

# 青光眼滤过性术后伤口愈合调节用药策略的研究进展

戴肇星, 孙兴怀

**基金项目:** 国家科技支撑计划项目子课题(No. 2012BAI08B01)  
**作者单位:** (200030) 中国上海市, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科  
**作者简介:** 戴肇星, 在读博士研究生, 研究方向: 青光眼的诊断与治疗。  
**通讯作者:** 孙兴怀, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼. xhsun@shmu.edu.cn  
**收稿日期:** 2014-11-17 **修回日期:** 2015-02-05

作用于细胞信号通路的药物等)、新型给药系统等技术, 以及这一领域今后的研究方向。

**关键词:** 青光眼; 滤过手术; 伤口愈合调节; 纤维瘢痕; 药物; 给药系统

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.16

**引用:** 戴肇星, 孙兴怀. 青光眼滤过性术后伤口愈合调节用药策略的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(3):440-444

## Research progress of medication strategy in the modulation of wound healing after glaucoma filtration surgeries

Zhao-Xing Dai, Xing-Huai Sun

**Foundation item:** The Sub-topic of National Sci-tech Support Plan Projects (No. 2012BAI08B01)  
Department of Ophthalmology, EYE & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200030, China  
**Correspondence to:** Xing-Huai Sun. Department of Ophthalmology, EYE & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200030, China. xhsun@shmu.edu.cn  
Received: 2014-11-17 Accepted: 2015-02-05

### 0 引言

青光眼是以眼压升高造成视神经损害为特征的病变, 如果不及时有效治疗会致盲<sup>[1]</sup>, 当前影响着全球数千万人口。对于药物难以控制的青光眼, 滤过性手术是首选的疗法。但术区过度愈合致房水外引流通道狭窄、滤过区瘢痕形成, 常会导致青光眼滤过手术失败。此过程中病理学机制基本一致, 即成纤维细胞过度增生或细胞外间质合成, 术区组织纤维瘢痕化。在青光眼滤过手术中及术后如何应用药物调节控制滤过通道的愈合, 防止过度纤维瘢痕化这一眼科研究热点上, 全球众多学者做出了积极的探索研究, 本文旨在对此进行综述。

### 1 抗纤维瘢痕化药物

在组织学上增生性纤维瘢痕表现为区域炎症增强, 成纤维细胞等过度增殖、活性增强, 合成并分泌大量的胶原蛋白, 使细胞外基质成分大量沉积在组织中<sup>[2]</sup>。目前抗纤维瘢痕化的药物研究主要从抗代谢、抗炎症、抗生长因子、调节胞内细胞通路等方面进行。

#### 1.1 抗代谢药物

1.1.1 5-氟尿嘧啶 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)可在细胞内阻断DNA复制的必需原料——胸腺嘧啶的合成, 并转化成不同的细胞毒性代谢产物, 最终通过抑制DNA合成导致细胞周期停滞和细胞凋亡, 是一种细胞周期S期特异性药物; 5-FU也可抑制核酸外切酶的活性, 从而诱导细胞凋亡<sup>[3]</sup>。5-FU在临床中的应用可以是术中一次性大剂量暴露, 也可以术后球结膜下注射或对已有滤过泡包裹的术眼进行针拨分离滤过泡联合结膜下注射, 或者上述两种给药方法联用。如Ophir等<sup>[4]</sup>最初报道在25例原发性青光眼患者滤过性手术后10d给予4~6次结膜下注射5-FU(每次5mg), 平均随访17.5wk后能获得96%的成功率(眼压 $\leq$ 20mmHg), 与对照组(76%)相比有显著的改善。而术中一次性暴露的常用方法是以浸泡过5-FU溶液的海绵浸润术区一段时间, 典型的剂量是25~50mg的5-FU浸敷5min<sup>[5]</sup>。而Zarkovic等<sup>[6]</sup>比较了小梁切除术中使用5-FU(50mg/mL)暴露90s和5min(各约40例), 随访30wk后发现两种暴露时间在降眼压和抗青光眼药物用量方面取得了相似的有效性。5-FU的安全性也得到了大量研究的论证, 以Zahid等<sup>[7]</sup>的随机大样本多中心队列研究(共纳入285例患者)为代表, 平均随访7.2a

### Abstract

• To improve the effect of glaucoma filtration operation in reducing intraocular pressure (IOP), it's important to prevent and inhibit fibrotic scar formation during and after operation. This paper focuses on the current and future possible means for modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery, mainly including series of medications (antimetabolites, anti-inflammation drugs, antigrowth factor drugs, drugs acting on cell signal pathways, etc.), new drug delivery system and other technologies. This article also discusses the future orientation in this field.

• **KEYWORDS:** glaucoma; filtration surgery; modulation of wound healing; fibrotic scar; medication; drug delivery system

**Citation:** Dai ZX, Sun XH. Research progress of medication strategy in the modulation of wound healing after glaucoma filtration surgeries. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(3):440-444

### 摘要

术中和术后预防、抑制纤维瘢痕形成是改善青光眼滤过手术降眼压治疗的重要手段。我们着重介绍目前用于和将来可能用于青光眼滤过术后伤口愈合调节的手段, 主要包括各类药物(抗代谢药物、抗炎症药物、抗生长因子药物、

表 1 部分文献支持的 MMC 应用的浓度与浸润时间

文献来源	纳入眼数	MMC 浓度 (mg/mL)	浸润时间	随访时间 (a)	成功率* (%)
Law 等 <sup>[9]</sup> -2013	122	0.2 ~ 0.4	1 ~ 2min	5	68.6
Barnebey <sup>[10]</sup> -2013	20	0.25 ~ 0.30	60 ~ 90s	1	100
Mesci 等 <sup>[11]</sup> -2012	91	0.2	2min	4	60
Anand 等 <sup>[12]</sup> -2012	82	0.2	2 ~ 3min	3	76

\* 每篇文献对成功率的定义稍有差别,但大致是在不导致严重并发症的情况下控制眼压的比率。

后证实;5-FU 在青光眼滤过性手术中的应用后,滤过泡渗漏、低眼压或者眼内炎发生率与对照组相比并没有显著提高。需要注意的是,术后反复结膜下注射 5-FU 对滤过区域的愈合是一个扰动因素<sup>[4]</sup>,对于医生及患者而言,都希望尽量减少术后注射 5-FU 的次数,因此目前术后结膜下注射 5-FU 极少作为常规处理,但却越来越多地用于术后眼压失控<sup>[8]</sup>。

**1.1.2 丝裂霉素** 丝裂霉素 (Mitomycin, MMC) 其药理基础为化学结构中的苯醌、乙酰亚胺基及氨甲酰三个活性基团,具有与烷化剂相似的作用,可以与 DNA、RNA 链形成交联,从而抑制二者的复制,是一种细胞周期非特异性抑制的药物。该药物对成纤维细胞可以产生的长期抑制作用,延迟伤口愈合,抑制术区组织纤维瘢痕化,是目前临床术中最常用的抗代谢药物,适合既往滤过失败的青光眼、新生血管性青光眼和葡萄膜炎性青光眼等;丝裂霉素应用以术中用浸泡过 MMC 溶液的海绵浸润术区一段时间为主,具体的剂量、作用时间等因人而异,其中最近文献报道的就有如表 1 所示,应根据患者年龄、原术区瘢痕情况、术中结膜筋膜瓣及其血管等情况决定<sup>[9-12]</sup>。术中应用 MMC 需格外注意其可能的副作用,诸如:抗代谢增强过滤的薄壁囊状滤过泡,晚期滤过泡渗漏,疱疹感染,化脓性眼内炎,慢性低眼压,低眼压性黄斑病变和角膜上皮细胞毒性等<sup>[5]</sup>。

**1.1.3 西罗莫司** 西罗莫司 (Sirolimus, Rapamycin, 雷帕霉素, RAPA) 目前主要用于肿瘤的化疗。RAPA 的作用机制主要与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 有关,生理条件下 mTOR 能够感知细胞内营养物的变化、缺氧、DNA 损伤等。RAPA 可以与细胞质基质中的胞浆蛋白 FK506 结合蛋白 12 (FKBP12) 结合,形成雷帕霉素-FKBP12 复合物。该复合物再与 mTOR 结合,抑制 mTOR 通路,从而抑制细胞的增殖<sup>[13]</sup>。已经有体外实验表明 RAPA 能够抑制血小板衍生因子诱导的成纤维细胞增殖,其中最有效的浓度是 30ng/mL,且即使浓度增加到 100ng/mL 仍未发现明显的细胞毒性作用<sup>[14]</sup>。Yan 等<sup>[15]</sup>在兔青光眼滤过手术模型中,尝试了两种 RAPA 的给药方法,一是植入可以持续释放 RAPA 的薄膜(前 2wk 释放浓度维持为 7.74 ~ 10.56ng/mL);二是术中一次性以浸泡有 30ng/mL 的 RAPA 溶液的海绵浸润。发现两种方法中 RAPA 均具有抗瘢痕作用,可以抑制炎症细胞的活性,阻碍成纤维细胞的增殖活性,诱导成纤维细胞凋亡。目前为止尚没有 RAPA 可以调节滤过性手术后滤过道愈合的临床证据,在动物模型中充分验证其用于青光眼滤过手术的有效性、安全性是有必要的,以期可以尽早应用于临床。

## 1.2 抗炎症药物

**1.2.1 类固醇** 类固醇 (Steroids) 在炎症过程中调控多个步骤和介质,是最典型的抗炎症药物之一。在细胞反应阶

段,类固醇缓解了白细胞的聚集、迁移和激活;也可以抑制巨噬细胞释放生长因子、减少对呈递抗原的反应;还可以阻止细胞膜的磷脂向花生四烯酸转变,从而减少了下游炎症介质的产生;类固醇还可以减少血管通透性,从而减少生长因子的释放<sup>[16]</sup>。类固醇可以用于术前及术后。Broadway 等<sup>[17]</sup>对 30 例患者进行配对研究,发现术前应用 10g/L 氟美松龙 (fluorometholone) 滴眼,4 次/d,1mo 后结膜组织中的细胞构成发生了明显的改变:成纤维细胞和炎症细胞数量明显减少;手术成功率从 50% 提高到 81%。最近 Hogewind 等<sup>[18]</sup>发表的临床研究尝试了术后 Tenon 囊下注射 0.05mL 浓度为 100mg/mL 的曲安奈德 (TAC),随访 5a 后证实 TAC 在控制眼压和术后使用抗青光眼药物数量上取得了与 MMC 相同的治疗效果。

**1.2.2 非甾体类抗炎药** 非甾体类抗炎药 (NSAID) 其作用机制为通过抑制前列腺素通路降低局部炎症反应,从而起到与类固醇相似的作用。一项临床随机对照研究对 54 例药物无法控制的青光眼患者随访 2a 发现,术前 1mo 起应用酮咯酸眼药水 qid 至手术当天,可以降低术后 1a 的滤过泡针拨率至 6% (对照组 41%),术后 18% 的患者需要降眼压药物的使用 (对照组为 24%)<sup>[19]</sup>。Kent 等<sup>[20]</sup>进行的随机对照双盲临床研究,在 MMC 辅助小梁切除术 1wk 应用 1g/L 双氯芬酸滴眼 qid 或 10g/L 泼尼松龙滴眼 qid,发现二者在控制术后眼压方面的作用相似。

**1.2.3 环孢菌素 A** 环孢菌素 A (Cyclosporin A, CsA) 目前主要应用于器官移植后免疫抑制,其药理作用依赖于神经钙蛋白 (calcineurin)。神经钙蛋白在正常环境下可以通过去磷酸化转录因子——激活 T 细胞核因子 (Nuclear Factor of Activated T-cells, NFATc),激活白介素 2 和相关细胞因子的转录。而 CsA 则可以通过与胞浆中的亲环蛋白 (cyclophilin) 结合,抑制神经钙蛋白的活性,从而减少白介素的释放,导致 T 细胞效应器的功能降低。因此全身应用时可以抑制机体免疫反应,局部应用时则可以显著减少炎症。Nickoloff 等研究发现 CsA 在 1 ~ 10 $\mu$ g/mL 的浓度范围内,以浓度依赖方式抑制皮肤成纤维细胞增殖<sup>[21]</sup>。Dykes 等<sup>[22]</sup>则发现短时间 (1h) 暴露于 6 ~ 8 $\mu$ mol/L 的 CsA 暴露并不会抑制成纤维细胞的生长,但长期 (6d) 暴露后,生长抑制很明显。Lattanzio 等<sup>[23]</sup>在兔青光眼滤过性手术模型中尝试了术中和术后局部应用 20g/L CsA,最终发现 CsA 并不能提高滤过泡存在的时间,与 MMC 联用甚至会降低 MMC 的作用,但这一研究中 CsA 浓度远高于同类其他研究。故要将 CsA 应用于青光眼滤过性手术,需要在动物模型中进一步摸索恰当的药物浓度,进而开展临床研究。

## 1.3 抗生长因子药物

**1.3.1 抗血管内皮生长因子药物** 血管内皮生长因子 (VEGF) 在瘢痕形成过程中起着重要促进作用,VEGF 抗

体可以在青光眼滤过术后阻止瘢痕形成。如贝伐单抗在浓度高于7.5mg/mL的无血清条件下抑制成纤维细胞活性<sup>[24]</sup>。但也有直接比较性研究显示仅使用贝伐单抗不如MMC有效,虽然滤过泡形态可能更好<sup>[25]</sup>。Choi等<sup>[26]</sup>在155眼中研究了贝伐单抗、兰尼单抗、哌加他尼三种抗体对青光眼滤过术后眼压和抗青光眼药物数量的影响,验证了它们对改善青光眼滤过手术预后的积极作用。最近Vandewalle等<sup>[27]</sup>开展的138例患者随机对照双盲试验,其中69例术前前房内注射1.5mg贝伐单抗,另69例注射安慰剂,随访1a后证实小梁切除术前应用贝伐单抗可使成功率提高至71%(安慰剂对照组为51%),并发症的发生率也明显降低。Bochmann等<sup>[28]</sup>认为抗VEGF抗体比现在用的抗代谢药物在防止瘢痕形成上更有效且毒性更小,长期来看可能最终取代抗代谢药物。Elmekawey等<sup>[29]</sup>还提出了兰尼单抗和MMC序贯治疗的方法,即在术前1mo前房注射0.5mg兰尼单抗,术中以MMC处理术区,在15例新生血管性青光眼患者中开展为期6mo的临床研究,仅1例患者的眼压未能控制在21mmHg以下,证明该疗法可以在新生血管性青光眼患者中改善对眼压的控制。

**1.3.2 抗转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )药物** Tripathi等<sup>[30]</sup>用酶联免疫的手段证实青光眼患者的房水中TGF- $\beta$ 2水平明显升高。体外实验发现外源性TGF- $\beta$ 2可以刺激人Tenon囊细胞(hTF)增殖和胞外胶原沉积<sup>[31]</sup>,论证了TGF- $\beta$ 在瘢痕形成过程中的促进作用。目前已经将其中一种抗体CAT-152<sup>[32]</sup>用于兔滤过术模型随机对照研究,对48只兔分别术后注射1mg/mL CAT-152,50mg/mL 5-FU或不注射,随访30d后证实CAT-152组滤过泡存活时间长达23.5d,与5-FU组20d,对照组16d相比有明显改善。Chung等<sup>[33]</sup>将磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)转导后,可以调节HTF细胞中TGF- $\beta$ 介导的信号通路从而抑制HTF转分化和纤维化,已经在体外实验中证实了利用这一原理可以浓度依赖地抑制HTF的增殖。最新的体外实验证明,罗格列酮作为目前广泛应用的降糖药,可以通过p38途径抑制TGF- $\beta$ 的作用,从而起到抗瘢痕的作用<sup>[34]</sup>。

**1.3.3 抗结缔组织生长因子(CTGF)药物** CTGF是炎症信号通路的一个下游分子,它可以上调炎症反应和伤口愈合进程。Wang等<sup>[35]</sup>通过在兔结膜下注射CTGF抗体获得了更大的滤过泡面积和更低的眼内压,从而验证了CTGF抗体在兔青光眼滤过术模型中可以抑制滤过泡瘢痕化。吡非尼酮(Pirfenidone)是一种活性小分子,也可以抑制CTGF介导的伤口愈合进程。Lin等<sup>[36]</sup>在体外研究了吡非尼酮(0.15mg/mL,0.3mg/mL,1mg/mL)对人Tenon成纤维细胞(HTF)的影响,发现可以浓度依赖地抑制HTF的增殖、迁移。一项随机对照盲法研究在40例兔小梁切除术模型中局部应用吡非尼酮(1g/L,5g/L)滴眼,并随术后4wk滤过泡的形态和功能,验证了术后滴用5g/L吡非尼酮可以延长小梁切除术滤过泡的存在时间至平均20.3d,相比于对照组的12.8d显著延长,证明其防止青光眼滤过手术后瘢痕形成的作用<sup>[37]</sup>。该类药物尚需进一步临床研究证实其安全性和有效性。

**1.3.4 其他药物** 还有一些药物,可以通过多种途径,如影响细胞信号通路的某一环节、调节细胞因子等,在控制眼压方面的作用显著,因而受到关注。

**1.3.4.1  $\alpha$ -2b干扰素** 已有研究证实: $\alpha$ -2b干扰素(IFN $\alpha$ -2b)不仅可以抑制成纤维细胞增殖,还抑制胶原蛋白的合成与分泌<sup>[38]</sup>,这一作用是通过抑制TGF- $\beta$ 受体1的表达实现的<sup>[39]</sup>。Wang等<sup>[40]</sup>的临床研究对31例已经滤过泡瘢痕化的术眼行针拨术并结膜下注射50万单位IFN $\alpha$ -2b,随访1a后平均眼压显著下降,成功率(18例完全成功,6例部分成功)达77.4%,但并发症较普遍:结膜下出血4例,角膜点混2例,浅前房5例。另外根据Andrade等<sup>[41]</sup>的统计,14.7%经过干扰素治疗的患者会并发干扰素相关视网膜病变,这些并发症影响了IFN $\alpha$ -2b的临床推广。

**1.3.4.2 汉防己素** 汉防己素(Tetrandrine, Tet)是防己科植物粉防己根或藤中的主要生物碱,具有调节血管舒缩,抗纤维化,抑制多种炎症过程的作用<sup>[42]</sup>。Li等<sup>[43]</sup>开展的一系列体外研究,验证了Tet能抑制人眼Tenon囊成纤维细胞的增殖、胶原合成等,具有抑制纤维瘢痕化的潜在生物效应。进一步的动物实验及临床研究将有助于检验这一潜力。

**1.3.4.3 赖酰胺氧化物(LOX)** Van Bergen等<sup>[44]</sup>在兔青光眼小梁切除术模型中研究了LOX和LOX类似物2(LOXL2)的表达和评价了抗二者抗体的潜在治疗效果,发现用抑制性单克隆抗体作用于LOXL2减少了病理性血管生成、炎症反应和成纤维过程。这些结果说明LOXL2可能是青光眼滤过术后控制瘢痕形成的可能靶点,而LOXL2的单抗Simtuzumab,则很可能可以用于预防青光眼滤过术后瘢痕形成。这一理论目前尚没有动物试验的支持。

**1.3.4.4 1-磷酸鞘氨醇** 1-磷酸鞘氨醇(S1P)是一种溶血磷脂信号分子,可以调节多种生理过程,包括细胞增殖、迁移、存活、分化。有研究检验了抗S1P单抗,LT1009,在延长兔青光眼滤过术模型中滤过泡存在时间中的抗纤维化效果。与阴性对照组相比,LT1009组的滤过泡时间统计上显著延长,与MMC阳性对照组相比滤过泡存在时间没有统计学差异,但LT1009可以减少并发症<sup>[45]</sup>。

**1.3.4.5 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)** Fuchshofer等<sup>[46]</sup>的研究表明SPARC可以促进滤过手术后人Tenon囊过度伤口愈合和瘢痕形成。Seet等<sup>[47]</sup>用基因沉默技术来减少SPARC的表达,发现SPARC沉默后人Tenon成纤维细胞增殖正常,但细胞活动性和胶原蛋白含量受损,给抗瘢痕治疗提供了很有前途的治疗策略。

**1.3.4.6 光动力治疗** Saeed等<sup>[48]</sup>在一项包含76眼的临床对照研究中发现2',7'-双(2-羧乙基)5(-6)-羧基荧光素乙酰氧甲基酯(BCECF-AM),一种局部作用的细胞内光敏剂,可以有效控制小梁切除术后术区纤维化,具体做法是在术前结膜下注射BCECF-AM 80 $\mu$ g,再制作结膜瓣后以蓝光照射8min,与MMC相比可获得更好的滤过泡形态、更低的眼压,而且风险更小,安全性更高。其他药物如维生素E、乳清酸(Saratin,即维生素B13)、糜蛋白酶抑制剂(CI)、大黄乙酸乙酯提取物、红花等药物也有文献报道具有抑制瘢痕形成,延长滤过泡存活时间的作用,但影响有限。

## 2 给药系统

目前,青光眼患者术后减少滤过通道纤维瘢痕的局部药物治疗很便捷,但受到药物在眼表被清除速率较快的限制,影响疗效。为此相关学者在研究眼局部新型的给药系统上投入了较多精力。

**2.1 微粒载药** Bin 等<sup>[49]</sup>提出将药物包装在以 PLG 和 PEG 制成的微粒中的想法,其中 PLG 为主要结构,因其生物相容性和通透性能够满足药物释放的一般需求,而 PEG 则能够大大提高微粒的黏膜吸附作用。为此开展了体内体外实验,以红色染料代表药物溶液,制成了上述微粒的乳浊液,通过微滤将微粒的直径控制到小于 10 $\mu\text{m}$ ,以免引起刺激并便于最终被经泪道系统清除。体内实验证明,给兔眼局部应用微粒长达 30min 后,穹隆部仍能观察到载药微粒持续释放红色染料,这与普通滴眼药剂型(3~7min)相比大大延长。由于这一载药形式对药物性质没有太多限制,因此如果在微粒中包装进滤过道调节药物,就可以非常便捷地极大延长药物作用时间。但这一给药系统也具有一定的缺陷:若将其应用到房水引流通道体系中,将会有潜在的堵塞引流途径(毛细血管、毛细淋巴管)的可能性,因此一般仍是眼表滴用<sup>[49]</sup>。

**2.2 缓释材料** 缓释给药可以增加药物作用的稳定性及持久性,有效、安全地抑制兔眼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<sup>[50]</sup>。Ang 等<sup>[51]</sup>在兔滤过性手术模型中,结膜下插入载有醋酸泼尼松龙(PA)的生物降解性薄膜可以实现 PA 的持续释放,该薄膜的主体结构为 PLC(poly D-,L-lactide-co-caprolactone),体外实验验证该材料可以在至少 1mo 内以几乎一致的速率平稳释放药物,在兔模型中的研究也证实了这一给药系统可以降低实验性青光眼滤过手术术后炎症以及延长滤过泡时间。2011 年美国 FDA 批准了 Ozurdex——一种地塞米松的玻璃体缓释植入物,其基质的主要成分为 PLGA,用于治疗黄斑水肿<sup>[52]</sup>,Soo Hoo 等<sup>[53]</sup>将这一产品应用在兔青光眼滤过性手术模型中,通过在结膜囊下植入 Ozurdex,并与传统的术中浸润 MMC 对比以研究其对术后伤口愈合中作用,发现能显著延长滤过泡的持续时间,支持了这一给药方式在青光眼滤过手术中的应用。

**2.3 可逆热凝胶** 可逆热凝胶 Pluronic F-127 是聚氧乙烯、聚氧丙烯的共聚物,最初由 Gupta 等<sup>[54]</sup>提出可以用于青光眼滤过手术,其特点是在较低温度粘度较低,而温度升高时粘度升高,且具有将加载在其中的药物缓释出来的功能。因此可以在低温条件下通过注射的方式给药,而到了体内温度升高后,形成具有固定形状的凝胶,从而可以在特定区域持续给药。Sutariya 等<sup>[55]</sup>研究可逆热凝胶 Pluronic F-127 装载 ALK-5(activin receptor-like kinase 5)抑制因子 SB-505124 对青光眼滤过手术的作用,体外实验验证了该凝胶没有细胞毒作用,在兔青光眼滤过术模型中其安全性也得到了验证。最近 Peng 等<sup>[56]</sup>研发了一种新的热敏凝胶(PEG-PCL-PEG),在其中组装贝伐单抗后能有效抑制新生血管和瘢痕形成,同时不造成局部组织的损伤。Xi 等<sup>[57]</sup>研发的凝胶 PTMC15-F127-PTMC15 包埋 MMC 后,在动物实验中验证可以显著延长滤过泡的存在时间。

**2.4 靶向给药技术** 已经证实术后激活的人成纤维细胞中 LDL 受体过表达可能是新的青光眼术后抗瘢痕药物的作用靶点<sup>[58]</sup>。在此基础上 Shao 等<sup>[59]</sup>合成了 LDL 受体靶向的壳聚糖基聚合物,经过处理的 MMC 会在 LDL 受体表达较高的 HTF 中聚集,并起作用,而在其他细胞中则浓度较低,以期提高安全性、减少毒性;另外,该研究还用透明质酸膜作为容器在青光眼滤过术区后结膜下逐渐释放 LDL-MMC-壳聚糖纳米粒子,整合了靶向给药

系统和抗纤维化药物的优点,如效率高,方便和较低的毒性,该研究已经在体外通过观察药物释放情况以及对细胞增殖的抑制情况,验证了这一技术的可行性,但尚缺乏体内试验的证据。

### 3 结语

青光眼滤过手术后调节伤口愈合的用药策略研究还有多种,目前各自的进展不尽相同,有的虽然已经在临床使用,但成功率还有提升空间,并发症发生率也亟待降低;更多的还在进行动物模型试验或体外细胞实验阶段。如何从这么多药物中挖掘出有潜力、有价值的,并在临床上进行更深入、更大规模的研究,将是该领域的研究重点。

### 参考文献

- 1 Seet LF, Lee WS, Su R, et al. Validation of the glaucoma filtration surgical mouse model for antifibrotic drug evaluation. *Mol Med* 2011;17(5-6):557-567
- 2 Yagmur C, Akaishi S, Ogawa R, et al. Mechanical receptor-related mechanisms in scar management: a review and hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(2):426-434
- 3 Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):330-338
- 4 Ophir A, Ticho U. A randomized study of trabeculectomy and subconjunctival administration of fluorouracil in primary glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1992;110(8):1072-1075
- 5 Hollo G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Dev Ophthalmol* 2012;50:79-89
- 6 Zarkovic A, Chow K, Mora JS. Comparison of 90-s versus 5-min intraoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy. *Int Ophthalmol* 2010;30(1):31-39
- 7 Zahid S, Musch DC, Niziol LM, et al. Risk of endophthalmitis and other long-term complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol* 2013;155(4):674-680, 680 .e1.
- 8 Green E, Wilkins M, Bunce C, et al. 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD001132
- 9 Law SK, Hosseini H, Saidi E, et al. Long-term outcomes of primary trabeculectomy in diabetic patients with primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(5):561-566
- 10 Barnebey HS. Canaloplasty with intraoperative low dosage mitomycin C: a retrospective case series. *J Glaucoma* 2013;22(3):201-204
- 11 Mesci C, Erbil HH, Karakurt Y, et al. Deep sclerectomy augmented with combination of absorbable biosynthetic sodium hyaluronate scleral implant and mitomycin C or with mitomycin C versus trabeculectomy: long-term results. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(4):e197-207
- 12 Anand N, Wechsler D. Deep sclerectomy with mitomycin C in eyes with failed glaucoma surgery and pseudophakia. *Eye (Lond)* 2012;26(1):70-79
- 13 Stipp D. A new path to longevity. *Sci Am* 2012;306(1):32-39
- 14 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
- 15 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
- 16 Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):314-346
- 17 Broadway DC, Grierson I, Sturmer J, et al. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1996;114(3):262-267
- 18 Hogewind BF, Pijl B, Hoyng CB, et al. Purified triamcinolone acetate as antifibrotic adjunct in glaucoma filtering surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(4):1213-1218

- 19 Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, *et al.* Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2010;117(7):1324-1330
- 20 Kent AR, Dubiner HB, Whitaker R, *et al.* The efficacy and safety of diclofenac 0.1% versus prednisolone acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29(7):562-569
- 21 Nickoloff BJ, Fisher GJ, Mitra RS, *et al.* Direct cytopathic effects of cyclosporine A on rapidly proliferating cultured keratinocytes and dermal fibroblasts. *Transplant Proc* 1988;20(3):85-90
- 22 Dykes PJ, Brunt J, Marks R. The effect of cyclosporin on human epidermal keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 1990;122(2):173-180
- 23 Lattanzio FA Jr, Crouch ER Jr, Mitrev PV, *et al.* Cyclosporin as an adjunct to glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma* 2005;14(6):441-447
- 24 O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen NJ, *et al.* Antifibrotic activity of Bevacizumab on human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6524-6532
- 25 Mathew R, Barton K. Anti vascular endothelial growth factor therapy in glaucoma filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 2011;152(1):10-15
- 26 Choi DY, Ortube MC, McCannel CA, *et al.* Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib. *Retina* 2011;31(6):1028-1035
- 27 Vandewalle E, Abegao Pinto L, Van Bergen T, *et al.* Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *Br J Ophthalmol* 2014;98(1):73-78
- 28 Bochmann F, Kaufmann C, Becht CN, *et al.* ISRCTN12125882 - Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma - Study Protocol. *BMC Ophthalmol* 2011;11:1
- 29 Elmekawey H, Khafagy A. Intracameral Ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(7):437-440
- 30 Tripathi RC, Li J, Chan WF, *et al.* Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994;59(6):723-727
- 31 Cordeiro MF. Role of transforming growth factor beta in conjunctival scarring. *Clin Sci(Lond)* 2003;104(2):181-187
- 32 Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF, *et al.* Evaluation of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3394-3401
- 33 Chung EJ, Lee HK, Jung S-A, *et al.* Transduction of PTEN proteins using the tat domain modulates TGF-beta 1-Mediated signaling pathways and transdifferentiation in subconjunctival fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):379-386
- 34 Luo YH, Ouyang PB, Tian J, *et al.* Rosiglitazone inhibits TGF-beta 1 induced activation of human Tenon fibroblasts via p38 signal pathway. *PLoS One* 2014;9(8):e105796
- 35 Wang JM, Hui N, Fan YZ, *et al.* Filtering bleb area and intraocular pressure following subconjunctival injection of CTGF antibody after glaucoma filtration surgery in rabbits. *Int J Ophthalmol* 2011;4(5):480-483
- 36 Lin X, Yu M, Wu K, *et al.* Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3763-3770
- 37 Zhong H, Sun G, Lin X, *et al.* Evaluation of pirfenidone as a new postoperative antiscarring agent in experimental glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3136-3142
- 38 Gillies MC, Su T. Cytokines, fibrosis and the failure of glaucoma filtration surgery. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991;19(4):299-304
- 39 Han B, Hu Y, Xiong X. Inhibitory mechanism of interferon-gamma on human fibroblasts from Tenon's capsule. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004;24(3):292-293, 299
- 40 Wang W, Zhang J, Huang Y, *et al.* Clinical study on interferon treatment of early scarring in filtering bleb. *Eye Sci* 2011;26(4):197-200
- 41 Andrade RJ, Gonzalez FJ, Vazquez L, *et al.* Vascular ophthalmological side effects associated with antiviral therapy for chronic hepatitis C are related to vascular endothelial growth factor levels. *Antivir Ther* 2006;11(4):491-498
- 42 Xie QM, Tang HF, Chen JQ, *et al.* Pharmacological actions of tetrandrine in inflammatory pulmonary diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23(12):1107-1113
- 43 Li D, Sun M, Li Q, *et al.* Effect of tetrandrine on bax, bcl-2 and TGF-beta2 mRNA expressions in cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2012;32(1):97-100
- 44 Van Bergen T, Marshall D, Van deVeire S, *et al.* The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5788-5796
- 45 Lukowski ZL, Min J, Beattie AR, *et al.* Prevention of ocular scarring after glaucoma filtering surgery using the monoclonal antibody LT1009 (Sonepizumab) in a rabbit model. *J Glaucoma* 2013;22(2):145-151
- 46 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
- 47 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* 2012;16(6):1245-1259
- 48 Saeed AM. Comparative study between trabeculectomy with photodynamic therapy (BCECF-AM) and trabeculectomy with antimetabolite (MMC) in the treatment of primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1651-1664
- 49 Bin CY, Park JH, Prausnitz MR. Mucoadhesive microparticles engineered for ophthalmic drug delivery. *J Phys Chem Solids* 2008;69(5-6):1533-1536
- 50 Wu Z, Li S, Wang N, *et al.* A comparative study of the safety and efficacy effect of 5-fluorouracil or mitomycin C mounted biological delivery membranes in a rabbit model of glaucoma filtration surgery. *Clin Ophthalmol* 2013;7:655-662
- 51 Ang M, Yan P, Zhen M, *et al.* Evaluation of sustained release of PLC-Loaded prednisolone acetate microfilm on postoperative inflammation in an experimental model of glaucoma filtration surgery. *Curr Eye Res* 2011;36(12):1123-1128
- 52 Bansal R, Bansal P, Kulkarni P, *et al.* Wandering Ozurdex<sup>(R)</sup> implant. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2(1):1-5
- 53 Soo Hoo JR, Seibold LK, Laing AE, *et al.* Bleb morphology and histology in a rabbit model of glaucoma filtration surgery using Ozurdex<sup>(R)</sup> or mitomycin-C. *Mol Vis* 2012;18:714-719
- 54 Gupta S, Samanta MK. Design and evaluation of thermoreversible in situ gelling system of forskolin for the treatment of glaucoma. *Pharm Dev Technol* 2010;15(4):386-393
- 55 Sutariya V, Miladore N, Geldenhuys W, *et al.* Thermoreversible gel for delivery of activin receptor-like kinase 5 inhibitor SB-505124 for glaucoma filtration surgery. *Pharm Dev Technol* 2013;18(4):957-962
- 56 Peng R, Qin G, Li X, *et al.* The PEG-PCL-PEG hydrogel as an implanted ophthalmic delivery system after glaucoma filtration surgery; a pilot study. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2014;3(1):3-8
- 57 Xi L, Wang T, Zhao F, *et al.* Evaluation of an injectable thermosensitive hydrogel as drug delivery implant for ocular glaucoma surgery. *PLoS One* 2014;9(6):e100632
- 58 Mearza AA, Aslanides IM. Uses and complications of mitomycin C in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(1):27-32
- 59 Shao T, Li X, Ge J. Target drug delivery system as a new scarring modulation after glaucoma filtration surgery. *Diagn Pathol* 2011;6:64