

紫杉醇对视网膜 Müller 细胞的影响

席懿璇^{1,2*}, 叶亚婷^{1,2,3*}, 窦国睿³, 常天芳³, 牛亚丽^{1,3}, 周子义³, 储昭节²

引用: 席懿璇, 叶亚婷, 窦国睿, 等. 紫杉醇对视网膜 Müller 细胞的影响. 国际眼科杂志 2023;23(11):1775-1780

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81670863, 81970814); 陕西省重点研发计划项目 (No.2021SF-335); 西安市科技计划项目 (No.22YXYJ0053)

*: 席懿璇和叶亚婷对本文贡献一致。

作者单位:¹(710000) 中国陕西省西安市, 西北大学生命科学学院; ²(710002) 中国陕西省西安市, 西北大学附属第一医院 西安市第一医院; ³(710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学附属第一医院眼科

作者简介: 席懿璇, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病; 叶亚婷, 硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 储昭节, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. chuzhaojie2009@163.com; 窦国睿, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼内血管性疾病. fierywang@126.com

收稿日期: 2023-03-01 修回日期: 2023-10-09

摘要

目的: 探究抗肿瘤药物紫杉醇 (PTX) 对 Müller 细胞增殖、凋亡、细胞周期、细胞形态与相关蛋白表达的影响以研究其对视网膜的潜在毒性。

方法: 体外培养 Müller 细胞并分成两组: 对照组 (正常培养基)、加药物组 (PTX)。不同浓度 PTX (0.005、0.05、0.5、5mg/L) 处理视网膜 Müller 细胞 12、24、36、48、72h, CCK8 法检测不同浓度 PTX 刺激不同时间对 Müller 细胞增殖的影响; 流式细胞术检测不同浓度 PTX 对 Müller 细胞凋亡的影响及细胞周期的阻滞作用; 免疫荧光观察 Müller 细胞的形态变化; Western blot 及 qRT-PCR 检测 PTX 对 Müller 细胞凋亡相关蛋白表达以及水通道蛋白的影响。

结果: PTX 可以抑制体外培养的 Müller 细胞增殖能力, 药物浓度越高, 刺激时间越久, 细胞增殖能力越弱; 此外, PTX 还能促进 Müller 细胞的凋亡, 越高的药物浓度和更长的刺激时间会导致更高的细胞死亡率; 流式细胞检测细胞周期表明, PTX 将 Müller 细胞阻滞于 G2-M 期。而细胞形态也由形态清晰、细长纤维状的正常形态趋于圆形, 且细胞数量显著减少; 药物处理后的细胞炎症因子较对照组出现一过性的高表达, 但这种高表达可通过停止药物刺激缓解; 药物处理后的细胞中的 CA XIV 蛋白表达较对照组上调, VEGF 的表达较对照组下调 ($P < 0.05$); PTX 组中炎症因子的表达较对照组显著升高 ($P < 0.05$); 表明 PTX 会破坏视网膜屏障功能。

结论: PTX 抑制 Müller 细胞的增殖、促进 Müller 细胞的凋亡, 且细胞的增殖、凋亡与刺激时间和药物浓度相关; 此外, PTX 将 Müller 细胞周期阻滞于 G2-M 期, 并会改变细胞形态, 使细胞炎症因子出现短暂性的高表达, 对视网膜

屏障产生影响。揭示抗肿瘤药物 PTX 对视网膜具有潜在毒性。

关键词: 紫杉醇; Müller 细胞; 凋亡; 增殖

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.02

Effects of paclitaxel on Müller cells in retina

Yi-Xuan Xi^{1,2*}, Ya-Ting Ye^{1,2,3*}, Guo-Rui Dou³, Tian-Fang Chang³, Ya-Li Niu^{1,3}, Zi-Yi Zhou³, Zhao-Jie Chu²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81670863, 81970814); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No. 2021SF-335); Science and Technology Project of Xi'an (No.22YXYJ0053)

* Co-first authors; Yi-Xuan Xi and Ya-Ting Ye

¹The College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China; ²The First Affiliated Hospital of Northwest University; Xian No.1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; ³Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Jie Chu. The First Affiliated Hospital of Northwest University; Xian No.1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. chuzhaojie2009@163.com; Guo-Rui Dou. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. fierywang@126.com

Received: 2023-03-01 Accepted: 2023-10-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of antitumor drug paclitaxel (PTX) on the proliferation, apoptosis, cell cycle, cell morphology, and related protein expression of Müller cells, and to evaluate its potential toxicity to the retina.

• **METHODS:** Müller cells were cultured *in vitro* and divided into two groups: control group (normal medium) and PTX group. Retinal Müller cells were treated with different concentrations of PTX (0.005, 0.05, 0.5 and 5mg/L) for varying durations (12, 24, 36, 48 and 72h). The CCK8 method was used to assess the effects of different concentrations of PTX and treatment duration on the proliferation Müller cells. Flow cytometry was employed to investigate the impact of different concentrations of PTX on Müller cells apoptosis and cell cycle arrest. Immunofluorescence was used to observe

morphological changes in Müller cells. The effects of PTX on the expression of apoptosis-related proteins and aquaporins were analyzed by Western blot and qRT-PCR.

• **RESULTS:** PTX exhibits the ability to inhibit the proliferation of Müller cells when cultured *in vitro*. The efficacy of this inhibition was found to be dependent on both the concentration of the drug and the duration of the stimulation. Higher concentrations of the drug and longer stimulation times resulted in a weaker ability of the cells to proliferate. Additionally, PTX also induces apoptosis in Müller cells, with increased drug concentrations and longer stimulation times leading to higher apoptosis rates. Flow cytometry analysis demonstrates that PTX arrests Müller cells in the G2-M phase of the cell cycle. Moreover, there is a distinct change in cell morphology, with a shift from the typical appearance characterized by clear and slender fibrous structures to a rounder morphology, accompanied by a significant decrease in cell numbers. Further, our findings reveal that there is a transient increase in the expression of cytoinflammatory factors following drug treatment compared to the control group. However, discontinuation of drug stimulation can alleviate this heightened expression. In treated cells, the expression of the CA XIV protein is upregulated compared to the control group, while the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) is downregulated ($P < 0.05$). Additionally, the levels of inflammatory factors in the PTX group are significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), suggesting that PTX has the potential to disrupt the retinal barrier function.

• **CONCLUSION:** PTX affects the proliferation and apoptosis of Müller cells, with the effects dependent on stimulation duration and drug concentration. In addition, PTX blocks the Müller cell cycle at the G2-M phase and alters cell morphology, leading to a transient upregulation of inflammatory factors and affecting the integrity of the retinal barrier. These findings indicate the potential toxicity of the antitumor drug PTX to the retina.

• **KEYWORDS:** paclitaxel; Müller cells; apoptosis; proliferation

Citation: Xi YX, Ye YT, Dou GR, *et al.* Effects of paclitaxel on Müller cells in retina. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(11):1775-1780

0 引言

紫杉醇(Paclitaxel, PTX)是20世纪90年代从红豆杉中分离提纯出的四环二萜类天然抗肿瘤药物,具有聚合和稳定微管的作用,致使快速分裂的肿瘤细胞在有丝分裂阶段被牢牢固定,使癌细胞复制受阻而死亡^[1]。PTX对于食道癌、乳腺癌、卵巢癌和白血病等多种疾病具有一定的疗效,但随着临床的不断深入研究,发现PTX在肿瘤疾病的治疗过程中可导致一系列不良反应,骨髓抑制、神经毒性、消化道反应、过敏反应和肌肉疼痛、关节疼痛等均为常见不良反应^[2]。近年来关于PTX化疗导致的黄斑水肿病例偶有报道^[3-4],但并未对其具体发生机制进行阐述。而推测集中于PTX干扰Müller细胞所维持的视网膜神经感

觉渗透梯度,对Müller细胞具有潜在毒性^[5]。为明确PTX对Müller细胞的影响,本研究将体外培养的Müller细胞作为实验对象,观察PTX对Müller细胞增殖、细胞周期、形态及屏障功能的影响,为阐明PTX导致黄斑水肿的具体机制奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 鼠Müller原代细胞为自行提取。DMEM培养基(高糖)购于Gibco公司(美国)。PTX购于MedChemExpress(MCE)公司(美国)。流式细胞仪及配套试剂盒购自Invitrogen(美国)。Cell Counting Kit-8(CCK8)试剂盒购自武汉华美公司(美国)。IL-6(ab259341)、TNF- α (ab307164)、碳酸酐酶十四(CA XIV, ab184180)、MCP-1(ab308522)、VEGF(ab32152)、鬼笔环肽(ab176753)抗体购自Abcam公司(英国)。 β -actin(81115-1-RR)抗体及其二抗购自武汉三鹰公司。酶标仪(ELX800, Bio-Teck, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞的提取及分组 将新生第6~8d C57BL/6J小鼠腹腔麻醉后,摘取眼球浸泡在10% DMEM中2h左右。在37℃下消化45min(消化液:DMEM 0.5mL, 0.25%胰蛋白酶1mL, 胶原蛋白酶I 1mL)。消化完成后剥取视网膜并制成细胞悬液,500g离心5min,用10% DMEM重悬后通过100 μ m筛,密度按每6~9只眼接种在100mm培养皿中孵育。当细胞融合至70%左右,进行后续传代培养或后续实验。使用免疫荧光鉴定小鼠视网膜中提取的Müller细胞。免疫荧光结果显示Müller细胞特异性标记物AQP4和GS呈阳性(图1A)。将Müller细胞分为两组:对照组(正常培养)、PTX药物处理组,药物处理浓度依次为0.005、0.05、0.5、5mg/L。

1.2.2 CCK8法检测细胞增殖情况 100 μ L的Müller细胞以每毫升 7×10^4 个接种于96孔板中,将96孔板放置于37℃、5% CO₂细胞培养箱中进行培养,培养至细胞贴壁后,更换培养基培养12h,按照对照组、0.005、0.05、0.5、5mg/L药物浓度梯度分别培养12、24、36、48、72h,每个孔中加入CCK-8溶液10 μ L继续孵育3h;酶标仪测定450nm处吸光度(OD)值。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡情况 将对数生长期的Müller细胞以每毫升 7×10^4 个接种于96孔板中,将其放置37℃、5% CO₂细胞培养箱中培养,细胞贴壁后更换无血清培养基继续培养12h,按照对照组、0.005、0.05、0.5、5mg/L药物浓度梯度分别培养12、24、36、48、72h,0.1%胰蛋白酶消化Müller细胞,1000r/min离心5min;加入Annexin V-FITC,室温下避光孵育20min,加入碘化丙啶(PI)染色液混匀,冰浴避光孵育5min。使用流式细胞仪检测荧光染色后的细胞,并使用BD FACSuite软件进行分析,绿色荧光为Annexin V-FITC,红色荧光为PI。

1.2.4 流式细胞术检测细胞周期 细胞培养方法与1.2.3相同,细胞贴壁后更换无血清培养基培养12h,然后按照对照组、0.05mg/L药物浓度培养24h,0.1%胰蛋白酶消化,加入预冷70%乙醇并固定24h,固定后加入Triton X-100、RNA酶,37℃水浴30min,PI染色。流式细胞仪检测以标准程序进行测定,测定结果计数,对测定结果进行整理与分析。

1.2.5 免疫荧光观察细胞形态 将Müller细胞以每毫升

2×10^5 个的接种密度接种到细胞共聚焦培养皿中培养, 细胞培养至 70% 时更换培养基培养 12h, 将对照组、0.05mg/L PTX 的培养基以换液方式加入共聚焦培养皿中培养 24h; 4% PFA 室温固定 20~30min, 然后在 1% 牛血清白蛋白 (albumin from bovine serum, BSA) 和 0.5% Triton X-100 [磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 稀释] 的封闭溶液中封闭 30min。加入鬼笔环肽 (Phalloidin) 染料 (1:200), 并用上述封闭液稀释, 4℃ 湿盒中孵育 24h。PBS 洗涤共聚焦培养皿, 用含 4,6-二氨基-2-苯基吲哚 (4,6-diamino-2-phenyl indole, DAPI) 封片液进行染色密封, 在激光共聚焦显微镜下观察并拍照。

1.2.6 Western blot 检测蛋白表达水平 分别收集对照组、0.05mg/L PTX 处理 24h 后的细胞至 Ep 管, 加入适量的 RIPA 细胞裂解液和 PMSF 蛋白酶抑制剂 (100:1) 进行离心, 吸取上清为细胞总蛋白; 加入 30 μ g 蛋白进行电泳分离, 将蛋白转至 PVDF 膜上, 转膜时间根据蛋白自身分子量决定; 转膜后放置在 TBST 配制的 5% 脱脂牛奶中, 常温条件下封闭 2h; 将封闭完成的 PVDF 膜与 IL-6、TNF- α 、CA XIV、MCP-1、VEGF 抗体 (1:1000) 4℃ 下孵育 24h, 孵育后用 TBST 洗膜; 孵育完成的 PVDF 膜与同源二抗 (1:10000) 进行共同孵育, 常温条件下共同孵育 2h, 孵育后用 TBST 洗膜。在 PVDF 膜上淋洒适量 ECL 化学发光液, 在暗室中进行扫膜与成像。利用 Image J Program 扫描和测量条带的相对光密度 (内参 β -actin)。

1.2.7 qRT-PCR 检测 mRNA 表达水平 收集对照组、0.05mg/L PTX 处理 24h 后的细胞至 Ep 管 (经 DEPC 处理) 中, 加入适量的 Trizol 溶液使其完全裂解; 加入 1/5 总体积的氯仿, 充分混合并离心; 将上层水相移至新管并加入同体积的异丙醇溶液低温离心, 移除上清液后加入无水乙醇再次低温离心, 倒出上清液, 使 Ep 管干燥并加入 DEPC 水, 而后使用 TaKaRa 试剂盒进行 RNA 反转录, 反转录体系为 2 μ L 5 \times PrimeScript RT Master Mix、2.5 μ L Total RNA、5.5 μ L RNase Free dH₂O, 37℃ 下反应 15min。采用 TaKaRa PrimeScrip™ RT (Perfect Real Time) 试剂盒进行 qRT-PCR 实验, 采用 β -actin 为作为内参对照, qRT-PCR

体系为 10 μ L TB Green Premix Ex Taq II、0.8 μ L PCR Reverse Primer (10 μ mol/L)、0.8 μ L PCR Forward Primer (10 μ mol/L)、0.4 μ L ROX Reference Dye、6 μ L RNase Free ddH₂O 和 2 μ L cDNA。反应程序为 95℃ 变性 10s、60℃ 退火 20s、72℃ 延伸 20s。

统计学分析: 使用软件 GraphPad Prism v9.1.0.221. 进行统计学结果分析, 所有的数据均使用均数 \pm 标准差表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PTX 对细胞增殖的影响 CCK8 法检测细胞增殖结果显示, PTX 组在处理细胞后不同时间点细胞增殖率较对照组均下降 (图 1B)。低浓度 (0.005、0.05mg/L) PTX 处理细胞 12h 后细胞增殖未受到抑制, 细胞存活率为 93.1%, 高浓度 (5mg/L) PTX 刺激细胞 72h 后细胞存活率为 37.9%, 说明 PTX 抑制 Müller 细胞增殖, 且与时间和药物浓度呈依赖性。

2.2 PTX 对细胞凋亡的影响 流式细胞术检测细胞凋亡结果显示, PTX 组在刺激细胞后不同时间点细胞凋亡率较对照组均升高 (图 1C)。在 PTX 组不同处理条件中, 对照组、0.005、0.05、0.5mg/L PTX 刺激细胞 12h, 细胞凋亡率无明显差异。不同浓度 PTX 处理细胞 48h 时, 细胞凋亡率较对照组均升高 (图 1C)。PTX 组处理细胞 72h 时, 细胞坏死。在 PTX 不同处理条件中, 0.05mg/L PTX 处理 24h 细胞凋亡率最低, 因此在后续实验中选择该药物浓度和作用时间。

2.3 PTX 对细胞周期的影响 流式细胞仪检测细胞周期结果显示, 0.05mg/L PTX 药物处理细胞 24h 后, 细胞周期较对照组发生改变 (图 2), PTX 药物将细胞阻滞于 G2-M 期。

2.4 PTX 对细胞形态的影响 0.05mg/L PTX 药物处理细胞 24h 后, 细胞形态发生明显变化 (图 3)。正常细胞呈现细长纤维状, 细胞形态比较清晰、成簇或平行排列。而在 PTX 药物的刺激下, 细胞数量明显减少且细胞皱缩趋于圆形。

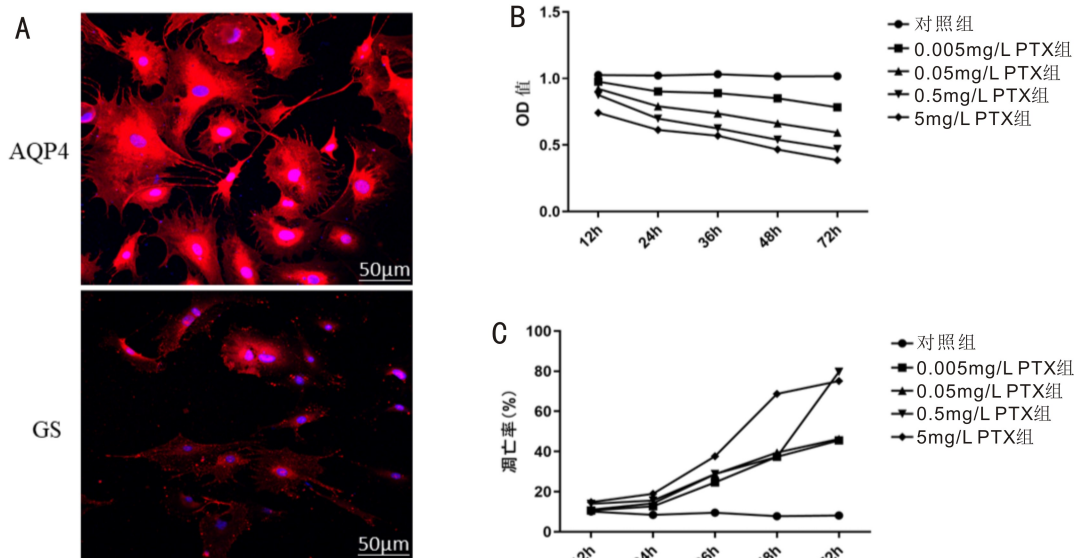


图 1 PTX 药物刺激后对 Müller 细胞增殖和凋亡的影响 A: Müller 细胞鉴定图; B: 各浓度细胞不同时间点增殖图; C: 各浓度细胞不同时间点凋亡图。

2.5 Western blot 和 qRT-PCR 检测相关因子表达结果

Western blot 实验结果表明,0.05mg/L PTX 处理细胞 24h 后与对照组相比 Bcl-2 表达降低;Bax 表达较对照组升高(图 4A、B,表 1),差异均有统计学意义($P<0.01$),CA XIV 较对照组表达升高,VEGF 较对照组表达降低(图 4C、D,表 1),差异均有统计学意义($P<0.05$)。

Western blot 与 qRT-PCR 实验结果表明,0.05mg/L

PTX 处理细胞 24h 后细胞炎症因子 IL-6、TNF- α 及趋化因子 MCP-1 蛋白相对表达较对照组均升高(图 5),差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。当 PTX 停止处理 24~72h 后,Western blot 结果显示炎症因子 IL-6、TNF- α 及细胞趋化因子 MCP-1 蛋白相对表达较 0.05mg/L PTX 药物组均降低(图 6),差异均有统计学意义($F_{TNF-\alpha}=3.712, F_{IL-6}=9.341, F_{MCP-1}=5.142$,均 $P<0.05$)。

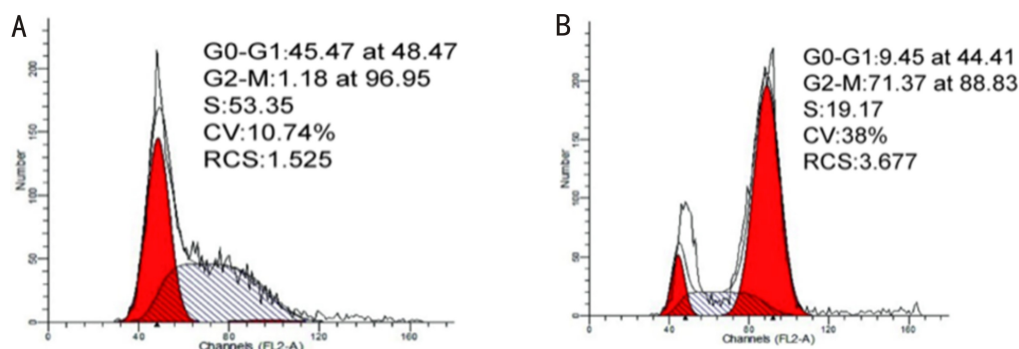


图 2 流式细胞仪检测细胞周期 A:对照组;B:0.05mg/L PTX 组。

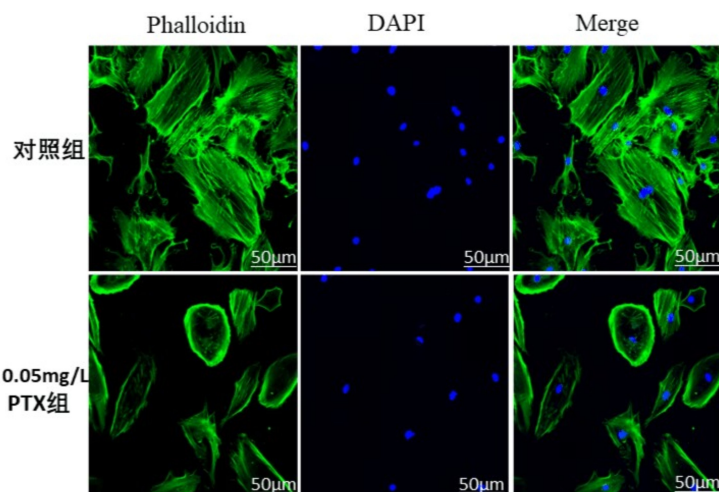


图 3 免疫荧光观察细胞形态。

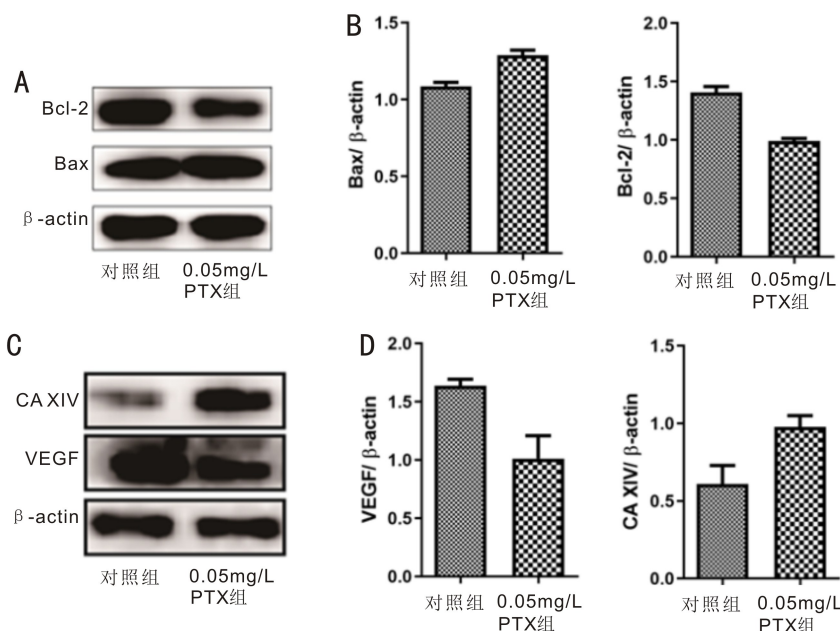
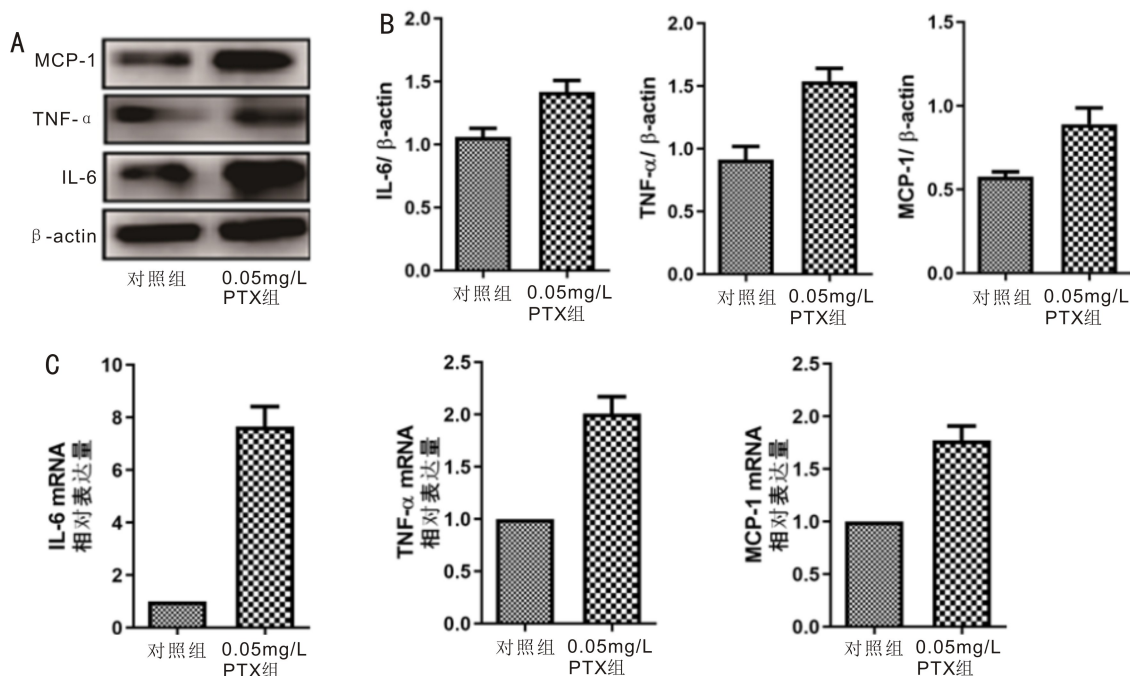
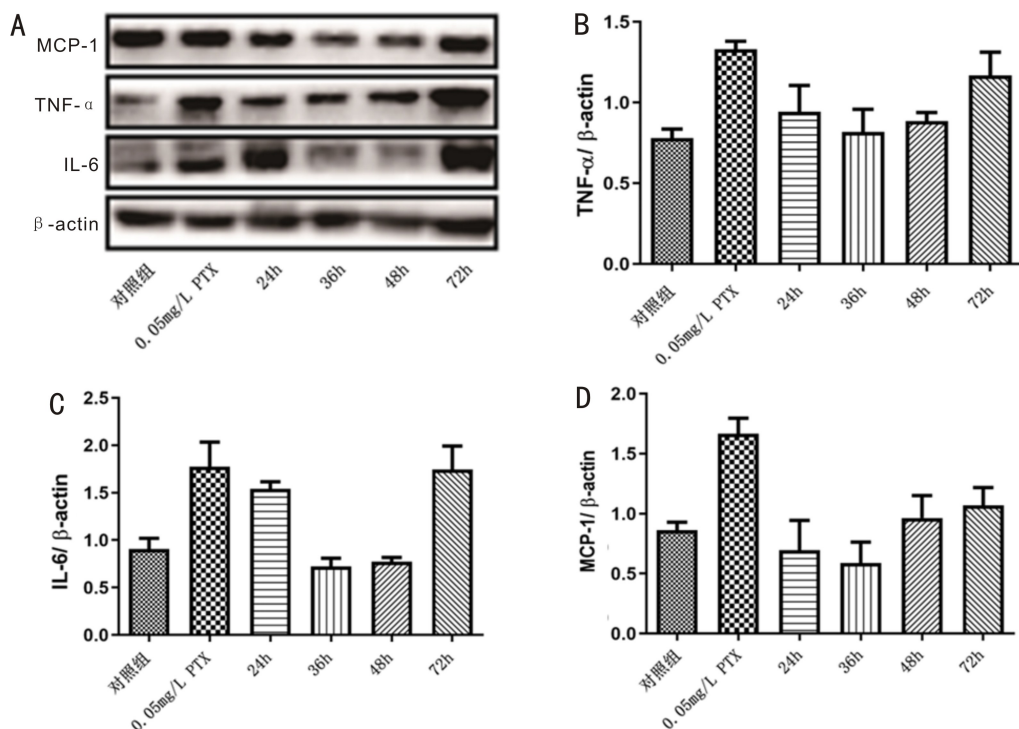


图 4 Western blot 检测 Bax、Bcl-2 及 VEGF、CA XIV 蛋白表达 A: Bax、Bcl-2 蛋白电泳图; B: Bax、Bcl-2 蛋白相对表达统计图。C: VEGF、CA XIV 蛋白电泳图 D: VEGF、CA XIV 蛋白相对表达统计图。

表 1 两组细胞间相关蛋白表达情况比较

 $\bar{x} \pm s$

分组	Bax	Bcl-2	VEGF	CA XIV	IL-6	TNF- α	MCP-1
对照组	1.085 \pm 0.042	1.407 \pm 0.054	1.637 \pm 0.055	0.637 \pm 0.065	1.047 \pm 0.063	0.912 \pm 0.092	0.641 \pm 0.031
0.05mg/L PTX 组	1.287 \pm 0.020	0.990 \pm 0.056	1.012 \pm 0.021	0.976 \pm 0.066	1.474 \pm 0.054	1.625 \pm 0.012	0.890 \pm 0.094
<i>t</i>	4.817	7.597	3.050	5.562	7.968	5.132	3.088
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

图 5 PTX 刺激 Müller 细胞后 MCP-1、TNF- α 、IL-6 蛋白表达水平与 mRNA 表达水平示意图 A:蛋白电泳图;B:IL-6、MCP-1、TNF- α 蛋白表达统计图;C:IL-6、MCP-1、TNF- α mRNA 相对表达统计图。图 6 PTX 停止刺激 Müller 细胞后各个时间段相关炎症因子蛋白电泳和表达水平示意图 A:蛋白电泳图;B:TNF- α 蛋白表达统计图;C:IL-6 蛋白表达统计图;D: MCP-1 蛋白表达统计图。

3 讨论

紫杉醇是在紫杉中提取出的具有抗肿瘤作用的物质^[6],Wani 等^[7]明确了提取物关键成份的结构组成,紫杉

醇具有较强的疏水性,在体内释放后可在释放位置有效保留^[8],紫杉醇也具有抑制平滑肌细胞增殖的作用^[9-10]。紫杉醇的这些特性使得其在肿瘤方面的疗效显著,但临床应

用时也会引起较多不良反应,黄斑水肿是不良反应之一,可对视力造成威胁,发病率约在0.5%^[11]。

黄斑水肿是指血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏后液体在黄斑区视网膜内积聚^[12],机制可能是视网膜血管内皮细胞屏障或色素上皮细胞外屏障的功能缺陷而导致细胞外液外漏,在黄斑区外丛状层 Henle 纤维之间积存而形成黄斑水肿^[13]。而 Müller 细胞作为连接视网膜血管与神经元,维持水与 K⁺ 稳态的重要分子,当 Müller 细胞出现功能障碍时便会造成液体积聚造成黄斑水肿^[14]。PTX 导致黄斑水肿的机制并不明确,没有明确推荐的治疗方案。在 Álvarez-Fernández 等^[15] 研究中 90% 以上的病例的治疗方案是停止使用紫杉醇。也有其他的药物治疗手段如碳酸酐酶抑制剂^[16]、贝伐单抗^[17] 和地塞米松玻璃体植入物^[18] 等,但治疗效果欠佳。

黄斑水肿种类多样,常见的黄斑水肿如糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(retinal vein occlusion-macular edema, RVO-ME),但紫杉烷类药物即 PTX 所致黄斑水肿临床特点与上述常见黄斑水肿不同,具有黄斑囊样水肿(CME)特征;光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查结果显示黄斑中心凹厚度增加,黄斑囊样改变,但荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查结果显示无荧光渗漏或渗漏极小^[19-20]。PTX 引起黄斑水肿的具体机制并不明确,目前已经提出了几种假说:(1) Kanakis 等^[21] 提出的 PTX 导致的黄斑水肿的潜在原因可能是发生在中层和深层神经丛水平的水通道蛋白被影响,水通道蛋白在细胞中取决于微管的功能,而微管的功能会因为 PTX 的作用而改变,最终由于这种水运输的途径被阻塞而出现水肿;(2) 有学者认为眼底血管造影中的无渗漏或极少渗漏,可能是由于 PTX 对视网膜血管内皮损伤较轻,导致的黄斑水肿可能是 PTX 对 Müller 细胞的毒性作用^[5], Müller 细胞功能出现障碍造成黄斑部分液体积聚^[14]。黄斑水肿的发生机制到底是 PTX 影响微管功能从而影响水通道蛋白导致黄斑水肿,还是 PTX 对于 Müller 细胞的潜在毒性,亦或是二者均参与仍需进一步研究阐明。

而本实验结果表明,PTX 可以抑制体外培养的 Müller 细胞,且与时间和药物浓度呈依赖性。0.05mg/L PTX 处理细胞 24h,细胞增殖受到明显抑制,且促进了细胞凋亡。PTX 处理 Müller 细胞后,细胞周期被阻滞于 G2-M 期,细胞形态也由形态清晰、细长纤维状的正常形态趋于圆形,细胞数量显著减少。长时间使用药物 PTX 刺激 Müller 细胞后, Müller 细胞基本坏死,且短时间高浓度的药物处理 Müller 细胞使细胞凋亡加快。不同浓度 PTX 刺激细胞时的炎症因子如 IL-6、TNF- α 、MCP-1 的表达升高,但这种高表达可通过停止药物刺激缓解,提示 PTX 致使黄斑水肿的具体机制可能与细胞炎症关系不显著。目前我们的研究结果表明 PTX 对 Müller 细胞的潜在毒性导致 Müller 细胞功能出现障碍、视网膜屏障被破坏,造成黄斑部分液体积聚,引起了此类黄斑水肿的发生。

综上,紫杉烷类药物对视网膜存在潜在毒性,其通过抑制 Müller 细胞的增殖、促进其凋亡、阻滞细胞周期、改变细胞形态等造成视网膜屏障破坏,可能参与引发黄斑水肿,具体机制有待进一步研究。

参考文献

- 1 程安源. 卵巢癌患者应用紫杉醇化疗不良反应的观察及护理. 黑龙江医药 2013;5:966-968
- 2 Han G, Shi J, Mi L, et al. Clinical efficacy and safety of paclitaxelliposofrist-linechemotherapy in advanced gastric. *Future Oncol* 2019;15(14):1617-1627
- 3 Meyer KM, Klink T, Ugurel S, et al. Regression of paclitaxel-induced maculopathy with oral acetazolamide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(3):463-464
- 4 Ham DS, Lee JE, Kim HW, et al. A case of cystoid macular edema associated with Paclitaxel chemotherapy. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(5):388-390
- 5 Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):709-710
- 6 Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995;332(15):1004-1014
- 7 Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93(9):2325-2327
- 8 Sharma S, Kukreja N, Christopoulos C, et al. Drug-eluting balloon: new tool in the box. *Expert Rev Med Devices* 2010;7(3):381-388
- 9 Maisel WH. Unanswered questions—drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356(10):981-984
- 10 Mehili J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(24):2710-2716
- 11 Kaya M, Atas F, Gulsum Guc Z, et al. A cross-sectional optical coherence tomography study in patients on taxane-based therapy and a case report with the literature review. *Cutan Ocular Toxicol* 2020;39(3):287-293
- 12 Cunningham ET, Zierhut M. Uveitic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(7):987-990
- 13 徐姗姗, 宋智慧, 李光耀, 等. 局部注射曲安奈德用于治疗黄斑水肿有效性和安全性的系统评价. 临床药物治疗杂志 2022;20(10):23-29
- 14 Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye* 2006;25(4):397-424.
- 15 Álvarez-Fernández D, Cubillas-Martín M, Álvarez-Suárez ML, et al. Edema macular asociado a taxanos; presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch De La Sociedad Española De Oftalmol* 2020;95(10):485-495
- 16 Ruiz-Moreno JM, García-Zamora M, Ruiz-Medrano J. Retinal phototoxicity after macular hole surgery in a patient under paclitaxel. *BMC Ophthalmol* 2023;23(1):342
- 17 Yokoe T, Fukada I, Kobayashi K, et al. Cystoid macular edema during treatment with paclitaxel and bevacizumab in a patient with metastatic breast cancer: a case report and literature review. *Case Rep Oncol* 2017;10(2):605-612
- 18 Burgos-Blasco B, Hernandez-Ruiz S, Lopez-Guajardo L, et al. Dexamethasone intravitreal implant in cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;18:100653
- 19 Tapia Quijada HE, Quijada Fumero E, Mesa Lugo FI, et al. Nepafenac for cystoid macular oedema secondary to paclitaxel. *Arch De La Sociedad Española De Oftalmol* 2021;96(8):434-437
- 20 叶亚婷, 窦国睿, 常天芳, 等. 紫杉醇类药物眼部不良反应及其防治研究进展. 药物不良反应杂志 2021;23(6):312-316
- 21 Kanakis M, Georgalas I, Makatsoris T, et al. Taxane induced cystoid macular edema: case report and integrated pathogenic theory. *Curr Drug Saf* 2019;14(1):43-47