

青光眼的神经保护性治疗

宋伟 综述 张纯 审校

【摘要】 青光眼是一种由青光眼性视神经病变引起视野缺损并最终致盲的眼病。青光眼性视神经损伤主要表现为视网膜神经节细胞(RGCs)的死亡,其危险因素除眼压升高之外,还有很多非眼压因素,如神经营养因子剥夺、兴奋性毒性反应、氧化应激反应、小胶质细胞活性增高等参与,非眼压因素所致的青光眼性视神经损害在正常眼压性青光眼的发病中尤为突出。目前,治疗青光眼的主要目的是通过手术和药物降低患者的眼压,以保护患眼的视神经功能,但临床实践发现,部分患者虽然眼压得到了有效地控制,青光眼性视神经病变仍持续进展,提示我们针对青光眼性视神经病变的非眼压致病因素的药物研究对视神经的保护性治疗至关重要。就近年来研发的视神经保护性治疗方法及其机制进行综述。

【关键词】 青光眼/治疗; 视神经病变; 视网膜神经节细胞; 神经保护

Neuroprotective therapy for glaucoma Song Wei, Zhang Chun. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: Zhang Chun, Email: zhangc1@yahoo.com

[Abstract] Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide. It is mainly caused by glaucomatous optic neuropathy characterized by retinal ganglion cells (RGCs) loss, which leads to visual field loss and blindness. There are many risk factors other than intraocular pressure (IOP) elevation are thought to be responsible for RGCs damage induced by glaucoma, such as neurotrophic factors deprivation, excitotoxicity, oxidative stress and enhanced microglia activity, and these factors are essential for glaucomatous optic neuropathy, especially in normal tension glaucoma (NTG). Up to date, the major attempt of glaucoma therapy is to protect optic nerve function by lowering IOP through surgery and drugs. However, the therapies can not arrest RGCs damage although effectively lowering IOP in a number of patients. Novel study is turning to find and develop some new approaches to solve neuroprotection problem targeting to the pathogenic factors of glaucomatous optic neuropathy out of IOP. This review paper mainly focused on the neuroprotective therapies that are developed in the past few years.

[Key words] Glaucoma/therapy; Optic neuropathy; Retinal ganglion cells; Neuroprotection

青光眼是一种由青光眼性视神经病变引起视野缺损甚至致盲的眼病。预计 2020 年全球青光眼的发病率将达到 2.86%^[1]。因此,青光眼的防治已经成为全球性公共卫生问题。青光眼性视神经病变的主要病理改变是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)丢失,其特征性表现为视盘凹陷扩大,杯/盘比增大及盘沿组织丢失。目前认为,眼压升高是视神经病变的危险因素之一,这在以眼压升高为主要特征的原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)患者的发病过程中尤为突出。在正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)患者中,虽然眼压波动在正常范围内,但如果其视神经组织无法耐受眼压的变化,同样会引起视神经病变。因此视神经对高眼压的耐受程度与青光眼性视神经病变及视野缺损的发生和发展明显相关。基于此,目前青光眼的药物治疗及手术治疗目标主要在于降低眼压,以减少视神经损伤。

然而,临床实践发现,部分青光眼患者即使有效地控制眼压,依然无法阻止患眼视神经病变的持续进展,提示其发病机制中存在其他非眼压因素。明确青光眼视神经损害的非眼压因素对于预防和治疗青光眼性视神经损害具有重要意义。

1 外源性神经营养因子的补充疗法

神经营养因子是一类对神经细胞的发育和分化具有重要调节作用的因子,20 世纪 50 年代,最早发现的神经营养因子,即神经生长因子(nerve growth factor, NGF)属于神经营养蛋白(neurotrophins, NTs)家族,该家族中还有脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、NT-3 和 NT-4/5 等成员。除此之外,近几年的研究又发现了多种新型神经营养因子,如胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)和睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)等。

BDNF 与其在神经元轴突末端上的相应受体酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合形成复合物,通过内吞作用进入细胞后沿轴浆逆向转运至细胞体,发挥神经调节作

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.019

基金项目:国家自然科学基金项目(30371504)

作者单位:100191 北京大学第三医院眼科

通信作者:张纯,Email:zhangc1@yahoo.com

用。Quigley 等^[2]曾提出青光眼性视神经病变的神经营养因子剥夺假说,并在大鼠和猴体内证实急性眼压升高能阻碍 BDNF-TrkB 复合物沿轴浆逆向转运至 RGCs 细胞体,导致 RGCs 丢失。除上述假说外,Johnson 等^[3]研究发现,急性眼压升高的 Brown Norway 大鼠视盘上的内源性 BDNF 和 NT-4/5 表达被阻断,伴随 RGCs 的凋亡;Sposato 等^[4]则发现,急性眼压升高的 Sprague Dawley 大鼠视神经上的 NGF 及其对应的 TrkA 受体表达水平显著降低。上述研究表明,内源性神经营养因子作用的缺失是高眼压导致视神经病变发生和发展的重要机制之一,如果合理补充外源性神经营养因子或许可以阻止 RGCs 的损害,保护视神经的功能。

Ko 等^[5]对 Wistar 大鼠急性高眼压模型眼玻璃体腔多次注射 BDNF,发现 RGCs 的存活率从 73.5% 提高到 82.7%。Martin 等^[6]则采用基因治疗的方法给高眼压大鼠输送外源性 BDNF,同样收到良好的效果。他们在成年 Wistar 大鼠玻璃体腔注入载有 BDNF 基因的腺相关病毒(adenoviral-associated virus, AAV)载体,2 周后大鼠视网膜内 BDNF 的表达量显著升高,接着用激光破坏角膜缘及小梁网制备大鼠慢性高眼压模型,4 周后发现 RGCs 轴突的丢失率从 52.3% 减少到 32.3%。干细胞是一类具有多潜能分化能力的特殊细胞,玻璃体腔移植能特异性地表达神经营养因子的干细胞有望用于青光眼性视神经病变的治疗。Harper 等^[7]在慢性高眼压的 Brown Norway 大鼠眼内移植特异性表达 BDNF 的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),6 周后 RGCs 数量比未接受治疗的大鼠增加了 1 倍,提示 MSCs 可有效保护 RGCs 免受高眼压造成的损伤。BDNF 是通过激活其特异性的 TrkB 受体来调节神经细胞的发育和分化的,TrkB 的新型受体激动剂同样可能发挥与 BDNF 类似的作用。Bai 等^[8]给 Wistar 大鼠慢性高眼压模型眼玻璃体腔注射 TrkB 激动剂 1D7,6 周后发现 RGCs 的存活率从 73.6% 提高到 86.0%。

除了 BDNF 以外,另外几种神经营养因子也证实对眼压升高导致视神经病变有保护作用。Ji 等^[9]给 Sprague-Dawley 大鼠慢性高眼压模型眼玻璃体腔注射 CNTF,结果表明单次注射 CNTF 可保护 RGCs 达 4 周之久,该保护作用可能是通过激活细胞内 JAK-STAT3 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3) 信号通路实现的。Pease 等^[10]将载有 CNTF 基因的 AAV 载体注入 Wistar 大鼠慢性高眼压模型眼玻璃体腔,取得了与 BDNF 基因疗法类似的保护效果。Lambiase 等^[11]分别研究 NGF 滴眼液在保护高眼压大鼠和青光眼患者视神经方面的效果,发现 NGF 滴眼液可以有效减少 Sprague-Dawley 大鼠急性高眼压模型眼 RGCs 的凋亡,而在 3 例青光眼患者中,NGF 滴眼液局部应用作为辅助疗法比单纯降眼压治疗能更有效地保护视神经的功能和视力。Jiang 等^[12]将载有 GDNF 的可降解生物微粒注入 Brown Norway 大鼠慢性高眼压模型玻璃体腔,向视网膜持续输送外源性 GDNF,显著提高了 RGCs 的存活率。

2 阻断中枢神经系统谷氨酸的兴奋性毒性作用

谷氨酸是一种中枢神经系统兴奋性神经递质,它激活并开放 RGCs 等神经细胞表面的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-

methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR),使细胞外的钙离子内流,细胞膜去极化,从而兴奋细胞。然而过量的谷氨酸则会过度激活 RGCs 表面的 NMDAR,使过量的钙离子内流,增加细胞内钙离子负荷并激活下游的磷脂酶、核酸内切酶和钙蛋白酶等蛋白酶,破坏细胞膜、细胞骨架和 DNA 等细胞结构,导致 RGCs 凋亡。上述由过量谷氨酸介导的细胞凋亡过程称为谷氨酸的兴奋性毒性反应。Dreyer 等^[13]在 1996 年发现青光眼患者玻璃体腔内谷氨酸浓度比其他种类的氨基酸明显升高,提出兴奋性毒性反应可能在青光眼性视神经病变中发挥作用的假说。基于上述发病机制,可以通过应用 NMDAR 阻滞剂或者钙离子通道阻滞剂来阻断谷氨酸的兴奋性毒性作用,保护 RGCs。

MK801 是一种非竞争性 NMDAR 阻断剂,给慢性眼压升高的 Wistar 大鼠腹腔内单次注射 MK801,4 周后发现 RGCs 的死亡率由 14% 降至 3%^[14],但是由于 MK801 长时间与 NMDAR 结合可引起神经毒性,未能应用于人体。美金刚胺是另一种 NMDAR 阻断剂,主要用于治疗阿尔茨海默病。WoldeMussie 等^[15]发现持续给慢性眼压升高的大鼠腹腔内注射美金刚胺 3 个月可使 RGCs 凋亡率由 37% 降至 12%;Hare 等^[16]给慢性眼压升高的猕猴口服美金刚胺,3、5 和 16 个月后发现猕猴视网膜电图和视觉诱发皮质电位明显改善。虽然上述一系列动物实验结果证实美金刚胺对慢性高眼压视神经有保护作用,但与 Allergan 前后组织的 2 次相关的前瞻性临床试验(NCT00141882 和 NCT00168350)结果不一致,第 2 次未能重复出第 1 次的治疗效果,因此该药的治疗效果还需进一步的临床验证试验论证^[17]。

与 NMDAR 一样,电压门控钙离子通道也在兴奋性毒性反应中起到关键作用,阻断其作用同样可以抑制谷氨酸的兴奋性毒性作用。洛美利嗪是一种 L 型和 T 型钙离子通道阻滞剂,临床上用于治疗偏头痛。Torii 等^[18]研究发现,给急性眼压升高的 Sprague Dawley 大鼠静脉注射洛美利嗪可有效保护 RGCs。氟桂嗪同样是 L 型和 T 型钙离子通道阻滞剂,Osborne 等^[19]研究发现,局部应用氟桂嗪可减少高眼压兔 RGCs 钙离子内流,抑制兴奋性毒性作用,保护视神经。除了上述 2 种钙离子通道阻滞剂之外, β 肾上腺素受体抑制剂倍他洛尔可以在 RGCs 中发挥 L 型钙离子通道阻滞剂的作用,用倍他洛尔滴眼液点眼可保护急性眼压升高的 Sprague-Dawley 大鼠的视网膜组织^[20]。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者中使用倍他洛尔滴眼液点眼可改善视野,其效果明显优于其他类型的 β 肾上腺素受体抑制剂^[21]。

3 抑制 RGCs 的凋亡

细胞凋亡是细胞死亡的一种重要形式,在哺乳动物中细胞凋亡主要由死亡受体 Fas 受体和肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)介导的外源性通路和由线粒体内细胞色素 C 外流介导的内源性通路启动,最终激活下游效应胱天蛋白酶(cysteiny aspartate-specific protease, caspase)3、6 和 7 发挥效应。在上述过程中,以 bcl-2、bcl-xl 为代表的 bcl-2 家族蛋白发挥抑制凋亡的作用,而 bax、bak 和以 Bid 为代表的具有

BH3 结构域的蛋白家族则发挥促进凋亡的作用。青光眼性视神经病变主要的病理机制是 RGCs 凋亡^[22],如果能应用药物干预 RGCs 凋亡信号通路上的某一环节,则可以保护视神经的结构和功能。

Roh 等^[23]在慢性眼压升高的 Brown Norway 大鼠视盘小胶质细胞中检测到 TNF- α 的含量增高, TNF- α 可以引起由 TNFR 介导启动的外源性细胞凋亡信号通路,引起 RGCs 凋亡。依那西普是 TNF- α 抑制剂,主要用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎和银屑病等自身免疫性疾病,在模型鼠腹腔内注射依那西普后, RGCs 轴突变性和凋亡得到抑制。溴莫尼定是 α_2 受体激动剂,可减少房水的生成,是目前治疗青光眼的一线用药。除此之外,研究发现溴莫尼定还能提高细胞内 bcl-2 和 bcl-xl 2 种凋亡抑制蛋白的水平,抑制 RGCs 凋亡,保护视神经功能^[24]。急性眼压升高的 Brown Norway 大鼠口服钙调神经蛋白抑制剂 FK506 可降低细胞色素 C 从线粒体内外流,抑制 RGCs 内线粒体介导的内源性凋亡通路,抑制 RGCs 的死亡^[25]。McKinnon 等^[26]给慢性眼压升高的 Brown Norway 大鼠玻璃体腔注射载有 caspase-3 抑制蛋白 BIRC4 的 AAV 载体,12 周后发现 RGCs 轴突的存活率增加。上述一系列的动物实验结果说明,通过干预细胞凋亡通路的各个环节能够有效抑制高眼压导致的 RGCs 凋亡。

4 抑制氧化应激反应

氧化应激反应是由于组织内活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 和抗氧化剂失衡造成的组织损伤,也是导致青光眼性视神经病变的重要机制之一。ROS 是含氧原子的具有高度反应性的分子,包括羟基、单重态氧和过氧化氢等,主要在线粒体呼吸作用的电子传递链中产生,正常状态下这些物质由抗氧化剂清除。在青光眼性视神经病变的发生过程中,线粒体功能紊乱导致 ROS 在 RGCs 内过度聚集,使得 RGCs 内蛋白变性和 DNA 损伤,引起 RGCs 凋亡。基于此发病机制,应用抗氧化剂抵抗氧化应激反应可以保护 RGCs。

抗氧化剂包括维生素 E、辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10)、叶黄素和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等。维生素 E 是一种广泛存在于细胞内的抗氧化剂, Aydemir 等^[27]在几内亚猪模型中发现,急性眼压升高会导致视网膜上抗氧化剂 GSH 的含量显著下降,而皮下注射维生素 E 则可以有效提高 GSH 的水平。Dilsiz 等^[28]在急性眼压升高的大鼠模型中进行检测,发现维生素 E 和叶黄素均可降低 ROS 引起的脂质过氧化物水平,提高视网膜上 GSH 的水平,保护 RGCs 免受 ROS 的损伤。Nucci 等^[29]发现给急性眼压升高的大鼠局部应用 CoQ10 或维生素 E 点眼可以有效保护 RGCs。虽然上述抗氧化剂的效果在动物实验中得到了证实,但在临床应用中的效果并不确切。中国传统医学中的补益中药银杏 (Ginkgo biloba), 又名白果,主要用于治疗哮喘和支气管炎等呼吸系统疾病,口服银杏提取物 EGB 761 可以有效地保护大鼠视网膜免受 ROS 的伤害,提高 RGCs 存活率^[30]。

5 抑制胶质细胞的活性

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 自由基损伤假说提出于 20 世

纪 90 年代,主要由视盘周围的星形胶质细胞介导。在 POAG 患者中发现其视盘周围的星形胶质细胞中出现了 NO 合酶-2 (nitric oxide synthase-2, NOS-2) 的表达,而在健康人中 NOS-2 无表达,说明 POAG 患者的视盘暴露于高浓度的 NO 环境中。当发生青光眼性视神经病变时, RGCs 中聚积的 ROS 可以将 NO 转换成过氧亚硝基 (ONOO⁻),引起 RGCs 死亡^[31]。基于上述假说, Neufeld^[32]将 NOS-2 抑制剂氨基胍应用于慢性眼压升高的 Wistar 大鼠体内,无论是口服还是局部应用,6 个月后 RGCs 的生存率为 75%;即使是在慢性高眼压发生后 3 个月开始使用,氨基胍同样可以挽救残存的 RGCs。另一种 NOS-2 特异抑制剂 SC-51 同样可以显著减少慢性眼压升高导致的 Brown Norway 大鼠 RGCs 丢失^[33]。

另一种小胶质细胞广泛存在于中枢神经系统中,主要发挥免疫调节作用,相当于中枢神经系统中的免疫细胞。当发生中枢神经系统损伤时,适度激活的小胶质细胞能分泌抗炎因子,清除有害物质,保护神经细胞;但过度激活的小胶质细胞会分泌过量的 TNF- α 、NO 和 ROS 等有害物质,导致神经细胞死亡。Neufeld^[34]发现青光眼患者的视盘和筛板组织中存在激活的小胶质细胞,可能是导致 RGCs 死亡的原因之一,而抑制小胶质细胞的过度激活则可以发挥保护作用。二甲胺四环素是一种四环素衍生物,可以抑制小胶质细胞的活性。Levkovitch-Verbin 等^[35]持续 4 周给青光眼大鼠模型腹腔内注射二甲胺四环素, RGCs 的存活率从 65% 提高到 84%。Bosco 等^[36]给 6 周龄 DBA/2J 小鼠腹腔内注射二甲胺四环素,持续 3 周后改为口服并持续 22 周,用药后 3~9 个月 DBA/2J 小鼠由于房水流出通道阻塞眼压依然升高,但 RGCs 的生存率明显改善,轴突转运和逆转运功能正常。

6 免疫接种强化自身免疫反应性神经保护

关于青光眼性视神经病变的发病机制, Schwartz^[37]提出了自身免疫反应性神经保护的假说,认为青光眼性视神经病变是一种神经变性,首先是由高眼压引起的变性,其次是首次损伤后产生的有害微环境造成的二次变性的共同作用。在对视神经创伤性损伤和脊髓损伤的研究中发现,损伤部位有特异性识别神经髓鞘的 T 细胞聚集,这群细胞可抑制二次变性的发生,具有短暂的神经保护作用,但其效应不足以完全抑制视神经的损伤。如果能外源性应用疫苗来强化上述保护反应,则可能对 RGCs 发挥保护作用。

醋酸格拉替雷又名 Cop-1,是可以与体内的自身免疫性 T 细胞反应并激活的抗原物质,主要用于治疗多发性硬化。研究发现,给急性眼压升高的 Lewis 大鼠接种 Cop-1 后 3 周, RGCs 的死亡率从 27.8% 降至 4.3%^[38-39]。Ben Simon 等^[40]也得出了类似的实验结果,在给急性眼压升高的 Lewis 大鼠接种 Cop-1 后 1 周, RGCs 比对照组增加了 1 倍。关于上述实验现象的机制, Yang 等^[41]的研究发现,慢性眼压升高可以导致 Wistar 大鼠视网膜上 NT-3 的表达量逐渐下降,但接种 Cop-1 后 NT-3 及其对应的 TrkC 受体的表达量却逐渐升高,提示免疫接种 Cop-1 能够保护视神经。

7 结语

为了更好地评价青光眼视神经保护性药物的有效性, Wheeler 等^[42]提出了 4 条标准:(1) 该药物在视网膜或视神经上有明确的作用靶点。(2) 动物实验证实可以保护 RGCs。(3) 应用后在局部达到有效的药物浓度。(4) 在多中心、随机、双盲的临床对照研究中验证临床有效性。综合上述关于视神经保护性治疗的论述,我们不难发现,在过去很长一段时间内,相关的药物研究主要围绕上述标准的前 3 点展开,所有的治疗方案目前都还停留在动物实验阶段,美金刚胺虽然进行了临床对照研究,但效果并不确切,倍他洛尔虽然也在患者中进行了随机对照研究^[20],但研究的规模还太小。Krupin 等^[43]采用多中心、随机、双盲的临床对照试验在 NTG 患者中比较了噻吗洛尔和溴莫尼定对视神经的保护作用,结果提示在降眼压幅度相同的情况下,溴莫尼定能更有效地保护患者的视野,说明溴莫尼定可能还通过作用于非眼压因素来保护视神经的功能。结合相关的动物实验结果表明,溴莫尼定是可能存在潜在视神经保护作用的药物。

在未来的药物开发研究中,对于已经应用于临床的药物仍需要在上述 4 个方面进一步展开研究,而对于新药研究还应综合考虑安全性的问题。同时,相关药物作用机制的研究同样不容忽视,只有阐明有效治疗的机制,才能有助于进一步完善现有的治疗手段或进一步研究新的治疗方案。基于青光眼是由视神经病变引起视功能损害的基本发病机制,视神经保护性治疗必将成为未来青光眼治疗的重要手段之一,为青光眼患者造福。

参考文献

- 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.
- Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(11): 3460-3466.
- Johnson EC, Deppmeier LM, Wentzien SK, et al. Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(2): 431-442.
- Sposato V, Bucci MG, Coassin M, et al. Reduced NGF level and TrkA protein and TrkA gene expression in the optic nerve of rats with experimentally induced glaucoma [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 446(1): 20-24. doi:10.1016/j.neulet.2008.09.024.
- Ko ML, Hu DN, Ritch R, et al. Patterns of retinal ganglion cell survival after brain-derived neurotrophic factor administration in hypertensive eyes of rats [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 305(2): 139-142. doi:10.1016/S0304-3940(01)01830-4.
- Martin KR, Quigley HA, Zack DJ, et al. Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: retinal ganglion cells in a rat glaucoma model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10): 4357-4365. doi:10.1167/iovs.02-1332.
- Harper MM, Grozdanic SD, Blits B, et al. Transplantation of BDNF-secreting mesenchymal stem cells provides neuroprotection in chronically hypertensive rat eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4506-4515. doi:10.1167/iovs.11-7346.
- Bai Y, Xu J, Brahimi F, et al. An agonistic TrkB mAb causes sustained TrkB activation, delays RGC death, and protects the retinal structure in optic nerve axotomy and in glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4722-4731. doi:10.1167/iovs.09-5032.
- Ji JZ, Elyaman W, Yip HK, et al. CNTF promotes survival of retinal ganglion cells after induction of ocular hypertension in rats; the possible involvement of STAT3 pathway [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(2): 265-272. doi:10.1111/j.0953-816X.2003.03107.x.
- Pease ME, Zack DJ, Berlinicke C, et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5): 2194-2200. doi:10.1167/iovs.08-3013.
- Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 13469-13474. doi:10.1073/pnas.0906678106.
- Jiang C, Moore MJ, Zhang X, et al. Intravitreal injections of GDNF-loaded biodegradable microspheres are neuroprotective in a rat model of glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2007, 13: 1783-1792.
- Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114(3): 299-305. doi:10.1001/archophth.1996.01100130295012.
- Chaudhary P, Ahmed F, Sharma SC. MK801-a neuroprotectant in rat hypertensive eyes [J]. *Brain Res*, 1998, 792(1): 154-158. doi:10.1016/S0006-8993(98)00212-1.
- WoldeMussie E, Yoles E, Schwartz M, et al. Neuroprotective effect of memantine in different retinal injury models in rats [J]. *J Glaucoma*, 2002, 11(6): 474-480.
- Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: functional measures [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(8): 2625-2639. doi:10.1167/iovs.03-0566.
- Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2: CD006539 [2014-05-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4261923/>. doi:10.1002/14651858.CD006539.pub3.
- Toriu N, Akaike A, Yasuyoshi H, et al. Lomerizine, a Ca²⁺ channel blocker, reduces glutamate-induced neurotoxicity and ischemia/reperfusion damage in rat retina [J]. *Exp Eye Res*, 2000, 70(4): 475-484. doi:10.1006/exer.1999.0809.
- Osborne NN, Wood JP, Cupido A, et al. Topical flunarizine reduces IOP and protects the retina against ischemia-excitotoxicity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(5): 1456-1464.
- Woo Cheon E, Hee Kim Y, Yun Cho Y, et al. Betaxolol, a beta-1-adrenoceptor antagonist, protects a transient ischemic injury of the retina [J]. *Exp Eye Res*, 2002, 75(5): 591-601. doi:10.1006/exer.2002.2051.
- Collignon-Brach J. Longterm effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma [J]. *Surv Ophthalmol*, 1994, 38 Suppl:S149-155.
- Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, et al. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115(8): 1031-1035. doi:10.1001/archophth.1997.01100160201010.
- Roh M, Zhang Y, Murakami Y, et al. Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7: e40065 [2014-11-29]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040065>. doi:10.1371/journal.pone.0040065.
- Tatton W, Chen D, Chalmers-Redman R, et al. Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation [J]. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48 Suppl 1: S25-37.
- Huang W, Fileta JB, Dobberfuhr A, et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(34): 12242-12247. doi:10.1073/pnas.0505138102.
- McKinnon SJ, Lehman DM, Tahzib NG, et al. Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model [J]. *Mol Ther*, 2002, 5(6): 780-787. doi:10.1006/mthe.2002.0608.
- Aydemir O, Naziroglu M, Celebi S, et al. Antioxidant effects of alpha-, gamma- and succinate-tocopherols in guinea pig retina during ischemia-reperfusion injury [J]. *Pathophysiology*, 2004, 11(3): 167-171.

- http://dx. doi. org/10. 1016/j. pathophys. 2004. 08. 001.
- [28] Dilsiz N, Sahaboglu A, Yildiz MZ, et al. Protective effects of various antioxidants during ischemia-reperfusion in the rat retina[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(5): 627-633. doi: 10. 1007/s00417-005-0084-6.
- [29] Nucci C, Tartaglione R, Cerulli A, et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat[J]. Int Rev Neurobiol, 2007, 82: 397-406. doi: 10. 1016/S0074-7742(07)82022-8.
- [30] Droy-Lefaix MT, Cluzel J, Menerath JM, et al. Antioxidant effect of a Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the retina[J]. Int J Tissue React, 1995, 17(3): 93-100.
- [31] Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head[J]. Glia, 2000, 30(2): 178-186. doi: 10. 1002/(SICI)1098-1136(200004)30:2<178::AID-GLIA7>3.0.CO;2-C.
- [32] Neufeld AH. Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma[J]. Brain Res Bull, 2004, 62(6): 455-459.
- [33] Neufeld AH, Das S, Vora S, et al. A prodrug of a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase is neuroprotective in the rat model of glaucoma[J]. J Glaucoma, 2002, 11(3): 221-225.
- [34] Neufeld AH. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma[J]. Arch Ophthalmol, 1999, 117(8): 1050-1056. doi: 10. 1001/archoph. 117. 8. 1050.
- [35] Levkovitch-Verbin H, Kalev-Landoy M, Habot-Wilner Z, et al. Minocycline delays death of retinal ganglion cells in experimental glaucoma and after optic nerve transection[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(4): 520-526. doi: 10. 1001/archoph. 124. 4. 520.
- [36] Bosco A, Inman DM, Steele MR, et al. Reduced retina microglial activation and improved optic nerve integrity with minocycline treatment in the DBA/2J mouse model of glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(4): 1437-1446. doi: 10. 1167/iovs. 07-1337.
- [37] Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine; the Friedenwald lecture[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(4): 1407-1411. doi: 10. 1167/iovs. 02-0594.
- [38] Bakalash S, Kessler A, Mizrahi T, et al. Antigenic specificity of immunoprotective therapeutic vaccination for glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(8): 3374-3381. doi: 10. 1167/iovs. 03-0080.
- [39] Schori H, Kipnis J, Yoles E, et al. Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension: implications for glaucoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(6): 3398-3403. doi: 10. 1073/pnas. 041609498.
- [40] Ben Simon GJ, Bakalash S, Aloni E, et al. A rat model for acute rise in intraocular pressure: immune modulation as a therapeutic strategy[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(6): 1105-1111. http://dx. doi. org/10. 1016/j. ajo. 2006. 01. 073.
- [41] Yang B, Shan L, Song W, et al. Copolymer-1 immunization reduces damage in retinal ganglion cells under high intraocular pressure through altering the expression of retinal neurotrophins[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(1): 11-19. doi: 10. 1089/jop. 2009. 0037.
- [42] Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma[J]. Surv Ophthalmol, 2001, 45 Suppl 3: S290-296. http://dx. doi. org/10. 1016/S0039-6257(01)00206-5.
- [43] Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(4): 671-681. doi: 10. 1016/j. ajo. 2010. 09. 026.

(收稿日期:2014-11-15)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消息

天津医科大学眼科医院第九届国际会议 中国眼底病论坛·糖尿病视网膜病变专题研讨会·2015 天津 天津市医学会眼科学分会 2015 年度学术年会通知

由天津医科大学眼科医院、中华眼底病杂志以及天津市医学会眼科学分会主办,新加坡全国眼科中心协办的“天津医科大学眼科医院第九届国际会议、中华眼底病论坛·糖尿病视网膜病变专题研讨会·2015 天津、天津市医学会眼科学分会 2015 年度学术年会”将于 2015 年 10 月 16—18 日(周五至周日)在天津举行。现将征文及注册参会事宜通知如下:

1 征文范围

(1)“天津医科大学眼科医院第九届国际会议”征文范围涉及眼科各专业基础及临床研究进展。

(2)“中国眼底病论坛·糖尿病视网膜病变专题研讨会·2015 年天津”征文范围包括糖尿病视网膜病变诊断治疗经验以及基础研究,尤其关注糖尿病视网膜病变诊疗指南和相关规范的临床应用经验以及以疾病为中心的学科专业融合诊疗模式探索及平台建设的稿件。

2 征文要求

(1)征文仅需提交约 600 字的以 Word 格式撰写中英文摘要。

(2)务请注明作者姓名、单位、职称(职务)、通信地址和邮政编码、电子邮箱以及手机号码。

(3)投稿邮箱:tmueh2015@163.com,邮件主题请注明“天津医科大学眼科医院第九届国际会议征文+作者姓名”或“中国眼底病论坛征文+作者姓名”。

(4)截止日期:2015 年 7 月 31 日。

3 注册及费用

注册表可从网站 www. tmuec. com 下载。请于 2015 年 9 月 1 日前发回注册表,并缴纳注册费 780 元;2015 年 9 月 1 日之后缴纳者注册费为 880 元。

4 联系方式

联系人:杜静 杨荔 电话:022-58280725,022-58280866,022-58280836;传真:022-23346434;Email: tmueh2015@163.com。

(天津医科大学眼科医院)