

## ·综述·

本文引用: 周小钰, 李方芳, 刘倩宏, 姚小磊. 青光眼滤过术后抗瘢痕化的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1328-1334.

## 青光眼滤过术后抗瘢痕化的研究进展

周小钰<sup>1,3</sup>, 李方芳<sup>1,3</sup>, 刘倩宏<sup>1,3</sup>, 姚小磊<sup>2\*</sup>

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007;  
3. 中医药防治眼耳鼻咽喉疾病湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

**〔摘要〕** 青光眼的典型表现是病理性眼压升高, 手术疗法是一种迅速降低眼压的治疗手段。而青光眼滤过手术的成功率与术后抗瘢痕化有密切关系, 术后抗瘢痕化成为提高青光眼手术成功率的重要议题。除了传统的抗代谢药物, 目前已有新型抗代谢药物、新型分子生物材料、基因材料等, 中医药同时也在抗瘢痕化方面有所研究。本文对近年来青光眼滤过术后的抗瘢痕化研究进行综述。

**〔关键词〕** 青光眼; 抗瘢痕化; 青光眼滤过手术; 成纤维细胞; 抗血管内皮生长因子药物; 中药

**〔中图分类号〕** R276; R779

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.07.028

## Research progress on anti-scarring after glaucoma filtration surgery

ZHOU Xiaoyu<sup>1,3</sup>, LI Fangfang<sup>1,3</sup>, LIU Qianhong<sup>1,3</sup>, YAO Xiaolei<sup>2\*</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Hunan Key Laboratory of TCM Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat diseases, Changsha, Hunan 410208, China

**〔Abstract〕** The typical manifestation of glaucoma is characterized by a pathological increase in intraocular pressure, and surgical treatment serves as a means of rapidly reducing it. The success rate of glaucoma filtration surgery is closely linked to postoperative anti-scarring, making anti-scarring an important factor in enhancing the success rate of glaucoma surgery. In addition to traditional anti-metabolic drugs, there are also novel anti-metabolic drugs, new molecular biomaterials, genetic materials, etc. At the same time, Chinese medicine has also delved into the study of anti-scar drugs. This paper reviews the recent research on anti-scarring for glaucoma filtration surgery.

**〔Keywords〕** glaucoma; anti-scarring; glaucoma filtration surgery; fibroblast; anti-vascular endothelial growth factor drugs; Chinese medicines

青光眼是全球首位不可逆的致盲性眼病<sup>[1]</sup>。据统计, 全球 40~80 岁人群青光眼患病率为 3.54%, 而其中原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)在亚洲患病率为五大洲中最高, 为 1.09%, 而原发性开角型青光眼(primary open-angle glau-

ma, POAG)在亚洲患病率为五大洲中最低, 为 2.31%<sup>[2]</sup>。青光眼的首要诊疗方法是通过药物、激光以及手术疗法等降低眼压, 其中手术疗法为主要疗法之一, 主要方式为青光眼滤过手术, 意在重建良好的房水流出途径<sup>[3]</sup>。其中, 小梁切除术是降低眼压的经典术式, 已

**〔收稿日期〕** 2023-07-29

**〔基金项目〕** 湖南省“芙蓉学者”奖励计划(湘人才办[2022]3号); 湖南中医药大学“王衡新科研基金”项目(2023HX007); 湖南省研究生科研创新项目(2023CX45); 湖南省卫生健康委员会高层次人才计划(2022年)。

**〔通信作者〕** \* 姚小磊, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: yxlshh@126.com。

成熟应用于临床,成为青光眼首选术式;而小梁消融术以其安全性较高的特点,临床应用范围也逐渐变广<sup>[4]</sup>。

小梁切除术及其他房水引流性手术的主要目的就是形成功能性滤过通道,从而保证房水排出通畅。但术后因伤口恢复所产生的滤出通道瘢痕化会导致滤过泡功能不良,仅40%的患者术后能长期保持其功能良好,而使用抗代谢药物可以使成功率>65%<sup>[5-6]</sup>。因此,手术后抗瘢痕化成为提高青光眼手术成功率的重要议题。本文综合现有的研究成果,对青光眼滤过术后抗瘢痕化的研究进展进行综述。

## 1 青光眼滤过术后形成瘢痕化的机制

手术后通常都会伴随损伤修复的过程,而瘢痕化在此过程中在所难免,并且会极大地影响手术效果。目前,业内学者大多认为青光眼滤过术后通道瘢痕化的机制与多种基因、蛋白及信号通路的相互作用有关<sup>[7]</sup>。于雪婷等<sup>[8]</sup>通过观察青光眼滤过术后动物模型的伤口愈合情况,将其愈合阶段分为急性炎症和纤维化两个阶段。早期急性炎症阶段的病理组织学特征主要表现为滤过泡变厚、胶原组织致密、成纤维细胞及血管增多。Tenon's囊成纤维细胞是瘢痕化过程中发生主要变化的细胞,能持续转化为肌成纤维细胞,并且分泌大量的细胞外基质,过度沉积后最终导致纤维瘢痕的形成,进而使胶原纤维排列紊乱,导致房水流出受阻,影响手术效果<sup>[8]</sup>。以上均为青光眼术后滤过通道瘢痕产生的基本机制。

青光眼滤过术后造成局部伤口,在伤口附近则会聚集大量生长因子和炎症因子,其主要作用是对伤口产生持续刺激,加快纤维化进程,抑制细胞因子的生长,从而可以有效抑制瘢痕化。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与血管的生成,与创伤后愈合的进程有关;在刺激内皮细胞生长的同时,VEGF还可以与Tenon's囊成纤维细胞表面的VEGF受体发生特异性结合,促进瘢痕化的发生及靶细胞的增殖和移行<sup>[9]</sup>。

转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )主要是在青光眼滤过术后晚期阶段参与诱发纤维化和瘢痕化。青光眼滤过手术操作会对眼部血-房水屏障造成破坏,血浆及活化的血小板分泌释

放TGF- $\beta$ 前体。当滤过区局部的TGF- $\beta$ 浓度升高至一定程度后,会刺激结膜囊成纤维细胞,促进滤过区巨噬细胞及单核细胞分泌TGF- $\beta$ <sup>[10-11]</sup>。TGF- $\beta$ 1对Tenon's囊成纤维细胞增殖具有促进作用,进而增加对下游因子结缔组织生长因子的表达,诱导成纤维细胞发生表型转化为肌成纤维细胞,大量细胞外基质生成,甚至产生新生血管;在新生血管形成的过程中,会出现黏蛋白沉积,I型胶原蛋白逐步取代III型胶原蛋白,之后胶原蛋白发生交联及脱水,肉芽组织内的成纤维细胞逐渐凋亡,导致细胞成分减少,最后转变为瘢痕组织,导致滤过泡瘢痕的形成<sup>[12-14]</sup>。

同时,还有许多其他的因子在纤维瘢痕化进程中发挥了重要作用,如干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factors- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素及血小板源性生长因子等<sup>[15-20]</sup>。这些研究成果为未来青光眼术后抗瘢痕化的治疗提供了新思路。

## 2 西医治疗进展

目前,临床上抗瘢痕化的主要方法是药物治疗,主要包括糖皮质激素类药物和抗代谢药物。此外,还有调节生长因子的药物治疗以及基因治疗、靶向治疗、新型生物分子材料治疗、表观遗传疗法等方法。

### 2.1 抗瘢痕化的经典药物

2.1.1 糖皮质激素 糖皮质激素类药物通过降低炎症反应来抗瘢痕化,但长期全身使用糖皮质激素类药物或局部使用含糖皮质激素的滴眼液均会增加术后感染的风险,还有可能诱发激素性青光眼等其他激素相关性并发症<sup>[21]</sup>,所以目前临床上已经很少使用。

2.1.2 经典抗代谢药物 常用的药物主要有丝裂霉素C(Mitomycin-C, MMC)和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU),其作用机制主要是通过干扰DNA及RNA的合成来抑制细胞的生长或蛋白质的合成,使成纤维细胞产生胶原物质的进程受阻,从而达到抑制成纤维细胞收缩的效果<sup>[22]</sup>。MMC主要在术中局部运用,可以起到抑制滤过泡的纤维细胞增生和瘢痕形成的作用<sup>[23-24]</sup>。5-FU主要在术后采用结膜下注射的方式使用,但因其毒副作用较严重,如损伤角膜内皮、眼内炎、滤泡渗漏等<sup>[25]</sup>,目前临床上使用还需继续改进。

## 2.2 抗瘢痕化的新型药物

2.2.1 抗 VEGF 药物 抗 VEGF 的药物主要有单克隆抗体和吡非尼酮(pirfenidone, PFD), 单抗类又包括贝伐单抗、雷珠单抗和曲妥珠单抗等。MD 等<sup>[26]</sup>通过研究发现, 雷珠单抗可以有效降低人类 Tenon's 囊成纤维细胞的活跃度, 从而稳定青光眼滤过术后通道滤过泡的形态。VAN 等<sup>[27]</sup>通过实验发现, 应用贝伐单抗能减少成纤维细胞的增殖, 优化手术的效果, 并且其毒副作用更少。TURGUT 等<sup>[28]</sup>通过兔实验发现, 结膜下注射曲妥珠单抗可有效抑制青光眼滤过术后瘢痕形成。

PFD 具有抗炎和抗纤维化的作用, LIU 等<sup>[29]</sup>研究发现, 其通过下调 VEGF-A/VEGFR-2、VEGF-A/NRP-1 通路及下游信号通路蛋白表达, 起到抗新生血管生成的作用。ZHONG 等<sup>[30]</sup>通过实验发现, 术后使用 0.5% 浓度的 PFD 滴眼液可以有效延长滤过泡的存活时间, 增加滤过泡的数量, 证明其具有抗纤维化的作用。且和 MMC 相比, 其作用相似但毒副作用更低<sup>[31]</sup>。PFD 作为一种有效的抗纤维化药物, 为青光眼术后抗瘢痕化药物的研发提供了新方向。

2.2.2 抗 TGF- $\beta$  药物 TGF- $\beta$  具有复杂多样的生物效应, 如促进炎症反应和血管生成、诱导细胞分化等, 与青光眼术后瘢痕化进程密切相关。临床上应用较多的包括雷帕霉素、丙戊酸等, 均可以通过调节 TGF- $\beta$  信号通路上的相关因子起到抗瘢痕化的作用<sup>[32]</sup>。

雷帕霉素可以通过抑制血管内皮细胞的增殖来抗新生血管生成, 主要通过调控 TGF- $\beta$ 1 上的相关因子来推进抗瘢痕化的进程。康欣等<sup>[33]</sup>发现, 术后滴雷帕霉素滴眼液能够抑制兔青光眼滤过术后滤过通道中成纤维细胞增生, 还可以诱导兔 Tenon's 成纤维细胞凋亡, 起到抗瘢痕化的作用。洛伐他汀本身是一种降脂药, 可以抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达<sup>[34]</sup>。PARK 等<sup>[35]</sup>通过实验发现, 术后结膜下注射洛伐他汀能提升滤泡存活率, 降低炎症反应和纤维化水平, 使其可能成为一种新型的抗瘢痕化药物。

2.2.3 靶向疗法 靶向治疗大多是针对结膜囊中成纤维细胞的表达进行定点调控。研究表明, 控制伤口愈合早期和晚期的细胞和分子靶点是不同的, 且与时间有相关性, 在关键时间点依次抑制炎症和纤维生成的多靶点治疗方法可能会改善青光眼滤过

术的手术结果<sup>[36]</sup>。富半胱氨酸蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种典型的钙离子结合基质蛋白细胞蛋白, 在伤口愈合和组织重塑的部位能够明显诱导。SEET 等<sup>[37]</sup>通过小鼠实验发现, SPARC 靶向治疗能够有效减少结膜 SPARC 和胶原蛋白的产生, 从而达到抗瘢痕化的目的。球蛋白 b(cytoglobin, Cygb)是一种能在成纤维细胞中特异表达的载氧球蛋白, 与纤维化有着密切关系。WEI 等<sup>[38]</sup>研究发现, Cygb 过表达会降低 TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$ 、I 型和 III 型胶原的表达水平, 故针对 Cygb 的靶向治疗可以减少纤维化。因此, 靶向治疗未来或许会成为临床上抗青光眼术后瘢痕化的重要手段。

## 2.3 基因疗法

基因疗法主要包括基因沉默和表观遗传调控。基因沉默指的是微小 RNA(small interfering, siRNAs)通过特异性降解 mRNA 靶蛋白调控基因表达和基因转录<sup>[39]</sup>。FERNANDO 等<sup>[40]</sup>在兔实验中发现, 含有 MTRF-B siRNAs 的 LYR 纳米颗粒能够实现 MTRF-B 基因沉默, 有效提升滤过泡的存活率, 并抑制结膜瘢痕的生成。表观遗传调控主要指组蛋白乙酰化作用改变基因结构, 抑制基因表达, 影响位点的结合。BERMUDEZ 等<sup>[41]</sup>在实验中使用去乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)处理小梁网细胞, 发现处理后的小梁网细胞中乙酰化表达增加, 表明组蛋白的高乙酰化可能是导致青光眼小梁网损伤的重要原因。SHARMA 等<sup>[42]</sup>通过对人角膜成纤维细胞进行基因敲除实验, 发现 HDACI 可以抑制促进纤维化的基因表达。这些实验为表观遗传调控技术应用到青光眼抗瘢痕化建立了一定的理论基础。

## 2.4 新型生物分子材料

新型生物分子材料主要在术中应用, 可以起到减少纤维化、抗炎、促进愈合的作用, 包括热敏水凝胶、银纳米粒子、罗格列酮给药系统、Ologen 植入物、纤维蛋白粘接剂、羊膜等。但目前仅停留在动物实验阶段, 其临床使用安全性和有效性还有待考究。

热敏水凝胶是一种可生物降解的物质, 作为给药介质应用于眼科手术中, 能够有效控制药物释放, 延长给药时间, 降低毒性。XI 等<sup>[43]</sup>通过实验设计了一种热敏水凝胶, 在兔青光眼滤过手术模型中验证其效果, 发现负载 0.1 mg/mL MMC 的水凝胶能产生更好的功能性滤泡, 延长了滤泡的平均存活时间,

具有良好的抗瘢痕化效果。PENG等<sup>[44]</sup>设计了一款融合贝伐单抗的热敏水凝胶,经过兔实验发现其与阳性对照组相比能有效抗瘢痕化、抗炎、降眼压,贝伐单抗水凝胶在兔前房注射时具有良好的生物降解性和生物相容性。

纳米银粒子可以抑制成纤维细胞增殖,减少细胞因子的产生,从而起到抗瘢痕化的作用<sup>[45]</sup>。BUTLER等<sup>[46]</sup>采用兔滤过手术中浸润纳米银粒子溶液的方法,并与MMC组对照,发现纳米银粒子在抗瘢痕化、增加滤过量、降眼压方面的效果优于MMC组,并且两组在抗炎、减少并发症方面效果相近。

罗格列酮(rosiglitazone, RSG)是一种过氧化物酶增殖激活受体 $\gamma$ 选择性兴奋剂。ZHANG等<sup>[47]</sup>通过在实验中局部使用50 mg/mL RSG棉片发现,RSG通过促进局部成纤维细胞自噬、抑制成纤维细胞基因表达的方式来抗青光眼术后瘢痕化。RSG给药系统是采用聚3-羟基丁酸-co-3-羟基戊酸(Poly3-hydroxybutyrate valerate copolymer, PHBV)载RSG制成的一种新型生物分子材料。ZHANG等<sup>[48]</sup>使用静电纺丝法制备RSG/PHBV给药体系,并通过兔动物实验验证其有效性,发现RSG/PHBV膜有利于小梁切除术后滤过泡的存活,能有效、安全地阻止兔青光眼滤过术后纤维化的形成。与放置MMC相比,其对结膜和角膜的毒副作用有所降低。

Ologen植入物由可生物降解的胶原蛋白和糖胺聚糖组成。YUAN等<sup>[49]</sup>将一种名为Ologen的可降解三维立体胶原蛋白基质在术中作为支架植入使用,发现其可以减少瘢痕的形成,手术成功率高于MMC组,证明其有可能成为青光眼手术中一项有效的辅助工具。

纤维蛋白粘连剂是一种生物组织胶粘剂。SAKARYA等<sup>[50]</sup>通过实验发现,纤维蛋白粘连剂是一种可降解的物质,并且对眼表的毒性较小,更加安全,运用于青光眼手术中,可以填补修复损伤的血管,促进滤泡生成,使房水顺畅地从其涂层上流通。

羊膜移植技术是指在青光眼小梁切除术中,将羊膜移植在巩膜瓣处。唐建明等<sup>[51]</sup>通过临床观察发现,羊膜作为一种生物膜具有良好的再生特性,在青光眼手术中联合运用,能有效降眼压、抗滤过泡瘢痕化。

### 3 中医研究进展

#### 3.1 抗瘢痕化的中医理论基础

青光眼的中医病机主要是玄府闭塞、神水排出

不畅、滞留在目内,所以治疗首先应当消除病因,开玄府、通壅滞、缩瞳神。目前,中医学认为术后瘢痕形成的病机主要是手术后导致经络不通、气血耗伤,故血瘀水停,可以通过益气活血利水的方法来改善青光眼滤过术后瘢痕化的情况。

#### 3.2 中药抗瘢痕化有效成分研究进展

3.2.1 槲皮素 槲皮素是一种黄酮类物质,具有抗纤维化的作用。槲皮素能通过抑制酪氨酸蛋白激酶而控制与成纤维细胞增殖密切相关的血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)与细胞膜受体的结合,起到抗纤维化的作用<sup>[52]</sup>。研究表明,槲皮素还可以通过抑制TGF- $\beta$  mRNA和TGF- $\beta$ 受体表达抑制胶原合成<sup>[53]</sup>。LIU等<sup>[54]</sup>通过体外培养兔Tenon's囊成纤维细胞,发现槲皮素能通过抑制细胞过渡来抑制其增殖。且槲皮素来源广泛、毒性低,是抗瘢痕化的理想物质。

3.2.2 高三尖杉脂碱 高三尖杉脂碱(homo harringtonine, HHT)是从我国三尖杉中提取的生物碱内分离出的一种脂碱,属于抗代谢药物,通过抗蛋白质合成抑制DNA的合成,起到抗纤维细胞增殖的作用,从而达到减少术区瘢痕的目的。于丹等<sup>[55]</sup>通过临床观察发现,在青光眼术中放置HHT溶液浸润的棉片,可以明显抑制成纤维细胞的增殖,促进滤过泡形成,提高手术成功率。

3.2.3 雷公藤甲素 雷公藤甲素(triptolide, TPL)是从卫矛科植物雷公藤中分离出的一种环氧化二萜内酯化合物,是雷公藤的主要活性物质之一。在既往研究中发现,TPL具有抑制成纤维细胞活化增殖和胶原蛋白合成的功效<sup>[56]</sup>。解伟光等<sup>[57]</sup>研究TPL治疗烧伤后增生性瘢痕时发现,TPL对增生性瘢痕成纤维细胞形态和增殖均有明显的抑制作用,且毒副作用较小。ZHU等<sup>[58]</sup>研究发现,TPL可通过抑制TGF- $\beta$ /Smad通路减少细胞外基质合成,进一步阐明了TPL的分子生物学机制。

3.2.4 丹参酮 丹参酮是丹参中的一种脂溶性有效化学成分。丹参酮II A能够有效抑制TGF- $\beta$ 1及下游纤维化基因的表达,加速胶原基质的溶解,起抗纤维化作用,还能抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的异常分化<sup>[59]</sup>。丹参酮II A能够降低VEGF的表达水平,减少新生血管生成,从而延缓纤维化进程<sup>[60]</sup>。虽然目前丹参酮的抗纤维化作用还未应用到眼科疾病

领域,但其具有丰富的研究基础,且有毒性低、产量大的优点,为青光眼术后抗瘢痕化提供了新思路<sup>[61]</sup>。

### 3.3 中药组方研究进展

**3.3.1 青光安颗粒剂** 青光安颗粒剂主要由黄芪、生地黄、白术、车前子、茯苓、赤芍、地龙、红花等药物组成,具有益气活血利水的功效。经研究证实,其能明显减少青光眼滤过术后结膜下瘢痕的形成,维持术后滤过泡的基本形态,以保持其正常的滤过功能<sup>[62]</sup>。谭涵宇等<sup>[63]</sup>通过实验证明,青光安颗粒剂有效组分2可通过抑制 TGF- $\beta$ 1 和 Smad3 mRNA 及其蛋白表达来减少瘢痕组织增生,具有明显的青光眼滤过术后抗瘢痕化的作用。临床观察也证明,其能够有效改善最佳矫正视力和眼压指标,抑制滤过泡瘢痕化<sup>[64]</sup>。

**3.3.2 加味桑白皮汤** 加味桑白皮汤的药物组成为桑白皮、麦冬、法半夏、苏子、杏仁、贝母、山栀、黄芩、白蒺藜、菊花、麻黄、黄连、甘草、生姜,具有清热润肺的功效。张劲等<sup>[65]</sup>通过临床观察发现,在青光眼滤过术前后给加味桑白皮汤,能有效抑制纤维细胞增殖,从而达到抗瘢痕化的效果。YU 等<sup>[66]</sup>在临床实验中以安慰剂和加味桑白皮胶囊作对照,进一步证实其能够有效提升滤泡生成数量,起到良好的抗瘢痕化作用,对提升手术成功率有很大帮助。

## 4 结语

青光眼是一种发病率高且对视力威胁极大的眼病,如何提升青光眼患者的治愈率仍然是一项社会性的难题。近年来,针对青光眼滤过术后抗瘢痕化的研究逐步增加,对于瘢痕形成的机制、现有药物的应用情况、新型药物和材料的使用都有了深入研究。一些在其他领域表现出有良好的抗瘢痕化效果的抗炎药物、抗瘢痕化药物、生物材料、靶向疗法、基因药物等,也逐渐被尝试应用在青光眼术后抗瘢痕化治疗中。中医药也从自身理论出发,针对青光眼的病因病机辨证施治,取得了较好的研究进展。这些研究拓宽了治疗青光眼的思路,为提升青光眼手术成功率打下了基础。但这些新方法仍有诸如细胞毒性、低眼压等毒副作用,在临床的安全性、有效性还有待进一步研究。

## 参考文献

[1] THAM Y C, LI X, WONG T Y, et al. Global prevalence of glauco-

ma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081-2090.

[2] QUIGLEY H A, BROMAN A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2006, 90(3): 262-267.

[3] 覃涛,潘可生. 青光眼手术治疗进展[J]. *华夏医学*, 2018, 31(1): 175-178.

[4] 蔡田雨,韩真真,袁坤山,等. 青光眼外科治疗的研究进展[J]. *医疗装备*, 2023, 36(2): 160-164.

[5] 于雪婷,孙兴怀. 青光眼手术滤过通道抗瘢痕化的药物研究[J]. *国际眼科纵览*, 2018, 42(5): 289-296.

[6] LI Z Q, VAN BERGEN T, VAN DE VEIRE S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009, 50(11): 5217-5225.

[7] 马铭坤,申颖,李文萱,等. 青光眼滤过术后瘢痕化机制与抗瘢痕化治疗的研究进展[J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2021, 11(3): 188-192.

[8] 孔亚男,陆宏,陈颖,等. 青光眼滤过术后瘢痕形成机制及抗瘢痕化研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(10): 1688-1691.

[9] VAN BERGEN T, VANDEWALLE E, VAN DE VEIRE S, et al. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery[J]. *Experimental Eye Research*, 2011, 93(5): 689-699.

[10] 陆艳,王敏,曹西友. 青光眼滤过泡瘢痕化过程中转化生长因子- $\beta$ 的临床作用分析[J]. *临床眼科杂志*, 2021, 29(4): 357-360.

[11] STAHNKE T, KOWTHARAPU B S, STACHS O, et al. Suppression of TGF- $\beta$  pathway by pirfenidone decreases extracellular matrix deposition in ocular fibroblasts in vitro[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172592.

[12] 黄明海,郭海科,吴静,等. TGF- $\beta$ 1 对 Tenon's 囊成纤维细胞增殖和结缔组织生长因子表达的影响[J]. *眼科研究*, 2005, 23(3): 272-275.

[13] ISAKA Y. Targeting TGF- $\beta$  signaling in kidney fibrosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(9): 2532.

[14] 欧阳云,彭俊,黄学思,等. 青光安缓释剂对抗青光眼术后滤过道瘢痕化 TGF- $\beta$ /Smad 信号传导通路相关蛋白的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 3986-3989.

[15] WENG H L, WANG B E, JIA J D, et al. Effect of interferon-gamma on hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus infection: A randomized controlled study[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2005, 3(8): 819-828.

[16] WANG X Y, CROWSTON J G, ZOELLNER H, et al. Interferon- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  sensitize human tenon fibroblasts to mitomycin-C[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2007, 48(8): 3655-3661.

- [17] CUI W, ZHANG H, LIU Z L. Interleukin-6 receptor blockade suppresses subretinal fibrosis in a mouse model[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2014, 7(2): 194-197.
- [18] AHMAD FAROOQI A, WASEEM S, RIAZ A M, et al. PDGF: The nuts and bolts of signalling toolbox[J]. *Tumor Biology*, 2011, 32(6): 1057-1070.
- [19] DADRICH M, NICOLAY N H, FLECHSIG P, et al. Combined inhibition of TGF $\beta$  and PDGF signaling attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1123366.
- [20] SIEDLECKI J, ASANI B, WERTHEIMER C, et al. Combined VEGF/PDGF inhibition using axitinib induces  $\alpha$ SMA expression and a pro-fibrotic phenotype in human pericytes[J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2018, 256(6): 1141-1149.
- [21] 黄炎. 长期应用糖皮质激素的毒副作用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(1): 15-17.
- [22] 郑露, 李杜军, 罗继红. 青光眼滤过手术抗瘢痕化药物和治疗方法的研究进展[J]. *中西医结合研究*, 2014, 6(5): 266-269.
- [23] PAKRAVAN M, ESFANDIARI H, YAZDANI S, et al. Mitomycin C-augmented trabeculectomy: Subtenon injection versus soaked sponges: A randomised clinical trial[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2017, 101(9): 1275-1280.
- [24] SHIHADDEH W, MASSAD I, KHADER Y, et al. Comparison of the outcomes of trabeculectomy with 5-fluorouracil versus ologen implant in primary open-angle glaucoma[J]. *Ophthalmic Research*, 2017, 58(2): 94-98.
- [25] AKARSU C, ONOL M, HASANREISOGLU B. Postoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in high-risk glaucoma filtering surgery: Extended follow up[J]. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2003, 31(3): 199-205.
- [26] MD NOH S M, SHEIKH ABDUL KADIR S H, BANNUR Z M, et al. Effects of ranibizumab on the extracellular matrix production by human Tenon's fibroblast[J]. *Experimental Eye Research*, 2014, 127: 236-242.
- [27] VAN BERGEN T, VAN DE VEIRE S, MOONS L, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2008, 86.
- [28] TURGUT B, EREN K, AKIN M M, et al. Impact of trastuzumab on wound healing in experimental glaucoma surgery[J]. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2015, 43(1): 67-76.
- [29] LIU X A, YANG Y F, GUO X J, et al. The antiangiogenesis effect of pirlfenidone in wound healing in vitro[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 33(9): 693-703.
- [30] ZHONG H, SUN G Y, LIN X C, et al. Evaluation of pirlfenidone as a new postoperative antiscarring agent in experimental glaucoma surgery[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(6): 3136-3142.
- [31] NA J H, SUNG K R, SHIN J A, et al. Antifibrotic effects of pirlfenidone on Tenon's fibroblasts in glaucomatous eyes: Comparison with mitomycin C and 5-fluorouracil[J]. *Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 2015, 253(9): 1537-1545.
- [32] SEET L F, TOH L Z, FINGER S N, et al. Valproic acid suppresses collagen by selective regulation of Smads in conjunctival fibrosis[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2016, 94(3): 321-334.
- [33] 康欣, 申颖, 赵海霞, 等. 雷帕霉素在兔眼滤过性手术中的抗瘢痕作用[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(11): 1389-1394.
- [34] KIM S I, KIM H J, HAN D C, et al. Effect of lovastatin on small GTP binding proteins and on TGF- $\beta$ 1 and fibronectin expression[J]. *Kidney International Supplement*, 2000, 77: S88-S92.
- [35] PARK J H, YOO C, KIM Y Y. Effect of lovastatin on wound-healing modulation after glaucoma filtration surgery in a rabbit model[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(4): 1871-1877.
- [36] SEET L F, FINGER S N, CHU S W L, et al. Novel insight into the inflammatory and cellular responses following experimental glaucoma surgery: A roadmap for inhibiting fibrosis[J]. *Current Molecular Medicine*, 2013, 13(6): 911-928.
- [37] SEET L F, TAN Y F, TOH L Z, et al. Targeted therapy for the post-operative conjunctiva: SPARC silencing reduces collagen deposition[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2018, 102(10): 1460-1470.
- [38] WEI H Y, LIN L L, ZHANG X M, et al. Effect of cytoglobin overexpression on extracellular matrix component synthesis in human tenon fibroblasts[J]. *Biological Research*, 2019, 52(1): 23.
- [39] ELBASHIR S M, HARBORTH J, LENDECKEL W, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells[J]. *Nature*, 2001, 411(6836): 494-498.
- [40] FERNANDO O, TAGALAKIS A D, AWWAD S, et al. Development of Targeted siRNA Nano complexes to Prevent Fibrosis in Experimental Glaucoma Filtration Surgery[J]. *Molecular Therapy*, 2018, 26(12): 2812-2822.
- [41] BERMUDEZ J Y, WEBBER H C, PATEL G C, et al. HDAC inhibitor-mediated epigenetic regulation of glaucoma-associated TGF $\beta$ 2 in the trabecular meshwork[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(8): 3698-3707.
- [42] SHARMA A, SINHA N R, SIDDIQUI S, et al. Role of 5'TG3'-interacting factors (TGIFs) in Vorinostat (HDAC inhibitor)-mediated Corneal Fibrosis Inhibition[J]. *Molecular Vision*, 2015, 21: 974-984.
- [43] XI L, WANG T, ZHAO F, et al. Evaluation of an injectable thermosensitive hydrogel as drug delivery implant for ocular glaucoma surgery[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100632.

- [44] PENG R B, QIN G, LI X B, et al. The PEG-PCL-PEG hydrogel as an implanted ophthalmic delivery system after glaucoma filtration surgery; a pilot study[J]. *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal*, 2014, 3(1): 3-8.
- [45] LIU X L, LEE P Y, HO C M, et al. Silver nanoparticles mediate differential responses in keratinocytes and fibroblasts during skin wound healing[J]. *ChemMedChem*, 2010, 5(3): 468-475.
- [46] BUTLER M R, PROSPERO PONCE C M, WEINSTOCK Y E, et al. Topical silver nanoparticles result in improved bleb function by increasing filtration and reducing fibrosis in a rabbit model of filtration surgery[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54(7): 4982-4990.
- [47] ZHANG F, LIU K, CAO M D, et al. Rosiglitazone treatment prevents postoperative fibrosis in a rabbit model of glaucoma filtration surgery[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2019, 60(7): 2743-2752.
- [48] ZHANG F, LIU K, PAN Z, et al. Effects of rosiglitazone/PH-BV drug delivery system on postoperative fibrosis in rabbit glaucoma filtration surgery model[J]. *Drug Delivery*, 2019, 26(1): 812-819.
- [49] YUAN F, LI L, CHEN X P, et al. Biodegradable 3D-porous collagen matrix (ologen) compared with mitomycin C for treatment of primary open-angle glaucoma: Results at 5 years[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2015, 2015: 637537.
- [50] SAKARYA Y, SAKARYA R, KARA S, et al. Fibrin glue coating of the surgical surfaces may facilitate formation of a successful bleb in trabeculectomy surgery[J]. *Medical Hypotheses*, 2011, 77(2): 263-265.
- [51] 唐建明, 陆豪, 忽俊, 等. 小梁切除联合生物羊膜移植术在青光眼滤过性手术中的应用研究[J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2017, 7(4): 171-176.
- [52] 刘彦芳, 秦莉, 张达, 等. 槲皮素的生物学活性研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(5): 941-943.
- [53] QI B W, ZHAO Y L, WEI X, et al. A further investigation concerning correlation between anti-fibrotic effect of liposomal quercetin and inflammatory cytokines in pulmonary fibrosis[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 642(1/2/3): 134-139.
- [54] LIU S, CHEN L. Inhibitive effects of quercetin on rabbit tenon capsule fibroblasts proliferation[J]. *Eye Science*, 2005, 21(3): 175-178.
- [55] 于丹, 崔浩, 李静秋, 等. 中药高三尖杉脂碱在青光眼滤过术中临床应用[J]. *国际眼科杂志*, 2007, 7(1): 249-250.
- [56] 陈婷, 周和政, 雷公藤甲素防治青光眼术后滤过泡纤维化的可行性分析[J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14(6): 1045-1048.
- [57] 解伟光, 姜会庆, 李汉保. 雷公藤提取物抑制增生性瘢痕成纤维细胞的实验研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(1): 32-33.
- [58] ZHU B, WANG Y J, ZHU C F, et al. Triptolide inhibits extracellular matrix protein synthesis by suppressing the Smad2 but not the MAPK pathway in TGF-beta1-stimulated NRK-49F cells[J]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2010, 25(10): 3180-3191.
- [59] GE M X, LIU H, ZHANG Y X, et al. The anti-hepatic fibrosis effects of dihydrotanshinone I are mediated by disrupting the yes-associated protein and transcriptional enhancer factor D2 complex and stimulating autophagy[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174(10): 1147-1160.
- [60] 张翼宙, 卢冬冬, 董颖, 等. 丹参酮 II A 对大鼠肝纤维化的干预作用及其调控 Ang II 的分子机制[J]. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(1): 1-10.
- [61] 孙宁远, 朱雪林, 陈君. 丹参化学成分抗纤维化药理作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 201-208.
- [62] 李苑碧, 彭清华, 黄学思, 等. 青光安对抗青光眼术后滤过道瘢痕组织中弹性纤维、MMP-7、TIMP-1 的实验研究[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(1): 20-25.
- [63] 谭涵宇, 彭清华, 李文娟, 等. 青光安颗粒剂有效组分对兔眼滤过术后滤过道瘢痕组织 TGF-β1 和 Smad3 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(10): 3977-3980.
- [64] 喻娟, 彭俊, 颜家朝. 青光安颗粒对青光眼滤过术后滤过道瘢痕化的抑制作用[J]. *世界中医药*, 2019, 14(3): 679-681, 686.
- [65] 张劲, 朱剑. 加味桑白皮汤对青光眼滤过术后滤过道瘢痕形成的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(12): 1307-1310.
- [66] YU J, QIU L X, QING G P, et al. Modified Cortex Mori Capsules improving the successful rate of functional filtering blebs after reclinical glaucoma filtering surgery[J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2019, 7(21): 3436-3445.

(本文编辑 匡静之)