

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.035

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.035>

抗青光眼滤过手术后瘢痕化的研究进展

吴迪, 张行, 闫永钦 综述 关立南 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院眼科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 青光眼滤过手术是目前药物及激光治疗以外重要治疗方式, 其目的在于形成功能性滤过通道, 从而充分引流房水。但青光眼术后巩膜纤维化和结膜下滤泡瘢痕化是导致手术失败的重要原因。现从青光眼滤过手术后抗代谢药物、植入物应用、靶向机制、新型生物分子材料应用及表观遗传学研究5个方面来综合分析青光眼滤过手术后抗瘢痕化的进展现状。

[关键词] 青光眼滤过手术; 滤过通道; 纤维化; 抗瘢痕化药物; 新型植入物; 表观遗传学

Research progress on anti-scarring after glaucoma filtration surgery

WU Di, ZHANG Hang, YAN Yongtai, GUAN Linan

(Department of Ophthalmology, Eye Hospital, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Glaucoma filtration surgery is an important treatment method besides drug and laser therapies. Its purpose is to form a functional filtering channel to fully drain aqueous humor. However, scleral fibrosis and subconjunctival follicle scarring after the surgery are important causes of surgical failure. This paper about anti-scarring after the glaucoma filtration surgery is structured from five aspects: antimetabolites, implant applications, targeting mechanisms, novel biomolecular materials applications, and epigenetic studies.

Keywords glaucoma filtration surgery; filtering channel; fibrosis; anti-scarring drugs; new implants; epigenetics

青光眼是世界第1位的不可逆转的致盲眼病^[1], 降低眼内压是预防青光眼患者视觉损伤的有效途径, 青光眼滤过手术是目前抗青光眼药物及激光治疗无法控制眼压时的首选手术方式, 一般采用创建结膜下滤过通道的方法来有效控制眼压, 但由于损伤修复, 滤过通道易发生瘢痕化, 使房水流出受阻, 进而导致手术失败。近年来多种药物治疗应用于缓解结膜下瘢痕形成, 常见的有糖皮质激素、抗有丝分裂类5-氟尿嘧啶和丝裂霉素C等, 但这些药物作用时间局限, 且不良反应较

多^[2]。因此, 寻求一种高效、安全、稳定的方式治疗青光眼滤过手术后瘢痕形成仍是一个需要继续努力解决的问题, 具有重要临床意义。

1 抗代谢药物在抗青光眼滤过手术后瘢痕化中的应用

1.1 5-氟尿嘧啶和丝裂霉素

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)或丝裂霉素(mitomycin-C, MMC)可以干扰DNA和RNA、蛋白

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-06

通信作者 (Corresponding author): 关立南, Email: guanlinanvip@sina.com

质合成, 从而抑制细胞生长, 阻止成纤维细胞产生胶原物质, 有效抑制成纤维细胞收缩。应用于术中可抑制滤过泡的纤维细胞增生和瘢痕形成, 保持滤过道的通畅, 提高手术成功率^[3]。两者均可作为抗纤维化药物, 但MMC的使用频率较高, 因MMC对成纤维细胞和内皮细胞生长的抑制作用要强于5-FU, 且具有较长的滤泡持续时间和较好的眼压降低效果。然而, 长期应用MMC和5-FU, 局部会出现各种并发症, 包括角膜内皮细胞丢失等角膜毒性、结膜变薄、无功能型滤泡、滤泡渗漏和眼内炎^[4]。

1.2 雷帕霉素

雷帕霉素作为大环内酯类抗生素, 能通过增殖细胞核抗原基因的转录而诱导cAMP反应元件调节因子, 抑制p70S6K的活性, 降低细胞周期依赖性激酶和细胞周期激酶复合物的活性, 抑制DNA的合成, 干扰细胞由G₁期向S期发展, 抑制血管内皮细胞增殖, 可用其阻止手术区血管再生^[5]。活化的caspase蛋白酶可以特异性地裂解底物, 下调与DNA修复相关酶、mRNA剪切蛋白等, 执行细胞凋亡功能。

研究^[6]表明: 雷帕霉素能够安全有效地在滤过性术后降低眼内压、减少炎症反应、抑制成纤维细胞的增生、保证滤过道通畅, 显著提高了手术的成功率; 而且不同浓度的雷帕霉素对细胞凋亡以及caspase-3、caspase-9 mRNA和蛋白的影响不同, 可以推断雷帕霉素可以通过增加caspase-3、caspase-9的表达诱导凋亡发生。

1.3 调节生长因子的药物

青光眼滤过手术可造成血管损伤, 若有房水流出, 则可在局部产生大量生长因子和炎症细胞因子, 如TGF- β 1、TGF- β 2、PDGF-A、PDGF-B、M-CSF、IL1、IL2、IL6、干扰素等。上述炎症介质大量出现后, 能够对炎症细胞产生显著作用, 主要体现在促进局部趋化上。与此同时, 还可产生较强的刺激作用, 进而导致纤维细胞增殖。研究^[7]表明: 在机体创伤修复过程中, TGF- β 发挥比较关键的把控和调节作用。TGF- β 因子是青光眼患者术后修复中的主要启动因子, 其致纤维化效果比较强。

李文娟等^[8]通过实验表明: 干扰素可以阻止成纤维细胞增殖, 影响细胞有丝分裂, 降低胶原蛋白的合成和分泌, 减少局部血液供应, 从而抑制瘢痕化进程。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)属于单克隆抗体, 能够与绝大多数异构体进行高效结合, 从而产生较强的抑制作用^[9]。权威研究^[10]结果显示: 青光眼滤过手术后, 组织可快速进行自我修复, 因此术后及时进行科学干预, 能够为建立滤过通道提供一定的便利条件, 是控制术后瘢痕形成的核心所在。由于术后3~5 d, 患者往往处于急性炎症反应期, 因此大量不良因子会产生负面作用, 并抑制新生血管形成。兔眼滤过试验^[11]表明: 术后1 d VEGF表达增强, 1周内逐渐开始达到高峰状态, 并在其后作用不断减弱。基于上述分析, 术后早期对炎症反应进行科学调控, 能够减少瘢痕化。

2 青光眼滤过手术中植入物在抗青光眼滤过手术后瘢痕化中的应用

2.1 可降解胶原基质植入物

OlogenTM植入物是一种可以用于青光眼小梁切除术和青光眼引流植入物(glaucoma drainage device, GDD)手术的有效替代佐剂, 它由交联型I型胶原蛋白和糖胺聚糖组成, 降解时间约为180 d^[12]。作为一种可生物降解的三维胶原-糖胺聚糖共聚物基质植入物, 它可作为支架植入, 减少伤口愈合过程中的疤痕, 并诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞生长进入其多孔结构, 分泌疏松的结缔组织基质, 进一步促进愈合。5年随访结果^[12]证实: 在青光眼小梁切除术中使用OlogenTM植入物是一种安全且有效的治疗方法, 在长期成功率和降低眼压方面可与MMC相媲美。

OlogenTM已被证明有潜力成为青光眼引流手术的一个强大的辅助工具, GDD手术失败后可使用可降解的胶原基质^[13]。相关研究^[14]表明: OlogenTM可用于覆盖GDD管的结膜修复, 为有效减少结膜皱缩和促进结膜下基质的形成提供创伤愈合支架。

2.2 纤维蛋白粘接剂

纤维蛋白粘接剂是一种由纤维蛋白原、XIII因子、抑制纤维蛋白溶解的抑肽酶, 凝血酶激活因子和稳定凝块共同组成的生物组织粘合剂^[15]。它具有可降解特性, 且对眼表毒性较小, 因而目前纤维蛋白粘接剂在眼科手术中应用最广泛, 可在翼状胬肉手术中用于将自体结膜移植到闭合的创面上, 也可用于斜视手术、玻璃体切除术、治疗

角膜穿孔^[16]。在青光眼手术中, 纤维蛋白粘接剂可有效地调节小梁切除术后和青光眼引流植入物手术后的伤口愈合过程, 应用于手术表面减少结膜下纤维化, 促进滤泡形成, 从而有效避免术后滤泡瘢痕化的发生^[14]。

2.3 羊膜移植

羊膜移植(amniotic membrane transplantation, AMT)具有良好的再生特性, 在眼科手术中具有广阔的应用前景。人羊膜具有许多有益的特性, 如透明性、缺乏免疫原性、抗炎、抗纤维化、抗血管生成等。该组织可以作为手术移植物植入宿主体内, 也可以作为生物绷带临时放置^[17]。羊膜作为基底上皮细胞, 通过抑制肿瘤生长因子信号, 以减少成纤维细胞生长和分化, 减少疤痕产生。此外, 它还可以抑制促炎因子, 并诱捕炎症细胞, 抑制炎症向眼表蔓延。目前AMT在眼科手术中广泛应用于角膜表面疾病如角膜穿孔, 角膜缘干细胞缺陷及角结膜表面重建, AMT也可用于小梁切除术后漏泡的修复, 同时羊膜可以帮助减少小梁切除术后小梁周围的纤维化、渗漏和血管形成^[18]。

3 靶向治疗在抗青光眼滤过手术后瘢痕化中的应用

3.1 结膜靶向治疗

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白抗原(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种典型的钙结合母细胞蛋白, 作为一种分泌型非结构蛋白, 参与介导细胞与细胞外基质组分的相互作用, 显著参与胶原沉积的调控, 在伤口愈合和组织重塑的部位, SPARC明显分化, 促进胶原增生, 修复受伤组织^[19]。相反, 当SPARC缺失时, 如敲除SPARC的小鼠, 胶原纤维发生改变, 纤维化延迟, 可抑制瘢痕形成。SPARC siRNA能够有效抑制结膜中SPARC的表达, 使用负载SPARC siRNA的LbL纳米颗粒治疗可以有效地减少SPARC和细胞外基质蛋白的生成, 尤其是胶原蛋白的生成, 因此可能适用于青光眼术后瘢痕化的治疗^[20]。通过siRNA进行基因抑制是一种有希望的改善青光眼滤过手术后结膜纤维化的靶向策略。

3.2 分子靶向治疗

球蛋白b(cytoglobin, Cygb)是载氧球蛋白家族的新成员, 在成纤维细胞及其衍生物细胞中特异性表达, 提示Cygb与器官纤维化密切相

关。Cygb在细胞外基质重构中起重要作用, 促进纤维化和组织损伤修复。Cygb通过其抗氧化功能参与纤维化形成。Fischer等^[21]也证明了Cygb参与了成纤维细胞的纤维化过程, Cygb的上调抑制了I型和III型胶原的合成。Wei等^[22]证实: 过量Cygb基因的表达会使I型和III型胶原蛋白合成下降, 降低TGF- β 1和HIF-1 α 水平。因此, 靶向针对人结膜囊成纤维细胞中Cygb表达的治疗可能为临床医生解决青光眼术后瘢痕形成提供新途径。

4 新型生物分子材料在抗青光眼滤过手术抗瘢痕化中的应用

4.1 罗格列酮给药系统

罗格列酮给药系统(Rosiglitazone/PHBV Drug Delivery System, RSG/PHBV)是一种新的抗瘢痕方式, 可提高青光眼滤过手术的成功率。

近几年, PHBV(聚3-羟基丁酸-3-羟基戊酸)在医学领域的研究中取得了重大进展。PHBV是由细菌或真核细胞产生的一种可降解的生物相容性聚酯^[23], 其代谢物为CO₂和H₂O, 这种高分子材料容易获得且无害, 因此可以大规模合成。静电纺丝广泛应用于静电纤维的形成, 该聚合物纤维直径从两纳米至数微米, 具有很高的与药物溶解和释放相关的功能特性。采用静电纺丝法制备RSG/PHBV膜, 术中将其置于结膜瓣下, 可有效预防术后瘢痕化发生。相关研究^[23]表明: RSG/PHBV膜可以通过抑制促纤维化基因的表达来阻止兔青光眼滤过手术模型中瘢痕的形成。与放置MMC相比, RSG/PHBV膜能改善结膜和角膜的毒性, 是一种更有效、更安全的方法。

目前, RSG/PPHBV膜仅用于动物实验研究, 其长期有效性和安全性还有待观察。

4.2 负载MMC的热敏水凝胶

相比许多药物运载工具, 如脂质体^[24]、壳聚糖、胶原蛋白和聚酯^[25]、热敏水凝胶等, 由于其简单的药物包封和给药过程, 热敏水凝胶在眼部局部给药系统中应用越来越广泛。Xi等^[26]设计了一种可降解的热敏水凝胶, 该凝胶由PTMC15-F127-PTMC15制备而成, 可用于体内和体外的手术, 该水凝胶具有工作浓度低、力学性能稳定、MMC释放度适宜、相容性好等优点。兔青光眼滤过手术模型^[26]显示: 含0.1 mg/mL MMC的水凝胶

可形成较长时间的功能型滤泡,有效延缓瘢痕化时间,且组织学和免疫组织化学检查结果一致,无明显不良反应及炎症反应。相关数据^[26]表明:PTMC15-F127-PTMC15是青光眼术后MMC缓释的理想生物材料载体,将MMC负载于水凝胶中控制释,可增强MMC的稳定性,延长药物释放时间,降低MMC的体内外毒性。

5 表观遗传疗法在抗青光眼滤过手术后瘢痕化中的应用

表观遗传疗法在青光眼方面的研究相对较少,主要为基因表达引起的可逆性变化^[27]。表观遗传调控包括DNA的甲基化/乙酰化和组蛋白对基因表达的调控。组蛋白乙酰化作用通过改变DNA结构,调控基因表达,影响DNA与各种转录因子的结合^[28]。有证据表明,表观遗传途径在青光眼的发病机制及治疗中起重要作用。Bermudez等^[29]证明:青光眼患者的小梁网与健康人小梁网相比,存在总蛋白和组蛋白H3乙酰化水平的增加。使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)处理后的小梁网细胞,TGF- β 2的乙酰化水平增高,TGF- β 2的表达增加;因此,组蛋白高乙酰化导致TGF- β 2表达上调可能是青光眼小梁网损伤的重要机制^[30-31]。相关通路可能下调视神经节细胞

存活的重要神经保护因子,并强化小梁网的纤维化,增加青光眼进展的风险^[32-33]。除阐明青光眼的潜在机制外,表观遗传途径还为临床医生提供了替代的药物靶点。组蛋白去乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACI)是一类调节基因表达的新型药物,可增加组蛋白乙酰化作用,在多种肝脏、肺、心脏纤维化动物模型中^[34-35]及阿尔茨海默病^[36]治疗中显示出多效抗纤维化作用。SAHA(Suberoylanilide Hydroxamic Acid, 商标名Zolinda;美国默克公司)是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂的原型^[37],被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗增殖细胞疾病,如皮肤T细胞淋巴瘤。SAHA已被证明^[38]可以促进成纤维细胞凋亡和抑制血管生成,这些特性对维持滤过泡形态非常重要。这些抗纤维化的基本机制尚不清楚,但HDACI可以抑制促进纤维化的基因表达,或促进抑制纤维化的基因表达^[39]。SAHA直接与HDACI的催化位点结合,抑制其去乙酰酶酶活性。此外,研究^[40]表明:局部应用SAHA(25 μ m) 5 min可显著降低机体内角膜云翳和纤维蛋白产生,减少体外TGF- β 1纤维化,并且具有剂量依赖性,而不会破坏细胞的稳定性。关于SAHA的最佳使用频率和剂量有待于进一步研究^[41]。

各种不同抗瘢痕化治疗方式各有优缺点,其对比详见表1。

表1 青光眼抗瘢痕化治疗进展汇总

Table 1 Summary of progress on anti-scarring treatment for glaucoma

青光眼抗瘢痕化治疗	优点	缺点
抗代谢药物	最常用于临床手术治疗,通过抑制细胞周期,抑制成纤维细胞增生来保证滤过通道通畅 ^[3]	角膜毒性、结膜变薄、滤泡渗漏、无功能型滤泡、滤泡瘢痕化 ^[4]
滤过术中植入物	作为支架植入,减少瘢痕形成,抑制炎症因子,促进滤泡形成 ^[12,14,17]	可能存在排斥反应,引发眼内炎症反应 ^[17]
靶向治疗	靶向针对SPARC及Cygb蛋白,有效减少胶原纤维形成,使纤维化延迟 ^[19-22]	目前处于动物实验研究阶段,改善结膜纤维化作用仍需进一步实验证实 ^[22]
新型生物分子材料	应用新型生物分子材料实现药物制剂的缓释作用,有效延缓瘢痕化时间,改善药物角膜毒性 ^[23,26]	目前仅用于动物实验研究,其长期有效性及安全性有待观察 ^[23]
表观遗传疗法	应用SAHA增强组蛋白乙酰化作用,促进成纤维细胞凋亡,降低纤维蛋白产生,抑制血管形成 ^[37-39]	目前多用于治疗增殖细胞疾病,在眼部应用的时间,使用频率和剂量有待进一步研究 ^[41]

6 结语

对抗青光眼术后抗瘢痕形成药物及方法的研究已经取得了很大的进展,但仍处于基础阶段。随着分子生物学、细胞生物学、组织工程学、表观遗传学、中医中药研究的发展及各学科间的相互渗透,深入了解伤口愈合过程、针对不同阶段选择性地应用特异性药物或生化免疫手段以提高青光眼滤过手术的成功率将成为今后工作的重点。

参考文献

1. Kyari F, Entekume G, Rabiun M, et al. A population-based survey of the prevalence and types of glaucoma in Nigeria: results from the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey[J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15: 176.
2. Pimentel E, Schmidt J. Is mytomycin better than 5-fluorouracil as antimetabolite in trabeculectomy for glaucoma?[J]. *Medwave*, 2018, 18(1): e7137.
3. 郑露, 李杜军, 罗继红. 青光眼滤过手术抗瘢痕化药物和治疗方法的研究进展[J]. *中西医结合研究*, 2014, 6(5): 266-269.
ZHENG Lu, LI Dujun, LUO Jihong. Research progress of anti-scarring drugs and treatment methods in glaucoma filtration surgery[J]. *Research on Integration of Traditional Chinese and Western Medicine*, 2014, 6(5): 266-269.
4. Shihadeh W, Massad I, Khader Y, et al. Comparison of the outcomes of trabeculectomy with 5-fluorouracil versus ologen implant in primary open-angle glaucoma[J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 58(2): 94-98.
5. 康欣, 申颖, 赵海霞. 雷帕霉素在兔眼滤过性手术中的抗瘢痕作用[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(11): 1389-1394.
KANG Xin, SHEN Ying, ZHAO Haixia. Anti-scarring effect of rapamycin in rabbit eye filtration surgery[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2018, 38(11): 1389-1394.
6. Milani BY, Milani FY, Park DW, et al. Rapamycin inhibits the production of myofibroblasts and reduces corneal scarring after photorefractive keratectomy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12): 7424-7430.
7. 谢静, 曾祥云. VEGF、EPO与新生血管性青光眼[J]. *赣南医学院学报*, 2015, 35(2): 321-324.
XIE Jing, ZENG Xiangyun. VEGF, EPO and neovascular glaucoma[J]. *Journal of Gannan Medical University*, 2015, 35(2): 321-324.
8. 李文娟, 单武强, 张小强. 小梁联合切除术联合抗代谢药物应用治疗新生血管性青光眼效果评价[J]. *临床眼科杂志*, 2018, 26(1): 52-54.
LI Wenjuan, SHAN Wuqiang, ZHANG Xiaoqiang. Evaluation of the effect of trabeculectomy combined with antimetabolic drugs in the treatment of neovascular glaucoma[J]. *Journal of Clinical Ophthalmology*, 2018, 26(1): 52-54.
9. 宋丹, 刘庆淮, 王桂云, 等. 基质细胞衍生因子-1 α 在增生性糖尿病视网膜病变继发新生血管性青光眼中的作用[J]. *中华眼底病杂志*, 2010, 26(6): 548-551.
SONG Dan, LIU Qinghui, WANG Guiyun, et al. Stromal cell derived factor -1 α in the role of proliferative diabetic retinopathy secondary to neovascular glaucoma[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2010, 26(6): 548-551.
10. 白玉星, 李静, 田立艳, 等. 新生血管性青光眼血清及房水 IL-6、PEDF、VEGF水平变化[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(7): 171-172.
BAI Yuxing, LI Jing, TIAN Liyan, et al. Serum and aqueous humor levels of IL-6, PEDF and VEGF in neovascular glaucoma[J]. *Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2015, 8(7): 171-172.
11. 戴梦娇, 盘如刚. VEGF对青光眼术后滤过泡瘢痕化影响的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(6): 83-84.
DAI Mengjiao, PAN Rugang. Research progress on the effect of VEGF on postoperative scarring of glaucoma filtration surgery[J]. *Chinese Journal of Geriatric Care*, 2016, 14(6): 83-84.
12. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, et al. Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow-up[J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16: 24.
13. Yuan F, Li L, Chen X, et al. Biodegradable 3D-porous collagen matrix (Ologen) compared with mitomycin C for treatment of primary open-angle glaucoma: results at 5 years[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 637537.
14. Lu L, Hall L, Liu J. Improving glaucoma surgical outcomes with adjunct tools[J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2018, 12(1): 19-28.
15. Sakarya Y, Sakarya R, Kara S, et al. Fibrin glue coating of the surgical surfaces may facilitate formation of a successful bleb in trabeculectomy surgery[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(2): 263-265.
16. Choudhari NS, Neog A, Latka S, et al. Fibrin sealant assisted revision of the exposed Ahmed tube[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22(1): 115-116.
17. 侯红超, 陈凤霞. 改良结膜瓣联合羊膜移植及可调节缝线行青光眼小梁切除术的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(12): 132-133.
HOU Hongchao, CHEN Fengxia. Effect of modified conjunctiva flap combined with amniotic membrane transplantation and adjustable suture for trabeculectomy for glaucoma[J]. *Guide of China Medicine*, 2016, 14(12): 132-133.
18. 戈严. 羊膜移植应用于青光眼术后滤过泡瘢痕化疗效分析[J]. *河北医学*, 2014, 20(7): 1160-1162.
GE Yan. The effect of amniotic membrane transplantation in the

- treatment of postoperative glaucoma[J]. Hebei Medicine, 2014, 20(7): 1160-1162.
19. Seet LF, Finger SN, Chu SW, et al. Novel insight into the inflammatory and cellular responses following experimental glaucoma surgery: a roadmap for inhibiting fibrosis[J]. Curr Mol Med, 2013, 13: 911-28.
 20. Seet LF, Tan YF, Toh LZ, et al. Targeted therapy for the post-operative conjunctiva: SPARC silencing reduces collagen deposition[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(10): 1460-1470.
 21. Fischer CV, Mans V, Horn M, et al. The antiproliferative effect of bevacizumab on human tenon fibroblasts is not mediated by vascular endothelial growth factor inhibition[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57: 4970-4977.
 22. Wei H, Lin L, Zhang X, et al. Effect of cytoglobin overexpression on extracellular matrix component synthesis in human tenon fibroblasts[J]. Biol Res, 2019;52(1): 23.
 23. Zhang F, Liu K, Pan Z, et al. Effects of rosiglitazone/PHBV drug delivery system on postoperative fibrosis in rabbit glaucoma filtration surgery model[J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 812-819.
 24. Liu W, Griffith M, Li F. Alginate microsphere-collagen composite hydrogel for ocular drug delivery and implantation[J]. Mater Sci Mater Med, 19: 3365-3371.
 25. Nagarwal RC, Kumar R, Dhanawat M, et al. Modified PLA nano in situ gel: a potential ophthalmic drug delivery system[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2011, 86(1): 28-34.
 26. Xi L, Wang T, Zhao F, et al. Evaluation of an injectable thermosensitive hydrogel as drug delivery implant for ocular glaucoma surgery[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100632.
 27. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, et al. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery[J]. BMC Ophthalmol, 2015, 15: 157.
 28. An W. Histone acetylation and methylation: combinatorial players for transcriptional regulation[J]. Subcell Biochem, 2007, 41: 351-369.
 29. Bermudez JY, Webber HC, Patel GC, et al. HDAC inhibitor-mediated epigenetic regulation of glaucoma-associated TGF β 2 in the trabecular meshwork[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(8): 3698-3707.
 30. 张又嘉, 陈宇虹, 雷苑. 表观遗传调控与青光眼发病机制研究进展[J]. 眼科新进展, 2019, 39(5): 477-481.
 - ZHANG Youjia, CHEN Hongyu, LEI Yuan. Progress in epigenetic regulation and pathogenesis of glaucoma[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2019, 39(5): 477-481.
 31. He S, Li X, Chan N, et al. Review: epigenetic mechanisms in ocular disease[J]. Mol Vis, 2013, 19: 665-674.
 32. Chansangpetch S, Prombhul S, Tantisevi V, et al. DNA methylation status of the interspersed repetitive sequences for LINE1, Alu, HERV-E, and HERV-K in trabeculectomy specimens from glaucoma eyes[J]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 9171536.
 33. Gauthier AC, Liu J. Epigenetics and signaling pathways in glaucoma[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 5712341.
 34. Van Beneden K, Mannaerts I, Pauwels M, et al. HDAC inhibitors in experimental liver and kidney fibrosis[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2013, 6(1): 1.
 35. Yoon S, Kang G, Eom GH. HDAC inhibitors: therapeutic potential in fibrosis-associated human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1329.
 36. Yang SS, Zhang R, Wang G, et al. The development prospect of HDAC inhibitors as a potential therapeutic direction in Alzheimer's disease[J]. Transl Neurodegener, 2017, 6: 19.
 37. Deroanne CF, Bonjean K, Servotte S, et al. Histone deacetylases inhibitors as anti-angiogenic agents altering vascular endothelial growth factor signaling[J]. Oncogene, 2002, 21(3): 427-436.
 38. Sanders YY, Hagood JS, Liu H, et al. Histone deacetylase inhibition promotes fibroblast apoptosis and ameliorates pulmonary fibrosis in mice[J]. Eur Respir J, 2014, 43(5): 1448-1458.
 39. Sharma A, Sinha NR, Siddiqui S, et al. Role of 5'TG3'-interacting factors (TGIFs) in Vorinostat (HDAC inhibitor)-mediated corneal fibrosis inhibition[J]. Mol Vis, 2015, 21: 974-984.
 40. Sharma A, Anumanthan G, Reyes M, et al. Epigenetic modification prevents excessive wound healing and scar formation after glaucoma filtration surgery[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(7): 3381-3389.
 41. Rodgers CD, Lukowski ZL, Min J, et al. Modulating ocular scarring in glaucoma filtration surgery using the epigenetic adjunct suberoylanilide hydroxamic acid[J]. J Curr Glaucoma Pract, 2019, 13(1): 37-41.

本文引用: 吴迪, 张行, 闫永钰, 关立南. 抗青光眼滤过手术后瘢痕化的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(8): 1946-1951. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.035

Cite this article as: WU Di, ZHANG Hang, YAN Yongtai, GUAN Linan. Research progress on anti-scarring after glaucoma filtration surgery[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(8): 1946-1951. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.035