

## Rho 激酶抑制剂对青光眼的神经保护作用及研究进展

王超 综述 余玲 审校

646000 四川省泸州市,西南医科大学附属医院眼科

通信作者:余玲,Email:oculistlingyu@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.019

**【摘要】** 青光眼是全球主要的致盲眼病之一,以最终导致视网膜神经节细胞(RGCs)逐渐凋亡及其轴突丢失为主要特征。目前,降低眼压是控制青光眼发展的主要治疗方式,然而,并不是所有的患者都适用于该疗法,这与青光眼的病理生理过程并不只是由眼压升高引起有关。针对青光眼发病的多因素,迫切需要寻找新的治疗策略。新疗法的重点应放在预防或延缓 RGCs 的凋亡、修复损伤的轴突上,因此青光眼视神经保护治疗已成为目前研究的热点。Rho 激酶(ROCK)抑制剂作为可以降低眼压、抑制抗青光眼术后瘢痕形成、改善眼部血液循环、提高 RGCs 存活率、防止轴突变性以及诱导轴突再生的实验阶段药物,已成为目前新药研究的热点。本文将重点对 ROCK 抑制剂的经典信号通路在青光眼视神经保护方面的研究现状及进展进行综述。

**【关键词】** Rho 激酶抑制剂; 青光眼; 视网膜神经节细胞

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81570841)

**Effects of Rho associated kinase inhibitors on glaucoma and current researches** Wang Chao, Yu Ling

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Yu Ling, Email: oculistlingyu@hotmail.com

**【Abstract】** Glaucoma is one of the main causes of blindness in the world, resulting from a slow and progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs) and their axons. So far, intraocular pressure reduction is the main treatment modality to control disease progression. However, not all the patients benefit from this therapy, and the pathophysiology of glaucoma is not always associated with an elevated intraocular pressure. These limitations, together with the multifactorial etiology of glaucoma, urge the pressing medical need for novel and alternative treatment strategies. Such new therapies should focus on not only preventing or retarding RGCs death, but also repairing the injured axons. Glaucoma optic nerve protection therapy is becoming a hot spot of current research, especially Rho associated kinase (ROCK) inhibitors as a new drug for the glaucomatic neuroprotection, which can reduce intraocular pressure, inhibit scar formation after anti-glaucoma surgery, improve blood circulation, prevent RGCs death and axonal degeneration and induce axon regeneration. In this review, we focused on the research status and progress of the classical signal pathway of ROCK inhibitor in glaucoma optic nerve protection.

**【Key words】** Rho associated kinase inhibitors; Glaucoma; Retinal ganglion cells

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81570841)

青光眼是一组与视神经广泛性病变、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡及其轴突变性有关,导致慢性渐进性视觉损伤的眼病,应积极采取有效的治疗措施,否则视野将逐步缺失,最终致盲<sup>[1]</sup>。2010 年全球至少有 6 000 万青光眼患者,到 2020 年,青光眼患者将达到或超过 8 000 万例<sup>[2]</sup>。目前的抗青光眼治疗方法主要是降低眼压,这可以减缓青光眼的进展,但不能阻止视野的进一步变窄,临床上许多患者尽管眼压控制良好,但视野仍存在进行性缺损<sup>[3]</sup>。因此,随着新药的不断问世,针对视神经保护的抗青光眼药物的开发在未来治疗神经退行性疾病中可能具有较高的价值。近几年,许多研究

都强调了 Rho/Rho 激酶(Rho associated kinase, ROCK)通路在青光眼发病机制和治疗中的作用<sup>[4]</sup>。ROCK 抑制剂可通过小梁网调节眼压,也可作为一种有效的青光眼术后抗瘢痕药物,更重要的是,它具有神经保护和促进轴突再生的能力。

### 1 ROCK 及其抑制剂概述

Rho 基因属于 Ras 基因的同系物最初在雨虎属(Aplysia)动物体内被发现<sup>[5]</sup>。Rho 蛋白是由 Rho 基因编码的信号肽,由 200~300 个氨基酸组成,相对分子质量为 20 000~30 000<sup>[5]</sup>。人 Rho 家族主要包含 Rho A、Rho B 和 Rho C 3 个成员,均为小

分子单体 GTP 结合蛋白。Rho 蛋白 GTP 酶的功能是使 Rho 蛋白在与 GDP 或 GTP 结合状态之间循环,以调节 Rho 蛋白的失活与激活。Rho 蛋白活化,一方面受鸟嘌呤核苷酸交换因子的影响,促进 GTP 与 GDP 的相互变化;另一方面,GTP 酶激活蛋白可通过刺激 GTP 水解为 GDP 抑制下游信号的表达<sup>[6]</sup>。在细胞的信号转导通路中,Rho 蛋白起到分子开关作用,当结合 GTP 的 Rho 蛋白与 ROCK 结合并使之活化时,便对各种细胞外信号做出反应。Rho/ROCK 信号通路的主要生理功能是通过作用于靶蛋白、细胞骨架而产生多种生物效应<sup>[7]</sup>。ROCK 为 Rho 蛋白下游作用底物,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。ROCK 中含有 3 个结构域,催化激酶结构域,位于 N 端,其次是一个包含 Rho 结合位点的螺旋卷曲区域和一个富含半胱氨酸的重复结构域,位于羧基端的 PH 结构域<sup>[8]</sup>。ROCK 异构体在大多数组织中广泛表达。但是,ROCK I 主要在非神经组织中表达,如肝组织、肺组织;ROCK II 主要在神经系统和肌组织中高表达<sup>[9]</sup>。

被 Rho 蛋白激活的 ROCK 可磷酸化其下游的信号分子,包括肌球蛋白轻链(myosin light chains,MLC)、肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain of phosphatase,MLCP)、埃兹蛋白/根蛋白/膜突蛋白及 LIM 激酶(LIM domain kinase,LIMK),发挥调节细胞骨架结构、应力纤维形成及细胞收缩的功能<sup>[10]</sup>。ROCK 对多底物进行磷酸化,在调节细胞骨架的动态变化中发挥了关键作用。MLC 是 ROCK 最主要的底物,磷酸化 MLC 可促进肌动蛋白-肌球蛋白相互运动,从而发挥调节细胞骨架的功能,如细胞形态、粘连、运动及平滑肌细胞收缩<sup>[11]</sup>。激活的 ROCK 可以将 MLC 磷酸化,生成磷酸化 MLC (phosphorylated MLC, p-MLC),而发生肌丝收缩作用;同时也能将 MLCP 磷酸化,使其失活,阻止了 MLCP 将磷酸化的 MLC 脱磷酸,使有活性的 p-MLC 增多,即间接促进 MLC 磷酸化而促进肌丝收缩<sup>[10]</sup>。因此,ROCK 与心血管疾病(如血管痉挛、局部缺血-再灌注损伤、高血压及心绞痛等)、支气管哮喘等疾病相关<sup>[12-13]</sup>,被看作是心血管疾病治疗的新靶标;最近,Fujita 等<sup>[14]</sup>证实 ROCK 抑制剂是一个对神经系统疾病有作用的新型药物,可促进神经细胞的存活和轴突再生。

目前发现的 ROCK 抑制剂均为小分子有机化合物。法舒地尔(fasudil,HA-1077)和 Y-27632 是最早发现的小分子 ROCK 抑制剂<sup>[15]</sup>。到目前为止,已经发现了多种 ROCK 抑制剂,按照其化学结构特征,主要分为异喹啉类、4-氨基吡啶类、吡啶类以及酰胺类和脲类 4 类。在哺乳动物中,ROCK 存在 ROCK I 和 ROCK II 2 个亚型,这 2 个亚型的同源性很高,在它们的激酶结构域,同源性高达 92%。Sebbagh 等<sup>[16]</sup>对 ROCK 亚型抑制作用的研究提示,Y-27632 和 Y-30141 对 ROCK I 和 ROCK II 的抑制作用几乎没有区别。Y-27632 和 Y-39983 是选择性 ROCK 抑制剂,而法舒地尔是目前唯一运用到临床的一类新型 ROCK 选择性抑制剂,主要用于改善和预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛及其引起的脑缺血症状<sup>[17]</sup>。

## 2 ROCK 抑制剂在青光眼中的作用

### 2.1 ROCK 抑制剂在降低青光眼眼压中的作用

目前,临床上应用的降压药物的主要机制是抑制房水的产生或者增加葡萄膜巩膜途径的房水外流,却没有直接作用于小梁网或者提高小梁网房水外流的药物。大量研究表明,ROCK 抑制剂能有效降低小梁网房水流出途径的流出阻力,增加房水外流,使眼压降低。目前研究报道的在动物实验中具有降压作用的 ROCK 抑制剂有 HA-1077、H-1152P、K-115、Y27632、Y-39983 和 AMA0076<sup>[18-21]</sup>。Tanihara 等<sup>[22-23]</sup>在临床试验中证实,K-115(即 Ripasudil)单独应用或与前列腺素类似物、 $\beta$ 受体阻断剂联合应用可以有效降低患者的最高眼压和最低眼压。Ripasudil 滴眼液已经在日本被批准上市,用于治疗无法应用其他药物或者其他药物治疗无效的青光眼和高眼压症,其常见的并发症是结膜充血、睑缘炎以及过敏性结膜炎<sup>[24]</sup>。Bacharach 等<sup>[25]</sup>在临床试验中发现,AR-13324 的降压效果较拉坦前列素约低 1 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),但其结膜充血等不良反应的发生率是拉坦前列素的 2 倍。小梁网细胞具有平滑肌的特性,由  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的运动调节小梁网细胞的收缩与松弛,而小梁网细胞的收缩与松弛可影响房水外流<sup>[26]</sup>。ROCK 抑制剂能抑制小梁网细胞的收缩,如前文所述,这一作用是通过阻断 MLC 磷酸化介导的,一方面 ROCK 抑制剂直接抑制了 MLC 磷酸化,另一方面其使肌球蛋白轻链磷酸酶去磷酸化而间接抑制 MLC 磷酸化。通过上述 2 种途径,ROCK 抑制剂最终使小梁网细胞舒张,阻力下降,进而房水外流增加,最终达到降低眼压的目的。ROCK 抑制剂舒张平滑肌的同时,也舒张了血管,这是 ROCK 抑制剂结膜充血发生率高的原因。另外,van de Velde 等<sup>[21]</sup>研究指出,经 ROCK 抑制剂处理后的小梁网细胞和 Schlemm 管细胞,可见小梁近管组织细胞外基质减少,以及细胞应力纤维、局部细胞黏附,而 Schlemm 管细胞渗透性及小梁近管组织与 Schlemm 管内壁的间距增加,这些变化可使房水外流增加。因此认为 ROCK 抑制剂引起眼压下降和房水外流增加的实质为其改变了小梁网细胞舒缩状态及小梁网和 Schlemm 管细胞的形态结构。

### 2.2 ROCK 抑制剂在青光眼滤过术后抑制瘢痕形成的作用

在临床中,并不是所有青光眼患者都对抗青光眼药物反应良好,有些患者需要手术治疗,如激光小梁成形术/滤过术等。但是青光眼滤过术后常因过度伤口愈合和瘢痕增生,导致眼压控制不佳,最终导致视野进一步缺损,手术失败<sup>[27]</sup>。转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )诱导纤维细胞收缩,随后转化为肌成纤维细胞,导致成纤维细胞增生、移行,这在青光眼滤过术后伤口愈合中有重要作用。Meyer-ter-Vehn 等<sup>[28]</sup>的体外研究提示,ROCK 抑制剂可以抑制纤维细胞与成纤维细胞的转化,从而抑制术后瘢痕的生成。Honjo 等<sup>[29]</sup>研究表明,ROCK 抑制剂可以通过抑制纤维增生和胶原蛋白沉积,抑制术后瘢痕的生成,使青光眼滤过术后的滤过泡长期存在。因此,ROCK 抑制剂具有降低眼压的作用,在滤过术后抗瘢痕形成中也具有重要作用,这为控制青光眼患者的眼压控制提供了一个更有效的治疗方法。

### 2.3 ROCK 抑制剂在青光眼视神经保护中的作用

在正常眼压性青光眼中,尽管眼压处于正常水平,但是青

光眼视神经损伤仍存在,更有报道指出降低眼压的治疗并不适用于所有青光眼患者<sup>[30]</sup>。由于青光眼性视神经病变最终将导致 RGCs 的逐步丧失,而仅靠降低眼压并不能完全阻止视神经的进行性损害,因此神经保护药物作为治疗青光眼治疗的新型有效药物,不仅可以直接促进 RGCs 存活,还可促进轴突的再生,从而使视神经细胞的功能连接得到恢复。目前,ROCK 抑制剂作为一种新型的视神经保护药物已经在多个研究中被证实<sup>[31-40]</sup>。

ROCK 抑制剂在视神经损伤中可诱导神经轴突生长与再生。体外研究证实,Y-27632、HA-1077 和 H-1152 均能够保护经过硫酸软骨素蛋白多糖或者髓磷脂处理的神经节细胞,使神经损伤程度降低,并且促进原始神经节细胞轴突的生长<sup>[31-35]</sup>。在动物实验中,ROCK 抑制剂组 RGCs 的轴突长度、密度及活动度与安慰剂对照组相比增加<sup>[36]</sup>,其机制目前有 2 种观点:ROCK 抑制剂与睫状神经营养因子协同作用,抑制信号转导和转录激活因子 3 磷酸化,从而促进轴突的生长与再生;磷酸化 LIMK 可促进髓磷脂与其受体 NogoA 受体相结合,从而抑制轴突生长,而 ROCK 抑制剂可以通过抑制 LIMK 磷酸化,从而促进轴突的生长<sup>[32]</sup>。

ROCK 抑制剂在视神经损伤中可以提高 RGCs 的生存率。ROCK 抑制剂可以通过舒张血管,改善眼部血供,以提高 RGCs 的生存率。视网膜缺血在青光眼的发病机制中发挥着重要作用,其中最重要的因素是血管痉挛和脉络膜循环异常,这最终将引起 RGCs 的凋亡。Emre 等<sup>[37]</sup>研究发现,80% 青光眼患者存在血管痉挛和脉络膜循环异常。研究表明,ROCK 抑制剂 Y-39983 可提高视盘的血流灌注<sup>[38]</sup>。Sugiyama 等<sup>[39]</sup>也提出,HA-1077 可改善被一氧化氮合酶抑制剂或内皮素 1 诱导的视网膜缺血损伤。ROCK 抑制剂改善血流量的机制与其舒张小梁网细胞的机制相同,即抑制 MLC 磷酸化并促进 MLCP 去磷酸化,从而抑制视网膜小血管的收缩<sup>[10]</sup>,最终提高 RGCs 的生存率。ROCK 抑制剂还可通过阻止白细胞黏附及降低细胞因子和炎症因子的表达水平,促进 RGCs 的存活。ROCK 抑制剂能减少缺血-再灌注后视网膜血管白细胞黏附及下调 caspase-3 蛋白和诱导型一氧化氮合酶的表达,从而减少 RGCs 凋亡<sup>[40]</sup>。Tura 等<sup>[31]</sup>研究表明,ROCK 抑制剂还能抑制神经胶质细胞的活化及肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 的释放,减轻其对 RGCs 的毒性作用,最终降低 RGCs 的凋亡率。

### 3 小结

青光眼是多因素疾病,特征是 RGCs 丢失,造成视力丧失。目前,降眼压治疗仍然是青光眼治疗的主要方式,作为一种神经退行性疾病,神经保护治疗是青光眼药物治疗的发展方向。在各种青光眼模型中,ROCK 抑制剂显示出了良好的作用,在降低原发性开角型青光眼眼压的 3 期临床试验中,K-115 显示了良好疗效。但 ROCK 抑制剂在青光眼视神经保护方面仍处于实验阶段。ROCK 抑制剂的发现和发展为青光眼的治疗带来了新的希望,但 ROCK 抑制剂的这些保护作用机制并不完全清楚,仍需要进一步的研究。

### 参考文献

- [1] 宋伟,张纯.青光眼的神经保护性治疗[J].中华实验眼科杂志,2015,33(3):279-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.019.  
Song W,Zhang C. Neuroprotective therapy for glaucoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol,2015,33(3):279-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.019.
- [2] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. Br J Ophthalmol,2006,90(3):262-267. DOI:10.1136/bjo.2005.081224.
- [3] van de Velde S, de Groef L, Stalmans I, et al. Towards axonal regeneration and neuroprotection in glaucoma: Rho kinase inhibitors as promising therapeutics[J]. Prog Neurobiol,2015,131:105-119. DOI:10.1016/j.pneurobio.2015.06.002.
- [4] 任师杰,张凤妍,祁颖,等. Rho 激酶抑制剂盐酸法舒地尔对人 LECs 增生、迁移及 ECM 合成的抑制作用[J].中华实验眼科杂志,2015,33(4):311-315. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.005.  
Ren SJ,Zhang FY,Qi Y, et al. Inhibition of Rho-kinase inhibitor fasudil on the growth and migration of human LECs and extracellular matrix synthesis[J]. Chin J Exp Ophthalmol,2015,33(4):311-315. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.005.
- [5] Takai Y,Sasaki T,Matozaki T. Small GTP-binding proteins[J]. Physiol Rev,2001,81(1):153-208.
- [6] Hoon JL, Tan MH, Koh CG. The regulation of cellular responses to mechanical cues by Rho GTPases[J/OL]. Cells,2016,5(2): pii:E17 [2016-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058559>. DOI:10.3390/cells5020017.
- [7] Tetlow AL, Tamanoi F. The Ras superfamily G-proteins [J/OL]. Enzymes,2013,33: PtA:1-14 [2016-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033798>. DOI:10.1016/B978-0-12-416749-0.00001-4.
- [8] Riento K, Guasch RM, Garg R, et al. RhoE binds to ROCK I and inhibits downstream signaling [J]. Mol Cell Biol,2003,23(12):4219-4229.
- [9] Kamijo H, Matsumura Y, Thumkeo D, et al. Impaired vascular remodeling in the yolk sac of embryos deficient in ROCK-I and ROCK-II [J]. Genes Cells,2011,16(10):1012-1021. DOI:10.1111/j.1365-2443.2011.01546.x.
- [10] Shi J,Wei L. Rho kinase in the regulation of cell death and survival[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz),2007,55(2):61-75. DOI:10.1007/s00005-007-0009-7.
- [11] Kaneko-Kawano T, Takasu F, Naoki H, et al. Dynamic regulation of myosin light chain phosphorylation by Rho-kinase[J/OL]. PLoS One,2012,7(6):e39269 [2016-03-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723981>. DOI:10.1371/journal.pone.0039269.
- [12] Shi J, Wei L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil [J]. J Cardiovasc Pharmacol,2013,62(4):341-354. DOI:10.1097/FJC.0b013e3182a3718f.
- [13] Kume H. RhoA/Rho-kinase as a therapeutic target in asthma[J]. Curr Med Chem,2008,15(27):2876-2885.
- [14] Fujita Y, Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system[J/OL]. Front Neurosci,2014,8:338 [2016-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374504>. DOI:10.3389/fnins.2014.00338.
- [15] Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension[J]. Nature,1997,389(6654):990-994. DOI:10.1038/40187.
- [16] Sebbagh M, Renvoizé C, Hamelin J, et al. Caspase-3-mediated cleavage



- of ROCK 1 induces MLC phosphorylation and apoptotic membrane blebbing [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3 (4) : 346–352. DOI: 10. 1038/35070019.
- [17] Saito A, Inoue M, Kon H, et al. Effectiveness of intraarterial administration of fasudil hydrochloride for preventing symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120 : 297–301. DOI:10. 1007/978-3-319-04981-6\_50.
- [18] Kaneko Y, Ohta M, Inoue T, et al. Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 19640 [2016-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26782355>. DOI: 10. 1038/srep19640.
- [19] Pakravan M, Beni AN, Ghahari E, et al. The ocular hypotensive efficacy of topical fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, in patients with end-stage glaucoma [J/OL]. *Am J Ther*, 2016 [2016-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825486>. DOI: 10. 1097/MJT. 0000000000000362.
- [20] Whitlock NA, Harrison B, Mixon T, et al. Decreased intraocular pressure in mice following either pharmacological or genetic inhibition of ROCK [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25 (3) : 187–194. DOI: 10. 1089/jop. 2008. 0142.
- [21] van de Velde S, van Bergen T, Sijnave D, et al. AMA0076, a novel, locally acting Rho kinase inhibitor, potently lowers intraocular pressure in New Zealand white rabbits with minimal hyperemia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (2) : 1006–1016. DOI: 10. 1167/iavs. 13-13157.
- [22] Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156 (4) : 731–736. DOI:10. 1016/j. ajo. 2013. 05. 016.
- [23] Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. K-115 Clinical Study Group. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93 (4) : e254–260 [2016-10-27]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12599/pdf>. DOI:10. 1111/aos. 12599.
- [24] Garnock-Jones KP. Ripasudil: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74 (18) : 2211–2215. DOI:10. 1007/s40265-014-0333-2.
- [25] Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (2) : 302–307. DOI:10. 1016/j. ophtha. 2014. 08. 022.
- [26] Wiederholt M, Thieme H, Stumpff F. The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2000, 19 (3) : 271–295.
- [27] Molteno AC, Bevin TH, Dempster AG, et al. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study: cytology and immunohistochemistry of trabeculectomy blebs [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (7) : 4991–4999. DOI: 10. 1167/iavs. 12-11553.
- [28] Meyer-ter-Vehn T, Sieprath S, Katzenberger B, et al. Contractility as a prerequisite for TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (11) : 4895–4904.
- [29] Honjo M, Tanihara H, Kameda T, et al. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (12) : 5549–5557. DOI:10. 1167/iavs. 07-0878.
- [30] van Veldhuisen PC, Ederer F, Gaasterland DE, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130 (4) : 429–440.
- [31] Tura A, Schuettauf F, Monnier PP, et al. Efficacy of Rho-kinase inhibition in promoting cell survival and reducing reactive gliosis in the rodent retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (1) : 452–461. DOI:10. 1167/iavs. 08-1973.
- [32] Alt A, Hilgers RD, Tura A, et al. The neuroprotective potential of Rho-kinase inhibition in promoting cell survival and reducing reactive gliosis in response to hypoxia in isolated bovine retina [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32 (1) : 218–234. DOI:10. 1159/000350138.
- [33] Joshi AR, Bobylev I, Zhang G, et al. Inhibition of Rho-kinase differentially affects axon regeneration of peripheral motor and sensory nerves [J]. *Exp Neurol*, 2015, 263 : 28–38. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2014. 09. 012.
- [34] Cheng C, Webber CA, Wang J, et al. Activated RHOA and peripheral axon regeneration [J]. *Exp Neurol*, 2008, 212 (2) : 358–369. DOI:10. 1016/j. expneurol. 2008. 04. 023.
- [35] Gopalakrishnan SM, Teusch N, Imhof C, et al. Role of Rho kinase pathway in chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of neurite outgrowth in PC12 cells [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86 (10) : 2214–2226. DOI:10. 1002/jnr. 21671.
- [36] Günther R, Saal KA, Suhr M, et al. The rho kinase inhibitor Y-27632 improves motor performance in male SOD1 (G93A) mice [J/OL]. *Front Neurosci*, 2014, 8 : 304 [2016-10-24]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00304/full>. DOI: 10. 3389/fnins. 2014. 00304.
- [37] Emre M, Orgül S, Gugleta K, et al. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88 (5) : 662–666.
- [38] Tokushige H, Waki M, Takayama Y, et al. Effects of Y-39983, a selective Rho-associated protein kinase inhibitor, on blood flow in optic nerve head in rabbits and axonal regeneration of retinal ganglion cells in rats [J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36 (10) : 964–970. DOI: 10. 3109/02713683. 2011. 599106.
- [39] Sugiyama T, Shibata M, Kajiura S, et al. Effects of fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, on optic nerve head blood flow in rabbits [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (1) : 64–69. DOI:10. 1167/iavs. 10-5265.
- [40] Song H, Gao D. Fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, attenuates retinal ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28 (2) : 193–198. DOI:10. 3892/ijmm. 2011. 659.

(收稿日期:2017-02-16)

(本文编辑:刘艳)

## 更正

《中华实验眼科杂志》2017 年第 35 卷第 1 期 58~63 页张红娟等所著《不伴有甲状腺相关眼病的甲状腺功能异常与眼表损害的关联性分析》一文中收稿日期“2016-02-11”应为“2016-09-12”,特此更正。

(本刊编辑部)