

基质金属蛋白酶 2 和 9 在角膜新生血管调节机制中的作用研究进展

张家豪 综述 张妍 何宇茜 审校

吉林大学第二医院眼科中心, 长春 130041

通信作者: 张妍, Email: zhangy66@jlu.edu.cn

【摘要】 角膜新生血管 (CNV) 是一种病理性的血管生成, 可以导致严重的角膜损伤。CNV 被广泛证明与角膜炎症密切相关, 其主要由角膜内的血管生成因子和抗血管生成因子的平衡失调诱发。研究发现, 基质金属蛋白酶 (MMPs) 在 CNV 的形成中发挥着双重作用, 一方面通过细胞外基质 (ECM) 的降解, 为内皮细胞迁移提供空间; 另一方面通过调节促血管形成因子和抗血管形成因子之间的平衡, 影响 CNV 的生成。其中, MMP-2 和 MMP-9 被认为是 CNV 形成过程中影响广泛的作用因子, 它们通过血管内皮生长因子 (VEGF)、Shh、Notch、Thrombin 和 PI3k/Akt 等信号通路调节 CNV 的生成。就近年 MMP-2 和 MMP-9 以及相关因子在 CNV 调节机制中的作用研究进展进行综述。

【关键词】 角膜新生血管; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶 2; 基质金属蛋白酶 9

基金项目: 吉林省科技厅国际科技合作项目 (20200801016GH); 吉林省医疗卫生人才专项项目 (2019SCZT052、2019SCZT057); 吉林大学优秀青年教师培养计划项目 (419080500586、419080520252); 吉林省科技厅自然科学基金项目 (20180101146JC)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190226-00085

Progress in matrix metalloproteinase 2 and 9 regulating corneal neovascularization

Zhang Jiahao, Zhang Yan, He Yuxi

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Zhang Yan, Email: zhangy66@jlu.edu.cn

【Abstract】 Corneal neovascularization (CNV) is a pathological process of angiogenesis that can cause severe corneal damage. CNV has been widely demonstrated to be closely related to corneal inflammation, mainly induced by the imbalance between pro-angiogenic factors and anti-angiogenic factors in the cornea. Studies have found that matrix metalloproteinases (MMPs) play a dual role in the formation of CNV. On the one hand, through the degradation of the extracellular matrix (ECM), MMPs provide space for endothelial cells migration, and on the other hand, MMPs influence the process of CNV by regulating the balance between pro-angiogenic factors and anti-angiogenic factors. Among them, MMP-2 and MMP-9 are considered to be the broadly influential factors in the formation of CNV, and they regulate CNV through vascular endothelial growth factor (VEGF), Shh, Notch, Thrombin, and PI3k/Akt signaling pathways. In this paper, recent advances in the research of MMP-2, MMP-9 and related factors in CNV regulation mechanism are reviewed.

【Key words】 Corneal neovascularization, Vascular endothelial growth factor, Matrix metalloproteinase 2, Matrix metalloproteinase 9

Fund program: Jilin Provincial Science and Technology Department International Science and Technology Cooperation Project (20200801016GH); Jilin Medical and Health Talents Special Project (2019SCZT052, 2019SCZT057); The Outstanding Young Teacher Training Program of Jilin University (419080500586, 419080520252); Natural Science Foundation of Science and Technology Department of Jilin Province (20180101146JC)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190226-00085

正常状态下角膜组织透明无血管。在遭受机械性损伤或致病菌感染等病理条件下, 角膜出现的炎症反应可能会诱发角

膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 形成。CNV 可能导致瘢痕角膜、水肿、脂质沉积,甚至视野缺损,严重者可致盲^[1-3]。角膜新生血管引起的免疫排斥反应是导致角膜移植失败的重要原因^[4-6]。CNV 的形成过程相对明确,主要包含 4 个基本的步骤:首先是角膜缘血管的舒张和白细胞的聚集,其释放额外的促血管生成因子;其次是内皮基底膜和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解;随后内皮细胞迁移和增生;最后血管芽和管腔形成^[7-8]。炎症反应是 CNV 形成过程中的核心病理改变。由炎症细胞产生的血管生成因子打破了角膜中促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡,促使内皮细胞迁移和增生。此外,蛋白水解酶也是这一过程的必要条件。促血管生成因子包括碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和血管生成素,它们具有促进内皮祖细胞和内皮细胞迁移、增生和分化的作用^[9]。

1 基质金属蛋白酶概述

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是锌依赖性蛋白水解酶,其底物包括几乎所有的 ECM 成分, MMPs 被证实是重要的 ECM 水解蛋白酶^[10]。在 MMPs 家族中 8 种 MMPs 成员在人角膜中表达,其中胶原酶 1 即 MMP-1,胶原酶 3 即 MMP-13,明胶酶 A 即 MMP-2,明胶酶 B 即 MMP-9,基质溶解酶 1 即 MMP-3,基质溶解酶 2 即 MMP-10,基质分解素即 MMP-7,膜型基质金属蛋白酶 1 (membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP) 即 MMP-14^[11]。MMPs 参与包括 CNV 在内的众多病理生理过程,在机体生长中具有重要作用。研究发现,在 CNV 形成过程中角膜中的 MMPs 表达增强,且 MMPs 在这一过程中发挥双重作用:一方面, MMPs 通过蛋白水解活性促进角膜内血管形成, MMPs 和其抑制因子的平衡与 ECM 的完整性相关,当 MMPs 表达量增加, ECM 被降解后形成空隙,内皮细胞随之迁移,这是 CNV 形成的基本步骤之一^[12-14];另一方面, MMPs 通过调节促血管形成因子和抗血管形成因子之间的平衡,影响 CNV 的生成。

MMP-2 和 MMP-9 是 MMPs 家族中十分重要的成员,与 CNV 形成密切相关。目前,有关 MMP-2 和 MMP-9 在 CNV 形成中的作用尚不十分明确,本研究对其进行重点讨论。

1.1 MMP-2 和 MMP-9 概述

MMP-2 和 MMP-9 均属于明胶酶。目前普遍认为 MMP-2 和 MMP-9 是介导 ECM 降解的关键蛋白水解酶。同时,血管基底膜的主要成分也是 MMP-2 和 MMP-9 的底物, MMP-2 和 MMP-9 在基底膜上可以表现出蛋白水解活性。此外,明胶酶参与许多生理和病理过程,是在机体生长、炎症反应和血管生成中发挥蛋白水解作用的重要调节因子^[15]。研究发现,在增生性糖尿病视网膜病变中, MMP-2 和 MMP-9 表达量均显著升高,活化程度增加^[16],而在 CNV 的形成过程中,血管内皮细胞通过

基底膜和 ECM 迁移进入角膜是重要且必需的步骤。此外, MMPs 还参与促血管生成因子和抗血管生成因子平衡的形成。

1.2 MMP-2 和 MMP-9 的结构

MMPs 家族具有相似的蛋白结构,包括 1 个前肽、1 个金属蛋白酶水解结构域、1 个连接肽和 1 个类血红素结构域。MMP-2 和 MMP-9 在结构上与其他 MMPs 成员不同。MMP-2 和 MMP-9 的 N 端有 3 个重复 II 型纤连蛋白结构域,用以结合明胶、胶原蛋白和层黏连蛋白,这是胶原酶和基质溶解酶均不具备的结构域^[15,17-19]。MMP-2 和 MMP-9 在酶原和活性状态下均可结合 I 型胶原蛋白、IV 型胶原蛋白、明胶蛋白和核纤层蛋白,因此 MMP-2 和 MMP-9 很容易使胶原蛋白和明胶蛋白降解、变性。

2 MMP-2 和 MMP-9 在 CNV 形成中的作用

MMPs 在 CNV 发展过程中发挥着蛋白水解酶的作用。MMP-2 和 MMP-9 在降解 ECM 蛋白的过程中产生细胞外基质活化素,通过结合于其对应的受体参与血管生成过程^[20]。正常角膜组织表达低水平的 MMP-2,且上皮细胞几乎不表达 MMP-9。然而在碱烧伤、真菌感染、缝合、免疫原植入和肿瘤细胞植入这 5 种不同方式建立的小鼠 CNV 模型中发现, MMP-2 和 MMP-9 在角膜上皮细胞中的表达增加,其主要由炎性细胞 (特别是中性粒细胞),角膜上皮细胞和基质细胞产生^[21]。MMP-2 和 MMP-9 表达量的变化早于 CNV 的形成,并且 MMP-2 和 MMP-9 表达量的增加与炎性细胞和新生血管的形成增多趋势相一致^[21-22]。

研究表明,在 MMP-2 和 MMP-9 基因敲除小鼠中 MMP-2 和 MMP-9 与肿瘤新生血管的启动密切相关^[23-25]:一方面, MMP-2 和 MMP-9 通过降解和重塑内皮细胞基底膜和 ECM 促进新生血管的形成;另一方面, MMP-2 和 MMP-9 的表达可能影响促血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡。MMP-2 和 MMP-9 表达的增加不仅能增加促血管生成因子的生成,也在一定程度上增强了抗血管生成因子的表达。以肿瘤抑素为例,肿瘤抑素是一种强有力的抗血管生成因子,普遍由 MMP-9 诱导生成,被认为通过 bFGF 和 VEGF 抑制内皮细胞迁移。同时,肿瘤抑素也具有促进内皮细胞凋亡的作用。MMP-2 通过切下 IV 型胶原蛋白 $\alpha 3$ 链的肿瘤抑素抑制血管新生,同时,与 MMP-2 相比, MMP-9 可以更加有效地促进肿瘤抑素的释放。除肿瘤抑素外, MMP-9 也能够一定程度上促进内皮基底膜血管抑素和血管生成抑制因子的释放^[26]。

2.1 MMP-2 在 CNV 形成中的作用

MMP-2 广泛分布于多种细胞和组织中,也在角膜上皮细胞和基质细胞中表达^[25]。Kato 等^[27]研究发现, MMP-2 缺失小鼠 CNV 面积远小于野生型同窝出生小鼠,证实了 MMP-2 在 CNV 中所起的重要作用。MMP-2 在 CNV 形成过程中的作用可以被归纳为 2 个方面:一方面, MMP-2 通过蛋白水解活性使角膜基质产生空隙促进内皮细胞的迁移;另一方面, MMP-2 可以降解 ECM,同时释放促血管生成因子和抗血管生成因子,这对 CNV 的形成具有双重影响。MMP-2 和这些因子参与包括 CNV 形成

的众多信号通路。然而, MMP-2 不是 CNV 形成过程中的决定性因子, 在 MMP-2 突变小鼠中, bFGF 仍然可以诱导 CNV, 而在 MMP-14 缺陷的小鼠中, CNV 可被完全抑制, 提示我们 MMP-14 是 CNV 形成过程中重要的作用因子。此外, MMP-14 可激活 MMP-2 前体, 使其从无活性的酶原变为激活状态, 这说明 MMP-2 可能作为 MMP-14 调控的下游因子在 CNV 形成过程中起重要的调节作用^[15,28]。同时, MMP-2 的激活与转录因子 SNAI1 的高表达密切相关。在缺氧条件下, 血管内皮中 SNAI1 的表达水平可明显升高, 从而激活 MMP-2 并促进血管内皮细胞的迁移^[29]。

2.2 MMP-9 在 CNV 形成中的作用

Vu 等^[30]发现在小鼠模型中靶向破坏 MMP-9 基因导致骨骼血管新生, 证明了 MMP-9 在血管形成过程中的关键作用。研究显示 bFGF 诱导 CNV 形成过程中 MMP-9 表达升高, 在角膜中抑制 MMP-9 可以使 CNV 面积减小, 这一发现有力地支持了 MMP-9 的激活与 CNV 的调节密切相关^[31]。与 MMP-2 相似, MMP-9 在 CNV 形成过程中, 不仅直接降解基质, 还可释放血管生成因子参与 CNV 形成^[32]。MMP-9 主要通过 VEGF 通路调节 CNV, 值得注意的是在 CNV 模型中, VEGFs 诱导 MMP-9 在基质细胞中表达的同时, MMP-9 可以导致 VEGF 在上皮细胞中表达上调, 这说明 VEGF 和 MMP-9 存在交互作用^[33]。

2.3 MMP-2 和 MMP-9 参与的信号传导通路

2.3.1 VEGF 信号通路

VEGF 是强有力的内皮细胞丝裂原, 刺激内皮细胞增生、迁移和管腔形成, 同时 VEGF 被普遍认为是促进 CNV 形成最有效的因子。VEGF 蛋白家族主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D。VEGF-A 被普遍认为是导致新生血管形成最强的分子, 包括多种亚型^[34]。内皮细胞弥散、迁移和增生等效应可通过 VEGF 介导的信号通路, 如 MAPK、NO 和 PI-3K-Akt/PKB 等得以实现^[35]。其他血管生成因子, 如 bFGF 和缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 也可以间接通过 VEGF 信号通路发挥作用^[34]。

VEGF 是血管生成的主要调节因素, 通常处于与 ECM 结合的状态, 经蛋白水解酶作用后释放, 通过对这个过程的调控可以影响血管的生成^[36]。研究发现, MMP-2 和 MMP-9 都通过将 VEGF 从复合物结合位点释放到基质, 从而对血管形成过程进行调控。MMP-2 可以从结合有 VEGF 的复合物上切下抑制 VEGF 活性的因子, 如肝素亲和调节肽和结缔组织生长因子, 随后释放具有活性的 VEGF^[37]。综上, MMP-2 和 MMP-9 与 VEGF 的交互作用在 CNV 形成过程中具有重要影响。VEGF 已被充分证明是抑制 CNV 的潜在靶点, 同时贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等多种抗 VEGF 药物已广泛应用于动物实验和临床中^[38-39]。

2.3.2 Sonic hedgehog 信号通路

Sonic hedgehog (Shh) 是一种属于 Hedgehog (HH) 家族的分泌蛋白, Shh 信号通路已被证实是在胚胎及出生后血管发育过程中起重要作用, 而 Shh 可以调节内皮细胞生长, 促进细胞迁移, 进而诱导新生血管的生成^[40]。研究表明, 在激光诱导的小鼠视网膜新生血管模型中, Shh 参与视网膜新生血管的形成, 并且可以通过抑制 Shh 减少视网膜新

生血管的形成。在大鼠碱烧伤的 CNV 模型中, Shh 表达的上调可以促进血管生成, 这进一步证明了 Shh 信号通路在眼部新生血管形成过程中的关键作用^[41-42]。Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK) 信号通路与内皮细胞迁移和管腔形成密切相关。Shh 蛋白可以在上游介导 RHO/ROCK 信号通路, 并在缺血的组织中被上调。研究发现 Shh 直接通过 RHO/ROCK 信号通路和诱导下游靶基因, 如 MMP-9 和骨桥蛋白的表达, 诱导血管形成。MMP-9 基因敲除小鼠模型的相关研究已证实 MMP-9 在 Shh 诱导的血管生成中作为下游分子起作用^[43]。

2.3.3 Notch 信号通路

Notch 受体及其配体存在于人角膜上皮中, 并且 Notch 信号通路参与调节角膜细胞的增生和分化。Notch 信号传导可以作用于 VEGF 信号传导的下游, 通过介导 MMP-9 和 MT1-MMP 表达以及 MMP-2 的活化来调节内皮细胞形态的发生。在鼠模型中通过 VEGF 诱导皮肤血管生成, 发现 Notch 抑制可导致 MMP-9 表达降低^[44]。

2.3.4 凝血酶信号通路

凝血酶影响凝血、血小板聚集和血栓形成, 其参与血管的生成, 并被认为与 MMP-2 有着紧密的联系。目前研究认为, 凝血酶是已知的唯一可以诱导 MMP-2 活性增加的生理因子, 而且不同于胶原蛋白, 凝血酶对 MMP-2 的活化不依赖于 MMP-14。凝血酶通过增强 MMP-2 的活化使得 ECM 降解增加, 为血管内皮细胞的迁移进入提供先决条件^[45]。

2.3.5 PI3K/Akt 信号通路

研究表明, MMP-14 和 MMP-2 的表达增加与 PI3K/Akt 信号通路的激活密切相关, 通过抑制磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 来上调 PI3K/Akt 信号通路。PTEN 是一种下调 PI3K/Akt 信号通路的肿瘤抑制因子, 通过其磷酸酶的活性使 PI3K 去磷酸化以降低活化 Akt 的水平, 而活化的 Akt 具有促进细胞存活、增生和迁移的作用^[12]。

3 小结

在 CNV 治疗中贝伐单抗、曲安奈德和地塞米松被证明具有抑制 CNV 的能力, 但效果均尚未达到预期, 且均有一定的不良反应^[46-50]。目前尚未有专门用来治疗 CNV 的药物被批准上市。MMP-2 和 MMP-9 在 CNV 的形成过程中起着重要的调控作用, 其表达与炎症反应密切相关。许多抑制剂可以抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 并且一些抑制剂有助于 CNV 的治疗。MMP-2 和 MMP-9 在 CNV 调节机制中的作用复杂多样, 随着相关研究进展, 其调控机制将被进一步明确, 这为临床上治疗 CNV 及其相关疾病提供了可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2001, 12 (4): 242-249. DOI: 10.1097/00055735-200108000-00002.
- [2] Yoon KC, Ahn KY, Lee JH, et al. Lipid-mediated delivery of brain-specific angiogenesis inhibitor 1 gene reduces corneal neovascularization in an *in vivo* rabbit model [J]. Gene Ther, 2005, 12 (7): 617-624. DOI: 10.1038/sj.gt.3302442.

- [3] Cursiefen C, Colin J, Dana R, et al. Consensus statement on indications for anti-angiogenic therapy in the management of corneal diseases associated with neovascularisation; outcome of an expert roundtable [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(1) : 3-9. DOI: 10.1136/bjo.2011.204701.
- [4] Inomata T, Mashaghi A, Di Zazzo A, et al. Kinetics of angiogenic responses in corneal transplantation [J]. *Cornea*, 2017, 36(4) : 491-496. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001127.
- [5] Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, et al. Management of high-risk corneal transplantation [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(6) : 816-827. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.12.010.
- [6] Zhong W, Montana M, Santosa SM, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in corneal transplantation-A review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(4) : 453-479. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.12.008.
- [7] van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis; matrix metalloproteinases in the lead [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2) : 203-212. DOI: 10.1093/cvr/cvm102.
- [8] Liu S, Romano V, Steger B, et al. Gene-based antiangiogenic applications for corneal neovascularization [J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(2) : 193-213. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.10.006.
- [9] Han KY, Chang JH, Lee H, et al. Proangiogenic interactions of vascular endothelial MMP14 with VEGF receptor 1 in VEGFA-mediated corneal angiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(7) : 3313-3322. DOI: 10.1167/iovs.16-19420.
- [10] 聂晓怡, 陈盛举, 金婉蓉, 等. 基质金属蛋白酶抑制剂对视网膜新生血管化抑制作用的实验研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2001, 19(6) : 511-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2001.06.009. Nie XY, Chen SJ, Jin WR, et al. Experimental studies of matrix metalloproteinase inhibitor on retina neovascularization [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2001, 19(6) : 511-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2001.06.009.
- [11] Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(1) : 1-14. DOI: 10.1016/s1350-9462(01)00015-5.
- [12] Chang JH, Huang YH, Cunningham CM, et al. Matrix metalloproteinase 14 modulates signal transduction and angiogenesis in the cornea [J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61(4) : 478-497. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.11.006.
- [13] Zhou Q, Yang L, Qu M, et al. Role of senescent fibroblasts on alkali-induced corneal neovascularization [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3) : 1148-1156. DOI: 10.1002/jcp.22835.
- [14] 任美侠, 周健. 基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶组织抑制剂系统与糖尿病眼部并发症 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(9) : 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.09.021. Ren MX, Zhou J. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinase system and diabetic ocular complications [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(9) : 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.09.021.
- [15] Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147 : 1-73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
- [16] 顾永昊, 柯根杰, 王林, 等. 基质金属蛋白酶抑制剂 GM6001 对糖尿病大鼠血-视网膜屏障的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(11) : 1010-1013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.11.010. Gu YH, Ke GJ, Wang L, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibitor GM6001 on blood-retina barrier permeability in diabetic rats [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(11) : 1010-1013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.11.010.
- [17] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases; structure, function, and biochemistry [J]. *Circ Res*, 2003, 92(8) : 827-839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3.
- [18] Murphy G, Nguyen Q, Cockett MI, et al. Assessment of the role of the fibronectin-like domain of gelatinase A by analysis of a deletion mutant [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(9) : 6632-6636.
- [19] Shipley JM, Doyle GA, Fliszar CJ, et al. The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(8) : 4335-4341. DOI: 10.1074/jbc.271.8.4335.
- [20] Wells JM, Gaggari A, Blalock JE. MMP generated matrikines [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46 : 122-129. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.016.
- [21] Shi W, Liu J, Li M, et al. Expression of MMP, HPSE, and FAP in stroma promoted corneal neovascularization induced by different etiological factors [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(11) : 967-977. DOI: 10.3109/02713683.2010.502294.
- [22] Ma DH, Chen JK, Kim WS, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in inflammation-induced corneal neovascularization [J]. *Ophthalmic Res*, 2001, 33(6) : 353-362. DOI: 10.1159/000055693.
- [23] Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, et al. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase A-deficient mice [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(5) : 1048-1051.
- [24] Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10) : 737-744. DOI: 10.1038/35036374.
- [25] Zhou Z, Apte SS, Soininen R, et al. Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase I [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(8) : 4052-4057. DOI: 10.1073/pnas.060037197.
- [26] Hamano Y, Zeisberg M, Sugimoto H, et al. Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV alpha3 chain, are generated by MMP-9 proteolysis and suppress angiogenesis via alphaV beta3 integrin [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(6) : 589-601. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00133-8.
- [27] Kato T, Kure T, Chang JH, et al. Diminished corneal angiogenesis in gelatinase A-deficient mice [J]. *FEBS Lett*, 2001, 508(2) : 187-190. DOI: 10.1016/s0014-5793(01)02897-6.
- [28] Al-Raawi D, Abu-El-Zahab H, El-Shinawi M, et al. Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlates with the expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in inflammatory breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2011, 4(4) : 265-275.
- [29] 孙嘉星, 窦国睿, 常天芳, 等. 缺氧条件下 SNAI1 激活基质金属蛋白酶对脉络膜新生血管生成的促进作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(1) : 16-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.01.004. Sun JX, Dou GR, Chang TF, et al. The promoting effects of SNAI1 activating matrix metalloproteinase on choroidal neovascularization under hypoxia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(1) : 16-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.01.004.
- [30] Vu TH, Shipley JM, Bergers G, et al. MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes [J]. *Cell*, 1998, 93(3) : 411-422. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81169-1.
- [31] Mohan R, Sivak J, Ashton P, et al. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(14) : 10405-10412. DOI: 10.1074/jbc.275.14.10405.
- [32] Raza SL, Cornelius LA. Matrix metalloproteinases; pro- and anti-angiogenic activities [J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2000, 5(1) : 47-54. DOI: 10.1046/j.1087-0024.2000.00004.x.
- [33] Ebrahem Q, Chaurasia SS, Vasanji A, et al. Cross-talk between vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases in the induction of neovascularization *in vivo* [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(1) : 496-503. DOI: 10.2353/ajpath.2010.080642.
- [34] Maddula S, Davis DK, Maddula S, et al. Horizons in therapy for corneal angiogenesis [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(3) : 591-599. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.041.
- [35] Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 27(4) : 331-371. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.001.
- [36] Vempati P, Popel AS, Mac GF. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(1) : 1-19. DOI: 10.1016/j.cytogr.2013.11.002.
- [37] Dean RA, Butler GS, Hamma-Kourbali Y, et al. Identification of candidate angiogenic inhibitors processed by matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) in cell-based proteomic screens; disruption of vascular endothelial growth factor (VEGF)/heparin affinity regulatory peptide (pleiotrophin) and VEGF/Connective tissue growth factor angiogenic

- inhibitory complexes by MMP-2 proteolysis [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27 (24) : 8454-8465. DOI:10.1128/MCB.00821-07.
- [38] Liu X, Wang S, Wang X, et al. Recent drug therapies for corneal neovascularization [J]. Chem Biol Drug Des, 2017, 90 (5) : 653-664. DOI:10.1111/cbdd.13018.
- [39] Voiculescu OB, Voinea LM, Alexandrescu C. Corneal neovascularization and biological therapy [J]. J Med Life, 2015, 8 (4) : 444-448.
- [40] Salybekov AA, Salybekova AK, Pola R, et al. Sonic hedgehog signaling pathway in endothelial progenitor cell biology for vascular medicine [J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (10) : 3040 [2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213474/>. DOI:10.3390/ijms19103040.
- [41] Nochioka K, Okuda H, Tatsumi K, et al. Hedgehog signaling components are expressed in choroidal neovascularization in laser-induced retinal lesion [J]. Acta Histochem Cytochem, 2016, 49 (2) : 67-74. DOI:10.1267/ahc.15036.
- [42] Liu M, Chen X, Liu H, et al. Expression and significance of the Hedgehog signal transduction pathway in oxygen-induced retinal neovascularization in mice [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12 : 1337-1346. DOI:10.2147/DDDT.S149594.
- [43] Renault MA, Roncalli J, Tongers J, et al. Sonic hedgehog induces angiogenesis via Rho kinase-dependent signaling in endothelial cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49 (3) : 490-498. DOI:10.1016/j.yjmcc.2010.05.003.
- [44] Funahashi Y, Shawber CJ, Sharma A, et al. Notch modulates VEGF action in endothelial cells by inducing matrix metalloprotease activity [J]. Vasc Cell, 2011, 3 (1) : 2-9. DOI:10.1186/2045-824X-3-2.
- [45] Yosef G, Arkadash V, Papo N. Targeting the MMP-14/MMP-2/integrin $\alpha v \beta 3$ axis with multispecific N-TIMP2-based antagonists for cancer therapy [J]. J Biol Chem, 2018, 293 (34) : 13310-13326. DOI:10.1074/jbc.RA118.004406.
- [46] Chen WL, Chen YM, Chu HS, et al. Mechanisms controlling the effects of bevacizumab (avastin) on the inhibition of early but not late formed corneal neovascularization [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (4) : e94205 [2020-01-09]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094205>. DOI:10.1371/journal.pone.0094205.
- [47] Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A, et al. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis [J]. Cornea, 2013, 32 (4) : 435-444. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182542613.
- [48] Mehrjardi HZ, Ghaffari R, Mahbod M, et al. Triamcinolone acetonide as an adjunct to bevacizumab for prevention of corneal neovascularization in a rat model [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2014, 9 (2) : 162-168.
- [49] Choksi A, Sarojini KV, Vadnal P, et al. Comparative anti-inflammatory activity of poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer-dexamethasone conjugates with dexamethasone-liposomes [J]. Int J Pharm, 2013, 449 (1-2) : 28-36. DOI:10.1016/j.ijpharm.2013.03.056.
- [50] Feizi S, Azari AA, Safapour S. Therapeutic approaches for corneal neovascularization [J/OL]. Eye Vis (Lond), 2017, 4 : 28 [2020-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723406/>. DOI:10.1186/s40662-017-0094-6.

(收稿日期:2020-05-24 修回日期:2020-08-10)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)
- ANOVA:单因素方差分析(one-way analysis of variance)
- BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)
- DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)
- EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)
- EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)
- ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG:视网膜电图(electroretinogram)
- FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)
- FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)
- GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ)
- IL:白细胞介素(interleukin)
- IOL:人工晶状体(intraocular lens)
- IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis)
- ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)
- LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)
- miRNA:微小RNA(microRNA)
- MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)
- mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)
- MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF:核转录因子(nuclear factor)
- OCT:光相干断层扫描(optical coherence tomography)
- OR:优势比(odds ratio)
- PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)
- PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)
- RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells)
- POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)
- RB:视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)
- RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium)
- RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization)
- RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)
- S I t:基础泪液分泌试验(Schirmer I test)
- shRNA:小发夹RNA(short hairpin RNA)
- siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)
- TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF:转化生长因子(transforming growth factor)
- TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
- UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)
- VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)
- VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)