(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110215519 A
(43)申请公布日 2019.09.10

(21)申请号 201910629924.0

(22)申请日 2019.07.12

(71)申请人 温州医科大学附属眼视光医院
地址 325000 浙江省温州市鹿城区学院西路270号

(72)发明人 赵云娥 林磊 林全愧 常平骏

(74)专利代理机构 北京祺和祺知识产权代理有限公司 11501
代理人 郑鹏坤

(51)Int.Cl.
A61K 45/00(2006.01)
A61K 31/4409(2006.01)
A61P 27/12(2006.01)
A61L 27/34(2006.01)
A61L 27/54(2006.01)

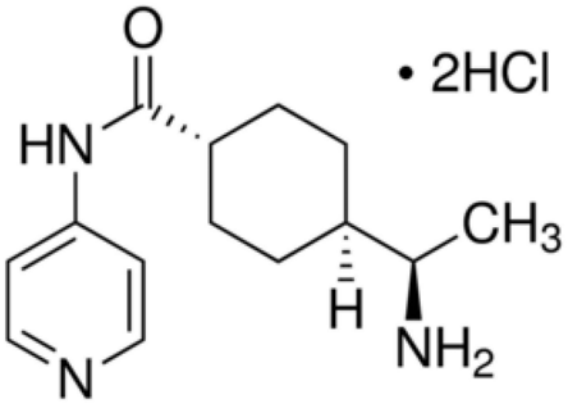
权利要求书1页 说明书7页 附图8页

(54)发明名称

药物修饰型人工晶状体及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明公开了药物修饰型人工晶状体及其制备方法和应用,本发明通过研究信号通路对晶状体上皮细胞增殖迁徙的作用,筛选对白内障术后的后发性白内障有预防治疗效果的药物,本发明发现一种ROCK信号通路的抑制剂对晶状体上皮细胞增殖迁徙有影响,本发明通过改进给药方式,提供了一种药物修饰的人工晶状体,其能够相对可控的在前期爆发性药物释放,并在后期通过缓慢释放给药,其整体上具备生物相容性好,预防治疗效果好的效果。



CN 110215519 A

1.ROCK信号通路选择性抑制剂在制备防治后发性白内障的药物中的应用。

2.根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述ROCK信号通路选择性抑制剂在制备抑制晶状体上皮细胞的增殖迁移的药物或者试剂中的应用。

3.根据权利要求1或2所述的应用，其特征在于，所述ROCK信号通路选择性抑制剂包括但不限于Y27632，其分子通式为$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$。

4.一种药物修饰型人工晶状体，其特征在于，包括人工晶状体本体，所述人工晶状体本体在后表面覆盖有药物修饰层和缓释薄膜层。

5.根据权利要求4所述一种药物修饰型人工晶状体，其特征在于，所述药物修饰层由ROCK信号通路选择性抑制剂组成。

6.根据权利要求5所述一种药物修饰型人工晶状体，其特征在于，所述ROCK信号通路选择性抑制剂包括但不限于Y27632，其分子通式为$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$。

7.根据权利要求6所述一种药物修饰型人工晶状体，其特征在于，所述缓释薄膜层由聚乳酸-羟基乙酸共聚物组成，其线性分子式为$[C_3H_4O_2]_x[C_2H_2O_2]_y$。

8.根据权利要求5-7中任一所述的一种药物修饰型人工晶状体在制备防治后发性白内障的人工晶状体材料中的用途。

9.一种药物修饰型人工晶状体的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

步骤1、制备或者获取人工晶状体；

步骤2、将ROCK信号通路选择性抑制剂负载到人工晶状体的后表面，挥发成膜，形成药物修饰层；

步骤3、将PLGA溶液负载到药物修饰层外层，形成缓释薄膜层；

步骤4、将步骤3中药物修饰过后的人工晶状体灭菌保存。

10.根据权利要求9所述的一种药物修饰型人工晶状体的制备方法，其特征在于，所述ROCK信号通路选择性抑制剂包括但不限于Y27632，其分子通式为$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$。

11.根据权利要求10所述的一种药物修饰型人工晶状体的制备方法，其特征在于，所述步骤2中的药物修饰层通过重量份为1份的Y27632溶液和0.5-3份的PLGA溶液混合后滴加到人工晶状体的后表面挥发成膜形成。

12.根据权利要求11所述的一种药物修饰型人工晶状体的制备方法，其特征在于，所述步骤2中的药物修饰层通过10-200mM Y27632溶液和0.2-5％的PLGA溶液混合后滴加到人工晶状体的后表面挥发成膜形成。

药物修饰型人工晶状体及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物技术领域，具体涉及到药物修饰型人工晶状体及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 后发性白内障(Posterior capsular opacity，PCO)，也称之为后囊膜混浊，是白内障术后再次发生视力下降的主要原因，严重影响了手术的疗效。有研究表明，白内障术后3年PCO的发生率明显升高，而术后3年和5年的PCO发生率无明显差别。Fong等人对1495例病人进行研究发现，白内障术后3年的PCO发生率约为38.5％，并且对相关的影响因素分析发现，年轻医生、圆角设计的人工晶状体(Intraocular lens，IOL)与较高的PCO发生率相关。此外，另一项报道称白内障术后3年行Nd-YAG激光后囊膜截开术的比例高达16.4％。而Nd-YAG激光后囊膜截开术相关的并发症和经济成本亦影响了白内障手术的社会及经济效益。

[0003] 随着手术观念的转变和高端人工晶状体的问世，现代白内障手术已经成为屈光手术，而PCO的发生发展明显影响了患者术后的满意度，因此PCO的防治显得尤为重要。PCO的发病机理尚未明确，亦无成熟的理论对其发生发展进行预测。但是临床研究证明通过对手术以及IOL的改进可以有效降低PCO的发生。目前临床预防PCO主要通过以下措施：IOL的设计(直角锐利的边缘、后表面凸起以及陡峭环形的脚襻)、IOL的材质(良好的粘附性以及更少的纤维化)和手术因素(前囊口360°覆盖IOL光学区边缘、充分清除晶状体上皮细胞)。研究发现，不管是与IOL脚襻设计的比较，或者是与IOL的材料比较，直角方边诱导的囊袋弯曲是防止PCO的最直接、最重要因素。

[0004] 材料学方面的迅猛发展使得药物修饰在医学的应用成为可能。其中高分子有机化合物聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid)，由于其优异的生物相容性和成膜性能，已经广泛用于医用工程领域。有学者指出通过PLGA作为药物载体进行雷帕霉素和植物杀菌素修饰的心脏支架可以有效地增加心脏支架植入后血管管腔面积，降低新生内膜面积。

[0005] IOL作为眼内植入物，具有较大的药物修饰价值，因此有众多研究采用IOL作为药物修饰平台，PLGA作为药物载体进行了葡萄膜炎、青光眼和术后抗炎等方面的探索。Liu等人使用雷帕霉素对IOL进行了修饰，发现在新西兰白兔眼内植入后，可以有效抑制PCO的形成和发展。雷帕霉素作为一种新型的大环内酯类药物，可能通过免疫抑制的作用发挥其抑制PCO形成的效果。

[0006] 本发明的目的在于探究其他药物在抑制PCO的形成的应用。

发明内容

[0007] 针对现有技术存在的不足，本发明的目的在于提供ROCK信号通路选择性抑制剂在预治后发性白内障的药物中的应用，及其在用作人工晶状体的修饰药物中的应用，建立一种相对可控的爆发性药物释放模式的药物修饰型人工晶状体，对预防后发性白内障有着显

著的效果。

[0008] 为实现上述目的，本发明提供ROCK信号通路选择性抑制剂在制备防治后发性白内障的药物中的应用。

[0009] 作为本发明的进一步改进，ROCK信号通路选择性抑制剂在制备抑制晶状体上皮细胞的增殖迁移的药物或者试剂中的应用。

[0010] 作为本发明的进一步改进，所述ROCK信号通路选择性抑制剂包括但不限于Y27632，其分子通式为$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$。

[0011] 本发明另外提供一种药物修饰型人工晶状体，包括人工晶状体本体，所述人工晶状体本体在后表面覆盖有药物修饰层和缓释薄膜层。

[0012] 作为本发明的进一步改进，所述药物修饰层由ROCK信号通路选择性抑制剂组成。

[0013] 作为本发明的进一步改进，所述ROCK信号通路选择性抑制剂包括但不限于Y27632，其分子通式为$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$。

[0014] 作为本发明的进一步改进，所述缓释薄膜层由聚乳酸-羟基乙酸共聚物组成，其线性分子式为$[C_3H_4O_2]_x[C_2H_2O_2]_y$。

[0015] 本发明提供的药物修饰型人工晶状体在制备防治后发性白内障的人工晶状体材料中的用途。

[0016] 本发明另外提供一种药物修饰型人工晶状体的制备方法，包括以下步骤：

[0017] 步骤1、制备或者获取人工晶状体；

[0018] 步骤2、将ROCK信号通路选择性抑制剂负载到人工晶状体的后表面，挥发成膜，形成药物修饰层；

[0019] 步骤3、将PLGA溶液负载到药物修饰层外层，形成缓释薄膜层；

[0020] 步骤4、将步骤3中药物修饰过后的人工晶状体灭菌保存。

[0021] 作为本发明的进一步改进，所述ROCK信号通路选择性抑制剂包括但不限于Y27632，其分子通式为$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$。

[0022] 作为本发明的进一步改进，所述步骤2中的药物修饰层通过重量份为1份的Y27632溶液和0.5-3份的PLGA溶液混合后滴加到人工晶状体的后表面挥发成膜形成。

[0023] 作为本发明的进一步改进，所述步骤2中的药物修饰层通过10-200mM Y27632溶液和0.2-5％的PLGA溶液混合后滴加到人工晶状体的后表面挥发成膜形成。

[0024] 本发明通过研究信号通路对晶状体上皮细胞增殖迁徙的作用，筛选对白内障术后的后发性白内障有预防治疗效果的药物，本发明发现一种ROCK信号通路的抑制剂对晶状体上皮细胞增殖迁徙有影响，本发明通过改进给药方式，提供了一种药物修饰的人工晶状体，其能够相对可控的在前期爆发性药物释放，并在后期通过缓慢释放给药，其整体上具备生物相容性好，预防治疗效果好的效果。

附图说明

[0025] 图1为Y27632分子结构示意图；

[0026] 图2为聚乳酸-羟基乙酸共聚物的分子结构示意图；

[0027] 图3为药物修饰型人工晶状体的示意图；

[0028] 图4为药物修饰型人工晶状体的显微镜照片，图A为人工晶状体正面，图B为人工晶

状体背面。图中可见人工晶状体光学区中亚有明显的环形药物涂层(内侧箭头所指),人工晶状体光学区边缘处可见PLGA的外层剥膜边界(外侧箭头所指);

[0029] 图5为药物释放曲线;

[0030] 图6为药物修饰人工晶状体表面PLGA眼内降解情况观察图;

[0031] 图7为药物修饰人工晶状体组和正常对照组眼压分析结果图;

[0032] 图8为术后2周和术后4周时药物修饰人工晶状体组术眼和对侧眼角膜冰冻切片结构形态示意图;

[0033] 图9为术后4周时,药物修饰人工晶状体组和正常对照组角膜冰冻切片结构形态示意图;

[0034] 图10为术后2周和术后4周时药物修饰人工晶状体组术眼和对侧眼虹膜冰冻切片结构形态示意图;

[0035] 图11为术后4周时,药物修饰人工晶状体组和正常对照组虹膜冰冻切片结构形态示意图;

[0036] 图12为药物修饰IOL组和正常对照IOL组免疫荧光图:图A-D为药物修饰IOL组,E-F为正常对照IOL组。A和E为细胞核免疫荧光结果,B和F为F-actin免疫荧光结果,C和G为tubulin免疫荧光结果,D和H为merge图片;

[0037] 图13为药物修饰人工晶状体组和正常对照组术后7天、14天和28天后囊膜混浊情况示意图:图ABC分别为药物修饰IOL组术后7天、14天和28天的裂隙灯照片,DEF分别为正常对照组术后7天、14天和28天的裂隙灯照片;

[0038] 图14药物修饰人工晶状体以及对照组浸出液对人晶状体上皮细胞存活率的影响。

具体实施方式

[0039] 下面将结合附图以及实施例对本发明做进一步的详述,而非限制本发明。

[0040] 本实施方式文本为了使得书面整洁,将部分名称用缩写代替,本文本中出现缩写指代的中文名称如下表所示

[0041]

IOL	人工晶状体
PLGA	聚乳酸-羟基乙酸共聚物
LECs	晶状体上皮细胞
F-actin	肌动蛋白
tubulin	微管蛋白
Rhodamine Phalloidin	罗丹明-拟单抗
DAPI	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
Triton X-100	曲拉通X-100

[0042] 实施例1药物修饰的人工晶体的制备

[0043] 本发明使用的药物为Y27632,经验分子式$C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$,分子量:320.26。分子结构如图1所示。

[0044] 本发明应用的修饰材料为聚乳酸-羟基乙酸共聚物,线性分子式$[C_3H_4O_2]_x[C_2H_2O_2]_y$,乳酸:羟基乙酸50:50,分子量:24,000-38,000,分子结构式如图2所示。

[0045] 1.主要试剂配制

[0046] (1)Y27632溶液:1mg的Y27632粉末加入78.04μl灭菌后的双蒸水中,配制成40mM浓度,4℃保存。

[0047] (2)1%PLGA溶液:1mg的PLGA粉末溶于0.1ml的氯仿中,-20℃保存。

[0048] 2.人工晶状体模拟材料修饰

[0049] 将人工晶状体取出,置于灭菌后的盖玻片上,取1μl的Y27632溶液,置于无菌PCR管中,加入1μl的1%的PLGA溶液混匀后滴加于人工晶状体材料表面。待表面溶液挥发成膜后,再在其表面滴加6μl的PLGA溶液,待溶液挥发完全成膜后使用体式显微镜进行观察,所有药物修饰的IOL经环氧灭菌后使用。

[0050] 3.本实施例所制备的药物修饰型IOL

[0051] 本研究制备的药物修饰IOL的药物修饰层位于人工晶状体后表面,外覆盖一层1%PLGA薄膜,示意图如图3所示,体式显微镜照片如图4所示。

[0052] 实施例2药物修饰的人工晶体的药物效果

[0053] 1.1体外释放试验

[0054] 取无菌1.5ml离心管,每管加入1.0ml灭菌后的PBS,将药物修饰后的IOL置于PBS中,于37℃恒温摇床上100rpm的回旋频率摇动,分别在15min、30min、1h、2h、4h、8h、12h、24h、48h时分别取出200ul的溶液至无菌的离心管,然后加入200ul灭菌的PBS后,重新置于摇床上。待48h的检测完毕后,收集所有样品进行检测。以PBS调零紫外分光光度计设备后,对Y27632的梯度稀释的溶液(40μM、20μM、10μM、5μM、2.5μM、1.35μM、0.625μM、0.3125μM、0.15625μM)进行200-800nm波长的吸光度扫描,用以制作药物标准品的标准曲线,测量顺序由低浓度到高浓度。然后对使用紫外分光光度计对所有样品进行200-800nm波长的吸光度扫描,根据标准曲线计算各个时间点的药物浓度,绘制释放曲线,如图5所示,实施例1构建的药物修饰型IOL具有良好的药物释放模式,初期呈爆发式释放,在1天时稳定,释放约72%的药物,可以在早期得到较理想的药物浓度,从而发挥药物的作用效果。

[0055] 1.2浸出液对HLEC-B3细胞的增殖影响实验

[0056] (1)取无菌1.5ml离心管,每管加入1.0ml灭菌后的PBS将药物修饰组、PLGA组、IOL组置于PBS中,于37℃恒温摇床上100rpm的回旋频率摇动,在48h时吸取浸出液后使用一次性针头滤器过,按照等体积的量使用完全培养基进行混合后待用。

[0057] (2)提前一天取处在对数生长期的HLEC-B3细胞进行消化计数后,按照4000个/孔的细胞量接种于96孔板,接着放入恒温培养箱中培养24h。

[0058] (3)在细胞培养板的孔中加入相应的药物组、PLGA组和IOL组浸出液的混合液100ul,每组5个平行对照。然后放入培养箱中继续培养。

[0059] (4)分别在细胞培养24h、48h、72h后,吸弃96孔板中旧的细胞培养液,用HBSS漂洗1次。

[0060] (5)按照每孔100ul完全培养基和10μl CCK-8试剂的量配制一板所需的混合液,继而每孔加入混合液(注意不要再孔中出现气泡,否则影响吸光度测量),将96孔板置于培养箱内孵育2h后,用多功能酶标仪测定在450nm处的吸光度。

[0061] (6)计算细胞存活率:细胞存活率=(实验组吸光度-空白组吸光度)/(对照孔吸光度-空白孔吸光度)×100%,结果如图14所示,结果表明,在浸出液作用1天和2天时,Y27632

药物修饰组的存活率明显弱于PLGA修饰组和IOL组，表明药物浸出液作用24h和48h时，细胞增殖能力明显受到抑制，在3天时，细胞存活量明显升高，和PLGA组以及IOL组类似。说明了Y27632对人晶状体上皮细胞的增殖有抑制作用，但是作用时间有限，需要缓释的给药方式，以持续性的影响抑制人晶状体上皮细胞的增殖。

[0062] 1.3在体动物研究

[0063] 1.3.1动物模型制作

[0064] 手术过程均遵循无菌原则，所有手术器械均高温高压灭菌后使用。日本大耳白兔购入后在动物房环境下适应2周后，裂隙灯下排除眼睛疾病。

[0065] 实验前使用复方托吡卡胺滴眼液滴眼液进行充分散瞳。称量体重，耳部做好标记。根据兔子体重，按照1ml/kg的2.5％戊巴比妥钠联合0.15ml/kg的速眠新II注射液于术前20分钟进行肌肉注射。麻醉等待时间配制平衡盐溶液，在500ml中分别加入0.5ml庆大霉素，0.4ml的肾上腺素、地塞米松和肝素钠，混匀待用。

[0066] 所有动物手术眼均为右眼。麻醉后对兔子进行术眼准备，减去眼周睫毛和毛发后，以聚维酮碘进行术区消毒。将兔子置于手术台面，头部下方垫上纸巾，确保眼睛平面水平，兔子口部放一个剪去杯底的开口纸杯，防止手术过程中误吸。

[0067] 术者和助手穿无菌手术衣，带无菌手套，术眼铺无菌洞巾，术眼贴无菌敷贴，用结膜剪剪开，置入开睑器。聚维酮碘冲洗结膜囊，并以生理盐水冲洗干净聚维酮碘。取无菌器械盒。安装集液盒，将平衡盐溶液置于调节挂钩。测试集液盒和超乳手柄。

[0068] 在角膜缘11点位使用主切刀做3.0mm的主切口，注入粘弹剂形成前房，3点位以15°刀做侧切口，以撕囊捏进行连续环形撕囊，必要时制作截囊针辅助撕囊，撕囊直径约为5mm，取出囊膜后进行水分离。使用超乳手柄对晶状体进行乳化吸除，后用I/A手柄进行皮质吸除。助手提前将IOL置入飞机头，并安装于推注器上。术者注入粘弹剂将囊袋撑起，通过推注器植入IOL。将手术步骤调至Visco，然后使用I/A手柄吸除残余粘弹剂。调至IOL位置至脚襻方向为垂直内外眦连线。主切口使用10-0缝线缝合1针后，水密主切口和侧切口。

[0069] 术毕，结膜囊下注射0.1-0.2ml的曲安纳德，左氧氟沙星滴眼液点术眼，妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼。

[0070] 术后1周内复方托吡卡胺滴眼液滴眼液一天四次活动瞳孔、左氧氟沙星滴眼液一天四次抗感染、妥布霉素地塞米松滴眼液一天四次抗炎抗感染，妥布霉素地塞米松眼膏睡前涂眼。术后第二周复方托吡卡胺滴眼液、左氧氟沙星和妥布霉素地塞米松滴眼液降至一天三次。术后第三周将复方托吡卡胺滴眼液、左氧氟沙星和妥布霉素地塞米松滴眼液降至一天两次，术后第四周降至一天一次。

[0071] 1.3.2眼内观察

[0072] 分别为术后3天，术后7天和术后14天的眼内观察PLGA薄膜的吸收降解情况，如图6所示，药物修饰型IOL植入眼内后，PLGA开始缓慢降解，在术后3天时可见大量PLGA薄膜，在术后7天时仍可见散在PLGA膜，在术后14天时PLGA薄膜基本吸收完毕。

[0073] 1.3.3眼压测量

[0074] 分别在术后3天、7天和14天测量眼压。术眼点表麻滴眼液后，使用Tono笔式眼压计轻触角膜中央，测量结果至少取3次。记录并计算眼压，如图7所示，实验组和动物组行白内障手术后，在术后3天、7天、14天和28天时，药物修饰IOL组和未修饰IOL组的动物术眼眼压

无明显差别,p值均大于0.05。

[0075] 1.3.4冰冻切片

[0076] 术后7天,14天各取一只IOL药物修饰组的日本大耳白兔麻醉后处死,取双眼角膜和虹膜,以及术眼的囊袋。术后28天时处死实验组和对照组,取出IOL-囊袋复合体进行冰冻切片。

[0077] IOL-囊袋复合体取出步骤:有齿镊夹持一侧眼周肌肉后,以结膜剪剪开结膜囊,游离结膜和眼周肌肉,充分将眼球暴露,然后使用视神经剪离断视神经,取出眼球。使用15°侧切刀穿刺周边透明角膜,使用显微剪环形剪开角膜,将角膜片置于4%多聚甲醛固定留待冰冻切片操作,环形剪开虹膜后置于4%多聚甲醛固定留待冰冻切片。小心离断悬韧带,轻柔夹起IOL-囊袋复合体。使用显微剪剪开后部玻璃体,彻底将IOL-囊袋复合体游离。

[0078] 使用无齿镊夹起脚襻上方的前囊膜,使用虹膜恢复器轻轻游离囊膜和脚襻,以显微剪沿脚襻附着处连线的少许前囊膜,将IOL轻柔旋出。

[0079] 4%多聚甲醛固定过夜后,置于30%蔗糖溶液脱水,待组织沉底后取出组织,用纸巾擦干蔗糖溶液,置于已经预先放好冰冻包埋剂的包埋盒中进行包埋,赶走产生的气泡,调整位置,隔着包埋盒使用液氮进行冷冻,待包埋剂凝固后取出-20℃保存备用。

[0080] 在固定底座上滴加适量冰冻包埋剂,将组织块取出,调整位置置于固定底座上,然后置于冰冻切片机内,待冰冻包埋剂凝固后,将固定底座安放于冰冻切片机进行位置调整后,在-22℃下进行冰冻切片,切片厚度约12μm,使用粘附型载玻片进行贴片,置于-20℃保存。

[0081] (1)对照组和实验组的角膜差异比对

[0082] 药物修饰IOL组术后2周和术后4周时,角膜冰冻切片可见植入药物修饰的IOL的术眼和对侧眼之间,角膜结构无明显差异,冰冻切片结果如图8所示;术后4周时,药物修饰IOL组和正常IOL组之间角膜结构和形态无明显差异,冰冻切片结果如图9所示。

[0083] (2)对照组和实验组的虹膜差异比对

[0084] 药物修饰IOL组术后2周和术后4周时,虹膜冰冻切片可见植入药物修饰的IOL的术眼和对侧眼之间,虹膜的结构和形态无明显差异,如图10所示。术后4周时,药物修饰IOL组和正常IOL组之间虹膜结构和形态无明显差异,冰冻切片结果如图11所示。

[0085] 结论,通过实验1.3.3和1.3.4,可以看出药物修饰IOL组对

[0086] 1.3.5对冰冻切片进行快速免疫荧光染色实验,步骤如下

[0087] (1)使用4%多聚甲醛进行固定20min。

[0088] (2)在慢速摇床上使用PBS进行漂洗5min,共3次。

[0089] (3)使用0.3%Triton X-100进行透膜20min。

[0090] (4)在慢速摇床上使用PBS进行漂洗5min,共3次。

[0091] (5)PAP笔在玻片或孔板上画阻水圈。

[0092] (6)加入tubulin抗体,放于湿盒4℃过夜孵育。

[0093] (7)回收一抗。

[0094] (8)在慢速摇床上使用PBS进行漂洗5min,共3次。

[0095] (9)加入二抗,放于湿盒室温孵育1-2h。

[0096] (10)在慢速摇床上使用PBS进行漂洗5min,共3次。

[0097] (11)加入Rhodamine Phalloidin,室温30min。

[0098] (12)在慢速摇床上使用PBS进行漂洗5min,共3次。

[0099] (13)滴加含1%DAPI的抗荧光淬灭剂后,盖玻片压片后使用指甲油进行封片。

[0100] (14)荧光显微镜下观察。

[0101] 结论,对冷冻切片后的囊袋进行免疫荧光,可见正常对照组囊袋中央大量LEC,细胞骨架染色强阳性,F-actin在细胞周边致密,而在药物修饰IOL组,囊袋中央未见明显LEC,细胞骨架蛋白tubulin和F-actin为阴性,表明囊袋中央基本无细胞,其结果如图12所示,说明药物修饰的IOL能够具有显著的防治后发性白内障。

[0102] 1.3.6裂隙灯观察

[0103] 分别在术后3天、7天、14天和28天以复方托吡卡胺滴眼液每隔5min点术眼,将瞳孔充分散大至6.5mm以上后,使用裂隙灯眼前节照相系统,观察前房细胞、渗出等评估前房反应,通过后部红光返照法观察前囊包裹情况及后囊膜混浊情况。以晶状体上皮细胞爬行入IOL光学区中央4mm区作为后发性白内障阳性。

[0104] 植入药物修饰的IOL和无修饰IOL的日本大耳白在白内障术后7天、14天和28天时后囊膜混浊的发生情况如表1所示。在术后7天和术后28天时,药物修饰的人工晶状体的后囊膜混浊发生率要小于正常对照组。两组间在术后不同时间的后囊膜混浊情况如图13所示,在术后7天时,正常对照组IOL光学区后方的后囊膜上即可见LECs,而在术后14天时,药物修饰组IOL光学区仍相对透明,在术后28天时,IOL光学区中央4mm区域仍保持相对透明。而正常对照组在14天时即可见明显的后囊膜混浊和LECs增殖迁移。

[0105] 表1

[0106] 药物修饰人工晶状体组和无修饰人工晶状体组术后不同时间后发性白内障情况

[0107]

	7天	14天	28天
药物修饰人工晶状体组	0.00%	12.50%	37.50%
正常对照组	41.67%	55.56%	100.00%
p值	0.0396	0.1312	0.0256

[0108] 以上仅是本发明的优选实施方式,本发明的保护范围并不仅局限于上述实施例,凡属于本发明思路下的技术方案均属于本发明的保护范围。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理前提下的若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

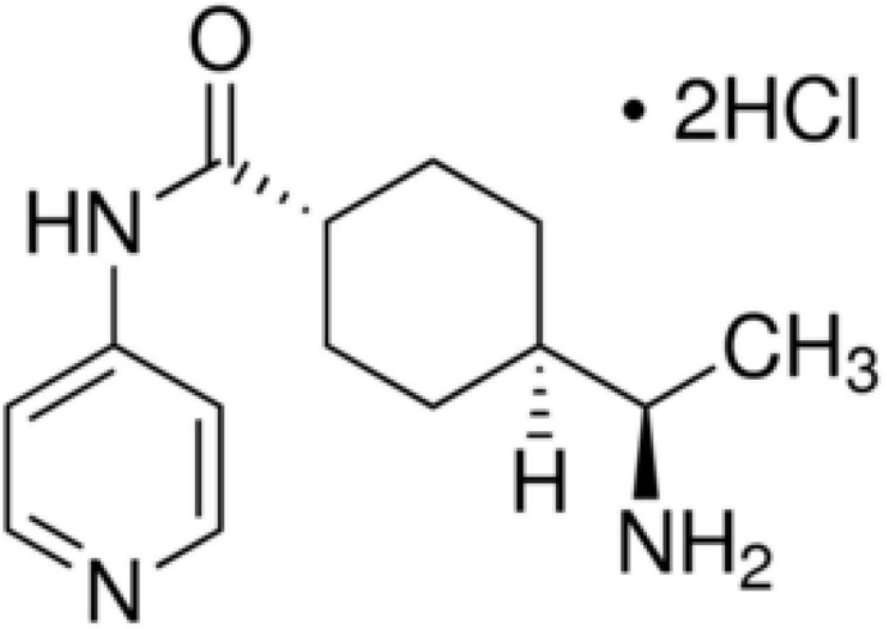


图1

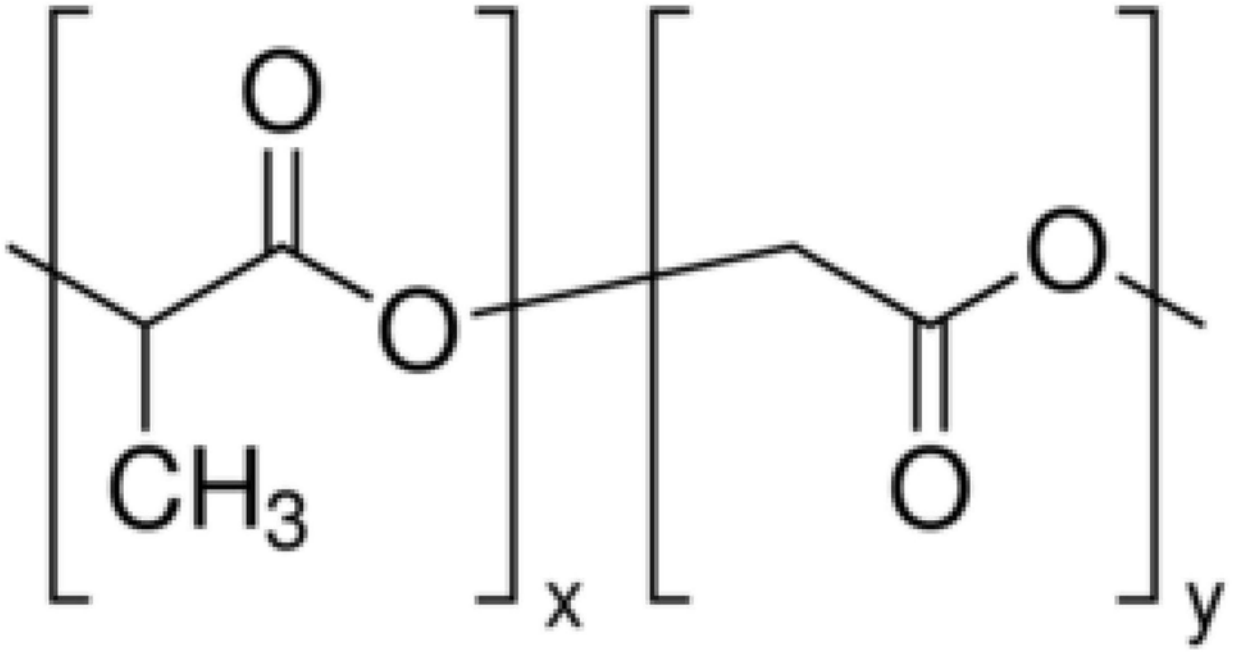


图2

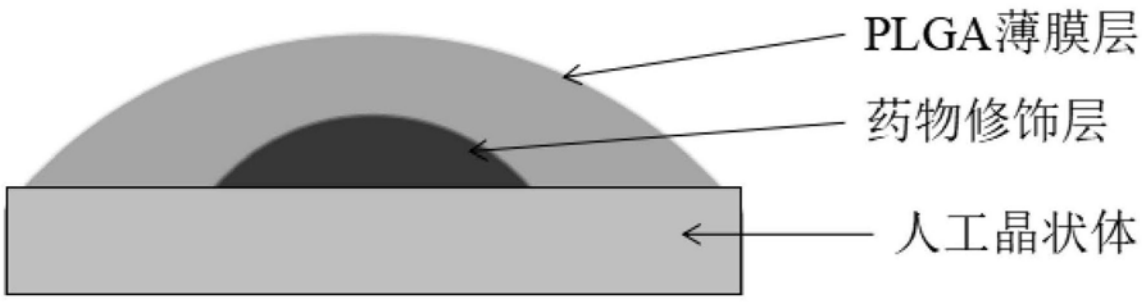


图3

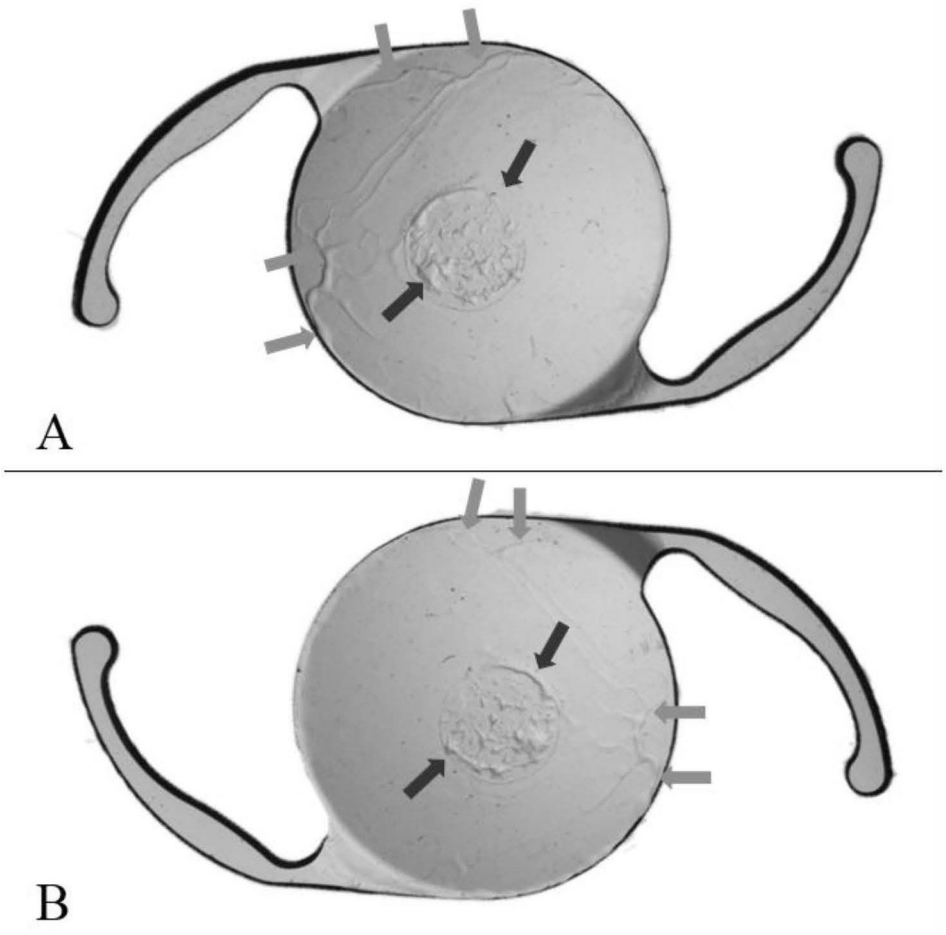


图4

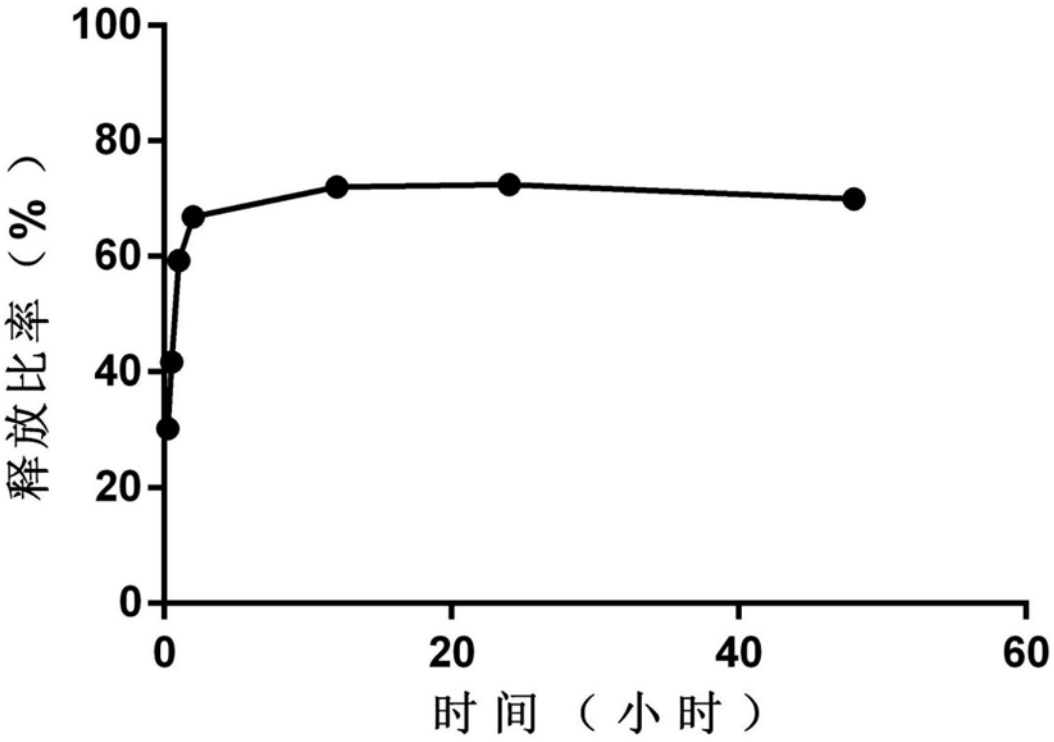


图5

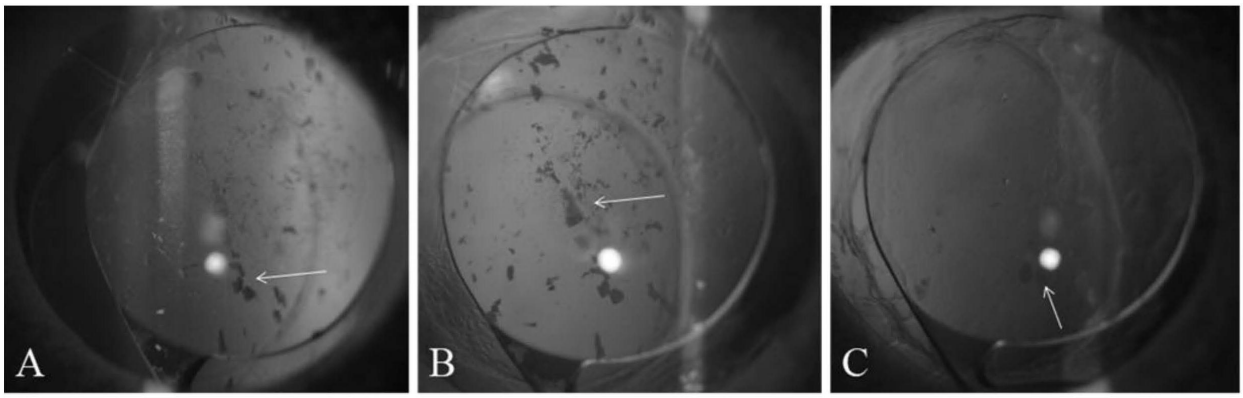


图6

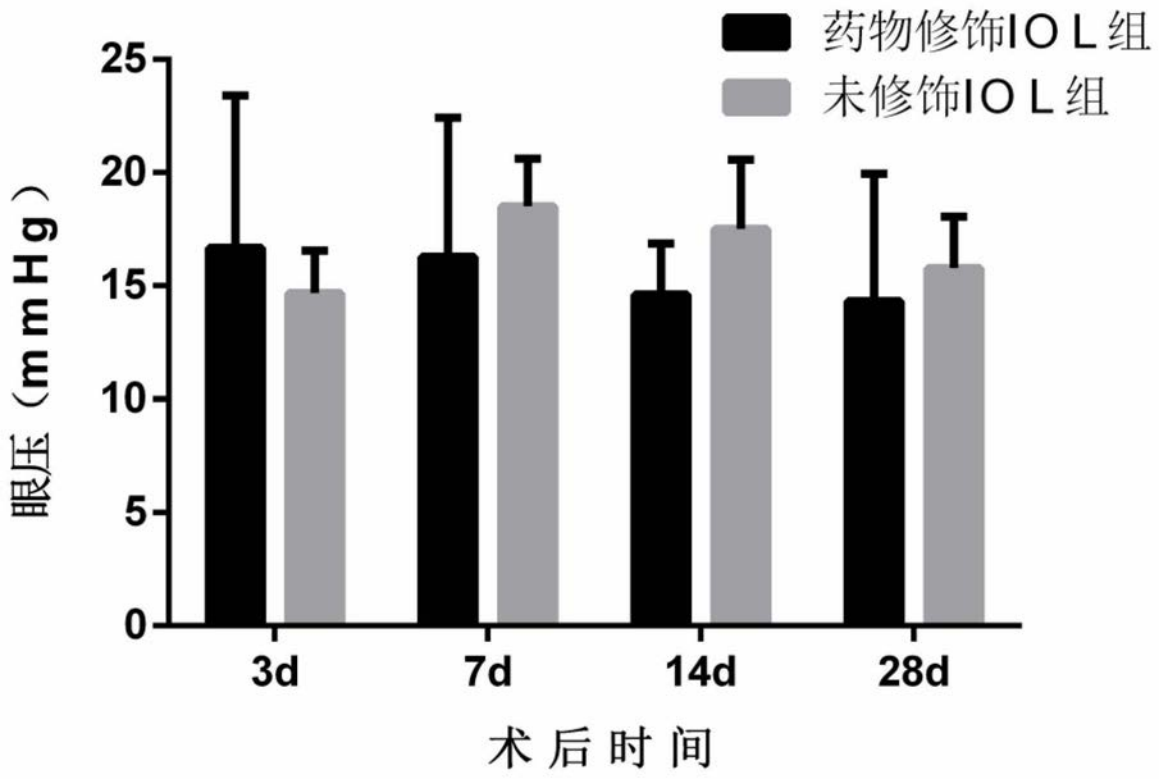

药物修饰IOL组
未修饰IOL组
眼压（mmHg）
25
20
15
10
5
0
3d
7d
14d
28d
术后时间

图7

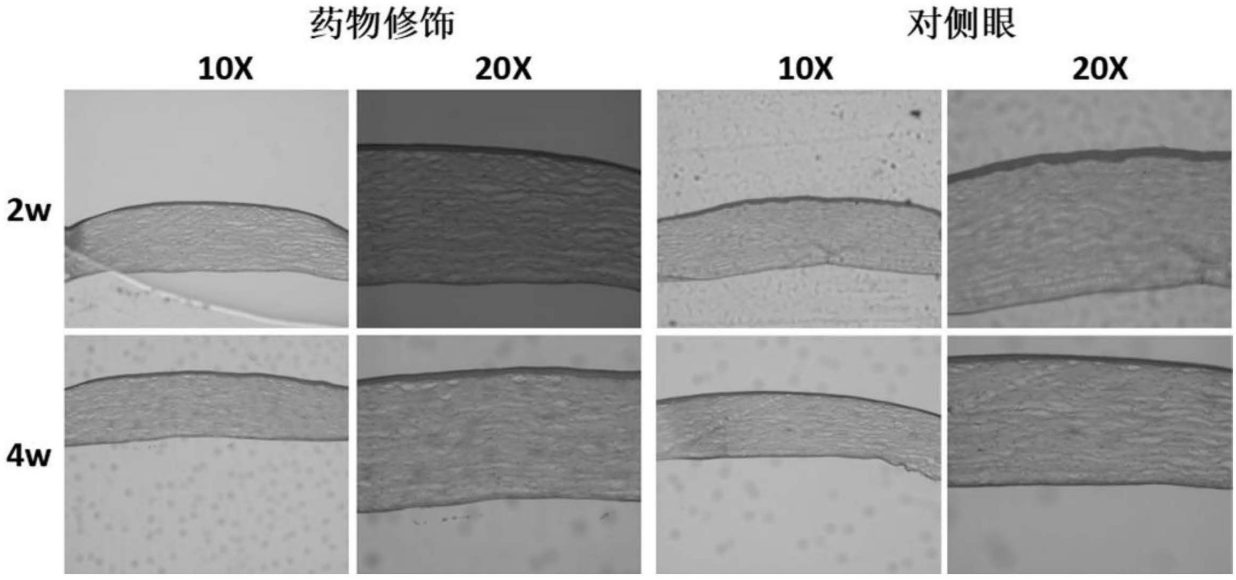

药物修饰
对侧眼
10X
20X
10X
20X
2w
4w

图8

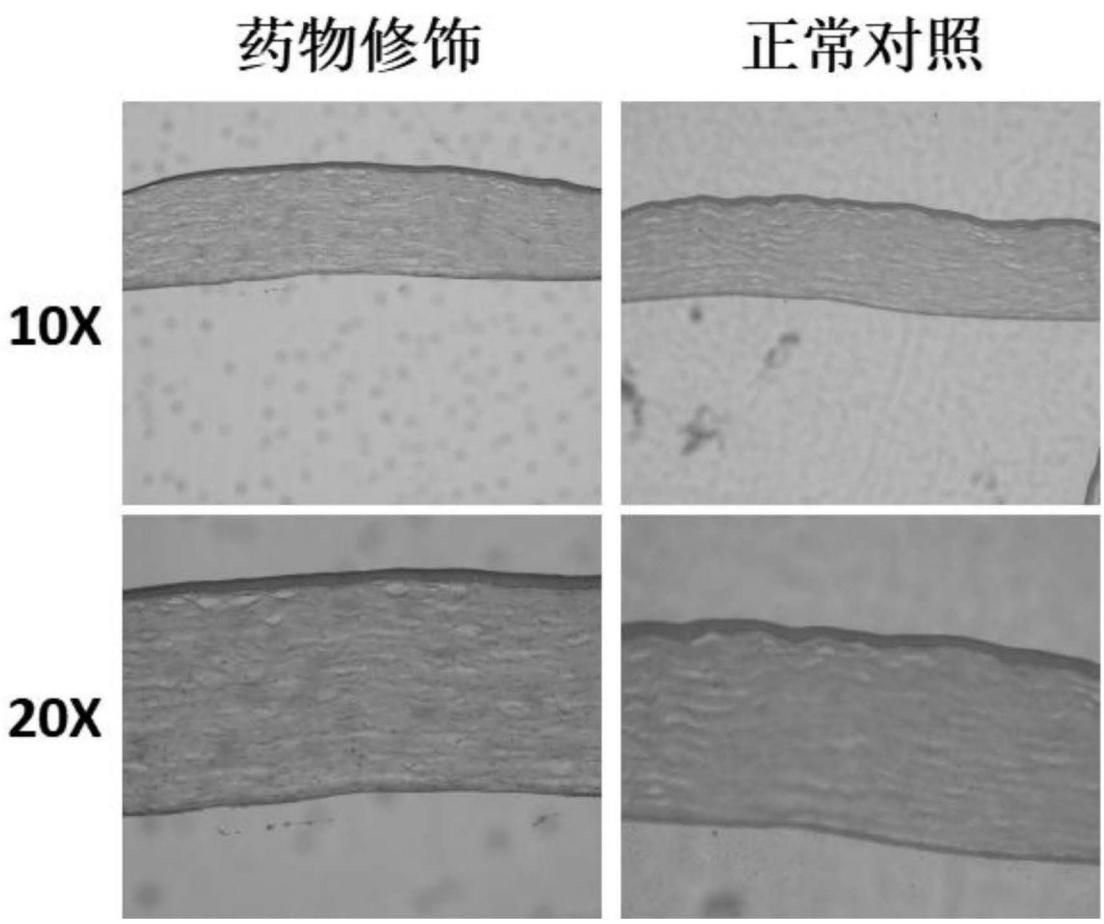


图9

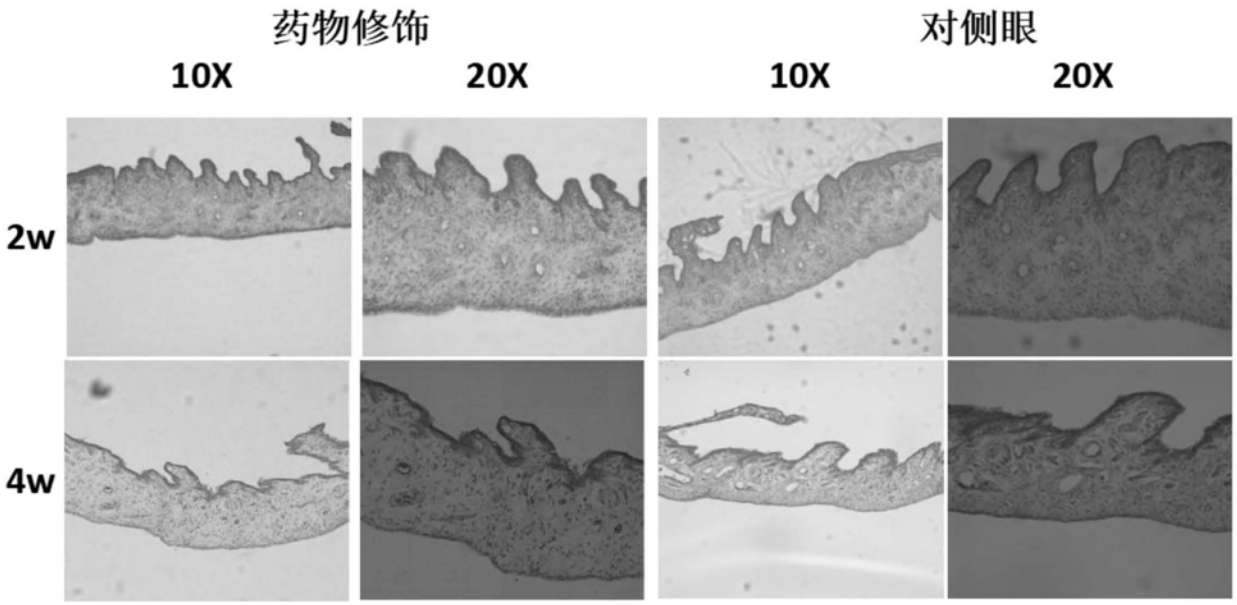


图10

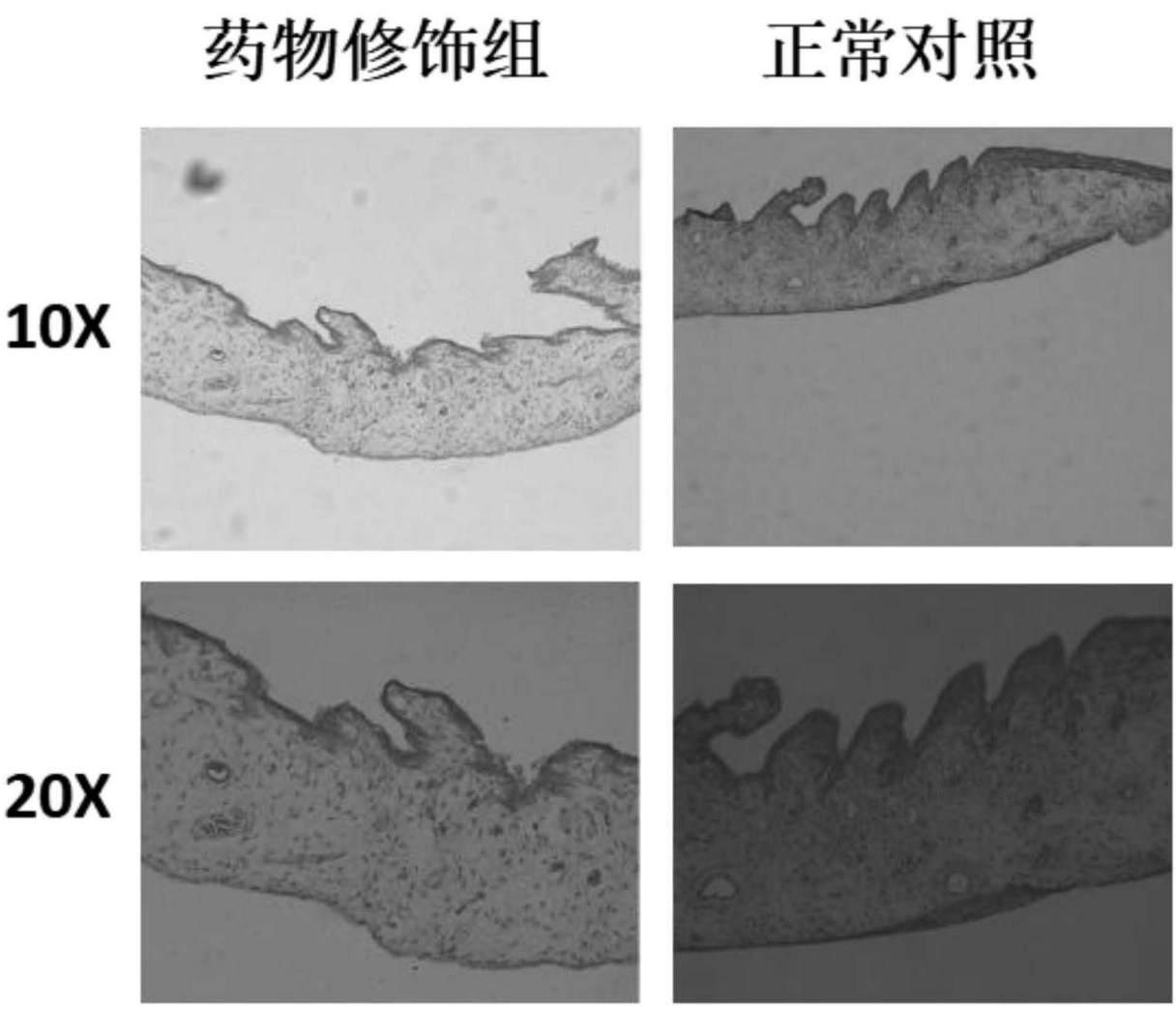


图11

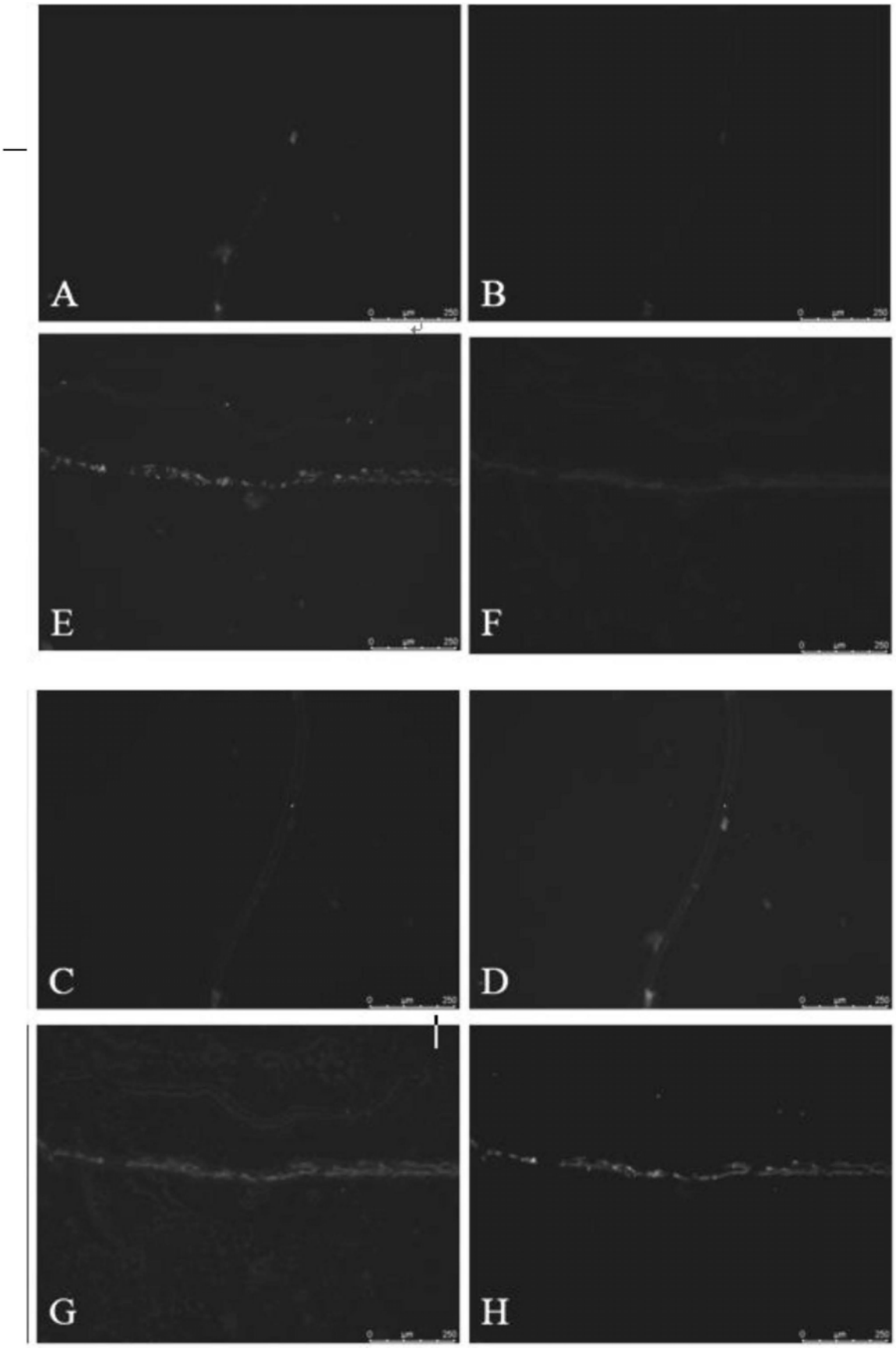


图12

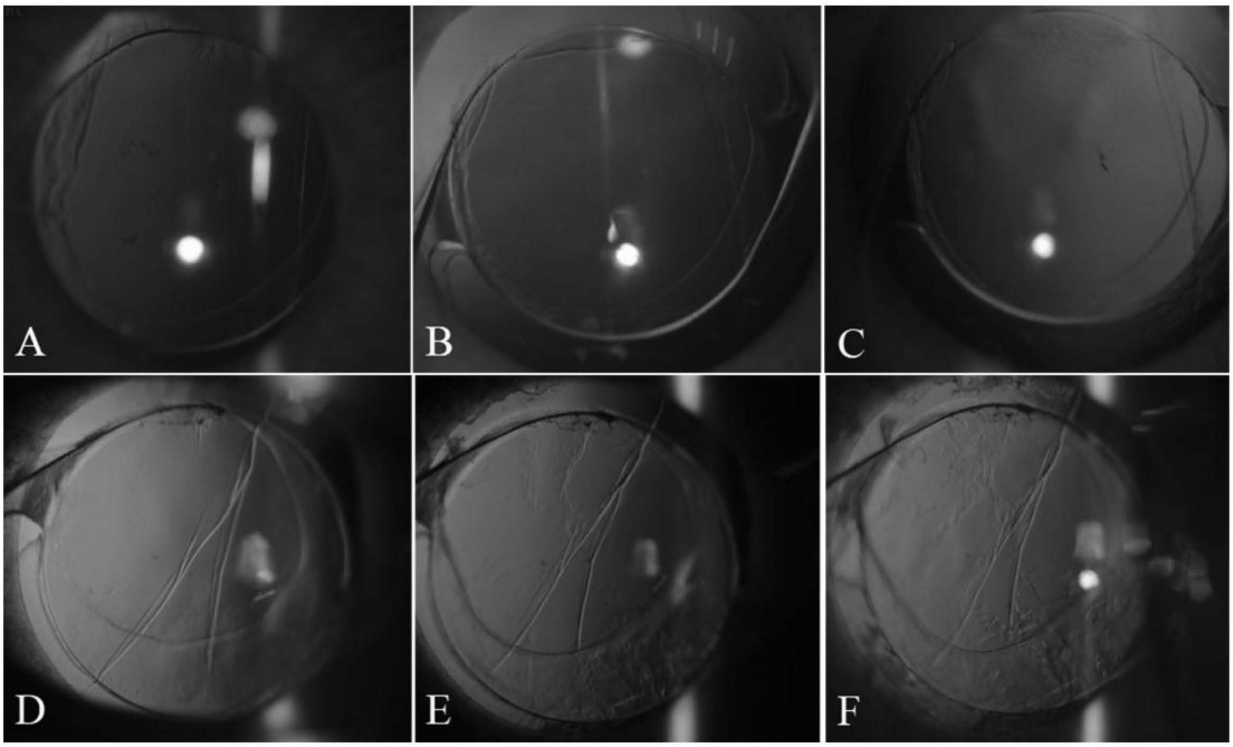


图13

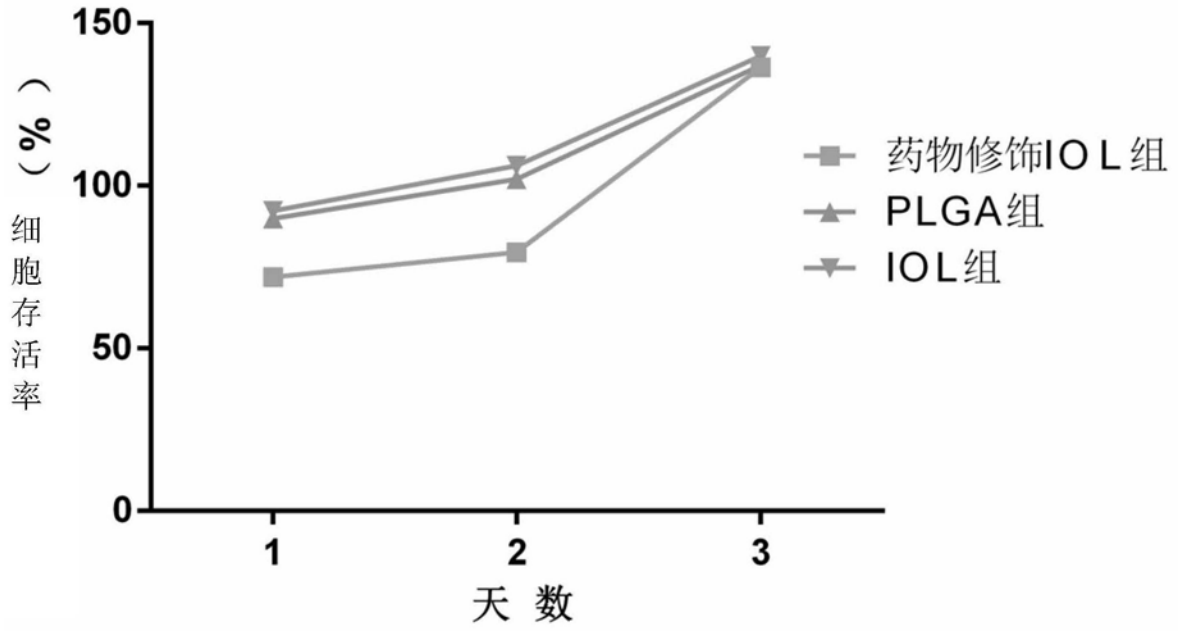


图14