

拉坦前列素对青光眼治疗作用

宋哲¹ 周喜岩² 张德秀¹

R77 A

摘要 拉坦前列素 (latanoprost) 是一种新的苯基替代前列腺素衍生物, 它的作用机制是通过调节房水经巩膜—脉络膜通道来达到降压, 它与睫状肌上的 FP 受体结合后调节此通道的房水流出, 另外, 前列腺素 (PGs) 本身对细胞骨架有收缩作用, 因此, 它很有可能也在较大地影响着小梁网的房水流量从而降低眼压。

关键词 拉坦前列素 青光眼 药物治疗

Effects of Latanosprost on of glaucoma Zhe Song¹, Xiyan Zhou², Dexiu Zhang¹. 1. Department of Ophthalmology, No. 1 Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of Ophthalmology, People's Hospital, Xihe County 742100, Gansu China

Abstract Latanosprost is a new derivative of phenyl-substituted prostaglandin. It reduces intraocular pressure by combining itself with FP receptors on the ciliary muscle and thus regulates the flowing of aqueous fluid via iris-choroid channel. Besides, prostaglandins can contract cell framework and consequently affect the amount of aqueous fluid through trabecular meshwork so as to reduce intracular pressure.

Key words Latanosprost Glaucoma Drug therapy

目前新研制的拉坦前列素 (latanoprost) 经过多方面的临床、基础研究证实它有着很多的优点, 它的作用机制是通过调节房水经巩膜—脉络膜通道来达到降压的, latanoprost 与睫状肌上的 FP 受体结合后调节此通道的房水流出。最近有学者在小梁细胞上发现也存在有 FP 受体^[1]加之前列腺素 (PGs) 本身对细胞骨架有收缩作用^[2], 因此它很有可能也在较大地影响着小梁网通道的房水流量从而降低眼压。

1 结构和作用

Latanoprost 13,14-dihydro-17pheny-1-18,19,20-trinor-rostaglandin F₂α-isopropylster 即 PhX₄1, 是 PG_s 和 F₂α 右旋同分异构体, 是一种新的苯基替代前列腺素衍生物^[3,4]。它是一种选择性 FP 受体激动剂, 对 EP₂ 受体亲和性较小。它的有效浓度比 β 受体阻滞剂要低 100 倍。临床研究 0.005% 的 latanoprost 滴剂每日一次降压效果最好^[5]。Latanoprost 优于其它抗青光眼药物, 它对心、肺没有副作用即使用量达到临床用量的十倍也不会有心肺副作用^[6], 该药因作用于 FP 受体不会破坏血-房屏障, Diestehrst 等将其与 timolol 作以对照研究发现在 timolol 组中房水蛋白的浓度明显增高而

latanoprost 组中则未发现异常^[7]。其它抗青光眼药物不能在睡眠中降低眼压而该药则对患者 24 小时均有效^[8], 这一点对眼压在正常范围内的青光眼尤为重要。当 latanoprost 与其它抗青光眼药物如: 拟交感神经类, 肾上腺素能受体阻滞剂类, 碳酸酐酶抑制剂类联合用药后其降压作用更明显^[9]。Latanoprost 与其它类型抗青光眼药物的最大区别在于: 它在不影响房水生成的前提下, 增加房水的流出, 这就不会因房水量减少而影响角膜内皮、晶状体上皮、玻璃体等组织营养的供给。

2 前列腺素受体类型, 分布及 PGF_{2a} 的作用机制

前列腺素 PG_sP 被认为第二信使, 它通过和相应受体结合传递信息引起组织细胞的一系列生理、生化反应。前列腺素受体主要分为五类: ①DP 受体选择 PGF₂; ②EP 受体选择 PGE₂; ③FP 受体选择 PGF_{2a}; ④IP 受体选择 PGL₂; ⑤TP 受体选择 TXA₂³, EP 受体可根据其与不同的激动剂亲合及通过其受体活动而分为 EP₁、EP₂、EP₃^[10], 这五种受体中只有 EP、FP 受体可以降低眼压, 而且这两种受体降眼压因种类不同而异。兔子和猫 FP 受体被激活, 则不影响眼压变化^[11], 而兔的 EP 受体被激活后眼压则降低^[12], FP 与 EP 受体结合后甚至可破坏兔眼的血房屏障。FP 受体激动剂不会破坏血房屏障^[13]。人眼睫状肌内的前列腺素受体以 EP₂ 受体为

作者单位: 1 (710061) 中国西安交通大学第一附属医院眼科
2 (742100) 中国甘肃省西和县人民医院眼科

主,也含有 DP 和 FP 受体^[14]。但不知哪一种受体对眼压发生作用。拉坦前列素是一种选择性 FP 受体激动剂,对 EP₂ 受体亲和极小,已经证实 latanoprost 又主要和 FP 受体特异性结合,由此可以推断在睫状肌上的几种受体中 FP 受体在发挥着降压作用,也就是说 PGF_{2α} 在巩膜—脉络膜通道中的降压机制可能就是其与 FP 受体结合后打开此通道降低眼压。Anthon MTL 等假设在小梁细胞上也存在 FP 受体后用免疫荧光标记谷胱苷肽—S—转移酶—FPA 受体蛋白抗体 RT—PCR 证实这种受体的存在^[15]。因此,我们推测 latanoprost 对小梁网通道房水流出也有调节作用,而且作用较大,因为在小梁网中有无数的小梁细胞存在。

3 Latanoprost 对小梁网通道房水流出调节探讨

3.1 影响房水流出的因素 房水流经小梁网通道的量约占总量的 85%~90%。小梁网也是房水流出受阻的主要部位,阻力大小和以下因素有关:①细胞形态变化:细胞形态变化在某种程度上可引起小梁网眼增大,增加了房水流出而降低眼压;②细胞移行和吞噬功能:在小梁网中存在许多大分子物质如蛋白、色素颗粒及外来物质等,这些物质如不及时清除掉也会增加房水流出阻力,当出现这些物质时小梁细胞便会游走吞噬消化掉这些物质,这种清障功能自然离不开小梁细胞;③细胞外基质合成与分泌:在小梁网中有一定量的细胞外基质,这些物质的稳定对房水流出起促进作用,当这些物质在量上增加时便会堵塞网眼增加了房水流出阻力;其组成比例发生变化时,小梁网的弹性可能降低也影响房水排出。

3.2 Latanoprost 对小梁细胞的影响 Latanoprost 是 PG₂ 的同分异构体,它可能也是第二信使通过与小梁细胞上的 FP 受体结合传递^[1]。可有激活腺苷酸环化酶 AC 使 ATP 向 cAMP 转化,增加 cAMP 的浓度、降低眼压。文献报道 PGF_{2α} 前列腺素对小梁细胞骨架有收缩作用^[2],PGF_{2α} 的同分异构体,它可能也对小梁细胞骨架有收缩作用,可引起细胞形态的变化,增加细胞的吞噬功能,还会影响细胞器的

分泌合成功能而增加房水流出降低眼压^[15]。另外,小梁细胞也具有合成分泌 PG₂ 功能,细胞通过对外界环境的反应——压力、机械牵拉等产生适量的 PG₂^[15],调整细胞生理、生化功能。其对小梁细胞骨架的影响。综上所述 latanoprost 很可能通过以下途径增加房水排出、降低眼压。

参考文献

- 1 Sfyernchantz J, Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drug Futue*, 1992;17:691-704.
- 2 AI MA, Villumsen J. PHX34, a new potent ocular hypotensive drug, A study on dose-response relationship and on aqueous agents. *J Med Chem*, 1993;36:243-248.
- 3 Fristrom-B; Nilsson-SE; A double masked comparison of the intraocular pressure reducing effect of latanoprost 0.005% and 0.001% administered once daily in open angle glaucoma a ad ocular hypertension, *Br J ophthalmol*, 1997; 80(10):867-870.
- 4 Hedner-J: the lack of respiratory effects of the ocular hypotensioe drug latanoprost in patients with mderte-treat asthma *Surv Ophthalmol*, 1997; 41 Suppl. 2: S111-115.
- 5 Diesteorst MJ Roters SI kriegldtein GK: The effect of latanoprost 0.005% once daily 0.001% twice daily on intraocular pressure and aqueous humor protein concentration in glaucoma patient; A randomized double-Masked omporvsion with timolol 0.5% *Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997;235 (1):20-26.
- 6 Mishima-HKJ Kiuchi-yi Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and notural intraoular pressure reduction and increased uveoscleral outflow.
- 7 Hoyng-PF; Rulo-A; Creue-EJ: The additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost iniombined therapy with other ocular hypotensive agents. *Surv Ophthalmol*, 1997; 41 Suppl 2; S93-98.
- 8 Coleman RA, Kennedy I, Humphrey PA et al. Prostanoid and their receptor. 1987;3:643.
- 9 Woodward DF, Burke JA, Willians LS, et al. Prostaglandin F_{2α} effects on intraocular pressure negatindy correlate with FP-receptor stimulation. *Invest Ophthalmol Vissci*, 1989;30:1838:42.
- 10 Woodward DF. Intraoculr pressure effect of selecing prostanoid receptor agoirmists involve different receptor subtypes according to radio ligand binding studies. *J Lipkid Med*,1993.
- 11 Protzmar CE, Woodward DF. Prostanoid-induced blood-aqueous barrier breakdown in rabbits involves the EP₂ receptors subtype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2463-2466.
- 12 Gabelt TB et al. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:110.
- 13 Anthorry II, Pierce KL, Stamer WD, Regan JW: Prostaglandin F_{2α} receptors in the human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39(2):315-325.
- 14 Perter Son J A Tian B: Latroneul in-A increase outflow facility in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;4,40(5):931-941.
- 15 Toshihik MATSUO. Bovine and porcine trabecular cells produce prostaglandin in F_{2α} in response to cyclic mechanical stretching. *Jpn J Ophthalmol*, 1996;40:289-296.

(收稿日期:2002-07-20)

