

青光眼治疗药物的研究进展

秦瑜琳, 魏海英*

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 青光眼造成的失明通常是不可逆的, 眼压升高被认为是青光眼的最重要危险因素。降眼压治疗可以延缓青光眼的发生和进展, 是目前临床治疗青光眼的主要策略。视神经保护可能是青光眼治疗的新方向。从传统降眼压药物、新型降眼压药物、视神经保护药物 3 个方面对青光眼治疗药物进行综述和探讨。

关键词: 青光眼; 治疗药物; 眼压; 降眼压; 视神经保护

中图分类号: R988.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1403-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.042

Research progress on glaucoma therapeutic drugs

QIN Yu-lin, WEI Hai-ying

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Abstract: Blindness from glaucoma is usually irreversible. Elevated intraocular pressure is considered the most important risk factor for glaucoma. Intraocular pressure lowering therapy can delay the occurrence and progression of glaucoma, and is currently the main strategy for clinical treatment of glaucoma. Optic-neuroprotection may be a new direction for glaucoma treatment. This article reviews and discusses glaucoma treatment drugs from three aspects, such as traditional ocular hypotensive drugs, new ocular hypotensive drugs, and optic nerve protection drugs.

Key words: glaucoma; medication; intraocular pressure; lowering intraocular pressure; neuroprotection

青光眼特征性的视神经损害与视网膜神经节细胞密切相关, 当视神经退行性变至一定程度时, 青光眼患者会表现出相应的视野缺损, 晚期发展为管状视野、颞侧视岛, 直至失明, 是继白内障之后的全世界第 2 大致盲原因, 而且青光眼造成的失明通常是不可逆的, 对公众健康构成了严重的威胁, 预计到 2040 年, 全球将有 1.118 亿青光眼患者^[1]。眼压升高被认为是青光眼的最重要危险因素, 降眼压治疗可以延缓青光眼的发生、进展, 是目前临床治疗青光眼的主要策略。视神经保护可能是青光眼治疗的新方向, 许多视神经保护药物在试验中取得了良好的临床效果, 可以作为青光眼治疗的辅助药物。本文从传统降眼压药物、新型降眼压药物、视神经保护药物 3 个方面对青光眼的治疗药物进行了综述和探讨。

1 传统降眼压药物

1.1 前列腺素衍生物

前列腺素是花生四烯酸代谢物, 前列腺素 F_{2α} 类似物的眼科制剂作为原发性开角型青光眼的一线用药能舒张睫状肌、改变睫状肌细胞周围基质合成, 经过葡萄膜巩膜途径促进睫状体吸收房水。也有研究表明前列腺素衍生物可以激活小梁网上的 EP2 和 EP4 受体, 小梁网细胞收缩, 同时前列腺衍生物协助降解异常堆积的 Schlemm 管细胞外基质, 使房水经过小梁网 - Schlemm 管途径的阻力减小, 流出增加, 眼压降低。目前使用前列腺素衍生物滴眼液中常含有防腐剂苯扎氯铵, 它具有一定的眼表毒性, 近年正在研发的不含苯扎氯铵的前列腺素衍生物滴眼液降低了相关不良反应, 且耐受性高^[2]。Harasymowycz 等^[3]临床试验表明, 不含防腐剂的

收稿日期: 2022-03-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81770923)

作者简介: 秦瑜琳, 女, 眼科专业硕士研究生。E-mail: qylyuki@163.com

*通信作者: 魏海英 E-mail: hyd308@126.com

拉坦前列腺素具有改善患者依从性的特点,有可能提高降眼压的长期效果,具有良好的临床应用前景。

1.2 β 肾上腺素受体阻滞剂

房水生成主要在睫状体的非色素性睫状上皮细胞, β 肾上腺素受体阻滞剂能抑制该细胞上 β_2 受体,介导房水生成减少。非选择性 β 肾上腺素受体阻滞剂还能抑制 β_1 受体,除了结膜充血、眼表不适、泪液减少等局部不良反应外,易对呼吸系统和心血管系统产生不良影响,如支气管痉挛、心律失常、传导阻滞等。选择性 β 肾上腺素受体阻滞剂的代表药物是倍他洛尔,其呼吸道和心血管的不良反较少。此外,对正常眼压青光眼患者使用倍他洛尔的研究表明,患者的眼血流量和视觉功能均有改善,提示倍他洛尔具有神经保护作用^[4]。

1.3 胆碱能激动剂

胆碱能激动剂是治疗闭角型青光眼的常用药物,代表药物为毛果芸香碱。毛果芸香碱能直接作用于副交感神经,支配瞳孔括约肌收缩,瞳孔缩小,使患者的房角重新开放,此外,睫状肌的纵行肌也能被直接影响,牵拉小梁网和巩膜突,使房水外流增加,有利于降低开角型青光眼的眼压^[5]。其主要不良反应有瞳孔缩小、调节痉挛、眉弓疼痛等,高浓度频点也可能发生恶心、呕吐、肠痉挛等全身中毒反应。

1.4 α 肾上腺素受体激动剂

溴莫尼定对 α_2 受体具有高度选择性,能激活 α_2 受体介导的腺苷酸环化酶通路,导致睫状体上皮细胞房水分泌减少。 α 肾上腺素受体激动剂也被证明可以调节基质金属蛋白酶的表达式和活性,刺激细胞外基质降解,从而降低葡萄膜巩膜途径的房水流出阻力。溴莫尼定降眼压作用持久,且对心肺功能无明显影响,不良反应包括眼周接触性皮炎、眼部不适、疲劳、头晕等。另外,药理实验表明,对视网膜神经节细胞损伤的小鼠局部使用溴莫尼定,可减少炎性细胞因子的表达,增强脑源性神经营养因子的表达,从而逆转缺血再灌注损伤引起的炎症反应,保留视网膜神经节细胞功能,保护视网膜^[6]。

1.5 碳酸酐酶抑制剂

碳酸酐酶催化体内碳酸氢盐和二氧化碳相互转化,影响酸碱平衡,也能调节睫状体生成房水,因此碳酸酐酶抑制剂能够抑制碳酸酐酶降低房水分泌速率。口服碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺等全身不

良反应明显,最常见的包括手指和足趾麻木感、代谢性酸中毒、低血钾等^[7]。为了避免这些不良反应而引入了局部磺胺类药物布林佐胺、杜塞酰胺,其耐受性良好,但通常降眼压效果不如全身用药。

1.6 高渗剂

高渗剂甘露醇、甘油等通过升高血浆渗透压使玻璃体脱水而迅速降低眼压,Ramachandra 等^[8]的前瞻性研究证实,无论玻璃体是否切除,静脉滴注甘露醇均能有效降低眼压。但此类药物因为作用持续时间短,长期或大量使用易引起水电解质紊乱、加重心血管和肾脏负担等全身不良反应,所以主要短期应用于治疗青光眼急性发作。

2 新型降眼压药物

2.1 Rho 激酶抑制剂

Rho 激酶抑制剂能作用于小梁网 - Schlemm 管途径改善房水外流,降低眼压,这是由于 Rho 激酶抑制剂能诱导肌球蛋白轻链去磷酸化、抑制转化生长因子 β 表达形成交联肌动蛋白网络,这些变化直接或间接影响小梁网细胞和 Schlemm 管细胞的形态结构、细胞收缩/松弛特性、细胞间连接等^[9]。另外,有研究表明,Rho 激酶抑制剂还能改善视网膜静脉阻塞小鼠的视网膜血流,保护视神经^[10]。Rho 激酶抑制剂最常见不良反应是结膜充血,而眼部刺激症状和眼部感觉异常等发生率^[11-12]。Rho 激酶抑制剂瑞舒地尔、奈塔舒地尔已在日本、美国获得批准用于临床,其中奈塔舒地尔还能作为去甲肾上腺素转运蛋白抑制剂抑制去甲肾上腺素,持续降眼压^[13]。由奈塔舒地尔(0.02%)和前列腺素类似物拉坦前列素(0.005%)组成的 Rocklatan (奈塔舒地尔和拉坦前列素眼用溶液)是一种固定剂量组合的滴眼液,美国、欧盟已分别在 2019 年 3 月、2021 年 1 月批准用于开角型青光眼或高眼压症患者的治疗,临床研究显示使用 Rocklatan 比单独使用奈塔舒地尔或拉坦前列素的降眼压效果更好,且复合剂未加重单药不良反应,也未出现新的不良反应^[14]。索维舒地尔也属于 Rho 激酶抑制剂,随机 II 期临床试验表明其耐受性良好,正常眼压青光眼患者结膜充血发生率相对较低^[15]。

2.2 EP2 受体激动剂

异丙基奥米帕格是一种选择性前列腺素 EP2 受体激动剂,与现有治疗高眼压的前列腺素类似物不同,具有新颖的非前列腺素化学结构^[16]。异丙基奥米帕格激动 EP2 受体后葡萄膜巩膜途径房水外流增

加,眼压降低。0.002%异丙基奥米帕格于 2018 年 9 月在日本被批准用于青光眼患者降眼压,商品名为 Eybelis。III 期临床试验证明 0.002%异丙基奥米帕格应用于高眼压症或原发性开角型青光眼患者时,降眼压效果不逊于 0.005%拉坦前列腺素^[17],且该药物具有良好的安全性,不良反应包括结膜充血以及较少见的黄斑水肿、虹膜炎等眼部症状^[18]。

2.3 拉坦前列素一氧化氮复合物

拉坦前列烯酯是一种拉坦前列素一氧化氮复合物滴眼液,美国食品药品监督管理局 2017 年批准的滴眼液 Vyzulta 的有效成分即为 0.024%拉坦前列烯酯,用于治疗开角型青光眼和高眼压症。在局部滴用后,拉坦前列烯酯代谢为拉坦前列素酸和丁二醇单硝酸酯,前者发挥前列腺素类似物的作用增加房水外流,后者是一氧化氮供体,释放一氧化氮,增加小梁网-Schlemm 管途径房水外流,两者相互促进,共同降低青光眼和高眼压症患者眼压。根据 Radell 等^[19]临床回顾性研究,拉坦前列烯酯的有效性和耐受性良好,不良反应较少,常见包括结膜充血、眼睛不适等。

2.4 腺苷受体激动剂

trabodensin (INO-8875) 与腺苷结构相似,是一种高选择性 A₁ 受体激动剂,不仅能激活睫状体内 A₁ 受体,调节神经血管,减少房水生成,快速降低眼压,还能通过激活小梁网内 A₁ 受体,调节与 MEK/ERK 信号通路相关的 G 蛋白,使小梁网基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 分泌增多,促进细胞外基质碎片或陈旧的胶原蛋白降解,从而使衰老、僵硬、增厚的小梁网基质结构重塑,小梁网细胞的弹性和收缩性恢复。trabodensin 对小梁网的微观结构修饰是一种缓慢进展过程,这也说明它降低眼压具有可持续性作用。除此之外, trabodensin 还能抑制神经递质,改善视网膜神经节细胞在各种病理状态下的代谢和氧化损伤,保护视神经^[20]。trabodensin 现已完成第 2 阶段临床实验,其安全性和耐受性良好,降眼压效果显著,不良反应主要是轻至中度结膜充血^[21]。

2.5 小干扰 RNA

化学合成的小 RNA 片段可以介导细胞质中特定的 mRNA 降解,从而抑制特定蛋白质的合成。bamosiran (SYL-040012) 是与 β_2 肾上腺素能受体相关的小干扰 RNA,以 RNA 干扰的方式特异性地抑制 β_2 肾上腺素能受体的眼部表达^[22]。以滴眼液的

形式局部给药后,该药物能被睫状体吸收,减少睫状体房水生成,降低眼压^[23]。bamosiran 对 RNA 酶敏感,在血浆中易被分解,而眼部 RNA 酶较少,这一特性使 bamosiran 优于 β 受体阻滞剂,只会眼部发挥作用^[24]。I、II 期临床试验显示 bamosiran 降眼压效果显著,耐受性良好,不良反应发生率极低,是一种值得期待的青光眼治疗药物^[25]。

3 视神经保护药物

3.1 钙离子通道阻滞剂

钙离子通道阻滞剂与钙离子通道受体结合,不仅能抑制钙离子相关的细胞死亡通路,减少视网膜神经节细胞凋亡和坏死^[26],还能抑制睫状动脉和视网膜血管收缩,改善眼部血液循环,恢复局部受损组织中的血流,保护视神经^[27]。药理实验显示,局部使用维拉帕米、莫那匹尔等钙离子通道阻滞剂可增加房水流出量,降低眼压^[28]。此类药物还有尼莫地平、硝苯地平、氨氯地平等。病例报告分析显示,氨氯地平会导致瞳孔持续性散大,这可能会增加房角闭合的风险^[29]。此外,在使用时应注意钙离子通道阻滞剂对血压、心率的影响。

3.2 谷氨酸拮抗剂

非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂在谷氨酸拮抗剂中研究较多,如美金刚、MK-801、依利罗地,这是青光眼治疗中一类具有很潜力的视神经保护药物。青光眼患者的兴奋性神经递质谷氨酸释放过度且降解不足^[30],在视网膜细胞外蓄积后,过度刺激 NMDA 受体,导致钙超载和氧化应激,诱导视网膜神经节细胞凋亡或死亡。美金刚、MK-801 能与 NMDA 受体上离子通道位点结合,抑制谷氨酸对 NMDA 受体的过度激活^[31-32]。III 期临床试验表明,口服美金刚可能延缓青光眼患者视野缺损进展,长期试验未达到理想效果,可能是由于剂量和给药方式还需调整^[30-31]。

3.3 神经营养因子

神经营养因子可用于延缓神经退行性变,当其与相关受体结合时,许多促进神经轴突生长和延缓神经细胞凋亡的信号通路被激活,已发表的结果显示神经营养因子和/或其受体缺乏可能导致视网膜神经节细胞死亡^[33]。神经生长因子是青光眼保护性治疗的一种神经营养因子,可能通过调节血浆内皮素-1 的表达促进青光患者的视神经功能恢复^[34]。对青光眼大鼠模型的实验结果证明了睫状神经营养因子能减少视网膜神经节细胞死亡,具有延缓青

光眼发展的潜力,这可能与睫状神经营养因子激活 Stat3 信号通路和 MAPK 级联反应有关^[35]。并且胶质细胞源性神经营养因子和睫状神经营养因子的联合用药能够有效地协同保护视网膜神经节细胞,这提示多种营养因子的持续眼内联合给药可能提高视网膜神经节细胞在病理条件下存活率,增强神经营养因子的神经保护作用^[36]。

3.4 抗氧化剂

氧化应激影响再灌注和免疫炎症因子损害机体和细胞,并且可能参与了青光眼的视神经病变,引起视网膜神经节细胞损伤甚至死亡^[37-38]。许多关于青光眼的实验研究发现,每日口服抗氧化剂可能改善青光眼患者眼部循环,同时进行免疫调节,减少视网膜神经节细胞死亡,保护视神经^[38-39]。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)是从绿茶中提取的一种强抗氧化剂,Chen 等^[40-41]发现口服 EGCG 不仅能保护 NMDA 毒性损伤小鼠的视网膜神经节细胞,还能提高慢性高眼压小鼠视网膜神经节细胞的存活率。还有研究表明,线粒体靶向抗氧化剂 Szeto-Schiller peptide 31 (SS-31)通过改善视网膜细胞凋亡蛋白的活性,提高抗氧化酶活性,对实验性青光眼动物模型起到神经保护作用^[42]。除此之外,类胡萝卜素也能发挥增强视网膜神经节细胞存活的神经保护作用,辅助青光眼的治疗^[43]。

3.5 热休克蛋白

热休克蛋白在温度过高、缺血缺氧、机械损伤等应激条件下表达,提高细胞对不良刺激耐受性^[44],是一类分子伴侣蛋白,在各类细胞中广泛分布,参与细胞生长、发育、死亡,具有减少细胞凋亡和促进细胞修复的功能。热休克蛋白 72 (HSP72)是该家族中最易诱导的成员之一,具有强有力的抗凋亡特性^[45]。实验发现,对青光眼大鼠热休克反应处理或腹腔注射硫酸锌诱导 HSP72 表达,与对照组比较,视网膜神经节细胞凋亡减少,存活率明显提高,提示 HSP72 对视网膜神经节细胞具有保护作用^[46-47],为青光眼的治疗提供了新的思路。

4 结语

青光眼在临床上的公认疗法是降眼压减缓病情进展,并且近几年新兴的降眼压药物作用机制更加多元,对传统药物有重要的补充作用:前列腺素衍生物和 Rho 激酶抑制剂都能促进房水外流,但前者主要作用于葡萄膜巩膜途径,后者通过小梁网-Schlemm 管这条经典途径; β 肾上腺素受体阻滞剂

和腺苷受体激动剂都能减少房水生成,针对的靶点却大相径庭。那么青光眼的治疗为什么仍然存在许多困难呢?青光眼尤其是开角型青光眼的发病机制尚不十分明确,降眼压药物似乎受到了眼压控制范围之外的限制。许多关于视神经保护药物的临床前研究显示,营养神经、减少视网膜神经节细胞的凋亡对青光眼治疗卓有成效,可能具有良好的前景,然而只有少数方法成功转化为人体的临床试验,其安全性、稳定性还有待考察。此外,多数患者缺乏对疾病进展的充分了解,因此依从性不高是治疗中的常见问题,根据个体化需求单独或联合应用药物,应用替代滴眼液的新型给药方法,如眼表植入物、眼内给药等,可能会提高患者依从性,为青光眼的药物治疗开辟新的途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: The past, present, and predictions for the future [J]. *Cureus*, 2020, 12(11): e11686.
- [2] Holló G, Katsanos A, Boboridis K G, et al. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: Efficacy, safety and potential advantages [J]. *Drugs*, 2018, 78(1): 39-64.
- [3] Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland J F, et al. Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: A post hoc pooled analysis [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(6): 3019-3031.
- [4] Dikopf M S, Vajaranant T S, Edward D P. Topical treatment of glaucoma: Established and emerging pharmacology [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(9): 885-898.
- [5] 邢超,高常青,雷苑,等.拉坦前列素和毛果芸香碱对 DBA/2J 小鼠房水动力学及眼压控制作用的研究 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019, 19(4): 232-235.
- [6] Conti F, Romano G L, Eandi C M, et al. Brimonidine is neuroprotective in animal paradigm of retinal ganglion cell damage [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 705405.
- [7] Stoner A, Harris A, Oddone F, et al. Topical carbonic anhydrase inhibitors and glaucoma in 2021: Where do we stand? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 8: 319530.
- [8] Ramachandra V, Chandran P, Philip R, et al. Effect of mannitol on intraocular pressure in vitrectomized and nonvitrectomized eyes: A prospective comparative study [J]. *J Glaucoma*, 2019, 28(4): 318-320.
- [9] Montecchi-Palmer M, Bermudez J Y, Webber H C, et al.

- TGF β ₂ induces the formation of cross-linked actin networks (CLANs) in human trabecular meshwork cells through the Smad and Non-Smad dependent pathways [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2): 1288-1295.
- [10] Hida Y, Nakamura S, Nishinaka A, *et al.* Effects of ripasudil, a ROCK inhibitor, on retinal edema and nonperfusion area in a retinal vein occlusion murine model [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(2): 129-136.
- [11] 马澜, 钱若兰, 伍桂军. Rho 激酶抑制剂 Ripasudil 治疗青光眼的 Meta 分析 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(10): 1717-1721.
- [12] Wu J H, Chang S N, Nishida T, *et al.* Intraocular pressure-lowering efficacy and ocular safety of Rho- kinase inhibitor in glaucoma: A meta-analysis and systematic review of prospective randomized trials [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021: 34491427.
- [13] Lin C W, Sherman B, Moore LA, *et al.* Discovery and preclinical development of netarsudil, A novel ocular hypotensive agent for the treatment of glaucoma [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(1-2): 40-51.
- [14] Asrani S, Robin A L, Serle J B, *et al.* Netarsudil/latanoprost fixed-dose combination for elevated intraocular pressure: Three-month data from a randomized phase 3 trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 248-257.
- [15] Ha A, Kim Y K, Jeoung J W, *et al.* Sovesudil (locally acting rho kinase inhibitor) for the treatment of normal-tension glaucoma: the randomized phase II study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(2): e470-e477.
- [16] Fuwa M, Shimazaki A, Odani-Kawabata N, *et al.* Additive intraocular pressure-lowering effects of a novel selective EP2 receptor agonist, omidenepag isopropyl, combined with existing antiglaucoma agents in conscious ocular normotensive monkeys [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021, 37(4): 223-229.
- [17] Aihara M, Lu F, Kawata H, *et al.* Omidenepag isopropyl versus latanoprost in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: The phase 3 AYAME study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 220: 53-63.
- [18] Nakakura S, Kanamori A, Fukuma Y, *et al.* Evaluation of early medication persistence with omidenepag isopropyl, a topical selective prostaglandin EP2 agonist, in patients with glaucoma: A retrospective two-institute study [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1): e040301.
- [19] Radell J E, Sharma H K, Auyeung K L, *et al.* Two-year experience with latanoprostene bunod in clinical practice [J]. *J Glaucoma*, 2021, 30(9): 776-780.
- [20] Qiu T G. Trabodenoson on trabecular meshwork rejuvenation: A comprehensive review of clinical data [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(3): 227-236.
- [21] Myers J S, Sall K N, DuBiner H, *et al.* A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(8): 555-562.
- [22] Moreno-Montañés J, Sádaba B, Ruz V, *et al.* Phase I clinical trial of SYL040012, A small interfering RNA targeting β -adrenergic receptor 2, for lowering intraocular pressure [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(1): 226-232.
- [23] Martínez T, González M V, Roehl I, *et al.* *In vitro* and *in vivo* efficacy of SYL040012, A novel siRNA compound for treatment of glaucoma [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(1): 81-91.
- [24] Qiu T G. Trabodenoson on trabecular meshwork rejuvenation: A comprehensive review of clinical data [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(3): 227-236.
- [25] Gupta A, Kafetzis K N, Tagalakis A D, *et al.* RNA therapeutics in ophthalmology - translation to clinical trials [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 205: 108482.
- [26] Mayama C. Calcium channels and their blockers in intraocular pressure and glaucoma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 739: 96-105.
- [27] Araie M, Mayama C. Use of calcium channel blockers for glaucoma [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(1): 54-71.
- [28] Panchal S S, Mehta A A, Santani D. Effect of monatepil, A calcium channel blocker in ocular hypertensive rabbits [J]. *Pol Ann Med*, 2017, 24(2): 171-174.
- [29] Roos J C, Haridas A S. Prolonged mydriasis after inadvertent topical administration of the calcium channel antagonist amlodipine: implications for glaucoma drug development [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015, 34(1): 84-87.
- [30] Weinreb R N, Liebmann J M, Cioffi G A, *et al.* Oral memantine for the treatment of glaucoma: Design and results of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 studies [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(5): 1874-1885.
- [31] Sánchez-López E, Egea M A, Davis B M, *et al.* Memantine-loaded PEGylated biodegradable nanoparticles for the treatment of glaucoma [J]. *Small*, 2018, 14(2): 1701808.
- [32] Russo R, Cavaliere F, Berliocchi L, *et al.* Modulation of pro-survival and death-associated pathways under retinal ischemia/reperfusion: Effects of NMDA receptor blockade [J]. *J Neurochem*, 2008, 107(5): 1347-1357.
- [33] Nafissi N, Foldvari M. Neuroprotective therapies in glaucoma: I. Neurotrophic factor delivery [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2016, 8(2): 240-254.

- [34] 谢九冰, 杨杉杉, 刘若屏. 神经生长因子对原发性闭角型青光眼的视神经保护作用 [J]. 广东医学, 2017, 38(21): 3266-3269.
- [35] Pease M E, Zack D J, 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.
- [36] Flachsbarth K, Jankowiak W, Kruszewski K, *et al.* Pronounced synergistic neuroprotective effect of GDNF and CNTF on axotomized retinal ganglion cells in the adult mouse [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 176: 258-265.
- [37] 向圣锦, 张富文, 段俊国. 氧化应激在青光眼发病中的作用及天然药物治疗新进展 [J]. 中国中医眼科杂志, 2020, 30(11): 814-817.
- [38] Harris A, Gross J, Moore N, *et al.* The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma [J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(2): e237-e241.
- [39] Yang X, Hondur G, Tezel G. Antioxidant treatment limits neuroinflammation in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 2344-2354.
- [40] Chen F, Jiang L B, Shen C Y, *et al.* Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate against *N*-methyl-*D*-aspartate-induced excitotoxicity in the adult rat retina [J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(8): 609-615.
- [41] Shen C, Chen L, Jiang L, *et al.* Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse model of chronic glaucoma [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 600: 132-136.
- [42] Wu X, Pang Y, Zhang Z, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS-31 mediates neuroprotection in a rat experimental glaucoma model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, 51(4): 411-421.
- [43] Lem D W, Gierhart D L, Davey P G. Carotenoids in the management of glaucoma: A systematic review of the evidence [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1949.
- [44] van Eden W, Jansen M A A, Ludwig I, *et al.* The enigma of heat shock proteins in immune tolerance [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1599.
- [45] Chidlow G, Wood J P, Casson R J. Expression of inducible heat shock proteins Hsp27 and Hsp70 in the visual pathway of rats subjected to various models of retinal ganglion cell injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114838.
- [46] 张雪, 闫欢欢, 艾华. 热休克蛋白反应对青光眼模型大鼠 RGCs 中 HSP72 生成的影响及其作用机制研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(5): 472-475.
- [47] 孔凡女, 李清林. 热休克蛋白 72(HSP72)对大鼠青光眼模型视网膜神经节细胞和视神经的保护作用 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(8): 737-740.

[责任编辑 解学星]