弊,增其通滞化瘀之功;防己利水,《银海精微》云:“惟血雍上,宜用大黄、防己坠下之剂”;地龙清热通络利水,《本草纲目》云:地龙“性寒而下行……能解诸热疾……而通经络”。诸药合用,共奏活血、通脉、利水、明目之功。

3.2 活血利水之散血明目片对ERM上EGFmRNA表达的影响 近年来的研究结果提示^[8],PVR的启动和发展

表现为过度的创伤愈合过程,大致分为三个阶段,即炎症反应期、增殖期及瘢痕重塑期。其中包括血-视网膜屏障破坏、炎症反应、细胞移行、增生和分泌细胞外基质、瘢痕收缩等。其基本的病理过程是RPE细胞的移行增生,在视网膜前和视网膜后及玻璃体腔内形成膜,属于细胞增生性疾病,其发生、发展必然与细胞增生的调控失常有关^[9]。在PVR的发生发展中,细胞外间质(extracellular matrix, ECM)成分也起了极重要的作用。PVR膜中ECM的主要成分有纤维连接蛋白、胶原纤维、层黏连蛋白等^[10]。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是1962年Cohen首先发现的一种小分子多肽,能刺激上皮细胞和成纤维细胞生长、增生,是通过EGF受体(EGFR)对组织修复及再生发挥重要的调节作用,从而促进创面修复。与EGF具有相同受体的另一种小分子多肽是转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α),与EGF属于同一家族,与EGF具有相似的生物学效应^[11,12]。而EGFR的存在是它们作用的基础,当EGFR未与其配体结合时,EGFR随机分布于细胞表面,呈侧向运动和自旋运动,配体与EGFR结合后,激活酪氨酸蛋白激酶,细胞内蛋白磷酸化,向细胞内传递有丝分裂信息,使细胞进行分化增殖。当位于细胞膜上的EGF-EGFR复合物被细胞吞入胞质,复合物被溶酶体分解而TGF- α 和 α -EGFR复合物由于pH值的改变使TGF- α 从受体分解,复合物向细胞内传递的信号被终止,EGFR再循环到细胞膜上供再利用,其生物学功能消失^[13,14]。EGFR是一种170kD的跨膜糖蛋白,在人、猴及大鼠正常视网膜组织未见EGFR表达^[15,16]。有研究证实,EGFR蛋白分子及基因的表达并不是存在于PVR的全过程,而主要存在早期病变中^[17]。在病变早期,EGFR与其配体结合形成复合物才具有生物学活性,促进PVR的发生与发展,到中后期其功能降低并逐渐消失。已有研究证明,伤口的巨噬细胞表达TGF- α ,而EGFmRNA表达于其临近细胞;但体外实验已证明,培养的巨噬细胞或巨噬细胞系未见EGF表达,说明EGF由伤口的非巨噬

细胞分泌^[18]。PVR 是一种损伤修复的过程,巨噬细胞可诱发 PVR 的发生^[19]。而 EGFR 激活过程可能都是 EGFR 在 PVR 的早期高表达的原因,但其机制尚需更进一步研究。EGFR 阳性细胞来源目前仍不太明确,可能来源于 RPE 细胞或巨噬细胞。

本实验结果显示,模型组 EGFmRNA 阳性程度明显增高,其余各组 ERM 上 EGFmRNA 也有较高表达,而活血利水治疗组 EGFmRNA 阳性程度明显较模型组低,亦低于活血化瘀组与利水明目组,说明活血利水法治疗(用散血明目片)在抑制 PVR 发展过程中起作用,且效果优于单纯活血化瘀法与利水明目法。活血利水之散血明目片组方中所用的药物,据现代药理研究表明,大部分具有抑制血小板聚集和黏附、改善血液流变性、降低血管的通透性、改善血管的脆性、扩血管、加速止血、防止血栓形成的作用,因此能加速消除玻璃体混浊,减少积血对视网膜的毒性损伤,减少巨噬细胞的浸润及炎性因子的释放,从而降低 tPVR 增生膜中 EGFmRNA 的高表达,因而减少了细胞直接接触,也因此减少 RPE 细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、神经胶质细胞等迁移与增殖,进而抑制 PVR 的形成和发展。目前,EGFR 单克隆抗体及酪氨酸蛋白激酶抑制剂等药物用于阻止 EGFR 与配体的结合复合物发挥其生物学功能已成为肿瘤治疗研究的热点,有的药物已进入 II 期临床试验,这些药物可能为预防及治疗早期 PVR 提供新思路。

参考文献

- 1 Chen YZ, Gu XF, Caen JP, et al. Interleukin-3 is an autocrine growth factor of human megakaryoblasts, the DAM and MEG-01 cells. *Br J Haematol* 1994;88(3):481-487
- 2 彭清华,李建超,张琳. 散血明目片对兔玻璃体积血白细胞介素-6 表达的影响. *中国中医眼科杂志* 2002;12(2):84-87
- 3 张琳,彭清华,李建超. 散血明目片治疗玻璃体积血的实验研究. *中国中医眼科杂志* 2002;12(2):63-66
- 4 李建超,彭清华,张琳. 散血明目片对兔视网膜的保护性作用. *中国中医眼科杂志* 2002;12(4):195-197

- 5 汪谦. 现代医学实验技术. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社 1997:13-15
- 6 万光明. 一种新的 PVR 模型的制作与评价. *中国实用眼科杂志* 2003;21(2):148-149
- 7 Weiss JF, Belkin M. The effect of penicillamine on posttraumatic vitreous proliferation. *Am J Ophthalmol* 1987;92(5):625-627
- 8 王正国. 创伤愈合与组织修复. 济南:山东科技出版社 1998:54-56
- 9 Kon CH, Ocleston NL, Charteris D, et al. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(8):1524-1529
- 10 Wiedemann P, Weller M, Heimann L. Proliferative vitreoretinopathy: new discoveries in pathophysiology and therapy. *Klin Monbl Augenheilkd* 1990;197(5):355-361
- 11 Wiedemann P, Heimann K. Proliferative vitreoretinopathy. Pathogenesis and possibilities for treatment with cytostatic drugs. *Klin Monbl Augenheilkd* 1986;188(6):559-564
- 12 Ziehler TR, Pierce GF, Herndon DN. Growth Factors and Wound Healing: Basic science and potential clinical application. New York:Spring 1997:206
- 13 Ono I, Gunji H, Zhang JZ, et al. A study of cytokines in burn blister fluid related to wound healing. *Burns* 1995;21(5):352-355
- 14 王明国. 表皮生长因子受体. 国外医学分子生物学分册 2001;21(2):82-85
- 15 Couch JM, Cullen P, Casey T, et al. Epidermal growth factor receptor sites in human and monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(5):86-88
- 16 熊新春,杜蜀华,魏厚仁. 表皮生长因子受体在正常大鼠眼组织中的表达. *中国组织化学与细胞化学杂志* 1999;8(2):64-66
- 17 阎峰,惠延年,马吉献. 表皮生长因子受体在增生性玻璃体视网膜周膜中的表达. *眼科新进展* 2003;23(1):8-10
- 18 Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, et al. Wound macrophages express TGF- α and other growth factors *in vivo*: analysis by mRNA phenol typing. *Science* 1988;241(4):708-711
- 19 惠延年,石一宁,张新海,等. 巨噬细胞诱发的实验性增生性玻璃体视网膜病变中的几种早期炎性细胞因子. *中华眼科杂志* 1999;35(2):140-143