

前列腺素衍生物类药物降眼压的作用机制

宋伟, 余其智, 杜诚

作者单位: (314000) 中国浙江省嘉兴市, 浙江中医药大学附属嘉兴中医院眼科

作者简介: 宋伟, 毕业于北京大学和香港科技大学, 眼科学博士, 生物医学哲学博士, 眼科医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 杜诚, 毕业于浙江中医药大学, 主任中医师, 浙江中医药大学兼职教授, 研究方向: 青光眼、白内障、角膜病、泪道疾病。

zjxducheng@163.com

收稿日期: 2016-12-06 修回日期: 2017-03-29

Physiological mechanisms of prostaglandin analogues on lowering intraocular pressure

Wei Song, Qi-Zhi Yu, Cheng Du

Department of Ophthalmology, Jiaying Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Cheng Du. Department of Ophthalmology, Jiaying Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. zjxducheng@163.com

Received: 2016-12-06 Accepted: 2017-03-29

Abstract

• Pathological elevation of intraocular pressure (IOP) is the most prevalent risk factor in the development and progress of glaucoma. Up to date, all treatments for glaucoma are aimed to lower IOP through surgeries and drugs. Prostaglandin analogues are the first-line IOP-lowering drugs for glaucoma due to their ability to reduce IOP. Enough evidences have suggested that they increase aqueous humor outflow through uveoscleral pathway. More recently, people found that bimatoprost was able to increase aqueous humor outflow through trabecular meshwork-Schlemm's canal pathway. Nowadays, a large number of studies are performed to study the mechanism of prostaglandin analogues on lowering intraocular pressure.

• **KEYWORDS:** glaucoma; prostaglandin analogue; trabecular meshwork - Schlemm's canal pathway; uveoscleral pathway

Citation: Song W, Yu QZ, Du C. Physiological mechanisms of prostaglandin analogues on lowering intraocular pressure. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):884-887

摘要

病理性眼压升高是青光眼主要的危险因素, 目前针对青光眼的手术及药物治疗都旨在降低眼压。前列腺素衍生物

因具有降眼压作用而成为治疗青光眼的首选药物。现有的研究表明, 前列腺素衍生物类药物主要是通过增加房水从葡萄膜巩膜通道外流来降低眼压的, 最新的研究发现贝美前列腺素还可以通过增加房水从小梁网通道外流来降低眼压。目前关于前列腺素衍生物类药物降眼压作用机制仍然在不断地了解、观察、研究中。

关键词: 青光眼; 前列腺素衍生物; 小梁网-Schlemm 式管通道; 葡萄膜巩膜通道

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.20

引用: 宋伟, 余其智, 杜诚. 前列腺素衍生物类药物降眼压的作用机制. 国际眼科杂志 2017;17(5):884-887

0 引言

青光眼 (glaucoma) 是一种由青光眼性视神经病变引起视野缺损直至失明的眼病, 现已成为全球第二大致盲性眼病。青光眼性视神经病变 (glaucomatous neuropathy) 主要由视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的凋亡 (apoptosis) 引起, 特征性地表现为视乳头凹陷扩大, 杯/盘比增大, 并常伴有盘沿组织丢失、视乳头出血等变化, 因此属于神经退行性疾病 (neurodegenerative disease)。青光眼的发病存在多种危险因素, 如年龄、种族、家族遗传特征、糖尿病等, 但是目前的研究认为病理性眼压 (intraocular pressure, IOP) 升高是视神经损伤的主要危险因素, 因此临床实践中广泛应用的针对青光眼的药物及手术治疗主要旨在降低眼压, 防止其对视神经造成进一步的损伤, 延缓病程的发展。

正常情况下维持眼压稳定主要是通过睫状突无色素上皮细胞产生房水和房水经前房角外流之间的平衡来实现的。在人眼中, 有 60% ~ 80% 房水经由前房角的小梁网-Schlemm 式管通道流出眼外, 另有约 15% 房水经由葡萄膜巩膜通道 (uveoscleral pathway) 流出眼外。当发生青光眼时, 传统的小梁网-Schlemm 式管流出通道阻力增加, 导致房水外流受限, 引起眼压病理性升高和青光眼性视神经病变^[1]。

前列腺素 (prostaglandin, PG) 广泛存在于人体中, 通过作用于特定的前列腺素受体收缩或舒张平滑肌^[2], 并且其本身作为一种炎症因子, 也可以调节机体的免疫功能^[3]。目前在临床实践中, 前列腺素及其衍生物已经成为治疗青光眼, 尤其是治疗原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 的一线用药。其具有降眼压作用时间长, 眼压控制稳定等优点, 患者每日只需滴用一次, 依从性较好, 且药物本身对眼表的副作用小^[4]。本文旨在就前列腺素衍生物类降眼压药物的发现、发展及其在眼部发挥降眼压作用的生物学机制制作一个综述。

1 前列腺素及其衍生物在眼部降眼压作用的发现

1970 年代之前, 研究结果一直提示前列腺素在眼部

的作用是升高眼压,直到 1977 年由 Carl Camras、Laszlo Bito 和 Kenneth Eakins 三人共同署名的论文在《Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)》上发表,前列腺素在眼部的作用才出现了戏剧性的逆转。三人在清醒的兔子眼部滴用前列腺素(前列腺素 $F_{2\alpha}$ 和前列腺素 $E_{2\alpha}$, 25 ~ 200 μ g/眼)后,兔子的眼压在出现短暂的上升期以后可以下降达 7mmHg 且持续 15 ~ 20h,如果往玻璃体内局部注射前列腺素,兔子的眼压同样出现下降^[5]。随后的 1981 年, Camras 等^[6]再次报道了在灵长类动物泉猴(owl monkey)中也证实了前列腺素的降眼压作用,当他们给正常泉猴的眼表滴用 1.0mg 前列腺素 $F_{2\alpha}$ 18 ~ 24h 后,泉猴的眼压下降了约 5mmHg 且持续时间长达 72h;在给青光眼泉猴模型的眼表滴用 1.0mg 的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 后,泉猴的眼压可以在 4h 内下降约 25mmHg,且作用持续长达 6d 时间。

上述两组实验结果充分证实了前列腺素在眼部的降眼压作用,这两项开创性的研究成果直接导致了 1996 年首个商品化的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 异构衍生物拉坦前列腺素(latanoprost)由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,成为治疗青光眼的降眼压药物。到 2001 年,两种前列腺素衍生物类药物即贝美前列腺素(bimatoprost)和曲伏前列腺素(travoprost)先后被 FDA 获准上市,另一种他氟前列腺素(tafluprost)于 2012 年获准上市,其中贝美前列腺素属于前列腺酰胺类物质(图 1)。

2 前列腺素衍生物类药物作用的特异性受体

在机体中,前列腺素及其衍生物主要通过作用于细胞膜上的特异性受体发挥生物学作用。目前已经认识的前列腺素受体共有 9 种:前列腺素 EP 受体 1-4 (PGE receptor 1-4, EP1-4)、前列腺素 D 受体 1-2 (PGD receptor 1-2, PGDR1-2)、前列腺素 IP 受体 (PGIP receptor)、前列腺素 FP 受体 (PGFP receptor) 和血栓素 A2 受体 (thromboxane A2 receptor, TP),前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物(包括拉坦前列腺素、曲伏前列腺素、他氟前列腺素)与 FP 受体、EP1 受体和 EP3 受体具有较强的亲和力,贝美前列腺素与 FP 受体具有较强的亲和力,与 DP 受体、EP1 受体、EP3 受体、EP4 受体和 TP 受体也具有一定的亲和力^[7]。

在眼球中,FP 受体存在于多种组织中,包括睫状体上皮细胞和睫状肌环形肌^[8]。前列腺素衍生物类药物(包括拉坦前列腺素、贝美前列腺素、曲伏前列腺素)在 FP 受体敲除的小鼠中失去了降眼压作用,说明该类药物的作用是通过作用于 FP 受体发挥降眼压作用的^[9]。进一步的研究提示,在人眼的睫状突无色素上皮细胞和小梁网细胞上,FP 受体对于前列腺素衍生物类药物发挥作用亦至关重要^[10]。另一组在小鼠中进行的体内实验发现,在 EP3 受体缺失的小鼠中拉坦前列腺素、贝美前列腺素和曲伏前列腺素丧失了其降眼压作用,而 EP1 受体和 EP2 受体的缺失并不影响上述三种药物起效^[11]。

综合上述研究结果,我们不难得出结论,在小鼠体内前列腺素 FP 受体和 EP3 受体对于前列腺素衍生物类药物发挥药效至关重要,而在人类及小鼠中前列腺素 FP 受体对于该类药物的降眼压作用至关重要。

3 前列腺素衍生物类药物通过增加房水从葡萄膜巩膜通道和小梁网-Schlemm 式管通道外流来降低眼压

前文已述及,眼压的稳定主要是通过睫状突无色素上

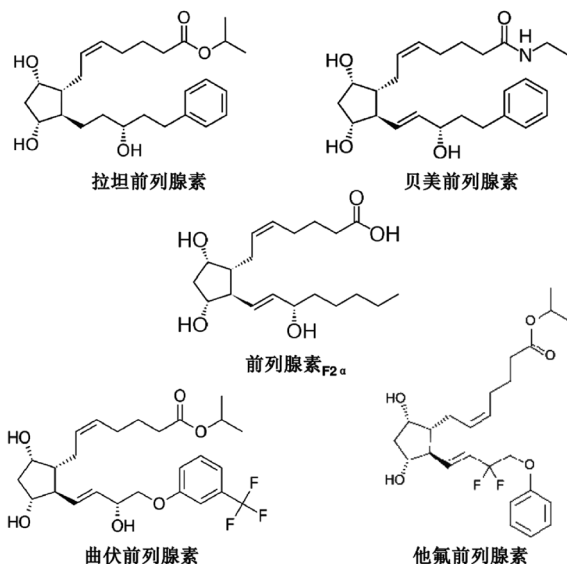


图 1 前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及四种商品化的前列腺素衍生物类药物的分子结构。

皮细胞产生房水和房水经前房角外流之间的平衡来实现的。已有多项研究表明前列腺素衍生物类药物不减少房水的产生^[12-13],相反地可以轻度增加房水的生成,而这种少量增加对于眼压的变化影响不大^[14]。目前已有的所有研究均认为该类药物的作用可以增加房水外流。在灵长类动物猴(rhesus monkey)和人类中进行的体外实验发现,前列腺素 $F_{2\alpha}$ 与睫状体上的 FP 受体结合,可以有效舒张睫状肌^[15],同时还可以调节睫状肌细胞周围基质的合成^[16-17],这些改变可能增加睫状肌组织对房水的吸收,有助于房水从睫状肌经脉络膜上腔流出眼外。在食蟹猴(cynomolgus monkey)中进行的体内实验同样发现,拉坦前列腺素或贝美前列腺素局部应用 8d 后,睫状肌纤维间隙增宽,睫状肌组织出现轻度水肿,推测上述改变可能由睫状肌吸收外排房水增加引起^[18]。综合上述在灵长类动物中进行的体外实验我们可以得出结论,前列腺素衍生物类药物结合睫状体上的相应受体,松弛睫状肌并增加睫状肌细胞周围间隙,增加睫状体对房水的吸收。

前列腺素衍生物类药物通过上文所述的作用机制来降低眼压的结论已经被广泛接受,但是近年来的研究提示该类药物同样具有增加房水从小梁网-Schlemm 式管通道外流的生物学作用。在体外培养的只有小梁网-Schlemm 式管外流通道的人眼前节组织中加入贝美前列腺素或者拉坦前列腺素后,研究人员检测到房水的外流增加^[19-20]。进一步的组织学分析发现,拉坦前列腺素处理过的人眼前节组织中 Schlemm 式管的内皮细胞丢失,内壁细胞与基底膜分离,管旁组织的细胞外基质丢失^[20],上述改变使得 Schlemm 式管的流出阻力降低,有助于房水外流。在灵长类动物食蟹猴中应用贝美前列腺素滴眼 1a 后发现,猴眼中 Schlemm 式管的内皮细胞丢失,管旁组织的细胞外基质丢失^[18],上述体内实验同样提示贝美前列腺素可以增加房水从小梁网-Schlemm 式管通道外流。最近一项在人类眼组织培养体系中进行的研究发现,小梁网上的前列腺素 EP2 受体和 EP4 受体的激活可以增加小梁网细胞的收缩力,同时激活 Schlemm 式管内壁上 EP2 受体和 EP4 受体,可以降低细胞的收缩力,上述两种生物学效应均有利于房水从小梁网-Schlemm 式管通道外流^[21]。综合

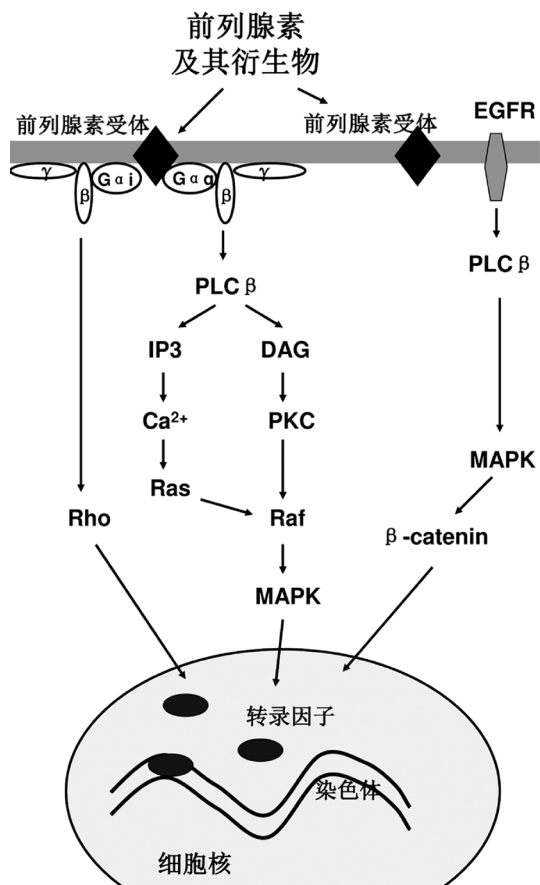


图2 前列腺素受体的下游信号转导通路。

上述体内和体外实验,我们可以得出结论:前列腺素及其衍生物结合小梁网上的相应受体,增加小梁网细胞的收缩力,同时增加 Schlemm 式管的内皮细胞和管旁组织的细胞外基质丢失,降低小梁网-Schlemm 式管外流通道的房水流出阻力,从而达到降低眼内压的生物学效应。

4 前列腺素衍生物降眼压作用的分子机制

前列腺素衍生物主要是通过改变目标组织的阻力和房水外流通道的细胞外基质来达到降低眼压的作用的,下面就其发挥作用的两种生物学机制分别作阐述。

在葡萄膜巩膜外流通道中,细胞外基质的更新主要是通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制物即金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)之间的作用平衡来实现的, MMPs 可以降解睫状肌的细胞外基质,降低房水外流的阻力。前列腺素衍生物拉坦前列素与人类睫状肌组织中的 FP 受体结合可以增加 MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的表达量^[22],同时保持 TIMPs 的表达量^[23], MMP-1 可以降解包括胶原蛋白 I、II 和 III 在内的间隙胶原, MMP-9 则可以降解胶原蛋白 IV 和 V, MMP-3 既能广泛降解纤维连接蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白和多种胶原蛋白,还可以调节 MMP-1 和 MMP-9 的生物学活性,上述 3 种 MMP 共同作用,有助于降低房水外流的阻力,促进房水外流^[24]。另外,前列腺素及其衍生物还作用于巩膜上的 FP 受体,增加 MMP-1、MMP-2 和 MMP-3 的表达量,进而降解胶原蛋白,降低房水外流的阻力,促进房水外流^[25]。在传统的小梁网-Schlemm 式管通道中,前列腺素及其衍生物同样可以调节 MMP 的表达。拉坦前列素处理过的人眼小梁网组织中的 MMP-1、MMP-3、MMP-17

和 MMP-24 的表达量显著增加,相应地 TIMP-2、TIMP-3 和 TIMP-4 的表达量也随之增加以平衡增加的 MMP 产生的生物学效应^[26], MMP 表达量的增加参与调节小梁网组织中细胞外基质的合成,有利于房水的外流,但是由于 TIMP 表达量随之升高,也提示了拉坦前列素对于增加房水从小梁网-Schlemm 式管通道外流的作用是有限的^[27]。

综上所述,在两种房水外流通道中,前列腺素衍生物类药物均可以通过改变 MMPs 和 TIMPs 的表达量改变组织内细胞外基质的构成,降低房水流出阻力,增加房水外流。

5 前列腺素受体的下游信号转导通路

前文已述及,前列腺素 FP 受体的激活对于前列腺素衍生物类药物在眼部发挥降眼压的生物学效应至关重要。被前列腺素及其衍生物激活的 FP 受体通过 Gα_q 蛋白激活下游的磷脂酶 Cβ(phospholipase Cβ, PLCβ),催化分解质膜磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)水解,生成三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)和甘油二酯(diacylglycerol, DAG), IP₃ 促进内质网储存的 Ca²⁺ 释放^[28], Ca²⁺ 进一步激活下游的 Ras-Raf-MAPK 信号传导通路,同时 DAG 通过激活下游的蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)进而激活 Raf,调节 MAPK 的活性, MAPK 进入细胞核调节转录因子及相应目标基因的表达,从而发挥其生物学效应。另外,前列腺素 F_{2α} 还通过 Gα_i 蛋白激活 Rho 信号通路,同样可以调节相关基因的表达(图 2)。已有研究发现小梁网细胞浆中 Ca²⁺ 浓度升高可以激活下游的钙离子相关钾通道,降低小梁网细胞容积以增加房水流出能力^[29]。除上述两种信号转导通路外,被激活的 FP 受体还通过激活表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR),启动下游的 PLCβ-MAPK-β-catenin 级联反应,被活化的 β-catenin 进入细胞核内作为转录因子调节基因的表达(图 2)^[30]。综上所述,前列腺素及其衍生物通过激活 FP 受体,启动胞内级联反应激活 MAPK、Rho 和 β-catenin 蛋白,以作为下一步调节相关基因表达的初始生物学效应。

通过前列腺素的作用可以引起一系列蛋白的表达改变,包括 EGR-1(early growth response-1)、CTGF(connective tissue growth factor)、HIF-1α(hypoxia-inducible factor-1α)、c-fos 和 Cyr61 等,这些蛋白参与调节组织内细胞外基质的合成和分解^[31-33]。另外,拉坦前列素长时间作用后还可以在人眼组织小梁网和睫状肌中引起 IGF1(insulin growth factor 1)和 fibroblast growth factor 等蛋白表达的改变^[34],其中 IGF1 蛋白可以调节 MMP 的活性,而 fibroblast growth factor 作为一种蛋白酶类物质可以降解细胞外基质,参与调节相应组织中细胞外基质的合成和分解过程。

6 总结及展望

前列腺素及其衍生物的降眼压作用的发现及其后续商品化药物的发展,大大推动了青光眼的非手术治疗手段的发展。研究表明,眼压每降低 1mmHg,青光眼性视神经病变的进展风险就相应地下降 10%^[35]。但是,部分患者只对其中某一种特定的前列腺素衍生物类药物有较好的反应性^[36],在眼部青光眼等高眼压状态下,适时适当给予不同种类的前列腺素衍生物类药物,可以起一定的治疗效应,但是临床中往往需要同其他降眼压药物联合使用方有效。通过了解该类降眼压的作用机制,有助于理解眼压在正常人群及青光眼患者中的调节机制。过去很长一

段时间,前列腺素及其衍生物降眼压的机制都被认为是通过增加房水从葡萄膜巩膜通道外流,但是近年来最新的研究成果提示了其在传统房水外流通道中的作用。关于前列腺素及其衍生物在眼部作用的生理学机制及分子机制仍然在不断地了解、观察、研究中,同时开发新的FP受体和EP受体激动剂作为新型的降眼压药物,将为青光眼患者提供更多的药物选择,得到更佳的降眼压效果,并减少药物产生的副作用。

参考文献

- 1 Stamer WD, Acott TS. Current understanding of conventional outflow dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(2):135-143
- 2 Colina-Chourio JA, Godoy-Godoy N, Avila-Hernandez RM. Role of prostaglandins in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:16-19
- 3 Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther* 2004;103(2):147-166
- 4 Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma* 2008;17(8):667-673
- 5 Camras CB, Bito LZ, Eakins KE. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(12):1125-1134
- 6 Camras CB, Bito LZ. Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*Aotus trivirgatus*) eyes by topically applied prostaglandin F2 alpha. *Curr Eye Res* 1981;1(4):205-209
- 7 Sharif NA, Kelly CR, Crider JY, et al. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19(6):501-515
- 8 Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nusing RM. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):1475-1487
- 9 Ota T, Aihara M, Narumiya S, et al. The effects of prostaglandin analogues on IOP in prostanoid FP-receptor-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4159-4163
- 10 Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2):715-721
- 11 Ota T, Aihara M, Saeki T, et al. The effects of prostaglandin analogues on prostanoid EP1, EP2, and EP3 receptor-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3395-3399
- 12 Linden C, Alm A. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging* 1999;14(5):387-398
- 13 Lim KS, Nau CB, O'Byrne MM, et al. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. *Ophthalmology* 2008;115(5):790-795
- 14 Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol* 2008;53:107-120
- 15 Poyer JF, Millar C, Kaufman PL. Prostaglandin F2 alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(12):2461-2465
- 16 Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, et al. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 1997;41:53-59
- 17 Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, et al. Prostaglandins alter extracellular matrix adjacent to human ciliary muscle cells *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(11):2214-2223
- 18 Lutjen-Drecoll E, Tamm E. Morphological study of the anterior

- segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F2 alpha. *Exp Eye Res* 1988;47(5):761-769
- 19 Wan Z, Woodward DF, Cornell CL, et al. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(9):4107-4115
- 20 Bahler CK, Howell KG, Hann CR, et al. Prostaglandins increase trabecular meshwork outflow facility in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol* 2008;145(1):114-119
- 21 Wang JW, Woodward DF, Stamer WD. Differential effects of prostaglandin E2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4782-4790
- 22 Weinreb RN, Lindsey JD. Metalloproteinase gene transcription in human ciliary muscle cells with latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(3):716-722
- 23 Oh DJ, Martin JL, Williams AJ, et al. Analysis of expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human ciliary body after latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):953-963
- 24 Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):562-573
- 25 Weinreb RN. Enhancement of scleral macromolecular permeability with prostaglandins. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:319-343
- 26 Oh DJ, Martin JL, Williams AJ, et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):3887-3895
- 27 Pang IH, Hellberg PE, Fleener DL, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3485-3493
- 28 Watanabe T, Nakao A, Emerling D, et al. Prostaglandin F2 alpha enhances tyrosine phosphorylation and DNA synthesis through phospholipase C-coupled receptor via Ca(2+)-dependent intracellular pathway in NIH-3T3 cells. *J Biol Chem* 1994;269(26):17619-17625
- 29 Dismuke WM, Ellis DZ. Activation of the BK(Ca) channel increases outflow facility and decreases trabecular meshwork cell volume. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(4):309-314
- 30 Baarsma HA, Konigshoff M, Gosens R. The WNT signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets. *Pharmacol Ther* 2013;138(1):66-83
- 31 Hutchinson AJ, Coons SC, Chou CL, et al. Induction of angiogenic immediate early genes by activation of FP prostanoid receptors in cultured human ciliary smooth muscle cells. *Curr Eye Res* 2010;35(5):408-418
- 32 Liang Y, Li C, Guzman VM, et al. Comparison of prostaglandin F2alpha, bimatoprost (prostamide), and butaprost (EP2 agonist) on Cyr61 and connective tissue growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2003;278(29):27267-27277
- 33 Lindsey JD, To HD, Weinreb RN. Induction of c-fos by prostaglandin F2 alpha in human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(1):242-250
- 34 Zhao X, Pearson KE, Stephan DA, et al. Effects of prostaglandin analogues on human ciliary muscle and trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):1945-1952
- 35 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701-713
- 36 Kammer JA, Katzman B, Ackerman SL, et al. Efficacy and tolerability of bimatoprost versus travoprost in patients previously on latanoprost: a 3-month, randomised, masked-evaluator, multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(1):74-79