维普资讯 http://www.cqvip.com

324-326 眼内 . 纤溶酶激活剂 . t-PA . 综述 (41)

组织型纤溶酶激活剂t－PA眼内应用进展

临床学院眼科 周 晞* 综述 李平华 审校

中图分类号 R988.1

R988.1
R977.3

组织型纤溶酶原激活剂(Tissure－type plasminogen activator,t－PA)是一种新型溶栓酶，它已熟知被广泛应用于治疗急性冠状动脉血栓的形成。近年来已逐步应用于眼内，经大量实验及临床证明，对以下眼科疾患具有特殊的疗效。

1 t－PA的理化特性及药动学[1,2,4,5]

t－PA是由527个氨基酸3糖链组成的一种丝氨酸蛋白水解酶，分子量为70000道尔顿。t－PA能高效特异性地激活纤溶酶原使之变成纤溶酶，后者溶解纤维蛋白使之变成可溶性的纤维蛋白降解产物。当无纤维蛋白存在时，t－PA的活性很弱，但一旦纤维蛋白存在时，其活性显著增强，它迅速地与纤维蛋白——纤溶酶原结合成三原复合物，发挥其功能。

t－PA在血流中的半衰期为4～6分钟。兔眼玻璃体内注入t－PA后发现，无纤维蛋白存在时，其量和活性的半衰期分别是5.8和4.3小时，存在纤维蛋白时分别是11.9和9.8小时。t－PA的活性均低于t－PA的量提示有t－PA抑制物的存在。t－PA部份经前房排除，房水内的高峰出现在用药后6小时。纤维蛋白的存在使t－PA的半衰期显著延长是由于t－PA与纤维蛋白的牢固结合，使游离的t－PA减少，因为只有游离的t－PA方可排队眼外。临床上，在玻璃体切除术后用t－PA治疗严重的前房渗出时，发现用药后24小时t－PA的活性范围是0.23～1.4μg。其结果与上述实验中t－PA的眼内药动学相一致。

2 t－PA在眼内的应用

2.1 t－PA在青光滤过术中的应用

青光眼滤过手术失败的主要原因是术后手术区的瘢痕化。t－PA能激活纤溶酶原，从而减少瘢痕形成，提高了手术的成功率。

Fourman(1989)[6]在实验性兔眼滤过术后，前房内注入25ugt－PA，术后一周发现用药组的房水流畅系数明显大于对照组，且发现用t－PA组的滤过泡也明显大于对照组。Ozment(1992)[7]通过兔眼滤过术后前房或结膜下注射25μg t－PA的实验结果，认为t－PA的作用在于分解了巩膜咬切口中及结膜下间隙的纤维蛋白，因此增加了房水的流出。Richards(1993)[9]在两例难治性青光眼患者植入硅胶管术后，用25μg t－PA前房注入，15～45分钟内发现形成的纤维蛋白凝块全部溶解，眼压回复到正常水平。Pastor(1993)[10]用13μg t－PA注入前房治疗青光眼植人双板Moltone管后被纤维蛋白阻塞并发瞳孔膜形成的患者，发现12小时后瞳孔膜消失，Moltone管中的纤维块溶解，眼压恢复正常。

2.2 t－PA在白内障术中的应用

纤维蛋白膜的形成是白内障术后最常见的并发症之一，可导致多种并发症。t－PA能快速有效地治疗白内障术后前房内大量纤维蛋白的形成。

Jungilmoon(1992)[11]对52只患眼实施了人工晶体植人术后，发现前房内有不同程度的纤维蛋白

* 男，1968－07出生，讲师

维普资讯 http://www.cqvip.com

渗出，将25μg t－PA注入前房，结果发现，在30分～1小时内，47眼(90％)前房内纤维蛋白完全溶解，5眼(10％)部分溶解。Lessor等(1993)[12]在三眼人工晶体植入术后不同程度的纤维蛋白渗出的前房内，分别注入10μg，3μg及6μg t－PA在2～6小时，30分及1小时后，三眼中的纤维蛋白凝块全部溶解。Wedrich等(1994)[13]运用25μg t－PA前房注射治疗19只白内障术后并发稠密的纤维蛋白瞳孔膜的患眼，注射时间在术后2～22天内，结果发现在1～4小时内，18只患眼之纤维蛋白膜全部溶解，1眼尽管在二次注身t－PA后其纤维膜仍未完全溶解，其中2只患眼中发现有纤维蛋白膜再生，经局部治疗后自然清除。并发症短暂轻微，不影响疗效。

2.3 t－PA在玻璃体切割术的应用

玻璃体切割术后眼内纤维蛋白渗出是一可致手术失败的严重并发症。t－PA能安全有效地治疗玻璃体切割术后眼内纤维蛋白的渗出。

Williams等(19988)[5]用25μg t－PA前房注入三只在玻璃体切割术后24小时内有严重纤维蛋白渗出伴有瞳孔阻滞的无晶体眼中，发现在4小时内三眼中的纤维蛋白渗出物全部溶解，并发现用药后24小时内仍可测得少量的t－PA(0.23～1.4μg)，这可预防再渗出。Jomson等(1988)[14]对家兔眼行玻璃体切割术和睫状体冷冻诱发成前房纤维蛋白渗出模型，然后前房内分别注入Ringers液和不同剂量的t－PA，结果发现t－PA对纤维蛋白渗出物显著减少。Williams(1990)[8]用小剂量12.5～3μg)治疗17只玻璃体切割术后发生瞳孔膜闭的患眼，发现在2小时内不论使用任何剂量，其眼内的瞳孔膜均全部溶解。

2.4 t－PA治疗前房和玻璃体出血

前房和玻璃体出血常见于眼外伤和手术后。实验证明t－PA对其有一定的治疗作用。

Lambrou等(1987)[15]在兔眼前房注入自身全血制成前房出血模型，用1800U/10.1mlt－PA注入前房，24小时后发现前房内80％的血块清除，而对照组14天后方才清除。Howard等(1991)[16]用激光制成前房出血模型(兔眼)，24小时后前房注入1800U/10.1mlt－PA，结果发现5天后前房的血凝块仅为最初的27％，而对照组仍存60％的血块，但同时发现，若加大t－PA剂量至5000U～1000U会明显增加再出血的发生率。另有学者[17]用手术制成前房出血的兔眼模型，应用25μg t－PA注入前房，注射时间分别为术后10分钟、24小时、48小时、72小时，结果发现，再出血发生率在10分钟为88％，24小时为75％，48小时为50％，72小时，提示在损伤的血管内皮细胞愈合前使用t－PA来治疗前房出血可导致再出血。

Johnson等(1989)[18]用兔试验制成玻璃体出血模型，将5000U的t－PA直接注入玻璃体腔，2周时发现未经玻璃体切割和未注入气体做玻璃体压迫术组均见出血明显减少，但视网膜脱离的发生率在t－PA治疗组明显高于对照组。他认为t－PA对玻璃体出血有一定的治疗作用，但剂量不宜过大。Min(1990)[19]用有色兔做了同样实验，长期观察发现一次性注入25μg和1900μg的t－PA能显著促进玻璃体积血的清除，并进一步发现小剂量t－PA(2.5ug或3ug)也能促进玻璃体出血的清除。

2.5 t－PA治疗视网膜下出血

Lewis等(1991)[20]在实验性兔实验中经巩膜，脉络膜将t－PA注入视网膜下治疗视网膜下出血，发现在注入t－PA后，视网膜下出血能迅速被清除。Peyman等(1991)[21]用t－PA作为手术排除视网膜下出血的辅助药物。治疗5例患者，其中2例术后视力明显提高(从数指升至0.3、0.4)，3例(因老年性黄斑变性所致)术后视力轻度提高或保持不变。

2.6 t－PA在穿透性角膜移植术中的应用

有学者报道[22,23]，用t－PA成功地治疗穿透性角膜移植术后的眼内严重渗出，半年后随访，植片透明，眼压正常。

3 t－PA的副作用探讨

3.1 眼内出血[16,17,25,26]

t－PA在用于治疗急性心肌梗塞中发现40％患者有全身出血现象，但眼内t－PA用量较小，故无全身出血的危险，但可能引起眼内出血。其原因为：术后t－PA用药过早，损伤的血管尚未愈合；t－PA用量大；眼内存在新生血管。为减少出血的可能，应待眼内损伤的血管壁完全愈合后再用药，一般术后3～5天较安全；减少t－PA用量(一般不超过

维普资讯 http://www.cqvip.com

25ug);眼内有新生血管者慎用或先作处理后再用药。

3.2 对眼压的影响[8,10,11]

大量实验及临床证明,前房注射t-PA不会引起内压的显著变化。有些学者发t-PA用药早期会出现少数眼的眼后一过性增高,但一般不超过30mmHg,不需任何治疗。

3.3 角膜毒性反应[8,24,14]

动物实验显示,前房内注入高达200μg的t-PA未见组织学的毒性改变。用100μg/ml的t-PA溶液体外连续灌注入眼角膜内皮,未见内皮细胞结构和功能的改变。临床上前房内注入25μg的t-PA也未见角膜的毒性反应。

3.4 视网膜毒性[28,29]

大多数实验及临床证明,眼内应用≤25μg t-PA对眼前段和视网膜无毒性作用,但50μg或更高剂量的t-PA应用时,光镜,电镜和ERG均可见视网膜毒性反应的表现。可见视网膜对t-PA的耐受性较差。有学者认为t-PA对组织的毒性并非t-PA本身所致,可能源于其赋形剂中的某些成份,如精氨酸等。因此尽可能减少t-PA用量及改良赋形剂成分可有效控制t-PA的毒性反应。

3.5 其他[11,8]

t-PA前房应用后,偶有眼周疼痛,前房混浊,角膜基质水肿等,但均轻微且可自行恢复。初步观察t-PA对正常晶体无明显损害。

4 展望

t-PA对诸多眼疾具有治疗作用,其疗效好,并发症少。但尚需对t-PA防治眼内不同时期的纤维蛋白形成的最佳有效剂量,赋形剂的改良,扩大其眼科应用的范围及给药途径等方面进行进一步研究,使t-PA成为一种具有广阔前景的眼科应用的辅助药物。

参考文献

1.Bachmann F.et al semin Thromb Heam 1984;10:6
2.宋后燕,等.国外医学分子生物学分册 1992;14:25
3.Snyder RW.et al.Arch Ophthalmol 1987;106:1277
4.Jaffe Gj,et al.Arch Ophthalmol 1988;106:969
5.Williams Ga,et al.Arch Opthalmol 1988;106:1055
6.Fourman S.Ophthalmic Surg 1989;20:663
7.Ozment.et al Ophthalmic Surg.1992;23:22
8.Williams DF.et al AmJ Ophthalmol Surg 1990;109:606
9.Richards DW.et al Ophthalmic surg 1993;20:854
10.Pastor SA.et al.Ophthalmic surg 1993;20:853
11.Moon J.et al.Ophthalmology 1992;99(8):1256
12.Lessor GR.et al. J Cataract Refract Surg 1993;19:301
13.Wedrich A.et al. Intern Ophthalmol 1995;18:277
14.Johnson RN.et al. Ophthalmology 1988;95:592
15.Lambrou FH.et al. Arch Ophthalmol 1987;105:995
16.Howard GR.et al. Arch Ophthalmol 1991;109:272
17.Williams GA.et al. Arch Ophthalmol 1990;108:264
18.Johnson RN.et al. Arch Ophthalmol 1989;107:891
19.Min WK.et al. Korean of Ophthalmol 1989;4:12
20.Lewis H.et al. Am J Ophthalmol 1991;111:197
21.Peyman GA.et al. Ophthalmic Surg 1991;22:575
22.Snyder RW.et al. Am J Ophthalmol 1990;109:483
23.Heldmann DG.et al. Ophthalmic Surg 1990;21:364
24.Mcdermott ML.et al. Am J Ophthalmol 1989;108:91
25.Dabbs CK.et al. Am J Ophthalmol 1990;110:354
26.Sternberg PJ,et al. Arch Ophthalmol 1990;108:720
27.Folk JC.et al. Arch Ophthalmol 1991;109:64
28.Irvine WD.et al. Arch Ophthalmol 1991;109:718
29.Johnson MW,et al. Arch Ophthalmol 1990;108:259

(收稿日期 1998-02-19)