

视网膜缺血-再灌注损伤干预治疗新进展

张雪 综述 孙大卫 审校

150086 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科

通信作者:孙大卫, Email: drsundw@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.016

【摘要】 视网膜缺血-再灌注损伤(RIRI)是眼科常见的病理生理损伤性眼病,常发生于视网膜动静脉阻塞、糖尿病视网膜病变、急性闭角型青光眼等与缺血相关的眼病。表现为缺血性患眼在血液再灌注后,细胞功能发生代谢性障碍,视网膜组织结构损伤,视功能下降。缺血-再灌注损伤是由多种因素共同作用的结果,目前公认的假说主要包括氧自由基的损伤、细胞内的钙超载、白细胞介素介导作用和细胞凋亡等。但目前对于 RIRI 的保护及治疗研究有限,本文就国内外有关 RIRI 的干预治疗新进展综述如下。

【关键词】 视网膜;缺血-再灌注损伤;干预治疗

基金项目: 国家自然科学基金项目(81171381)

Research progress of intervention treatment on the retinal ischemia-reperfusion injury Zhang Xue, Sun Dawei

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Sun Dawei, Email: drsundw@126.com

[Abstract] Retinal ischemia-reperfusion injury (RIRI) is a common pathological and physiological clinical ophthalmopathy, which can occur in retinal artery and vein occlusion, diabetic retinopathy and acute angle-closure glaucoma. The resulting ischemia can cause cell metabolic dysfunction, serious retinal damage and descending visual function. RIRI is the result of multiple factors. The currently accepted hypotheses mainly include the injury effect of oxygen-derived free radicals, intracellular calcium overload, the action of leucocyte and apoptosis. However the protection and treatment research in the RIRI is limited. The present paper reviews the progression in the drug intervention of RIRI.

[Key words] Retina; Ischemia-reperfusion injury; Intervention treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81171381)

视网膜缺血-再灌注损伤(retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI)的病理生理机制十分复杂,视网膜对缺血和缺氧非常敏感,视网膜中央动脉是视网膜血供的终末动脉,一旦阻塞极易发生缺血。当视网膜发生一过性或短暂缺血之后,恢复血液灌注时,视网膜功能可发生障碍,造成不可逆损伤;血液再灌注后并不缓解细胞损伤,反而加剧了细胞凋亡,使视功能进一步下降。本文针对不同机制的代表药物,如雌二醇(17 β -estradiol, E2)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、 γ -39983、辛伐他汀、米诺环素、Nogo 细胞外多肽 1-40 残基(NEP/Nogo-66 1-40 peptides, NEP1-40)、右旋美托咪啶、氨基葡萄糖、橙皮素和柚皮素以及缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx 43)模拟肽进行综述。

1 抗细胞凋亡 RIRI 治疗药物

1.1 E2

基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)

能够诱导 CD34⁺造血祖细胞在体内的迁移^[1]。SDF-1 在多器官的缺血性损伤疾病中起到保护作用, Wang 等^[2]研究发现 E2 通过激活雌激素受体上调 SDF-1 的表达, SDF-1 在大鼠视网膜缺血-再灌注模型组的 6、12、24 h 均有显著表达,表达高峰出现在 12 h,而治疗组于建模前 30 min 预先给予大鼠腹腔注射 0.1 mg/kg E2 后,发现 SDF-1 表达明显上调;组织病理学观察发现,模型组视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡,内层视网膜组织间水肿,而治疗组中 RGCs 凋亡数量减少,视网膜组织水肿减轻且结构层次更为清晰, E2 对保护视网膜组织起到重要作用。

1.2 BMSCs

BMSCs 能够分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞等神经细胞^[3],具有较强的增生能力和多向分化的潜能^[4]。BMSCs 能够抑制视网膜光感受器细胞的凋亡,减轻视网膜缺血-再灌注的组织损伤。RIRI 是导致 RGCs 层及内核层细胞凋亡的常见病理过程^[5]。Otori 等^[6]报道, RIRI 中视网膜组织 c-fos/

c-jun mRNA 均呈阳性表达。*c-fos/c-jun* 是在缺血性损伤中表达的重要凋亡基因,属于即刻早基因家族。韩延燕等^[7]研究发现在 RIRI 模型中,能够检测到 *c-fos/c-jun* 基因的表达,在模型组 1、6、12、24、48 和 72 h 均呈阳性表达,而在空白对照组 *c-fos/c-jun* 基因则呈阴性表达。当治疗组于建模成功后 1 h 行玻璃体腔注射 BMSCs 细胞悬液 5 μ l (约含 50×10^3 个活细胞) 检测发现,治疗组应用 BMSCs 后可以显著抑制 *c-fos/c-jun* 的阳性表达,在灌注后 1、6、12、24 和 48 h 的 *c-fos/c-jun* 阳性表达细胞数差异均有统计学意义, BMSCs 能够减轻 RGCs 损伤,在 RIRI 中起保护作用。同时, Wang 等^[8]也研究发现,在 RIRI 模型中,治疗组于建模后立即给予 BMSCs 细胞悬液 5 μ l (约含 50×10^3 个活细胞) 玻璃体腔注射, 7 d 后观察视网膜厚度变化,发现治疗组视网膜的厚度 [$(101 \pm 4.4) \mu\text{m}$] 较对照组 [$(75.7 \pm 9.8) \mu\text{m}$] 显著增厚,但 RGCs 计数差异无统计学意义。

1.3 辛伐他汀

辛伐他汀常作为降脂药物使用,同时也可以预防和治疗神经变性疾病^[9],作为疏水性药物,更容易通过血-视网膜屏障,辛伐他汀在体内外能够刺激神经元基因表达,并且能提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平^[10]。Büchi^[11]指出细胞凋亡受一系列凋亡蛋白的调节,是缺血-再灌注损伤的主要途径之一。在细胞凋亡的过程中 Bcl 蛋白家族具有重要的调节作用^[12],起抗凋亡作用的是 Bcl-2 蛋白,起促凋亡作用的是 Bax 蛋白。张玉等^[13]研究报道, RIRI 模型组 Bcl-2 在再灌注后 4 h 表达开始下调,而 Bax 在再灌注后 4 h 表达开始上升;而治疗组于建模前连续 7 d 给予辛伐他汀 (20 mg/kg) 灌胃预处理,分别于建模后 4、8、16、24 和 48 h 5 个时间点取材,检测发现 Bcl-2 主要在视网膜神经纤维层和内核层表达,而 Bax 主要在 RGCs 层和内核层表达。其中,辛伐他汀治疗组中 Bcl-2 表达量较模型组升高,而 Bax 的表达明显低于模型组,与实时荧光定量 PCR 检测结果一致。通过 TUNEL 检测发现治疗组中视网膜凋亡细胞数量较模型组明显减少,表明辛伐他汀能够通过调节 Bcl-2 和 Bax 的表达抑制细胞凋亡。Zhang 等^[9]在其进一步的研究中发现,辛伐他汀抑制细胞凋亡的机制主要是通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,下调 TNF- α 和 NF- κ B 的表达,促使凋亡信号蛋白 Bcl-2 和 Bax 恢复平衡,从而起到对抗细胞凋亡的作用。

1.4 NEP1-40

NEP1-40 是一种 Nogo 受体 (Nogo receptor, NgR) 的竞争性拮抗剂。Nogo 与 NgR 的相互作用能够抑制轴突生长,一定条件下参与生理塑形^[14]。具有解链酶活性的 Ku 蛋白能够使断裂部位的 DNA 保持解裂状态,并通过 Lig4/XRCC4 复合物连接末端^[15]。Ku70 蛋白具有独立参与细胞 DNA 修复和抗凋亡的作用^[16]。王浩等^[14]研究发现 NEP1-40 可以减少 RIRI 中的细胞凋亡,促进损伤后视网膜的修复,其机制可能与 Ku70 表达增加有关。

2 抗白细胞作用 RIRI 治疗药物

2.1 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶抑制剂 γ -39983

Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (rho-associated coiled coil-forming protein kinase, ROCK) 在各组织中普遍表达^[17],是苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶,具有调节多种细胞功能的作用^[18-19]。正常情况下细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecules-1, ICAM-1) 在血管内皮细胞表面低度表达,当视网膜发生缺血-再灌注损伤时, ICAM-1 的表达量会显著增多,通常于 24 h 表达量达高峰^[20]。蒙青青等^[21]研究报道 ROCK 特异性抑制剂 γ -39983 通过抑制 ICAM-1 的表达显著减少再灌注损伤组织中的白细胞浸润,有效减轻组织和神经损伤,从而在 RIRI 中起保护作用。实验中治疗组模型于建模前 5 min 经玻璃体腔注射 10 μ l 浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 ROCK 抑制剂 γ -39983,免疫组织化学法检测发现治疗组中 ICAM-1 的表达明显下调,表明 γ -39983 能够抑制 ICAM-1 表达;荧光金逆行标记神经节细胞方法检测发现 γ -39983 治疗组能够有效减少 RIRI 所致的 RGCs 丢失,能将 RGCs 存活率从 72% 提高至 84%;通过闪光视网膜电图检测也发现 γ -39983 治疗组中大鼠实验眼的 b 波恢复到正常眼的 60% (其中模型组 b 波为 40%), O₂ 波相对恢复率也提高至 62%;观察视网膜组织形态变化,模型组视网膜全层厚度比空白对照组增加了 60%,而 γ -39983 治疗组中视网膜轻度水肿且较空白对照组仅增加了 26%,进一步证实了 ROCK 抑制剂 γ -39983 在 RIRI 中具有良好的神经保护和治疗作用。

2.2 米诺环素

米诺环素是四环素类药物,易透过血-脑屏障,具有抗炎、抗凋亡和抗氧化作用,同时也能够降低血管通透性,对神经炎症具有抑制作用^[22-24]。Abcouwer 等^[25]研究发现在 RIRI 模型组中,视网膜神经退行性病变及视网膜血管通透性增加于再灌注 4~48 h 持续发生,且许多相关炎症因子的 mRNA 表达上调;治疗组于模型前 24 h 预先给予大鼠腹腔内注射米诺环素,每日 2 次,首次剂量加倍为 45.0 mg/kg,此后均为 22.5 mg/kg,直至建模后 48 h,末次注射时间为取材前 1 h,伊文氏蓝染色和实时荧光定量 PCR 检测发现,米诺环素能够减低 RIRI 中的视网膜血管通透性,并可以有效降低脂质载体 2、丝酶抑制蛋白 A3N、肿瘤坏死因子超家族 12A、单核细胞趋化蛋白 1 和 ICAM-1 的表达,从而减轻炎症反应,但对视网膜细胞凋亡无抑制作用。

3 抗氧化作用 RIRI 治疗药物

3.1 氨基葡萄糖

氨基葡萄糖是一种天然的氨基单糖,在体内外产生一定程度的免疫抑制效果,目前被广泛应用于类风湿性关节炎和关节炎的替代治疗^[26]。Chen 等^[27]研究报道,氨基葡萄糖能够抑制 TNF- α 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 诱导产生 ICAM-1,从而降低 ICAM-1 在人视网膜色素上皮细胞中的表达。氨基葡萄糖通过蛋白质 O 位糖基化中的 O-GlcNAc 糖基化修饰,能够起到保护 RGCs 的作用。Chen 等^[28]研究发现在 RIRI 模型中,再灌注后 7 d 模型组视网膜发生萎缩,厚度变薄,且 RGCs 数量较空白对照组明显降低;治疗组建模后 1 h 给予单次剂量 1 000 mg/kg 氨基葡萄糖腹腔注射后,其视网膜厚度及 RGCs 数量均较模型组有所增加,差异有统计学意义,提示氨基葡萄糖在 RIRI 中保

护 RGCs 和减轻视网膜损伤的机制可能是通过降低炎症因子的表达和减少活性氧的产生。

3.2 橙皮素和柚皮素

橙皮素和柚皮素均为黄烷酮类化合物,具有-OH 分子结构,能够清除氧自由基^[29];均含有 3 个羟基,能够有效发挥抗氧化作用,同时也可以激活抗氧化酶的活性^[30-31]。橙皮素和柚皮素可以减轻心肌^[32]、脑^[33]、肾脏^[34]及胰腺^[35]的缺血-再灌注损伤。Kara 等^[36]研究发现,在 RIRI 中治疗组建模后分别立即给予腹腔内注射橙皮素(20 mg/kg)或柚皮素(20 mg/kg)治疗,于 48 h 后取材发现治疗组的视网膜组织厚度及形态明显好于模型组,同时也发现柚皮素的治疗效果优于橙皮素;TUNEL 法检测发现橙皮素治疗组和柚皮素治疗组的视网膜细胞凋亡数量明显低于模型组,差异有统计学意义。实验表明,含有 3 个羟基的黄烷酮化合物具有很强的抗氧化及抗凋亡的能力,能够在 RIRI 中起到保护作用。此外,Tong 等^[37]也研究发现,地奥司明同样具有强抗氧化作用,并在 RIRI 中减少 RGCs 的凋亡。

4 神经保护 RIRI 治疗药物

4.1 右旋美托咪啶

右旋美托咪啶是 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有剂量依赖性的镇静催眠作用^[38]。在 RIRI 中可以检测到大量氧自由基和促炎因子的表达,其中氧自由基可以刺激缺血性细胞损伤和诱导分泌过量的谷氨酸和天冬氨酸,谷氨酸可以通过 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体通道诱导钙超载,使细胞发生凋亡。右旋美托咪啶能通过抑制儿茶酚胺及谷氨酸的分泌,对神经系统起到保护作用^[39-40]。右旋美托咪啶能够上调表皮生长因子和脑源性神经营养因子的表达,激活 PI3K/Akt 通路和 ERK1/2 通路,促进下游的 GSK-3b 磷酸化,抑制细胞的凋亡^[41-42]。Gencer 等^[43]研究发现在 RIRI 发生后的 48 h,通过苏木精-伊红染色观察模型组视网膜厚度较正常视网膜厚度下降 37%;而治疗组于建模后 1 min 给予右旋美托咪啶 50 μ g/kg 腹腔内注射后,视网膜厚度仅较正常视网膜下降 25%,在 RGCs 层尤为明显。实验采用 TUNEL 法检测,在模型组和治疗组的视网膜内、外核层中发现 caspases-3 和 TUNEL 阳性细胞,但右旋美托咪啶治疗组的凋亡水平明显低于模型组,表明右旋美托咪啶在 RIRI 中有神经保护作用。

4.2 Cx 43 模拟肽

Cx 43 是构成细胞间缝隙连接的基本结构,细胞间的缝隙连接由 2 个细胞膜表面的半通道对接而成。通常半通道处于关闭状态以维持细胞的稳定,但一定条件下,半通道可被激活,释放细胞因子影响神经元活性,并能够通过释放神经保护或神经损伤因子影响神经元的生存^[44-45]。Cx 43 在中枢神经系统的星形胶质细胞和血管内皮细胞中表达,能够调节中枢神经系统损伤,在调节损伤程度方面发挥着重要作用。Cx 43 模拟肽能够与 Cx 43 蛋白结合,从而抑制半通道的开放及缝隙连接通讯。Danesh-Meyer 等^[46]研究发现模型组视网膜血管渗漏于再灌注 4 h 达高峰,并持续至 24 h。当治疗组于建模前给予大鼠

腹腔内注射 2 mmol/L Cx 43 模拟肽 1 ml,检测发现治疗组可以显著降低再灌注后 4 h 和 24 h 视网膜血管渗漏的总面积,仅为模型组渗漏总面积的 14%。通过计数再灌注 7 d 和 21 d 的 RGCs,发现模型组 RGCs 数量与空白对照组相比显著减少,而 Cx 43 模拟肽治疗组的 RGCs 数量与空白对照组相比差异无统计学意义。实验表明在 RIRI 中,Cx 43 可以介导视网膜血管渗漏,参与 RGCs 凋亡,Cx 43 模拟肽则能够通过抑制 Cx 43 减轻血管渗漏并起到神经保护的作用。

5 总结与展望

在上述治疗药物中,抗氧化损伤和抗细胞凋亡的药物干预治疗效果更为直接有效,其中黄烷酮化合物同时具有抗氧化和抗凋亡的功能,在未来临床药物应用上具有转化前景。RIRI 是由多种因素共同作用导致的损伤结果,但目前药物治疗多采用较为单一的治疗,希望早日发现能够应对多种损伤机制的联合治疗方案,为药物研制指引新的方向,也为临床 RIRI 的治疗带来更大的帮助。

参考文献

- [1] Lukovic D, Zlabinger K, Gugerell A, et al. Inhibition of CD34⁺ cell migration by matrix metalloproteinase-2 during acute myocardial ischemia, counteracted by ischemic preconditioning [J/OL]. *F1000Res*, 2016, 5 : 2739 [2016-10-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321121/>. DOI: 10.12688/f1000research.9957.3.
- [2] Wang Y, Li X, Wang J, et al. 17 β -estradiol mediates upregulation of stromal cell-derived factor-1 in the retina through activation of estrogen receptor in an ischemia-reperfusion injury model [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (1) : 17-23. DOI: 10.1007/s00417-014-2657-8.
- [3] Li N, Li XR, Yuan JQ. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/reperfusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 (4) : 503-514. DOI: 10.1007/s00417-008-1009-y.
- [4] Tencerova M, Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7 : 127 [2016-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030474/>. DOI: 10.3389/fendo.2016.00127.
- [5] Schmid H, Renner M, Dick HB, et al. Loss of inner retinal neurons after retinal ischemia in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (4) : 2777-2787. DOI: 10.1167/iovs.13-13372.
- [6] Otori Y, Shimada S, Morimura H, et al. Expression of c-fos and c-jun mRNA following transient retinal ischemia: an approach using ligation of the retinal central artery in the rat [J]. *Surv Ophthalmol*, 1997, 42 Suppl 1 : S96-104.
- [7] 韩延燕, 曹永亮, 梁冰, 等. BMSC 移植对视网膜缺血-再灌注损伤凋亡相关基因 c-fos/c-jun 表达的影响 [J]. *眼科新进展*, 2014, 34 (3) : 209-212. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2014.0055. Han YY, Cao YL, Liang B, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on expressions of apoptosis related gene c-fos/c-jun in retinal ischemia reperfusion injury [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34 (3) : 209-212. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2014.0055.
- [8] Wang JD, An Y, Zhang JS, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells for retinal vascular injury [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2016. [2016-11-12]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.13154/pdf>. DOI: 10.1111/aos.13154.
- [9] Zhang Y, Zhang Z, Yan H. Simvastatin inhibits ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis of retinal cells via downregulation of the tumor

- necrosis factor- α /nuclear factor- κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(2): 399-405. DOI:10.3892/ijmm.2015.2244.
- [10] Butterick TA, Igbavboa U, Eckert GP, et al. Simvastatin stimulates production of the antiapoptotic protein Bcl-2 via endothelin-1 and NFATc3 in SH-SY5Y cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2-3): 384-391. DOI:10.1007/s12035-010-8122-8.
- [11] Büchi ER. Cell death in the rat retina after a pressure-induced ischaemia-reperfusion insult; an electron microscopic study. I. Ganglion cell layer and inner nuclear layer[J]. *Exp Eye Res*, 1992, 55(4): 605-613.
- [12] Produit-Zengaffinen N, Pourmaras CJ, Schorderet DF. Retinal ischemia-induced apoptosis is associated with alteration in Bax and Bcl-x(L) expression rather than modifications in Bak and Bcl-2[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2101-2110.
- [13] 张玉, 颜华. 辛伐他汀对大鼠视网膜缺血再灌注中 Bcl-2 和 Bax 表达及细胞凋亡的影响[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 826-832. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.006.
Zhang Y, Yan H. Effect of simvastatin on retinal Bcl-2/Bax expression and cell apoptosis in rats with ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2014, 50(11): 826-832. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.006.
- [14] 王浩, 刘索新, 鞠学红, 等. NEP1-40 对 SD 大鼠视网膜缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *解剖科学进展*, 2013, 19(5): 432-435.
Wang H, Liu SX, Ju XH, et al. Protective effect of NEP1-40 on retinal ischemia-reperfusion injury of SD rat[J]. *Prog Anatom Sci*, 2013, 19(5): 432-435.
- [15] Fell VL, Schild-Poulter C. Ku regulates signaling to DNA damage response pathways through the Ku70 von Willebrand A domain[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1): 76-87. DOI:10.1128/MCB.05661-11.
- [16] Rathaus M, Lerrer B, Cohen HY. DeubiKuitylation: a novel DUB enzymatic activity for the DNA repair protein, Ku70[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(12): 1843-1852. DOI:10.4161/cc.8.12.8864.
- [17] Noma K, Kihara Y, Higashi Y. Striking crosstalk of ROCK signaling with endothelial function[J]. *J Cardiol*, 2012, 60(1): 1-6. DOI:10.1016/j.jjcc.2012.03.005.
- [18] Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(6): 446-456. DOI:10.1038/nrm1128.
- [19] Knipe RS, Tager AM, Liao JK. The Rho kinases: critical mediators of multiple profibrotic processes and rational targets for new therapies for pulmonary fibrosis[J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(1): 103-117. DOI:10.1124/pr.114.009381.
- [20] Nishiwaki A, Ueda T, Ugawa S, et al. Upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 after retinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(11): 4931-4935.
- [21] 蒙青青, 刘苏. γ -39983 预处理对缺血-再灌注损伤大鼠视网膜的保护作用[J]. *国际眼科杂志*, 2013, 13(7): 1308-1313. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.07.03.
Meng QQ, Liu S. Protection of γ -39983 preconditioning from retinal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Inter Eye Sci*, 2013, 13(7): 1308-1313. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.07.03.
- [22] Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, et al. Prospects for minocycline neuroprotection[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(12): 1442-1448. DOI:10.1001/archneurol.2010.191.
- [23] Wang W, Sidoli S, Zhang W, et al. Abnormal levels of histone methylation in the retinas of diabetic rats are reversed by minocycline treatment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45103. DOI:10.1038/srep45103.
- [24] Morimoto N, Shimazawa M, Yamashita T, et al. Minocycline inhibits oxidative stress and decreases *in vitro* and *in vivo* ischemic neuronal damage[J]. *Brain Res*, 2005, 1044(1): 8-15. DOI:10.1016/j.brainres.2005.02.062.
- [25] Abcouwer SF, Lin CM, Shanmugam S, et al. Minocycline prevents retinal inflammation and vascular permeability following ischemia-reperfusion injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 149. DOI:10.1186/1742-2094-10-149.
- [26] Chen CL, Liang CM, Chen YH, et al. Glucosamine modulates TNF- α -induced ICAM-1 expression and function through O-linked and N-linked glycosylation in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(4): 2281-2291. DOI:10.1167/iov.11-9291.
- [27] Chen JT, Liang JB, Chou CL, et al. Glucosamine sulfate inhibits TNF- α and IFN- γ -induced production of ICAM-1 in human retinal pigment epithelial cells *in vitro*[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(2): 664-672.
- [28] Chen YJ, Huang YS, Chen JT, et al. Protective effects of glucosamine on oxidative-stress and ischemia/reperfusion-induced retinal injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3): 1506-1516. DOI:10.1167/iov.14-15726.
- [29] Keser S, Celik S, Turkoglu S. Total phenolic contents and free-radical scavenging activities of grape (*Vitis vinifera* L.) and grape products[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64(2): 210-216. DOI:10.3109/09637486.2012.728199.
- [30] Nalini N, Aranganathan S, Kabalimurthy J. Chemopreventive efficacy of hesperetin (citrus flavonone) against 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2012, 22(5): 397-408. DOI:10.3109/15376516.2012.673092.
- [31] Chiou GC, Xu XR. Effects of some natural flavonoids on retinal function recovery after ischemic insult in the rat[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2004, 20(2): 107-113.
- [32] Testai L, Martelli A, Cristofaro M, et al. Cardioprotective effects of different flavonoids against myocardial ischaemia/reperfusion injury in Langendorff-perfused rat hearts[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(5): 750-756. DOI:10.1111/jphp.12032.
- [33] Raza SS, Khan MM, Ahmad A, et al. Neuroprotective effect of naringenin is mediated through suppression of NF- κ B signaling pathway in experimental stroke[J]. *Neuroscience*, 2013, 230: 157-171. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.10.041.
- [34] Ahlenstiel T, Burkhardt G, Köhler H, et al. Improved cold preservation of kidney tubular cells by means of adding bioflavonoids to organ preservation solutions[J]. *Transplantation*, 2006, 81(2): 231-239.
- [35] Dembinski A, Warzecha Z, Konturek SJ, et al. Extract of grapefruit-seed reduces acute pancreatitis induced by ischemia/reperfusion in rats: possible implication of tissue antioxidants[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55(4): 811-821.
- [36] Kara S, Gencer B, Karaca T, et al. Protective effect of hesperetin and naringenin against apoptosis in ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats[J/OL]. *Sci Wor J*, 2014, 2014: 797824[2015-11-21]. <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/797824/>. DOI:10.1155/2014/797824.
- [37] Tong N, Zhang Z, Gong Y, et al. Diosmin protects rat retina from ischemia/reperfusion injury[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(5): 459-466. DOI:10.1089/jop.2011.0218.
- [38] Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions[J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(3): 699-705.
- [39] Matsumoto M, Zornow MH, Rabin BC, et al. The α 2 adrenergic agonist, dexmedetomidine, selectively attenuates ischemia-induced increases in striatal norepinephrine concentrations[J]. *Brain Res*, 1993, 627(2): 325-329.
- [40] Talke P, Bickler PE. Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices[J]. *Anesthesiology*, 1996, 85(3): 551-557.
- [41] Degos V, Charpentier TL, Chhor V, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against glutamate agonist-induced neuronal cell death are related to increased astrocyte brain-derived neurotrophic factor expression[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(5): 1123-1132. DOI:10.1097/ALN.0b013e318286cf36.
- [42] Zhu YM, Wang CC, Chen L, et al. Both PI3K/Akt and ERK1/2 pathways participate in the protection by dexmedetomidine against transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Brain Res*, 2013, 1494: 1-8. DOI:10.1016/j.brainres.2012.11.047.
- [43] Gencer B, Karaca T, Tufan HA, et al. The protective effects of dexmedetomidine against apoptosis in retinal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014, 33(4): 283-288. DOI:10.3109/15569527.2013.857677.

- [44] Rouach N, Avignone E, Mème W, et al. Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system [J]. Biol Cell, 2002, 94(7-8): 457-475.
- [45] Danesh-Meyer HV, Zhang J, Acosta ML, et al. Connexin43 in retinal injury and disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 51: 41-68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.09.004.
- [46] Danesh-Meyer HV, Kerr NM, Zhang J, et al. Connexin43 mimetic peptide reduces vascular leak and retinal ganglion cell death following

retinal ischaemia [J]. Brain, 2012, 135 (Pt 2): 506-520. DOI: 10.1093/brain/awr338.

(收稿日期: 2016-11-25)

(本文编辑: 尹卫靖 张荻)

· 临床经验 ·

不同手术方式治疗青光眼合并白内障临床疗效比较

戴兵 颜超

277100 山东省枣庄市 枣庄市市中区人民医院

通信作者: 戴兵, Email: zszshosp@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.019

青光眼、白内障为常见致盲眼病,中国白内障患者超过 500 万,因人口老龄化发病率呈快速上升趋势,而成年人青光眼发病率约 1%,白内障合并青光眼率为 5.3 ~ 34.7%^[1]。手术是青光眼、白内障的首选治疗方法,可分为传统的小梁切除联合白内障超声乳化人工晶状体植入术、房角分离术、微创光凝术联合超声乳化人工晶状体植入术等。小梁切除联合白内障超声乳化人工晶状体植入术和房角分离术技术成熟,普及率高。微创光凝术联合超声乳化人工晶状体植入术尽管应用较少,但作为微创手术,其优势明显^[2]。本研究中比较 3 种术式疗效、并发症及相关指标变化情况,为选择术式提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性研究设计。选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月在枣庄市市中区人民医院就诊的青光眼合并白内障患者 94 例,其中男 50 例,女 44 例;年龄 61 ~ 78 岁,平均 (70.5 ± 5.4) 岁。均为单眼,急性闭角型青光眼 32 例,慢性闭角型青光眼 44 例,开角型青光眼 18 例。纳入标准: (1) 晶状体 II 级及以上、需手术治疗的年龄相关性白内障患者; (2) 保守治疗无法控制的青光眼患者。排除标准: (1) 新生血管性青光眼患者; (2) 杯盘比 < 0.6, 视野缺损者; (3) 晚期青光眼患者; (4) 既往有眼部手术史者; (5) 合并角膜病变、眼外伤、眼底出血、眼部畸形等其他眼部病变,并发视网膜脱落等严重并发症者; (6) 合并全身感染、慢性炎症,长期使用糖皮质激素等可能影响研究药物者; (7) 无法随访者。据患者入院顺序,结合患者和家属意见,分为小梁切除联合白内障超声乳化人工晶状体植入组 32 例,内窥镜睫状体光凝术联合白内障超声乳化人工晶状体植入术组 30 例,房角分离术联合白内障超声乳化人工晶状体植入术组 32 例。3 个组患者年龄、性别和病情等人口基线特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 所有患者均进行详细的眼科检查、综合会诊,治疗全身系统性疾病。术前常规应用加替沙星滴眼液点眼,局部应用卡替洛尔眼水(天津大冢制药有限公司),口服醋甲唑胺(杭州奥医保灵药业有限公司)控制眼压,若眼压 > 21 mmHg (1 mmHg =

0.133 kPa), 则术前 30 min 给予甘露醇注射液快速静脉点滴。术前使用缩瞳剂,术前 1 h 扩瞳 6 ~ 7 mm,麻醉方法相同,仰卧位,质量分数 0.5% 爱尔卡因滴眼液行结膜下浸润或表面麻醉。小梁切除术联合白内障超声乳化人工晶状体植入组: 12 点位以上穹窿为基底结膜瓣,电凝止血,在 1/2 巩膜厚度做方向巩膜瓣,分离至角膜内 1 mm 处,湿敷结膜瓣、巩膜瓣 3 ~ 5 min, 100 ml 平衡液冲洗残留湿敷药液, 11 点透明角膜做 2.2 mm 长度切口, 2 点位做辅助切口,前房注入黏弹剂,连续环形撕囊,直径 5.5 mm,水分层,前房注入黏弹剂,经主角膜切口植入折叠型人工晶状体。而后切除小梁组织,大小约 2 mm × 2 mm,剪除虹膜根部组织, 10/0 缝线在虹膜顶端连续缝合 2 针,原位缝合结膜瓣 3 针,注入黏弹剂,前房注入平衡液,水封闭角膜切口,维持前房深度。术后给予复方新霉素滴眼液和双氯芬酸钠滴眼液点眼。房角分离术联合白内障超声乳化人工晶状体植入组: 先行超声乳化人工晶状体植入术,后行房角分离术,沿房 360° 注入透明质酸钠溶液,分离前房角,吸出透明质酸钠,侧切口注入复方氯化钠溶液恢复前房,涂抹红霉素眼膏,敷料覆盖 24 h,术后处理与小梁切除术联合白内障超声乳化人工晶状体植入组基本相同。内窥镜睫状体光凝术联合白内障超声乳化人工晶状体植入术组: 囊袋内以及前房注入黏弹剂, 2.2 mm 透明角膜切口,向后房型植入人工晶状体,在睫状沟深处注入黏弹剂,经角膜主切口进入前房,经瞳孔抵达对侧虹膜后方与晶状体囊袋之间睫状体部,调节内窥镜,获得理想成像质量, 150° ~ 180° 范围睫状突进行连续光凝,能量为 0.25 ~ 0.40 W,曝光时间为 0.2 ~ 0.6 s,点数为 18 ~ 35 次,实时调整参数,见睫状突变白,塌陷皱缩,且无睫状突反应,吸净黏弹剂,侧切口注入平衡液,水封闭角膜切口,恢复眼压,术后处理与小梁切除术联合白内障超声乳化人工晶状体植入组,房角分离术联合白内障超声乳化人工晶状体植入组相同。术后并发症包括角膜水肿、虹膜纤维素样渗出、浅前房、切口渗漏和人工晶体粘连等。术前、术后 1 周、末次随访时检查 3 个组患者术眼眼压、前房深度,手术并发症情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。