

引文格式:肖婷婷,石珂,缪振忠,李玉生,李国栋. 临床抗青光眼药物的新进展[J]. 眼科新进展,2019,39(2):192-196. doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0044

【文献综述】

临床抗青光眼药物的新进展

肖婷婷 石珂 缪振忠 李玉生 李国栋

Novel advances in clinical on anti-glaucoma drug

XIAO Ting-Ting, SHI Ke, MIAO Zhen-Zhong, LI Yu-Sheng, LI Guo-Dong

【Abstract】 In glaucoma, the ganglion-cell axons that make up the optic nerve are damaged by a variety of factors, only some of which are understood. The most important risk factor for glaucoma is elevated intraocular pressure. Because the optic-nerve damage in glaucoma is not yet amenable to direct treatment, we provide treatment for the only known risk factors that can be modified the elevated intraocular pressure. However, the function of eye pressure is closely related to the function of the flow passage of the aqueous humor. As more is understood about the molecular biology of the trabecular meshwork and optic nerve in health and disease, the ability to treat glaucoma will likely improve. The new glaucoma drugs are also allowed to come into being. This review will focus on the mechanism, pharmacological characteristics and clinical efficacy of new anti-glaucoma drugs at home and abroad.

【Key words】 glaucoma; intraocular pressure; clinical randomized controlled trial; medication

【摘要】 青光眼是致盲的主要原因之一,构成视神经的神经节细胞轴突受到多种因素的损伤,其机制尚未完全明了。青光眼最重要的危险因素是眼压升高。由于青光眼的视神经损伤尚不能直接治疗,根据目前提供的唯一已知可治疗的危险因素,可以降低升高的眼压,而眼压与房水流出通道的功能息息相关。这些方面的药物均可以影响青光眼的进展。随着医疗技术的发展以及对青光眼发病机制认识的加深,新型抗青光眼药物也应运而生,为眼科医师提供新的选择。本文将对国内外新型抗青光眼药物从机制、药理特点及临床疗效等方面进行综述。

【关键词】 青光眼;眼压;临床随机对照研究;药物治疗

【中图分类号】 R775

青光眼是致盲的主要原因之一,构成视神经的神经节细胞轴突受到多种因素的损伤,目前其机制尚未完全明了。青光眼最重要的危险因素是眼压升高。由于青光眼的视神经损伤尚不能直接治疗,根据唯一已知的危险因素,可以降低升高的眼压,而眼

压与房水流出通道的功能息息相关。随着人们对小梁网和视神经在健康人群和疾病患者中分子生物学的进一步了解,治疗青光眼的效果可能会提高。这些方面的药物均可以影响青光眼的进展^[1]。

目前青光眼的治疗几乎均为降低眼压,以阻碍

- [54] ZUO C, LI M, ZHANG X, CHEN H, SU Y, WU K, *et al.* Enos polymorphisms in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a chinese han population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2016, 37 (4): 394-399.
- [55] YE Z, SHUAI P, ZHAI Y, LI F, JIANG L, LU F, *et al.* Associations of 6p21.3 region with age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20914.
- [56] LU F, SHI Y, QU C, ZHAO P, LIU X, GONG B, *et al.* A genetic variant in the SKIV2L gene is significantly associated with age-related macular degeneration in a Han Chinese population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (4): 2911-2917.
- [57] CIPRIANI V, LEUNG H T, PLAGNOL V, BUNCE C, KHAN J C, SHAHID H, *et al.* Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the tnxb-fkbp1-notch4 region of chromosome 6p21.3 [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (18): 4138-4150.

- [58] SU Y, ZHANG X, ZUO C, LI M, WU K, JI Y, *et al.* Three variants of or near vegf-a gene are not associated with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a han chinese population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36 (3): 218-223.
- [59] PARK D H, KIM I T. Polymorphisms in the vegf-a in polypoidal choroidal vasculopathy in a korean population [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56 (2): 145-151.
- [60] MA L, BRELEN ME, TSUJIKAWA M, CHEN H, CHU WK, LAI TY, *et al.* Identification of angpt2 as a new gene for neovascular choroidal vasculopathy in the chinese and japanese populations [J]. *Inves Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (2): 1076-1083.
- [61] LECHNER J, CHEN M, HOGG R E, TOTTH L, SILVESTRI G, CHAKRAVARTHY U, *et al.* Higher plasma levels of complement c3a, c4a and c5a increase the risk of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Imm Age*, 2016, 13: 4.

青光眼视神经损伤的进展,但眼压升高仅是青光眼的个体征,降低眼压并不能解决青光眼发病机制的问题。降低眼压后仍然存在未知因素影响青光眼的发生发展。本文将根据不同作用机制对近年新型抗青光眼药物进行综述。

1 针对房水流出通路

1.1 蛋白激酶抑制剂 该类药物影响小梁网或 Schlemm 管细胞骨架肌动蛋白(肌动蛋白、actin 或微管蛋白、tubulin)等的完整性或收缩性,进而降低房水外流阻力。代表药物:蛋白酶抑制剂 HA1077 及衍生物 Y-27632 和 H-1152。但由于所有细胞都含有 action 和 tubulin,因此在增加房水外流的同时也会影响角膜等其他细胞^[2-3]。

Rhopressa 为选择性 Rho 酶抑制剂,目前已经过Ⅲ期临床试验,用法为每天1次,临床试验的终点证明 Rhopressa 降低眼压的作用不弱于噻吗洛尔,无论患者基线眼压水平如何均可降低。有别于目前主流的前列腺素类和 β -受体阻滞剂(眼压的基线水平高时其效果更强,但当基线降低时慢慢失去作用)^[4]。

1.2 房水基质金属蛋白酶及其组织抑制剂 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM)减少而对小梁网提供支持,ECM 过度堆积会阻滞房水外流和增加房水外流阻力^[5]。实验性模拟 MMP 的小分子化合物可以有效降低眼压,如曲伏前列素通过 MMP 的增加使睫状肌 ECM 降低,而扩大睫状肌细胞间隙最终引起葡萄膜巩膜流出阻力下降致眼压下降^[6]。

1.3 房水中的其他物质 阻碍房水外流与小梁网分泌的 ECM 蛋白堆积有关。此外,原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者的房水和小梁网组织中转化生长因子 β_2 (transforming growth factor- β_2 , TGF- β_2)水平升高。TGF- β_2 直接参与小梁网细胞 ECM 蛋白的沉积和积累,导致房水的抗流出能力增强,眼压升高^[7]。

POAG 患者房水中可溶解 CD44 水平与视野丧失的白种人患者各期视野丧失程度及非裔美国患者轻、中度视野丧失程度相关。可溶解 CD44 水平可能是 POAG 视野丧失的蛋白质生物标志物^[8]。

2 针对青光眼性视神经损伤

视神经保护是指能够延迟、防止及逆转视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)死亡的一切手段。神经保护的作用机制是通过细胞生存信号,由脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、基本的成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)增强生存信号通路^[9-13];通过细胞死亡信号,如谷氨酸、缺血、GF 剥夺,凋亡抑制

剂 XIAP(X-linked-inhibitor of apoptosis)、Bcl 通路调控因子 Bax、胶质细胞抑制剂,抑制死亡信号通路^[9-15]。

急性青光眼是由于迅速的眼压升高和继发视网膜神经节细胞亡而导致的视力不可避免损伤。虽然 RGC 凋亡机制尚未完全阐明,但氧化应激和神经炎症反应在急性青光眼的 RGC 损伤机制中起重要作用^[16]。曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)是一种抗缺血药物,具有的抗氧化和抗炎特性使其在组织损伤方面有治疗潜力。TMZ 在急性青光眼的作用及其潜在分子机制仍不明。Wan 等^[17]报道 TMZ 能显著减弱急性青光眼小鼠视网膜损伤和 RGC 凋亡,伴随视网膜活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和炎症细胞因子显著减少。此外, TMZ 治疗直接减少 ROS 产物,并可使氧化还原反应再平衡。通过核因子红血球相关因子2/血红素加氧酶1/半胱天冬酶 caspase-8 途径的调控, TMZ 介导阻碍 RGC 凋亡和炎症细胞因子的产出。同时,在急性青光眼中, TMZ 介导的神经保护在 HO-1 抑制剂 SnPP 作用时被废除。有研究发现了 RGC 凋亡的潜在机制,并提出 TMZ 在急性青光眼具有精确的神经保护作用。

迅速升高和降低的眼压引起视网膜缺血-再灌注损伤,造成 RGC 凋亡。目前在急性青光眼中通过药物和手术降低眼压并不能完全阻止 RGC 凋亡进程。研究表明, TMZ 抑制体内和体外 RGC 的凋亡和炎症可能通过抑制 caspase-8 的信号^[18]。重要的是,进一步确定了 TMZ 的神经保护机制,证明 NRF2-HO-1 信号转导对于 TMZ 介导的体外和体内神经保护作用必需的。这些发现提供了令人信服的证据,证明 TMZ 可以预防急性青光眼,并成为治疗急性青光眼的一种有效的候选药物。

血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)对实验性青光眼模型的视网膜神经保护是必需和足够的。VEGF-A 是治疗多种血管生成和血管通透性相关病理疾病的有效靶点,包括某些癌症和潜在致盲疾病,如年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变。研究发现, VEGF-A 在神经发育和神经保护作用也起重要作用,包括神经视网膜^[19]。在体内, VEGF-A 能挽救视神经损伤后视网膜神经元^[20], VEGF-A 功能的拮抗作用可能因此对神经元的存活存在风险, VEGF-A 直接作用于 RGC 促进其生存。在分离的 RGC 中, VEGF 受体-2 信号转导需要通过磷酸肌醇 3-激酶/Akt 途径,这些结果在星状孢菌素诱导的 RGC 和高眼压性青光眼中得到证实。重要的是还观察到 VEGF-A 的阻断明显加重了高眼压性青光眼模型中神经细胞的死亡。由此强调了需要更好地定义使用 VEGF 作为眼部环境中的一种拮抗剂的相关风险^[21]。

有研究调查鼠模型中, 17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E₂) 在显著升高的眼压中发挥神经保护作用,从

而阻止 RGC 的凋亡^[22],并且发现每天使用含有 E₂ 滴眼液的治疗会导致视网膜中显著的 E₂ 水平,即使在持续升高的眼压下,也会产生深远的神经保护治疗效果,在 E₂ 处理组中 RGC 层中的凋亡细胞数量显著低于对照组。在 E₂ 处理的动物视网膜中也发现了与维持视网膜健康有关的几种蛋白质表达的有益变化,另一方面,滴眼液无法避免全身不良反应,这是由测定的高循环雌激素水平和对代表典型激素敏感外周器官的子宫的评估所证实的。总的来说,局部 E₂ 在选定的青光眼动物模型中表现出了显著的神经保护作用,为进一步的研究提供了明确的理论基础,现阶段治疗目的是在避免系统性 E₂ 暴露的同时,减少不良反应的发生。

治疗阿尔茨海默病的 N-甲基-D 天门冬氨酸受体抑制剂美金刚曾被寄予厚望。在 2006 年 I 期及 2007 年 II 期临床试验通过审核,但 2008 年 III 期试验显示其临床疗效与安慰剂组无统计学差异^[23]。雷公藤甲素改善大鼠慢性青光眼模型 RGC 的存活,其机制可能与抑制小胶质细胞活性和减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌有关,而不依赖于眼压的降低^[24]。

3 针对青光眼的遗传学及药物基因组学

青光眼患者中单个个体往往存在多个突变,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)全基因组扫描可以提供精确的基因突变数据。如青光眼婴儿患者被发现携带 CYP1B1 的 2 个突变副本,CYP1B1 是一种常染色体隐性基因,与一种导致婴儿眼压升高的青光眼有关。一个携带缺陷 CYP1B1 副本的人可能比正常或野生型基因的人更可能在较早的年龄发展成青少年和成人的开角型青光眼^[25]。每个患者对抗青光眼药物的治疗反应均不一致。遗传在其中发挥一定作用,如药物作用的变异、药物代谢系统和清除系统基因变异。对 β 受体阻滞剂不敏感患者,可能是由于 β 肾上腺受体基因(ADBR2)的单核苷酸突变导致。未来将针对个体基因突变采取不同治疗方案,而个性化医学的承诺是,经过适当设计的研究,根据患者的遗传特征和健康行为对个体化治疗方案做出临床决策的新能力。遗传情况将有助于评估疾病风险、保护性遗传因素、疾病进展以及治疗效果和毒性反应的变化,达到这一步仍然需要大量的基础和临床研究^[26-27]。

4 青光眼的新治疗靶点

调节主要作用于小梁网流出通道的新药物可能是未来青光眼患者的降压治疗方法。还有其他一些药物可以通过不同的机制减少房水产生或增加葡萄膜巩膜流出,这些药物可用于青光眼治疗。近年新发现的有 5-羟色胺、血管紧张素 II、大麻素类等^[28]。如青光眼患者小梁网中 Wnt 信号通路抑制分泌型卷

曲相关蛋白(secreted frizzled-related protein-1, sFRP1)增高,Wnt 信号通路在调节眼压中具有重要作用,糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)能够抑制 Wnt 信号通路调节介质 β -catenin(联蛋白)降解修复通路。Wang 等^[28]在青光眼模型小鼠眼表滴用 GSK3 抑制剂证实了其降低眼压的作用。

5 新的给药系统

眼内植入式缓释、结膜囊下药物缓释、Tenon 囊下药物缓释、巩膜药物缓释为小分子肽类、大分子蛋白制剂甚至人工重组的多肽提供了良好的给药途径。

可降解的贝美前列素缓释剂植入体(biodegradable bimatoprost sustained-release implant, Bimatoprost SR)的设计是放入前房,随着时间的推移贝美前列素缓慢释放。75 例前瞻性临床对照随机试验结果显示,对应的总体平均眼压在 16 周下降分别为 7.2 mmHg(1 kPa = 7.5 mmHg)、7.4 mmHg、8.1 mmHg 和 9.5 mmHg,而在局部贝美前列素滴眼液治疗的眼中,眼压降低值为 8.4 mmHg。91% 的患者无需再次用药,研究显示眼的不良反应通常发生在注射后 2 d 内,且为暂时性。Bimatoprost SR 在 6 个月内显示出良好的疗效和安全性,所有剂量强度在第 16 周的总体眼压降低上与局部应用贝美前列素相当,它可能提供一个为了解决依从性的特有问题局部抗青光眼药物转换的方法^[29-30]。

结膜下可降解的微生物颗粒碳酸酐酶抑制剂多佐胺可持续降低眼压。多佐胺是十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)和油酸钠(sodium oleate, SO)在聚乳酸中的载药量分别为 0.8% 和 1.5%。在三乙胺存在下将多佐胺包封入聚(乙二醇)-共-聚(癸二酸)(PEG3-PSA)微粒得到 14.9% 药物负载量,需要体外代谢 12 d 以上。结膜下注射多佐胺 PEG3-PSA 微粒体(dorzolamide-PEG3-PSA microparticles, DPP)在 35 d 内与未治疗的患眼相比,降低的眼压为(4.0 \pm 1.5) mmHg。与未治疗时的基线眼压相比,结膜下注射 DPP 眼压下降具有显著统计学意义,而结膜下注射空白微粒(PEG3-PSA)不影响眼压。微粒结膜下注射与结膜临床血管化和结膜细胞炎症浸润是有联系的。在注射后至少 42 d 检测到荧光标记的 PEG3-PSA 微粒,表明体内微粒降解比体外降解更长数倍。

玻璃体内注射 β -晶体蛋白 b2 可减少 RGC 丢失、视网膜神经纤维层减少、视神经损伤。最终,蛋白质组学数据显示 β -晶体蛋白 b2 可能影响钙依赖性细胞信号通路,严重影响细胞凋亡和基因调控。在这种情况下,尤其是膜联蛋白 a5、钙转运 ATP 酶 1 和各种组蛋白似乎起主要作用^[31]。

经典的局部制剂水凝胶类、分子团、纳米晶体、

可生物降解纳米粒子、树突状聚合物(一种精确纳米结构的多聚体)可降低眼液所需滴数。而从局部应用滴数必须逐渐过渡,从每天给予2~3次下降至只需每天1次,这样可能会对患者的依从性产生积极影响,但它并不能消除贫困患者的依从性问题^[32]。

生物降解植入物可以延长几个月的碳酸酐酶抑制剂(carbonic anhydrase, CAI)释放。用聚己内酯混合种植体体外释药90 d以上,在兔的体外实验中,使用这种植入体可以持续降低眼压60 d以上^[33]。植入体由光交联的聚-富马酸丙烯(propylene fumarate, PPF)/聚-N-乙烯基吡咯烷酮(vinylpyrrolidone, PVP)模型释放CAI为期超过200 d^[34]。然而,种植体的植入需要在结膜上做切口,而CAI释放的植入物则与炎症和纤维化有关。Fu等^[34]描述了另一种控制释放CAI的方法,它可以在通过最小的结膜粒子注射后引起持续的眼压下降。

6 复方制剂

目前复方制剂包括 β -受体阻滞剂+碳酸酐酶抑制剂:多佐胺/噻吗洛尔(克索达, Cosopt)、布林佐胺/噻吗洛尔(派立噻, Azayga); β -受体阻滞剂+ α -受体激动剂:溴莫尼定/噻吗洛尔(科比根, Combigan); β -受体+前列腺衍生物:拉坦前列素/噻吗洛尔(适利加)、贝美前列素/噻吗洛尔(克法特, Ganfort)、曲美前列素/噻吗洛尔(苏力坦, DuoTrav)。多佐胺和噻吗洛尔联合制剂(dorzolamide-timolol fixed combination, DTFC)初治正常眼压青光眼患者,DTFC组眼压降低效果不逊于拉坦前列素组。拉坦前列素组与DTFC组血压、灌注压、舒张压无显著性差异($P > 0.05$)^[35]。

小梁切除术后3个月眼压降低的情况多佐胺和噻吗洛尔联合制剂组的术前治疗不劣于口服乙酰唑胺和外用地塞米松。小梁切除术6个月后发现类似的结果($-9.13 \text{ mmHg vs } -9.06 \text{ mmHg}$, $P = 0.9401$),2组在滤泡分类、角膜染色、5-FU、针刺和缝合液治疗次数等方面也有类似的结果。与DTFC组相比,乙酰唑胺和地塞米松组不良反应发生率更高。术前应用固定剂量的DTFC与应用乙酰唑胺和地塞米松同样有效,且具有良好的安全性^[36]。

7 青光眼药物依从性

青光眼药物依从性差是青光眼最常见的治疗阻碍,包括自我效能低下、健忘、给药和服药困难。改善药物依从性的干预措施必须解决每个患者的独特问题^[37]。对于大多数新发的青光眼患者,在治疗的第一年观察到的依从模式反映了随后3 a的依从模式。在第一年中,将资源投入到识别和帮助那些依从模式不佳的患者上,可能会对长期依从性产生很大影响。表现出最佳依从模式的患者有一些不可改变的特征,如白种人、老年人和收入较高的人群,以

及眼科护理提供者访问次数的增加、减少药品共同支付成本和不完全依赖商店药房取药来补药。在1 a中具有良好依从性的患者在随后4 a的时间仍会具有很好的依从性。依从性差的患者复发率随着时间的推移而增加,强调了慢性药物的依从性在青光眼中是普遍的问题^[38]。平均12 a的随访研究发现,降低眼压外用药物的水平与正常眼压青光眼进展有关,眼压降低的百分比比较低是导致进展的一个持续危险因素。

面对新的发展趋势,针对青光眼的发病机制而产生的新的药物需要在临床试验得到验证,同时还需根据药物多种性能情况下与患者自身特点相结合,以广泛推广使用,为我国青光眼临床工作提供帮助。

参考文献

- [1] KWON Y H, FINGERT J H, KUEHN M H, ALWARD W L. Primary open-angle glaucoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (11): 1113-1124.
- [2] HONJO M, INATANI M, KIDO N, SAWAMURA T, YUE B Y, HONDA Y, et al. Effects of protein kinase inhibitor, HA1077, on intraocular pressure and outflow facility in rabbit eyes [J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119 (8): 1171-1178.
- [3] TORIS C B, MCLAUGHLIN M A, DWORAK D P, FAN S, HAVENS S, ZHAN G L, et al. Effects of Rho kinase inhibitors on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in nonhuman primates and rabbits [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32 (6): 355-364.
- [4] SERLE J B, KATZ L J, MCLAURIN E, HEAH T, RAMIREZ-DAVIS N, USNER D W, et al. Two Phase 3 clinical trials comparing the safety and efficacy of netarsudil to timolol in patients with elevated intraocular pressure [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 186: 116-127.
- [5] MAATTA M, TERVAHARTIALA T, HARJU M, AIRAKSINEN J, AUTIO-HARMAINEN H, SORSA T. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2005, 14 (1): 64-69.
- [6] LERNER S F, PARK K H, HUBATSCH D A, ERICHEV V, PACZKA J A, ROBERTS T V. Efficacy and tolerability of travoprost 0.004% / Timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy [J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 1917570.
- [7] WORDINGER R J, SHARMA T, CLARK A F. The role of TGF-beta2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30 (2-3): 154-162.
- [8] NOLAN M J, GIOVINGO M C, MILLER A M, WERTZ R D, RITCH R, LIEBMANN J M, et al. Aqueous humor sCD44 concentration and visual field loss in primary open-angle glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2007, 16 (5): 419-429.
- [9] SHPAK A A, GUEKHT A B, DRUZHKOVA T A, KOZLOVA K I, GULYAEVA N V. Brain-derived neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43 (2): 224-231.
- [10] ODDONE F, ROBERTI G, MICERA A, BUSANELLO A, BONINI S, QUARANTA L, et al. Exploring serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor across glaucoma stages [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e168565.
- [11] NAMIKI M, TAGAMI Y, YAMAMOTO M, YAMANAKA A, ITOH M, KANO H. Presence of human epidermal growth factor (hEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) in human aqueous [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1992, 96 (5): 652-656.
- [12] GARTAGANIS S P, GEORGAKOPOULOS C D, EXARCHOU A M, MELA E K, LAMARI F, KARAMANOS N K. Increased a-

- queous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001, 79 (6) : 572-575.
- [13] PARRILLA-REVERTER G, AGUDO M, SOBRADO-CALVO P, SALINAS-NAVARRO M, VILLEGAS-PEREZ M P, Vidal-Sanz M. Effects of different neurotrophic factors on the survival of retinal ganglion cells after a complete intraorbital nerve crush injury: a quantitative *in vivo* study[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89 (1) : 32-41.
- [14] LEBRUN-JULIEN F, DI POLO A. Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma[J]. *Optom Vis Sci*, 2008, 85 (6) : 417-424.
- [15] LEVKOVITCH-VERBIN H, VANDER S, MAKAROVSKY D, LAVINSKY F. Increase in retinal ganglion cells' susceptibility to elevated intraocular pressure and impairment of their endogenous neuroprotective mechanism by age [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 2011-2022.
- [16] CHI W, LI F, CHEN H, WANG Y, ZHU Y, YANG X, *et al.* Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in acute glaucoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (30) : 11181-11186.
- [17] WAN P, SU W, ZHANG Y, LI Z, DENG C, ZHUO Y. Trimetazidine protects retinal ganglion cells from acute glaucoma via the Nrf2/Ho-1 pathway [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (18) : 2363-2375.
- [18] GOMES E, PAPA L, HAO T, ROCKWELL P. The VEGFR2 and PKA pathways converge at MEK/ERK1/2 to promote survival in serum deprived neuronal cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 305 (1-2) : 179-190.
- [19] KILIC U, KILIC E, JARVE A, GUO Z, SPUDICH A, BIEBER K, *et al.* Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells *in vivo* by activating ERK-1/2 and Akt pathways[J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (48) : 12439-12446.
- [20] FOXTON R H, FINKELSTEIN A, VIJAY S, DAHLMANN-NOOR A, KHAW P T, MORGAN J E, *et al.* VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182 (4) : 1379-1390.
- [21] PROKAI-TATRAI K, XIN H, NGUYEN V, SZARKA S, BLAZICS B, PROKAI L, *et al.* 17 β -estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an *in vivo* model of glaucoma[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10 (8) : 3253-3261.
- [22] DANESH-MEYER H V. Neuroprotection in glaucoma: recent and future directions[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011, 22 (2) : 78-86.
- [23] YANG F, WANG D, WU L, LI Y. Protective effects of triptolide on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 6095-6107.
- [24] STOILIOV I, AKARSU A N, SARFARAZI M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21 [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6 (4) : 641-647.
- [25] MOROI S E, RAOOF D A, REED D M, ZOLLNER S, QIN Z, RICHARDS J E. Progress toward personalized medicine for glaucoma[J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2009, 4 (2) : 145-161.
- [26] MCLAREN N C, MOROI S E. Clinical implications of pharmacogenetics for glaucoma therapeutics [J]. *Pharmacogenomics J*, 2003, 3 (4) : 197-201.
- [27] ROCHA-SOUSA A, RODRIGUES-ARAÚJO J, GOUVEIA P, BARBOSA-BREDA J, AZEVEDO-PINTO S, PEREIRA-SILVA P, *et al.* New therapeutic targets for intraocular pressure lowering [J]. *ISRN Ophthalmol*, 2013, 2013: 261386.
- [28] WANG W H, MCNATT L G, PANG I H, MILLAR J C, HELLBERG P E, HELLBERG M H, *et al.* Increased expression of the WNT antagonist sFRP-1 in glaucoma elevates intraocular pressure[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118 (3) : 1056-1064.
- [29] LEWIS R A, CHRISTIE W C, DAY D G, CRAVEN E R, WALTERS T, BEJANIAN M, *et al.* Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-month results from a phase I / II clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 175: 137-147.
- [30] ANDERS F, TEISTER J, LIU A, FUNKE S, GRUS F H, THANOS S, *et al.* Intravitreal injection of beta-crystallin B2 improves retinal ganglion cell survival in an experimental animal model of glaucoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4) : e175451.
- [31] HERMANN M M, PAPACONSTANTINOU D, MUETHER P S, GEORGOPOULOS G, DIESTELHORST M. Adherence with brimonidine in patients with glaucoma aware and not aware of electronic monitoring[J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89 (4) : e300-e305.
- [32] NATU M V, GASPAS M N, FONTES R C, CABRITA A M, DE SOUSA H C, GIL M H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of an intraocular implant for glaucoma treatment [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415 (1-2) : 73-82.
- [33] HACKER M C, HAESSLEIN A, UEDA H, FOSTER W J, GARCIA C A, AMMON D M, *et al.* Biodegradable fumarate-based drug-delivery systems for ophthalmic applications[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 88 (4) : 976-989.
- [34] FU J, SUN F, LIU W, LIU Y, GEDAM M, HU Q, *et al.* Subconjunctival delivery of dorzolamide-loaded poly (ether-anhydride) microparticles produces sustained lowering of intraocular pressure in rabbits[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13 (9) : 2987-2995.
- [35] LORENZ K, WASIELICA-POSLEDNIK J, BELL K, RENIERI G, KEICHER A, RUCKES C, *et al.* Efficacy and safety of pre-operative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2) : e171636.
- [36] NEWMAN-CASEY P A, ROBIN A L, BLACHLEY T, FARRIS K, HEISLER M, RESNICOW K, *et al.* The most common barriers to glaucoma medication adherence; a cross-sectional survey[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (7) : 1308-1316.
- [37] NEWMAN-CASEY P A, BLACHLEY T, LEE P P, HEISLER M, FARRIS K B, STEIN J D. Patterns of glaucoma medication adherence over four years of follow-up [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (10) : 2010-2021.
- [38] KIM M, KIM D M, PARK K H, KIM T W, JEOUNG J W, KIM S H. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91 (4) : E270-E275.