

药物修饰人工晶状体抑制后发性白内障

滕 贺,张 红

作者单位:(300384)中国天津市,天津医科大学眼科医院
作者简介:滕贺,女,博士,主治医师,研究方向:后发性白内障。
通讯作者:张红,博士,教授,研究方向:后发性白内障. tmuechong@sina.com

收稿日期:2012-09-20 修回日期:2012-12-10

Drugs modified intraocular lens inhibiting posterior capsular opacification

He Teng, Hong Zhang

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Correspondence to: Hong Zhang. Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China. tmuechong@sina.com
Received:2012-09-20 Accepted:2012-12-10

Abstract

• Intraocular lens as a drug delivery system has certain advantages in prevention of posterior capsular opacification, which include locally high drug concentrations, slight side effects and strong targeting. It can suppress the cells which have potential proliferation ability *in situ*, and avoid side effects and damages caused by direct medication to certain extent. The preparation of drugs modified intraocular lens which can reduce the incidence of posterior capsular opacification has become the study focus of many scholars. The article reviews the advances of this study at present.

• KEYWORDS: intraocular lens; drug-sustained system

Citation: Teng H, Zhang H. Drugs modified intraocular lens inhibiting posterior capsular opacification. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(1):72-75

摘要

通过人工晶状体本身释放药物在药物抑制后发性白内障方面具有一定优势,局部可以达到较高药物浓度,且毒副作用小,靶向性较强。其利于原位抑制具有潜在增殖能力的细胞,在一定程度上避免直接用药而引起的副作用及损伤。能否制备一种能降低后发性白内障发生率的人工晶状体已成为眼科界众多学者的研究焦点,我们就国内外对此项研究的现状进行综述。

关键词:人工晶状体;药物缓释系统

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.01.17

引用:滕贺,张红. 药物修饰人工晶状体抑制后发性白内障. 国际眼科杂志 2013;13(1):72-75

0 引言

后发性白内障是白内障囊外摘除或超声乳化白内障吸除术联合后房型人工晶状体植入术后最常见的并发症,也是引起术后远期视力下降的主要原因。文献报道^[1],后发性白内障术后1,3,5a的发生率分别为11.8%,20.7%,28.4%。年龄越小、术后时间越长,后发性白内障的发生率越高。儿童及青少年在白内障术后1a内的PCO发病率几乎是100%。目前Nd:YAG激光后囊切开术是治疗术后发性白内障最常用的方法。但激光治疗不仅增加患者的经济负担,而且有人工晶状体损伤、视网膜脱离、黄斑囊样水肿等并发症发生的危险^[1-3]。所以无论从社会学角度还是临床防治角度,有效的后发性白内障防治措施是眼科研究领域的热点和难点之一。

后发性白内障的病理基础是白内障术后残留的晶状体上皮细胞增殖、迁移、上皮-间质转化,以及术后创伤和炎症反应的结果^[4-6]。为寻找后发性白内障的有效防治措施,已有大量的研究通过不同作用机制的药物、不同的给药方式以抑制晶状体上皮细胞的增生。应用药物的途径常见有以下几种:药物直接注射到前房、灌注液中加入药物、缓释剂埋藏。前两者药物随房水排出快,有效浓度维持时间短暂,且会对眼内其它组织产生毒性,这些都限制它们应用于临床。研究表明,无创性植入缓释装置具有节省药物用量、药物长期稳定释放、副作用小等优点,故而眼内植入药物缓释装置是防治后发性白内障较为理想的给药方式。但是,在药物缓释装置中,药物的峰浓度效应消失、作用范围局限、靶向性不强。且控释系统虽较其他给药方法能更长时间在眼内达到稳定的浓度,但仍呈锯齿状波动,安全性受到影响。高浓度的药物短期使用可能对眼部造成损害,但是长期使用则可能增加毒性作用。眼内植入药物控释系统时有出现玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎、内皮损伤等并发症的危险^[7]。

通过人工晶状体本身释放药物具有一定优势,便于控制药物浓度,局部可以达到较高药物浓度,且毒副作用小,靶向性较强。利于原位抑制具有潜在增殖能力的细胞^[8],可以达到较好的效果。能否制备一种降低后发性白内障发生率的人工晶状体已成为眼科界众多学者的研究焦点,我们就国内外对此项研究的现状进行综述。

1 肝素修饰人工晶状体

肝素为一种多聚阴离子黏多糖,是常用的抗凝剂,历年来的研究发现它还具有抑制细胞增殖的作用,包括人巩

膜成纤维细胞、兔结膜成纤维细胞和鼠晶状体上皮细胞等^[9-11]。夏小平等^[12]报道肝素对细胞增殖的抑制作用点在细胞周期的G₁、S和M期。其他研究资料表明,许多具有促进细胞增殖作用的细胞因子,如转化生长因子、眼源性生长因子和胰岛素样生长因子等,均与肝素具有较强的亲和力,因此推测肝素是通过与生长因子结合而减弱生长因子对细胞增殖的促进作用^[13,14]。Krlorr等^[15]将小牛晶状体上皮细胞置于含10~50U/mL肝素的房水中培养,发现细胞的生长受到抑制。浓度为100U/mL肝素用于兔晶状体囊外摘出术,使后囊膜混浊发生率降低50%。代云海等^[16]以乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为载体采用冻干法制备低分子肝素缓释系统(LMWH DDS),并将载药量为1.00,0.50,0.25mg的LMWH DDS分别植入兔眼内,结果显示,采用冻干法制备的LMWH DDS包封率为98.2%,体外释药方程拟合以零级方程为佳。术后12wk各组后囊膜混浊发生率分别为20%(2/10),30%(3/10),90%(9/10);对照组为100%(10/10)。后囊膜湿重分别为24.14±6.08,39.23±17.13,99.35±29.37mg,对照组为115.29±19.87mg。表明LMWH DDS具有良好的缓释性;其后房植入能明显减轻术后炎症反应,抑制后发性白内障的发生,且存在一定量效关系。

多数学者认为将肝素共价结合到人工晶状体上可抑制术后纤维蛋白的形成和沉积,减轻术后炎症反应,降低后发性白内障发生率。Pharmacia公司生产的720C IOL,采用键合反应,在PMMA表面上修饰一层肝素,植入动物眼内104wk后,肝素表层没有改变。Philipson等曾报道临床植入人眼内的效果良好^[17]。但亦有学者对单纯用肝素修饰人工晶状体防治后发性白内障持怀疑态度。Winther-Nidsen等^[18]将246例250眼患者分为两组,分别植入肝素表面修饰的人工晶状体和非肝素修饰的人工晶状体,连续随访3a发现两组后发性白内障的发生率无明显差别。

2 非甾体类抗炎药物修饰人工晶状体

非甾体激素抗炎药可抑制组织中炎性介质的释放,减少花生四烯酸的产生,降低前列腺素的浓度。Nishi等^[19]认为白内障术后血-房水屏障破坏,房水中细胞因子和前列腺素E(PGE₂)含量增高刺激晶状体上皮细胞增殖和移行,而晶状体上皮细胞增殖的过程中可进一步释放和产生PGE₂,加重晶状体后囊混浊,双氯灭痛可抑制PGE₂合成且对眼内组织无毒性,对防治晶状体后囊混浊有一定作用。

Nishi等^[20]将人工晶状体放入1.0%消炎痛溶液中浸泡24h后植入兔眼,6mo后组织病理学显示可明显抑制后发性白内障的发生。付书华等^[21]将0.02%,0.1%,0.5%双氯芬酸钠浸泡过的人工晶状体植入兔眼内,发现双氯芬酸钠修饰人工晶状体可在术后早期抑制血-房水屏障的崩解,减轻手术后炎症反应,有效预防后囊膜混浊的发生。且在预防后囊膜混浊方面,0.1%,0.5%和0.02%更有效,而0.1%与0.5%之间无显著性区别。实验中所用的药物浓度,对眼前段无明显毒性作用。

3 抗代谢药物修饰人工晶状体

抗代谢药作用靶点主要是阻止细胞的DNA和蛋白质

合成,阻断细胞周期^[22]。根据药物作用与细胞有丝分裂增殖周期的关系,可分为周期特异性和周期非特异性两类。目前用于防治后发性白内障的抗代谢药中周期特异性药物包括甲氨蝶呤、秋水仙碱、紫杉醇、5-氟尿嘧啶。周期非特异性药物包括:高三尖杉酯碱、丝裂霉素、柔红霉素、阿霉素。

Matsushima等^[23]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IOL和未经修饰的IOL均置于含晶状体上皮细胞的培养皿中培养,结果发现未经修饰的IOL上黏附较多的晶状体上皮细胞,而经药物修饰的IOL上只有少许的细胞黏附,实验组和对照组有明显差异。

Liu等^[24]将聚乳酸-乙醇酸(PLGA)联合雷帕霉素(RAPA)喷涂至人工晶状体(IOL)光学区外围,获得缓慢释放RAPA的RAPAP-LGA-IOL药物释放系统,将其植入兔眼,试验组PCO发生时间为99.86±7.95d,PCO分级以I级为主;对照组PCO出现时间为22.3±4.27d,PCO分级以III级为主。术后24wk试验组后囊湿重为0.0432±0.0089g,对照组为0.3735±0.0943g,表明所设计的雷帕霉素修饰晶状体有效地延迟了PCO的形成和发展,降低PCO的严重程度。

刘园园等^[25]通过载能离子束技术使氟尿嘧啶纳米粒与人工晶状体表面交联黏附形成涂层制备纳米氟尿嘧啶涂层人工晶状体,将其植入兔眼后发现实验组术后前房炎症反应较轻、晶状体后囊膜混浊程度轻,扫描电子显微镜检查:对照组见晶状体上皮细胞增生现象,实验组未见明显晶状体上皮细胞增生,证实其可有效抑制晶状体PCO的发生,无眼内毒性及对眼内组织无损伤。

4 全反式维甲酸修饰人工晶状体

多年来维甲酸被认为是一种防癌、治癌的药物,对细胞的增殖分化及发育过程有很强的调节作用^[26]。全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)通过降低层粘连蛋白受体(lamininreceptor, LN-R)的表达而抑制LEC的黏附性和移行性。已有研究表明,ATRA无细胞毒性,能够特异性地抑制多种细胞的增生、移行及胶原合成,并可在基因水平上影响某些生长因子的调节作用^[27]。戴南平等的研究表明,ATRA对兔LEC移行和黏附有抑制作用,且其作用呈时间依赖性和剂量依赖性^[28]。

梁涛等将新西兰白兔眼内分别植入未经修饰的PMMA IOL和5μg,10μg维甲酸修饰的RAM IOL,观察后囊膜混浊的情况,发现RAM IOL,尤其是10μg RAM IOL植入可于术后长期维持较高的房水药物质量浓度,显著抑制后囊膜混浊的形成,有可能成为预防后囊膜混浊的有效方法^[29]。

5 细胞生长因子复合物修饰人工晶状体

由于晶状体上皮细胞(LECs)有大量的碱性成纤维细胞生长因子受体(bFGFR),Behar-Cohen等通过实验证明,将bFGFR与毒性蛋白皂草素(saporin, SAP)结合成复合物FGF-SAP,能明显抑制体外培养的牛LECs生长,这种抑制可能与影响bFGFR表达有关。因此,他们将FGF-

SAP结合到水凝胶人工晶状体上植入兔眼,结果表明,FGF₂-SAP与LECs膜表面高亲和力受体结合后,SAP进入细胞阻止蛋白质合成,导致细胞死亡,并且有效地阻止了SAP对眼组织的毒性作用。术后2mo观察能有效抑制PCO的发生^[30,31]。

6 人工晶状体表面改性

近年来,国内外不少学者运用多种表面修饰技术在不影响人工晶状体的形状、硬度等本体性质的前提下,运用镀膜材料和包被技术对人工晶状体进行表面改性,以改善IOL的生物学性状,预防后发性白内障,已取得了较大进展。目前国内外多采用低温等离子体改性法改善其生物相容性,研究较多的有氟-肝素修饰、钛修饰、纳米二氧化钛(Titanium Dioxide, TiO₂)薄膜表面修饰、碳-钛修饰及磷脂修饰^[32-36]。

Eloy等^[37]报道,经四氟化碳(CF₄)等离子体处理的IOL降低了表面能,细胞黏附少。袁佳琴等^[38]研制了氟-肝素双重表面修饰的IOL,经物理-化学测试、体外实验、兔及猕猴眼内植入实验,证实其植入眼内引起的眼部炎症反应轻,血-房水屏障破坏轻,并能在一定程度上减低后囊混浊。

吴佐全等^[39]将纳米TiO₂薄膜表面修饰聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)人工晶状体植入兔眼,证实TiO₂薄膜表面修饰的PMMA IOL表面各型黏附细胞明显少于未修饰人工晶状体,能减少术后前房渗出等术后炎症反应,能减轻后囊膜混浊的程度,对后发性白内障起到一定的防治作用。

7 人工晶状体药物缓释载体的构建

目前,构建人工晶状体药物缓释载体,将缓释材料与药物共同修饰的人工晶状体植入眼内,随着缓释材料的降解,药物稳定缓慢释放并发挥其有效的药理作用,具有减少药物用量、降低峰浓度效应、延长药物作用时间、减弱或消除药物毒副作用等优势,是药物防治后发性白内障较理想的眼内给药方式。近10a来,生物降解型的药物载体用于缓控释药系统是研究的热点,也是21世纪眼科用药的发展趋势。迄今为止,最具实用价值和广泛应用的是聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)及其共聚物(PLGA)等。这种药物缓释系统在眼内由微量药物和PLGA按比例经物理过程混合而成,随着PLGA的不断蚀解,药物得到缓慢而持久的释放。它们在体内最终能降解为CO₂和H₂O排出体外,且具有良好的生物相容性。美国FDA已批准PLA、PGA和PLGA临床用于可吸收缝线、骨钉等。已有文献报道,将此缓释系统用于增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)和青光眼滤过性手术后的抗增殖作用的研究,并取得良好效果^[40-42]。Liu等^[24]将聚乳酸-乙醇酸(PLGA)联合雷帕霉素(RAPA)喷涂至人工晶状体(IOL)光学区外围,获得缓慢释放RAPA的RAPA-PLGA-IOL药物释放系统;该系统在体外显现出良好缓释效能,前4d累积释放量达50%,2wk时释放约75%。

综上所述,目前抑制晶状体上皮细胞移行和增殖的药物大多处于实验阶段,通过人工晶状体本身释放药物具有

一定优势,便于控制药物浓度,局部可以达到较高药物浓度,且毒副作用小,靶向性较强。利于原位抑制具有潜在增殖能力的细胞,在一定程度上避免直接用药而引起的副作用及损伤,在药物抑制后发性白内障方面具有一定优势。但还需做更多的载药量实验、药代动力学观察和毒性检测,值得进一步深入研究,以期成为一种更安全、更有效的抑制晶状体后囊膜混浊的方法。

参考文献

- 1 Schaumberg DA, Dana MR, Christen WG, et al. A systematic overview of the incidence of posterior capsule opacification. *Ophthalmology* 1998; 105(7):1213-1221
- 2 Nielsen NE, Naeser K. Epidemiology of retinal detachment following extracapsular cataract extraction; a follow-up study with an analysis of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 1993;19(6):675-680
- 3 Findl O, Drexler W, Menapace R, et al. Changes in intraocular lens position after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(5):659-662
- 4 Awasthi N, Wang ST, Wagner BJ. Downregulation of MMP-2 and -9 by proteasome inhibition; a possible mechanism to decrease LEC migration and prevent posterior capsular opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1998-2003
- 5 De Jongh RU, Wederell E, Lovicu FJ, et al. Transforming growth factor-beta-induced epinleial-mesenchymal transition in the lens, a model for cataract formation. *Cells Tissues Organs* 2005;179(1-2):43-55
- 6 Chandler HL, Barden CA, Lu P, et al. Prevention of posterior capsular opacification through cyclooxygenase-2 inhibition. *Mol Vis* 2007;13:677-691
- 7 高华,史伟云,谢立信. 药物控释技术以及在眼科的应用. 国外医学眼科学分册 2004;28(5):354-359
- 8 Wormstone IM. Posterior capsule opacification: A cell biological perspective. *Exp Eye Res* 2002;74:337-347
- 9 杨庆松,袁盛榕,王光璐,等. MTT法测定低分子量肝素对兔结膜成纤维细胞增殖的抑制作用. *眼科* 1999;8:117-119
- 10 Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA, et al. Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1272-1276
- 11 周新,周芳,李镜海. 类肝素、甘糖酯对体外培养的晶状体上皮细胞的影响. *眼科研究* 1999;17:355-357
- 12 夏小平,陆道炎,王丽天,等. 肝素抑制后发性白内障形成的细胞学研究. *中华眼科杂志* 1994;30:363-365
- 13 Blumenkranz MS, Hartzler MK, Iverson D. An overview of potential applications of heparin in vitreoretinal surgery. *Retina* 1992; 12(3 Suppl):S71-S74
- 14 吴仁毅,姚克,叶娟,等. 低相对分子质量肝素对牛晶状体上皮细胞在人工晶状体表面增殖的影响. *中华眼科杂志* 2002;38(11):688-690
- 15 Krlorr M, Wunderlich K, Steuhl KP, et al. Effect of heparin on proliferation of cultivated bovine lens epithelial cells. *Ophthalmology* 1992; 89:319-324
- 16 代云海,谢立信,吴祥根,等. 低分子肝素缓释系统防治兔后发性白内障的实验研究. *中华眼科杂志* 2009;45(11):1033-1038
- 17 Larsson R, Selen G, Bjorklund H, et al. Intraocular PMMA lens modified with surface-immobilized heparin: evaluation of biocompatibility *in vitro* and *in vivo*. *Biomaterials* 1989;10:511
- 18 Winther-Nidsen A, Johansen J, Pedersen GK, et al. Posterior capsule opacification and neodymium:YAG capsulotomy with heparin-

- surface-modified intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(7):940
- 19 Nishi O, Nishi K, Fujiwara T, *et al*. Types of collagen synthesised by the lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol* 1995;79(10):939-943
- 20 Nishi O, Nishi K, Yamada Y, *et al*. Effect of indomethacin-coated posterior chamber intraocular lenses on postoperative inflammation and posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1995;21(5):574
- 21 付书华, 刘菲. 双氯芬酸钠表面修饰人工晶体预防兔后发性白内障的实验研究. 江西医学院 2002
- 22 McDonald ER, El-Deiry WS. Cell cycle control by cancer drug development. *Int J Oncol* 2000;16(5):871-886
- 23 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):386-392
- 24 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
- 25 刘园园, 魏锐利. 纳米氟尿嘧啶涂层人工晶状体的制备及抑制后囊膜混浊的实验研究. 第二军医大学 2009
- 26 汤光. 现代药理学. 北京: 中国医药科技出版社 1997:879
- 27 闫骅. 维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的研究近况. 国外医学肿瘤学分册 1997;24: 371-372
- 28 Doyle JW, Dowgigt RK, Buzney SM. Factors modulating the effect of retinoids on cultured retinal pigmented epithelial cell proliferation. *Curr Eye Res* 1992;11(8):753-765
- 29 Araiz JJ, Refoio MF, Arroy MH, *et al*. Antiproliferative effect of retinoic acid in intravitreal silicone oil in an animal model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:522
- 30 Behar-Cohen FF. The transport-adhesion function of the lens in the operation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2434
- 31 申屠形超. 晶体上皮细胞正常生理及其病理改变. 国外医学眼科学分册 1998; 22(6):361-364
- 32 Okajima Y, Saika S, Sawa M. Effects of surface modification on foreign body reaction of intraocular lenses. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2005;109(5):267-273
- 33 Okajima Y, Saika S, Sawa M. Effect of surface coating an acrylic intraocular lens with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) polymer on lens epithelial cell line behavior. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(4):666-671
- 34 曲超, 姚克, 寇瑞强, 等. α -烯丙基葡萄糖苷对聚甲基丙烯酸酯人工晶状体的表面修饰. 生物医学工程学杂志 2004;21(1):115-117
- 35 黄晓丹, 姚克, 曲超, 等. 前表面磷脂修饰的硅凝胶人工晶状体表面生物学特性研究. 中华眼科杂志 2007;43(2):167-169
- 36 Yao K, Huang XD, Huang XJ, *et al*. Improvement of the surface biocompatibility of silicone intraocular lens by the plasma-induced tethering of phospholipid moieties. *J Biomed Mater Res A* 2006;78(4):684-692
- 37 Eloy R, Parrat D. *In vitro* evaluation of inflammation cell response after CF4 plasma surface modification of poly(methyl methacrylate) intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19: 364-370
- 38 Legeais JM, Werner LP, Legeay G, *et al*. *In vivo* study of fluorocarbon polymer coated intraocular lens in rabbit model. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 371-379
- 39 袁佳琴, 孙慧敏, 徐延山, 等. 氟-肝素表面修饰人工晶状体的实验研究. 眼科新进展 2003;23(3):153-156
- 40 吴佐全, 翁景宁. 纳米 TiO₂ 薄膜表面修饰 PMMA IOL 植入兔眼的相关研究. 福建医科大学 2010
- 41 Moritera T, Ogura Y, Honda Y, *et al*. Microspheres of biodegradable polymers as a drug-delivery system in the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1785
- 42 Kimura H, Ogura Y, Moritera T, *et al*. Injectable microspheres with controlled drug release for glaucoma filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3436-3441