

· 综 述 ·

抗滤过区瘢痕化的青光眼引流装置表面结构改进的新进展

韩依伶¹ 综述 董艾萌² 原慧萍² 审校¹哈尔滨医科大学, 哈尔滨 150086; ²哈尔滨医科大学附属第二医院眼科, 哈尔滨 150086

通信作者: 原慧萍, Email: yuanhp2013@126.com

【摘要】 青光眼是世界范围内首位进行性、不可逆性致盲眼病。降低眼压是治疗青光眼的主要手段。对于药物、激光和常规手术治疗均不能有效控制眼压的青光眼称为难治性青光眼。Ahmed 青光眼引流阀 (AGV) 植入术是难治性青光眼的主要治疗方式之一, 其独特的瓣膜结构有效地抑制了术后早期低眼压及相关并发症, 然而它的长期成功率并不理想。手术失败的最常见原因是引流阀体周围纤维包裹, 导致滤过区流出阻力增加, 进而引起眼压重新升高。因此, 抑制引流阀体周围瘢痕形成是提高青光眼引流阀植入术成功率的关键。目前临床最常见的抗瘢痕方法是术中及术后应用抗代谢药物, 但远期效果并不理想。近年来随着房水引流装置的结构设计、制作材料及制作工艺的不断改进, AGV 植入术治疗难治性青光眼的手术成功率也在逐渐提高。本文通过对目前青光眼引流阀表面添加涂层、构建多孔结构、表面微图案的刻画等方法对引流阀植入术后瘢痕化的抑制情况予以综述, 这些表面结构的改进可能为 AGV 植入术后滤过区瘢痕化治疗提供新的途径。

【关键词】 青光眼引流阀; 瘢痕化; 表面涂层; 多孔结构; 微图案**基金项目:** 黑龙江省重点研发计划 (2022ZX06C14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210915-00515

Advancement of improved surface struction of anti-filtration area scarring glaucoma drainage devices

Han Yiling¹, Dong Aimeng², Yuan Huiping²¹Harbin Medical University, Harbin 150086, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Yuan Huiping, Email: yuanhp2013@126.com

【Abstract】 Glaucoma is the world's leading progressive and irreversible cause of blindness. Lowering intraocular pressure is the main method for treating glaucoma. Refractory glaucoma is a special type of glaucoma where intraocular pressure can't be effectively controlled by medication, laser or conventional surgery. Ahmed glaucoma drainage valve (AGV) implantation is one of the main treatment methods for refractory glaucoma. Its unique valve structure effectively inhibited early postoperative low intraocular pressure and related complications. However, the long-term success rate is not ideal. The most common cause of surgical failure is excessive fibrous tissue formation around glaucoma drainage devices, resulting in the increase of outflow resistance in the filtering area, and elevating intraocular pressure. Therefore, inhibiting the formation of fibrous tissues around glaucoma drainage devices is the key to improving the success rate. At present, the most common clinical anti-scarring method is the application of anti-metabolic drugs during and after operation, but the long-term effect is not ideal. In recent years, with the continuous improvement of the structural design, manufacturing materials and manufacturing technology of aqueous humor drainage device, the success rate of AGV implantation in the treatment of refractory glaucoma is also gradually improving. In this review, we discuss the inhibition of scarring after glaucoma drainage valve implantation by adding coating, constructing porous structure and depicting surface micropatterns. These improvements in surface structure may provide a new approach for the treatment of filtration area scarring after AGV implantation.

【Key words】 Glaucoma drainage device; Fibrosis; Surface coating; Porous structure; Micropattern**Fund program:** Key Research and Development Program of Heilongjiang Province (2022ZX06C14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210915-00515



青光眼是世界范围内首位不可逆性致盲眼病^[1]。迄今为止,全世界约有 7 000 万青光眼患者,预计 2040 年全球青光眼患病人数将达到 1.118 亿^[2]。高眼压是青光眼视神经损害的重要危险因素。控制眼压是保护视神经的有效措施,降低眼压至目标值是治疗青光眼的首要目标^[3]。传统的降眼压治疗包括药物治疗、激光治疗和手术治疗,传统降眼压治疗不能有效控制眼压的青光眼称为难治性青光眼。Ahmed 青光眼引流阀(Ahmed glaucoma valve, AGV)植入术是难治性青光眼首选治疗方式。然而,AGV 植入术后植入物周围的纤维包裹会阻碍房水引流,导致手术失败^[4]。为了维持引流装置的长期功能,迫切需要开发出既能维持房水流出,又能减少纤维化造成引流通道阻塞的引流装置。本文将从青光眼引流装置植入术后瘢痕化的关键机制、术后药物治疗、引流盘载药及表面结构改进等方面对减少 AGV 植入术瘢痕化的进展进行综述。

1 AGV 植入术后瘢痕化的机制

AGV 植入术后滤过区瘢痕的形成涉及一个复杂而动态的级联过程,可分 4 个阶段:凝固期、炎症期、增殖期和重塑期^[4-5]。(1)凝固期:在 AGV 植入后,局部血管和结缔组织受损,血细胞、血小板和血浆蛋白外渗,刺激内源性凝血级联反应。(2)炎症期:血小板激活和凝血级联促进多种生长因子和细胞因子释放,如转化生长因子 β 、血小板源性生长因子、血小板因子 4、白三烯 B4 和白细胞介素-1 等。这些趋化因子募集中性粒细胞和巨噬细胞到 AGV 植入部位。中性粒细胞和巨噬细胞分别介导急性和慢性炎症反应,吞噬坏死组织、消除感染并参与伤口净化。(3)增殖期:术后 1~3 d,炎症细胞产生的细胞因子刺激成纤维细胞增殖^[6],是组织愈合进入增生阶段的标志。成纤维细胞活化、迁移、增殖,在伤口处参与形成肉芽组织。这一阶段的主要病理改变是形成新生血管和颗粒状纤维血管组织。(4)重塑期:转化生长因子- β 及基质金属蛋白酶驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。肌成纤维细胞随后上调平滑肌肌动蛋白、多种整合素和生长因子的表达。肌成纤维细胞介导伤口收缩和富含胶原的细胞外基质的形成,修复并替换植入部位的受损组织。随着时间推移,伤口表面沉积致密的纤维胶原、血管回缩,成纤维细胞大部分消失,局部组织的胶原纤维重塑并形成致密的结膜下瘢痕组织。这一过程被称为异物反应,最终瘢痕组织将 AGV 包裹,使其失去引流功能^[6-7]。

2 抑制 AGV 植入后滤过区瘢痕形成的常用方法

在大型临床试验和数十年的临床实践中,解决术后滤过区瘢痕化问题的常用方法是术中或术后联合使用细胞抑制剂丝裂霉素 C (mitomycin, MMC) 和 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU)^[8]。AGV 植入术后术中及术后使用 MMC 及 5-FU 治疗的患者术后 1 年内及长期眼压控制效果较好^[9-10],这提示 AGV 植入术后抗纤维化药物治疗对预后有一定作用。然而,这些研究缺乏抗代谢药物标准化给药方案,临床医师很难比对研究结果并将其临床推广。有些研究还发现术中联合使用 MMC 可以改善 AGV 植入术后成功率^[11];术后多次结膜下注射会引起患者

不适以及药物相关的并发症,如脉络膜脱离、低眼压、滤过泡渗漏、眼内炎以及角膜上皮和内皮细胞的丢失,这将造成视力进一步损害^[4,12]。

除了载药治疗外还有其他抑制瘢痕化的方法,如引流装置及手术方式的更新、GDD 的大小及尺寸改进、新型微流体网状结构的构建、药物涂层的添加、带辅助羊膜的 Ahmed 青光眼瓣膜以及静电纺丝新型给药系统的应用等^[13-19]。与传统的青光眼引流装置相比,这些改进已被证明可以减少纤维化和瘢痕组织的形成,但引流效果并不理想,术后仍有纤维包裹形成。这些青光眼引流装置的局限性促进了对更安全有效的药物输送方式以及其他抗瘢痕方法的探索:如开发新型高效药物释放系统,借助药物运载工具调整药物剂量和作用时间,以及优化引流装置材料的结构,利于发挥材料本身的物理及化学属性对抗瘢痕组织的形成,改善术后的长期结果。

3 AGV 表面添加药物涂层在瘢痕形成中的作用

医疗器械涂层是防止植入物与其周围组织发生不良反应的可行解决方案之一。涂层可以通过控制药物释放的速度实现长期缓慢的释放药物,抑制术后免疫反应和滤过区纤维化。抗血栓、药物洗脱与亲水涂层被逐步应用于体内植入物中。

3.1 肝素涂层

AGV 植入术后瘢痕形成早期涉及到凝血机制。肝素作为抗凝剂,除了在凝血级联中发挥作用外,在各种炎症疾病中起到的非抗凝作用也引起人们关注。肝素可以通过阻断趋化因子、整合素、生长因子及其受体来抑制早期炎症信号^[20];还可以通过上调 α 平滑肌肌动蛋白的表达来抑制平滑肌细胞的增殖,抑制瘢痕形成^[21]。Qiu 等^[21]将肝素和无毒化合物硒代半胱胺在等离子体聚合烯丙胺膜上按一定顺序偶联,创造出一种模拟心脏内皮的涂层。这种内皮仿生涂层创造了良好的微环境,显著提高了体内血管支架的再内皮化、抗凝血和抗纤维化能力。肝素生物活性水凝胶已用于无瘢痕角膜修复以及青光眼引流装置缓释肝素涂层^[22-23]。Fischer 等^[22]在 AGV-FP7 表面添加肝素涂层后进行兔眼植入验证发现,肝素涂层组滤过区纤维化程度和流出阻力均明显低于无涂层组。该研究证明了带有肝素涂层的改良 AGV 能通过改变组织对植入材料的反应来减少术后滤过区纤维包裹、降低房水流出阻力。

3.2 聚 2-羟基甲基丙烯酸乙酯 P 凝胶涂层

聚 2-羟基甲基丙烯酸乙酯 [poly (2-hydroxyethyl methacrylate), P(HEMA)],是一种不可降解的惰性聚合物,表面的亲水性可以减少材料与体液的相互作用以及蛋白质和细胞的粘附^[24];其孔隙结构利于溶质通过,与水接触时能够释放药物,通常用于组织工程、隐形眼镜以及药物输送系统。Sahiner 等^[25]将载有 MMC 的 P(HEMA)凝胶涂层的 AGV 植入兔眼结膜下,术后 3 个月组织病理学结果显示,P(HEMA)-MMC 改良的 AGV 组滤过泡的炎症反应和纤维化程度较 AGV-FP7 组明显减轻,证明 P(HEMA)-MMC 凝胶涂层可以抑制滤过区纤维化。然而,P(HEMA)水凝胶是一种不可生物降解的聚合物,其对滤过泡组织结构的长期影响尚不清楚。

3.3 天然蛋白页岩涂层

天然蛋白页岩 (opal shale, OS) 是一种天然的、含水的、非晶态的二氧化硅材料,具有高度多孔的纳米结构、高比表面积、化学稳定等优点^[26]。OS 具有较强的吸湿性和吸附性,可以有效吸附药物,可作为载体承担药物的装载和输送。Guo 等^[27]利用 OS 纳米颗粒作为肿瘤靶向药物载体输送化疗药物并验证了其可行性,确定了 OS 颗粒毒性小、载药和释药准确、血液循环时间长、肿瘤被动靶向作用强等优点。Dong 等^[28]首次将 OS 纳米颗粒应用于眼科领域,在 AGV 表面添加吸附 MMC 的 OS 涂层,植入兔眼并研究其对青光眼引流阀植入术后的抗瘢痕作用,发现改良的 AGV 成功缓解了青光眼引流装置植入术后的瘢痕组织形成。

利用药物涂层形成的药物缓释系统可减轻引流阀周围的纤维增生反应、提高术后成功率,但药物涂层只能通过依靠载药材料缓慢扩散来实现药物缓慢释放,并不能随着病情改变自行调控药物的释放剂量,且药物释放时间最多只能维持 1 个月。因此,通过添加药物涂层来减轻瘢痕化的改进方法需要进一步优化。

4 AGV 多孔结构的构建在瘢痕形成中的作用

多孔生物材料可能是一种减少纤维包膜形成的方法,具有微小孔隙结构的植入式多孔材料可以与周围组织整合,从而增加新生血管形成,促进组织松散的胶原蛋白反应^[29]。

4.1 膨体聚四氟乙烯多孔结构

膨体聚四氟乙烯 (expanded polytetrafluoroethylene, ePTFE) 具有较好的生物相容性、生物稳定性和高顺应性,已应用于多种生物医学植入物,包括血管移植、旁路移植、疝气膜及缝线^[30]。ePTFE 具有微孔结构,可以通过改变孔径大小来调节细胞整合^[29]。DeCroos 等^[31]利用 ePTFE 这一特征构建了多孔逆向种植体,改良后的植入物称为 PRIME-Ahmed,其内层为 0.4 μm 孔径的 ePTFE 膜构成,可防止细胞迁移到装置的内腔中,外层由 5 μm 孔径的 ePTFE 膜组成,用于促进 AGV 周围的血管形成。植入兔眼后发现,PRIME-Ahmed 组在组织-材料界面形成高度血管化和较薄的纤维囊。Bicket 等^[29]对 PRIME-Ahmed 进一步研究发现,植入物的高度与囊膜厚度呈正相关,并且这种影响与是否暴露于房水无关;与硅胶组相比,PRIME-Ahmed 的纤维囊更薄,且其滤过泡具有更强的荧光素渗透性。ePTFE 的多孔结构可以增强血管化并减少瘢痕化,降低房水流出阻力并改善青光眼植入物的长期性能。

4.2 乳酸-乙醇酸共聚物多孔载药结构

乳酸-乙醇酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 具有可降解性、生物相容性以及美国食品药品监督管理局认证资质等优点,广泛应用于药物缓释^[32-33]。呼吸图形这一创新使 PLGA 薄膜具有多孔结构^[34]。呼吸图形是在潮湿条件下,聚合物溶液蒸发后形成的,在聚合物薄膜上形成三维有序多孔阵列的简单方法^[8,34]。与旋转涂层相比,呼吸图形提供了更开放的多孔结构,其不对称的孔隙结构可用于控制药物溶解速度、制作多种药物的加载及释放的组合。Ponnusamy 等^[8]利用呼吸图

形的多孔结构开发了一个“三明治”式可生物降解的药物输送系统,具有呼吸图形的 PLGA 层作为密封剂控制初始 MMC 的爆发释放水平,限制术后关键时期的免疫细胞浸润;位于底层的 5-Fu 则缓慢释放。这 2 种药物的协同作用可以在 3~4 周内抑制成纤维细胞生长。基于以上研究,Swann 等^[35]制作了表层载有 MMC 底层载有 5-FU 的 PLGA 圆片,行小梁切除术后植入兔结膜下,发现 PLGA 载药组呈现厚壁蜂窝状滤过泡,同时保持滤过泡的间隙,纤维化程度最小,血管化明显,且眼压控制情况良好。Wang 等^[36]采用静电旋转技术制备载有 MMC 的具有褶皱结构的形状记忆纤维,通过温度刺激调节其微观结构,使纤维表面实现褶皱和光滑形态的智能过渡,有效控制 MMC 的释放。在瘢痕形成的关键期刺激药物释放,有效调节术后组织反应,抑制瘢痕形成。PLGA 多孔结构载药能缓慢、长效且可控地释放药物,有效控制眼压并在一定程度上降低药物的不良反应,是一种安全、有效的药物释放系统。

5 AGV 引流盘表面微图案的刻画在瘢痕形成中的作用

植入物的存在干扰了植入部位的细胞和血管网络,对伤口愈合反应产生影响。当植入物与体液接触的瞬間,体液中的蛋白质非特异性的吸附在植入物表面^[37]。细胞膜上的整合素异源二聚体识别这些蛋白质中的特定结合位点,并通过结构接头蛋白与肌动蛋白偶联^[38],形成了一个由外向内的信号传导途径。植入物的表面图案能通过提供物理线索引导细胞信号传递并改变细胞行为,从而起到抑制瘢痕形成的作用。

5.1 AGV 引流盘表面添加纳米图案

在生物材料表面添加纳米结构可以改变细胞取向,影响植入物的生物相容性和焦点黏附的形成、成熟以及定位。Dalby 等^[39]对 95 nm 高度的岛状图案研究发现,纳米级拓扑结构会影响细胞骨架的形成,影响整合素聚集,整合素低聚集降低了细胞信号向细胞核的传递,从而减少了细胞增殖。Sousa 等^[40]等使用逐层技术设计了一种能够概述细胞外基质拓扑特征并模仿组织结构的材料,培养成纤维细胞和成肌细胞并监控细胞行为;发现纳米槽的存在会影响成纤维细胞的活力、增殖和形态,也会影响成肌细胞向肌管的分化。Liu 等^[38]构建了 31~125 nm 表面具有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽配体的纳米阵列,发现内皮细胞在精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽间距 < 70 nm 的纳米图案上的粘附力较强。纳米级表面形貌及微地形特征与细胞大小相当,细胞及其周围环境之间建立的联系可以在纳米层面上观察得到。纳米图案作为机械引导,在瘢痕形成过程中影响细胞的形态、粘附和迁移^[38]。

5.2 AGV 引流盘表面添加微米图案

微图案可以通过影响巨噬细胞极化与肌成纤维细胞的激活来调节局部纤维化程度。如前所述,巨噬细胞参与 AGV 植入术后瘢痕形成的不同阶段,特别是早期阶段。巨噬细胞可简单分为 2 大类: M1 和 M2。M2 巨噬细胞触发 Th2 介导的反应,通常对组织再生产生有利作用,而 M1 巨噬细胞促进 Th1 应答,触发促炎细胞因子的产生和细胞毒 (CD8+) T 细胞的激活,损害组织愈合^[41]。Luo 等^[42]制备 10 μm × 10 μm 、10 μm × 20 μm 、

20 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 以及 20 $\mu\text{m} \times 40 \mu\text{m}$ 图案化水凝胶,发现 10 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 图案水凝胶上的巨噬细胞的抗炎细胞因子精氨酸酶表达水平更高,促炎细胞因子诱导型一氧化氮合酶水平更低。Doloff 等^[43] 构建平均粗糙度分别为 0、4、15、30、60、90 μm 的表面地形的乳房植入物,发现平均粗糙度为 4 μm 的植入物在很大程度上抑制异物反应和纤维化。Fischer 等^[22] 将表面图案与 AGV FP7 结合并进行兔眼内植入,与对照相比,带有平板表面微图案的 AGV 显示出纤维化更轻,流出阻力更小。Han 等^[44] 制备 5 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 、10 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 、15 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 以及 20 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 图案化水凝胶,与 AGV FP7 的阀结构结合后植入兔眼内,发现 10 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ 图案水凝胶能促进巨噬细胞向抗炎表型极化,抑制成纤维细胞的增殖与活化,有效减轻青光眼引流装置植入术后的炎症反应与瘢痕形成。在组织再生过程中,巨噬细胞发挥着重要作用,微米表面图案对巨噬细胞表型进行有效且无创的调节,通过诱导巨噬细胞极化为 M2 型来促进组织修复与伤口愈合,为调控组织再生免疫反应提供了一种有力的策略^[45]。

6 总结与展望

AGV 植入术是我国目前治疗难治性青光眼的主要手术方式之一,术后滤过区的瘢痕化是有待解决的关键问题。本文综述了几种旨在减少瘢痕形成的青光眼手术装置的新型设计,如添加载药涂层、应用多孔材料、改进表面结构等抗瘢痕方式。随着术中新型抗代谢药物的添加、房水引流装置表面结构设计,制作材料及工艺的不断改进,这些青光眼引流装置的改良为预防 AGV 植入术后瘢痕形成提供了新的视角和安全有效的策略选择。然而,药物涂层及材料降解物的稳定性未知、多孔结构载药后药物的释放尚不可调控,新型材料在体内的长期生物相容性尚不明确,以及引流盘表面微图案的具体设计等问题仍需要进一步深入研究。相信在不久的将来,AGV 植入术后滤过区瘢痕化将不再是难治性青光眼治疗的难题,青光眼患者的手术成功率及术后生存质量将会得到进一步改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kwon S, Kim SH, Khang D, et al. Potential therapeutic usage of nanomedicine for glaucoma treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:5745-5765. DOI:10.2147/IJN.S254792.
- [2] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081-2090 [2024-08-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974815>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [3] Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure: modulation as treatment for glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(3): 340-344. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.029.
- [4] Masoumpour MB, Nowroozzadeh MH, Razeghinejad MR. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries [J]. *Open Ophthalmol J*, 2016, 10: 68-85. DOI: 10.2174/1874364101610010068.
- [5] Cao X, Wu X, Zhang Y, et al. Emerging biomedical technologies for scarless wound healing [J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 449-477. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.09.001.
- [6] Lin X, Lai Y. Scarring skin: mechanisms and therapies [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1458 [2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38338767>. DOI: 10.3390/ijms25031458.
- [7] Parlani M, Bedell ML, Mikos AG, et al. Dissecting the recruitment and self-organization of α SMA-positive fibroblasts in the foreign body response [J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(51): eadd0014 [2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36542704>. DOI: 10.1126/sciadv.add0014.
- [8] Ponnusamy T, Yu H, John VT, et al. A novel antiproliferative drug coating for glaucoma drainage devices [J]. *J Glaucoma*, 2014, 23(8): 526-534. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318294869b.
- [9] Cui QN, Hsia YC, Lin SC, et al. Effect of mitomycin c and 5-fluorouracil adjuvant therapy on the outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(2): 128-134. DOI: 10.1111/ceo.12811.
- [10] Amoozgar B, Lin SC, Han Y, et al. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27(2): 164-169. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000244.
- [11] Yazdani S, Mahboobipour H, Pakravan M, et al. Adjunctive mitomycin C or amniotic membrane transplantation for ahmed glaucoma valve implantation: a randomized clinical trial [J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(5): 415-421. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000256.
- [12] Hu K, Song YH, Lin FB, et al. Posterior scleral application of a mitomycin C-soaked sponge during trabeculectomy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2023, 16(7): 1071-1077. DOI: 10.18240/ijo.2023.07.11.
- [13] 张科, 李鸿. 青光眼引流装置植入术在治疗难治性青光眼中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(4): 362-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.015.
Zhang K, Li H. Role of glaucoma drainage device implantation in the treatment of refractory glaucoma [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(4): 362-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.015.
- [14] Asrory V, Sitompul R, Artini W, et al. The inflammatory and foreign body reaction of polymethyl methacrylate glaucoma drainage device in the rabbit eye [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(3): 20 [2024-08-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714646>. DOI: 10.1167/tvst.9.3.20.
- [15] Amoozgar B, Wei X, Hui Lee J, et al. A novel flexible microfluidic meshwork to reduce fibrosis in glaucoma surgery [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172556 [2024-08-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301490>. DOI: 10.1371/journal.pone.0172556.
- [16] Schwerk B, Harder L, Windhövel C, et al. Comparison of two prototypes of a magnetically adjustable glaucoma implant in rabbits [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215316 [2024-08-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973952>. DOI: 10.1371/journal.pone.0215316.
- [17] Gao H, Chen Y, Chen X, et al. *In vitro and in vivo* studies on bioactive hydroxyapatite-coated magnesium for glaucoma drainage implant [J]. *J Magnes Alloys*, 2025, 13(1): 442-455. DOI: 10.1016/j.jma.2023.09.033.
- [18] Lee JW, Park WY, Kim EA, et al. Tissue response to implanted Ahmed glaucoma valve with adjunctive amniotic membrane in rabbit eyes [J]. *Ophthalmic Res*, 2014, 51(3): 129-139. DOI: 10.1159/000357097.
- [19] Zernic M, Kohen M, Orge FH, et al. Pirfenidone delivery by blow-molded PCL nanofiber mat to reduce collagen synthesis by fibroblasts [J/OL]. *J Biomed Mater Res A*, 2025, 113(3): e37884 [2025-04-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40033777>. DOI: 10.1002/jbm.a.37884.
- [20] Kim CH, Kim Y, Karna S, et al. Three-dimensional customized artificial grafts functionalized with biomimetic softness and anticoagulant heparin-dopamine surface modification: preclinical study for practical applications [J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 299: 140002 [2025-04-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39828176>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.140002.
- [21] Qiu H, Qi P, Liu J, et al. Biomimetic engineering endothelium-like



- coating on cardiovascular stent through heparin and nitric oxide-generating compound synergistic modification strategy [J]. *Biomaterials*, 2019, 207 : 10–22. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2019. 03. 033.
- [22] Fischer NA, Kahook MY, Abdullah S, et al. Effect of novel design modifications on fibrotic encapsulation; an *in vivo* glaucoma drainage device study in a rabbit model [J]. *Ophthalmol Ther*, 2020, 9(2) : 279–291. DOI: 10. 1007/s40123-020-00242-0.
- [23] Huang J, Jiang T, Qie J, et al. Biologically inspired bioactive hydrogels for scarless corneal repair [J/OL]. *Sci Adv*, 2024, 10(51) : eadt1643 [2025–04–07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39693435>. DOI: 10. 1126/sciadv. adt1643.
- [24] Deng H, Zhang X, Su S, et al. Poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylated hyaluronan- β -cyclodextrin) hydrogel: a potential contact lens material with high hydrophilicity, good mechanical properties and sustained drug delivery [J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 283(Pt 1) : 137579 [2025–04–07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39542329>. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac. 2024. 137579.
- [25] Sahiner N, Kravitz DJ, Qadir R, et al. Creation of a drug-coated glaucoma drainage device using polymer technology; *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(4) : 448–453. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2009. 19.
- [26] Brown LD, Ray A, Thomas PS. 29Si and 27Al NMR study of amorphous and paracrystalline opals from Australia [J]. *J Non-Cryst Solids*, 2003, 332(1–3) : 242–248. DOI: 10. 1016/j. jnoncrysol. 2003. 09. 027.
- [27] Guo Q, Chang Z, Khan NU, et al. Nanosizing noncrystalline and porous silica material-naturally occurring opal shale for systemic tumor targeting drug delivery [J/OL]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(31) : 25994–26004 [2024–08–16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020771>. DOI: 10. 1021/acsami. 8b06275.
- [28] Dong A, Han L, Shao Z, et al. Glaucoma drainage device coated with mitomycin C loaded opal shale microparticles to inhibit bleb fibrosis [J/OL]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(10) : 10244–10253 [2024–08–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689341>. DOI: 10. 1021/acsami. 8b18551.
- [29] Bicket AK, Szeto J, Roeber P, et al. A novel bilayered expanded polytetrafluoroethylene glaucoma implant creates a permeable thin capsule independent of aqueous humor exposure [J/OL]. *Bioeng Transl Med*, 2021, 6(1) : e10179 [2024–08–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532583>. DOI: 10. 1002/btm2. 10179.
- [30] Shiroud Heidari B, Dodda JM, El-Khordagui LK, et al. Emerging materials and technologies for advancing bioresorbable surgical meshes [J]. *Acta Biomater*, 2024, 184 : 1–21. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2024. 06. 012.
- [31] DeCroos FC, Ahmad S, Kondo Y, et al. Expanded polytetrafluoroethylene membrane alters tissue response to implanted Ahmed glaucoma valve [J]. *Curr Eye Res*, 2009, 34(7) : 562–567. DOI: 10. 1080/02713680902963167.
- [32] Ghasemi Toudeshkchouei M, Zahedi P, Shavandi A. Microfluidic-assisted preparation of 5-fluorouracil-loaded PLGA nanoparticles as a potential system for colorectal cancer therapy [J/OL]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(7) : 1483 [2024–08–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218241>. DOI: 10. 3390/ma13071483.
- [33] Vázquez N, Sánchez-Arévalo F, Maciel-Cerda A, et al. Influence of the PLGA/gelatin ratio on the physical, chemical and biological properties of electrospun scaffolds for wound dressings [J/OL]. *Biomed Mater*, 2019, 14(4) : 045006 [2024–08–16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959495>. DOI: 10. 1088/1748-605X/ab1741.
- [34] Srinivasarao M, Collings D, Philips A, et al. Three-dimensionally ordered array of air bubbles in a polymer film [J]. *Science*, 2001, 292(5514) : 79–83. DOI: 10. 1126/science. 1057887.
- [35] Swann FB, Singh S, Blake D, et al. Effect of 2 novel sustained-release drug release systems on bleb fibrosis; an *in vivo* trabeculectomy study in a rabbit model [J]. *J Glaucoma*, 2019, 28(6) : 512–518. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000001215.
- [36] Wang L, Ma J, Guo T, et al. Control of surface wrinkles on shape memory PLA/PPDO micro-nanofibers and their applications in drug release and anti-scarring [J]. *Adv Fiber Mater*, 2023 : 632–649. DOI: 10. 1007/s42765-022-00249-1.
- [37] Koepler P, Clayton A, Thissen H, et al. The influence of nanostructured materials on biointerfacial interactions [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(15) : 1820–1839. DOI: 10. 1016/j. addr. 2012. 06. 001.
- [38] Liu Q, Zheng S, Ye K, et al. Cell migration regulated by RGD nanospacing and enhanced under moderate cell adhesion on biomaterials [J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 263 : 120327 [2024–08–20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927304>. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2020. 120327.
- [39] Dalby MJ, Childs S, Riehle MO, et al. Fibroblast reaction to island topography: changes in cytoskeleton and morphology with time [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(6) : 927–935. DOI: 10. 1016/s0142-9612(02) 00427-1.
- [40] Sousa MP, Caridade SG, Mano JF. Control of cell alignment and morphology by redesigning ECM-mimetic nanotopography on multilayer membranes [J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(15) : 10. 1002/adhm. 201601462 [2024–08–20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371516>. DOI: 10. 1002/adhm. 201601462.
- [41] Kim A, Downer MA, Berry CE, et al. Investigating immunomodulatory biomaterials for preventing the foreign body response [J/OL]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(12) : 1411 [2024–08–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38136002>. DOI: 10. 3390/bioengineering10121411.
- [42] Luo Y, Zheng X, Yuan P, et al. Light-induced dynamic RGD pattern for sequential modulation of macrophage phenotypes [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(11) : 4065–4072. DOI: 10. 1016/j. bioactmat. 2021. 04. 018.
- [43] Doloff JC, Veisheh O, de Mezerville R, et al. The surface topography of silicone breast implants mediates the foreign body response in mice, rabbits and humans [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(10) : 1115–1130. DOI: 10. 1038/s41551-021-00739-4.
- [44] Han Y, Geng Q, Dong A, et al. Anti-scar effects of micropatterned hydrogel after glaucoma drainage device implantation [J/OL]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8 : 0561 [2024–08–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39845708>. DOI: 10. 34133/research. 0561.
- [45] Carrara SC, Davila-Lezama A, Cabriel C, et al. 3D topographies promote macrophage M2d-subset differentiation [J/OL]. *Mater Today Bio*, 2024, 24 : 100897 [2024–08–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38169974>. DOI: 10. 1016/j. mtbio. 2023. 100897.

(收稿日期:2024-09-25 修回日期:2025-04-08)

(本文编辑:张宇 骆世平)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……封三

中华医学会杂志社英文系列期刊 《中华医学杂志》社有限责任公司……封底

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究