

角膜新生血管治疗的研究进展

杨红, 薛劲松, 蒋沁

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院
作者简介: 杨红, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病。
通讯作者: 薛劲松, 毕业于南京医科大学, 本科, 副主任医师, 研究方向: 角膜病. 25068411@qq.com
收稿日期: 2015-12-16 修回日期: 2016-03-14

Research advances of the treatments for corneal neovascularization

Hong Yang, Jin-Song Xue, Qin Jiang

Eye Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin-Song Xue. Eye Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 25068411@qq.com

Received: 2015-12-16 Accepted: 2016-03-14

Abstract

• Corneal neovascularization (CNV) is caused by the unbalance of corneal avascularity maintaining factors, and then the limbus capillary invades the transparent corneal tissue. CNV is one of the common causes of blindness. In recent years, with the developing of immunology, molecular biology and pharmacology, we have made a lot of breakthroughs about the pathogenesis and treatment of CNV. However, there is no effective medicine and therapy for CNV. In this article we reviewed the pathogenesis, molecular mechanism of CNV, and focus on the progress of therapies.

• KEYWORDS: corneal neovascularization; pathogenesis; molecular mechanism; therapy

Citation: Yang H, Xue JS, Jiang Q. Research advances of the treatments for corneal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(4):665-669

摘要

角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 是由维持角膜无血管的平衡因素被破坏, 角膜缘的毛细血管侵入无色清亮的角膜组织导致。CNV 是国内较常见的致盲眼病之一, 近年来, 尽管免疫学、细胞分子生物学和药理学等学科发展让我们对 CNV 的发病因素及治疗的认识有不少突破, 但病因多样缺乏总结, 且迄今为止, 对 CNV 的治疗尚无特效疗法。本文将简要阐述 CNV 的病因、发病机制, 着重总结 CNV 的治疗进展。

关键词: 角膜新生血管; 病因; 发病机制; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.19

引用: 杨红, 薛劲松, 蒋沁. 角膜新生血管治疗的研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(4):665-669

0 引言

角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 常导致角膜失去正常透明性, 是致盲的一个重要原因, 亦是角膜移植术后发生排斥反应的高危因素, 临床上对治疗 CNV 仍很棘手。近年来, 国内外对 CNV 的治疗进行了大量研究, 并在药物、眼表重建术及光动力疗法等方面取得了迅猛的发展。

1 CNV 的危险因素及病因

1.1 CNV 的危险因素 正常的角膜是无血管组织, 有多种生理机制维持角膜的无血管状态。亦有多种因素可造成调节机制失衡而导致 CNV, 如单纯疱疹病毒感染, 可造成角膜广泛血管化和角膜脂质变性; 长期配戴角膜接触镜 (SCL) 可致角膜表面缺氧状态, 尤以高度近视、高度散光患者配戴 SCL 较易发展 CNV^[1-2]; 多种因素导致的角膜缘干细胞缺乏、翼状胬肉、创伤、倒睫等^[2] 导致维持角膜无血管状态的调节机制失衡, 从而诱发 CNV 形成。

1.2 CNV 的临床病因 在眼科患者中, CNV 的病因分类 (图 1): 先天因素如无虹膜, 后天因素如角膜炎、角膜退化、外伤、医疗处理不当及传染性疾病等均可引起 CNV。

2 CNV 的发生机制

角膜新生血管的发生是一个复杂的过程, 其具体的发生机制尚不明确, 目前认为新生血管的形成原因主要有缺氧、炎症。缺氧使组织产生和释放大量新生血管形成因子, 从而刺激 CNV 形成。炎症在新生血管的形成中起着之间或间接作用, 巨噬细胞等炎症细胞可产生大量的新生血管形成因子。目前研究发现新生血管形成因子有很多, 主要有以下几种。

2.1 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是研究发现的功能最强的血管形成促进因子, 其确切作用机制尚不清楚。Fukuda 等^[3] 研究认为缺氧使组织释放腺苷, 促进内皮细胞合成 VEGF, 同时缺氧可诱导细胞内缺氧诱导因子 1 (HIF1) 的活性增强, 它可以调节多种缺氧应激蛋白的基因表达, 增强肿瘤细胞的无氧酵解能力, 上调 VEGF 表达。VEGF 与其受体 KDR 和 FLT 结合后可增强一氧化氮合成酶 (NOS) 的合成, NO 通过抑制内皮细胞蛋白激酶 C δ (PKC δ) 的活性和增加内皮细胞表面整合素的活性而促进内皮细胞迁移和增殖, 最终形成新生血管。

2.2 碱性成纤维生长因子 碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 属于酪氨酸激酶受体, 广泛存在于眼部各组织, 正常情况下与肝素牢固结合, 当细胞受损或缺血时被释放出来与受体结合而发挥生物效应。

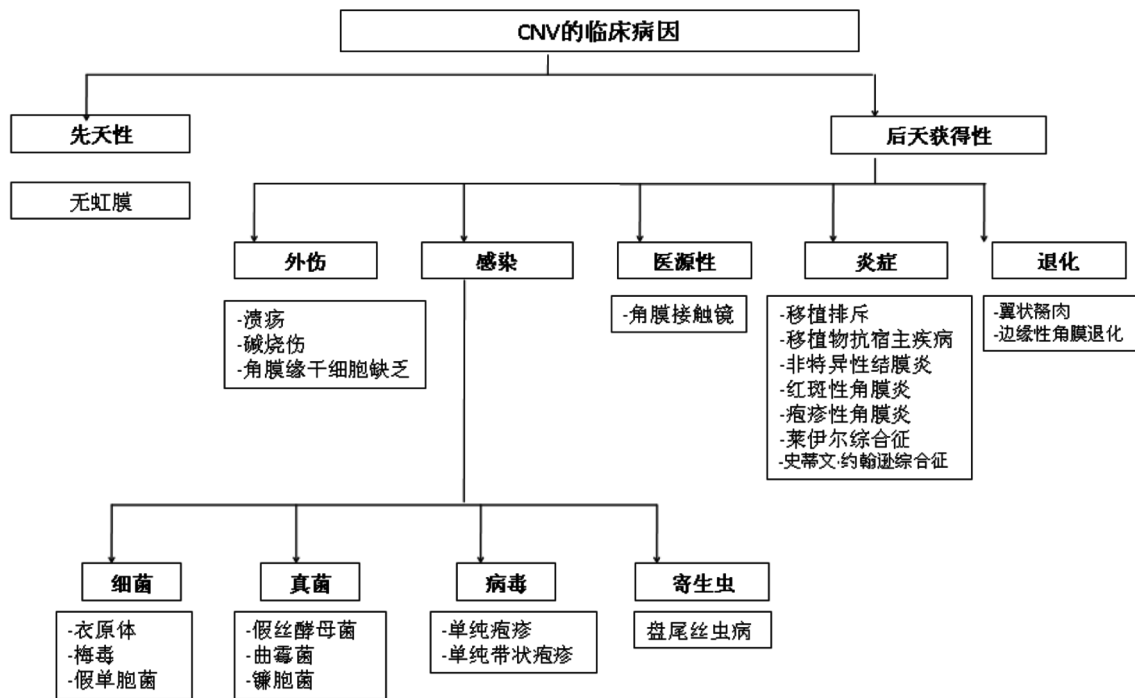


图1 角膜新生血管的病因。

Piotrowicz 等^[4]用合成的和内源性的 bFGF 处理血管内皮细胞均可使内皮细胞迁移率下降,同时刺激内皮细胞增长。

2.3 转化生长因子-β 转化生长因子-β(TGF-β)是一超大家族,其广泛表达于角膜缘表面上皮、结膜、晶状体上皮中。具有各种调节细胞增殖、迁移、分化和凋亡等功能。TGF-β 超家族成员是通过 I 型和 II 型丝氨酸/苏氨酸跨膜受体传导信号的,TGF-β 受体激活后使其位于羧基端的丝氨酸磷酸化,Smad 蛋白形成二聚体,直接转运至细胞核,行使转录因子功能^[5]。

2.4 表皮生长因子 表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)广泛存在于角膜上皮、角膜基质、内皮细胞及泪液中,EGF 能促进脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖和迁移,在体内实验中能刺激新生血管形成。Kedar 等^[6]研究发现口服 EGF 受体抑制剂 PKI166 能抑制人 EGF 阳性的肾癌和膀胱癌等裸鼠移植瘤的新生血管形成和肿瘤的生长。

2.5 基质金属蛋白酶家族 基质金属蛋白酶家族(MMPs)其由血管内皮细胞分泌,包括基质间胶原酶(MMP-1),基质溶解素-1(MMP-3),基质溶解素-2(MMP-10)及明胶酶 A(MMP-2),其在角膜组织中以无活性的酶原形式存在,当角膜组织发生炎症缺氧时,MMP-2 降解血管基底膜或细胞外基质而参与 CNV 形成^[7]。

3 CNV 的治疗进展

目前对于 CNV 的治疗具有很大挑战性。治疗 CNV 的目的是抑制新生血管生成或消退新生血管,抗新生血管即角膜受刺激时抑制血管新生,消退治疗是诱导已生成但尚未成熟或已成熟的血管消退,本文将这些治疗方法广泛归类为内科和外科治疗。以下将分别详细阐述过去各个常用治疗方法,并对一些潜在治疗给予简单概括。

3.1 内科治疗

3.1.1 免疫抑制剂 (1)类固醇激素。实验研究发现局部运用激素治疗 CNV 取得了良好的疗效,类固醇激素抑制

CNV 的机制与胶原蛋白的调节、基底膜溶解及前列腺素复合物抑制剂的合成有关。Folkman 等^[8]研究发现肝素钠、环糊精能加强糖皮质激素的抗新生血管作用,观察可的松联合肝素钠使用发现抗新生血管作用加强,因此把这一联合叫“新生血管激素”。类固醇激素能抑制与 CNV 有关的炎症因子,但不能消除已有的新生血管,且其具有青光眼、白内障、医源性感染、单纯疱疹复发等副作用,因此我们仍需探索更有效且副作用小的治疗方法。(2)雷帕霉素与环孢素 A。在治疗 CNV 过程中,一些研究者还对其他免疫抑制剂如雷帕霉素与环孢素 A 进行了研究,在单纯疱疹病毒 1 型诱发的大鼠 CNV 模型中局部给雷帕霉素,角膜新生血管生成明显减少^[9]。而另一研究组发现在兔子角膜同种异体移植模型中单独使用 5% 雷帕霉素或者与环孢素 A 聚乳酸晶片联合使用均能降低炎症细胞的浸润及 VEGF mRNA 表达水平^[10]。(3)沙利度胺类似物。沙利度胺是一种免疫抑制剂及抗炎药物,其能抑制肿瘤坏死因子(TNF-α)、成纤维生长因子(FGF-2)的生成,因此,其将成为抗新生血管的潜在抑制剂。Lee 等^[11]研究发现给予水溶性沙利度胺类似物 CC-3052 能够抑制缝线模型诱导的 CNV。(4)他克莫司。他克莫司 FK506 是一种强力的新型免疫抑制剂,通过抑制 IL-2 的释放全面抑制 T 淋巴细胞,较环孢素 A 的作用效果强 100 倍。Park 等^[12]在兔子诱导的缝线模型中分别结膜下注射贝伐单抗、他克莫司。对比分析后发现局部滴用及结膜下注射 FK506 抑制 CNV 的效果与贝伐单抗相似。

3.1.2 抗血管内皮生长因子 (1)VEGF 抑制剂。VEGF 是抗新生血管的重要治疗目标,VEGF 家族包括 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 和胎盘生长因子。VEGF-A 能通过结合 VEGFR-2 受体诱发角膜新生血管生长,而 VEGF-C 和 VEGF-D 能分别通过 VEGFR-2、VEGFR-3 刺激淋巴管生产。阻断 VEGF 受体可以通过调节酪氨酸激酶受体信号通路而减少角膜血管及淋巴管的新生;现在许多不同方法用于阻滞 VEGF-A 信号通路,例如,单克隆抗

-VEGF 免疫球蛋白或抗原将结合片段,融合蛋白适体,可溶性 VEGFR 及抗 VEGFR 拮抗剂。贝伐单抗及雷珠单抗是一种完全抗-VEGF-A 免疫球蛋白,为目前临床常用的治疗 CNV 的抗-VEGF 抗体,其被广泛应用于许多视网膜疾病。Agarwal 等^[13]将全层角膜移植、病毒性角膜炎、粘连性角膜白斑等引起角膜新生血管的 12 例患者进行双盲随机对照试验,4 例在早期(小于 12wk)给贝伐单抗,裂隙灯观察 CNV 的形态及生长情况,结果发现 4 例中 3 例患者 CNV 明显消退;8 例患者在成熟期(大于 12wk)给予贝伐单抗,有 5 例患者新生血管明显消退。因此临床上使用贝伐单抗对 CNV 具有短期治疗安全有效的作用;Ferrari 等^[14]发现在小鼠缝线模型中结膜下注射雷珠单抗,CNV 明显减少。此外,另一种叫 FDO06 新型抗 VEGF-A 抗体与 VEGF 的结合能力较强,在一组碱烧伤模型中,其比贝伐单抗具有更好降低新生血管的疗效^[15]。此外,有研究发现托珠单抗也具有抗新生血管的作用,Yoo 等^[16]在缝线模型中结膜下注射托珠单抗与贝伐单抗,分别在 7、14d 监测血管长度及病理组织中 VEGF 含量,结果发现托珠单抗与贝伐单抗具有相同的疗效,因此托珠单抗也具有抗新生血管的作用。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是一种肝素结合酸性蛋白,在体内可由多种间质细胞合成分泌,其碱基序列与 VEGF 基因有高度的同源性,属 VEGF 家族。ZY1 是一种来源于 PLGF 且有 21 个氨基酸的新型多肽。Zheng 等^[17]研究了 ZY1 在 VEGF 诱导的恒河猴脉络膜和视网膜内皮细胞增生、迁徙和血管形成的作用,同时通过小鼠的角膜微囊血管生成试验和氧诱导视网膜病变试验,发现 ZY1 能够抑制 VEGF 诱导的 RF/6A 细胞增生、迁移和管腔形成。因此提示 ZY1 能够有效的抑制病理性新生血管生成,这为角膜新生血管治疗提供了新的理论依据。(2)姜黄素纳米粒子。Pradhan 等^[18]在角膜碱烧伤模型中局部予姜黄素纳米粒子处理,裂隙灯下观察角膜新生血管较对照组明显减少,进一步研究发现其主要是通过抑制 VEGF、炎症因子及金属蛋白酶的表达;且电子显微镜下观察病理组织没有任何不利的改变,因此,姜黄素纳米粒子将是治疗角膜新生血管的潜在候选药。(3)低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)。HIF-1 α 能结合 VEGF 基因启动子并激活 VEGF 转录。因此 Chen 等^[19]设计 HIF-1 α RNAi-A 重组体表达特异性 HIF-1 α shRNA,在戴角膜接触镜引发角膜新生血管模型中结膜下注射 shRNA 来测试其疗效,结果发现 shRNA 通过降低 VEGF、金属蛋白酶(MMP)-2/9 及 IL-1 β 的表达成功抑制角膜新生血管。(4)血小板衍生生长因子受体抑制剂。血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)是参与细胞生长、分化、血管新生及组织重建的蛋白质。研究发现在碱烧伤小鼠腹膜内注射 PDGF 受体抑制剂致毛细血管周细胞的丢失和毛细血管密度降低,Pérez-Santonja 等^[20]在兔子角膜缝线模型中局部给贝伐单抗、舒尼替尼,分别在 7、14d 观察角膜新生血管的情况,结果显示舒尼替尼及贝伐单抗组角膜新生血管均明显减少,因此 PDGF 受体抑制剂联合抗 VEGF 具有明显抑制 CNV 的作用。

3.1.3 抗血管生成因子 (1)色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是由人及动物视网膜色素上皮细胞(RPE)分泌的一种天然糖蛋白。Kuersten 等^[21]将 PEDF 基因转染到 RPE 细胞,再将该细胞移植到角膜碱烧伤的白兔球结膜下,结果显示角膜新生血管在

14d 降低 37.5%,第 21d 减少 47%;因此,移植转染了 PEDF 的 ARPE-19 细胞分泌的色素上皮衍生因子具有抑制 CNV 的作用。Matsui 等^[22]在兔子角膜新生血管模型中分别给磷酸盐缓冲盐水及 PEDF 衍生合成肽 P5-2 肽处理,结果显示 P5-2 处理组 8-羟基脱氧鸟苷、VEGF 明显减少。因此重组色素上皮源性因子能够抑制 VEGF 表达而抑制 CNV, PEDF 衍生片段的全尺寸蛋白能抗血管生成,其是眼新生血管性疾病治疗的潜在候选药物。(2)血管抑制蛋白-1 是内皮源性的新生血管负反馈调节机制,Zhou 等^[23]将重组腺病毒编码的人血管抑制蛋白-1 注射到角膜碱烧伤的结膜下,结果发现其能下调 VEGF-R2 的表达而减少角膜新生血管。(3)多硫酸肝素-内皮抑制素(poly-sulfated heparin-endothelial statin, PSH-ES)是内皮细胞增殖和血管新生的内源性抑制剂,其能特异抑制内皮细胞增殖。Li 等^[24]在小白兔角膜碱烧伤后小鼠球结膜下注射 PSH-ES 及 ES,结果发现两者均能显著降低角膜血管新生,且 PSH-ES 疗效较 ES 明显,因此内皮抑制素具有较强抑制 CNV 的能力,是治疗 CNV 的潜在新型药物。

3.1.4 其他药物治疗 (1)非甾体抗炎药。糖皮质激素是治疗眼部炎症的有效方法,但长期使用糖皮质激素会有青光眼、白内障等副作用。而非甾体抗炎药具有糖皮质激素类似或者更好的疗效,且其副作用较小,是治疗 CNV 较好的选择。非甾体抗炎药的治疗目标是前列腺素合成物,前列腺素合成物是促血管新生因子,在角膜炎症及外伤痊愈时产生。新生血管内皮细胞表达有丝分裂诱导剂同形异构体 COX-2, NSAIDs 特异性抑制环氧合酶(COX)从而抑制花生四烯酸转化成前列腺素合成物。Pakneshan 等^[25]在角膜新生血管模型中给予 NSAIDs 后检测 VEGF、bFGF 的水平,研究显示 NSAIDs 均能抑制 VEGF 及 bFGF 蛋白的表达,但选择性 COX-2 抑制剂抑制 bFGF 比 VEGF 疗效好。然而,NSAIDs 的临床疗效被证实是不稳定的^[26],据报道长期使用将导致角膜溃疡、角膜融化等并发症,因此,NSAIDs 不作为抗 CNV 的一线药。(2)神经生长因子-4(Netrin-4)是神经生长因子的家族成员之一,神经生长因子能抑制角膜内皮细胞、诱导基质细胞凋亡及减少嗜中性粒细胞、巨噬细胞渗透,其能促进色素上皮衍生因子表达而降低 NK-KBp65 表达。Han 等^[27]在角膜碱烧伤动物模型中局部给 Netrin-4,角膜新生血管显著减少,这一结果表明 Netrin-4 对抗眼球表面新生血管疾病具有重要意义。(3)低分子量肝素牛黄胆酸盐 7(LHT7)。Yoon 等^[28]用硝酸银诱导 CNV 模型后结膜下注射 LHT7、贝伐单抗及生理盐水,分别在 7、14d 时间点用裂隙灯观察 CNV 情况。结果显示,LHT7、贝伐单抗处理组其新生血管数目均较生理盐水组明显减少,表明 LHT7 具有抑制 CNV 的作用。(4)血管黏附蛋白(vascular adhesion protein-1, VAP-1)。Enzoly 等^[29-30]研究发现小鼠角膜微囊袋模型中给予 VAP-1 抑制剂 U-V002 可降低 IL-1,从而减少角膜组织巨噬细胞浸润、淋巴管及血管的生成,但其对 VEGF-A 诱发的新生淋巴管及新生血管无作用。有研究表明在兔子角膜缝线模型中 VAP-1/SSAO 活力增加,含 VAP-1/SSAO 抑制剂 LJP1207 联合贝伐单抗能降低 VAP-1/SSAO 活性;而单独使用 LJP1207 抑制 CNV 疗效有限。(5)核心蛋白聚糖是一种小的富含亮氨酸蛋白聚糖,其能抑制内皮细胞迁移及血管新生,核心蛋白聚糖基因的缺失导致角膜血管新生。Mohan 等^[31]通过角膜微囊袋模型局部给 AAV5-dcn 测试

核心蛋白聚糖基因靶点的治疗效应,发现核心蛋白聚糖基因治疗能通过下调 VEGF、巨噬细胞趋化蛋白、血管生成素而明显抑制角膜新生血管。(6)大麻素 1 型受体。大麻素受体 CB1 亚型在中枢神经系统高表达,且睫毛内皮细胞、角膜内皮细胞及视网膜也有该受体;内源性大麻素可以被激活且是抗炎及抗新生血管的潜在靶点。Pisanti 等^[32]使用具有选择性 CB1 拮抗剂利莫那班治疗有角膜新生血管的兔子,结果发现利莫那班能显著减少新生血管。(7)维生素 C。研究表明局部应用维生素 C 是一种有效的治疗角膜新生血管的方法。Lee 等^[33]在兔子角膜新生血管模型中局部给予维生素 C,通过光学显微镜测量角膜新生血管的面积,并测量角膜组织中血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9,发现局部应用维生素 C 治疗可减少 CNV 的面积和长度。(8)基因治疗通过直接注射裸 DNA 或使用电脉冲、基因枪及非病毒载体将不同治疗基因转移至角膜而治疗 CNV。Mohan 等^[34]将靶向核心蛋白聚糖基因附带腺病毒血清 5 (adeno-associated virus serotype 5, AAV5) 转载到兔子角膜基质中,2min 后去除角膜上皮。结果发现 AAV5 调节核心蛋白聚糖基因能减少 CNV,且没有明显的副作用,这将可能成为治疗 CNV 的新方法。

3.2 外科治疗

3.2.1 角膜表层切除术 有研究发现浅表性角膜切除术可用于治疗角膜新生血管。Qian 等^[35]研究者应用浅表性角膜切除术联合使用贝伐单抗治疗 2 例患者,治疗前均有浅表性角膜新生血管,使用刀片刮除角膜上皮和浅表的血管,保留前弹力层的完整性,之后将贝伐单抗注入结膜下邻近病变的血管;1~2wk 后患者视力均得到改善,其中 1 例患者最佳矫正视力得到改善,且在 3mo 的随访中没有复发的迹象。因此,应用浅表性角膜切除术联合使用贝伐单抗可能是治疗 CNV 的新方法。

3.2.2 细针透热疗法 细针透热疗法(FND)是通过阻塞角膜血管来治疗 CNV。Pillai 等将该技术应用于 14 例患者,这些病例分类为通透性角膜移植,角膜移植术后诱发免疫排斥反应, LK 继发性新生血管及单纯疱疹性角膜炎^[36]。经过 FND 后宿主的免疫排斥成功逆转,角膜混浊趋于稳定,角膜炎症改善,且术后无并发症及散光。因此,应用 FND 治疗 CNV 是安全有效。

3.2.3 激光治疗 用于治疗 CNV 的激光有亚激光、黄激光及 Nd:YAG 激光。亚激光是利用其致热损伤、消融血管的作用治疗 CNV,血红蛋白具有高氩气能量吸收率,因此,利用此特性来对充满血红蛋白的 CNV 进行精确聚焦并消融该血管^[37]。但高能易引起一些副作用,如角膜变薄、角膜周边出血、坏死性虹膜炎及虹膜萎缩和乳头扩张等;因此,目前激光治疗还未广泛应用于临床^[38]。黄激光主要用来治疗角膜移植术后免疫排斥反应、前角膜成形术常规治疗无效及其它原因引起的 CNV, Nirankari^[39]研究发现氧合血红蛋白及还原血红蛋白能吸收黄激光而消耗较少能量,病理学组织检查评估黄激光波长安全,其血管栓塞作用和亚激光相似,但黄激光在临床上也不常用。Sharma 等^[40]用倍频 Nd:YAG 激光对 30 只具有 CNV 的眼睛进行治疗 3mo,结果发现有 54.15% 新生血管彻底阻塞。因此 Nd:YAG 激光能安全有效减少 CNV 的面积。

3.2.4 角膜缘干细胞移植 角膜缘干细胞是维持角膜无血管的因素之一。在眼表损伤角膜缘干细胞后,角膜上皮

缺损不能愈合,表现为慢性炎症或 CNV 形成。临床上,李保江等^[41]研究者给予 32 例化学中重度烧伤患者行角膜缘干细胞自体移植术,结果发现 90% 患者角膜恢复透明、眼表构建成功。然而角膜缘自体移植术仅适用于单眼或双眼局限性角膜缘受损患者,因此,发展了亲属或异体角膜缘移植术,但研究表明其存在移植排斥反应而再发生 CNV,因此,临床上不常用此方法治疗 CNV。

3.2.5 羊膜移植术 羊膜由一层很厚的基底膜和血管基质组成,研究显示羊膜有减少炎症、新生血管形成、促进上皮愈合等特性而用于移植重建烧伤眼表。李线等^[42]研究者在碱烧伤的白兔模型中行羊膜移植,术后分别在 14、30d 观察角膜新生血管的面积,结果发现术后 CNV 面积较正常组明显减少;然而单用羊膜移植并不能完全重建眼表的功能,在部分患者必须联合角膜缘干细胞移植术才能达到效果。

4 小结

在促新生血管因子上调或抑制因子下调时角膜血管新生,为了预防和抑制角膜新生血管,一些与新生血管相关的因子如抗新生血管抗体、受体调节剂及新生血管通路抑制剂均被用于临床;在此总结了近期治疗进展,然而,这些新型治疗方法在临床实践中的疗效及安全性还需进一步研究证实。

参考文献

- 1 Markoulli M, Papas E, Cole N, et al. Corneal erosions in contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35(1):2-8
- 2 Lee DS, Kim MK, Wee WR. Biometric risk factors for corneal neovascularization associated with hydrogel soft contact lens wear in Korean myopic patients. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(4):292-297
- 3 Fukuda R, Kelly B, Semenza GL. Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res* 2003;63(9):2330-2334
- 4 Piotrowicz RS, Maher PA, Levin EG. Dual activities of 22-24 kDa basic fibroblast growth factor; inhibition of migration and stimulation of proliferation. *J Cell Physiol* 1999;178(2):144-153
- 5 杨培增,陈家祺,葛坚,等. 眼科学临床与基础. 北京:人民卫生出版社 2006:55
- 6 Kedar D, Baker CH, Killion JJ, et al. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling inhibits angiogenesis leading to regression of human renal cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3592-3600
- 7 Kvanta A, Sarman S, Fagerholm P, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammation-associated corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2000;70(4):419-428
- 8 Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989;243(4897):1490-1493
- 9 Zapata G, Racca L, Tau J, et al. Topical use of rapamycin in herpetic stromal keratitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(5):354-359
- 10 Zhao GQ, Zhang ZH, Liang T, et al. The effect of rapamycin liposome gutta inhibiting rat corneal neovascularization. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45(2):146-152
- 11 Lee YK, Chung SK. The inhibitory effect of thalidomide analogue on corneal neovascularization in rabbits. *Cornea* 2013;32(8):1142-1148
- 12 Park JH, Joo CK, Chung SK. Comparative study of tacrolimus and bevacizumab on corneal neovascularization in rabbits. *Cornea* 2015;34(4):449-455
- 13 Agarwal S, Angayarkanni N, Iyer G, et al. Clinico-biochemical correlation of the effect of subconjunctival bevacizumab for corneal

- neovascularization. *Cornea* 2014;33(10):1016–1021
- 14 Ferrari G, Dastjerdi MH, Okanobo A, *et al*. Topical ranibizumab as a treatment of corneal neovascularization. *Cornea* 2013;32(7):992–997
- 15 Wang Q, Yang J, Tang K, *et al*. Pharmacological characteristics and efficacy of a novel anti-angiogenic antibody FD006 in corneal neovascularization. *BMC Biotechnol* 2014;14:17
- 16 Yoo AR, Chung SK. Effects of subconjunctival tocilizumab versus bevacizumab in treatment of corneal neovascularization in rabbits. *Cornea* 2014;33(10):1088–1094
- 17 Zheng Y, Gu Q, Xu X. Inhibition of ocular neovascularization by a novel peptide derived from human placenta growth factor-1. *Acta Ophthalmol* 2012;90(7):e512–523
- 18 Pradhan N, Guha R, Chowdhury S, *et al*. Curcumin nanoparticles inhibit corneal neovascularization. *J Mol Med (Berl)* 2015;93(10):1095–1106
- 19 Chen P, Yin H, Wang Y, *et al*. Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by shRNA targeting HIF-1 α in a mouse model of closed eye contact lens wear. *Mol Vis* 2012;18:864–873
- 20 Pérez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Lledó-Riquelme M, *et al*. Inhibition of corneal neovascularization by topical bevacizumab (Anti-VEGF) and Sunitinib (Anti-VEGF and Anti-PDGF) in an animal model. *Am J Ophthalmol* 2010;150(4):519–528
- 21 Kuerten D, Johnen S, Harmening N, *et al*. Transplantation of PEDF-transfected pigment epithelial cells inhibits corneal neovascularization in a rabbit model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(7):1061–1069
- 22 Matsui T, Nishino Y, Maeda S. PEDF-derived peptide inhibits corneal angiogenesis by suppressing VEGF expression. *Microvasc Res* 2012;84(1):105–108
- 23 Zhou SY, Xie ZL, Xiao O, *et al*. Inhibition of mouse alkali burn induced-corneal neovascularization by recombinant adenovirus encoding human vasohibin-1. *Mol Vis* 2010;26(16):1389–1398
- 24 Li ZN, Yuan ZF, Mu GY, *et al*. Inhibitory effect of polysulfated heparin endostatin on alkali burn induced corneal neovascularization in rabbits. *Int J Ophthalmol* 2015;8(2):234–238
- 25 Pakneshan P, Birsner AE, Adini I, *et al*. Differential suppression of vascular permeability and corneal angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3909–3913
- 26 Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108(5):936–944
- 27 Han Y, Shao Y, Liu T, *et al*. Therapeutic effects of topical netrin-4 inhibits corneal neovascularization in alkali-burn rats. *PLoS One* 2015;10(4):e0122951
- 28 Yoon SY, Kim JY, Kim ES, *et al*. Subconjunctival injection of low-molecular-weight heparin-taurocholate 7 inhibits corneal neovascularization. *Cornea* 2013;32(11):1488–1492
- 29 Enzsoly A, Dunkel P, Recsan Z, *et al*. Preliminary studies of the effects of vascular adhesion protein-1 inhibitors on experimental corneal neovascularization. *J Neural Transm* 2011;118(7):1065–1079
- 30 Enzsoly A, Marko K, Tabi T, *et al*. Lack of association between VAP-1/SSAO activity and corneal neovascularization in a rabbit model. *J Neural Transm* 2013;120(6):969–975
- 31 Mohan RR, Tovey JC, Sharma A, *et al*. Targeted decorin gene therapy delivered with adeno-associated virus effectively retards corneal neovascularization *in vivo*. *PLoS one* 2011;6(10):e26432
- 32 Pisanti S, Picardi P, Prota L, *et al*. Genetic and pharmacologic inactivation of cannabinoid CB1 receptor inhibits angiogenesis. *Blood* 2011;117(20):5541–5550
- 33 Lee MY, Chung SK. Treatment of corneal neovascularization by topical application of ascorbic acid in the rabbit model. *Cornea* 2012;31(10):1165–1169
- 34 Mohan RR, Tovey JC, Sharma A, *et al*. Targeted decorin gene therapy delivered with adeno-associated virus effectively retards corneal neovascularization *in vivo*. *PLoS One* 2011;6(10):e26432
- 35 Qian CX, Bahar I, Levinger E, *et al*. Combined use of superficial keratectomy and subconjunctival bevacizumab injection for corneal. *Cornea* 2008;27(9):1090–1092
- 36 Faraj LA, Elalfy MS, Said DG, *et al*. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2148–2153
- 37 Nirankari VS, Baer JC. Corneal argon laser photocoagulation for neovascularization in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1986;93(10):1304–1309
- 38 Gerten G. Bevacizumab (Avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery. *Cornea* 2008;27(10):1195–1199
- 39 Nirankari VS. Laser photocoagulation for corneal stromal vascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90(595):595–669
- 40 Sharma A, Samal A, Narang S, *et al*. Frequency doubled Nd:YAG (532nm) laser photocoagulation in corneal vascularization; efficacy and time sequenced changes. *Indian J Ophthalmol* 2001;49(4):235–240
- 41 李保江, 李霞, 高晓唯. 自体角膜缘干细胞分期移植治疗中重度眼部碱烧伤. *国际眼科杂志* 2007;7(5):1444–1446
- 42 李线, 丁琦, 陈剑. 新鲜羊膜移植术对角膜新生血管抑制作用的实验研究. *眼科新进展* 2001;21(6):407–409