

抗瘢痕药物在青光眼滤过手术中的应用

迟 静¹, 马晓华², 毕宏生²

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市, 山东中医药大学临床医学院;²(250002)中国山东省济南市, 山东施尔明眼科医院
作者简介:迟静,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、眼视光学。

通讯作者:马晓华,女,副主任医师,博士,硕士生导师,研究方向:青光眼、眼视光学. mxh666@tom.com

收稿日期:2009-12-14 修回日期:2010-03-01

Application of anti-cicatricial drugs in glaucoma filtration surgery

Jing Chi¹, Xiao-Hua Ma², Hong-Sheng Bi²

¹ School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China;

² Shandong Shierming Eye Hospital, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiao-Hua Ma. Shandong Shierming Eye Hospital, Jinan 250002, Shandong Province, China. mxh666@tom.com

Received: 2009-12-14 Accepted: 2010-03-01

Abstract

• Glaucoma is a common clinical blinding eye disease, currently surgery is the principal way, but the recurrence rate after surgery is still high, the main reason is fibroblasts in the operation area, which lead to scar formation blocking filtration road. To improve the success rate of surgery, a number of anti-cicatricial drugs are increasingly being applied in glaucoma filtration surgery in experimental and clinical studies, but these drugs also have certain complications and side effects. As medical technology advances, people are looking for some safer and more effective drug delivery methods and new drugs that inhibit scar formation.

• KEYWORDS: anti-cicatricial drugs; glaucoma; filtration surgery

Jing C, Ma XH, Bi HS. Application of anti-cicatricial drugs in glaucoma filtration surgery. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(3):506-509

摘要

青光眼是临床常见致盲眼病,目前以手术治疗为主,但术后复发率较高,主要原因是术区成纤维细胞增生,致瘢痕形成阻塞滤过道。为提高手术成功率,一些抗瘢痕形成的药物被越来越多的应用于青光眼滤过手术的实验与临床研究中,但这些药物也有一定的并发症及毒副作用。随着医疗技术的进步,人们正在寻找更为安全有效的给药方式和新的抑制瘢痕形成的药物。

关键词:抗瘢痕药物;青光眼;滤过手术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.03.034

迟静,马晓华,毕宏生. 抗瘢痕药物在青光眼滤过手术中的应用. 国际眼科杂志 2010;10(3):506-509

1 皮质类固醇激素

皮质类固醇的作用机制是通过阻断磷脂-花生四烯酸代谢,从而减少白三烯和前列腺素生成,间接抑制纤维细胞增生;也可直接抑制纤维母细胞增殖。Fuller等^[1]对开角型青光眼行小梁切除术的患者,口服泼尼松,发现泼尼松能提高手术成功率,延长滤过泡的存在时间。Spitzer等^[2]通过实验研究发现透明质酸钠组中加入地塞米松比单纯透明质酸钠组更能抑制成纤维细胞增殖,抑制瘢痕形成。尽管皮质类固醇抗瘢痕的机制多样、复杂、尚不完全清楚,但其减少青光眼术后滤过区瘢痕化的作用是肯定的。同时,激素的副作用较明显:由于其广泛使用,眼部条件致病菌和真菌引起的感染日渐增多,严重者可诱发激素性青光眼,可能与类固醇影响了粘多糖的代谢,使粘多糖积聚于前房角,阻碍房水外流有关。

2 抗代谢药物

2.1 5-氟尿嘧啶 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)在体内转化后与脱氧胸苷酸合成酶形成共价结合,干扰DNA合成,导致细胞损伤或死亡;亦能转化为5-Fu核苷,渗入RNA干扰蛋白质合成,从而对增殖细胞的各期均有杀伤作用。Wong等^[3]对243例患者行小梁切除术,每例患者的1眼在术中随机分配接受5-Fu或生理盐水(安慰剂组),通过3a随访,120例(排除1例失败病例)接受5-Fu组眼压较123例接受安慰剂组眼压明显降低,滤过道阻塞程度较安慰剂组明显减轻。Angelita等^[4]通过对103例患者单眼实行小梁切除术,受试者随机接受5-Fu(50g/L, 5min)和MMC(0.2g/L, 2min),结果显示使用5-Fu组与MMC组在降眼压方面无显著差异,都对滤过道瘢痕有抑制作用,但易造成滤过泡渗漏。5-Fu的眼部副作用主要表现为角膜上皮点状剥脱,结膜伤口痂,角膜基质浸润混浊,角膜溃疡,前房炎症反应,浅前房,眼内炎,早期伤口痂,晚期滤过泡痂,低眼压,黄斑水肿,视力低下,脉络膜出血等。

2.2 丝裂霉素C 丝裂霉素C(mitomycin C, MMC)是由头状链霉菌分离出来的抗肿瘤抗生素,在细胞酶的作用下,变成双功能、三功能集团的烷化剂,能抑制细胞DNA合成,抑制DNA交联的程度与鸟嘌呤、胸嘧啶成正比,对细胞周期中G1晚期和S期作用最显著。Kozobolis等^[5]对90例90眼原发性开角型青光眼行深层巩膜切除术,术中随机分为使用MMC组和空白对照组,结果显示MMC组眼压显著降低,有效的提高了手术的成功率。Mark等^[6]通过临床试验观察,术中应用MMC可减少手术失败的风险,防止瘢痕形成,降低眼压,减少患者的痛苦,但有可能导致白内障风险增加。所以应用MMC时可能有许多并

发病,最常见的是持续性低眼压性浅前房。其原因是由于滤过过强(滤过泡渗漏或薄壁滤泡所致)和房水分泌过低。MMC对睫状体的毒性作用是房水减少的重要原因。使用MMC要注意:(1)严格掌握应用指征;(2)严格掌握MMC的浓度及注射剂量;(3)充分冲洗,减少药液残留。

2.3 高三尖杉酯碱 高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)是从我国植物中提取的生物碱内分离出的一种脂碱,主要是杀伤S期细胞。它可抑制真核细胞蛋白质合成起始阶段,使核糖核蛋白体分解,释放出新生肽链,干扰核糖核蛋白体功能。有研究显示^[7],将其置于青光眼滤过区可抑制瘢痕纤维化,由于对成纤维细胞的抑制作用,使滤过区房水通道引流畅通,以提高手术成功率。与国外报道5-Fu和丝裂霉素对比,HHT疗效显著,且毒副作用低。HHT虽能明显提高滤过手术的成功率,但同时也对角膜上皮、结膜伤口存在毒副作用,所以使用时仍要注意剂量及避免进入眼内。

2.4 紫杉醇 紫杉醇是一种独特的抗微管药物,它主要通过抑制微管解聚使细胞的有丝分裂终止,最终导致细胞死亡,是惟一能使微管形成而抑制微管蛋白解聚的植物次生代谢产物。紫杉醇可以抑制成纤维细胞的复制、迁移和收缩,抑制血管的形成。最早应用于妇科肿瘤,并相继应用于肺癌、食管癌等。Koz等^[8]在青光眼手术中将1g/L紫杉醇包埋在甲烷内与0.02g/L MMC海绵片放置结膜与巩膜之间进行比较,紫杉醇组明显降低了成纤维细胞的数量,减少了炎症的反应,且其抗增殖能力较MMC强,并发症少,有可能成为抑制青光眼滤过术后瘢痕形成的新药。

2.5 其他抗代谢药 阿霉素、红比霉素、争光霉素、秋水仙碱等都是抗癌抗生素,它们均为周期非特异性药物,能嵌入DNA,抑制DNA依赖性RNA聚合酶,妨碍转录过程,影响RNA合成。在细胞培养中红比霉素抑制兔结膜成纤维细胞的能力是MMC的60倍。Fuller等^[9]在青光眼术后让患者平均每天服用0.9mg的秋水仙碱,通过随访发现秋水仙碱有明显的抗纤维化的作用,能使患者术后眼压维持在正常水平。阿霉素作用是5-Fu的100倍,且用量较5-Fu小得多。

3 免疫抑制剂——环孢霉素A

免疫抑制剂——环孢霉素A(cyclosporin A, CsA)是一种强效的免疫抑制剂,可抑制细胞合成细胞因子,包括IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TGF- β 等,同时又具有抗增殖作用,抑制包括结膜成纤维细胞在内的数种细胞的增殖。Lattanzio等^[10]用新西兰大白兔行青光眼手术,以研究是否局部使用CsA能够延长青光眼滤过术后滤过泡的生存,术中与MMC进行比较,结果显示CsA有抑制瘢痕形成的作用,较MMC能够延长滤过泡的生存时间,降低眼压,毒副作用相对减少。CsA应用于抗青光眼术中疗效良好,但术后易出现浅前房、结膜瘘、持续性低眼压等并发症。

4 生物制剂

4.1 干扰素 干扰素(interferins, IFN)用于青光眼滤过手术是基于它能抑制成纤维细胞增殖、趋化,同时抑制胶原产生的原理,青光眼术后成纤维细胞增殖一般3~5d即可见到,至2wk时达高峰,故于此期间应用干扰素,能取得最佳成效。Chang等^[11]通过外培养人Tenon's成纤维细胞产生IFN- β 与T淋巴细胞,通过IFN- β 抑制T淋巴细胞凋亡,使T淋巴细胞能够介导细胞的凋亡,有助于抑制慢性炎症和瘢痕的过度发展,从而提高青光眼小梁切除术的成

功率。并且它的作用缓和,不良反应小,引起的并发症少,在临床上有很大潜在的应用价值。

4.2 透明质酸钠生物胶 透明质酸钠生物胶(Corneal Skgel)具有良好的生物相容性及生物学活性,所形成的网状结构具有特有的流变学特性,其高黏弹性及仿形性使它在手术中可作保护作用。Martin等^[12]通过实验评价透明质酸钠的释放动力学来观察其对HTFB和ARPE19细胞增殖的影响,显示透明质酸钠有明显的抗增殖作用,对滤过道瘢痕的形成有抑制作用。João等^[13]通过在青光眼手术中应用透明质酸钠与空白对照组比较随访显示,透明质酸钠组的滤过泡较空白对照组的弥散,且眼压能控制在稳定的水平。但其远期临床疗效尚待观察。

4.3 壳聚糖 壳聚糖又称几丁聚糖,是甲壳素的脱乙酰衍生物,具有选择性抑制纤维细胞增殖的特性,被广泛用于预防外科术后组织粘连、抗瘢痕形成。沙倩等^[14]探讨羊膜、聚乳酸膜、壳聚糖膜在青光眼术后抑制瘢痕形成的影响,发现壳聚糖膜不仅具有一定的机械支撑作用,同时对瘢痕的形成有明显的抑制作用,证明壳聚糖作为非穿透性滤过手术的植入材料有良好的组织相容性、有一定抑制纤维组织增生的作用,能够有效维持滤过,降低眼压效果满意。

4.4 人羊膜 羊膜有抗粘连、纤维增殖、抗菌作用,保护伤口,减轻疼痛和促进上皮化作用,还具有缺乏免疫源性的特点。羊膜含有IV型胶原、层粘连蛋白、整合素等多种成分,可抑制和阻止成纤维细胞增殖、下调转移生长因子 β (TGF- β),而TGF- β 则是伤口愈合过程中成纤维细胞活性的标志。羊膜还可作为解剖性屏障,隔开具有潜在粘连性的表面。Poornima等^[15]通过实验证实羊膜对青光眼滤过手术有抑制瘢痕形成的作用,且效果很好。

4.5 维甲酸缓释药膜 维甲酸是维生素A衍生的一种化学分子,目前研究证实维甲酸还可以通过受体抑制转录活性因子API途径抑制成纤维细胞增殖。郭建新等^[16]用维甲酸缓释药膜有效地抑制了滤过性手术后的炎症反应及成纤维细胞的增殖,减少了滤过道部位弹力纤维及胶原纤维瘢痕组织的形成,从而显著提高了兔眼实验性滤过手术的效果。在整个实验观察期间,维甲酸缓释药膜未表现出局部的毒副作用,有望成为一种新型的安全、有效、且使用方便的抗青光眼术后瘢痕形成的治疗方法。

5 抗凝血类药物

5.1 组织型纤溶酶原激活剂 组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)是一种新型的溶栓酶,能高效特异地激活血栓中的纤溶酶原转变成纤溶酶。t-PA能激活纤溶酶,水解滤过口内的纤维蛋白,从而减少瘢痕形成,提高滤过手术的成功率。t-PA是分子量的水溶性酶制剂,不易经眼外渗入眼内,因此,多采用眼内直接注射。Smith等^[17]证实t-PA已被用于小梁切除术后纤维蛋白溶解,能有效降低眼压,对滤过泡的维持是一种有效的帮助。Nick等^[18]通过临床试验证实,低剂量t-PA在青光眼术后内眼注射2~12h后,前房纤维蛋白很快溶解,且无任何并发症。Tripathi等^[19]发现t-PA能迅速降解前房中的纤维蛋白凝块,维持滤过道的通畅,对失败的青光眼滤过手术有重要的辅助作用。据报道t-PA眼内应用的副作用主要是前房出血。除见出血报道外余未见明显的近期和远期副作用,且对眼压控制和增加滤过泡滤过功能有较明显的作用。因而认为t-PA可能成为青光眼滤过术后防止瘢痕形成的安全有效的药物。

5.2 尿激酶 尿激酶为纤维蛋白溶酶原激活剂,能激活血液中的纤溶酶原,使其转化为纤溶酶,可溶解纤维蛋白,破坏了术时充当炎症合成纤维细胞的支架,避免了术后纤维化的形成。Tripathi 等^[19]发现尿激酶对青光眼术后滤过泡的维持有一定的作用,能够溶解纤维蛋白,维持滤过道的通畅,但其具有一定的副作用。所以应用尿激酶可作为青光眼滤过术抗瘢痕形成的一种新方法,但其用法及副作用需进一步的研究。

5.3 肝素 肝素是一种聚合阴离子酸性粘多糖,可与血中的多种因子结合,从而抑制纤维蛋白支架形成和成纤维细胞增殖,减少术后伤口过度愈合。近年来研究发现,肝素除具有传统的抗凝作用外,对体外培养的细胞增殖有抑制作用,如对结膜成纤维细胞、人巩膜成纤维细胞、晶状体上皮细胞的增殖有抑制作用。Castllo 等发现肝素抑制细胞从 G₀ 期至 S 期转化或 S 早期。肝素与 aFGF, bFGF, EGF 等许多生长因子有很强的亲和力,与这些因子结合,能降低这些因子对眼部纤维细胞生长和增殖所起的促进作用。Riaz 等^[20]发现低分子量的肝素对 PVR 手术的成功有明显的帮助,其可以抑制胶原纤维的增生,提高手术成功率。因此,肝素可作为青光眼滤过术的辅助用药使用。肝素对成纤维细胞有较强的抑制作用已得到证实,应用低浓度滴眼液避免了并发症的发生,但其临床作用仍需进一步研究。

5.3.1 苏拉明 苏拉明具有不易被吸收和降解的特性,利于长期保留在用药局部形成局限性高浓度作用区,起到抗增殖作用。作为肝素类似物,能够与生长因子受体结合从而抑制生长因子与靶细胞(包括成纤维细胞)结合。Chan 等^[21]通过研究发现苏拉明能够阻断转化生长因子-β1 肌源性成纤维细胞的体外刺激作用,还减少了肌肉纤维瘢痕形成的压力。苏拉明很有希望成为一种新的抗青光眼手术后滤过道瘢痕形成的药物,而它抑制成纤维细胞的最低浓度及剂量与效应关系有待进一步研究。

6 胶原纤维交叉连接抑制剂

D-青霉胺(d-penicillamine)和 β-氨基丙腈(β-aminopropionitrile)均能通过不同机制抑制胶原交联键的酶促反应。D-青霉胺通过松弛分子间的结合而促使胶原纤维破坏,抑制组织纤维化,从而抑制成纤维细胞增殖。β-氨基丙腈在兔眼中可减轻化学烧伤后所致的结膜过早短缩,抑制眼球穿通伤后所致玻璃体内细胞增殖。Tsukasa 等^[22]发现 D-青霉胺对类风湿血管翳和成纤维细胞的增殖有明显的抑制作用。其在青光眼临床的应用尚待进一步的研究。

7 维生素 E 族药物

自 1991 年人们相继发现维生素 E 族(α-醋酸维生素 E、琥珀酸维生素 E)对平滑肌细胞、成纤维细胞、视网膜神经上皮细胞等多种细胞增殖有抑制作用。Goldblum 等^[23]发现维生素 E 抑制成纤维细胞在体外的生长,青光眼滤过手术后每日补充 300mg 维生素 E 组较安慰剂组眼压有显著下降,滤过泡维持弥散时间长,可见维生素 E 对青光眼滤过道瘢痕的形成有明显的抑制作用。

8 全氟丙烷

小梁切除术中辅助应用全氟丙烷(C₃F₈)气体可以在术后早期抑制成纤维细胞增殖和新生胶原纤维的合成,抑制或减轻术后滤过道的瘢痕化,可以保持巨大的结膜下间隙,改善滤过泡的形态和体积,提高滤过泡的存活率,且比

单纯小梁切除术能更有效的降低眼压,从而提高手术的成功率。Kurtz 等^[24]证实小梁切除术中运用 C₃F₈ 气体可以抑制成纤维细胞和新生胶原纤维的合成,从而抑制瘢痕的形成,提高手术成功率。

9 三七总甙

刘剑毅等^[25]首先通过观察三七总甙(PNS)对体外培养人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原合成的影响,结果发现 PNS 能抑制成纤维细胞增殖,且与浓度、作用时间呈正相关。3H-脯氨酸掺入法研究结果显示,PNS 对胶原合成具有明显的抑制作用,呈量效依赖关系。但其在临床的应用上需进一步的研究。

10 其他

10.1 脂质体 脂质体(liposomes)最初作为一种生物膜的研究模型,其结构模式使其能携带各种亲水的、疏水的或两亲的物质,目前已经成为一种定向药物载体。Chetonip 等^[26]将 0.2g/L 的 MMC 制成脂质体,用于青光眼术后抗增殖,大大降低了 MMC 的毒性,不但保持滤过道的通畅,还提高了伤口的愈合率,未发生角膜上皮剥脱。但由于其给药系统还不稳定,保质期短等问题,其在临床的应用有待进一步的研究。

10.2 微球 Chiang 等^[27]将 10mg 氟尿嘧啶微球(含 1mg 5-Fu)植入兔结膜下,进行为期 7d 的研究,发现微球提供了 7d 以上的长期释放,有效维持了眼压,抑制滤过道瘢痕的形成。其优点是在体内进行溶解性水解而被局部组织吸收,无需再次手术取出。

10.3 电脉冲定向药物给药系统 Oshima 等^[28]在兔模型上使用电脉冲定向药物给药系统向抗青光眼术后的滤过区导入,发现 20d 后滤过泡存活率明显增高且 40d 内未发现内眼组织有临床上的、形态学上的和功能上的改变,比之传统的结膜下给药具备极大的安全性,但此法目前无人进一步验证,也未见应用于离体细胞和人体的报道。

11 展望

青光眼抗瘢痕药物的研究已经取得了初步的进展,国内外学者进行了很多的实验和临床研究,目前临床上用的最多的就是 5-Fu 与 MMC,但也有很多并发症和副作用,在临床上应严格掌握使用剂量与指征。其它类型的药物有的仅限于动物实验阶段,尚待于临床试验的证实,有的仅初步用于临床,还需进一步证实。因此寻找更安全、疗效更好、适应性广、使用方便的抗瘢痕药物成为当下研究热点之一。了解伤口愈合过程,针对伤口愈合不同阶段合理应用不同作用的药物,低剂量联合用药,减少毒副作用,将大大提高手术的成功率。

参考文献

- 1 Fuller JR, Bevin TH, Molteno ACB, et al. Anti-inflammatory fibrosis suppression in threatened trabeculectomy bleb failure produces good long term control of intraocular pressure without risk of sight threatening complications. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1352-1354
- 2 Spitzer MS, Yoeruek E, Kaczmarek RT, et al. Sodium hyaluronate gels as a drug-release system for corticosteroids: release kinetics and anti-proliferative potential for glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol* 2008;86(8):842-848
- 3 Wong TT, Khaw PT, Aung T, et al. The singapore 5-fluorouracil trabeculectomy study: effects on intraocular pressure control and disease progression at 3 years. *Am Acad Ophthalmol* 2009;116(2):175-184
- 4 Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, et al. Long-term Outcomes of Intraoperative 5-Fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Am Acad Ophthalmol* 2009;116(2):185-190

- 5 Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Tzanakis N, *et al.* Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin C in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2002;11(4):287-293
- 6 Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative Mitomycin C for glaucoma surgery. *Intervention Review* 2005;19(4):2897
- 7 于丹,崔浩,李静秋,等. 中药高三尖杉脂碱在青光眼滤过术中临床应用. *国际眼科杂志* 2007;7(2):249-252
- 8 Koz OG, Ozhuy S, Tezel GG, *et al.* The effect of paclitaxel on conjunctival wound healing: a pilot study. *J Glaucoma* 2007;16(7):610-615
- 9 Fuller JR, Bevin TH, Molteno AC, *et al.* Anti-inflammatory fibrosis suppression in threatened trabeculectomy bleb failure produces good long term control of intraocular pressure without risk of sight threatening complications. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1352-1354
- 10 Lattanzio FA, Crouch ER, Mitrev PV, *et al.* Cyclosporin as an adjunct to glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma* 2005;14(6):441-447
- 11 Chang L, Siriwardena D, Wilkins MR, *et al.* *In vivo* production of interferon β by human Tenon's fibroblasts; a possible mediator for the development of chronic conjunctival inflammation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:611-615
- 12 Spitzer MS, Yoeruek E, Kaczmarek RT, *et al.* Sodium hyaluronate gels as a drug-release system for corticosteroids: release kinetics and antiproliferative potential for glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol* 2009;86(8):842-848
- 13 Lopes JF, Moster MR, Wilson RP, *et al.* Subconjunctival Sodium Hyaluronate 2.3% in Trabeculectomy: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Am Acad Ophthalmol* 2006;113(5):756-760
- 14 沙倩,乔喜珍,聂庆珠,等. 不同分子生物材料抑制小梁切除后瘢痕的形成. *中国组织工程研究与临床康复* 2009;13(8):1513-1516
- 15 Rai P, Lauande-Pimentel R, Barton K. Amniotic Membrane as an Adjunct to Donor Sclera in the Repair of Exposed Glaucoma Drainage Devices. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1148-1152
- 16 郭建新,蒋华. 维甲酸缓释系统抑制兔眼滤过术后瘢痕形成的效果研究. *中国实用眼科杂志* 2008;26(8):866-869
- 17 Smith MF, Doyle JW. Use of tissue plasminogen activator to revive blebs following intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2001;119(6):809-812
- 18 Georgiadis N, Boboridis K, Halvatzis N, *et al.* Low-dose tissue plasminogen activator in the management of anterior chamber fibrin formation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(4):729-732
- 19 Tripathi RC, Tripathi BJ. Tissue plasminogen activator therapy for the eye. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1390-1391
- 20 Asaria RHY, Kon CH, Bunce C, *et al.* Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy: Results from a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108(7):1179-1183
- 21 Chan YS, Li Y, Foster W, *et al.* The Use of Suramin, an Antifibrotic Agent, to Improve Muscle Recovery After Strain Injury. *Am J Sports Med* 2005;33(1):43-51
- 22 Matsubara T, Hirohata K. Suppression of human fibroblast proliferation by d-penicillamine and copper sulfate *in vitro*. *Arthritis Rheum* 2005;31(8):964-972
- 23 Goldblum D, Meyenberg A, Mojon D, *et al.* Dietary tocopherol supplementation after trabeculectomy and phacotrabeculectomy: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Ophthalmologica* 2009;223(4):228-232
- 24 Kurtz S, Leibovitch I. Combined perfluoropropane gas and viscoelastic material injection for anterior chamber reformation following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 2002;86(11):1225-1227
- 25 刘剑毅,李世荣,纪淑兴,等. 三七总甙对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖及胶原合成的作用. *第三军医大学学报* 2003;25(17):1562-1563
- 26 Chetoni P, Burgalassi S, Monti D, *et al.* Liposome-encapsulated mitomycin C for the reduction of corneal healing rate and ocular toxicity. *J Drug Deliv Sci Technol* 2007;17(1):43-48
- 27 Chiang CH, Tung SM, Lu DW, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of an ocular delivery system of 5-fluorouracil microspheres. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17(6):545-553
- 28 Oshima Y, Sakamoto T, Nakamura T, *et al.* The comparative benefits of glaucoma filtering surgery with an electric-pulse targeted drug delivery system demonstrated in an animal model. *Ophthalmology* 1999;106(6):1140-1146