

吉西他滨对兔眼晶状体后囊膜混浊的抑制作用

马强¹, 潘士印¹, 李曦冉², 郑博¹, 曲晓瑜¹

(1. 西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 陕西省眼科学重点实验室, 陕西 西安 710002;

2. 西安交通大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学科, 陕西 西安 710049)

【摘要】 目的 研究眼内应用不同浓度的吉西他滨对兔眼晶状体后囊膜混浊(PCO)的抑制作用, 初步探讨吉西他滨在眼内应用的安全性及有效性。方法 36只3个月龄新西兰白兔采用随机单位组设计分组法分为A、B、C三组, 每组12只。A组为吉西他滨5 mg/mL治疗组, B组为吉西他滨10 mg/mL治疗组, C组为空白对照组; 所有的实验动物均进行白内障囊外摘除+人工晶体植入术; 术后监测角膜水肿, 对后囊膜混浊程度及角膜内皮细胞数量进行分析。结果 术后第1天、第3天, 三组兔角膜均出现水肿, 组间比较水肿差异无统计学意义($P>0.05$), 而术后第5天三组兔角膜水肿均吸收; 后囊膜混浊术后第2周出现, 术后30 d后囊膜混浊程度分级, A、B组后囊膜混浊分布于1级和2级, 而C组多分布于2级和3级, A组与B组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 而A组和B组分别与C组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); A、B和C三组术后角膜内皮细胞数量低于术前, 角膜内皮损失量分别为 (182.0 ± 65.6) 个/ mm^2 、 (195.2 ± 60.4) 个/ mm^2 和 (158.8 ± 58.6) 个/ mm^2 , 三组手术前后角膜内皮细胞损失量组间两两比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 与空白对照组比较, 吉西他滨治疗组可以有效抑制后囊膜混浊的发生; 5 mg/mL吉西他滨溶液可作为预防后发性白内障的药物。

【关键词】 后囊膜混浊; 吉西他滨; 兔; 角膜水肿; 角膜内皮细胞

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)04-0445-04

Inhibitory effect of gemcitabine on posterior capsule opacification in rabbit eye lens. MA Qiang¹, PAN Shi-yin¹, LI Xi-ran², ZHENG Bo², QU Xiao-yu¹. 1. Department of Ophthalmology, Xi'an No.1 Hospital/Shaanxi Institute of Ophthalmology/Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To determine the inhibitory effect of gemcitabine on posterior capsule opacification in rabbit eye lens, and to analyze the safety and effectiveness of intraocular application of gemcitabine. **Methods** Thirty-six 3-month-old New Zealand rabbits (36 eyes) were randomized into three groups (each of 12 rabbits) to receive gemcitabine 5 mg/mL (group A), gemcitabine 10 mg/mL (group B), no gemcitabine (group C). All the rabbits underwent extracapsular cataract extraction (ECCE) and intraocular lens (IOL) implantation. After operation, the corneal edema, posterior capsule opacification and the number of corneal endothelial cells were observed and compared among the three groups. **Results** Corneal edema was detected on the first and third day after operation in all the three groups, showing no significant difference ($P>0.05$), and the edema disappeared on the fifth day after operation. The posterior capsule opacification appeared at the second week after operation. On postoperative day 30, group A and group B showed posterior capsule opacification of grade 1 and grade 2 ($P>0.05$ for group A vs group B), and group C showed posterior capsule opacification of grade 2 and grade 3 ($P<0.05$ for group C vs group A or B). The postoperative numbers of corneal endothelial cells in three groups were smaller than those before operation. The loss of corneal endothelial cells in group A, B and C were respectively $(182\pm 65.6)/\text{mm}^2$, $(195.2\pm 60.4)/\text{mm}^2$ and $(158.8\pm 58.6)/\text{mm}^2$, with no significant difference among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Application of gemcitabine in ECCE and IOL implantation can effectively reduce posterior capsule opacification, and 5 mg/mL gemcitabine is recommended.

【Key words】 Posterior capsule opacification; Gemcitabine; Rabbit; Corneal edema; Corneal endothelial cells

从1949年英国眼科医生Ridley植入第一例人工晶状体以来, 现代白内障手术经历了白内障囊外摘除术到超声乳化白内障吸除术的转变。手术方式正逐步从复明手术向屈光性手术转变。近5年来飞秒激光辅助下的白内障手术异军突起, 白内障手术必将取得更完美的屈光及视觉效果。晶状体后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO) 的发生是白内障术后患者视力再度下降的常见原因之一。白内障手术后随访3年PCO的发生率为5%~50%^[1-2], 儿童白内障甚至高达100%^[3]。研究表明, 残留的晶体上皮细胞

(lens epithelium cells, LECs)增殖分化和移行是形成PCO的细胞学基础^[4]。因此抑制LECs的生物学行为是减少PCO发生的基本途径。通过有效的药物, 经合理的给药途径来达到抑制残留的LECs、干预PCO的发生已被证明有效。本实验通过建立兔眼白内障手术模型, 观察不同浓度的吉西他滨(gemcitabine, GEM)溶液对于兔眼PCO的抑制作用, 初步探讨吉西他滨在兔眼内应用的安全性及合理药物浓度。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 本实验选3个月龄新西

兰白兔作为研究对象(西安交通大学医学院动物中心,实验动物使用许可证SYXK陕2015-002),共36只,雌雄不限,体重1.6~1.8 kg,眼部检查均无异常;采用随机单位组设计分组法分为A、B、C三组;A组为吉西他滨5 mg/mL治疗组,B组为吉西他滨10 mg/mL治疗组,C组为空白对照组,每组12只。随机选取实验动物左眼或右眼为术眼。

1.2 实验试剂及配置 吉西他滨(200 mg/支,美国礼来制药公司);眼科黏弹剂(医用透明质酸钠凝胶0.5 mL/支,上海齐胜生物制剂有限公司);眼科平衡盐灌注液(500 mL/瓶,美国Alcon公司)。200 mg/支吉西他滨加入眼科平衡盐灌注液5 mL,得到溶液总体积5.26 mL(38 mg/mL溶液),抽取1 mL用2.8 mL眼科平衡盐灌注液稀释即得到10 mg/mL吉西他滨溶液;抽取1 mL已配好的10 mg/mL吉西他滨溶液,用1 mL眼科平衡盐灌注液稀释即得到5 mg/mL吉西他滨溶液。

1.3 后发障动物模型的建立 三组实验动物均行白内障囊外摘除+人工晶体植入(ECCE+IOL)术;由对分组情况不知情具有熟练技术的同一术者完成三组实验动物的手术操作。术前复方托吡卡胺滴眼液点眼4次,10%水合氯醛(2 mL/kg)经兔耳缘静脉注射麻醉;水分离时A组、B组分别使用5 mg/mL、10 mg/mL吉西他滨溶液,C组眼内平衡盐灌注液,总量均0.1 mL。水分离时注意黏弹剂对角膜内皮面、虹膜面的保护。水分离维持药物/眼内灌注液囊袋内作用1 min后再行水分层,娩核。囊袋内植入直径5.5 mm聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)人工晶体(RAFI,美国莱菲公司)。术后妥布霉素+地塞米松眼水点眼,4次/d,持续30 d。

1.4 术后检查 术后第1周每日记录角膜水肿情况,角膜水肿吸收后隔日观察;每周观察PCO情况,术后30 d评价分级。术前1 d、术后30 d角膜内皮细胞计数分析。

1.5 分级标准

1.5.1 角膜水肿程度分级^[5] 0级角膜透明无水肿;1级为角膜局限性薄雾状水肿,内皮面光滑,虹膜纹理尚清晰可见;2级角膜浅灰色水肿,角膜内皮面粗糙,虹膜纹理模糊;3级角膜弥漫性灰白色水肿,内皮面呈龟裂状,虹膜纹理视不清;4级角膜乳白色水肿,眼内结构视不清。

1.5.2 PCO评级标准^[6] 结合混浊形态和累及光学区范围,将PCO程度分为6级。0级,无混浊;1级,少量混浊,晶状体后囊膜出现微皱褶或上皮细胞薄团,未累及中央3 mm光学区;2级,混浊已累及中央3 mm光学区范围,晶状体后囊膜可见微皱褶或上皮细胞薄团;3级,在2级基础上后囊膜蜂巢样混浊和较厚的细胞团或纤维膜;4级,可见典型的珍珠样小体或致密的纤维膜;5级,可见致密的珍珠样小体,具有“遮光”效应。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行统计分析。角膜水肿和后囊膜混浊等级资料采用Kruskal-Wallis *H*检验,分析组间是否存在差异;若存在

差异,采用Nemenyi检验进行组间的两两比较。角膜内皮计数资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组角膜内皮细胞手术前后数量变化及组间角膜内皮细胞损失量采用配对 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组白兔术后角膜水肿情况比较 术后1 d,A组、B组和C组裂隙灯镜下均出现不同程度的角膜水肿,靠近手术切口附近处角膜水肿明显,呈浅灰色;术后3 d三组角膜局限性薄雾状水肿,术后5 d,术眼角膜恢复透明,结果见表1。A组、B组和C组术后角膜水肿例数两两比较,角膜水肿差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 三组白兔术后角膜水肿情况比较(只)

角膜水肿分级	第1天			第3天			第5天		
	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组
0	6	5	6	10	10	10	12	12	12
1	5	5	5	1	1	2	0	0	0
2	1	2	1	1	1	0	0	0	0
<i>H</i> 值	0.396			0.011			0.000		
<i>P</i> 值	0.820			0.995			1.000		

2.2 三组白兔术后囊膜混浊分级比较 散瞳后裂隙灯下检查:A组、B组和C组在术后7 d,晶状体后囊膜未出现皱褶和增殖样改变;术后14 d,A组、B组和C组在后囊膜周边出现细小纤维样增殖改变,未侵入中央3 mm光学区内;术后21 d,A组和B组变化不明显,C组后囊膜中央3 mm光学区出现后囊膜皱褶;术后30 d,A组和B组PCO呈纤维样增殖,稀疏分布,未见细胞团块样增殖改变,范围亦未见明显扩大;C组已有PCO结构较前排列致密,色瓷白,周边形成纤维条索样增殖;观察PCO分级,A、B组PCO分布于1级和2级,而C组多分布于2级和3级,见表2。Kruskal-Wallis *H*检验结果显示:术后30 d后囊膜混浊分级三组之间差异有统计学意义($H=13.555, P=0.001$)。A组和B组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.637, P=0.95$);A组、B组分别与C组比较,差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

表2 三组白兔术后30 d后囊膜混浊分级比较(只)

PCO 分级	A组	B组	C组
0	0	0	0
1	8	9	2
2	4	3	4
3	0	0	6

2.3 三组白兔角膜内皮细胞计数比较 三组白兔手术前、后角膜内皮比较均有下降;A组、B组和C组白兔术前1 d和术后30 d角膜内皮细胞计数比较差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$),见表3。A、B组,B、C组和A、C组手术前后角膜内皮细胞损失量行组间配对 *t* 检验($t=0.485, 1.192, 1.021, P=0.637, 0.258, 0.329$),组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 三组白兔角膜内皮细胞计数比较($\bar{x}\pm s$, 个/ mm^2)

时间	A组	B组	C组
术前1 d	3 079.7±149.4	3 027.9±191.1	3 168.1±196.0
术后30 d	2 897.7±153.7	2 832.6±183.7	3 009.3±182.5
t值	9.61	11.197	9.389
P值	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

晶状体后囊膜混浊是白内障术后视力再次下降常见的并发症。通常认为PCO的发生是由于白内障手术晶状体皮质结构破坏,失去接触抑制作用的LECs过度表达增殖活性结果^[7]。LECs发生上皮-间质转化(EMT)和转化为成纤维细胞,这些细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和分泌胶原蛋白I、III、V和VI。细胞外基质过度增殖和细胞增生可以造成光线散射,最终导致PCO的发生。PCO一旦出现,最初表现为视力降低,并造成眩光、对比敏感度改变等视觉障碍。PCO引起的视觉影响目前多采用Nd:YAG激光后囊切开术对其治疗,消除光线在光学通道中的扭曲。激光治疗除需要特定的激光设备外,还可能会产生黄斑囊样病变、视网膜脱离、继发性高眼压、青光眼发作等并发症,且激光有可能损伤人工晶体^[8];此外,Nd:YAG激光后囊切开术后增加了患者门诊随访的周期和频次,在增加了患者医疗费用的同时随之产生了社会医疗负面影响^[9]。正因如此,如何预防PCO的发生显得比治疗有可能出现诸多并发症和不确定花费的PCO更为重要^[10]。

为寻找预防PCO的有效策略,临床一方面通过对IOL光学区进行直角边缘设计、人工晶体衬成角度改良及晶状体囊袋张力环^[11-15]应用等建立物理屏障阻挡LECs移行,另一方面寻找理想药物及通过药物缓释系统抑制LECs的增殖^[16]。虽然部分实验研究已取得一定成效,但从根本上无法预防PCO的发生。术中如何彻底清除残余LECs或抑制其增殖活力是预防PCO的基本途径。具体实践中,完全清除残余LECs目前的手术技术和设备难以实现。目前研究药物在干预LECs的迁移、增殖、化生方面取得很大进展^[17-18]。抑制PCO的理想药物要具备四方面特点:①对于白内障手术后残留,失去了接触抑制而增生LECs可以发挥抑制其增殖作用;②眼内使用安全可控,即对眼内其他组织的损伤在合理范围内;③还要有方便可操作的给药途径;④合理的价格便于临床应用。所以选择一种可以有效抑制LECs的增生、转化为纤维细胞及向后囊迁徙的生物学行为,又能不造成对眼内组织损伤的药物是PCO防治的理想状态。抗代谢类药物通过阻止细胞DNA和蛋白质的合成,干扰了细胞的增殖周期,从而阻断晶状体上皮细胞的有丝分裂过程,抑制晶状体上皮细胞的增殖。阿糖胞苷、丝裂霉素及5-氟尿嘧啶等抗代谢药物动物试验和体外试验均取得成功^[19-20]。吉西他滨属细胞周期特异性抗代谢药物,是一种的脱氧胞苷拟似物和核苷还原酶抑制剂,为核苷

同系物,主要杀伤处于S期(DNA合成)的细胞,同时也阻断细胞增殖由G1向S期过渡的进程。与其他抗代谢药物相比,吉西他滨半衰期更长,具有更强的抗肿瘤活性,更高的膜穿透力和酶亲和力的代谢特点^[21]。本项实验设计中通过水分层方式在晶体皮质与囊袋间给药方式,使药物只作用于晶状体周边皮质与囊袋之间,针对LECs,发挥吉西他滨抗细胞增殖作用。并且严格控制水分层溶液总量及作用时间。实验结果显示,术后1 d、3 d,A组、B组和C组裂隙灯镜下均出现不同程度的角膜水肿,水肿靠近手术切口附近处;术后5 d,术眼角膜恢复透明,A组、B组和C组组间比较差异无统计学意义;角膜内皮细胞的数量变化三组手术前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),但角膜内皮细胞损伤量三组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明合理控制给药方式和时间,吉西他滨对角膜内皮无明显毒性损害。对PCO的观察发现,A组、B组后囊膜增殖物形态纤细,呈线样,丝状;C组后囊膜增殖物呈团块状集聚,结构致密,色瓷白。对于PCO范围观察可见,A组、B组后囊膜增殖物多数位于IOL周边,而C组后囊膜增殖物侵入IOL中央3 mm范围内光学区。术后30 d,PCO观察分级,A、B组分级分布于1级、2级,而C组的PCO分级多分布于2级和3级,实验表明吉西他滨能够有效地降低白内障术后PCO的形成并阻止发展,未发现明确角膜组织毒性。

综上所述,5 mg/mL吉西他滨治疗组和10 mg/mL吉西他滨治疗组均能有效抑制PCO的形成并阻止发展,对兔眼晶状体PCO的抑制作用相当。考虑到吉西他滨本身的药物毒性,在相同作用效果的前提下,选择低浓度的剂型,减少潜在的眼内组织的意外损害。但其长期效果有必要进一步观察,应用于其他动物模型的安全性也有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Raj SM, Vasavada AR, Johar SR, et al. Post-operative capsular opacification: a review [J]. Int J Biomed Sci, 2007, 3(4): 237-250.
- [2] Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR, et al. Posterior capsule opacification [J]. Surv Ophthalmol, 1992, 37(2): 73-116.
- [3] Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior capsular opacification a problem reduced but not yet eradicated [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(4): 555-562.
- [4] Pandey SK, Apple DJ, Werner L, et al. Posterior capsule opacification: a review of the aetiopathogenesis, experimental and clinical studies and factors for prevention [J]. Indian J Ophthalmol, 2004, 52(2): 99-112.
- [5] 谢立信,姚瞻,黄钰森,等.超声乳化白内障吸除术后角膜内皮细胞损伤和修复的研究[J].中华眼科杂志,2004,40(2):90-93.
- [6] 刘思伟,马强.吉西他滨眼内应用抑制兔眼白内障术后后囊膜混浊的实验研究[J].现代生物医学进展,2006,6(4):37-39.
- [7] Saxby L, Rosen E, Boulton M. Lens epithelial cell proliferation, migration, and metaplasia following capsulorhexis [J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(8): 945-952.
- [8] Karahan E, Er D, Kaynak S. An overview of Nd: YAG laser capsulotomy [J]. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol, 2014, 3(2): 45-50.
- [9] Mian SI, Fahim K, Marcovitch A, et al. Nd: YAG capsulotomy rates after use of the AcrySof acrylic three piece and one piece intraocular

黄连素对重症急性胰腺炎大鼠炎症反应的影响

田喆, 谢晓晶, 孙书林, 周海燕, 李昕

(三峡大学第三临床医学院 葛洲坝集团中心医院消化科, 湖北 宜昌 443000)

【摘要】 目的 探讨黄连素对重症急性胰腺炎大鼠的保护作用及机制。**方法** 30 只雄性 SD 大鼠按双盲法随机均分为对照组(Sham 组)、重症急性胰腺炎模型组(AP 组)和黄连素组(BBR 组), 每组 10 只。将牛磺胆酸钠注入大鼠胰胆管的方法构建重症急性胰腺炎大鼠模型。BBR 组在建模前 5 d 每天给予黄连素灌胃 1 次, Sham 组和 AP 组术前 5 d 每天给予等量生理盐水灌胃。建模后 24 h, 处死大鼠收集胰腺和血清。应用酶联免疫吸附测定检测血清中淀粉酶、脂肪酶、白介素-6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达水平;应用反转录 PCR 检测胰腺组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的信使 RNA (mRNA)水平;应用蛋白质印迹法检测胰腺跨膜蛋白 4 (TLR4)、髓样分化因子 88 (MyD88)、磷酸化 p65 (p-p65)和 p65 表达水平。**结果** AP 组大鼠的淀粉酶、脂肪酶、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、MyD88 和 p-p65 表达水平均较 Sham 组明显增高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但 p65 表达水平两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 与模型 AP 组相比, BBR 组大鼠的淀粉酶、脂肪酶、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、MyD88 和 p-p65 表达水平均明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但 p65 表达水平两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 与 Sham 组相比, BBR 组大鼠的淀粉酶、脂肪酶、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、MyD88、p-p65 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 黄连素可通过抑制炎症反应而减轻大鼠重症急性胰腺炎的发生, 其作用机制与抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路激活相关。

【关键词】 黄连素; 重症急性胰腺炎; 炎症

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2018)04—0448—04

Effect of berberine on the inflammatory response in rats with severe acute pancreatitis. TIAN Zhe, XIE Xiao-jing, SUN Shu-lin, ZHOU Hai-yang, LI Xin. Department of Gastroenterology, the Third Clinical Medical College of China Three Gorges University, Gezhouba Dam Group Central Hospital, Yichang 443000, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect and mechanism of berberine on rats with severe acute pancreatitis. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into three groups: the control group (Sham group), the severe acute model group (AP group) and the berberine group (BBR group) by double blind method, with 10 rats in each group. The severe acute pancreatitis model was constructed by injecting sodium taurocholate into the pancreatic duct in rats. Rats in BBR group were lavaged with berberine (1 time/d) every day for 5 days before modeling, and the those in Sham group and AP group were lavaged with the same amount of normal saline every day for 5 days before

通讯作者: 田喆。E-mail: 870772422@qq.com

lenses [J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89(11): 1453-1457.

[10] Nibourg LM, Sharma PK, van Kooten TG, et al. Changes in lens stiffness due to capsular opacification in accommodative lens refilling [J]. Exp Eye Res, 2015, 134: 148-154.

[11] Eldred JA, Spalton DJ, Wormstone IM. An *in vitro* evaluation of the Anew Zephyr open-bag IOL in the prevention of posterior capsule opacification using a human capsular bag model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(11): 7057-7064.

[12] Apple DJ. Influence of intraocular lens material and design on postoperative intracapsular cellular reactivity [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2000, 98: 257-283.

[13] Alon R, Assia EI, Kleinmann G. Prevention of posterior capsule opacification by an intracapsular open capsule device [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(7): 4005-4013.

[14] Hazra S, Palui H, Vemuganti GK. Comparison of design of intraocular lens versus the material for PCO prevention [J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(1): 59-63.

[15] Pallikaris IG, Stojanovic NR, Ginis HS. A new endocapsular open ring for prevention of anterior and posterior capsule opacification [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 2205-2212.

[16] 吴迪, 戈亚平, 王丹, 等. 苏拉明防治后囊膜混浊的实验研究[J]. 中国医刊, 2016, 51(12): 63-65.

[17] Sureshkumar J, HariPriya A, Muthukkaruppan V, et al. Cytoskeletal drugs prevent posterior capsular opacification in human lens capsule *in vitro* [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(4): 507-514.

[18] Wertheimer C, Brandlhuber U, Kook D, et al. Erufosine, a phosphoinositide-3-kinase inhibitor, to mitigate posterior capsule opacification in the human capsular bag model [J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(7): 1484-1489.

[19] Kim SY, Kim JH, Choi JS, et al. Comparison of posterior capsule opacification in rabbits receiving either mitomycin-C or distilled water for sealed-capsule irrigation during cataract surgery [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2007, 35(8): 755-758.

[20] Huang X, Wang Y, Cai JP, et al. Sustained release of 5-fluorouracil from chitosan nanoparticles surface modified intraocular lens to prevent posterior capsule opacification: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(2): 208-215.

[21] Ghosn M, Ibrahim T, Assi T, et al. Dilemma of first line regimens in metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(46): 10124-10130.

(收稿日期: 2017-07-12)