

# 重组人生长激素对兔角膜损伤早期修复的研究

张弛<sup>1</sup>, 赵刚平<sup>1</sup>, 王萍<sup>1</sup>, 程冬梅<sup>1</sup>, 谢莉<sup>2</sup>

引用:张弛,赵刚平,王萍,等. 重组人生长激素对兔角膜损伤早期修复的研究. 国际眼科杂志 2021;21(6):975-979

基金项目:广东省医学科研基金项目(No.A2020406);华夏转化医学青年基金项目(No.2017-D-001)

作者单位:<sup>1</sup>(528000)中国广东省佛山市,华夏眼科医院集团佛山华夏眼科医院;<sup>2</sup>(511300)中国广东省广州市增城区妇幼保健医院眼科

作者简介:张弛,博士,副主任医师,研究方向:近视防治与眼表疾病。

通讯作者:谢莉,学士,主治医师,研究方向:眼表疾病. shirleyxie2020@163.com

收稿日期:2020-08-10 修回日期:2021-04-27

## 摘要

目的:探讨重组人生长激素(rHGH)对兔角膜上皮损伤早期的修复作用。

方法:选取32只健康雄性新西兰兔制作双眼角膜上皮损伤模型,随机选取1眼滴无菌生理盐水作为对照组,另1眼滴20nmol/L重组人生长激素作为rHGH组,分别于造模前、造模后24、48、72h采用荧光素钠染色法观察角膜上皮愈合情况,采用Cochet-Bonnet角膜知觉测量仪测量检查中央角膜敏感度,同时收集各时间点泪液检测炎症因子的表达。

结果:造模后48h对照组和rHGH组角膜上皮愈合率分别为62.52%±6.73%和79.62%±10.62% ( $P<0.05$ ),造模后72h分别为90.56%±9.57%和98.43%±3.65% ( $P<0.05$ )。造模后48h,对照组和rHGH组中央角膜敏感度分别为3.22±0.42、4.22±0.26cm ( $P<0.05$ )。造模后各时间点两组泪液TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\alpha$ 表达均较造模前增加,且对照组均高于rHGH组。造模后24、48h,两组泪液MMP-9表达均较造模前增加,且造模后48h对照组高于rHGH组(均 $P<0.05$ )。造模后24、48h两组泪液IL-21表达均较造模前增加( $P<0.05$ )。造模后各时间点两组泪液IL-17 $\alpha$ 、Leptin表达与造模前相比及两组之间比较均无差异( $P>0.05$ )。

结论:重组人生长激素有利于兔角膜上皮损伤早期修复。

关键词:重组人生长激素;角膜上皮损伤;修复;炎症因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.07

## Effect of recombinant human growth hormone on corneal epithelial wound healing

Chi Zhang<sup>1</sup>, Gang-Ping Zhao<sup>1</sup>, Ping Wang<sup>1</sup>, Dong-Mei Cheng<sup>1</sup>, Li Xie<sup>2</sup>

Foundation items: Medical Science and Technology Research

Foundation of Guangdong Province (No. A2020406); Huaxia Translational Medicine Fund for Yong Scholars (No.2017-D-001)

<sup>1</sup>Huaxia Eye Hospital of Foshan, Huaxia Eye Hospital Group, Foshan 528000, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Zengcheng Women and Children's Health Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li Xie. Department of Ophthalmology, Zengcheng Women and Children's Health Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511300, Guangdong Province, China. shirleyxie2020@163.com

Received:2020-08-10 Accepted:2021-04-27

## Abstract

• AIM: To explore the effects of recombinant human growth hormone (rHGH) on early rehabilitation in rabbit corneal epithelial wound.

• METHODS: Thirty - two New Zealand rabbits were selected to establish the corneal epithelial defects models. One eye was treated with normal saline (NC group) and the other eye was treated with 20nmol/L rHGH (rHGH group) in a randomized double-blinded way. The corneal healing process was monitored by the corneal fluorescein staining scores at 0h, 24h, 48h, and 72h after the surgery. The central corneal sensitivity was detected by Cochet - Bonnet corneal esthesiometer and the concentrations of inflammatory mediators interleukin - 1 $\alpha$  (IL - 1 $\alpha$ ), interleukin-17 (IL-17), interleukin-21 (IL-21), Leptin, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in collected tears were measured by multiplex antibody microarray.

• RESULTS: The corneal epithelial healing rates of the NC group and rHGH group were (62.52±6.73)% and (79.62±10.62)% ( $P<0.05$ ), (90.56±9.57)% and (98.43±3.65)% ( $P<0.05$ ) at 48h and 72h postoperatively. The central corneal sensitivity of rHGH group (4.22±0.26) cm was better than that in NC group (3.22±0.42) cm at 48h after surgery ( $P<0.05$ ). The expressions of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$  increased in both groups at each time point after operation, and the expressions in NC group were higher than those in the rHGH group. Both groups had higher MMP - 9 concentrations in the tear fluid at 24 and 48h postoperation in comparison with the point before the operation. The MMP-9 expression in NC group was higher than that in the rHGH group at 48h postoperatively. The expressions of IL-21 in NC group were higher than those in the rHGH group at 24 and 48h postoperation in comparison with the point before the operation ( $P<0.05$ ). No significant differences in tearIL - 17 and Leptin were observed between groups before and after surgery ( $P>0.05$ ).

• CONCLUSION: Topical application of rHGH can

accelerate the early stage of rabbit corneal epithelial wound healing *in vivo*.

• KEYWORDS: recombinant human growth hormone; corneal epithelial wound; healing; inflammatory mediator

**Citation:** Zhang C, Zhao GP, Wang P, *et al*. Effect of recombinant human growth hormone on corneal epithelial wound healing. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):975-979

## 0 引言

角膜上皮损伤是世界范围内最常见的角膜疾病之一,角膜炎症、手术、外伤、肿瘤等均可造成角膜上皮损伤。角膜上皮损伤修复是一个复杂的过程,与角膜上皮细胞增殖移行、角膜神经再生及炎症反应都有关系<sup>[1]</sup>。局部药物使用是目前公认的治疗角膜上皮损伤最直接有效的手段,但目前临床使用的药物效果不尽如人意。重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rHGH)是一种人工合成的具有人生长激素功能的蛋白类药物,可有效促进人体其他组织器官的上皮细胞及外周神经纤维的恢复<sup>[2]</sup>。关于角膜上皮损伤修复的研究发现,rHGH对体外人角膜上皮细胞移行有积极作用,但其对活体角膜上皮损伤的修复有无效果尚不清楚。本研究拟采用rHGH作用于角膜上皮损伤兔模型,通过动物实验探讨rHGH对角膜上皮损伤早期修复的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 标准实验用清洁级健康雄性成年新西兰大白兔32只,体质量约3kg,均由广东省动物实验中心提供,按标准动物饲养条件饲养。本研究通过动物伦理委员会审查。

**1.1.2 主要试剂和仪器** 重组人生长激素(美国洛杉矶生物医学研究所),戊巴比妥钠(上海容创生物技术有限公司),速眠新(吉林省华牧动物保健品有限公司),盐酸奥布卡因(日本参天制药株式会社),兔炎症因子检测试剂盒(美国Ray Biotech)。手术显微镜(OPMI VARIO 700,德国蔡司),角膜环钻(直径8mm,苏州六六视觉医疗器械有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 兔角膜上皮损伤模型的建立** 32只兔适应性喂养1wk后,3%戊巴比妥钠(1mL/kg)+速眠新(0.3mL/kg)肌肉注射全身麻醉,滴用0.4%盐酸奥布卡因局部表面麻醉1次,将兔用手术巾包裹置于手术台上,用角膜环钻制成双眼角膜中央直径8mm的角膜上皮损伤模型。术后经荧光素钠染色,裂隙灯下观察,缺损呈圆形,仅去掉上皮,基质层完好未损伤,均符合后续实验标准。

**1.2.2 实验分组及干预** 造模成功后,每只兔子随机选取1眼为rHGH组,另1眼即为对照组。rHGH组滴浓度为20nmol/L的rHGH(生理盐水做溶剂),对照组滴生理盐水,每2h滴眼1次,每次20 $\mu$ L;夜间22:00~次日晨8:00涂妥布霉素眼膏。

**1.2.3 角膜上皮损伤愈合能力检测** 分别在造模后24、48、72h行双眼荧光素钠染色,并在裂隙灯下拍照记录角膜愈合情况。用Mage J软件测量染色面积,并计算角膜上皮愈合率,角膜上皮愈合率=(0h染色面积-观察时染色面积)/0h染色面积 $\times$ 100%。

**1.2.4 角膜上皮神经再生能力检测** 分别在造模后24、48、72h用角膜敏感度测量计(Cochet-Bonnet)检测中央角膜敏感度,评估角膜上皮神经再生能力。

**1.2.5 泪液炎症因子水平检测** 分别在造模后24、48、72h收集泪液,用兔炎症因子检测试剂盒检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\alpha$ 、IL-17 $\alpha$ 、IL-21、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和Leptin在泪液中的表达情况。

统计学分析:采用SPSS 17.0统计学软件分析数据。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间多个时间点比较采用重复测量数据的方差分析;若存在组间差异性,则采用配对样本 $t$ 检验比较两组之间的差异;若存在时间差异性,则采用LSD- $t$ 检验比较组内不同时间点的差异。 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 rHGH对兔角膜上皮损伤愈合的影响** 造模前后,两组角膜上皮愈合率比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 1862.747, F_{\text{组间}} = 37.186, F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 13.005$ ,均 $P < 0.01$ )。rHGH组角膜上皮愈合速度比对照组快,造模后48、72h,两组角膜上皮愈合率比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表1,图1。

**2.2 rHGH对兔角膜上皮神经再生的影响** 造模前后,两组中央角膜敏感度比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 301.187, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 4.175, P_{\text{组间}} = 0.045; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 5.669, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.01$ )。rHGH组角膜上皮神经再生能力比对照组强,造模后48h,两组中央角膜敏感度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2,图2。

**2.3 rHGH对兔泪液炎症因子水平的影响** 造模后各时间点两组泪液TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\alpha$ 表达均较造模前增加,且造模后24、48h对照组表达均高于rHGH组( $P < 0.05$ )。造模后24、48h,两组泪液MMP-9表达均较造模前增加,且造模后48h对照组表达高于rHGH组(均 $P < 0.05$ )。造模后24、48h两组泪液IL-21表达均较造模前增加( $P < 0.05$ )。造模后各时间点两组泪液IL-17 $\alpha$ 、Leptin表达与造模前相比及两组之间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表3、4,图3。

## 3 讨论

rHGH是一种人工合成的具有人生长激素,最先是用于治疗成年人和儿童生长激素(growth hormone, GH)缺乏类疾病<sup>[3]</sup>。随后科学家们在动物和细胞实验中均发现rHGH能激活表皮和上皮细胞移行,促进成纤维细胞增殖<sup>[4-5]</sup>。随着研究的深入,学者们发现人生长激素(human growth hormone, HGH)对角膜也有调控作用,但相关报道有限。Ciresi等<sup>[6]</sup>报道指端肥大症患者的角膜厚度较正常人群厚,同时也观察到GH缺乏的患者经过1a GH治疗后,角膜厚度厚于治疗前和对照组。Ding等<sup>[7]</sup>发现rHGH可以促进角膜上皮细胞和角膜成纤维细胞体外移行,而移行能力依靠完整角膜上皮细胞与成纤维细胞之间的交互作用。以往研究通常是在大鼠或小鼠模型上进行,其与人眼差距较大。但兔眼的解剖结构、生理病理与人眼较为接近,同时便于损伤模型的建立,是比大鼠或小鼠更为理想的实验动物。同时因为雌性动物体内激素状态较为复杂,为了尽量去除对本研究有干扰的因素,我们所选用的实验动物均为雄性新西兰兔,实验结果也表明rHGH对兔角膜上皮损伤修复较对照组有明显加快促进作用。

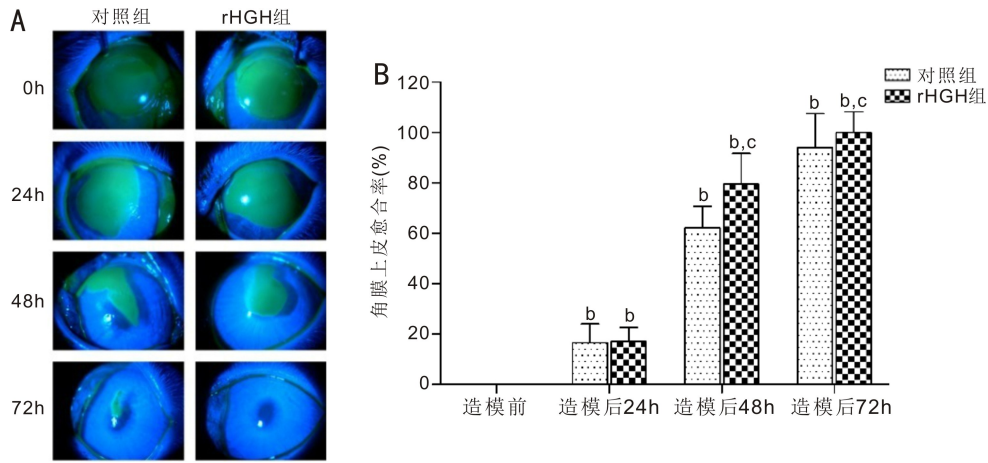


图1 rHGH对兔角膜上皮损伤的愈合影响 A:角膜上皮损伤24、48、72h后,对照组与rHGH组兔角膜荧光素钠染色面积;B:兔角膜上皮损伤24、48、72h后角膜上皮愈合率。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 同组造模前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

表1 两组角膜上皮愈合率比较

组别	眼数	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h
对照组	32	0	16.50 ± 8.18 <sup>b</sup>	62.52 ± 6.73 <sup>b</sup>	90.56 ± 9.57 <sup>b</sup>
rHGH组	32	0	17.25 ± 7.09 <sup>b</sup>	79.62 ± 10.62 <sup>b</sup>	98.43 ± 3.65 <sup>b</sup>
<i>t</i>		-	-0.328	-6.203	-2.34
<i>P</i>		-	0.747	0.032	0.041

注: <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 同组造模前。

表2 两组中央角膜敏感度比较

组别	眼数	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h
对照组	32	5.75 ± 0.26	3.15 ± 0.41 <sup>a</sup>	3.22 ± 0.42 <sup>a</sup>	4.85 ± 0.47 <sup>a</sup>
rHGH组	32	5.66 ± 0.33	3.10 ± 0.32 <sup>a</sup>	4.22 ± 0.26 <sup>a</sup>	5.05 ± 0.37 <sup>a</sup>
<i>t</i>		1.049	0.567	-4.595	-1.566
<i>P</i>		0.307	0.577	0.023	0.134

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组造模前。

表3 两组泪液炎症因子水平比较

组别	TNF- $\alpha$				Leptin			
	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h
对照组	3.22 ± 2.10	31.49 ± 7.57 <sup>b</sup>	37.62 ± 22.93 <sup>b</sup>	32.83 ± 10.17 <sup>b</sup>	5.13 ± 2.34	6.18 ± 3.11	4.89 ± 2.17	5.15 ± 2.98
rHGH组	2.82 ± 2.20	22.18 ± 4.69 <sup>b</sup>	16.01 ± 15.10 <sup>b</sup>	26.21 ± 17.95 <sup>b</sup>	6.04 ± 3.86	5.40 ± 2.18	5.63 ± 3.12	5.61 ± 1.82
<i>t</i>	0.892	5.717	5.356	5.752	-1.257	0.441	-2.015	-1.739
<i>P</i>	0.383	0.032	<0.001	0.041	0.224	0.664	0.058	0.098

组别	IL-1 $\alpha$				IL-17 $\alpha$			
	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h
对照组	2.69 ± 2.98	303.30 ± 98.89 <sup>b</sup>	420.60 ± 150.26 <sup>b</sup>	120.60 ± 66.19 <sup>b</sup>	10.00 ± 5.20	12.30 ± 4.53	13.25 ± 5.67	9.19 ± 4.25
rHGH组	3.17 ± 3.16	205.40 ± 45.42 <sup>b</sup>	350.70 ± 102.02 <sup>b</sup>	98.80 ± 36.80 <sup>b</sup>	12.27 ± 4.37	14.93 ± 7.39	14.01 ± 7.12	11.01 ± 3.64
<i>t</i>	-1.026	4.748	3.638	2.414	-3.284	-2.197	-1.080	-1.358
<i>P</i>	0.318	0.003	0.002	0.156	0.213	0.057	0.294	0.190

组别	IL-21				MMP-9			
	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h	造模前	造模后24h	造模后48h	造模后72h
对照组	235.90 ± 156.89	460.80 ± 265.95 <sup>a</sup>	718.95 ± 356.12 <sup>b</sup>	320.50 ± 155.03	882.00 ± 407.00	1387.00 ± 72.00 <sup>a</sup>	1626.00 ± 260.00 <sup>a</sup>	901.00 ± 282.00
rHGH组	250.60 ± 126.58	500.90 ± 156.19 <sup>a</sup>	682.45 ± 265.74 <sup>b</sup>	350.10 ± 110.88	879.10 ± 462.37	1472.40 ± 110.85 <sup>a</sup>	1251.40 ± 315.39 <sup>a</sup>	780.65 ± 250.65
<i>t</i>	-0.285	-0.859	0.765	0.471	-0.201	-0.539	5.123	3.461
<i>P</i>	0.779	0.401	0.453	0.643	0.843	0.596	0.032	0.431

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 同组造模前。

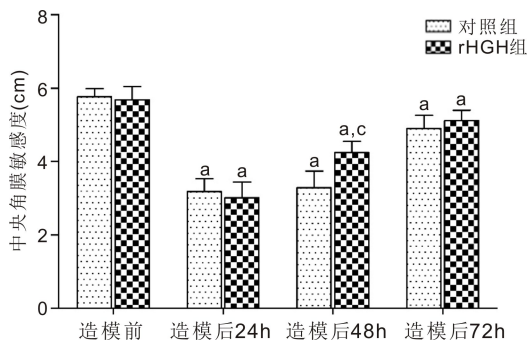


图2 rHGH对兔中央角膜敏感度的影响 <sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组造模前; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 对照组。

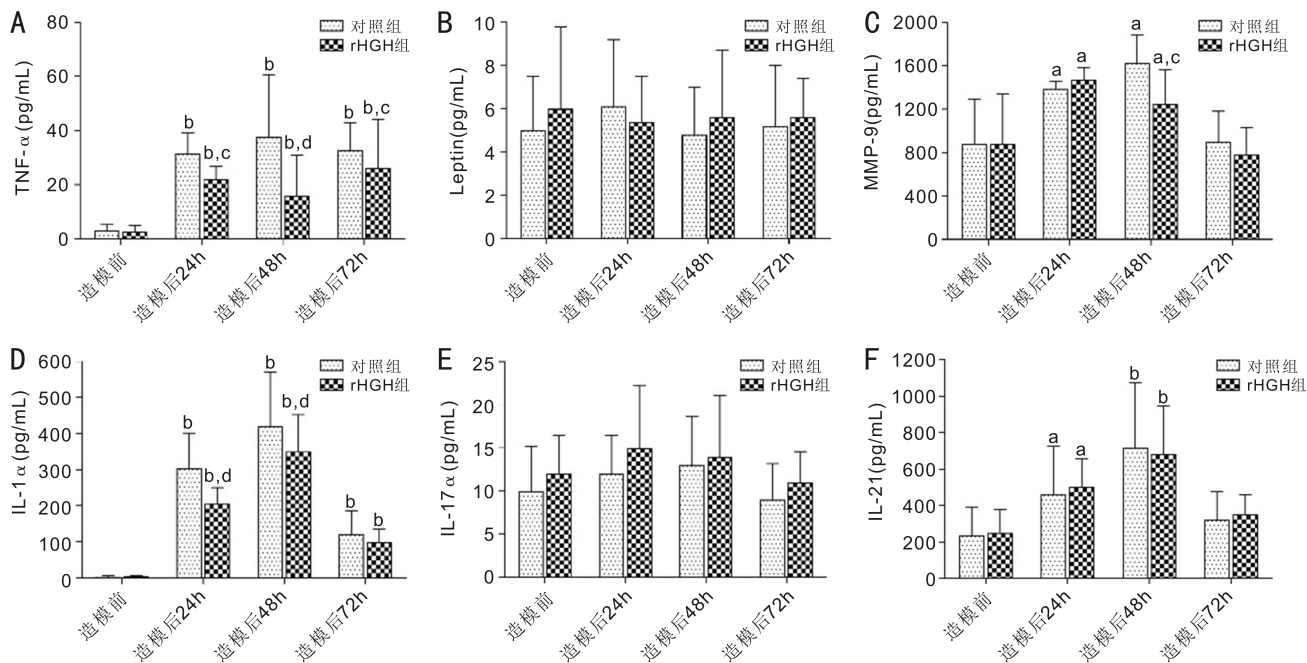


图3 rHGH对兔泪液炎症反应的影响 A: TNF- $\alpha$ ; B: Leptin; C: MMP-9; D: IL-1 $\alpha$ ; E: IL-17 $\alpha$ ; F: IL-21。 <sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 同组术前; <sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 对照组。

表4 两组泪液炎症因子水平比较重复测量数据方差分析结果

炎症因子	<i>F</i> <sub>时间</sub>	<i>P</i> <sub>时间</sub>	<i>F</i> <sub>组间</sub>	<i>P</i> <sub>组间</sub>	<i>F</i> <sub>时间×组间</sub>	<i>P</i> <sub>时间×组间</sub>
TNF- $\alpha$	45.183	<0.001	61.463	<0.001	14.239	<0.001
Leptin	0.941	0.057	1.922	0.092	1.420	1.420
IL-1 $\alpha$	263.382	<0.001	20.877	<0.001	10.820	<0.001
IL-17 $\alpha$	8.067	0.051	9.752	0.060	1.223	0.307
IL-21	180.177	<0.001	0.003	0.956	1.712	0.192
MMP-9	97.794	<0.001	9.991	0.035	9.044	<0.001

rHGH除了能促进上皮细胞移行外,对神经修复也起着重要作用。Gabrielpillai等<sup>[8]</sup>报道rHGH有助于内耳神经退行性变的好转,Wasinski等<sup>[9]</sup>发现大脑中的生长激素信号调节许多生理功能,如认知、行为、神经内分泌变化和新陈代谢,有助于神经元的修复和重建。虽然对rHGH在全身创口恢复中作用的研究已有较多,但对其在角膜损伤恢复中所扮演的角色却未见报道。本研究通过测量角膜上皮损伤后中央角膜敏感度发现rHGH有助于角膜神经修复。

我们在前期研究中也发现角膜屈光手术后,炎症反应会不同程度地影响角膜损伤修复,多种炎症因子和角膜上皮愈合、角膜神经修复程度有关<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$ 是由激活的

巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞等分泌的一类促炎性介质,在健康角膜上皮中可检测到TNF- $\alpha$ 表达,也发现从伤口培养的成纤维细胞能够分泌TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$ 被证实可以刺激纤维连接蛋白诱导角膜上皮细胞移行和角膜基质细胞增殖,同时可以诱导炎症反应产生,调节上皮细胞层和角膜基质层的损伤修复<sup>[11-12]</sup>。IL-1 $\alpha$ 可在角膜上皮中表达,当角膜上皮受损后,IL-1 $\alpha$ 接触角膜基质细胞后可以通过自分泌循环促使角膜基质细胞分泌IL-1 $\alpha$ ,对角膜基质细胞和成纤维细胞起到消极凋亡的作用。这种负性趋化作用可能对保持角膜组织重塑起作用<sup>[13]</sup>。在角膜干燥症患者泪液中,IL-1 $\alpha$ 的浓度升高,这可能与角膜上皮细胞损伤或死亡后,使得IL-1 $\alpha$ 释放有关。但是IL-1 $\alpha$ 在没有角膜上皮损伤的情况下是不能移行至角膜基质层的,除非角膜上皮损伤,角膜上皮屏障功能破坏<sup>[14]</sup>。MMP-9是明胶酶类的一种,可以降解多种胶原和蛋白,上皮MMP-9的表达和基底膜降解有关,MMP-9可以和一些炎症因子(如TGF- $\beta$ 、IL-1)相互调控,能作为潜在的角膜基质修复炎症介质<sup>[15]</sup>。在角膜损伤后,炎症反应会上调和激活MMP-9的表达,使之参与角膜修复过程,使得这些炎症因子被释放、激活,这些炎症因子同时又能造成淋巴细胞浸润,T细胞活化,再通过穿孔素、端粒酶、Fas

配基的作用或细胞毒性作用,破坏溶解角膜上皮细胞或促使细胞凋亡,从而损害眼表结构,引起泪膜不稳定,延缓角膜损伤愈合<sup>[16-17]</sup>。本研究发现,rHGH组在角膜损伤后泪液中IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 和MMP-9的表达均较对照组低,明显降低角膜损伤后的炎症反应,有助于角膜上皮的愈合,但具体机制目前仍不清楚。有研究报道胰岛素样生长因子-1(IGF-1)可能是一个重要的潜在介质。部分研究发现局部使用IGF-1有助于角膜上皮损伤修复,这可能与IGF-1促进角膜上皮细胞移行和角膜神经再生有关<sup>[18-19]</sup>,其具体联系有待进一步研究。

综上所述,rHGH可以减轻角膜上皮损伤后炎症反应,加速兔角膜上皮损伤愈合和神经修复。

#### 参考文献

- 1 Liu CY, Kao WW. Corneal epithelial wound healing. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 61-71
- 2 李论, 李娜, 穆亚平. 重组人生长激素的临床应用和研究进展. *国际儿科学杂志* 2017; 44(8): 547-550
- 3 Lal RA, Hoffman AR. Perspectives on long-acting growth hormone therapy in children and adults. *Arch Endocrinol Metab* 2019; 63(6): 601-607
- 4 Azimi M, Khodabandeh M, Deezagi A, et al. Impact of the transfersome delivered human growth hormone on the dermal fibroblast cells. *Curr Pharm Biotechnol* 2019; 20(14): 1194-1202
- 6 Ciresi A, Morreale R, Radellini S, et al. Corneal thickness in children with growth hormone deficiency: the effect of GH treatment. *Growth Horm IGF Res* 2014; 24(4): 150-154
- 5 Wirostko B, Rafii M, Sullivan DA, et al. Novel therapy to treat corneal epithelial defects: a hypothesis with growth hormone. *Ocul Surf* 2015; 13(3): 204-212
- 7 Ding J, Wirostko B, Sullivan DA. Human growth hormone promotes corneal epithelial cell migration *in vitro*. *Cornea* 2015; 34(6): 686-692
- 8 Gabrielpillai J, Geissler C, Stock B, et al. Growth hormone promotes

neurite growth of spiral ganglion neurons. *Neuroreport* 2018; 29(8): 637-642

- 9 Wasinski F, Frazão R, Donato J. Effects of growth hormone in the central nervous system. *Arch Endocrinol Metab* 2019; 63(6): 549-556
- 10 Zhang C, Ding H, He M, et al. Comparison of early changes in ocular surface and inflammatory mediators between femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction. *PLoS One* 2016; 11(3): e0149503
- 11 Yang LL, Zhang SM, Duan HY, et al. Different effects of pro-inflammatory factors and hyperosmotic stress on corneal epithelial stem/progenitor cells and wound healing in mice. *Stem Cells Transl Med* 2019; 8(1): 46-57
- 12 Crupi R, Impellizzeri D, Gugliandolo E, et al. Effect of tempol, a membrane-permeable free radical scavenger, on *in vitro* model of eye inflammation on rabbit corneal cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019; 35(10): 571-577
- 13 Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49: 17-45
- 14 Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, et al. Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities. *Int J Mol Sci* 2017; 18(6): E1257
- 15 Olivieri M, Cristaldi M, Pezzino S, et al. Experimental evidence of the healing properties of lactobionic acid for ocular surface disease. *Cornea* 2018; 37(8): 1058-1063
- 16 Wang T, Li WH, Zhong L, et al. Evaluation of the effects of biohelic in an *in vivo* model of mechanical wounds in the rabbit cornea. *J Ocular Pharmacol Ther* 2019; 35(3): 189-199
- 17 宋东宇, 高明宏, 李冬梅. 角膜碱烧伤中PMNs与MMP-9的关系. *国际眼科杂志* 2019; 19(11): 1844-1847
- 18 Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, et al. Persistent corneal epithelial defects: A Review Article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2019; 8(3): 163-176
- 19 Suvas S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis. *J Immunol* 2017; 199(5): 1543-1552