

# 紫杉醇对视网膜色素上皮细胞功能的破坏及其潜在机制

叶亚婷<sup>1,2,3</sup>, 窦国睿<sup>3</sup>, 常天芳<sup>3</sup>, 孙宇<sup>1</sup>, 牛亚丽<sup>1,3</sup>, 周子义<sup>3</sup>, 储昭节<sup>2</sup>

引用:叶亚婷, 窦国睿, 常天芳, 等. 紫杉醇对视网膜色素上皮细胞功能的破坏及其潜在机制. 国际眼科杂志 2022; 22(2): 194-199

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81670863, 81970814); 陕西省重点研发计划项目 (No.2021SF-335); 西安市卫健委科技计划项目 (No.2020yb07); 白求恩·朗沐中青年眼科科研基金 (No. BJ-LM2017002J)

作者单位:<sup>1</sup>(710000) 中国陕西省西安市, 西北大学生命科学学院; <sup>2</sup>(710002) 中国陕西省西安市, 西北大学附属第一医院 西安市第一医院; <sup>3</sup>(710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学第一附属医院眼科

作者简介: 叶亚婷, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病的基础研究。

通讯作者: 储昭节, 博士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病的临床和基础研究. chuzhaojie2009@163.com; 窦国睿, 博士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼内血管性疾病. fierywang@126.com

收稿日期: 2021-06-24 修回日期: 2022-01-05

## 摘要

**目的:** 探究抗肿瘤药物紫杉醇 (PTX) 对人视网膜色素上皮细胞 (ARPE-19) 增殖、凋亡、周期、形态和视网膜外屏障的潜在毒性作用。

**方法:** 体外培养 ARPE-19 细胞, 将细胞分为对照组 (正常培养基培养)、加药物组 (PTX)。不同浓度 PTX (0.005、0.05、0.5、5mg/L) 处理 ARPE-19 细胞 12、24、36、48、72h, CCK8 法检测不同浓度 PTX 不同时间点对 ARPE-19 细胞增殖的影响; 流式细胞术检测不同浓度 PTX 不同时间点对 ARPE-19 细胞凋亡的影响及周期阻滞作用; 免疫荧光观察细胞形态变化; Western blot 检测凋亡相关蛋白表达及屏障功能相关蛋白表达; 通过测量细胞跨上皮电阻检测药物对细胞屏障的影响。

**结果:** PTX 使 ARPE-19 细胞的增殖能力降低, 0.005mg/L PTX 处理 36h, 细胞增殖开始受影响; 同时, PTX 加速细胞凋亡且与时间、药物浓度呈依赖性, 流式检测细胞周期可明显得出细胞被阻滞于 G2-M 期。0.05mg/L PTX 处理 24h 后, 细胞形态发生明显改变, 正常细胞呈梭形或不规则形, 加药物组中, 细胞数相对减少且形态趋于圆形; 0.05mg/L PTX 破坏视网膜屏障功能, 药物处理后细胞跨上皮电阻显著降低且紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 的表达较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )。Cleaved-caspase-3、Bax 的表达量较对照组显著增加, Bcl-2 的表达量较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )。

**结论:** PTX 对 ARPE-19 细胞的增殖、凋亡, 且依赖与时间及浓度; 此外, PTX 对 ARPE-19 细胞周期及形态均产生

影响。同时 PTX 可破坏视网膜的屏障功能, 提示抗肿瘤药物存在对视网膜潜在的毒性作用。

**关键词:** 紫杉醇; 人视网膜色素上皮细胞; 增殖; 凋亡; 周期; 紧密连接

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.04

## Damage of retinal pigment epithelial cells function by paclitaxel and its potential mechanism

Ya-Ting Ye<sup>1,2,3</sup>, Guo-Rui Dou<sup>3</sup>, Tian-Fang Chang<sup>3</sup>, Yu Sun<sup>1</sup>, Ya-Li Niu<sup>1,3</sup>, Zi-Yi Zhou<sup>3</sup>, Zhao-Jie Chu<sup>2</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81670863, 81970814); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No. 2021SF-335); Science and Technology Project of Xi'an Health Committee (No. 2020yb07); Bethune·Longmu Young and Middle-aged Ophthalmology Research Fund (No. BJ-LM2017002J)

<sup>1</sup>College of Life Sciences, Northwestern University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>First Affiliated Hospital of Northwest University; Xi'an First Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Zhao-Jie Chu. First Affiliated Hospital of Northwest University; Xi'an First Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; Guo-Rui Dou. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. fierywang@126.com

Received: 2021-06-24 Accepted: 2022-01-05

## Abstract

• **AIM:** To investigate the potential toxic effects of paclitaxel (PTX) on the proliferation, apoptosis, cell cycle, morphology, and blood-retinal barrier (BRB) of human retinal pigment epithelial cells (ARPE-19).

• **METHODS:** ARPE-19 cells were cultured *in vitro* and divided into two groups: Control group (Control) and drug plus group (PTX). ARPE-19 cells were treated with different concentrations of PTX (0.005, 0.05, 0.5, 5mg/L) for a certain period of time (12, 24, 36, 48, 72h), and CCK8 assay and flow cytometry were used to detect the effects of drug on proliferation and apoptosis of ARPE-19 cells at different concentrations and time points. The same time, the cell cycle was detected by flow cytometry. Morphological changes of cells were observed by

immunofluorescence. Expressions of apoptosis - related proteins and barrier function - related proteins were detected by Western blot. The effect of the drug on the cell barrier was measured by measuring the transepithelial resistance of the cells.

• **RESULTS:** PTX reduced the proliferation ability of ARPE-19 cells. After 36h of treatment with low concentration of 0.005mg/L paclitaxel, cell proliferation began to be affected. At the same time, PTX accelerated cell apoptosis was dependent on drug concentration and time. Flow cytometry showed that the cells were arrested in the G2-M phase. In addition, PTX causes significant morphological changes in cells, with normal cells fusiform or irregular. In the PTX group, the number of cells decreased and the cell shape tended to be round. PTX affected retinal barrier function, and the transepithelial resistance of cells was significantly decreased after treatment, and the expression of tight junction proteins ZO-1 and Occludin were significantly decreased compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The expression levels of Cleaved-caspase-3 and Bax were significantly increased compared with the control group, while the expression levels of Bcl-2 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) and was dependent on drug concentration and time.

• **CONCLUSION:** PTX can affect the proliferation and apoptosis of ARPE-19 cells, and it depends on time and concentration. In addition, PTX affected the cell cycle and morphology of ARPE-19 cell. At the same time PTX can destroy the barrier function of the retina, suggesting that anti-tumor drugs have a potential toxic effect on the retina.

• **KEYWORDS:** paclitaxel; human retinal pigment epithelial cells; proliferation; apoptosis; cycle; tight junctions

**Citation:** Ye YT, Dou GR, Chang TF, *et al.* Damage of retinal pigment epithelial cells function by paclitaxel and its potential mechanism. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(2):194-199

## 0 引言

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是一种微管稳定药物,已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准,可用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌、肉瘤、淋巴瘤和白血病等多种肿瘤的抗肿瘤药物<sup>[1]</sup>。但需要注意的是其应用所并发的诸多不良反应给肿瘤患者日常管理带来了一些困难。较为常见且报道较多的不良反应主要包括骨髓抑制、过敏反应、消化系统反应、神经毒性、肌肉/关节痛、手足麻木以及肝脏损伤等<sup>[2]</sup>。近些年关于PTX治疗引起黄斑水肿<sup>[3]</sup>陆续被报道,为一种PTX使用相关的少见眼部并发症。目前关于PTX导致黄斑水肿的研究较少且机制不明,有文献猜测PTX导致的黄斑水肿与视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞损害<sup>[4]</sup>和视网膜屏障<sup>[5]</sup>有关,但尚未有研究证实。为明确PTX对RPE细胞存在潜在影响,我们应用体外培养的细

胞作为实验对象,研究其对RPE细胞及屏障功能的影响,以阐明PTX致黄斑水肿的发病机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 **试剂** 人视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)购自于赛百慷公司(中国)。DME/F12培养基剂购自HyClone公司(美国)。胎牛血清等培养试剂购自Gibco公司(美国)。PTX购自于MedChemExpress(MCE)公司(美国)。流式细胞仪以及配套试剂盒购自Invitrogen(美国)。CCK8试剂盒购自武汉华美公司(中国)。酶标仪(ELX 800, Bio-Teck, 美国)。Cleaved-caspase-3、Bcl-2、Bax、ZO-1、Occludin购自Abcam公司(英国)。β-actin抗体以及二抗购自CST公司(美国)。

1.1.2 **细胞的培养及分组** 将ARPE-19细胞系在含10%胎牛血清、1%双抗的DME/F12培养基中培养。将ARPE-19细胞分为五组:对照组(正常培养基)、0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX组。当细胞融合至60%~70%时,换无血清培养基继续培养12h后加不同浓度的PTX刺激12、24、36、48、72h。

### 1.2 方法

1.2.1 **CCK8检测细胞增殖情况** 将ARPE-19细胞以每毫升 $2 \times 10^4$ 个接种于96孔板中,每孔加入细胞悬浮液100μL。置细胞于37℃,5%CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养,当细胞贴壁后换无血清培养基继续培养12h后按对照组、0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX刺激12、24、36、48、72h,每孔加入10μL CCK8溶液继续孵育,酶标仪测定450nm处的吸光度。

1.2.2 **流式细胞仪检测细胞凋亡情况** 取对数生长期的细胞按每毫升 $1 \times 10^6$ 个接种于6孔板,置细胞于37℃,5%CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养,当细胞贴壁后换无血清培养基继续培养12h后按对照组、0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX刺激12、24、36、48、72h,胰酶消化加1×Binding Buffer轻轻重悬细胞,1000r/min离心5min。加入Annexin V-FITC,室温避光孵育15min。加入PI染色液,轻轻混匀,冰浴避光放置5min。流式细胞仪检测,Annexin V-FITC为绿色荧光,PI为红色荧光。

1.2.3 **流式细胞仪检测细胞周期** 细胞培养方法同1.2.2,当细胞贴壁后换无血清培养基继续培养12h后按对照组、0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX刺激24h,0.1%胰酶消化,70%冷乙醇固定4h,Triton-100震荡,RNA酶37℃水浴30min,碘化丙啶染色后,置于流式细胞仪进行检测分析细胞周期。

1.2.4 **免疫荧光观察细胞形态** 将ARPE-19细胞按每毫升 $2 \times 10^5$ 个接种于共聚焦培养皿中,当细胞生长至70%时换无血清培养基继续培养12h之后以换液的方式将对照组和0.05mg/L PTX的培养基加入共聚焦培养皿继续培养24h。4%多聚甲醛固定30min。室温下,在1%BSA和0.5% Triton X-100(PBS稀释)的封闭液中封闭30min。加入兔源鬼笔环肽(Phalloidin)一抗(1:200),一抗用上述封闭液稀释,4℃湿盒内孵育过夜。PBS清洗3次,每次5min。孵二抗(1:200)避光室温1h使用含有DAPI的封片剂染色细胞核并封片,激光共聚焦显微镜下观察拍照。

1.2.5 **细胞屏障模型的建立及检测** 提前1h将Transwell小室浸泡于培养基中,将ARPE-19细胞按每毫升 $5 \times 10^4$

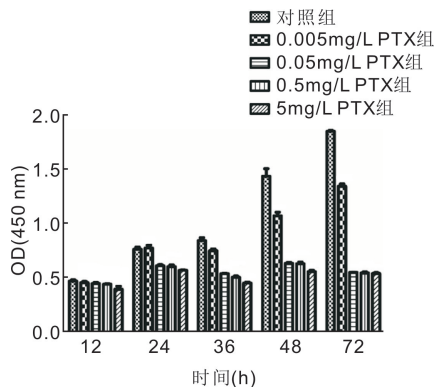


图1 各组细胞不同时间点增殖图。

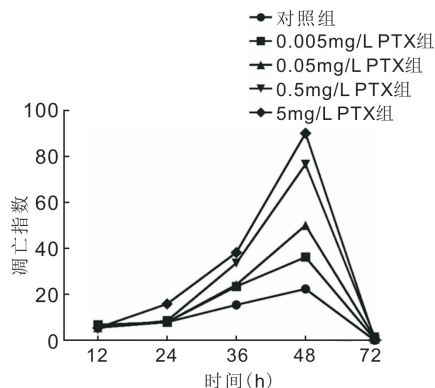


图2 各组细胞不同时间点凋亡图。

个接种于微孔孔径  $0.40\mu\text{m}$  的 Transwell 小室内底面,  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中孵育, 无细胞生长仅有滤膜的小室作为空白组。所有的 Transwell 上室加入  $500\mu\text{L}$  细胞培养液, 下室加入  $1500\mu\text{L}$  培养液以保持静水压相等。用倒置相差显微镜观察细胞生长状况, 当细胞开始融合时换为低血清(1% FBS)培养基继续培养, 之后隔天以半换液形式进行换液。用 TER 仪测定跨上皮细胞电阻, 单位为  $\Omega \cdot \text{cm}$ , 之后每日同一时间点测 TER 共 6 次。空白组用同样的方法测定, 作为背景电阻值; 实验组的 TER 值为所测电阻值减去背景电阻值乘以滤膜面积。从 3 个取液处进行测量, 每孔电阻的测量至少重复 3 遍取其平均值。当观察到细胞呈紧密连接的六边形且连续 3d 电阻稳定即认为细胞极化形成。当细胞极化形成时, 以换液的方式将对照组和含 0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX 的培养基加入 Transwell 上室, 分别在加药后 3、6、12、24h 测量其电阻值变化。同时, 当细胞极化形成时, 以换液的方式将对照组和含 0.05mg/L PTX 的培养基加入 Transwell 上室刺激 24h 后, 提取总蛋白检测屏障功能相关蛋白的表达。

**1.2.6 Western blot 检测蛋白表达水平** 将 ARPE-19 细胞接种于 6cm 培养皿中, 细胞生长至 70% 时换无血清培养基继续培养 12h 之后以换液的方式将对照组和 0.05mg/L PTX 的培养基加入培养皿继续培养 24h 后, 加细胞裂解液提取总蛋白, BCA 蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度, 在制备的 SDS-PAGE 加每孔  $30\mu\text{g}$  蛋白用于电泳分离, 采用湿转法将蛋白转移至 PVDF 膜上, 转膜后置于 5% 的脱脂牛奶 (TBST) 中室温封闭 1.5h。孵兔源一抗 (1:1000 稀释) Cleaved-caspase-3、Bcl-2、Bax  $4^\circ\text{C}$  过夜, 孵二抗室温 1h。通过 ECL 化学发光液在暗室中对蛋白质膜进行成像。并通过 ImageJ Program 扫描和测量条带的相对光密度。β-actin 为内参。

统计学分析: 使用 GraphPad Prism v9.1.0.221. 进行统计分析, 所有数据按均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 两组之间比较采用独立样本 *t* 检验,  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CCK8 检测细胞增殖情况** PTX 抑制 ARPE-19 细胞增殖, 且与时间和药物浓度呈依赖性 (图 1)。药物处理 12h 及低浓度 (0.005mg/L) 的 PTX 处理 24h 后对细胞增殖基本无影响, 其细胞存活率基本在 96.7% 左右, 处理 36h, 细胞增殖开始受影响; 其余浓度处理下, 不同时间点细胞增殖明显受到抑制, 特别是高浓度 (5mg/L) 的 PTX 处理 72h 后, 细胞存活率仅为 28.9%。

**2.2 流式细胞仪检测细胞凋亡情况** PTX 引起 ARPE-19

细胞的凋亡与时间和药物浓度呈依赖性 (图 2)。0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX 药物处理 12h 细胞凋亡基本不受影响, 其凋亡指数保持在 6 左右; 除高浓度 (5mg/L PTX) 处理 24h 细胞凋亡明显增加, 其凋亡指数为 15.93, 其余不同浓度细胞凋亡基本不受影响; 在 0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX 药物刺激 36、48h 细胞凋亡均受影响。而当药物刺激 72h 时, 细胞基本坏死。

**2.3 流式细胞仪检测细胞周期** 对照组、0.005、0.05、0.5、5mg/L PTX 作用 24h 后 ARPE-19 细胞明显阻滞于 G2/M 期 (图 3)。且随着药物浓度增加细胞周期变化更明显。

**2.4 免疫荧光观察细胞形态** 0.05mg/L PTX 处理 24h 后, 细胞形态发生明显改变 (图 4)。正常细胞呈现扁梭形、圆形或多角形的细胞形态, 贴壁良好。加药物组中, 细胞数相对减少且细胞发生皱缩, 细胞骨架不清晰细胞形态趋于圆形。

**2.5 细胞屏障模型的建立及检测** 当细胞培养 2wk 之后极化逐步形成 (图 5A), 其跨上皮电阻保持在  $70\Omega \cdot \text{cm}^2$  加药物刺激后细胞屏障功能被破坏, 同一时间点下药物浓度高者细胞屏障受损更严重 (图 5B)。0.05mg/L PTX 作用细胞 24h 后, 细胞间紧密连接蛋白 ZO-1 和跨膜蛋白 Occludin 的表达较对照组明显降低 (图 5C), 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

**2.6 Western blot 检测凋亡相关蛋白表达情况** 与对照组相比, 0.05mg/L PTX 组 Bax、Cleaved-caspase-3 蛋白的相对表达水平均显著升高, Bcl-2 蛋白的相对表达水平均显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1, 图 6。

## 3 讨论

PTX 是 FDA 批准的第一个天然植物化学药物, 是一种高效低毒的光谱抗癌药物, 其分子式为:  $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$ , 分子量为 853.92。1992 年由美国 FDA 批准上市的三环二萜类抗肿瘤药物<sup>[1]</sup>, 1971 年由 Wani 等<sup>[6]</sup>从短叶红豆杉中分离出来化合物红豆杉。其在抗肿瘤方面的疗效显著, 在眼部的不良反应引起了眼科医生的注意。

根据近几年关于 PTX 导致黄斑水肿病例报道总结, PTX 所导致的黄斑水肿, 患者最初出现双侧视力下降, 眼前节检查显示结果正常。除双侧黄斑囊性改变外, 眼底检查结果均在正常范围内。荧光素血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 显示无渗漏或渗漏极小, 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 显示黄斑中心凹厚度增加<sup>[7-9]</sup>。PTX 引起黄斑水肿的病理机制尚不明确, 没有推荐的治疗指南。治疗策略主要为停止化疗, 也有学者尝试碳酸酐酶抑制剂<sup>[10]</sup>、皮质类固醇药

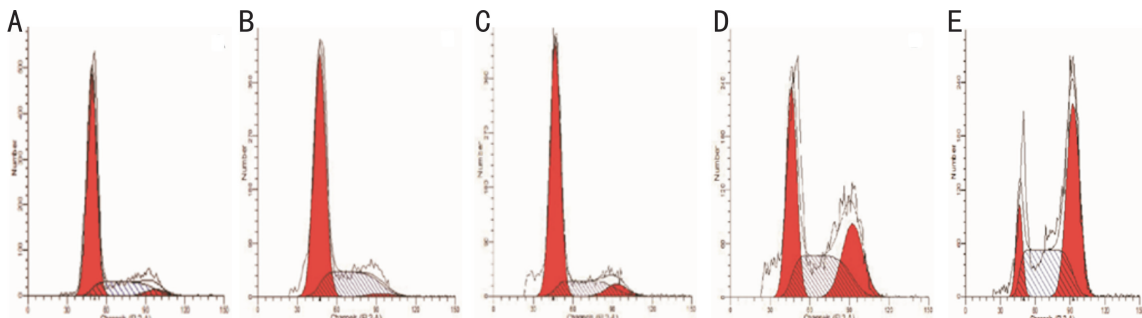


图3 流式细胞仪检测细胞周期 A:对照组;B:0.005mg/L PTX 组;C:0.05mg/L PTX 组;D:0.5mg/L PTX 组;E:5mg/L PTX 组。

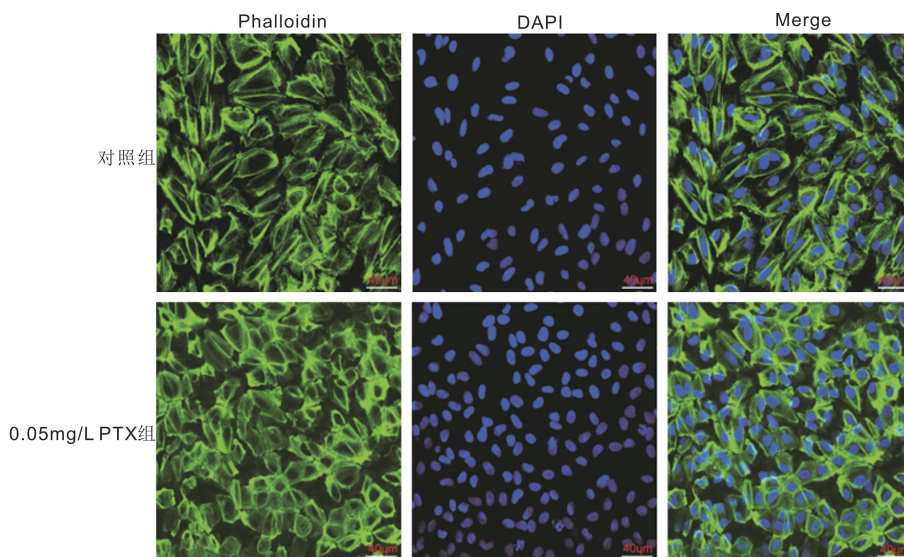


图4 免疫荧光观察细胞形态。

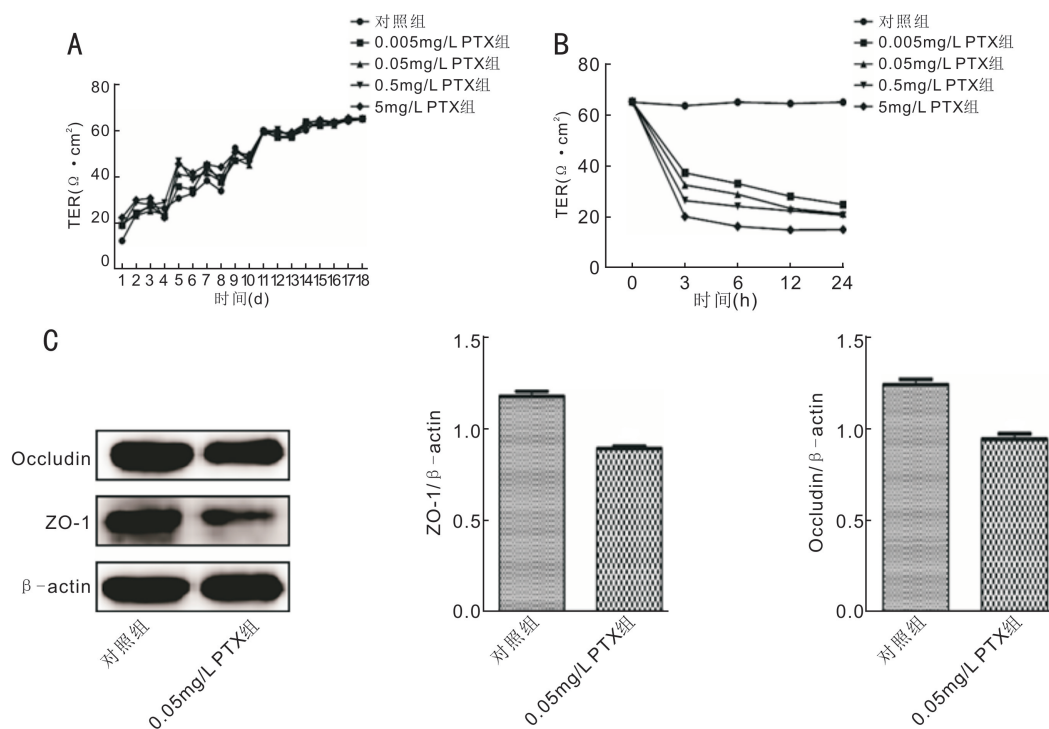


图5 细胞屏障模型检测 A:细胞极化形成跨上皮电阻图;B:药物刺激后不同时间点细胞跨上皮电阻示意图;C:细胞间紧密连接蛋白ZO-1和跨膜蛋白Occludin相对表达图。

物<sup>[8]</sup>以及抗血管内皮生长因子<sup>[11]</sup>药物进行治疗,但治疗效果都不显著。

本实验结果表明,PTX可以抑制体外培养的

ARPE-19细胞生长,且呈时间、浓度依赖性,0.05mg/L PTX处理细胞36h细胞增殖受到抑制。在早些年,有研究者发现PTX可抑制原代ARPE-19的增殖,且使细胞表面

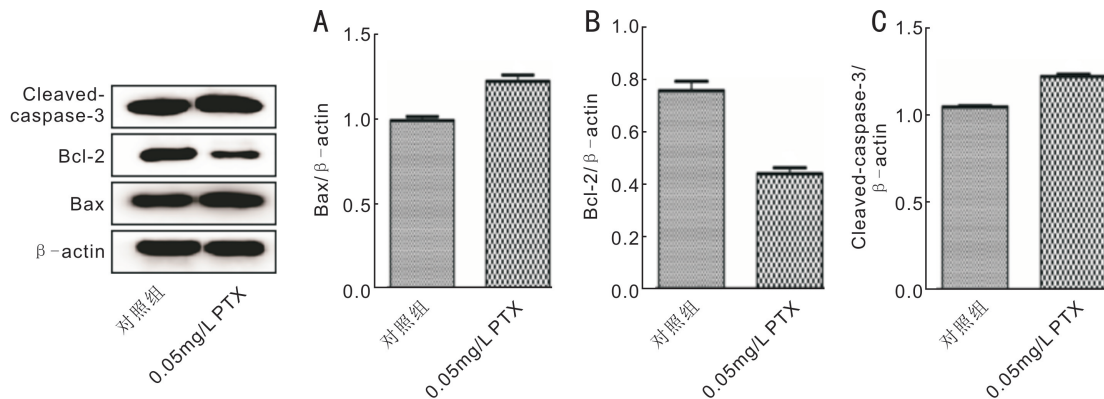


图6 Western blot 检测凋亡相关蛋白表达情况 A: Bax 蛋白相对表达图; B: Bcl-2 蛋白相对表达图; C: Cleaved-caspase-3 蛋白相对表达图。

表1 两组细胞相关蛋白表达情况比较

分组	ZO-1	Occludin	Bcl-2	Cleaved-caspase-3	Bax	$\bar{x} \pm s$
对照组	1.179±0.047	1.217±0.052	0.756±0.062	1.046±0.010	0.988±0.040	
0.05mg/L PTX 组	0.893±0.023	0.927±0.048	0.438±0.039	1.221±0.226	1.219±0.063	
<i>t</i>	9.229	7.002	7.463	-12.477	-5.307	
<i>P</i>	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006	

微绒毛减少,细胞器减少等<sup>[12]</sup>。而且长时间(72h)的药物处理细胞基本坏死,短时间较高浓度的药物处理细胞出现凋亡;凋亡标志物 Cleaved-caspase-3 较对照组显著增加,促凋亡因子 Bax 及 Bcl-2 抗凋亡因子是调节凋亡的关键因子。在细胞受刺激下,细胞线粒体外膜遭到破坏,细胞膜通透性增加,进而激活胱天蛋白酶 3 (Caspase-3),诱导细胞凋亡<sup>[13]</sup>。在早前的研究中,罗莉霞等<sup>[14]</sup>研究发现 PTX 可通过诱导兔晶状体上皮细胞的凋亡而抑制细胞增殖。

血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 包括内 BRB (inner blood-retinal barrier, iBRB) 和外 BRB (outer blood-retinal barrier, oBRB), 它们分别由视网膜毛细血管内皮细胞 (retinal capillary endothelial cells, RCEC) 和 RPE 细胞与 Bruch 膜和脉络膜毛细血管共同形成<sup>[15]</sup>。众所周知,人类视网膜的三分之二通过 iBRB 由视网膜毛细血管提供营养,其余部分通过 oBRB 由脉络膜毛细血管提供<sup>[16-17]</sup>。由 RPE 形成的 oBRB 对于维持视网膜稳态至关重要<sup>[18]</sup>。oBRB 调控着视网膜与脉络膜循环之间的养分和代谢产物进出,是视网膜维持生理状态和功能的重要结构基础之一<sup>[19]</sup>。oBRB 的建立取决于视网膜最外层的单层排列的六角形细胞——RPE 细胞间的紧密连接 (tight junction, TJ) 和细胞极化形态<sup>[20]</sup>。因此,如何维持或重建 oBRB 结构和功能,是维持视网膜正常稳态和生理功能的关键,也是多种视网膜疾病防治的潜在靶点。如在糖尿病性视网膜病变中,oBRB 的破坏起着重要作用。一项研究报告称,oBRB 占糖尿病视网膜总血管渗漏的三分之一<sup>[21]</sup>。年龄相关性黄斑病变 (age-related macular degeneration, ARMD), oBRB 的完整性可防止脉络膜血管反应侵入视网膜并将干性 ARMD 转变为湿性 ARMD<sup>[19]</sup>。本研究发现与对照组相比,0.05mg/L PTX 组跨膜蛋白 Occludin 和结构连接蛋白 ZO-1 的相对表达水平显著降低 ( $P < 0.05$ ),同时 0.05mg/L PTX 组细胞跨上皮电阻显著降低。根据本研究,我们推测在疾病发生过程中,RPE 细

胞的增殖受到抑制、凋亡增加、形态异常及极化丢失会引起 oBRB 的破坏进而导致黄斑水肿的发生。

然而这种特殊的黄斑水肿,与其他黄斑水肿,如糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME), 继发于视网膜静脉阻塞 (macular edema secondary to retinal vein occlusion, RVO-ME) 或葡萄膜炎相比,其特点是不表现出经典的眼底血管造影结果。在 PTX 引起的黄斑水肿中, OCT 显示黄斑中心凹不同程度增厚, FFA 检查未发现明显渗漏源。此外,黄斑水肿在停药后的不同时间会自行消失。这种特殊类型的黄斑水肿迄今为止还没有明确的发病机制的研究发表,只有病例报道。对这类黄斑水肿的发病机制有不同的推测:(1)有学者认为药物引起的黄斑水肿可能是由于 PTX 抑制细胞内微管重组引起的细胞毒性所致<sup>[9]</sup>;(2)Nomi 等<sup>[7]</sup>认为其机制可能是细胞内液体在内部积累和 BRB 的微小损害;(3)也可以解释血管造影的结果,有学者将无渗漏或极少渗漏的成像结果解释为 Müller 细胞的细胞毒性。因为 Müller 细胞负责维持视网膜的神经感觉渗透梯度,它们的功能障碍导致细胞内液体的积累<sup>[22]</sup>。那么,此类黄斑水肿到底是 oBRB 的破坏进而导致的水肿还是由于 Müller 细胞的细胞毒性所致,或者说是两者均参与仍还需进一步研究证明。目前我们的研究结果表明 oBRB 的破坏是参与此类黄斑水肿的发病机制。

综上所述,抗肿瘤药物 PTX 可对视网膜存在潜在毒性作用,其可能通过抑制 RPE 细胞的增殖、促进凋亡、改变细胞极化形态等造成视网膜外屏障的破坏,从而诱发视网膜黄斑水肿,提示肿瘤患者使用 PTX 治疗的疾病管理中需要监测眼部副作用。

参考文献

1 Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677-2681  
 2 谢艾维. 紫杉醇的不良反应及其合理应用. *中国药物经济学* 2015; 10(1): 34-36  
 3 Chang SY, Tsai SH, Chen LJ, et al. Paclitaxel-induced cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(5): e649-e650

- 4 Ito T, Deguchi K, Yoshii K, *et al.* A Case of Cystoid Macular Edema Secondary to Albumin-Bound Paclitaxel Therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2017; 44(7): 599-602
- 5 Kanakis M, Georgalas I, Makatsoris T, *et al.* Taxane Induced Cystoid Macular Edema: Case Report and Integrated Pathogenic Theory. *Curr Drug Saf* 2019; 14(1): 43-47
- 6 Wani MC, Taylor HL, Wall ME, *et al.* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93(9): 2325-2327
- 7 Nomi N, Ota M, Fukumura M, *et al.* Indocyanine green angiography findings of cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62(2): 163-167
- 8 Burgos-Blasco B, Hernandez-Ruiz S, Lopez-Guajardo L, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18: 100653
- 9 Koo NK, Kim YC. A case of paclitaxel-induced maculopathy treated with methazolamide. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26(5): 394-397
- 10 Ehlers JP, Rayess H, Steinle N. Topical dorzolamide therapy for taxane-related macular oedema. *Eye (Lond)* 2013; 27(1): 102-104
- 11 Rahman HT, Yeh S, Bergstrom CS. Cystoid macular edema without leakage secondary to nab-Paclitaxel (Abraxane): clinical experience with intravitreal bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(3): 360-362
- 12 郭惠玲, 吴雅臻, 黄一飞. 紫杉醇抑制原代培养人视网膜色素上皮细胞增殖的实验研究. *军医进修学院学报* 2010; 31(4): 379-381
- 13 马永超, 杜晓娟, 李海龙, 等. 白细胞介素 6 对胰腺癌荷瘤小鼠移植瘤生长及 Caspase-3/Bax/Bcl-2 信号通路的影响. *解剖学杂志* 2020; 51(2): 216-219
- 14 罗莉霞, 李平华, 彭惠, 等. 紫杉醇诱导兔晶状体上皮细胞凋亡及细胞周期改变的研究. *眼科研究* 2003;1: 18-20
- 15 Liu L, Liu X. Roles of Drug Transporters in Blood-Retinal Barrier. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1141: 467-504
- 16 Hosoya K, Tomi M. Advances in the cell biology of transport via the inner blood-retinal barrier: establishment of cell lines and transport functions. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(1): 1-8
- 17 Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(5): 377-406
- 18 Naylor A, Hopkins A, Hudson N, *et al.* Tight Junctions of the Outer Blood Retina Barrier. *Int J Mol Sci* 2019; 21(1):211
- 19 Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21 Suppl 6: S3-9
- 20 Rizzolo LJ, Et AL. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res* 2018; 30(5): 296-323
- 21 Xu HZ, Le YZ. Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(5): 2160-2164
- 22 Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5): 709-710