

不同的给药途径防治后发性白内障

向建南¹, 王国华², 张海江², 霍 鸣^{1,2}

作者单位:¹(443003)中国湖北省宜昌市,三峡大学医学院 三峡大学第一临床医学院眼科;²(443003)中国湖北省宜昌市中心人民医院眼科

作者简介:向建南,男,在读硕士研究生,研究方向:白内障。

通讯作者:霍鸣,男,主任医师,教授,研究方向:白内障. ychuoming@163.com

收稿日期:2010-03-12 修回日期:2010-04-30

Different routes of drug administration in treatment of posterior capsule opacification

Jian-Nan Xiang¹, Guo-Hua Wang², Hai-Jiang Zhang², Ming Huo^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China

Correspondence to: Ming Huo. Department of Ophthalmology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China. ychuoming@163.com

Received:2010-03-12 Accepted:2010-04-30

Abstract

• Posterior capsule opacification (PCO) is a subsequent complication after the implantation of the artificial lens from the extracapsular cataract extraction. The lens epithelial cells after the operation play the key factors. The most important way to treat PCO is to avoid the growth and transposition of the lens epithelial cells, which is similar to the treatment of the tumor. So, the difficulty in the study is how to choose the best method of drug administration which can keep the effective concentration of the drug and reduce its side effect. This thesis summarizes the routes of drug administration in the treatment of PCO.

• KEYWORDS: posterior capsule opacification; treatment; lens epithelial cells

Xiang JN, Wang GH, Zhang HJ, et al. Different routes of drug administration in treatment of posterior capsule opacification. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(6):1092-1094

摘要

后发性白内障是白内障囊外摘出联合人工晶状体植入术后最常见的并发症,术后残留的晶状体上皮细胞是其发生的关键因素,防治后发性白内障最重要问题是抑制晶状体上皮细胞增殖和迁移,这类似于肿瘤的治疗,因此,选择最佳给药途径以维持药物有效浓度并减少其毒副作用,是研

究的难点,我们就防治后发性白内障的药物的给药途径进行综述。

关键词:后发性白内障;防治;晶状体上皮细胞

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.06.022

向建南,王国华,张海江,等. 不同的给药途径防治后发性白内障. 国际眼科杂志 2010;10(6):1092-1094

0 引言

白内障囊外摘出术后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO) 是白内障囊外摘除及人工晶状体植入术后常见的并发症^[1]。Schaumberg 等^[2]报道白内障术后 1, 3, 5a PCO 的发生率分别为 11.8%, 20.7%, 28.5%, 年龄越小, 发生率就越高, 甚至达 100%, 它已成为白内障手术后影响视功能的主要并发症之一^[3], 常引起患者视力再度下降, 甚至致盲。因此如何防治 PCO 已成为眼科研究热点之一, 近年来, 有关人员对手术方式的改进、人工晶状体的设计及药物和免疫等方面进行研究, 以降低 PCO 的发生率, 目前在药物干预晶状体上皮细胞的迁移、增殖、化生方面取的可喜的进展。Power 等^[4]提出, 眼内应用防治后发性白内障的药物需具备以下几点: (1) 有效地抑制晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LEC) 的增殖和迁移; (2) 对眼内其它组织无毒性作用; (3) 药物需适合注入前房, 其有效药物浓度能够维持足够长的时间。因此, 如何选择一种延长药物作用时间的给药方式, 减少药物对眼部其它组织的毒副作用, 是 PCO 药物防治中的关键问题。

1 结膜下注射

汉防乙甲素属苜蓿基异喹啉类生物碱, 脂溶性高, 易于透过生物膜, 具有抗炎, 免疫抑制, 抗细胞增生和抗纤维化作用, 动物实验用其结膜下注射及镀膜人工晶状体证实可有效抑制 PCO^[5]。药物通过抑制晶状体上皮细胞增殖而起到作用, 因此房水内的药物浓度和维持时间是真正起作用的关键, 人的房水总量约为 0.15~0.30mL, 睫状突每分钟产生房水量一般为 2.0mL 药物在房水内的半排期约为 70min, Kondo 等^[6]用 5mg/mL 的 5-FU 兔眼结膜下注射, 1h 后测得房水中药物浓度为 20ng/mL, 24h 后仅剩 0.5ng/mL, 因此, 结膜下注射药物有效浓度持续时间短, 长期注射易造成结膜瘢痕, 且对眼内外组织产生毒副作用, 大大限制了临床的应用。

2 眼局部外用

曲尼司特又名利喘贝, 是由日本 Ki-ssei 药品株式会社研制开发的一种抗过敏药物, 在日本被广泛用于滴眼治疗过敏性结膜炎。Miyazawa 等^[7]用 5g/L 曲尼司特给 15 例 15 眼患者术后滴眼, 4 次/d, 观察 3mo 发现 PCO 发生率明显低于对照组, 其机制可能与减少 TGF-beta1 生成和释放, 从而减少胶原蛋白合成有关, 从而在术后早期有效防止 PCO^[8]。Wang 等^[9]用二乙基二硫代氨基甲酸锌滴眼液 (zinc diethyldithiocarbamate, Zn-DDC) 预防 PCO, 它能很好地渗透角膜, 通过抑制一氧化氮合成酶 mRNA 的转录,

达到阻止白内障的发展的目的。眼局部外用药,药物的利用率不足5%,药物的生物利用度低且作用时间短,而且因泪液引流和鼻咽黏膜吸收等因素影响而失去作用,不仅可能引起全身毒副作用,还造成了药物的浪费。

3 术中囊袋内灌注

李东蒙等^[10]将肝素溶于灌注液中用于冲洗皮质,术后3mo,PCO的发生率低于对照组,其机制可能是肝素抑制术后纤维蛋白形成,缺点是易引起前房出血。柯治生等^[11]将家兔随机分成4组,分别给予:4,8,16mg/mL紫杉醇做囊外摘出术并术中囊袋内灌注,对照组以平衡盐溶液灌注,时间维持在10min左右,术后后囊膜混浊发生率呈下降趋势,他们认为紫杉醇一次性囊内灌注可减少后囊膜混浊发生率且无邻近眼组织损伤,Fernandez等^[12]囊外摘出术并术中囊袋内灌注5-FU,研究证明5-FU有抑制后囊膜混浊发生的作用。Hak等把溶解于透明质酸钠中的丝裂霉素C(0.2g/L)注入施行白内障超声乳化吸出术后兔眼的囊袋内3min,3mo后观察,后囊混浊的发生率较对照组明显降低^[13]。灌注液中加入药物时由于药物与眼内组织接触广泛,容易产生毒性反应;临床应用受到极大限制,Mietz等^[14]发现,在眼内应用丝裂霉素C后,睫状体上皮细胞表面变得不规则、线粒体肿胀、细胞内空泡变性等。Klus等^[15]报道了一种密封囊灌注(sealed capsule irrigation, SCI)技术以解决此难题,在白内障术中通过一种密封灌注装置,暂时密封前囊口,使药物靶向作用于被隔离的LEC而避免接触其他组织。Agarwal等^[16]也报道了一种一次性的SCI辅助用具Perfect Capsule,由硅胶材料制成,外径7.0mm,内径5.0mm,可以折叠植入,暂时密封<5mm的撕囊口,其边缘两个相邻的通道可分别供灌注液进出囊袋,灌注结束后再将其取出。Triton X-100是一种非特异性、毒性较大的药物,Maloolf等^[17]发现若仅以Triton X-100灌注行晶状体超声乳化吸除术后的兔眼前节5min,组织学检查显示角膜、虹膜、周边视网膜等均受到严重损伤;而与Perfect Capsule合用后,LEC几乎被完全破坏并且周边组织没有明显损伤,证实了SCI良好的临床应用潜力和前景。

4 药物修饰人工晶状体

Nishi等^[18]研究证明非甾体类抗炎药双氯芬酸钠能抑制LEC的增殖和化生,经消炎痛处理后的IOL植入兔眼,对LEC的增殖有明显抑制作用。Liu等^[19]将雷帕霉素修饰的人工晶状体植入兔眼,后囊湿重为 $0.0432 \pm 0.0089\text{g}$,对照组为 $0.3735 \pm 0.0943\text{g}$,表明所设计的雷帕霉素修饰晶状体有效地防止了PCO的形成和发展。Matsushima等^[20]将不同的抗代谢药(5-FU、秋水仙碱、丝裂霉素C)修饰水凝胶人工晶状体后,将药物修饰的人工晶状体和未经修饰的人工晶状体均置于含LEC的培养皿中培养,随后对黏附于人工晶状体和胶原纤维的LEC进行分析,认为抗代谢药修饰人工晶状体能够抑制后发性白内障的发生。用药物修饰的人工晶状体与上皮细胞紧密接触,可以产生较高的药物浓度,毒副作用小^[21],靶向性较强。

5 置入药物缓释系统

Pandey等^[22]应用药物缓释系统携带5-FU植入剂,人工晶状体植入术后8wk,角膜,晶状体,视网膜未见毒性反应,LEC增殖明显的减少。Tetz等应用药物缓释系统携带以聚乳酸为载体的道诺霉素植入剂,人工晶状体植入术后,混浊后囊的湿重分别为:对照组54.6mg,道诺霉素组

28.6mg,道诺霉素组的后囊混浊有明显的减少。刘平等^[23]将白介素-1受体拮抗剂加入乳酸-羟基乙酸共聚物植入兔眼囊袋,术后观察8wk,结果证实IL-1ra缓释系统可明显抑制房水的IL-1浓度,有效抑制PCO,是一种安全、有效的给药方式,Xie等^[24]将肝素与生物降解型高分子载体相结合制成肝素缓释系统,在手术摘除兔晶状体的同时将其植入兔眼后房内,眼内无出血现象,结膜、角膜、虹膜、睫状体组织病理学和电镜检查也未见毒性反应,且抑制了PCO的发生。药物缓释系统具有延长药物作用时间,维持药物的浓度,减少药物全身的吸收,使药物的生物利用度达到最大、毒性作用小的优点,但缓释装置植入后一旦产生毒副作用,只能用手术方法取出,且在药物缓释系统中,药物峰浓度效应消失,作用范围局限,靶向性不强。

6 药物靶向制剂

包括基因治疗和免疫导向,利用杂交技术,选出特异性较高的单克隆抗体,作为靶向治疗最常用的载体,结合到相应的受体或细胞因子,对其杀伤。Wormstone等^[25]在最近的研究中证实了肿瘤生长因子可以促进体外培养的人LEC肌动蛋白和粘连组织因子的mRNA表达水平,0.1~10mg/L的肿瘤生长因子抗体CAT-152可有效控制这种作用。Kampmeier等^[26]通过逆转录病毒载体将aG和aMAT₁分别导入体外培养的人类胚胎LEC,均能抑制人类胚胎LEC的增殖,并可观察到细胞凋亡现象。Yang等^[27]用逆转录病毒作为载体,将单纯性疱疹病毒胸腺嘧啶激酶基因(herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-TK)转移到人LEC内,接着将抗病毒药物丙氧鸟苷(ganciclovir, GCV)加入,有效地抑制上皮细胞增殖。Behar-Cohen等^[28]利用LEC有大量的碱性成纤维细胞生长因子受体(basic fibroblast growth factor receptor, bFGFR)的特点,把bFGFR与毒性蛋白皂草素(saporin, SAP)结合成复合物FGF₂-SAP,剂量在1~10ng之间,能明显抑制体外培养的牛LEC生长,并认为这种抑制与影响bFGFR受体表达有关,随后研究者将FGF₂-SAP注入术后兔囊袋内,抑制了后囊混浊的发生,但高浓度的毒性蛋白引发了角膜水肿各虹膜色素缺失,为了减低毒素对正常组织的损害,研究者将FGF₂-SAP结合到水凝胶人工晶状体上,植入兔眼,于术后2mo取出观察,发现很少有细胞和蛋白沉积(与不结合FGF₂-SAP的人工晶状体相比),且未发现对眼内其它组织,尤其是角膜内皮、虹膜睫状体上皮的损害,研究者总结上述实验认为,FGF₂-SAP与LEC膜表面高亲和力受体结合后,SPA进入细胞,阻止蛋白质合成导致细胞死亡,从这一点看,FGF₂-SAP对已经迁移到晶状体后囊的上皮细胞同样有效。靶向制剂特异性地结合LEC,最大限度地减少了药物的毒性,但对宿主细胞有一定的致炎性甚至致突变性,目前尚处于实验阶段。为了维持药物浓度,减少药物毒性,药物缓释研究已成为了热点,而免疫导向治疗、基因治疗等分子生物学方法能特异性抑制LEC,为防治PCO提供了全新的思路,虽然大部分药物研究尚处于动物研究阶段,但可以相信,随着药物剂型及分子生物学技术的发展,不久的将来PCO将得到有效的防治。

参考文献

- 1 Prosdocimo G, Tassinari G, Sala M, et al. Posterior capsule opacification after phacoemulsification: silicone CeeOn Edge versus acrylate AcrySof intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(8): 1551-1555

- 2 Schaumberg DA, Dana MR, Christen WG, *et al.* A systematic overview of the incidence of posterior capsule opacification. *Ophthalmology* 1998;105(7):1213-1221
- 3 Meacock WR, Spahon DJ, Boyce J, *et al.* The effect of posterior capsule opacification on visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4665-4669
- 4 Power WJ, Neylan D, Collum LM. Daunomycin as an inhibitor of human lens epithelial cell proliferation in culture. *J Cataract Refract Surg* 1994;20(3):287-290
- 5 郭琳洁,张效房,张胜. 汉防己甲素抑制兔晶状体后囊膜混浊. 中华眼科杂志 2002;38(4):235-238
- 6 Kondo M, Araie M. Concentration change of fluorouracil in the external segment of the eye after subconjunctival injection. *Arch Ophthalmol* 1988;106(12):1718-1721
- 7 Miyazawa Y, Iwaki Y, Yataka M. Effect of different concentrations of tranilast on posterior capsule opacification. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2001;105(7):442-446
- 8 Suzuki H, Iwaki M, Imagawa M, *et al.* Anti-allergic drugs inhibit the proliferation of bovine lens epithelial cells in culture. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2001;105(8):517-523
- 9 Wang S, Li D, Ito Y, *et al.* An ocular drug delivery system containing zinc diethylthiocarbamate and HPbetaCD inclusion complex-corneal permeability, anti-cataract effects and mechanism studies. *J Pharm Pharmacol* 2004;56(10):1251-1257
- 10 李东蒙,陈林. 肝素抑制后发性白内障的远期疗效. 眼科 2000;5(9):59-61
- 11 柯治生,蔡小军,邓小艳. 术中应用紫杉醇防治兔后发性白内障. 眼视光学杂志 2006;8(20):91-93
- 12 Fernandez V, Fragoso MA, Billotte C, *et al.* Efficacy of various drugs in the prevention of posterior capsule opacification: experimental study of rabbit eyes. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(12):2598-2605
- 13 Chung HS, Lim SJ, Kim HB. Effect of mitomycin C on posterior capsule opacification in rabbit eyes. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(10):1537-1542
- 14 Mietz H, Addicks K, Diestelhorst M. Extraocular application of mitomycin C in a rabbit model; cytotoxic effects on the ciliary body and epithelium. *Ophthalmic Surg* 1994;25(10):240-245
- 15 Klus A, Rekas M, Rudowicz J, *et al.* Sealed-capsule irrigation during cataract surgery to prevent posterior capsule opacification. *Klin Oczna* 2009;111(1-3):66-69
- 16 Agarwal A, Agarwal S, Maloof A. Sealed-capsule irrigation device. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(12):2274-2276
- 17 Maloof AJ, Pandey SK, Neilson G, *et al.* Selective death of lens epithelial cells using demineralized water and Triton X-100 with Perfect Capsule sealed capsule irrigation;a histological study in rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1378-1384
- 18 Nishi K, Nishi O. Tissue culture of human lens epithelial cell. Part II: Suppressive effect of diclofenac sodium on their proliferation and metaplasia. *Nippon Ganka Zasshi* 1991;95(6):581
- 19 Liu H, Wu L, Fu S, *et al.* Polylactide-glycolic acid and rapamycin coating intraocular lens prevent posterior capsular opacification in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(6):801-807
- 20 Matsushima H, Mukai K, Gotoo N, *et al.* The effects of drug delivery via hydrophilic acrylic (hydrogel) intraocular lens systems on the epithelial cells in culture. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(5):86-92
- 21 Siqueira RC, Filho ER, Fialho SL, *et al.* Pharmacokinetic and toxicity investigations of a new intraocular lens with a dexamethasone drug delivery system; a pilot study. *Ophthalmologica* 2006;220(5):338-342
- 22 Pandey SK, Cochener B, Apple DJ, *et al.* Intracapsular ring sustained 5-fluorouracil delivery system for the prevention of posterior capsule opacification in rabbits: a histological study. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(1):139-148
- 23 刘平,陈志杰,郝静,等. IL-1ra 缓释系统防治后发性白内障的实验研究. 眼科新进展 2008;28(8):561-564
- 24 Xie L, Sun J, Yao Z. Heparin drug delivery system for prevention of posterior capsular opacification in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(4):309-313
- 25 Wormstone IM, Tamiya S, Eldred JA, *et al.* Characterisation of TGF-beta2 signalling and function in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2004;78(3):705-714
- 26 Kampmeier J, Behrens A, Wang Y, *et al.* Inhibition of rabbit keratocyte and human fetal lens epithelial cell proliferation by retroviral-mediated transfer of antisense cyclin G1 and antisense MAT1 constructs. *Hum Gene Ther* 2000;11(1):1-8
- 27 Yang J, Liu TJ, Lu Y. Effects of bicistronic lentiviral vector-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir system on human lens epithelial cells. *Curr Eye Res* 2007;32(1):33-42
- 28 Behar-Cohen FF, David T, D'Hermies F, *et al.* *In vivo* inhibition of lens regrowth by fibroblast growth factor 2-saporin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(12):2434-2448