·综 述·

小梁网途径的新型降眼压药物研究进展

甘 霈[1,2]，刘雪珂[2]，李 霞[2*]
（1. 石河子大学医学院眼科学专业，新疆石河子 832099；2. 新疆四七四医院眼科，新疆乌鲁木齐 830013）

摘要：青光眼（glaucoma）是一组以病理性眼压（intraocular pressure，IOP）升高为主要危险因素的神经退行性疾病，局部使用降 IOP 药物仍是其一线疗法。绝大部分房水经小梁网（trabecular meshwork，TM）途径外流，且 TM 途径是原发性开角型青光眼病变（primary open-angle glaucoma）的主要部位，故针对 TM 途径的新型降 IOP 药物对青光眼的治疗至关重要。现就近年来的 Rho 激酶抑制剂、一氧化氮供体及其他新型降 IOP 药物的作用机制及进展进行综述，旨在为临床提供参考。

关键词：青光眼；小梁网；降眼压药物；药物治疗
中图分类号：R775；R988.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）01-0077-07
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.013

Research progress on novel intraocular pressure lowering drugs using trabecular meshwork pathway

GAN Pei[1,2], LIU Xueke[2], LI Xia[2*]
（*1. Ophthalmology Specialty, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832099, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 2. Department of Ophthalmology, Xinjiang 474 Hospital, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China*）

Abstract: Glaucoma is a group of neurodegenerative diseases with pathological increase of intraocular pressure（IOP）as the main risk factor. Local use of IOP-lowering drugs is still the first line of treatment. Most of the aqueous humor flows out through the trabecular meshwork（TM） pathway, which is the main site of primary open-angle glaucoma. Therefore, novel IOP lowering drugs targeting the TM pathway are very important for the treatment of glaucoma. This article reviewed the mechanism and progress of Rho kinase inhibitors, nitric oxide donors and other novel IOP lowering drugs in recent years, aiming to provide clinical reference.

Key words: glaucoma; trabecular meshwork; intraocular pressure lowering drug; drug therapy

青光眼（glaucoma）是一组以病理性眼压（intraocular pressure，IOP）升高为主要危险因素的神经退行性疾病，是全球范围内不可逆失明的主要原因[1]。其中，原发性开角型青光眼病变（primary open-angle glaucoma，POAG）约占青光眼的 2/3，病理性 IOP 升高是其主要危险因素[2]。POAG 患者房水流出通道病变，致使房水外流阻力增加，病变主要部位在小梁网（trabecular meshwork，TM）途径中，进而导致 IOP 升高。因而，降低 IOP 为延缓或控制疾病进展的关键。

目前，局部药物治疗仍为青光眼一线疗法。常用局部降 IOP 药物主要通过抑制房水生成（如 β- 肾上腺能受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂）、增加房水流出（如前列腺素衍生物、拟副交感神经药物）或减少眼内容积（如高渗剂）来降低 IOP。研究显示，增加房水外流的药物较抑制房水生成的药物更有益于

收稿日期：2023-10-28
作者简介：甘霈，硕士研究生，研究方向：青光眼、眼外伤。
通信作者：李霞，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：青光眼、眼外伤、角膜病。
基金项目：新疆军区总医院北京路医疗区重点扶持科研项目（2022jzbjl18）

眼部营养，并且能减少 IOP 的波动[3]。约 85% 的房水经 TM、Schlemm 管（Schlemm's canal，SC）进入巩膜外静脉，即 TM 途径或经典房水引流通路；约 15% 的房水经葡萄膜 - 巩膜途径排出，或非经典房水引流通路[1]。

传统降 IOP 药物主要通过促进房水经葡萄膜 - 巩膜途径外流来降低 IOP，但因可导致不良反应，故其长期使用受限。此外，促进葡萄膜 - 巩膜途径房水外流或减少房水产生的这些机制进一步限制了房水通过功能已失调的 TM 的流动，可能会进一步加剧 TM 功能失调[4]。因此，针对 TM 途径的新型降 IOP 药物十分必要，现就近年来相关药物研发作一综述，旨在提供参考。

1 Rho 相关蛋白激酶抑制剂（Rho-associated protein kinase inhibitor，ROCKi）

ROCK 是一组丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶，可通过 Rho 信号通路调节细胞黏附、细胞硬度、细胞骨架、肌球蛋白和肌动蛋白收缩及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的合成[5]。青光眼 TM 中的多种细胞因子，如内皮素 -1、溶血磷脂酸和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β，可导致 Rho 蛋白的激活，而结合三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate，GTP）的 Rho 蛋白能进一步激活 ROCK[6—7]。研究表明，在 TGF-β 介导的 Rho-GTP 酶途径下，TM 细胞骨架形成交联肌动蛋白网络，ECM 堆积、交联及纤维化，TM 细胞硬度增强、顺应性降低，房水外流阻力增大[8]。ROCKi 可直接作用于 POAG 病变的 TM 途径，发挥降 IOP 作用。

1.1 奈妥舒迪（netarsudil）

奈妥舒迪（AR-13324）是 Aerie 公司开发的一种 ROCK 和去甲肾上腺素转运蛋白（norepinephrine transporter，NET）的小分子抑制剂，主要通过 3 种机制发挥降 IOP 作用：抑制 ROCK 而增加房水通过 TM 途径流出；抑制 NET 而减少房水生成；降低上巩膜静脉压（episclera venous pressure，EVP）[9]。

奈妥舒迪已被美国 FDA 和欧洲药品管理局批准用于治疗 POAG、高 IOP 症（ocular hypertension，OHT）。研究显示，奈妥舒迪降 IOP 效果低于前列腺素类药物，但不劣于 β- 肾上腺能受体阻滞剂[9]。另有学者提出，奈妥舒迪作为辅助用药和拉坦前列素（latanoprost）联用，联合组平均昼夜 IOP 均低于单药组，但不良反应发生率亦随之增加[10]。奈妥舒迪不良反应主要包括主观视觉质量变化、结膜充血、流泪、眼部刺激感或异物感、眼部疼痛及瘙痒等[11]。近期研究显示，奈妥舒迪还可引起可逆性泪点狭窄及前囊膜下白内障（posterior subcapsular cataract）[12—13]。Sit 等[14] 研究表明，奈妥舒迪治疗组 EVP 较基线期降低，作用位点在 TM 途径的远端及近端。基于此，Kaufman 等[15] 尝试将其用于 EVP 升高的青光眼患者的治疗，可有效降低 IOP。此外，难治性青光眼（refractory glaucoma）患儿及房角分离术后的患者接受奈妥舒迪治疗后，IOP 均显著降低[16—17]。2020 年，美国 POAG 管理指南仅将奈妥舒迪列举为“其他类型的降 IOP 药物”，并未对其作详细使用说明，故亟需更多疗效相关循证分析，以期为其临床应用提供参考。

1.2 洛克兰（rocklatan）

洛克兰（PG324）是 0.02% 奈妥舒迪和 0.005% 拉坦前列素构成的复方固定制剂，亦由 Aerie 公司开发，目前已被美国 FDA 批准用于治疗 POAG、OHT。其中，拉坦前列素是前列腺素衍生物，主要通过增加葡萄膜 - 巩膜途径房水引流以降低 IOP。

Asrani 等[18] 研究显示，洛克兰降 IOP 效果显著优于单药治疗，但不良反应发生率亦较单药治疗高，主要包括结膜充血、结膜出血及涡状角膜病变。IOP 升高是青光眼的主要危险因素，但单药治疗通常不能达到目标 IOP，将两种具有不同作用机制的降 IOP 药物配置成复方制剂，较单一成分药物降 IOP 幅度大，且昼夜 IOP 波动更小，且复方制剂用药次数明显减少，不但可提高患者耐受性和依从性，且降低药物防腐剂的眼表蓄积。洛克兰的出现可延迟部分 POAG 患者手术需求，且每日仅需滴用 1 次即可，

但不良反应问题仍待解决。

1.3 瑞舒地尔（ripasudil）

瑞舒地尔（K-115）是 Kowa 公司开发的一种小分子 ROCKi，早在 2014 年已被日本批准作为 POAG 或 OHT 的二线治疗药物，以及用于对前列腺素类药物或 β- 肾上腺能受体阻滞剂不敏感或存在用药禁忌的青光眼患者的治疗 [19]。

研究表明，对接受最大耐受药物治疗后仍无法控制 IOP 的青光眼患者，其辅助使用瑞舒地尔有效 [20]。瑞舒地尔最常见的不良反应包括睑缘炎（blepharitis ciliaris）、结膜充血、结膜炎（conjunctivitis）及眼部瘙痒，且既往有眼睑炎病史或花粉、药物过敏史的女性患者更易发生睑缘炎 [21]。相较 β- 肾上腺能受体阻滞剂，瑞舒地尔全身不良反应轻微，且局部不良反应大多是暂时的。同时，考虑到瑞舒地尔主要通过改变 TM、SC 的状态以增加房水流出，故建议在青光眼早期，即 TM 发生不可逆损伤前就开始使用瑞舒地尔治疗 [22]。鉴于复方固定制剂在青光眼药物治疗中表现出诸多优势，近年来日本开发了 0.4% 瑞舒地尔 -0.1% 溴莫尼定（brimonidine）复方制剂（RBFC、K-232）。研究显示，RBFC 降 IOP 效果优于瑞舒地尔或溴莫尼定单药治疗，最常见不良反应为结膜充血 [23]。另外，瑞舒地尔还具有减轻青光眼术后滤过道瘢痕化、增加视网膜血流量、促进视网膜神经节细胞再生、改善糖尿病性黄斑水肿（diabetic macular edema）、促进角膜内皮细胞增殖的作用，但相关研究目前尚停留于动物试验阶段 [24—27]。

2 一氧化氮（nitric oxide，NO）供体

NO 是一种普遍存在的内源性信号分子，人体内 NO 由 NO 合成酶（nitric oxide synthetase，NOS）合成，而 NOS 有内皮型（endothelial，e）NOS、神经型 NOS 和诱导型 NOS 这 3 种同工酶 [28]。其中，eNOS 在调节 IOP 稳态中发挥重要作用。当 IOP 升高时，SC 管腔变窄，SC 内皮细胞胞膜上的多种信号通路感应到增大的剪切应力和机械拉伸应力后，激活 eNOS 进而产生更多的 NO[29]。NO 作为亲脂性分子，能快速穿过双层磷脂膜激活胞质中的可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC）-1，导致细胞内环磷酸鸟苷增加，进而激活蛋白激酶（protein kinase，PK）G，触发级联反应，降低胞内钙离子浓度，激活肌球蛋白轻链磷酸酶，促使其去磷酸化，破坏肌球蛋白、肌动蛋白结合，导致 TM 和 SC 松弛、细胞体积减小、细胞间隙增大，从而降低 TM 途径房水外流阻力，并负反馈调节 SC 应力，发挥调节 IOP 平衡的作用 [30]。另外，NO 还可激活 PKG 依赖性 Src 家族激酶，从而抑制睫状体无色素上皮中钠 - 钾 - 腺嘌呤核苷三磷酸酶的活性，减少房水生成 [31]。

2.1 拉坦前列素硝酸酯（latanoprostene bunod，LBN）

LBN 是一种由 NO 供体和拉坦前列素组成的复方滴眼液 [33]，目前已被美国 FDA 批准用于 POAG、OHT 患者的治疗。一项 meta 分析比较了 LBN 与其他降 IOP 药物的疗效差异，结果显示，LBN 较 β- 肾上腺能受体阻滞剂、肾上腺能受体激动剂及碳酸酐酶抑制剂降 IOP 效果更佳，同时疗效略优于拉坦前列素和他氟前列素（tafluprosttrade）[33]。Zhou 等 [34] 将 LBN 用于难治性青光眼的辅助治疗，结果表明 LBN 与其他青光眼药物可起到协同作用，增强降 IOP 效果且耐受性良好。此外，LBN 可增加 POAG、OHT 患者视网膜血管密度 [35]。基于 NO 供体和 ROCKi 对青光眼起协同治疗作用，Yang 等 [36] 设计并合成了 NO 供体 - 瑞舒地尔衍生物（RNO-6），并在青光眼模型小鼠局部滴用 RNO-6（0.26%），其显示出了显著的降低 IOP、保护视网膜神经节细胞的作用。

2.2 其他 NO 供体

NCX470 是 Nicox 公司开发的一种新型降 IOP 药物，研究者将 NO 供体和比马前列素（bimatoprost）整合至 1 个分子中，旨在通过双重作用机制实现更好的降 IOP 效果。Ⅱ期临床研究结果显示，3 组不同浓度的 NCX470（0.021%、0.042%、0.065%）均可显著降低 IOP，且浓度越高，效果越明显，其中 0.042%、0.065% 浓度的 NCX470 降 IOP 效果优于拉坦前列素

(0.005%)，同时该药耐受性良好，不良反应多为结膜充血[37]。相关Ⅲ期临床研究正在进行中。另外，由于NO不易透过角膜且半衰期很短，通过纳米药物递送系统负载NO供体可克服该问题，且显示出更好的疗效及安全性[38]。同时，由于青光眼患者房水外流途径组织中的抗氧化酶水平降低，活性氧增多，降低了NO利用率，故Amankwa等[39]将抗氧化剂混合NO供体制备了SA-9，并通过纳米混悬剂技术将其制备为滴眼液，青光眼模型小鼠用药后IOP显著降低(61%)，效果持续72 h。

3 血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶(vascular endothelial protein tyrosine phosphatase，VE-PTP)**抑制剂**

血管生成素(angiogenin，Ang)具有免疫球蛋白和表皮生长因子同源性结构域的酪氨酸激酶受体(tyrosine-protein kinase receptor，Tie)信号轴，对SC的形成和完整性的维持具有重要作用，在成年小鼠中敲除Ang-1/2或Tie2会严重损害SC完整性及跨胞作用，导致IOP升高及视网膜神经节细胞功能受损[40]。VE-PTP定位于眼SC内皮细胞中，VE-PTP过量表达会竞争性抑制Ang-1，进而减少Tie2磷酸化。研究显示，皮下注射VE-PTP抑制剂(AKB-9778)可降低糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)患者的IOP，同时小鼠眼局部注射AKB-9778可促进Tie2活化，增加SC滤过面积[41]。另有学者将AKB-9778作为拉坦前列素的辅助药物以治疗POAG、OHT患者，结果显示其可显著降低患者IOP且耐受性良好，主要不良反应为轻度结膜充血[42]。

4 自分泌运动因子(autotaxin，ATX)**抑制剂**

ATX是一种分泌型溶血磷脂酶D，可催化溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine，LPC)生成溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid，LPA)，而ATX-LPA信号通路的失调与慢性炎症、肿瘤转移以及纤维化等过程相关[43]。

Nakamura等[44]在兔眼前房内注射ATX或LPA均可使其IOP升高。Ho等[43]的研究表明，POAG患者房水中ATX、LPC及LPA浓度均升高，且ATX抑制剂可增加小鼠TM途径房水外流。另外，Hunziker等[45]给予急性视网膜缺血/再灌注模型大鼠ATX抑制剂口服，发现其可抑制视网膜神经节细胞损伤，以及减弱视神经轴突内微管微丝扭曲。Yemanyi等[46]发现，POAG患者房水中升高的LPA和白介素-6反式信号传导通路，通过激活Yes激酶相关蛋白/转录联合激活因子、转录激活因子3信号通路，使TM中结缔组织生长因子、Ⅰ型胶原和纤维连接蛋白等的表达增加。由此，ATX-LPA信号通路是TM途径降IOP药物的1个值得开发的新方向。

5 激活素受体样激酶(activin receptor like kinase，ALK)**5抑制剂**

TGF-β_1/Smad3信号通路在多种纤维化疾病中发挥着重要作用。细胞因子TGF-β_1与ALK结合后，激活其与Smad蛋白形成复合体，而后Smad蛋白磷酸化脱离复合体作为转录因子进入胞核，抑制或激活相关基因表达，其中ALK5可激活Smad2/3，进而促进ECM合成[47]。青光眼患者TM存在细胞骨架异常和ECM堆积的病理性改变，故Aoshima等[48]将ALK5抑制剂(SB431542)给予人TM细胞和模型小鼠，结果显示其可降低人TM细胞纤连蛋白和α-平滑肌肌动蛋白(smooth muscle protein，SMA)表达水平，局部给药可降低小鼠IOP及TM中ECM表达水平，同时其降IOP效果优于ROCKi(Y-27632)，且可持续24 h。另外，Teplitsky等[49]发现，SB431542和丝裂霉素(mitomycin)在减少人Tenon囊成纤维细胞表达α-SMA、基质金属蛋白酶9等促进纤维化蛋白方面具有相同功效。

6 他汀类药物

他汀类药物在临床中应用广泛，其不仅可调节血脂，还具有抗炎、抗纤维化及免疫调节等效果[50]。研究表明，他汀类药物可降低青光眼的发病风险[51]。Song等[52]发现给予青光眼模型小鼠阿托伐他汀(atorvastatin)灌胃可显著降低IOP，同时阿托伐他汀可使人TM细胞形态改变，不利于黏附且降低ECM

表达，但作用机制尚不明确。此外，阿托伐他汀还具有青光眼术后抗瘢痕和保护视神经的作用[53—54]。

7 共济失调毛细血管扩张突变基因和 Rad3 相关蛋白（ataxia telangiectasia and Rad3-related kinase，ATR）激酶抑制剂

ATR 激酶是 DNA 损伤反应核心的关键激酶，主要针对 DNA 单链产生应激，调控细胞周期并修复 DNA，避免细胞凋亡[55]。ATR 激酶主要通过磷酸化细胞周期检验点激酶（cell cycle checkpoint kinase，CHK）1 发挥作用，病理状态下，细胞持续损伤，导致 DNA 损伤反应持续激活，促进细胞增殖和存活。研究表明，抑制 CHK1 可减轻肺纤维化和肺血管重塑[56]。ATR 抑制剂（AZD6738）可通过平衡 CHK1/p53 和磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路以调节人结膜囊成纤维细胞存活和凋亡，且可削弱 TGF-β_1 诱导的肌成纤维细胞活化及 ECM 合成，抑制纤维化反应[57]。基于此，Huang 等[58] 发现 AZD6738 可通过下调 CHK1 表达，有效降低青光眼模型小鼠 IOP，并且可减少 TGF-β_1 诱导的 TM 增生、纤维化及 ECM 重塑。

8 结语与展望

近年来，POAG 患者 TM、SC 细胞结构和功能异常改变的相关研究越来越多，为针对 TM 途径降 IOP 药物的研发奠定了基础。其中 ROCKi 类药物已被美国 POAG 管理指南推荐作为降 IOP 药物，但其单药作用并不优于前列腺素类药物，故复方制剂是此类新型药物的一大发展趋势。

其余针对 TM 途径降 IOP 药物的具体作用机制及效果仍待深入研究，且因此类药物大多具有扩血管或抗纤维化作用，故降 IOP 的同时常具有青光眼术后抗瘢痕、增加视网膜血流量的作用，这些作用若能在青光眼患者中得到验证，其应用价值将进一步得到提升。

参考文献：

[1] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(3): 493-510.

[2] Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, *et al*. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(1): 86-93.

[3] 刘家崎, 李凤鸣. 实用眼科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 378-380.

[4] Ostler E, Rhee D, Burney E, *et al*. Advances in medical therapy for glaucoma[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2021, 32(2): 129-133.

[5] Rao PV, Pattabiraman PP, Kopczynski C. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: bench to bedside research[J]. Exp Eye Res, 2017, 158: 23-32.

[6] Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(6): 446-456.

[7] 郝一宪, 魏慧霞, 郭大东, 等. Rho/ROCK信号通路在眼科疾病发生发展中的作用研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(4): 640-643.

[8] 叶俏娜, 余敏斌, 杨扬帆. 小梁网异常与原发性开角型青光眼的关系[J]. 国际眼科纵览, 2022, 46(2): 150-156.

[9] Gonzalez LE, Boylan PM. Netarsudil for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a literature review[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(8): 1025-1036.

[10] Luo N, Jiang X, Hao M, *et al*. Efficacy and safety of netarsudil/latanoprost fixed-dose combination *vs* monotherapy in open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 923308.

[11] Shiuey EJ, Mehran NA, Ustaoglu M, *et al*. The effectiveness and safety profile of netarsudil 0.02% in glaucoma treatment: real-world 6-month outcomes[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(3): 967-974.

[12] Meirick TM, Mudumbai RC, Zhang MM, *et al*. Punctal stenosis associated with topical netarsudil use[J]. Ophthalmology, 2022, 129(7): 765-770.

[13] Chang EL, Emmel DK, Teng CC, *et al*. Anterior subcapsular cataract formation with long-term topical netarsudil treatment for glaucoma[J]. J Glaucoma, 2022, 31(1): 60-63.

[14] Sit AJ, Gupta D, Kazemi A, *et al*. Netarsudil improves trabecular outflow facility in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension: a phase 2 study[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 226: 262-269.

[15] Kaufman AR, Elhusseiny AM, Edward DP, *et al*. Topical netarsudil for treatment of glaucoma with elevated episcleral venous pressure: a pilot investigation in sturge-weber syndrome[J]. Eur J Ophthalmol, 2023, 33(5): 1969-1976.

[16] Xu H, Thomas MT, Lee D, *et al*. Response to netarsudil in goniotomy-treated eyes and goniotomy-naïve eyes: a pilot study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(9): 3001-3007.

[17] Elhusseiny AM, Abbasian J. Topical netarsudil 0.02% as adjunctive therapy in refractory pediatric glaucoma[J]. J AAPOS, 2022, 26(6): 300.

[18] Asrani S, Bacharach J, Holland E, *et al*. Fixed-dose combination of netarsudil and latanoprost in ocular hypertension and open-angle glaucoma: pooled efficacy/safety analysis of phase 3 MERCURY-1 and -2[J]. Adv Ther, 2020, 37(4): 1620-1631.

[19] Garnock-Jones KP. Ripasudil: first global approval[J]. Drugs, 2014, 74(18): 2211-2215.

[20] Sato S, Hirooka K, Nitta E, *et al*. Additive intraocular pressure lowering effects of the Rho kinase inhibitor, ripasudil in glaucoma patients not able to obtain adequate control after other maximal tolerated medical therapy[J]. Adv Ther, 2016, 33(9): 1628-1634.

[21] Tanihara H, Kakuda T, Sano T, *et al*. Long-term intraocular pressure-lowering effects and adverse events of ripasudil in patients with glaucoma or ocular hypertension over 24 months[J]. Adv Ther, 2022, 39(4): 1659-1677.

[22] Kusuhara S, Nakamura M. Ripasudil hydrochloride hydrate in the treatment of glaucoma: safety, efficacy, and patient selection[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 1229-1236.

[23] Tanihara H, Yamamoto T, Aihara M, *et al*. Ripasudil-brimonidine fixed-dose combination *vs* ripasudil or brimonidine: two phase 3 randomized clinical trials[J]. Am J Ophthalmol, 2023, 248: 35-44.

[24] Syed ZA, Rapuano CJ. Rho kinase (ROCK) inhibitors in the management of corneal endothelial disease[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2021, 32(3): 268-274.

[25] 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.

[26] Ko JA, Komatsu K, Minamoto A, *et al*. Effects of ripasudil, a Rho-kinase inhibitor, on scar formation in a mouse model of filtration surgery[J]. Curr Eye Res, 2023, 48(9): 826-835.

[27] Minami Y, Song YS, Ishibazawa A, *et al*. Effect of ripasudil on diabetic macular edema[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3703.

[28] Han B, Song M, Li L, *et al*. The application of nitric oxide for ocular hypertension treatment[J]. Molecules, 2021, 26(23): 7306.

[29] Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, *et al*. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83: 100922.

[30] Grześk G, Witczyńska A, Węglarz M, *et al*. Soluble guanylyl cyclase activators-promising therapeutic option in the pharmacotherapy of heart failure and pulmonary hypertension[J]. Molecules, 2023, 28(2): 861.

[31] Shahidullah M, Mandal A, Wei G, *et al*. Nitric oxide regulation of Na, K-ATPase activity in ocular ciliary epithelium involves Src family kinase[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(3): 343-352.

[32] Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, *et al*. Long-term safety and efficacy of latanoprostene bunod 0.024% in Japanese subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the JUPITER study[J]. Adv Ther, 2016, 33(9): 1612-1627.

[33] Harasymowycz P, Royer C, Cui AX, *et al*. Short-term efficacy of latanoprostene bunod for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic literature review and a network meta-analysis[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(5): 640-647.

[34] Zhou B, Bekerman VP, Khouri AS. Use of latanoprostene bunod as adjunctive glaucoma therapy in refractory glaucoma[J]. J Curr Glaucoma Pract, 2022, 16(3): 166-169.

[35] El-Nimri NW, Moghimi S, Penteado RC, *et al*. Comparison of the effects of latanoprostene bunod and timolol on retinal blood vessel density: a randomized clinical trial[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 241: 120-129.

[36] Yang Z, Wu J, Wu K, *et al*. Identification of nitric oxide-donating ripasudil derivatives with intraocular pressure lowering and retinal ganglion cell protection activities[J]. J Med Chem, 2022, 65(17): 11745-11758.

[37] Walters TR, Kothe AC, Boyer JL, *et al*. A randomized, controlled comparison of NCX470 (0.021%, 0.042%, and 0.065%) and latanoprost 0.005% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the dolomites study[J]. J Glaucoma, 2022, 31(6): 382-391.

[38] Fan W, Song M, Li L, *et al*. Endogenous dual stimuli-activated NO generation in the conventional outflow pathway

for precision glaucoma therapy[J]. Biomaterials, 2021, 277: 121074.

[39] Amankwa CE, Gondi SR, Dibas A, *et al*. Novel thiol containing hybrid antioxidant-nitric oxide donor small molecules for treatment of glaucoma[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(4): 575.

[40] Kim J, Park DY, Bae H, *et al*. Impaired angiopoietin/Tie2 signaling compromises Schlemm's canal integrity and induces glaucoma[J]. J Clin Invest, 2017, 127(10): 3877-3896.

[41] Li G, Nottebaum AF, Brigell M, *et al*. A small molecule inhibitor of VE-PTP activates Tie2 in Schlemm's canal increasing outflow facility and reducing intraocular pressure[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(14): 12.

[42] Brigell M, Withers B, Buch A, *et al*. Tie2 activation via VE-PTP inhibition with razuprotafib as an adjunct to latanoprost in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension[J]. Transl Vis Sci Technol, 2022, 11(1): 7.

[43] Ho LTY, Osterwald A, Ruf I, *et al*. Role of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis in glaucoma, aqueous humor drainage and fibrogenic activity[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(1): 165560.

[44] Nakamura N, Yamagishi R, Honjo M, *et al*. Effects of topical TGF-β_1, TGF-β_2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway[J]. Mol Vis, 2021, 27: 61-77.

[45] Hunziker D, Reinehr S, Palmhof M, *et al*. Synthesis, characterization, and *in vivo* evaluation of a novel potent autotaxin-inhibitor[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 699535.

[46] Yemanyi F, Raghunathan V. Lysophosphatidic acid and IL-6 trans-signaling interact via YAP/TAZ and STAT3 signaling pathways in human trabecular meshwork cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(13): 29.

[47] 张灿, 王贺, 陈冬燕, 等. TGF-β_1受体ALK1和ALK5在翼状胬肉和正常结膜组织中的差异表达[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(11): 1962-1967.

[48] Aoshima K, Inagaki S, Takagi Y, *et al*. ALK5 inhibitor acts on trabecular meshwork cell and reduces intraocular pressure[J]. Exp Eye Res, 2023, 227: 109382.

[49] Teplitsky JE, Vinokurtseva A, Armstrong JJ, *et al*. ALK5 inhibition of subconjunctival scarring from glaucoma surgery: effects of SB-431542 compared to mitomycin c in human tenon's capsule fibroblasts[J]. Transl Vis Sci Technol, 2023, 12(2): 31.

[50] 吕水利, 高晓博, 王鹏, 等. 他汀类药物的多效性研究进展[J]. 人民军医, 2020, 63(3): 289-292.

[51] Talwar N, Musch DC, Stein JD. Association of daily dosage and type of statin agent with risk of open-angle glaucoma[J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(3): 263-267.

[52] Song XY, Chen YY, Liu WT, *et al*. Atorvastatin reduces IOP in ocular hypertension *in vivo* and suppresses ECM in trabecular meshwork perhaps via FGD4[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(6): 76.

[53] Wei H, Wang J, Wang R, *et al*. Effects of atorvastatin on the function of Tenon's capsule fibroblasts in human eyes[J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(10): 3707-3715.

[54] Kim ML, Sung KR, Kwon J, *et al*. Neuroprotective effect of statins in a rat model of chronic ocular hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12500.

[55] 袁滢惠, 段吉隆, 惠子, 等. 靶向ATR激酶抑制剂治疗癌症的研究进展[J]. 药学学报, 2022, 57(3): 593-604.

[56] Wu WH, Bonnet S, Shimauchi T, *et al*. Potential for inhibition of checkpoint kinases 1/2 in pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension[J]. Thorax, 2022, 77(3): 247-258.

[57] Huang L, Ye Q, Lan C, *et al*. AZD6738 inhibits fibrotic response of conjunctival fibroblasts by regulating checkpoint kinase 1/p53 and PI3K/AKT pathways[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 990401.

[58] Huang L, Wei Z, Wang X, *et al*. AZD6738 decreases intraocular pressure and inhibits fibrotic response in trabecular meshwork through CHK1/p53 pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 206: 115340.

（编辑：虞　瑛）