维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0361-03

药物抑制晶体上皮细胞增殖的研究进展

罗莉霞 综述；李平华 审校
（重庆医科大学临床学院眼科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R776.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2000-01-20

白内障是全世界主要的致盲眼病之一，随着手术技能的不断提高及手术设备、器械的不断改进，现代白内障摘除联合人工晶体(IOL)植入术已成为治疗此病的主要方法。大泡性角膜失代偿等手术并发症已日趋减少，但后囊膜混浊（PCO）却成为严重影响术后视力的一种重要并发症。其发病率，成人高达15%～50%，儿童几乎达到100%。PCO的发病机理目前尚未完全明了，实验及临床观察发现其病理变化主要为：残留晶体上皮细胞的增殖，迁徙和纤维化，从而再一次形成白内障。因此，如何抑制晶体上皮细胞的增殖，提高手术远期疗效受到国内外眼科学者的广泛关注。对于如何清除晶体上皮细胞，近年来国内外学者报道了多种不同的方法，如术中真空吸引、IOL材料及形状的改变、超声波、激光、冷冻及酶等机械的、化学的方法来清除残存的晶体上皮细胞。药物对晶体上皮细胞增殖的抑制作用成为近年来国内外研究的热点，本文就国内外对此项研究的进展进行综合与回顾。

1 干扰素(Interferon，INF)

INF是病毒等病原体侵入机体后诱生的一族分泌性糖蛋白，分子量15000～25000，主要分为α、β、γ三类。INF除具有抗病毒、免疫调节、增强或激活自然杀伤及单核巨噬细胞的功能外还能抑制纤维化形成。一般认为，干扰素抑制细胞增殖是通过延缓细胞DNA合成和有丝分裂而引起的，主要作用于G_0期,细胞周期的其它阶段亦会受影响。γ-INF抑制细胞胶原合成的作用较其它两类强，而且抑制体外培养的人视网膜色素上皮细胞作用比α-INF强。将不同浓度α-INF和γ-INF作用于体外培养的兔晶体上皮细胞，发现α-INF和γ-INF在浓度为10^3～10^4IU/ml时能抑制细胞生长，且抑制作用随药物浓度的升高而增大，且γ-INF的抑制作用比α-INF强[1]。因为INF是天然产生的一种蛋白质，无细胞毒性作用，在玻璃体腔内一次性注射10^4IU的INF，对角膜和视网膜未发现明显的毒副作用，为安全地用于临床提供了广阔的前景。

2 环孢霉素A(Cyclosporin A，CsA)

CsA是一种免疫抑制剂，由霉菌Tolypocladium inflatum生成的一种脂溶性环状十一肽化合物。它不仅抑制白介素-2的生成，还抑制淋巴细胞生成干扰素。其抑制晶体上皮细胞的机理尚未明确。Enyedi等[2]将一种持续释放CsA和地塞米松的装置用于兔眼玻璃体内，治疗玻璃体视网膜增殖性病变，并检测其在玻璃体腔内的浓度及毒性，发现10周内兔眼玻璃体CsA浓度平均为0.06μg/ml，地塞米松的浓度平均为2.9μg/ml，视网膜电图明视觉和暗视觉b-波的波幅出现可逆性抑制，但在临床和组织病理学上未发现与药物有关的毒性作用，认为将该浓度的CsA注入玻璃体腔内，能减少玻璃体视网膜增殖性病变的炎症反应。Cortina[3]报道，CsA还能抑制人晶体上皮细胞的增殖，但对其机制尚未明确。他将CsA作用于培养的人晶体上皮细胞，观察到：当CsA浓度＞2.5μmol时，抑制作用呈剂量依赖型，但浓度较高时，CsA可刺激培养的人晶体上皮细胞产生PGE_2。CsA用于临床还需进一步做在体实验。

3 肝素(Heparin)与低分子肝素(low-molecular-weight heparin,LMWH)

肝素是常用的抗凝剂，平均分子量为12000~15000。低分子量肝素（LMWH）是由肝素通过控制的酶解或化学降解所产生的片段，药典规定其分子量小于8000，多数产品为5000。低分子量肝素副作用比肝素小，而生物利用度比肝素好。目前认为在实验动物产生的出血并发症比肝素少，但临床试验，大多认为二者在出血不良反应方面无明显差别。

Knorr等[4]将小牛晶体上皮细胞置于含10～50U/ml肝素的房水中培养，发现细胞的生长受到抑制。浓度为100U/ml肝素用于兔晶体囊外摘出术，使后发障发生率降低50%，其机理可能与肝素的抗炎特性有关。王翔等[5]将肝素50U/ml加入灌注液中，患者术后纤维化型后囊混浊明显减少，角膜内皮反应轻。观察白内障患者在白内障囊外摘除术中，将浓度为25U/ml的肝素加入皮质冲吸液中，但IOL前表面沉积物及后囊混浊少于对照组。Manners等[6]将5U/ml低分子量肝素用于白内障病人术中灌注液，观察其抗炎作用，结果显示肝素并无直接的抗细菌作用,可能是一种安全、有效、很有潜力的预防眼内炎的药物。而在兔眼玻璃体切除术时，注入5U/ml低分子量肝素后观察到：56%无纤维蛋白渗出，余下的仅有很

作者介绍：罗莉霞（1970- ），女，硕士生。
主要研究方向：后发性白内障的防治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

轻微的纤维蛋白反应。对照组则有89%有明显的纤维蛋白渗出，其中56%形成纤维蛋白块阻塞两个象限以上的后房，没有观察到出血现象。迄今，临床上已证实：将肝素共价结合到人工晶体表面，可减少细胞在IOL表面沉着，减轻血-房水屏障的破坏，减少后囊纤维化形成[7]。Mastropasqua等[8]随访100例白内障囊外摘除术并植入后房型IOL的患者术后点肝素眼液，另100例患者不点肝素眼液4年，认为长期点肝素眼液能有效减少后囊纤维化形成。

4 消炎痛(Indomethacin)

消炎痛又名吲哚美辛，为人工合成的吲哚衍生物，是最强的前列腺素合成酶抑制药之一，减少前列腺素(PGE)的合成，从而减少术后眼内炎症反应。消炎痛通过抑制PGE_2合成，间接地减少后囊混浊的发生。Nishi等[9]用放免法测出白内障术中获得的晶体上皮细胞内含有IL-1和PGE_2，认为PGE_2和IL-1导致的血-房水屏障破坏与术后炎症及纤维蛋白反应有关。而血-房水屏障的破坏，为晶体上皮细胞在后囊膜上粘附、增殖提供了适宜的环境，诱发后发性白内障(后发障)的形成。此外，IL-1与转移生长因子(TGF)可能通过增加术后残存的晶体上皮细胞合成PGE_2而参与术后炎症反应，成纤维生长因子(FGF)和抗人碱性成纤维生长因子(b-FGF)对PGE_2浓度无明显影响。他们还研究了消炎痛对于培养的人晶体上皮细胞的影响，结果表明消炎痛可明显抑制晶体上皮细胞的有丝分裂和胶原合成。而且，将不同浓度消炎痛溶液浸泡的IOL植入兔眼，发现1%消炎痛有明显抑制细胞生长的作用，且对眼内其它组织无明显毒性作用。

5 抗肿瘤药物

抗肿瘤药物具有抑制细胞有丝分裂的作用，有的抑制细胞DNA的合成，有的抑制细胞RNA的合成，有的促进细胞内微管聚合，有的促进细胞内微管解聚。其抑制晶体上皮细胞而对眼内其它细胞毒性作用较小，就可用于预防后囊混浊的发生。理论上有丝分裂抑制剂对眼角膜、虹膜、视网膜等有丝分裂不活跃的组织没有明显的作用，而仅作用于有丝分裂活跃的晶体上皮细胞。因此，这类药物具有一定的应用前景。

5.1 柔红霉素(Daunomycin)和阿霉素(Adriamycin)

柔红霉素的同类物质称正定霉素，其主要作用机理是抑制RNA和DNA的合成，对RNA影响尤其明显，选择性地作用于嘌呤核苷。阿霉素抑制细胞生长的机制是阻止DNA的复制和mRNA的合成，从而阻止细胞的有丝分裂。

Power等[10]将柔红霉素用于培养的人和牛晶体上皮细胞，发现术中短时间囊膜内应用柔红霉素能预防或延迟后囊混浊的发生。在研究其作用于猪晶体上皮细胞时发现：柔红霉素在5min之内就已渗透入细胞，且细胞毒性低，其抑制晶体上皮细胞增殖的作用，在2.5～7.5mg/L范围之间呈剂量依赖性增强。而且，在相同药物剂量范围对离体猪角膜内皮几乎没有毒性。而且柔红霉素没有引起角膜内皮细胞形态学改变。由于在玻璃体切割时将7.5mg/L的柔红霉素注入玻璃体内后，发现眼前段有很好的耐受性，于是将0.5ml柔红霉素(7.5mg/L)注入6例白内障患者囊袋内并维持5min，对晶体上皮细胞有明显的抑制作用。Tetz等[11]将柔红霉素和消炎痛分别与人工晶体表面连接，形成持续的药物传递系统，植入兔眼，通过免疫病理学检查，证明在兔眼内缓慢释放柔红霉素可降低后发障的发生率约为50%，而消炎痛却不能减少后发障的发生率。

阿霉素能有效抑制晶体上皮细胞的增殖，其机制主要是通过诱导细胞凋亡的方式来明显抑制兔晶体上皮细胞生长的。这为今后从基因水平激发细胞凋亡，进而达到防止后囊混浊的目的开辟了新的途径。

5.2 秋水仙碱（colchicine）

秋水仙碱是一种有丝分裂抑制剂，其机理是通过与微管蛋白亚单位结合，导致其解聚。将秋水仙碱作用于鸡胚眼培养的晶体上皮细胞，发现它使晶体上皮细胞体积增大，而促进微管分离。随后，将2×10^{-5} mol/L加入培养的鼠晶体上皮细胞，第2天可见鼠晶体细胞中的微管，而1×10^{-5} mol/L加入培养的鼠晶体上皮细胞，第2天晶体细胞中未见到微管。提示后一浓度能有效抑制鼠晶体上皮细胞。动物实验证明，15ng/ml的秋水仙碱抑制50%兔晶体上皮细胞增殖，20ng/ml的秋水仙碱对细胞迁移的抑制作用达50%。但长期随访发现，秋水仙碱会引起眼电生理异常，提示对视神经有影响。

5.3 丝裂霉素（mitomycin,MMC）与5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）

MMC是通过与DNA的共价交联而抑制DNA的复制或使其中的一条DNA链烷基化，阻止有丝分裂，从而导致细胞死亡。5-Fu为嘧啶拮抗剂，可抑制胸腺嘧啶核苷合成酶，干扰核酸和DNA的生物合成，从而抑制细胞生长。

因MMC和5Fu具有抗纤维细胞增殖这一作用，曾用于临床青光眼滤过手术，并取得较好临床效果。对于顽固性、复发性翼状胬肉患者，用0.02%或0.04%MMC眼液每天点眼2～4次获得了安全、满意的疗效[12]。国外有人将MMC用于动物白内障术中，Haus等[13]在兔眼晶体囊外摘出后，将含有MMC的溶液注入囊袋内5min，尽量避免漏入前房，对照组则用肝素灌注。术后4～6个月，经组织学检查发现，MMC能有效抑制细胞增殖和纤维化从而减少后发障的形成。Ismail等[14]对比了MMC（0.2mg/ml）和5-FU（50mg/ml）抑制兔眼晶体上皮细胞的效果，结果发现5-Fu较MMC效果好，但用于人以前还需作进一步研究。将5-FU用于抑制培养的兔眼晶体上皮细胞显示，5-FU的半效抑制量（ID_{50}）为0.71 μg/ml。近来，Shin等[15]将MMC用于青光眼联合白内障手术，置浓度为0.5mg/ml的MMC于术中结膜囊下3min，能安全有效减少后发障的发生，这可能是由于其渗入前房达到足

维普资讯 http://www.cqvip.com

够的浓度，从而抑制了细胞增殖。

5.4 高三尖杉酯碱(homoharringtonine，HH)，骆驼蓬碱(harmeline,H)

HH抑制蛋白质合成的初始阶段。H是从蒺藜科植物种子提取的混合生物碱，它对细胞的毒性作用是通过抑制蛋白质的合成而实现的。

玻璃体内注射HH 0.5mg以上才能使动物的ERG和眼超微结构异常。HH和H用于兔眼晶体上皮细胞时，发现二者均有较强的抑制杀伤作用，前者作用时间越长，抑制作用越明显，提示其低剂量持久作用对晶体上皮细胞的抑制效果越好，且不会造成眼组织损伤。HH不但有杀伤细胞的作用，而且对细胞的贴壁也有抑制作用，在预防后发性白内障的发生上优于5-FU及阿霉素。

5.5 氨甲喋呤(Methotrexate)

氨甲喋呤为二氢叶酸还原酶抑制剂，选择性作用于细胞增殖的合成期(S期)，同时它还具有很强的抗炎作用，能抑制组胺等炎性介质的反应。在将氨甲喋呤与抗基底膜胶原抗体结合用于培养的牛晶体上皮细胞和兔晶体囊袋内时，均能有效地抑制细胞生长。氨甲喋呤加入兔眼术中灌注液中，浓度分别为200 μg/ml、400 μg/ml、800 μg/ml，术后3个月发现后囊透明度优于对照组。

6 其 它

目前发现生长抑素能通过对人晶体上皮细胞增殖及胶原合成的抑制作用而防止后囊混浊的发生，且随浓度的增加抑制作用也增强。其机理目前还不十分清楚，生长抑素属生理性调节多肽，无毒性作用，在眼内应用比较安全。组织纤溶酶原激活物(tPA)用于培养的牛晶体上皮细胞，发现tPA对牛晶体上皮细胞的增殖和胶原合成无明显影响，提示其对细胞的增殖和代谢既不促进也不抑制。因此tPA是通过减少纤维蛋白和纤维蛋白对晶体上皮细胞的支持和促进作用而起到防止后囊混浊的作用。因它是非细胞毒性药物，眼内应用较安全。

综上所述，目前抑制晶体上皮细胞的药物大多还处于离体和动物实验阶段，在用于人眼晶体囊袋内之前，需进一步做毒性实验及研究药物抑制其生长的机理，以便从分子水平解决后囊混浊的发生。

参 考 文 献

[1] 胡 楠，邱孝芝，龚启荣，等. 干扰素抑制晶体上皮细胞生长的实验研究[J]. 中华眼科杂志，1999;35(2):107-109.

[2] Enyedi LB, Pearson PA, Ashton P, et al. An intravitreal device providing sustained release of cyclosporine and dexamethasone[J]. Curr Eye Res, 1996;15:549-557.

[3] Cortina P, Gomez-Lechon MJ, Navea A, et al. Diclofenac sodium and cyclosporin A inhibit human lens epithelial cell proliferation in culture[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997;235:180-185.

[4] Knorr M, Wunderlich K, Steuhl KP, et al. Effect of heparin on proliferation of cultivated bovine lens epithelial cells[J]. Ophthalmology, 1992;89:319-324.

[5] 王 翔，祝 磊，杨国华，等. 白内障超声乳化术中应用肝素抑制后囊混浊[J]. 中国实用眼科杂志，1999;17(12):747-748.

[6] Manners TD, Turner DP, Galloway PH, et al. Heparinised intraocular infusion and bacterial contamination in cataract surgery[J]. Br J Ophthalmol, 1997;81:949-952.

[7] Philipson B, Fagerholm P, Calel B, et al. Heparin surface modified intraocular lenses[J]. J Cataract Refract Surg , 1992;18:71-78.

[8] Mastropasqua L, Lobefalo L, Ciancaglini M, et al. Heparin eyedrops to prevent posterior capsule opacification[J]. J Cataract Refract Surg, 1997;23(3):440-446.

[9] Nishi O, Nishi K, Yamada Y, et al. Effect of indomethacin-coated posterior chamber intraocular lenses on postoperative inflammation and posterior capsule opacification[J]. J Cataract Refract Surg, 1995;2(153):574-578.

[10] Power WJ, Neylan D, Collum LM. Daunomycin as an inhibitor of human lens epithelial cell proliferation in culture[J]. J Cataract Refract Surg, 1994;20:287-290.

[11] Tetz MR, Ries MW, Lucas C, et al. Inhibition of posterior capsule opasification by an intraocular-lens-bound sustained drug delivery system : an experimental animal study and literature review[J]. J Cataract Refract Surg, 1996;22:1070-1078.

[12] Kraut A, Drnovsek-Olup B. Instillation of mitomycin C after recurrent pterygium surgery[J]. Eur J Ophthalmol, 1996;6(3):264-267.

[13] Haus CM, Galand Al. Mitomycin against posterior capsular opacification: an experimental study in rabbits[J]. Br J Ophthalmol, 1996;80(12):1087-1091.

[14] Ismail MM, Alio JL, Ruiz Moreno JM. Prevention of secondary cataract by antimitotic drugs: experimental study[J]. Ophthalmic Res, 1996;28(1):64-69.

[15] Shin DH, Kim YY, Ren J, et al. Decrease of capsular opacification with adjunctive mitomycine C in combined glaucoma and cataract surgery[J]. Ophthalmology, 1998;105(7):1222-1226.