

青光眼滤过手术抗瘢痕治疗最新研究进展

史晓芹, 刘 苏

作者单位:(400010)中国重庆市,重庆医科大学附属第二医院眼科

作者简介:史晓芹,女,七年制在读硕士研究生,研究方向:青光眼、眼底病。

通讯作者:刘苏,教授,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、眼外伤、小儿眼科. liusu2836@sina.com

收稿日期:2012-01-19 修回日期:2012-04-10

Progress of anti-cicatricial treatment for glaucoma filtration surgery

Xiao-Qin Shi, Su Liu

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Su Liu, Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. liusu2836@sina.com

Received:2012-01-19 Accepted:2012-04-10

Abstract

• There are a number of anti-cicatricial drugs for glaucoma filtration surgery, for example, 5-Fluorouracil (5-FU), mitomycin C (MMC) and so on, but these medicines also have certain complications and side effects. The ophthalmologists are looking for more safe, effective and permanent drugs. In this summary, the author will make the conclusion of these articles published in PubMed from 2009 to 2012 concerning secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), small interfering RNA (siRNA), Pirfenidone, Sirolimus sustained delivery film, and so on.

• **KEYWORDS:** anti-cicatricial treatment; glaucoma; filtration surgery; progress

Shi XQ, Liu S. Progress of anti-cicatricial treatment for glaucoma filtration surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(6):1088-1090

摘要

丝裂霉素 C,5 氟尿嘧啶等抗代谢药物应用于青光眼滤过手术抗瘢痕治疗大大提高了手术的成功率,但因其副作用,研究者们不断寻找一种低毒性、安全、有效、作用持久的抗增殖药物。近年来,随着细胞分子生物学及基因蛋白等技术不断进步,针对青光眼滤过手术抗瘢痕治疗,新的给药途径及新的抗瘢痕药物不断的涌现。本文就过去 3a 在 PubMed 上收录的关于青光眼滤过手术最新抗瘢痕治疗的文章作一综述。

关键词:抗瘢痕治疗;青光眼;滤过手术;研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.06.23

史晓芹,刘苏. 青光眼滤过手术抗瘢痕治疗最新研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(6):1088-1090

0 引言

青光眼是临床常见致盲眼病之一,目前滤过手术治疗仍是药物无法控制的青光眼的主要治疗手段。其手术失败最重要的原因是滤过区域的过度的瘢痕形成^[1,2]。尽管有很多抗代谢药物,如丝裂霉素 C(MMC),5 氟尿嘧啶(5-FU)等应用增加了青光眼手术的成功率,但是这些药物容易导致术后持续低眼压伴随视力下降、角膜上皮缺损、滤过泡炎、眼内炎等副作用^[3,4]。因此,寻找一种低毒性、安全、有效、作用持久的抗增殖药物是研究的方向。近年来,随着细胞分子生物学及基因蛋白等技术不断进步,针对青光眼滤过手术抗瘢痕治疗,新的给药途径及新的抗瘢痕药物不断的涌现。本文对这些新药物及新方法一一介绍。

1 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白的小干扰 RNA

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种具有多种功能的钙结合糖蛋白,属于基质细胞蛋白家族,参与细胞外基质的重建、细胞的迁移和增殖。在过去的 10a 中,SPARC 已被证实参与瘢痕的形成和组织的纤维化中起到重要的作用。

最近的研究证实 SPARC 在瘢痕化的人 Tenon 囊内高表达^[5],其可能通过增加 Sma 和 Mad 相关蛋白的磷酸化来调控生长因子如转化生长因子-β(TGF-β)的信号通路,从而诱导放大 TGF-β 等对人 Tenon 囊成纤维细胞(human tenon's fibroblasts, HTFs)的增殖和胶原收缩作用^[6,7]。故可认为 SPARC 是青光眼滤过术后瘢痕形成的重要危险因素之一。

在此基础上研究者在抑制 SPARC 的作用方面进行了相关的研究。其中 Seet 等^[8]证实 SPARC 缺乏的小鼠模型,滤过术后增殖减少,细胞坏死极其轻微,胶原的收缩降低,某些因子如 I 型胶原、MMP-2, TGF-β2 等表达降低;且在缺乏 SPARC 的 HTFs 中, TGF-β2 未能诱导 I 型胶原和纤连蛋白的表达。因此降低 SPARC 的表达,将成为治疗青光眼滤过术后瘢痕形成的一种十分有前途的方法,而运用基因沉默(silencing)技术制备 SPARC 为靶点的小干扰核糖核酸(small interfering RNA, siRNA)将成为降低 SPARC 的表达的理想方法。制备 SPARC siRNA 和有效的转染系统是未来工作的重点。

2 吡非尼酮

吡非尼酮(pirfenidone)作为一种抗代谢药,可以纤维母细胞的生长和胶原的合成,在治疗特发性肺纤维化、抑

制子宫肌瘤细胞和平滑肌瘤细胞的增殖中获得很好的应用。

有学者通过体外试验证实吡非尼酮通过抑制 HTFs 中 TGF- β 1,2,3 蛋白和基因的表达,进而抑制 TGF- β 下游通路(Smad 通路),影响 I 型胶原等的合成,从而对体外培养 HTFs 的增殖有明显抑制作用;青光眼滤过手术动物模型术后局部应用 5g/L 吡非尼酮滴眼液可以减少滤过泡的瘢痕化,提高功能滤过泡的存活时间,且没有明显的毒副作用^[9]。吡非尼酮有望成为一种理想的抗滤过手术后瘢痕化药物。

Sun 等^[10]证实吡非尼酮具有较好的眼内穿透性,但 5g/L 吡非尼酮滴眼液单次点眼后在结膜、房水等组织中的半衰期均较短;若要达到抗滤过区瘢痕化的目的,尚需改变剂型以延长其在眼表及眼内停留的时间,延长半衰期,增加生物利用度。

3 ALK5 抑制剂

活化素受体样激酶 5 (activin receptor-like kinase 5, ALK5) 是 TGF- β I 型受体,被激活后能够启动瘢痕形成。TGF- β 已被证实伤口愈合过程中起到重要的作用。基于此,在过去的研究中,针对 TGF- β ,尝试了很多治疗策略,如抗 TGF- β 抗体(CAT-152),TGF- β 的反义寡核苷酸,TGF- β II 型受体的干扰 RNA。但在三期临床试验中,发现 CAT-152 和安慰剂在预防小梁切除术术后瘢痕形成中无明显差异^[11]。TGF- β 的反义寡核苷酸,TGF- β II 型受体的干扰 RNA 在体外及体内降低瘢痕化的作用已被报告,但是其稳定性及治疗的期限限制了临床的应用。综上,过去的治疗策略都存在缺陷,因此寻找一种能够有效抑制 TGF- β 作用的药物仍需继续。

TGF- β 与 TGF- β II 型受体结合后,再与 TGF- β I 型受体结合,TGF- β I 型受体即 ALK-5 被激活,被激活的 ALK-5 使转录因子 Smad2/3 磷酸化激活,从而启动瘢痕形成^[12]。基于上述研究,Jennifer Sapitro 等研究表明 ALK-5 抑制剂(SB-505124)能够有效的阻断 TGF- β 信号通路,在活体内能够延长滤过泡的生存期,其毒性明显低于 MMC 的毒性^[13]。ALK5 抑制剂将成为一种安全有效的治疗青光眼滤过术后瘢痕形成的药物。

4 含胃促胰酶抑制剂的明胶

胃促胰酶(chymase)是肥大细胞分泌的多肽生长因子,能够促进血管平滑肌的增生,导致血管壁的纤维化。有学者证实在青光眼滤过术后切口愈合过程中,结膜组织中含胃促胰酶的肥大细胞及胃促胰酶的活性显著增加,其能促进狗 Tenon 囊成纤维细胞的增殖,但这种增殖能够被胃促胰酶抑制剂所抑制^[14]。近期,此学者^[15]在狗青光眼滤过手术模型术中植入含胃促胰酶抑制剂的明胶(gelatin hydrogel containing chymase inhibitor),证实其能够通过抑制细胞增殖以增强降压效果。

5 低密度脂蛋白-丝裂霉素 C-壳聚糖纳米微粒

低密度脂蛋白-丝裂霉素 C-壳聚糖纳米微粒(LDL-MMC-chitosan nanoparticles):是局部药物释放系统,可通过 LDL 与细胞上的 LDL 受体结合后,通过细胞胞饮作用进入细胞内,并被降解释放 MMC。MMC 作为青光眼滤过手术抗瘢痕治疗的经典用药,在抗瘢痕方面有确切的疗效,但容易导致术后持续低眼压、角膜病变、滤过泡渗漏等

副作用。Shao 等^[16]研制的一种 LDL-MMC-壳聚糖纳米微粒弥补了这一不足,壳聚糖纳米微粒能够在人体内组织间液中保持稳定,且 1~100nm 的微粒易于被细胞胞饮,在细胞内被降解后释放 MMC^[16]。有研究曾证实在活化的 HTFs 中 LDL 受体高表达^[17],因此 LDL-MMC-壳聚糖纳米微粒能特异性的结合活化的 HTFs,从而降低了对正常细胞的毒性。因此 LDL-MMC-壳聚糖纳米微粒在理论上对青光眼手术抗瘢痕治疗是安全、有效的。

6 西罗莫司缓释药膜

西罗莫司(sirolimus)又称雷帕霉素,是一种大环内酯抗生素类免疫抑制剂,应用于临床防治器官移植排斥反应。近期作为一种低毒、高效的免疫抑制药物应用于抗肿瘤、抗病毒的治疗中。有体外实验表明西罗莫司能够抑制血小板衍生因子诱导的成纤维细胞的增殖,且未发现明显的细胞毒性作用^[18]。而西罗莫司缓释药膜增加了药物作用的平稳及持久性,能够有效、安全的抑制兔青光眼滤过术后炎症反应和成纤维细胞的增殖,减轻滤过泡瘢痕,增加滤过手术成功率,在观察期间内,未发现明显的并发症^[19]。西罗莫司有望将成为一种新型的安全有效的治疗青光眼滤过术后瘢痕形成的药物。

7 抗血管内皮生长因子

抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)非选择性的抑制剂 bevacizumab 能够通过减少血管生成和纤维化在青光眼滤过术后起到很好的效果。在此基础上, Van Bergen 等^[20]证实其中 VEGF(189)在纤维形成中起到了重要的作用。VEGF(189)可能成为青光眼滤过术后瘢痕化的治疗靶点。

8 新型阳离子纳米聚合物介导的靶向 IKK β 基因的小干扰 RNA

核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 是一种转录因子,其能够调节成纤维细胞的活性;IKK 激酶(IK β kinase, IKK)是 NF- κ B 的重要调节者。有研究^[21]表明新型阳离子纳米聚合物介导的靶向 IKK β 基因的 siRNA(CS-g-(PEI-b-mPEG)/IKK β -siRNA)能够进入 HTFs,有效地下调 IKK β 的表达,从而降低核因子 NF- κ B 的活性,达到抑制 HTF 的增殖的目的。最近,研究者^[22]证实在猴青光眼滤过手术模型的结膜下注射 IKK β 基因的 siRNA 能够改善小梁切除术的术后效果。但如何改善给药途径,延长有效作用时间,和增加药物的安全性,仍然需要进一步研究。

9 结语

针对青光眼滤过术后抗瘢痕治疗的新技术、新方法不断涌现。但是目前这些方法还局限在动物试验,将这些治疗应用于临床还需要大量的研究,其治疗的安全性、有效性及药物的稳定性还需要进一步的验证。另一方面,参与瘢痕形成的细胞因子种类繁多,目前对于这些因子及其调控机制的认识尚不足,如何达到最佳的抑制效果及最小的毒性是值得深入研究的方面。

参考文献

- 1 Khaw PT, Chang L, Wong TT, *et al.* Modulation of wound healing after glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(2):143-148
- 2 Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, *et al.* The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):49-68
- 3 Georgoulas S, Dahmann-Noor A, Brocchini S, *et al.* Modulation of

- wound healing during and after glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2008; 173:237-254
- 4 Shigeeda T, Tomidokoro A, Chen YN, *et al.* Long-term follow-up of initial trabeculectomy with mitomycin C for primary open-angle glaucoma in Japanese patients. *J Glaucoma* 2006;15(3):195-199
- 5 Fuchshofer R, Kottler UB, Ohlmann AV, *et al.* SPARC is expressed in scars of the Tenon's capsule and mediates scarring properties of human Tenon's fibroblasts *in vitro*. *Mol Vis* 2011;17:177-185
- 6 Francki A, McClure TD, Brekken RA, *et al.* SPARC regulates TGF-beta1-dependent signaling in primary glomerular mesangial cells. *J Cell Biochem* 2004;91(5):915-925
- 7 Schiemann BJ, Neil JR, Schiemann WP. SPARC Inhibits Epithelial Cell Proliferation in Part through Stimulation of the Transforming Growth Factor- β 1-Signaling System. *Mol Biol Cell* 2003;14(10):3977-3988
- 8 Seet LF, Su R, Toh LZ, *et al.* *In vitro* analyses of the anti-fibrotic effect of SPARC silencing in human Tenon's fibroblasts: comparisons with mitomycin-C. *J Cell Mol Med* 2011[Epub ahead of print]
- 9 Zhong H, Sun G, Lin X, *et al.* Evaluation of pirlfenidone as a new postoperative antiscarring agent in experimental glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3136-3142
- 10 Sun GY, Lin XC, Zhong H, *et al.* Pharmacokinetics of pirlfenidone after topical administration in rabbit eye. *Mol Vis* 2011;17: 2191-2196
- 11 CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group, Khaw P, Grehn F, *et al.* A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor β (2) monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy. *Ophthalmology* 2007;114(10):1822-1830
- 12 Sapitro J, Dunmire JJ, Scott SE, *et al.* Geldenhuys, Michael Hewit, Beatrice Y. J. T. Yue, Hiroshi Nakamura. Suppression of transforming growth factor- β effects in rabbit subconjunctival fibroblasts by activin receptor-like kinase 5 inhibitor. *Mol Vis* 2010;16:1880-1892
- 13 Massagué J. How cells read TGF-beta signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1(3):169-178
- 14 Maruichi M, Takai S, Sugiyama T, *et al.* Role of chymase on growth of cultured canine Tenon's capsule fibroblasts and scarring in a canine conjunctival flap model. *Exp Eye Res* 2004;79(1):111-118
- 15 Kojima S, Sugiyama T, Takai S, *et al.* Effects of gelatin hydrogel containing chymase inhibitor on scarring in a canine filtration surgery model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7672-7680
- 16 Shao T, Li X, Ge J. Target drug delivery system as a new scarring modulation after glaucoma filtration surgery. *Diagn Pathol* 2011;6:64
- 17 Shao T, Gao Q, Jiang R, *et al.* Dynamic alteration of low-density lipoprotein receptor after exposure to transforming growth factor-beta2 in human Tenon's capsule fibroblasts. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(6): 499-506
- 18 Salas-Prato M, Assalian A, Mehdi AZ, *et al.* Inhibition by rapamycin of PDGF- and bFGF-induced human tenon fibroblast proliferation *in vitro*. *J Glaucoma* 1996;5(1):54-59
- 19 Yan ZC, Bai YJ, Tian Z, *et al.* Anti-proliferation effects of Sirolimus sustained delivery film in rabbit glaucoma filtration surgery. *Mol Vis* 2011; 17:2495-2506
- 20 Van Bergen T, Vandewalle E, Van de Veire S, *et al.* The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Exp Eye Res* 2011;93(5):689-699
- 21 Duan Y, Guan X, Ge J, *et al.* Cationic nano-copolymers mediated IKKbeta targeting siRNA inhibit the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts *in vitro*. *Mol Vis* 2008;14:2616-2628
- 22 Ye H, Qian Y, Lin M, *et al.* Cationic nano-copolymers mediated IKK β targeting siRNA to modulate wound healing in a monkey model of glaucoma filtration surgery. *Mol Vis* 2010;16:2502-2510