

# 青光眼滤过术后抗瘢痕药物研究进展

甘露<sup>1</sup>, 唐飞<sup>2</sup>, 唐莉<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院临床医学院 2010 级眼科;<sup>2</sup>(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科

作者简介:甘露,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:唐莉,女,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:青光眼. tangli-1a@163.com

收稿日期:2012-04-06 修回日期:2012-07-06

## Recent advances in anti-scarring agents for glaucoma filtration surgery

Lu Gan<sup>1</sup>, Fei Tang<sup>2</sup>, Li Tang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology in Grade 2010, West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Li Tang. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. tangli-1a@163.com

Received: 2012-04-06 Accepted: 2012-07-06

### Abstract

• Glaucoma is a common clinical blinding eye disease, currently surgery is the principal way, but the recurrence rate after surgery is still high, the main reason is fibroblasts in the operation area, which lead to scar formation blocking filtration road. To improve the success rate of surgery, a number of anti-cicatrical drugs are increasingly being applied in glaucoma filtration surgery in experimental and clinical studies, but these drugs also have certain complications and side effects. As medical technology advances, people are looking for some safer and more effective drug delivery methods and new drugs that inhibit scar formation.

• **KEYWORDS:** anti-cicatrical drugs; glaucoma; filtration surgery

**Citation:** Gan L, Tang F, Tang L. Recent advances in anti-scarring agents for glaucoma filtration surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(8):1511-1514

### 摘要

青光眼是临床常见致盲眼病,目前以手术治疗为主,但术后复发率较高,主要原因是术区成纤维细胞增生,致瘢痕形成阻塞滤过道。为提高手术成功率,一些抗瘢痕形成的药物被越来越多的应用于青光眼滤过手术的实验与临

床研究中,但这些药物也有一定的并发症及毒副作用。随着医疗技术的进步,人们正在寻找更为安全有效的给药方式和新的抑制瘢痕形成的药物。

**关键词:** 抗瘢痕药物;青光眼;滤过手术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.08.24

**引用:** 甘露,唐飞,唐莉. 青光眼滤过术后抗瘢痕药物研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(8):1511-1514

### 0 引言

青光眼是一种进行性且不可逆的主要致盲眼病,眼内压的增高是导致进行性视神经损伤的主要危险因素<sup>[1,2]</sup>。当眼部房水的正常引流通道受到阻碍,眼内压即增高<sup>[3]</sup>。目前青光眼滤过手术为其降低眼内压最常用也最有效的治疗手段<sup>[1,2]</sup>。青光眼滤过手术的目的,是制造一个将房水经由巩膜切口引流至结膜下间隙的通道。尽管此方法有快速、直接降低患者眼内压的作用,但滤过区域内的创伤愈合以及纤维增生反应可影响术后的长期降眼压效果<sup>[4,5]</sup>。类似于机体其它组织的修复,滤过手术后的伤口瘢痕化是一系列复杂的动态生物学反应过程,在这个动态级联过程的早期即术后 14d 内进行干预调控是建立良好的滤过通路、减少术后瘢痕化的关键<sup>[6]</sup>。目前已发现的具有抗瘢痕作用的药物分为:抗代谢药物、免疫抑制剂、生物制剂、抗凝血药物 4 类。本文就青光眼术后抗瘢痕药物研究进展进行综述。

#### 1 目前发现并开始用于临床的抗瘢痕药物

目前发现的抗瘢痕药物大致可分为:抗代谢药物、免疫抑制剂、生物制剂、抗凝血药物 4 类。其中较为成熟的,已在临床上广泛使用的为抗代谢药物。

**1.1 抗代谢药物** 此类药物在临床上最为常用的有 5-氟尿嘧啶(5-FU)和丝裂霉素 C(MMC)。

**1.1.1 5-氟尿嘧啶** 5-FU 为嘧啶拮抗剂,其抗纤维化作用是通过其在体内转变成 5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸,与脱氧胸苷酸合成酶形成共价结合,抑制胸苷酸合成,使细胞合成 DNA 障碍,从而抑制成纤维细胞的增殖,减少纤维瘢痕的形成<sup>[7]</sup>。5-FU 是临床上使用的较为成熟的药物,其术后抗瘢痕效果较显著。但应用 5-FU 可发生结膜和角膜上皮缺损,角膜水肿,前房不形成,脉络膜出血,结膜伤口、滤过泡或缝线处渗漏等并发症,对视力有一定的影响。

**1.1.2 MMC** MMC 是由头状链霉菌层分离出的一种抗肿瘤抗生素,具有烷化作用,能与 DNA 分子的双螺旋形成交联,破坏 DNA 的结构和功能,抑制增殖期细胞 DNA 的复制,对增殖各期中的细胞均有抑制和杀伤作用。术中 MMC 用药组滤过泡处结膜下组织细胞的数量减少,其

功能受到明显抑制,胶原形成减少,滤过道形成良好,MMC的作用强于5-FU,可提高免青光眼滤过手术的成功率<sup>[8]</sup>。术中应用MMC可减少手术失败的风险,防止瘢痕形成,降低眼压,但其并发症较多,主要有:(1)角膜上皮缺损;(2)附近的角膜浅层血管化;(3)切口瘻;(4)浅前房;(5)持续性低眼压;(6)脉络膜脱离;(7)眼内炎;(8)低眼压性黄斑病变,使视力严重受损<sup>[8-11]</sup>。

**1.2 免疫抑制剂** 环孢素A为其代表药物,该药物是一种强效的免疫抑制剂,其作用机制非常复杂,可通过以下机制发挥抗增殖、调节瘢痕化作用:(1)通过与细胞内受体(CPH)结合,通过靶物质与相应的转录基因控制蛋白作用。(2)通过抗炎、抑制各种细胞因子的产生,抑制成纤维细胞的活化。(3)通过抑制血管形成使血管产生痉挛造成局部缺血。(4)诱导成纤维细胞发生细胞凋亡。(5)抑制细胞分泌胶原<sup>[12]</sup>。CsA应用于抗青光眼中疗效良好,但术后也易出现浅前房、结膜瘻、持续性低眼压等并发症。

**1.3 生物制剂** 目前研究较多的有干扰素、透明质酸钠生物胶和壳聚糖。

**1.3.1 干扰素** 用于青光眼滤过手术是基于它能抑制成纤维细胞增殖、趋化,同时抑制胶原产生的原理,青光眼术后成纤维细胞增殖一般3~5d即可见到,至2wk时达高峰,故于此期间应用干扰素,能取得最佳成效。Chang等<sup>[13]</sup>通过外培养人Tenons成纤维细胞产生IFN- $\beta$ 与T淋巴细胞,通过IFN- $\beta$ 抑制T淋巴细胞凋亡,使T淋巴细胞能够介导细胞的凋亡,有助于抑制慢性炎症和瘢痕的过度发展,从而提高青光眼小梁切除术的成功率。并且它的作用缓和,不良反应小,引起的并发症少,在临床上有很大潜在的应用价值。

**1.3.2 透明质酸钠生物胶** 透明质酸钠是天然的结缔组织复合物,是比细胞大的大分子,无热原,无致炎性。在眼内不发生降解,也不发生新陈代谢,可能通过小梁网及结膜下的膜管系统,随血液循环到肝脏代谢,在眼和滤过泡内的存留时间为3~6d<sup>[14]</sup>。张志峰等<sup>[15]</sup>在43例45眼青光眼患者行小梁切除术中,前房及巩膜瓣下注入少量透明质酸钠,观察手术效果,并与此前未使用透明质酸钠的50眼进行比较。发现术中应用透明质酸钠能有效减少手术并发症,提高手术成功率。可能因为透明质酸钠可在前房和滤过泡内存留3~6d,阻止术后3~5d成纤维细胞和毛细血管生长高峰期的虹膜根切处的虹膜与小梁及巩膜的瓣与床之间接触粘连,减少瘢痕反应,从而形成功能滤过泡,提高了手术的成功率。透明质酸钠的黏性止血功能,可以压迫渗血的毛细血管,起到止血的作用,并且可将积血与其他组织隔开,使凝血易于清除。由于术中、术后前房内注入透明质酸钠,使眼压保持相对稳定,防止眼压波动引起前房出血的发生,但其远期疗效尚待观察。

**1.3.3 壳聚糖** 壳聚糖是甲壳素的脱乙酰衍生物,具有选择性抑制纤维细胞生长增殖的特性<sup>[16]</sup>,已被广泛用于预防外科术后组织粘连、抗瘢痕形成。同时明胶壳聚糖可吸收膜剂还是一种药物缓释的载体<sup>[17]</sup>,制成抗瘢痕化药物的缓释可吸收系统,可通过其缓释性延长药物的作

用时间,提高药物的生物利用度,减少常规用药方式下药物初始浓度高所带来的副作用,并为准确控制药物剂量和作用时间提供了可能。因此,明胶壳聚糖可吸收膜剂辅助用于青光眼滤过手术,可以起到生物支架及药物缓释系统载体的双重作用,对于防止手术后滤过泡瘢痕化,保证手术成功具有重要的作用,值得进一步研究及发展推广。

## 1.4 抗凝血药物

**1.4.1 组织型纤溶酶原激活剂** 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)是一种新型的溶栓酶,能高效特异地激活血栓中的纤溶酶原转变成纤溶酶。t-PA能激活纤溶酶,水解滤过口内的纤维蛋白,从而减少瘢痕形成,提高滤过手术的成功率。Georgiadis等<sup>[18]</sup>通过临床试验证实,低剂量t-PA在青光眼术后内眼注射2~12h后,前房纤维蛋白很快溶解,且无任何并发症。Tripathi等<sup>[19]</sup>发现t-PA能迅速降解前房中的纤维蛋白凝块,维持滤过道的通畅,对失败的青光眼滤过手术有重要的辅助作用。据报道t-PA眼内应用的副作用主要是前房出血。除见出血报道外余未见明显的近期和远期副作用,且对眼压控制和增加滤过泡滤过功能有较明显的作用。因而认为t-PA可能成为青光眼滤过术后防止瘢痕形成的安全有效的药物。

**1.4.2 尿激酶** 尿激酶系一种从尿中提取的制剂,其为纤维蛋白溶酶原激活剂,能激活血液中的纤溶酶原,使其转化为纤溶酶,可溶解纤维蛋白,破坏了术时充当炎症合成纤维细胞的支架,避免了术后纤维化的形成。Tripathi等<sup>[19]</sup>发现尿激酶对青光眼术后滤过泡的维持有一定的作用,能够溶解纤维蛋白,维持滤过道的通畅,但其具有一定的副作用。所以应用尿激酶可作为青光眼滤过术抗瘢痕形成的一种新方法,但其用法及副作用需进一步的研究。

**1.4.3 肝素** 肝素是一种聚合阴离子酸性粘多糖,可与血中的多种因子结合,从而抑制纤维蛋白支架形成和成纤维细胞增殖,减少术后伤口过度愈合。近年来研究发现,肝素除具有传统的抗凝作用外,对体外培养的细胞增殖有抑制作用,如对结膜成纤维细胞、人巩膜成纤维细胞、晶状体上皮细胞的增殖有抑制作用<sup>[20]</sup>,但临床中的应用仍需进一步研究。

## 2 尚处于实验研究阶段的抗瘢痕药物

**2.1 TGF- $\beta$ 抑制剂** 研究表明,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )在瘢痕形成过程中具有重要的作用,TGF- $\beta$ 被认为是伤口细胞外基质积聚、收缩和异常修复的关键性调控因素<sup>[21]</sup>,并在青光眼滤过泡瘢痕化中具有重要作用<sup>[22]</sup>,因此,抑制TGF- $\beta$ 因子的活性是抗瘢痕形成的途径之一。谢琳等<sup>[23]</sup>发现TGF- $\beta$ 抑制剂(Decorin)可使兔子滤过泡形态良好,维持较长时间低眼压,而且无毒副作用。廖海兰等<sup>[24]</sup>研究发现抗TGF- $\beta$ 抗体能阻断FB从G1进入S期,使细胞停滞在G1期,从而抑制细胞的增殖过程,因此认为Decorin可作为抑制滤过泡瘢痕形成的辅助药物之一,然而抗TGF- $\beta$ 抗体引起凋亡的作用机制尚需进一步研究。

**2.2 全反式维甲酸** 全反式维甲酸(retinoic acid, RA)属于维生素A类化合物,对多种组织细胞的分化、增殖和调

亡具有很强的调节作用,已用于多种肿瘤的化疗。因其具有抑制成纤维细胞的增殖、迁移以及减少胶原合成等多种功能,且高效低毒,受到眼科医师的关注。戴丽华<sup>[25]</sup>通过观察全反式维甲酸(ATRA)对体外培养的人Tenon囊成纤维细胞(HTCFs)增殖及凋亡的影响,研究结果证实,ATRA可有效抑制体外培养的HTCFs的增殖,但与MMC抑制细胞增殖的作用方式不同,MMC主要造成细胞坏死,而ATRA则主要诱导细胞凋亡,无明显细胞毒作用,有可能成为抑制青光眼术后瘢痕增殖的较理想的辅助用药。

**2.3 Avastin** Avastin是全长的人源化单克隆抗体,可与VEGF的所有异构体结合抑制新生血管的生成。近年研究发现,组织创伤愈合过程中会伴有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放增加,从而促进纤维瘢痕组织增生<sup>[26]</sup>。因此,吕娟等在小梁切除术后结膜下注射Avastin,通过拮抗VEGF的作用,抑制新生血管生成,减轻新生血管渗漏及胶原沉积;同时抑制VEGF对成纤维细胞的刺激作用,减弱成纤维细胞与炎症细胞间迁移、增殖的级联反应,进而抑制滤过泡的纤维化,促进功能性滤过泡的形成,提高手术成功率。研究显示,结膜下注射Avastin可有效帮助滤过术后滤过泡的形成与维持,缓解滤过泡的纤维增生,2mg Avastin的治疗效果与MMC等同,而且术后角膜缘炎症反应明显较轻,可能与Avastin减轻血管渗漏及抑制炎症级联反应有关。

**2.4 医用几丁糖** 几丁糖,亦称为甲壳素,是从甲壳类动物的外壳中提取的天然高分子化合物几丁质的衍生物之一,其复杂的空间结构中含有高活性的功能基团,表现出广泛的生物学活性,其中有抑制成纤维细胞的增殖作用<sup>[27]</sup>,作为一种生物制剂有抑制成纤维细胞生长和胶原合成的特性,无明显毒副作用<sup>[28]</sup>。张月玲等<sup>[28]</sup>研究发现医用几丁糖在青光眼滤过手术中有抑制纤维增殖的作用,应用后滤过道通畅、眼压降低。

**2.5 黏弹剂** 黏弹剂为高分子量粘多糖,具有高黏性、高弹性和假可塑性,具有保护角膜内皮,充填前房,润滑、推压和促进伤口愈合及压迫止血等作用。陈静等<sup>[29]</sup>研究发现黏弹剂在抗青光眼手术中是一种安全的前房促进剂。其优点有:(1)作为“黏液栓”,有利于前房形成。(2)防止血液经巩膜切口流入前房,且有一定的压迫止血作用。(3)“黏液栓”的存在延缓了机化过程,有利于滤过泡的形成与通畅。其应用于小梁切除术中,不仅能够有效防止术后前房变浅、消失,以及脉络膜剥离,从而避免浅前房造成的严重后果,提高手术的安全性。而且可以有效防止术后滤过泡瘢痕形成,维持功能性滤过泡,达到控制眼压的目的,提高手术的成功率。

**2.6 C3蛋白** Rho激酶是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,它被RhoA激活后,通过使肌球蛋白轻链磷酸酶磷酸化而使该酶失活,进一步导致肌球蛋白磷酸化,达到促进II型肌球蛋白活性的目的。这样的活动有助于肌动蛋白-肌球蛋白微丝的集合,而肌动蛋白-肌球蛋白微丝在多种类型的细胞的RhoA激酶相关的动力变化中产生抗张力,在细胞收缩中起到重要作用<sup>[30]</sup>。因此,通过抑制或干扰Tenon氏筋膜成纤维细胞中Rho蛋白的功能,可改

变细胞应力纤维和细胞连接,改变或“重建”Tenon氏筋膜构型,抑制成纤维细胞的增殖,防止结膜下组织纤维化,从而抑制滤过术后瘢痕的形成。已有研究证实了Rho激酶在人类Tenon氏筋膜成纤维细胞的创伤愈合活动中的作用,并提示Rho激酶抑制剂可能是一种潜在的抗青光眼滤过术后滤过区瘢痕形成的安全、特异有效的方法<sup>[31]</sup>。因此,通过外酶C3转移酶抑制RhoGTP激活能导致创伤组织中成纤维细胞的应力纤维和粘着斑降解,影响细胞间,细胞与基质间的连接形成,可望最终抑制瘢痕化。

**2.7 维生素E族药物** 自1991年人们相继发现维生素E族( $\alpha$ -醋酸维生素E、琥珀酸维生素E)对平滑肌细胞、成纤维细胞、视网膜神经上皮细胞等多种细胞增殖有抑制作用。Goldblum等<sup>[32]</sup>发现维生素E抑制成纤维细胞在体外的生长,青光眼滤过手术后每日补充300mg维生素E组较安慰剂组眼压有显著下降,滤过泡维持弥散时间长,可见维生素E对青光眼滤过道瘢痕的形成有明显的抑制作用。另外张彦等<sup>[33]</sup>的研究证明ATA可减少滤过道瘢痕形成,保持滤过口的通畅,提高手术成功率。ATA具有减少免青光眼滤过术后滤过道中瘢痕形成的作用,可延长功能性滤过泡存在的时间。

**2.8 基质金属蛋白酶抑制剂** 基质金属蛋白酶抑制剂(GM6001)具有抗细胞增殖的作用,而且有研究表明<sup>[34]</sup>,GM6001因其毒性小,便于吸收等特点将极有可能成为新一代滤过术后抗瘢痕形成的辅助药物。申颖等<sup>[35]</sup>的研究显示GM6001无明显毒副作用,安全可靠,能抑制成纤维细胞的增殖、趋化,同时抑制胶原的产生,较好的形成功能性滤过泡,控制眼压,在抑制青光眼术后滤过泡瘢痕化方面,具有潜在的应用价值,进一步研究其在眼局部应用的剂量、给药时间及次数等药代动力学具有临床实际意义。

### 3 展望

目前,诸如糖皮质激素和抗代谢药物等许多药物已经被投入临床使用,以增加青光眼滤过手术的成功率<sup>[9]</sup>。然而,许多抗代谢药物,例如5-氟尿嘧啶和丝裂霉素C(Mitomycin C, MMC),是通过诱导细胞的死亡或凋亡来发挥功效<sup>[10]</sup>。而这些药物向邻近眼部组织的扩散,可能引起除靶细胞以外的正常细胞的不可逆性损伤,甚至导致一些严重的或潜在的可能致盲的眼部并发症,如滤过泡漏、感染以及术后浅前房、脉络膜脱落等。因此,进一步研究和开发新型的更安全有效的抗滤过术后瘢痕形成的药物非常必要。

#### 参考文献

- Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(7):691-699
- Lachkar Y, Hamard P. Nonpenetrating filtering surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(2):110-115
- Ofri R. Intraocular pressure and glaucoma. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2002;5(2):391-406
- Khaw PT, Chang L, Wong TT, et al. Modulation of wound healing after glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(3):143-148
- Collignon NJ. Wound healing after glaucoma surgery: how to manage it? *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2005;295:55-59
- Chang L, Cmwston JG, Cordeim MF, et al. The role of the immune

system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):49-68

7 寿成珉,黄晓丹. 青光眼滤过手术抗瘢痕形成药物的进展. *眼科* 2002;11(2):109

8 李丹,刘兵,林建军. 等. 丝裂霉素 C 辅助兔青光眼滤过手术的电镜观察. *眼科研究* 2003;21(4):373-376

9 张欣,梁春玲,徐彦,郭素平. 非穿透性小梁手术中应用丝裂霉素 C 32 例. *国际眼科杂志* 2005;5(1):107-111

10 白先枝,周雄武,赵长松. 非穿透性小梁手术联合丝裂霉素 C 治疗原发性开角型青光眼 17 例. *国际眼科杂志* 2004;4(1):148-150

11 王琳,惠延年,韩京洪. 等. 晶状体超声乳化,折叠人工晶状体植入和小梁切除联合手术治疗闭角型青光眼. *国际眼科杂志* 2004;4(1):81-85

12 李俊英. 青光眼滤过术中联合应用环孢霉素 A 临床观察. *临床眼科杂志* 2002;10(6):525-526

13 Chang L, Siriwardena D, Wilkins MR, et al. *In vivo* production of interferon  $\beta$  by human Tenon's fibroblasts; a possible mediator for the development of chronic conjunctival inflammation. *Br Ophthalmol* 2002;86(6):611-615

14 张立贵. 透明质酸钠在治疗青光眼中的应用. *中国实用眼科杂志* 2002;20(2):129-131

15 张志峰,孙厚壮,刘爱英. 透明质酸钠在青光眼小梁切除术中的临床应用探讨. *中国医药导报* 2009;6(16):199

16 Howling GI, Dettmar PW, Goddard PA, et al. The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes *in vitro*. *Biomaterials* 2001;22(22):2959-2966

17 吴萍,何晓晓,王柯敏. 基于壳聚糖载体的蛋白质药物纳米颗粒制备研究. *湖南大学学报自然科学版* 2007;34(9):71-73

18 Georgiadis N, Boboridis K, Halvatzis N, et al. Low dose tissue plasminogen activator in the management of anterior chamber fibrin formation. *Cataract Refract Surg* 2003;29(4):729-732

19 Tripathi RC, Tripathi BJ. Tissue plasminogen activator therapy for the eye. *Br Ophthalmol* 2005;89(11):1390-1391

20 Atreides SA, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2004;4(2):61-106

21 杨力,郭树忠. 成纤维细胞与创伤修复的生物学行为. *中国临床康复* 2002;6(3):470-471

22 Kottler RU, Junemann AG, Aigner Y, et al. Comparative effect of TGF  $\beta$ 1,  $\beta$ 2, and  $\beta$ 3 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2005;80(2):121-134

23 谢琳,贺翔鸽. TGF- $\beta$  抑制剂(Decorin)抗滤过泡瘢痕形成及毒副作用的实验研究. *第三军医大学学报* 2001;23(9):1084-1087

24 廖海兰,梁轩伟,魏建初. 抗 TGF  $\beta$ 2 抗体对青光眼滤过泡瘢痕成纤维细胞周期的影响. *广东医学院学报* 2008;26(3):246-249

25 戴丽华. 全反式维甲酸对体外培养的人 Tenon 囊成纤维细胞增殖及凋亡的影响. *山东大学学报* 2007;45(4):1-4

26 Wilgus TA, Ferreira AM, Oberszyn TM, et al. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2008;88(6):579-590

27 宋健,朱梁,张兴荣,等. 几丁糖对成纤维细胞增殖及 III 型前胶原信使核糖核酸表达的影响. *中国新药与临床杂志* 2001;20(1):53

28 张月玲,冯丽,张海江,等. 医用几丁糖在青光眼滤过术后抗瘢痕的研究. *河北职工医学院学报* 2005;22(1):6-9

29 陈静,方国新. 粘弹剂粘在小梁切除术中的应用. *中华现代眼耳鼻喉科杂志* 2006;3(6):45-46

30 Wetschurck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and ophthalmology. *Mol Med* 2002;80(10):629-638

31 Aysegül T, Salvatore G, Katrin P, et al. The Rho-Kinase Inhibitor H-1152P Suppresses the Wound-Healing Activities of Human Tenon's Capsule Fibroblasts *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2152-2161

32 Goldblum D, Meyenberg A, Mojon D, et al. Dietary tocopherol supplementation after trabeculectomy and phacotrabeculectomy: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Ophthalmologica* 2009;223(4):228-232

33 张彦,王万辉. 维生素 E 族在青光眼滤过性手术后抗瘢痕作用的初步研究. *临床医药实践杂志* 2007;16(3):194-196

34 Wong T, Mead AL, Khaw PT. Matrix metanoproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis sci* 2003;44(3):1097-1103

35 申颖,艾育德. GM6001 在兔眼滤过性手术中抗瘢痕作用的实验研究. *内蒙古医学杂志* 2008;40(9):1157-1159