

# FTY720 抑制 S1P 诱导的角膜新生血管的研究

钟帆<sup>1</sup>, 丁小珍<sup>1</sup>, 杨为中<sup>1</sup>, 高宗银<sup>1</sup>, 陆晓和<sup>2</sup>

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(No. B2011269);广州市医药卫生科技项目(No. 201102A213104)

作者单位:<sup>1</sup>(510180)中国广东省广州市,广州医科大学附属广州市第一人民医院眼科;<sup>2</sup>(510180)中国广东省广州市,南方医科大学珠江医院眼科

作者简介:钟帆,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:钟帆. zfdoc@163.com

收稿日期:2015-03-31 修回日期:2015-06-19

## Effect of FTY720 inhibiting corneal neovascularization induced by sphingosine 1-phosphate

Fan Zhong<sup>1</sup>, Xiao-Zhen Ding<sup>1</sup>, Wei-Zhong Yang<sup>1</sup>, Zong-Yin Gao<sup>1</sup>, Xiao-He Lu<sup>2</sup>

**Foundation items:** Research Fund of Guangdong Province Medical Science and Technology, China (No. B2011269); Projects of Guangzhou Medicine and Health Care Technology, China (No. 201102A213104)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Affiliated Guangzhou First Municipal People's Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Affiliated Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Fan Zhong. Department of Ophthalmology, the Affiliated Guangzhou First Municipal People's Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. zfdoc@163.com

Received:2015-03-31 Accepted:2015-06-19

## Abstract

• **AIM:** To explore the inhibiting effect of FTY720 on corneal neovascularization (CNV) of rat.

• **METHODS:** MTT assay and cells scratch were adopted to observe hyperplasia of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and cell migration induced by sphingosine-1-phosphate (S1P) after using FTY720 of different concentration. The effect of FTY720 on CNV induced by S1P in a rat corneal micropocket model was detected. 30SD rats were randomly divided into group A, group B and group C with 10 rats per group. S1P and 0 $\mu$ g, 5 $\mu$ g, and 20 $\mu$ g FTY720 controlled-released particles were implanted into the corneal stroma. The growth of CNV and having pathological examination on 12d after the operation was observed. Findings was analyzed by one-way ANOVA.

• **RESULTS:** 10, 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, and 10<sup>4</sup> nmol/L FTY720 and HUVECs co-incubate 72h could inhibit cell proliferation ( $P < 0.01$ ), 24h after the function of 10, 100nmol/L FTY720, it could inhibit S1P-induced cell migration and the ability of restricting cell proliferation and cell migration was enhanced with increasing concentration of FTY720. On 12d, after rat corneal micropocket controlled-release particles was implanted into groups A, B, C, the CNV area were respectively 10.05 $\pm$ 1.19, 6.59 $\pm$ 0.95, 2.70 $\pm$ 0.68mm<sup>2</sup> ( $F = 145.155$ ,  $P < 0.01$ ), group A and group B was statistically different and this was the same case between group B and group C ( $P < 0.01$ ).

• **CONCLUSION:** FTY720 can inhibit S1P-induced corneal neovascularization.

• **KEYWORDS:** corneal neovascularization; fingolimod; sphingosine 1-phosphate; human umbilical vein endothelial cells

**Citation:** Zhong F, Ding XZ, Yang WZ, et al. Effect of FTY720 inhibiting corneal neovascularization induced by sphingosine 1-phosphate. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(7):1134-1138

## 摘要

**目的:**探讨芬戈莫德(fingolimod, FTY720)对大鼠角膜新生血管(CNV)的抑制作用。

**方法:**分别采用MTT法和划痕法观察不同浓度FTY720对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增生和S1P诱导下的细胞迁移的影响。应用大鼠角膜微囊袋模型,检测FTY720对S1P诱导的CNV的作用。将30只SD大鼠按随机数字表法分成A、B和C组,每组10只,在各组角膜基质层内植入S1P的同时依次植入0, 5, 20 $\mu$ g FTY720缓释颗粒。术后对CNV生长情况观察,并在12d行组织病理学检查。实验结果采用单因素方差分析。

**结果:**10, 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup> nmol/L FTY720与HUVECs共孵育72h可抑制细胞增生( $P < 0.01$ ), 10, 100nmol/L FTY720作用24h后,可抑制由S1P诱导的细胞迁移,随FTY720浓度增加其抑制细胞增生和迁移的作用均增强,A、B、C组大鼠角膜微囊袋缓释微粒体植入后12d, CNV面积分别为10.05 $\pm$ 1.19, 6.59 $\pm$ 0.95, 2.70 $\pm$ 0.68mm<sup>2</sup> ( $F = 145.155$ ,  $P < 0.01$ ), A与B组、B与C组间均有统计学差异( $P < 0.01$ )。

**结论:**FTY720能抑制S1P诱导的角膜新生血管生成。

**关键词:**角膜新生血管化;芬戈莫德;1-磷酸鞘氨醇;人脐静脉内皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.7.04

**引用:**钟帆,丁小珍,杨为中,等.FTY720抑制S1P诱导的角膜新生血管的研究.国际眼科杂志2015;15(7):1134-1138

## 0 引言

正常角膜透明无血管、多种理化或微生物因素都可能诱发角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV)。CNV 可导致组织瘢痕化和持续炎症,造成角膜混浊和视力损害,也可破坏角膜的“免疫赦免”,导致角膜移植术后排斥反应。促血管因子和抑血管因子平衡的打破,可启动血管生成的细胞信号,导致病理性 CNV。1-磷酸鞘氨醇 (Sphingosine-1-phosphate, S1P) 是近年来发现的具有促血管生成的鞘磷脂代谢中间产物,它通过结合细胞表面受体 (S1P receptor, S1PR) 发挥广泛的生物学效应<sup>[1]</sup>, FTY720 是首个可经口服给药的用于治疗多发性硬化症的新型免疫抑制剂<sup>[2]</sup>,它的代谢物磷酸-FTY720 (phosphate FTY720, FTY-P) 具有类似于 S1P 的分子结构,可竞争性结合 S1PR,抑制 S1P 所起的生理性效应。本研究利用人脐静脉内皮细胞 (human umbilical cord vein endothelial cells, HUVECs) 和大鼠角膜新生血管模型进行研究,探讨 FTY720 对 CNV 的抑制作用及其机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 实验动物:SPF 级 SD 大鼠,健康,雄性,体重 (150±10) g,购自广东省医学实验动物中心。主要试剂和仪器:人脐静脉内皮细胞株 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 购自美国标准生物品收藏中心 (ATCC);高糖-DMEM 培养基和胎牛血清 (美国 Gibco 公司);四甲基偶氮唑蓝 (MTT) (上海生工公司);硫糖铝、PolyHEMA [poly (2-hydroxyethyl methacrylate)]、1-磷酸鞘氨醇 (Sphingosine-1-phosphate, S1P) (美国 Sigma 公司);FTY720 (瑞士 Novartis 公司);手术显微镜 (德国 Zeiss 公司);裂隙灯显微镜 (日本 TOPCON 公司);眼科手术显微器械 (苏州六六公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞增殖实验** 人 HUVECs 细胞用含质量分数 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基在 5% 体积分数 CO<sub>2</sub>、37℃、饱和湿度的培养箱中培养,取对数生长期 HUVECs,每孔 5×10<sup>3</sup> 个细胞接种于 96 孔板中,继续孵育至细胞单层铺满孔底,12h 后去掉培养液,每孔加入不同浓度 FTY720 (1, 10, 100nmol/L, 1, 10μmol/L),终体积为 200μL。同时设空白调零组 (不接种细胞) 和对照组 (只含等量溶剂)。每浓度设 5 个复孔,并设对照组。继续培养 72h,倒置显微镜下观察,每孔加入 5mg/mL MTT 溶液 20μL,孵育 4h 后加入 150μL 二甲基亚砜,待结晶物充分溶解后在酶联免疫检测仪 490nm 处测量各孔的吸光值 (OD 值)。计算细胞生长抑制率。抑制率 (%) = (1 - 实验组 OD 平均值 / 对照组 OD 平均值) × 100%。

**1.2.2 细胞迁移实验** 将贴壁生长的适当数量细胞接种于 6 孔板内,常规细胞培养至单层铺满皿底,使用 200μL 灭菌枪头在 6 孔板底部单层细胞中央做一划痕,宽度约 1mm, PBS 洗 3 次,去除游离细胞。之后实验分成 4 组,均加入含无血清 DMEM 和 S1P (500nmol/L) 1mL,同时分别加入不同浓度的 FTY720 (0, 10, 100nmol/L),对照组只有无血清 DMEM,每组设 5 个复孔。倒置显微镜下观察,应用 Image J 软件,24h 后测量划痕愈合情况,取样、拍照。每孔取 5 处划带宽度值,取平均值。实验重复 3 次,细胞迁移能力用迁移率表示,细胞迁移率 = (原划痕宽度 - 现划痕宽度) / 原划痕宽度 × 100%。

**1.2.3 制备缓释微颗粒** 无菌条件下,将 12% 透明质酸

表 1 FTY720 对 HUVECs 增生活性的影响  $\bar{x} \pm s$

组别	FTY720 浓度 (nmol/L)	OD 值	细胞抑制率 (%)
对照组	0	0.75±0.04	-
观察组	1	0.73±0.05	2.7
	10	0.54±0.05 <sup>b</sup>	28.0
	10 <sup>2</sup>	0.29±0.04 <sup>b</sup>	61.3
	10 <sup>3</sup>	0.16±0.04 <sup>b</sup>	78.7
	10 <sup>4</sup>	0.13±0.02 <sup>b</sup>	82.7

<sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组。

聚合物 (PolyHEMA) 乙醇溶液与含有硫糖铝粉末的生理盐水等体积充分混匀震荡,将其放入筛网中,用筛网控制缓释微颗粒体积制成直径约 2mm 的空白缓释微颗粒,并在此颗粒中加入纯化的 500nmol/L 共 5μL 的 S1P 和不同剂量 (5, 20μg) 的 FTY720, -20℃ 储存备用<sup>[3-5]</sup>。

**1.2.4 新生血管模型的建立及干预** 每只实验大鼠均以左眼为实验眼,按照随机数字表法,分成对照组 A 组、B 组和 C 组,每组 10 眼。大鼠用 10% 水合氯醛 (0.3mL/100g) 腹腔注射麻醉,局部滴用地卡因表面麻醉。无菌条件下,在角膜中央区用显微剪做一个局部宽约 1.5mm 的板层切口,在切口下方用显微镊钝性分离,并延伸至距下方角膜缘 1~1.2mm 处,形成一个角膜基质内微囊袋。将含 S1P 和不同剂量的 FTY720 颗粒植入各组鼠眼的微囊袋末端 (对照组 A 组: S1P; B 组: S1P+5μg FTY720; C 组: S1P+20μg FTY720)。术毕,涂氧氟沙星眼膏以预防感染和减少物理刺激。另取 10 只大鼠进行预实验,左眼角膜囊袋内植入空白缓释微颗粒,以除外手术本身刺激对新生血管的影响,连续观察 2wk<sup>[6]</sup>。以上手术均由同一位医生操作。常规喂养。

**1.2.5 术后观察及角膜新生血管测定** 每日裂隙灯显微镜检查并记录角膜新生血管生长情况,利用公式计算 CNV 面积 (A),  $A = 3.1416 \times C \times [R^2 - (R-L)^2] / 12$  来计算,其中 C 为 CNV 累积角膜的圆周钟点数, L 为 CNV 从角膜缘深入角膜的长度,以连续弯曲度最小、朝向缓释颗粒生长的最长血管为准, R 是大鼠角膜半径为 3.5mm。

**1.2.6 组织病理学观察** 于术后 12d 过量麻醉处死各实验动物,摘除眼球,10% 中性甲醛固定眼球,行组织病理学观察。石蜡包埋标本, 3μm 切片, HE 常规染色, 光镜下观察。

统计学分析:所有检测值均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 15.0 统计软件对细胞生长 OD 值、迁移率、进行单因素方差分析,不同时间点各组角膜新生血管生长情况比较用两因素重复测量方差分析,组间的两两比较采用 LSD-t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 细胞增殖实验** MTT 检测结果显示 (表 1): 不同浓度 FTY720 作用于 HUVECs 细胞 72h 后,与未添加 FTY720 的对照组相比,除低浓度 (1nmol/L) 的 FTY720 对 HUVECs 无明显抑制作用外 (P=0.271),其余浓度 (10, 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup> nmol/L) 对 HUVECs 均有抑制作用 (P<0.01)。观察组内不同浓度 FTY720 对 HUVECs 细胞的抑制作用不同 (P<0.01),两两比较,除 10<sup>3</sup> nmol/L 和 10<sup>4</sup> nmol/L 之间的 OD 值没有统计学差异之外 (P=0.416),

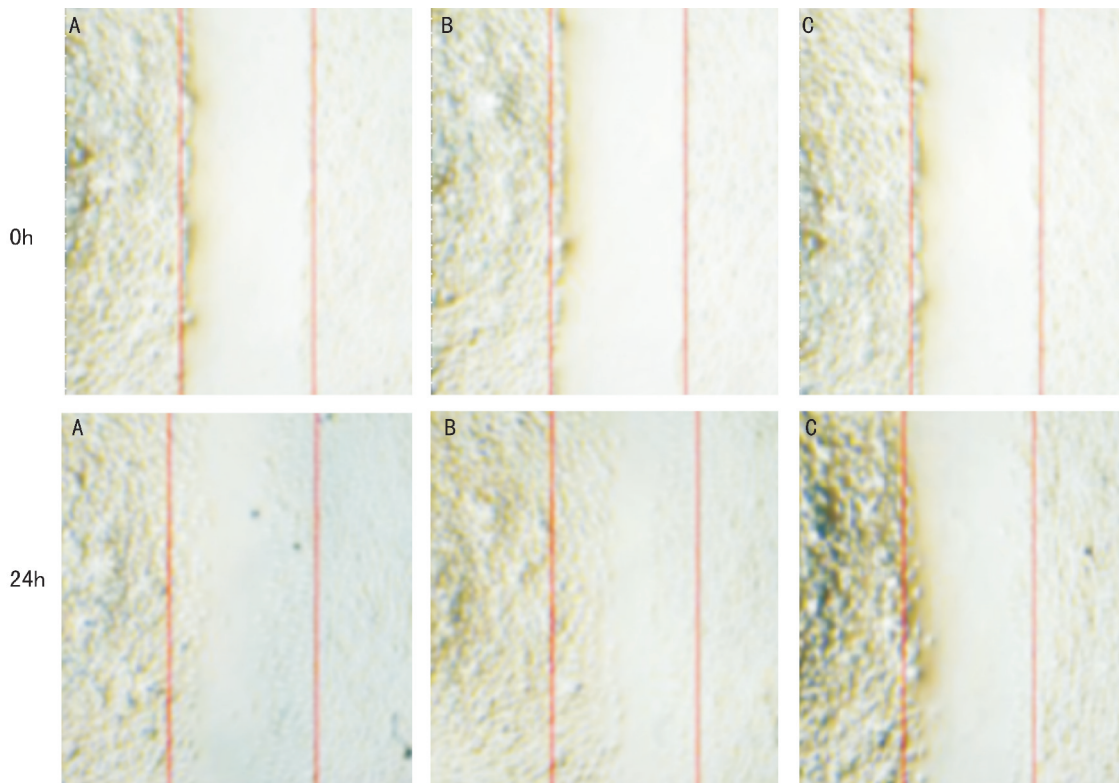


图1 FTY720抑制S1P诱导的HUVECs迁移( $\times 100$ 倍) A:空白对照组;B:S1P组;C:100nmol/LFTY720+S1P组。

其余剂量组之间的OD值均有统计学差异( $F=217.785, P<0.01$ ),并随药物浓度增加,OD值降低,抑制作用增强,呈现出剂量依赖关系。

**2.2 细胞迁移实验** 从图1结果可见,24h后,S1P组(500nmol/L)照片中显示大量的迁移细胞,而给予不同剂量的FTY720,迁移细胞明显减少,特别是FTY720(100nmol/L)组的照片中只有少许的迁移细胞。统计细胞迁移率的结果进一步证实了S1P诱导的细胞迁移(图2),而FTY720呈剂量依赖性抑制S1P诱导的细胞迁移。

**2.3 CNV生长情况** 对照组A组术后3d角膜缘血管充盈扩张,6d新生血管明显束状扩张延伸,顶端接近微粒体下端,9d新生血管继续扩张延伸,顶端超过微粒体下端,12d新生血管互相吻合成袢状,管径粗大充盈明显,顶端已越过近半个微粒体(图3A),B组和C组新生血管的生长规律与对照组基本相同,但是角膜水肿更轻,新生血管面积更小(表2),对3组大鼠不同时间点新生血管面积采用重复测量方差分析,采用Mauchly球形检验,不拒绝球形假设( $W=0.711, P=0.19$ )。分析发现,3组大鼠新生血管面积在时间、分组及时间和分组因素的交互作用上均有统计学意义( $F_{时间}=460.294, F_{分组}=208.44, F_{交互}=5.863, P$ 均 $<0.01$ ),说明大鼠的新生血管面积有随时间变化的趋势,并且时间因素的作用随着组别不同而不同。采用单因素方差分析,对3组大鼠在手术后不同时间点的新生血管面积分别进行比较,发现除术后3d三组间差异无统计学意义( $F=1.435, P=0.256$ )之外,术后6,9,12d新生血管面积差异均有统计学意义( $F=97.719, 77.452, 145.155, P$ 均 $<0.01$ )。此外,植入空白缓释微粒体的大鼠术后观察12d,角膜均无新生血管生成,以此排除手术本身对角膜新生血管的影响。

**2.4 组织病理学检查** 术后12d,HE染色切片观察到(图4)A组角膜组织明显水肿增厚,B、C组角膜组织厚度基本

表2 各组不同时间点各组大鼠角膜新生血管生长面积的比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{mm}^2$ )

组别	术后3d	术后6d	术后9d	术后12d
A组	2.73 $\pm$ 0.55	7.42 $\pm$ 0.87	8.48 $\pm$ 1.16	10.05 $\pm$ 1.19
B组	2.36 $\pm$ 0.70	5.08 $\pm$ 1.00	6.29 $\pm$ 1.27	6.59 $\pm$ 0.95
C组	2.31 $\pm$ 0.54	2.35 $\pm$ 0.46	2.86 $\pm$ 0.39	2.70 $\pm$ 0.68
P	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

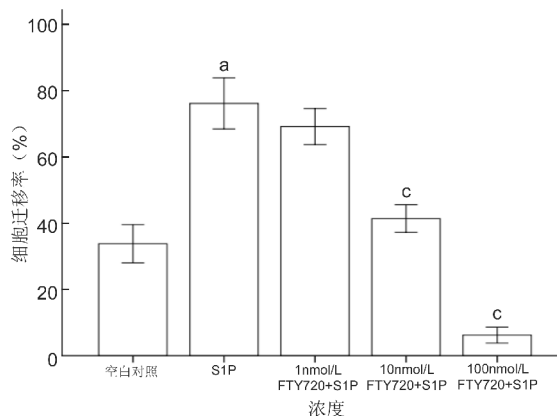


图2 不同浓度FTY720对S1P诱导下的细胞迁移率的影响 <sup>a</sup> $P<0.05$  vs 空白对照组; <sup>b</sup> $P<0.05$  vs S1P组。

正常,A组基质大量新生血管,伴大量炎性细胞浸润,B组两者均较少,C组最少。

### 3 讨论

S1P是一种质膜鞘磷脂代谢产物,由活化的血小板等细胞合成释放,S1P受体(Sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR,包括S1P1-5亚型)家族调控很多重要的生理过程,如细胞增殖分化、细胞骨架形成、迁移、血管发

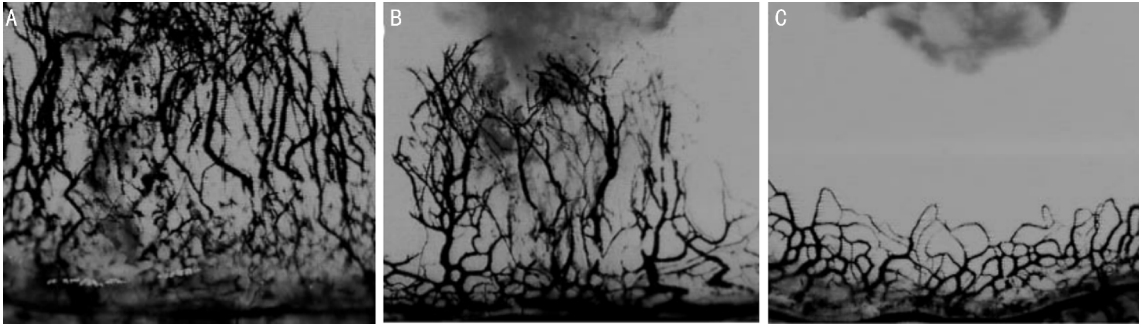


图3 裂隙灯显微镜下观察角膜微囊袋技术诱导下 CNV 第 12d 的生长情况 A:A 组 CNV 显著生长,面积最大,血管生出分支,部分吻合;B:B 组 CNV 数量少于对照组,分布相对稀疏;C:C 组 CNV 的数量和面积均很少,只局限在角膜缘附近生长。

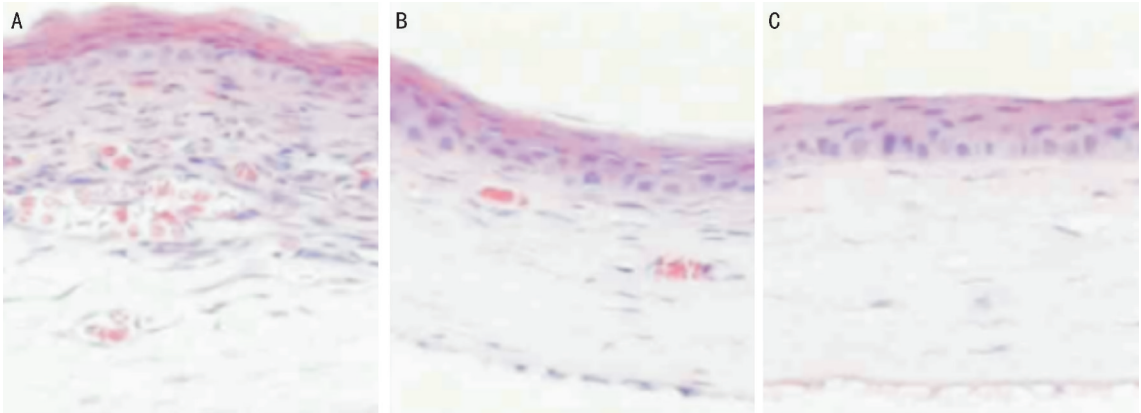


图4 大鼠角膜组织 HE 染色 A:A 组对照组角膜增厚,基质内大量密集的 CNV,管腔大小不均,周围伴有多量炎性细胞浸润;B:B 组角膜厚度基本正常,基质内少量 CNV,管径较小,管腔周围少量炎性细胞浸润;C:C 组基质内无明显 CNV 生长,各层组织结构正常。

生等<sup>[1]</sup>。本研究前期工作已发现 S1P 可以作用角膜缘附近内皮细胞上的 S1PR 来诱发角膜血管增生<sup>[7]</sup>。

FTY720 是一种新型免疫抑制剂,它是虫草培养液中提取的抗生素成分 ISP-1 经化学修饰后合成。FTY720 先在体内磷酸化,生成的 FTY-P 与 S1P 有高度同源性,通过模拟 S1P 可与 S1PR 竞争性结合。细胞表面的 S1PR 被 S1P 结合后,先被“内化”,而后可逆性回移到包膜表面以继续接受胞外信号<sup>[8]</sup>,而 FTY-P 可长期诱导 S1PR“内化”致所结合细胞“无能”,如可使淋巴细胞迁移“无能”,致使循环中的淋巴细胞滞留在淋巴结,减少进入靶组织和器官的机会,达到抑制多种器官移植的免疫排斥和自身免疫病的目的<sup>[9]</sup>,而且,其具有免疫抑制效能强于 FK506 和 CsA 且毒副作用又极少等优点<sup>[10]</sup>。另外,FTY720 可通过内化内皮细胞的 S1PR,抑制 VEGF 和 S1P 诱导的血管通透性增加和阻止小鼠继发性黑色素瘤引起的新生血管化,但该过程并非通过减少内皮细胞表面 VEGF 受体数量来实现<sup>[11]</sup>。FTY720 在低浓度时就可通过 S1PR1 来有效抑制由 VEGF-A 刺激的内皮细胞和平滑肌细胞协同出血管芽作用<sup>[12]</sup>。

CNV 形成是一个由多种细胞因子和多种细胞成分参与、动态、协调的复杂过程,但其起始的中心环节是血管内皮细胞的增生、迁移、分化及管腔形成,其中血管内皮细胞的增生和迁移是影响血管形成的关键步骤。为了进一步验证 FTY720 的生物学作用,本研究进行了血管内皮细胞

迁移和增生等体外实验。细胞增殖实验结果显示,FTY720 能明显抑制 HUVEC 细胞系的增生,并呈剂量依赖性。细胞划痕实验结果显示,S1P 可促进细胞划痕修复,而 FTY720 可抑制 S1P 诱发的细胞迁移作用,且呈剂量依赖性,10nmol/L 和 100nmol/L 组干预组的划痕修复能力明显弱于 S1P 对照组,且差异有统计学意义。因为 FTY720 是前药,需转化为 FTY-P 方可起效,我们认为,24h 足以让 FTY720 进行生物学转化并产生作用。

CNV 动物模型的建立有缝线法、碱烧伤法、热灼伤法等选择,这些方法简便、经济,与临床实际情况较为接近,但也存在干扰因素较多,血管生成过程中有多种炎性细胞和活性因子参与,不利于单一因素分析等缺点,在本研究中,我们选择重复性和稳定性好、非特异性反应小的大鼠角膜微囊袋法,可以排除炎症等间接刺激对 CNV 的影响,利于精确分析评价单一促血管或抑血管因子的效果。熟练恰当的显微手术操作并不会引发 CNV,本研究中,植入空白缓释微粒体的大鼠术后观察 12d,角膜均无 CNV 生成。以 S1P 直接刺激 CNV 形成,观察 FTY720 对因 S1P 诱发的 CNV 的抑制作用,结果显示,在 CNV 诱导的初期(3d)是否使用 FTY720 对 CNV 的生长没有出现明显的差别,随着时间的推移(6,9,12d),FTY720 干预组 CNV 的生长被明显抑制,不同剂量 FTY720(5 和 20 $\mu$ g)的抑制效果呈剂量依赖性。

目前应用于角膜抗炎症和抗新生血管标准治疗是局部使用糖皮质激素,但此药常可引发后囊下白内障<sup>[13]</sup>和继发青光眼<sup>[14]</sup>。近几年一些 VEGF 抑制剂类药物逐渐应用到临床研究中,并表现出较好的疗效。但也有研究发现,抗 VEGF 药在新生血管出现时期发挥作用,但对于新生血管生成后的增生阶段无效,而且存在价格昂贵和产生多种副作用等问题<sup>[15]</sup>。FTY720 不仅对角膜新生血管有较强的抑制作用,而且对角膜移植排斥反应也可强力抑制,此“一箭双雕”作用有望解决因血管化导致的高危角膜移植术后排斥反应。

综上所述,FTY720 可能通过 S1P 途径显著抑制 CNV 的生长,有望成为防治 CNV 的一种有效药物,为临床治疗 CNV 类疾病提供重要的理论依据和实验基础。选择何种符合临床实际的药物剂型将有待验证;另外,该药与 VEGF 抑制剂是否有协同作用,这些,都值得进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Roberts E, Guerrero M, Urbano M, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists: a patent review (2010-2012). *Expert Opin Ther Pat* 2013; 23(7):817-841
- 2 Baldi E, Guareschi A, Vitetta F, et al. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin* 2014;30(9):1849-1855
- 3 Polverini PJ, Bouck NP, Rastinejad F. Assay and purification of naturally occurring inhibitor of angiogenesis. *Methods Enzymol* 1991;198:440-450
- 4 Shan S, Lockhart AC, Saito WY, et al. The novel tubulin-binding drug BTO-956 inhibits R3230 AC mammary carcinoma growth and

- angiogenesis in Fischer 344 rats. *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2590-2596
- 5 Seo K, Choi J, Park M, et al. Angiogenesis effects of nerve growth factor(NGF) on rat corneas. *J Vet Sci* 2001;2(2):125-130
- 6 Kenyon BM, Voest EE, Chen CC, et al. A model of angiogenesis in the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(8):1625-1632
- 7 钟帆,丁小珍. 1-磷酸鞘氨醇对角膜血管新生的影响. *广州医药* 2014;45(3):6-8
- 8 Verzijl D, Peters SL, Alewijnse AE. Sphingosine-1-phosphate receptors: zooming in on ligand-induced intracellular trafficking and its functional implications. *Mol Cells* 2010;29(2):99-104
- 9 钟帆. FTY720 防治大鼠角膜移植排斥反应的实验研究. 南方医科大学硕士学位论文 2007
- 10 Brinkmann V, Wilt C, Kristofic C, et al. FTY720: dissection of membrane receptor-operated, stereospecific effects on cell migration from receptor-independent antiproliferative and apoptotic effects. *Transplant Proc* 2001;33(7/8):3078-3080
- 11 Kenneth L, Amanda L, Christian S. Antagonism of sphingosine-1-phosphate receptors by FTY720 inhibits angiogenesis and tumor vascularization. *Cancer Res* 2006; 66(1): 221-231
- 12 Schmid G, Guba M, Ischenko I, et al. The immunosuppressant FTY720 inhibits tumor angiogenesis via the sphingosine 1-phosphate receptor 1. *J Cell Biochem* 2007;101(1):259-270
- 13 邓宗勇,李平华. 糖皮质激素性白内障发病机制的研究进展. *医学综述* 2013;19(17):3155-3157
- 14 赵薇,李才锐,洪卫. 青少年糖皮质激素性青光 10 例临床分析. *国际眼科杂志* 2010;10(12):2389-2390
- 15 张研,陆晓和. 角膜新生血管治疗进展. *中国实用眼科杂志* 2008; 26(5):427-430