

# 青光眼滤过术后创伤愈合的生物学调控

刘姗姗, 王继兵

作者单位: (261041) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院  
作者简介: 刘姗姗, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。  
通讯作者: 王继兵, 博士后, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障。 wangjb918@163.com  
收稿日期: 2012-11-07 修回日期: 2013-01-20

## Biological modulation of wound healing after glaucoma filtering surgery

Shan-Shan Liu, Ji-Bing Wang

Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China  
Correspondence to: Ji - Bing Wang. Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China. wangjb918@163.com  
Received: 2012-11-07 Accepted: 2013-01-20

### Abstract

• Glaucoma is one of the leading causes of blindness in the world just second to cataract. Decreasing intraocular pressure by filtering surgery combined with antimetabolites (5-fluorouracil, 5-FU; mitomycin C, MMC) is the main way to control the progress of the disease. However, the side effects of these antimetabolites induced limit their clinical use. In recent years, the researchers have turned to the biological modulation of wound healing after filtering surgery in order to obtain biological agents with low side effects, target oriented, effect strength and duration controlling. These biological agents include monoclonal antibodies targeting cytokines, matrix metalloproteinases, and gene therapy and so on. Some of them had been applied clinically and demonstrated good results. This is undoubtedly the ideal research direction to the modulation of wound healing after glaucoma filtering surgery.

• KEYWORDS: glaucoma; filtering surgery; wound healing; biological modulation

**Citation:** Liu SS, Wang JB. Biological modulation of wound healing after glaucoma filtering surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3):489-492

### 摘要

青光眼在全球是仅次于白内障导致视力丧失的主要病因, 滤过手术联合应用抗代谢药物降低眼压是控制病情发展的主要手段。但抗代谢药物 (MMC, 5-FU) 产生的毒副作用, 使其应用受到限制。近年来众多研究开始转向低副作用、靶向性强、作用强度及作用时间可控的生物学调控, 包括靶向细胞因子的各种单克隆抗体、靶向细胞外基质的基质金属蛋白酶、基因调控等, 部分制剂已用于临床, 显示了良好的应用前景, 这无疑是对青光眼滤过术区创伤愈合

调控的理想研究方向。

**关键词:** 青光眼; 滤过手术; 创伤愈合; 生物调控

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.18

引用: 刘姗姗, 王继兵. 青光眼滤过术后创伤愈合的生物学调控. 国际眼科杂志 2013;13(3):489-492

### 0 引言

青光眼是一种不可逆的致盲性眼病, 目前青光眼滤过术是降低眼压控制病情进展的有效手段, 而术后滤过泡瘢痕形成是青光眼滤过手术失败的主要原因。尽管抗代谢药物的应用提高了手术成功率, 但可产生毒副作用, 如长期低眼压、滤过泡渗漏、感染、甚至眼内炎等。近年来随着对瘢痕化机制认识的不断加深, 以及分子生物学和基因工程技术的迅猛发展和广泛应用, 使低副作用、靶向性强、作用强度及作用时间可控的生物学制剂调控青光眼术后瘢痕化成为可能。

### 1 滤过术后瘢痕形成的创伤愈合反应

与人体其余部位的修复类似, 青光眼滤过术后创伤修复也是一个复杂的病理生理过程<sup>[1,2]</sup>, 即炎症期、增殖期及塑形期, 最后肉芽组织重新组织排列形成瘢痕。而其中最活跃的细胞成分是成纤维细胞, 术区成纤维细胞的增殖及滤过泡瘢痕化形成是手术失败的主要原因之一。具体机制目前尚未完全阐明, 一般认为与术区创伤后成纤维细胞大量增殖及凋亡、细胞外基质中胶原合成与降解失衡、部分细胞因子的大量产生等密切相关。

### 2 生物学调控

为克服抗代谢药物的毒副作用, 目前诸多研究开始转向低副作用、靶向性强、作用强度及作用时间可控的生物学调控, 包括靶向各种细胞因子的各种单克隆抗体, 如 anti-TGF- $\beta$ 、anti-VEGF、干扰素、靶向细胞外基质的基质金属蛋白酶、各种载体介导的相关调控基因导入的基因调控等, 初步临床应用显示出良好的应用前景。

**2.1 细胞因子** 细胞因子 (转化生长因子- $\beta$ 、白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素、整合素等) 调节创伤愈合过程的多种细胞, 促进炎症细胞的局部趋化, 刺激成纤维细胞移行、增殖, 刺激新生血管形成及细胞外基质的合成与收缩。研究表明在机体创伤修复进程中起到最关键调控作用的细胞因子莫过于转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )<sup>[3]</sup>。

**2.1.1 TGF- $\beta$  与结缔组织生长因子** TGF- $\beta$  为细胞因子超家族, 脊椎动物有 5 个亚型, 其中在哺乳动物中表达三种异构体, 即 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3, 其中 TGF- $\beta$ 2 在青光眼患者的房水中大量存在, 被认为是伤口处细胞外基质积聚收缩和异常修复的关键性调控因素<sup>[4]</sup>。研究表明, 结膜囊内 TGF- $\beta$ 2 的 mRNA 水平早期出现高峰。同时, TGF- $\beta$  可以与细胞表面的特异受体结合从而活化成

纤维细胞的功能,增加其Ⅲ型胶原和Ⅰ型胶原的 mRNA 表达并促进胶原形成和成熟。另外,TGF- $\beta$ 有可能通过改变细胞表面分子—整合素家族的表达,例如  $\alpha 2\beta 1$  受体以及  $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$  和  $\beta 1$  亚单位来刺激胶原的收缩作用。

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)一种促纤维化因子,被认为是 TGF- $\beta$  的下游作用元件及纤维化启动因子<sup>[1]</sup>,在创伤修复、纤维化和过度瘢痕化的过程中起重要作用。Esson 等<sup>[5]</sup>观察兔抗青光眼滤过手术后滤过泡组织中 TGF- $\beta$  和 CTGF 的表达水平,发现第 5d 两者表达均增高,外源性给予 TGF- $\beta 2$  和 CTGF 可使滤过泡的有效面积减小 50%,说明 CTGF 在滤过性手术后滤过泡瘢痕形成中可能起到重要作用。

TGF- $\beta 2$  及 CTGF 的研究为眼部疾病的治疗提供了新的靶点。Nakamura 等应用 RNA 干预技术采用针对 TGF- $\beta$  II 型受体的特异性 siRNA,能够抑制角膜成纤维细胞 TGF- $\beta$  II 型受体的转录和蛋白表达,最终减少纤维连接蛋白的聚集和分泌,阻止角膜成纤维细胞的移行。并且将针对 TGF- $\beta$  II 型受体的特异性 siRNA 制成微球体的形式用于青光眼滤过术后结膜下注射,发现对于生存下来的滤过泡其时间能延长数月之久<sup>[6]</sup>。

由于 RNA 干预和反寡核苷酸操作复杂,很难适用于临床。TGF- $\beta 2$  的单克隆抗体引起了人们的关注。目前应用较多的是英国剑桥抗体技术公司开发的 CAT-152 (Ierde limumab)抗 TGF- $\beta 2$  重组人源性单克隆抗体。Mead 等<sup>[7]</sup>在动物青光眼手术的术中及术后瘢痕形成最活跃的时期给予结膜下注射 CAT-152,发现其能够减少术后早期结膜下的纤维增生,使滤过泡形态隆起、弥散,比对照组保持时间延长 5~7d,提高手术成功率,并且对角膜进行染色,发现其角膜染色时间比 5-FU 明显缩短,各组术后 7d 内,滤过泡的鼻侧均有小片无血管区,5-FU 组的无血管区持续时间延长。2001 年 Siriwardena 等<sup>[8]</sup>进行了一期临床观察试验,首次将 CAT-152 应用于临床试验,通过对 24 例青光眼患者行小梁切除术,并将 100g/L CAT-152 及安慰剂在手术开始前和术后第 1,7d 分别注射于观察组和对照组患者结膜下,进行了为期 12mo 的观察,发现观察组滤过泡形态弥散,滤过区无囊性变及血管化,眼压下降程度更高,在术后 3,6mo 最为显著,观察组和对照组术后并发症的发生率无明显差异,且未观察到与 CAT-152 相关的不良反应。2001 年 Broadway 等进行了二期临床研究再一次验证了其安全、耐受、有效的特点。另有机对 CAT-152 进行了 III 期临床试验,对不同类型的青光眼在滤过术后应用 CAT-152 的效果进行了比较,术后进行 12mo 的观察,结果却发现 CAT-152 组与安慰剂组无显著差异,且安全性也与安慰剂组类似,其中色素性青光眼患者应用 CAT-152 的效果较其他类型青光眼的效果好<sup>[9]</sup>。接着他们又对影响 CAT-152 应用于滤过术后效果的因素进行了探讨,认为 CAT-152 应用于小梁切除术后的成功与色素性青光眼、较高的 C/D 比、角膜牵引缝合有关,而失败则与黑色人种及缝线松解有关<sup>[10]</sup>。CAT-152 的临床应用效果仍值得进一步的研究,目前多家研究机构正在欧洲和南美洲地区进行多中心的 CAT-152 III 期临床试验,其有望成为作用缓和、更接近生理状态的、安全有效的、调节伤口愈合反应的新型抗纤维化生物学制剂。

**2.1.2 干扰素** 干扰素(interferon, INF)作为一种生物制剂,有光谱的抗纤维化作用,对伤口多种因子具有抑制

作用,并且无毒或低毒。对兔眼小梁切除术后选择滤过泡出结膜下注射干扰素 10 万 U,发现实验组未形成瘢痕,并且滤过功能及滤过泡均好,与对照组差异显著,其机制可能与抑制成纤维细胞的趋化及增殖,以及抑制胶原的产生有关。Latina 等研究了  $\gamma$ -INF 对成纤维细胞的影响,认为其减少成纤维细胞的胶原和纤维及纤维结合蛋白的合成,并且造成细胞微丝结构的改变从而影响了成纤维细胞的收缩和迁徙。然而成纤维细胞的增殖和活力在不同浓度的  $\gamma$ -INF 作用下均未受到影响。Nguyen 等从分子生物学水平研究其作用机制,认为其选择性地抑制胶原的合成而对细胞的增殖和活力无影响。但研究发现 INF $\alpha$ -2b 体外能抑制人眼 Tenon 囊的成纤维细胞增殖,并且国内外学者将 INF $\alpha$ -2b 联合针拨术用于人眼滤过术后早期滤过泡瘢痕化的处理取得了显著地成效<sup>[11]</sup>,同时另有研究显示将 INF $\alpha$ -2b 应用复杂性青光眼及新生血管性青光眼滤过术后瘢痕化引起的高眼压发现 INF $\alpha$ -2b 对于抑制滤过道的瘢痕形成,维持及建立功能性滤过泡有一定的辅助治疗作用。

**2.2 基质金属蛋白酶抑制剂** 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase inhibitor, MMPi)广泛存在人体内,是一大类锌离子依赖性内肽酶类,在创伤愈合、发育、妊娠、新生血管形成、凋亡、肿瘤转移及多种纤维化疾病等多种生理过程中发挥重要作用。它参与调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中多种成分的合成与降解,参与基底膜重塑、细胞增殖迁移、瘢痕收缩、新生血管形成显微组织再降解等过程。

基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)是组织中 MMPs 最重要的内源性特异性抑制因子,可抑制 MMPs 过度表达对正常组织的破坏,对正常组织细胞具有保护作用;此外有研究表明 MMPs 在生理性和病理性新生血管形成进程中具有调控作用,TIMPs 通过抑制 MMPs 起着抗新生血管产生的作用<sup>[12]</sup>。鉴于 TIMPs 的作用及同时考虑成纤维细胞能分泌多种 MMPs,与 ECM 相互作用促进纤维化瘢痕,人们开始研究 TIMPs 作为滤过术后抗瘢痕形成药物。基质金属蛋白酶抑制剂 GM6001 又名 Galardin 或 Ilomastat,被认为是目前人工合成的 TIMPs 中抑制作用最强的一种,它具有抗细胞增殖的作用。许多研究均显示了 GM6001 具有抑制兔青光眼滤过术后滤过道中成纤维细胞增生,减少瘢痕形成的作用,可延长功能性滤过泡存在的时间<sup>[13]</sup>。Daniels 等<sup>[14]</sup>的研究表明,广谱的 MMPs 抑制剂在体外环境中对成纤维细胞迁移及其介导的 ECM 收缩和胶原合成均具有显著的抑制作用。因此 GM6001 因其毒性小,便于吸收等特点将极有可能成为新一代滤过术后抗瘢痕形成的生物学制剂。

**2.3 反义寡核苷酸与核酶** 反义寡核苷酸是一种合成的 DNA/RNA 短链,与细胞内编码特异性蛋白的 mRNA 互补,通过与 mRNA 结合干扰转录至翻译的各个环节,从而抑制蛋白合成。核酶是具有酶活性的可在预选位点剪切 RNA 的反义 RNA,通过剪切某种蛋白的 mRNA,核酶可抑制此种蛋白的合成,作用迅速而稳定<sup>[15]</sup>。反义寡核苷酸及核酶的使用均在 mRNA 的水平上发挥作用。鉴于 TGF- $\beta$  在青光眼滤过术瘢痕形成中起着关键的作用,从分子生物学的理论出发,采用针对 TGF- $\beta$  的反义寡核苷酸、核酶的研究取得了重大进展。

Cordeiro 等通过建立鼠和兔滤过手术的动物模型,继体外细胞后在动物模型中证明反义寡核苷酸可与 TGF- $\beta_2$  的 mRNA 结合,从而抑制转录干扰蛋白质合成,术中单次使用该第 2 代反义核苷酸具有较持久的术后抗瘢痕化作用及较显著的安全性。同时利用脂质体介导,将 CTGF ASODN 转染至兔抗青光眼滤过手术后滤过泡瘢痕组织成纤维细胞中发现,CTGF 反义寡核苷酸能特异性抑制 CTGF 基因表达,从而抑制成纤维细胞的增生,减少胶原蛋白生成<sup>[16]</sup>。另有研究表明,I 型及 II 型前胶原酶在体外可有效地作用于成纤维细胞 RNA,抑制相关的基因表达,从而抑制成纤维细胞合成的胶原的数量,抑制病理性瘢痕的形成<sup>[17]</sup>。

核酶与反义寡核苷酸相比,由于在胞内形成酶/底物复合物来抵抗内源性核酸内切酶的作用而相对稳定,并且具有可以重复发挥作用的非浓度、时间依赖性,是今后新型抗瘢痕化生物疗法的候选物质。反义核苷酸和核酶都尚未作为瘢痕反应的调节物应用于临床,却是今后新型抗瘢痕化生物疗法的候选物质。

**2.4 基因调控** 基因治疗是一种试图从基因水平调控细胞中缺陷基因的表达,或用正常基因校正、置换致病基因的一种治疗方法。大致可分为基因置换,基因修复,基因失活等。随着分子生物学的发展,近年来基因治疗已介入眼组织增殖与愈合调节。p21 (WAF-1/cip-1) 是肿瘤抑制蛋白 p53 的下位效应蛋白,它与细胞周期素依赖的蛋白激酶相结合,使细胞周期停止在 G1~S 间期,抑制细胞增殖。Perkins 等<sup>[18]</sup>在青光眼滤过性手术中用腺病毒载体将人类 P21 基因导入结膜瓣及巩膜瓣下,明显减少了滤过道瘢痕形成,促进了功能性滤过泡的形成,且在动物体上未观察到类似于丝裂霉素所出现的副作用。近年来发现将腺病毒介导的抑癌基因 P27 导入行滤过术后的兔眼的结膜下发现其抑制了成纤维细胞的增殖<sup>[19]</sup>。且亦有文献报道将自杀基因前药系统用于眼部增殖性疾病并取得了初步效果,王继兵等<sup>[20]</sup>通过逆转录病毒载体将单纯疱疹病毒胸腺激酶(HSV2tk)基因系统转染人眼球筋膜囊成纤维细胞内,通过前药更昔洛韦(GCV)作用后只对增殖细胞产生作用,使细胞产生坏死及凋亡,靶向性地抑制了成纤维细胞的增殖,具有潜在临床应用价值。Apoptin(细胞凋亡素)基因是一种从鸡血病毒中分离出的促凋亡基因,王静等用脂质体将 Apoptin 基因导入体外培养的人眼 Tenon 囊成纤维细胞,发现成纤维细胞的生长明显受抑制( $P<0.05$ )。细胞周期分析可见凋亡峰,凋亡率 35%,且细胞中 Apoptin 基因阳性表达。与此同时,采用 RNA 干扰技术进行基因治疗在青光眼瘢痕的研究中也已起步,通过采用化学合成的靶向 IKK- $\beta$  的 siRNA 转染体外培养的人眼 Tenon 囊成纤维细胞,结果经转染了靶向 IKK- $\beta$  的 siRNA,且成纤维细胞 IKK- $\beta$  的 mRNA 和蛋白表达水平均受到抑制,抑制了成纤维细胞的增殖。

基因治疗作为一种新的临床治疗手段,基因导入载体是必须具备的要素。目前常用的是短期表达的病毒载体和非病毒载体。由于病毒载体具有较高的转染率,国内外大量文献报道青光眼基因治疗实验中,大部分是以腺病毒作载体<sup>[21-23]</sup>,但病毒类载体存在免疫原性,导入后诱导炎症反应及引起细胞毒性免疫反应,从而导致基因组污染和细胞死亡<sup>[24]</sup>。大鼠在体外实验证实腺病毒在小梁内皮细胞高表达引起炎症成剂量依赖性<sup>[25]</sup>。非病毒载体又需

要应用转染试剂(如脂质体,阳离子多聚物,多肽基因释放系统等),不但费用较高,同时转染试剂对动物本身就有可能存在副作用,如脂质体可引起机体免疫反应。因此寻找一种安全有效,高转染率的载体成了基因治疗的核心。研究发现 pcDNA3.0 裸质粒作为非病毒性载体,无免疫原性、细胞毒性等副作用,应用时不需另加转染试剂,直接行结膜下注射,给药途径简单,适用于对青光眼滤过术后动物模型行基因治疗。虽然目前抗青光眼术后瘢痕化的基因治疗还处于基础实验阶段,距临床应用还有一段长路要走,但其靶向性强,高效及低毒的特性为青光眼抗瘢痕化的治疗带来了希望。

**2.5 血管内皮生长因子抑制剂** 创伤愈合的增殖期,成纤维细胞增殖、血管内皮细胞移行、增殖、新生血管形成,在这一过程中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)起着重要作用,并且不同的亚型作用各不相同<sup>[26]</sup>。

VEGF 作为目前最强的新生血管因子,与新生血管及纤维化疾病关系密切。最近一项研究表明:在伤口愈合过程中,VEGF 可通过增加新生血管化和胶原的沉积而引起皮肤瘢痕形成,VEGF 的抑制可以明显减少新生血管及胶原纤维<sup>[27]</sup>。并且 VEGF 在青光眼术后滤过泡瘢痕形成中的作用已被大量实验所证实。通过观察 19 例原发性开角型青光眼患者滤过术中房水及结膜囊组织中 VEGF 的水平,发现一年后 VEGF 水平在滤过手术失败眼结膜组织及房水中明显增高,并且发现 VEGF 水平与患者最终眼压水平相关<sup>[28]</sup>。

Bevacizumab(商品名:Avastin)是第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段,最早用于直肠癌的治疗,现在用于治疗年龄相关性黄斑变性的新生血管与视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿,对新生血管性青光眼的治疗也取得了良好临床效果<sup>[29]</sup>。Choi 等<sup>[30]</sup>报道了 6 例曾行青光眼小梁切除术、选择性激光小梁切术、内眼手术后 IOP 不能控制者行标准小梁切除术,术中应用 MMC,手术结束时球结膜下注射 avastin 1.25mg,随访 6mo,所有患者功能滤过泡存在,不用药物 IOP 正常。2010 年 How 等<sup>[31]</sup>报道 avastin 和 5-FU 联合应用的抗滤过泡纤维化作用较单独用药更显著,应用 avastin 可明显减轻滤过泡血管化。冯艳梅<sup>[32]</sup>回顾性分析 8 例 8 眼滤过泡下注射 avastin 1.0mg 治疗滤过泡血管化的病例,注射后随访 2~6mo,疗效显著,说明在挽救失败滤过泡上,bevacizumab 也是一种有效的药物,但对于眼部疾病的预后及创伤修复作用尚待更进一步研究。

### 3 小结

青光眼滤过术后的过度瘢痕化是目前影响手术成功率的最主要因素,是眼科界面临的一大难题。目前临床上使用最多的是 MMC 与 5-FU,其毒副作用受高度重视,而新的生物学制剂不断涌现,如抗 TGF- $\beta$  单克隆抗体、抗 VEGF 已用于临床,显示了良好的应用前景。尽管其他类型的生物学制剂目前多处于实验阶段,近期尚难于临床,但毕竟代表了未来抗瘢痕化治疗的发展方向,随着分子生物学以及基因组织工程学的发展及各学科之间的相互渗透,生物调控必将会以其靶向性强,毒副作用小及可控性强等优点在青光眼术后瘢痕化治疗中取得长足进展。

参考文献

1 Georgoulas S, Dahlmann-Noor A, Brocchini S, et al. Modulation of wound healing during and after glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2008; 173:237-254

2 Labbé A, Khammari C, Baudouin C. Wound healing modulation in glaucoma surgery. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(6):631-646

3 Shepard AR, Millar JC, Pang IH, et al. Adenoviral gene transfer of active human transforming growth factor- $\beta$ 2 elevates intraocular pressure and reduces outflow facility in rodent eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(4):2067-2076

4 Freedman J. TGF- $\beta$ (2) antibody in trabeculectomy. *Ophthalmology* 2009;116(1):166

5 Esson DW, Neelakantan A, Iyer SA, et al. Expression of connective tissue growth factor after glaucoma filtration surgery in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(2):485-491

6 Gomes dos Santos AL, Bochet A, Doyle A, et al. Sustained release of nanosized complexes of polyethylenimine and anti-TGF- $\beta$ 2 oligonucleotide improves the outcome of glaucoma surgery. *J Control Release* 2006;112(3):369-381

7 Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF, et al. Evaluation of anti-TGF- $\beta$ 2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3394-3401

8 Siriwardena D, Khaw PT, King AJ, et al. Human antitransforming growth factor  $\beta$ (2) monoclonal antibody - a new modulator of wound healing in trabeculectomy: a randomized placebo controlled clinical study. *Ophthalmology* 2002;109(3):427-431

9 CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group, Khaw P, Grehn F, et al. A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor  $\beta$ (2) monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first time trabeculectomy. *Ophthalmology* 2007;114(10):1822-1830

10 CAT-152 Trabeculectomy Study Group, Grehn F, Hollo G, et al. Factors affecting the outcome of trabeculectomy: an analysis based on combined data from two phase III studies of an antibody to transforming growth factor  $\beta$ 2, CAT-152. *Ophthalmology* 2007;114(10):1831-1838

11 Wang WH, Zhang JL, Huang Y, et al. Clinical study on interferon treatment of early scarring in filtering bleb. *Eye Science* 2011;26(4):197-200

12 Chantrain CF, Henriot P, Jodel S, et al. Mechanisms of pericyte recruitment in tumour angiogenesis: A new role for metalloproteinases. *Euro J Cancer* 2006;42(3):310-318

13 Wong T, Mead AL, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1097-1103

14 Daniels JT, Cambrey AD, Ocleston NL, et al. Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblast-mediated matrix contraction and collagen production *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(3):1104-1110

15 Robinson PM, Blalock TD, Yuan R, et al. Hammerhead ribozyme-mediated knockdown of mRNA for fibrotic growth factors: transforming growth factor- $\beta$ 1 and connective tissue growth factor. *Methods Mol Biol* 2012;820:117-132

16 Garrett Q, Khaw PT, Blalock TD, et al. Involvement of CTGF in TGF-

$\beta$ 2 stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(4):1109-1116

17 Schmitt WD, Siegert A, Lach SS, et al. Ribozyme to TGF- $\beta$ 1 mRNA abrogates immunosuppressive effects of human colorectal adenocarcinoma HRT-18 cells *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol* 2009;35(4):901-908

18 Perkins TW, Faha B, Ni M, et al. Adenovirus-mediated gene therapy using human P21WAF-1/Cip-1 wound healing in a rabbit model of glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2002;20(7):941-949

19 Yang JG, Sun NX, Cui LJ, et al. Adenovirus-mediated delivery of p27 (KIP1) to prevent wound healing after experimental glaucoma filtration surgery. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30(4):413-423

20 王继兵,葛坚,刘炳乾,等.单纯疱疹病毒胸腺激酶基因系统抑制体外培养的人眼球筋膜囊成纤维细胞增殖的研究. *中华眼科杂志* 2006;42(3):212-217

21 Grosheva I, Vittitow JL, Goichberg P, et al. Caldesmon effects on the actin cytoskeleton and cell adhesion in cultured HTM-cells. *Exp Eye Res* 2006;82(6):945-958

22 Borrás T, Xue W, Choi VW, et al. Mechanisms of AAV transduction in glaucoma-associated human trabecular meshwork cells. *J Gene Med* 2006;8(5):589-602

23 Atencio IA, Chen Z, Nguyen QH, et al. p21WAF-1/Cip-1 gene therapy as adjunct to glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Mol Ther* 2004;6(6):624-628

24 Gojo S, Yamamoto S, Patience C, et al. Gene therapy - its potential in surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84(5):297-301

25 Hudde T, Apitz J, Bordes-Alonso R, et al. Gene transfer to trabecular meshwork endothelium via direct injection into the Schlemm canal *in vivo* to in vivo study. *Curr Eye Res* 2005;30(12):1051-1059

26 Van Bergen T, Vandewalle E, Van de Veire S, et al. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Exp Eye Res* 2011;93(5):689-699

27 Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyshyn TM, et al. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2008;88(6):579-590

28 Lopilly Park HY, Kim JH, Ahn MD, et al. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 2012;130(6):685-689

29 Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv Ophthalmol* 2009; 54(3):372-400

30 Choi JY, Choi J, Kim YD. Subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy in eyes with refractory glaucoma: a case series. *Korean J Ophthalmol* 2010;24(1):47-52

31 How A, Chua JL, Charlton A, et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):928-932

32 冯艳梅. 滤过泡下注射 bevacizumab 治疗滤过泡血管化. *国际眼科杂志* 2010;10(3):556-557