

# 青光眼的药物治疗概况

杨燕清, 李 燕

作者单位: (650032) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 杨燕清, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李燕, 德国明斯特大学博士, 教授, 主任医师, 眼科主任, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. liyanr@hotmail.com

收稿日期: 2015-01-27 修回日期: 2015-04-22

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.16

引用: 杨燕清, 李燕. 青光眼的药物治疗概况. 国际眼科杂志 2015;15(5):807-809

## Profiles of glaucoma medication

Yan-Qing Yang, Yan Li

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Yan Li. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China. liyanr@hotmail.com

Received:2015-01-27 Accepted:2015-04-22

## Abstract

• As a globally recognized irreversible blindness disease, glaucoma can lead to pathological intraocular hypertension, loss of optic ganglion cells and axonal progressive, more and more deep optic cup, and the expanded visual field defect. Various researches show that excitatory amino acid toxicity, oxidative damage, apoptosis, intracellular  $Ca^{2+}$  overloading etc., pathogenic factors are all involved in the occurrence and development of glaucoma. Now, a variety of clinical drugs and operation treatment are applied to control the glaucoma progress. Further more, there are many new drugs and methods in the process of development. This is an article on the current anti-glaucoma drugs.

• **KEYWORDS:** glaucoma; optic nerve protection; drug; optic nerve; retina

**Citation:** Yang YQ, Li Y. Profiles of glaucoma medication. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(5):807-809

## 摘要

作为全球公认的不可逆致盲眼病,青光眼可出现病理性眼压升高,进行性视神经节细胞及轴突丢失,视杯进行性扩大加深及视野缺损扩大。多种研究认为,兴奋性氨基酸毒性、氧化损伤、细胞内  $Ca^{2+}$  超载、细胞凋亡等多种致病因素共同参与了青光眼的发生发展,目前临床上已有多种药物及手术治疗方案来控制青光眼进一步恶化,也有更多新药及方法正在开发过程中。本文就目前抗青光眼药物做一系统概述。

**关键词:** 青光眼; 视神经保护; 药物; 视神经; 视网膜

## 0 引言

作为不可逆致盲眼病,青光眼其主要特征是进行性的视网膜神经节细胞丢失、视盘进行性凹陷、视野损害,以及病理性眼压升高。临床发现在某些情况下,单纯降眼压治疗并不能阻止视野进行性损害。这就表明了青光眼的发生发展并不仅仅是单纯的眼压升高而造成的,在一些正常眼压患者中,患者同样患了青光眼。由此可见其他机制也参与了青光眼的发生与发展,因此除了降眼压药物,其它类型的药物也逐渐被加入到研究过程中来,如谷氨酸受体拮抗剂、抗氧化剂、一氧化氮合成酶抑制剂、神经营养类因子、中医中药类等。近些年来,基因靶向治疗也逐渐成为抗青光眼研究的热点之一。目前抗青光眼药物主要有如下几种。

### 1 视神经保护药物

**1.1 钙离子通道阻滞剂**  $Ca^{2+}$  超载为神经元缺血性损害的中心环节,青光眼视神经节细胞(RGC)凋亡的多种机制均与细胞内  $Ca^{2+}$  的改变有关<sup>[1]</sup>。钙离子通道阻滞剂通过与细胞膜上钙通道结合,减少钙离子内流,从而扩张血管,缓解痉挛,改善视神经的血供,此外还具有保护视神经,抑制成纤维细胞黏附和增生等作用<sup>[1]</sup>。如局部应用钙拮抗剂,张菁等<sup>[2]</sup>认为法舒地尔抑制血管平滑肌收缩,改善血液黏滞度,从而在一定程度上缓解了高眼压后引起的缺血缺氧状况,缓解了高眼压后机体向恶化方面的进展。马艳萍等<sup>[3]</sup>认为倍他洛尔除具有抑制房水生成,还兼具  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂的作用,使细胞  $Ca^{2+}$  内流减低,从而使  $Ca^{2+}$  依赖性的 nNOS 激活减少,进而使得一氧化氮生成减少,然后使得细胞内超氧阴离子生成减少,最终导致细胞氧化损伤减小,保护了视神经及视网膜功能。

**1.2 谷氨酸拮抗剂** 谷氨酸作为一种非必需酸性氨基酸,它在人体内可被自动合成,在中枢神经系统内具有神经递质的作用,属于一种兴奋型神经递质,同时也是视网膜的主要兴奋性递质,正常生理情况下不引起毒性,为机体生命活动所必须。但在眼压升高等病理状态下,视网膜缺血、缺氧,ATP 生成减少,谷氨酸转运体效能减低,导致谷氨酸大量聚集,使相应的谷氨酸受体大量开放,  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  等离子内流,从而对视网膜 RGC 产生毒性作用<sup>[4]</sup>。对于谷氨酸受体拮抗剂的应用,目前研究较多的有 MK-801, 如李琳玲等<sup>[5]</sup>认为, MK-801 使用后,可使大鼠视网膜内谷氨酸含量减低,从而使得视网膜氧化损伤减低,凋亡减少,具有视神经保护作用。王玲等<sup>[6]</sup>研究发现美金胺等非竞争性 NMDA 受体拮抗剂使用后可使大鼠 caspase-3 表达减低,证明美金胺具有抑制凋亡的作用。

**1.3 一氧化氮合酶抑制剂** 一氧化氮合酶广泛存在于神经系统,一氧化氮合酶是合成NO的主要限速物质,一氧化氮化学性质活泼,具有氧化性,可氧化体内多种物质,正常情况下,一氧化氮具有扩张局部血管,改善局部微循环的作用,同时也可对病原微生物入侵机体具有防御作用,但在病理状况下,一氧化氮对机体具有过氧化损伤作用<sup>[7]</sup>。为了防止一氧化氮的有害影响,我国广大学者研究了抑制一氧化氮生成的相关药物,徐颖等<sup>[8]</sup>研究发现,使用氨基胍后,兔眼的一氧化氮、iNOS量明显降低;马艳萍等<sup>[3]</sup>也认为氨基胍对诱导型一氧化氮合酶具有抑制作用,进而可抑制一氧化氮的生成。

**1.4 抗氧化剂** 青光眼发生发展过程中,氧自由基损伤在其中起到了重要作用,由此对抗氧化剂的研究由此派生而来,抗氧化剂包括过氧化氢酶、超氧化物酶等内源性酶系统及维生素C和维生素E等抗氧化的维生素<sup>[1]</sup>。近年来,研究发现多酚类物质同样具有很强的抗氧化作用,有些甚至强过维生素C的20倍,维生素E的50倍,由此研究多酚类物质对青光眼视神经保护作用同样成为了目前的一个研究热点,如原花青素、阿克甘等多酚类物质就具有很强的还原性。晏兴云等<sup>[9]</sup>认为原花青素可提高视网膜组织中超氧化物歧化酶活性,减低一氧化氮、谷氨酸等含量,减少细胞凋亡。

**1.5 热休克蛋白** 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是热刺激、缺血缺氧等刺激而产生的一组具有高度保守序列的蛋白质,可辅助蛋白质折叠成为具有功能活性的正确的空间结构,还可处理不具有功能的废弃蛋白质。

**1.6 神经营养因子** 神经营养因子是神经细胞赖以生存的营养物质,它可通过自分泌、旁分泌等多种形式而到达靶细胞或靶器官。近年来,研究较多的神经营养因子有脑源性神经营养因子(BDNF)、睫状神经营养因子(CNTF)等。王慧等<sup>[10]</sup>研究发现大鼠急性高血压后外源性BDNF干预延后了视网膜逆行性跨神经元突触改变时间。武劲圆等<sup>[11]</sup>研究发现CNTF能够下调在急性高血压状态下谷氨酸在RGCs中的表达,从而发挥抑制RGCs凋亡的作用。

**1.7 激素类药物** 近些年来人们发现激素类药物也与青光眼具有相关性,如性激素类药物等。由于绝大部分青光眼与眼压升高密切相关,人们认为与水盐调节有关的激素也对青光眼有一定程度的影响,如利尿排钠激素等<sup>[12]</sup>。

**2 中医中药类** 祖国医学博大精深,生物资源丰富多样,也有很多中药治疗青光眼的研究。

**2.1 藏红花** 现代医药认为藏红花具有清除自由基、改善局部微循环的作用。曹娟等<sup>[13]</sup>研究发现,在使用藏红花后超氧化物歧化酶明显升高,RGCs数目明显升高,表明藏红花可以从抗氧化方面明显提高RGC存活率,具有视神经保护作用。

**2.2 刺五加** 刺五加属于补气药,刺五加枝叶多刺,常年绿,嫩枝叶采摘可煮汤食用,具有良好的抗疲劳作用。研究认为,刺五加经使用后,可减少细胞谷氨酸含量,从而对抗由谷氨酸引起的一氧化氮含量升高,具有视神经保护作用。

**2.3 酸枣仁** 酸枣仁皂甙A是酸枣仁中的活性成分,林延等<sup>[14]</sup>研究认为,酸枣仁皂甙A可减轻急性高血压大鼠视网膜中缺氧诱导因子的表达,从而起到视神经保护作用。

**2.4 大蒜素** 黄佳等<sup>[15]</sup>以复方卡波姆建立高血压兔模型,发现用大蒜素滴眼的兔模型眼压较对照组具有明显的

下降趋势,表明大蒜素具有一定程度预防兔高眼压模型高眼压的发生,并能降低高眼压模型兔的眼压<sup>[15]</sup>。

**2.5 中药组方** 研究发现,多种复方中药制剂均对高血压下视网膜组织有保护作用。孙河等<sup>[16]</sup>研究发现中药通窍明目4号用药后可使兔P1波振幅期和潜伏期均有改善。李翔等<sup>[17]</sup>研究发现应用补肾活血中药有助于恢复慢性高血压大鼠视神经BDNF的表达。朱方晓等<sup>[18]</sup>研究发现,护眼明目散治疗的高血压大白兔光镜下病理改变明显较模型对照组、西药治疗组轻微,说明护眼明目散对实验性高血压大白兔具有视网膜保护作用。

**2.6 枸杞子的活性成份** 枸杞子的活性成份包括杞子多糖(LBP),赵瑛等<sup>[19]</sup>研究发现,枸杞多糖通过对高血压大鼠视网膜上调Bcl-2,降低Bax表达而发挥视神经保护作用。

### 3 丙泊酚

众所周知,丙泊酚属于一种麻醉药物,目前有些学者也用其来探索青光眼视神经保护,孙海燕等<sup>[20]</sup>认为丙泊酚能抑制视网膜小胶质细胞的活化,降低急性高血压大鼠视网膜组织中肿瘤坏死因子的含量,对大鼠急性高血压模型视网膜神经节细胞具有保护作用。

### 4 高压氧疗法

高血压下,视网膜历经缺血缺氧过程,易军晖等<sup>[21]</sup>认为,经过高压氧后鼠视网膜细胞中色素氧化酶和神经型元一氧化氮合成酶活性明显有所提高,具有视网膜保护功能。

### 5 基因治疗

目前,有些学者也尝试将目的基因(如生长相关蛋白等)以适当的载体(如腺病毒、柯斯质粒等)导入受体细胞内(如视网膜神经节细胞内),使相关基因能够表达,从而发挥相应作用,进行相应的基因治疗,如Rodger等<sup>[22]</sup>尝试将携带有表达gap-43, BDNF, CNTF等目的基因的腺病毒重组体导入到视网膜神经节细胞,观测RGC形态学的变化。

### 6 降眼压类

**6.1 前列腺素类** 包括拉坦前列素、贝美前列素、曲伏前列素等,以曲伏前列素为代表,降眼压机制是增加葡萄膜巩膜途径房水流出率,在夜晚同样能达到白天的降眼压效果<sup>[23]</sup>。众所周知,这类药物价格较昂贵,使用一段时间后会局部充血症状,但使用时间一般1d仅需一次,从根本上为患者减少了使用频率,可增加患者的使用依从性,但部分经济状况不佳的患者显然不能长期承受使用该类药物。

**6.2  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂** 此类药物降眼压机制是既减少房水的生成又增加葡萄膜巩膜通道的房水外流<sup>[23]</sup>,如酒石酸溴莫尼定的应用。

**6.3 碳酸酐酶抑制剂** 其可以抑制碳酸酐酶活性,从而减少房水的产生,降低眼内压<sup>[23]</sup>,如布林佐胺、醋甲唑胺等,磺胺过敏的患者不能使用此类药物。

**6.4 高渗剂** 包括20%甘露醇,用于静脉快速滴注,可在短期内升高血浆渗透压,使玻璃体中的水分快速进入血液,从而减少眼内容量,迅速降低眼压<sup>[23]</sup>。尽管高渗剂的使用可迅速减低眼压,但对于顽固性高血压的患者不可能长期静脉使用高渗剂,容易引起患者其它系统的疾病,且高渗剂的减压效果维持短暂,不适合患者长期居家使用。

**6.5 肾上腺素能受体阻滞剂** 如噻吗洛尔滴眼液、倍他洛

尔滴眼液,噻吗洛尔类药物由于选择性不够特异,心动过缓、支气管哮喘的患者应禁用。

**6.6 联合用药** 指多种降眼压药物的联合使用<sup>[23]</sup>,可达到多重降眼压的效果,但多种药物的混合使用给患者带来生活方式的改变,尤为影响患者的生活质量,长期每天坚持应用多种药物可大大减低患者的依从性。且目前各种眼药制剂部分含有防腐剂成份,当作用于患者眼表时,长期应用可导致患者眼部不适、干涩、畏光、流泪等,尤其多种制剂混合使用时,当多种药物联合使用也不能控制患者的眼压时,可考虑对患者进行手术治疗。

**6.7 药物缓释系统** 为了使抗青光眼药物在结膜囊停留时间及眼内作用时间延长,广大学者研究了多种抗青光眼药物的缓释作用制剂,如缓释型滴眼液、凝胶型制剂、胶体系统、膜控释药系统、眼植入剂、透巩膜释药系统等<sup>[24]</sup>。

综上所述,目前正在用于研究及治疗的青光眼药物主要有如下几类:钙拮抗剂类、谷氨酸拮抗剂类、抑制氧自由基类、神经营养因子类、激素类、降眼压类、传统中医中药类、高压氧仓治疗,以及探索性的基因治疗等。尽管青光眼目前仍然不能做到完全更治,但青光眼治疗及研究药物已多样化,有的处于研究阶段,有的已应用于临床,期待更多的研究能给广大患者带来福音。

#### 参考文献

- 1 胡瑛,庄曾渊,张丽霞,等. 青光眼视神经保护的研究进展. 中国医药导报 2011;8(29):8-10
- 2 张菁,胡义珍. 法舒地尔对大鼠急性高血压视网膜神经节细胞的保护作用及其机制. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2011;13(3):191-197
- 3 马艳萍,朱承华,杭荟,等. 倍他洛尔与氨基胍对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的保护作用. 国际眼科杂志 2008;8(2):284-287
- 4 董丽娟,王大博. 急性高血压对视网膜谷氨酸转运体 GLAST 表达影响. 青岛大学医学院学报 2012;48(2):151-153
- 5 李琳玲,冯敏. MK-801 对大鼠慢性高血压视网膜神经节细胞的保护作用. 国际眼科杂志 2012;12(5):823-825
- 6 王玲,李静敏. 美金胺对急性高血压大鼠视网膜神经节细胞保护作用的实验研究. 中国眼耳鼻喉科杂志 2008;8(4):223-225
- 7 归东梅,杨飏,李迅,等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合成酶及环氧合酶-2 在慢性高血压大鼠视网膜中的表达. 眼科研究 2010;

28(9):805-808

- 8 徐颖,刘太平,王林洪,等. 氨基胍对兔缺血-再灌注损伤后视网膜形态学及一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响. 中华实验眼科杂志 2012;30(9):795-799
- 9 晏兴云,刘苏,梁文波,等. 原花青素对大鼠急性高血压后视网膜作用的实验研究. 中华眼底病杂志 2009;25(2):138-140
- 10 王慧,罗佳,周利红,等. 脑源性神经营养因子对急性高血压大鼠视网膜突触囊泡素表达的影响. 解剖学杂志 2012;35(4):473-475,488
- 11 武劲圆,孙丰源,唐东润,等. 睫状神经营养因子对大鼠急性高血压视网膜神经节细胞的保护作用. 中华实验眼科杂志 2012;30(5):433-436
- 12 彭玉豪,李和平,彭群,等. 利尿排钠激素对眼内压的药理作用. 中国新药与临床杂志 2005;24(4):322-326
- 13 曹娟,吕伯昌. 藏红花提取液对慢性高血压兔视网膜的影响. 中国医药导报 2014;11(25):4-7
- 14 林延,王玮,林志雄,等. 酸枣仁皂甙 A 对急性高血压大鼠视网膜缺氧诱导因子表达的影响. 解剖学杂志 2013;36(1):65-69
- 15 黄佳,潘丽,鲁锐,等. 大蒜素对高血压模型兔降眼压作用的研究. 长江大学学报(自科版)2013;10(15):5-8
- 16 孙河,董霏雪. 中药通窍明目 IV 号对实验性青光眼视觉诱发电位的影响. 中国中医眼科杂志 2012;22(3):155-158
- 17 李翔,李娟,张静,等. 补肾活血中药对大鼠慢性高血压模型视神经 BDNF 改变的影响. 中医眼耳鼻喉杂志 2013;3(2):89-92
- 18 朱方晓,肖家翔. 护眼明目散对高血压下视网膜组织的形态学观察. 中国医药指南 2012;10(34):117-118
- 19 赵瑛,刘立夏,黄燕,等. 枸杞多糖对高血压大鼠视网膜神经节细胞的影响. 中医眼耳鼻喉杂志 2012;2(1):24-26
- 20 孙海燕,路红,赵平,等. 丙泊酚对急性高血压大鼠视神经保护作用研究. 中国实用眼科杂志 2014;32(3):379-382
- 21 易军晖,彭争荣,刘求理,等. 高压氧对实验性高血压鼠视网膜细胞色素氧化酶和一氧化氮合酶的影响. 中国临床康复 2006;10(46):114-116
- 22 Rodger J, Drummond ES, Hellström M, et al. Long-term gene therapy causes transgene-specific changes in the morphology of regenerating retinal ganglion cells. *PLoS One* 2012;7(2):e31061
- 23 王颖,王春华. 青光眼的药物治疗研究进展. 医药前沿 2011;1(21):8-9
- 24 徐岩,吕柳. 抗青光眼药物缓释的研究进展. 中华眼科杂志 2014;50(12):946-951