

# MMPs 抑制剂 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 及 II 对人晶状体上皮细胞移行的抑制作用

刘冬梅 李俊红

**【摘要】** 背景 白内障术后残留晶状体上皮细胞(LECs)的增生、移行、上皮-间质转化等生物学行为与晶状体后囊膜混浊(PCO)的发生有关,基质金属蛋白酶(MMPs)参与细胞的移行过程。广谱 MMPs 抑制剂 GM6001 能抑制人 LECs 的移行,但特异性 MMPs 抑制剂,即 MMP-2/9 抑制剂 I 和 II 对 LECs 移行能力的影响及药物的安全性尚不明确。目的 比较 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 对 LECs 移行的抑制作用及其对细胞活性的影响。方法 对人 LECs 系进行培养和传代,取传至 3~4 代的细胞培养于 6 孔板中,当细胞生长融合至 70% 后改用无血清培养液作用 12 h,在培养液中分别加入不同浓度(0.25、0.50、1.00、2.00、4.00、8.00、16.00、32.00、64.00、128.00  $\mu\text{mol/L}$ ) GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II,以基础培养液培养的细胞作为对照组,用 200  $\mu\text{l}$  无菌枪头在细胞层中划出细胞裸露区,继续培养后 24 h 计算各组细胞移行的平均距离,计算各种药物对 LECs 移行的抑制率。在细胞活性的测定中,取传至第 2 代或第 3 代 LECs,调整细胞密度至  $5 \times 10^5/\text{ml}$ ,以 200  $\mu\text{l}$ /孔接种至 96 孔板常规培养,分别加入 128.00  $\mu\text{mol/L}$  GM6001、64.00  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 I 和 32.00  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 II,以基础培养液培养的细胞作为对照组,培养 24 h 后用 MTT 法测定吸光度(A)值,分析并比较 3 种药物对 LECs 活性的影响,评估药物对细胞的毒性作用。结果 正常培养的 LECs 生长良好,贴壁生长的细胞呈梭形或多边形,排列不规则。随着 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 浓度的增加,LECs 移行距离逐渐缩短,总体比较差异有统计学意义(GM6001:  $F = 248.647, P < 0.05$ ; MMP-2/9 抑制剂 I:  $F = 357.125, P < 0.05$ ; MMP-2/9 抑制剂 II:  $F = 396.374, P < 0.05$ )。将对照组细胞移行距离设为 1,3 种药物浓度为 32.00  $\mu\text{mol/L}$  时,GM6001 组、MMP-2/9 抑制剂 I 组和 MMP-2/9 抑制剂 II 组细胞的相对移行距离分别为  $0.478 \pm 0.091$ 、 $0.294 \pm 0.088$  和  $0.191 \pm 0.081$ ,总体比较差异有统计学意义( $F = 116.031, P < 0.01$ ),其中 MMP-2/9 抑制剂 II 组中细胞移行距离明显低于 GM6001 组和 MMP-2/9 抑制剂 I 组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。对照组、128.00  $\mu\text{mol/L}$  GM6001 组、64.00  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 I 组和 32.00  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 II 组的 A 值分别为  $0.607 \pm 0.016$ 、 $0.567 \pm 0.015$ 、 $0.583 \pm 0.010$  和  $0.595 \pm 0.014$ ,总体比较差异无统计学意义( $F = 1.403, P > 0.05$ )。结论 3 种 MMPs 抑制剂均可有效抑制体外培养的 LECs 的移行,且对细胞的生长活性无明显影响,其中 MMP-2/9 抑制剂 II 的抑制作用最强。

**【关键词】** 基质金属蛋白酶/抑制剂; 上皮细胞/眼; 晶状体/眼; 细胞移行/药物作用; 后囊膜混浊

**Suppressing effects of MMPs inhibitor GM6001, MMP-2/9 inhibitor I, MMP-2/9 inhibitor II on migration of human lens epithelial cells** Liu Dongmei, Li Junhong. Department of Strabismus and Pediatric Ophthalmology, Shanxi Eye Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030002, China

Corresponding author: Li Junhong, Email: lijh21c@yahoo.com

**[Abstract]** **Background** The primary pathologic mechanism of posterior capsular opacification (PCO) is proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transformation of residuary lens epithelial cells (LECs) following cataract surgery. Matrix metalloproteinases (MMPs) play a role during the migration of LECs. Researches showed that GM6001, a broad inhibitor of MMPs, can arrest the migration of LECs, but as specific inhibitors of MMPs, the efficacy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.009

作者单位: 030002 太原, 山西医科大学 山西省眼科医院斜视与小儿眼科

通信作者: 李俊红, Email: lijh21c@yahoo.com

and safety of MMP-2/9 inhibitor I and II on LECs migration remain unclear. **Objective** This study was to determine and compare the inhibitory efficacy among GM6001, MMP-2/9 inhibitor I and II on human LECs and search the clinical medication to prevent PCO. **Methods** Human LECs were cultured and passaged *in vitro*, and the cells of 3-4 generation were incubated in 6-well plates. Then the cells of 70% confluent monolayer were cultured in DMEM without fetal bovine serum for 12 hours. GM6001, MMP-2/9 inhibitor I and II at different concentrations (0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.00, 32.00, 64.00, 128.00  $\mu\text{mol/L}$ ) were added into the culture medium for 24 hours separately, and regularly cultured cells served as the control group. A bare area was made by a 200  $\mu\text{l}$  sterile spear on the cell layer, and the migrated distance and inhibitory rate were calculated. The second or third generation of cells were incubated in 96-well plates at a density of  $5 \times 10^5/\text{ml}$  (200  $\mu\text{l}/\text{well}$ ). GM6001 (128.00  $\mu\text{mol/L}$ ), MMP-2/9 inhibitor I (64.00  $\mu\text{mol/L}$ ) and II (32.00  $\mu\text{mol/L}$ ) were added into the culture medium for 24 hours, and the cell viability was assayed by using MTT assay. **Results** Cultured cells grew well with irregular arrangement and presented the polygon in shape. The migrated distance was gradually reduced as the increase of concentrations of GM6001, MMP-2/9 inhibitor I and II, showing significant differences among the various concentration groups (GM6001:  $F=248.647, P<0.05$ ; MMP-2/9 inhibitor I:  $F=357.125, P<0.05$ ; MP2/9 inhibitor II:  $F=396.374, P<0.05$ ). The cell migrated distance in the control group was set to 1, the relative migrated distances were  $0.478 \pm 0.091, 0.294 \pm 0.088$  and  $0.191 \pm 0.081$  in the GM6001 group, MMP-2/9 inhibitor I group and MMP-2/9 inhibitor II group at the concentrations of 32.00  $\mu\text{mol/L}$ , respectively, showing a significant difference among the groups ( $F=116.031, P<0.01$ ), and cell migrated distance was obviously shorter in the MMP-2/9 inhibitor II group than that in the GM6001 group or MMP-2/9 inhibitor I group (all at  $P<0.01$ ). The  $A$  values were  $0.607 \pm 0.016, 0.567 \pm 0.015, 0.583 \pm 0.010$  and  $0.595 \pm 0.0138$  in the control group, GM6001 group (128.00  $\mu\text{mol/L}$ ), MMP-2/9 inhibitor I group (64.00  $\mu\text{mol/L}$ ) and MMP-2/9 inhibitor II group (32.00  $\mu\text{mol/L}$ ), respectively, without significant difference among the groups ( $F=1.403, P>0.05$ ). **Conclusions** GM6001, MMP-2/9 inhibitor I and II reduce the mobility of human LECs effectively but do not affect the viability of the cells *in vitro*. MMP-2/9 inhibitor II appears to be most dominant in inhibiting migration of human LECs.

**[Key words]** Matrix metalloproteinase/inhibitor; Epithelial cells/eye; Lens/ophthalmology; Migration/drug effect; Posterior capsule opacification

后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO) 是白内障摘出联合人工晶状体植入术后的主要并发症,目前其主要的治疗方法是 Nd:YAG 激光后囊膜切开术,但存在复发的可能,且易导致角膜内皮形态的异常、黄斑囊样水肿、视网膜脱离和青光眼等并发症的发生<sup>[1-4]</sup>。有实验表明,丝裂霉素 C、5-氟尿嘧啶等抗代谢药物在体内均能抑制晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 的生长<sup>[5-6]</sup>,但对周围眼组织产生毒性作用和发生不良反应的风险,故其临床应用受到限制。组织病理学研究认为,白内障术后赤道部及晶状体前囊膜残留的 LECs 的增生、移行和上皮-间质转化是临床上白内障患者术后产生 PCO 的主要原因<sup>[7]</sup>,白内障手术后诱发的创伤愈合反应使晶状体囊袋中 LECs 基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinases-2, MMP-2) 和 MMP-9 表达上调<sup>[8]</sup>,促使 LECs 向后囊膜中央移行,而广谱 MMPs 抑制剂 GM6001 对人 LECs 的移行有抑制作用<sup>[9-10]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 特异性抑制剂 MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 对 LECs 增生和移行的抑制作用如何,对 LECs 是否有毒性作用

等目前尚不清楚。本研究拟比较 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 对 LECs 移行的抑制作用及其对细胞活性的影响,以寻找一种安全、有效地预防 PCO 的药物。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人 LECs 细胞株由南京医科大学附属眼科医院惠赠。高糖 DMEM 培养液、标准胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、胰蛋白酶 (含 EDTA) (武汉博士德公司);青链霉素混合液 (1:100 稀释) (北京索莱宝科技有限公司);GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I、MMP-2/9 抑制剂 II (德国 Merk 公司)。MTT 细胞增生试剂盒 (武汉博士德公司);细胞培养箱 (美国 National Appliance 公司);细胞培养板 (美国 Costar 公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 人 LECs 的体外培养** 在高糖 DMEM 培养液中复苏人 LECs,当细胞生长为融合时传代。吸弃培养液,用 PBS 轻洗 2~3 次,洗去残余培养液。再吸弃

PBS 液,加入质量分数 0.25% 胰蛋白酶约 2 ml。培养箱中消化 3~5 min,倒置显微镜下见大部分细胞收缩、分离呈流沙样改变后,加入含体积分数 20% FBS 的 DMEM 培养液中中止消化,并用吸管反复、有序、轻轻地吹打成细胞悬液。将细胞悬液移入 15 ml 离心管中,离心半径 5 cm,1 500 r/min 离心 5~10 min,弃去上清含酶溶液,加入 2 ml 培养液,用吸管将细胞吹匀,按 1:2 进行分瓶培养。当培养液由红色变为淡黄色时换液,每次换去约 2/3 的培养液。

**1.2.2 划痕试验测定细胞移行能力** 选取生长良好的 3~4 代的人 LECs 培养于 6 孔板中,在 6 孔板背面用无菌注射器针头轻划 3 条平行线,间隔约为 1.5 mm。当细胞生长融合 70% 后改用无血清培养基作用 12 h,以抑制细胞的增生能力。用 200  $\mu$ l 无菌枪头在细胞层中划出细胞裸露区,与 3 条平行线交汇形成 2 个长方形,可作为拍照时重复照相的选取点。分别加入不同浓度 (0.25、0.50、1.00、2.00、4.00、8.00、16.00、32.00、64.00、128.00  $\mu$ mol/L) GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II,以基础培养液培养的细胞作为对照组。对照组中细胞移行的平均距离设为 1,以 3 个组抑制剂浓度为 32.00  $\mu$ mol/L 作用时细胞移行距离与对照组细胞移行距离进行比较,得到细胞相对移行距离。相对细胞移行距离用软件 Image pro plus 6.0 进行计算,移行抑制率 = (对照组细胞移行距离 - 实验组细胞移行距离) / 对照组细胞移行距离  $\times$  100%。

**1.2.3 MTT 法测定细胞活性** 在细胞活性的测定中,取传至第 2 代或第 3 代 LECs,调整细胞密度至  $5 \times 10^5$  /ml,以 100  $\mu$ l/孔接种至 96 孔板常规培养 24 h,使所有细胞贴壁。移去培养液,用 PBS 洗 3 次,分别加入 128.00  $\mu$ mol/L GM6001、64.00  $\mu$ mol/L MMP-2/9 抑制剂 I 和 32.00  $\mu$ mol/L MMP-2/9 抑制剂 II,以基础培养液培养的细胞作对照组,继续培养 24 h。每孔加入 MTT 溶液 10  $\mu$ l,4 h 后拍照。最后每孔加入 100  $\mu$ l Formazan 溶解液,室温下振荡 10~30 min,待结晶充分溶解后用酶标仪比色法测定吸光度 (A) 值,测量波长为 490 nm,参考波长为 630 nm,根据 A 值分析细胞活性。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析。本研究测试指标的数据资料经 W 检验呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数经 Bartlett 检验方差齐。不同浓度药物对细胞移行抑制率的总体差异比较采用单因素方差分析;对照组、GM6001 组、MMP-2/9 抑制剂 I 组和

MMP-2/9 抑制剂 II 组间细胞相对移行距离及细胞活力 (A 值) 的总体差异比较均采用单因素方差分析,组间多重比较采用 SNK-q 检验。采用双尾检测法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体外培养的人 LECs 的生长情况

传代的人 LECs 在 4 h 左右开始贴壁生长,传代后 24 h 约 80% 细胞贴壁,细胞增生迅速,1~2 d 融合,传至 3~4 代的 LECs 贴壁迅速,生长良好,增生快,呈透明状,排列不规则 (图 1)。

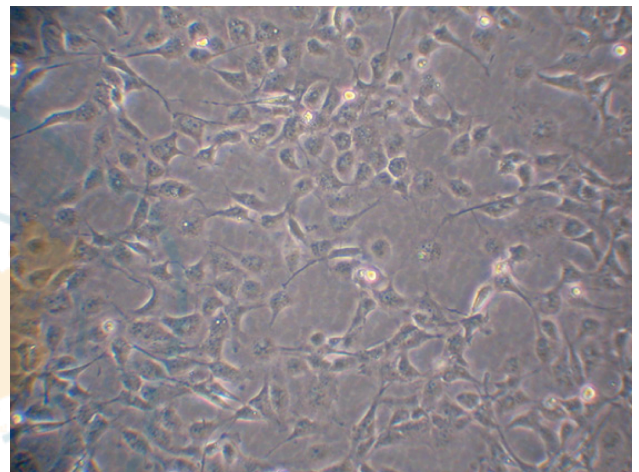


图 1 体外培养的人 LECs 形态 ( $\times 40$ ) 可见细胞呈单层多角形,排列不规则

### 2.2 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 对人 LECs 移行的抑制作用

随着 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 浓度的增加,人 LECs 的移行距离逐渐变短,各种药物不同浓度组对细胞移行的抑制率的总体比较差异均有统计学意义 (GM6001:  $F = 248.647, P < 0.05$ ; MMP-2/9 抑制剂 I:  $F = 357.125, P < 0.05$ ; MMP-2/9 抑制剂 II:  $F = 396.374, P < 0.05$ ), 其中浓度为 32.00  $\mu$ mol/L 时, MMP-2/9 抑制剂 II 组抑制率最大,达到 98%, MMP-2/9 抑制剂 I 在浓度为 64.00  $\mu$ mol/L 时抑制率最大,而 GM6001 在浓度为 128.00  $\mu$ mol/L 时抑制率最大,故后续试验中各种药物均采用最大抑制率浓度 (表 1)。3 种药物浓度在 32.00  $\mu$ mol/L 时,对照组、GM6001 组、MMP-2/9 抑制剂 I 组和 MMP-2/9 抑制剂 II 组 LECs 的移行距离明显不同,4 个组间总体比较差异有统计学意义 ( $F = 116.031, P < 0.01$ ), 其中 MMP-2/9 抑制剂 II 组明显低于 GM6001 组和 MMP-2/9 抑制剂 I 组,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ ) (表 2)。

**表 1 不同浓度药物作用下人 LECs 移行抑制率( $\bar{x}\pm s, \%$ )**

药物浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	样本量	细胞移行抑制率		
		GM6001 组	MMP-2/9 抑制剂 I 组	MMP-2/9 抑制剂 II 组
0.25	6	0.030±0.014	0.592±0.023	1.472±0.073
0.50	6	0.027±0.063	1.598±0.033	8.823±0.056
1.00	6	4.882±0.012	8.887±0.075	17.060±0.047
2.00	6	10.350±0.024	12.940±0.082	25.010±0.015
4.00	6	25.880±0.032	20.410±0.036	40.590±0.025
8.00	6	26.470±0.011	37.350±0.042	60.770±0.082
16.00	6	31.150±0.034	51.180±0.045	71.470±0.073
32.00	6	54.410±0.056	63.530±0.035	98.900±0.064
64.00	6	71.180±0.010	99.710±0.023	
128.00	6	99.970±0.009		
F		248.647	357.125	396.374
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:LECs:晶状体上皮细胞;MMP:基质金属蛋白酶(单因素方差分析)

**表 2 32.00  $\mu\text{mol/L}$  药物浓度下各组人 LECs 相对移行距离比较( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	样本量	相对移行距离
对照组	8	1.000±0.000
GM6001 组	8	0.478±0.091 <sup>a</sup>
MMP-2/9 抑制剂 I 组	8	0.294±0.088 <sup>a</sup>
MMP-2/9 抑制剂 II 组	8	0.191±0.081
F		116.031
P		<0.01

注:与 MMP-2/9 抑制剂 II 组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ (单因素方差分析,SNK- $q$  检验) LECs:晶状体上皮细胞;MMP:基质金属蛋白酶

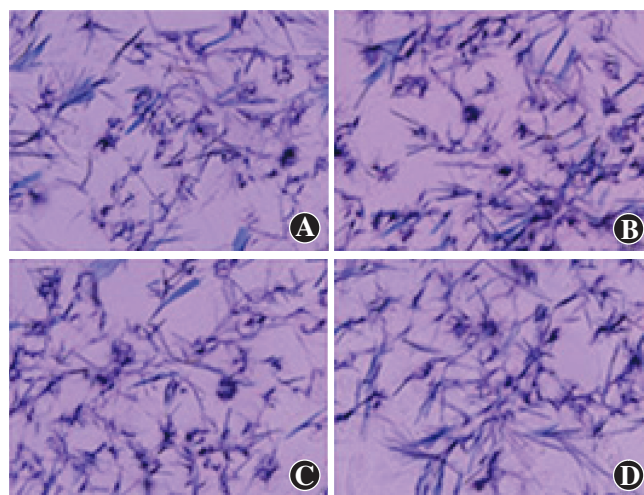
### 2.3 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 作用后的细胞活性

MTT 法检测显示,反映细胞能量代谢水平的蓝紫色结晶物甲瓚沉积在晶状体细胞内或细胞周围,形成毛刺样外观,128.00  $\mu\text{mol/L}$  GM6001 组、64.00  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 I 组和 32.00  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 II 组的细胞形态及活细胞数量与对照组细胞间比较无明显差别。当 LECs 抑制率接近 100% 时,对照组、128  $\mu\text{mol/L}$  GM6001 组、64  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 I 组和 32  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 II 组间 LECs 的 A 值无明显不同,各组间差异无统计学意义( $F=1.403, P>0.05$ )(表 3,图 2)。

**表 3 各组人 LECs 增值比较( $\bar{x}\pm s, A$ )**

组别	样本量	细胞增值值
对照组	6	0.607±0.016
GM6001 组	6	0.567±0.015
MMP-2/9 抑制剂 I 组	6	0.583±0.010
MMP-2/9 抑制剂 II 组	6	0.595±0.014
F		1.403
P		>0.05

注:LECs:晶状体上皮细胞;MMP:基质金属蛋白酶(单因素方差分析)



**图 2 MTT 法检测各组 LECs 的形态** 各组间细胞形态和活细胞数量接近(MTT  $\times 400$ ) A:对照组 B:GM6001 组 C:MMP-2/9 抑制剂 I 组 D:MMP-2/9 抑制剂 II 组

### 3 讨论

MMPs 是一种由 11 种酶组成的内蛋白酶家族,它不但可以清除胶原分子、明胶分子等一些生物大分子,还可以降解胶原蛋白以及蛋白多糖,为细胞的生长提供空间<sup>[11]</sup>,参与人体的多种病理生理过程<sup>[12]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 是一组明胶酶,能促进细胞的移行<sup>[13]</sup>。研究表明,在具有侵袭和移行能力的鼻炎癌细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的表达量明显增加<sup>[14]</sup>,此外皮肤伤口中 MMP-2 和 MMP-9 的表达量也显著增加<sup>[15]</sup>。

MMPs 抑制剂是 MMPs 的特异性抑制因子,可阻止 MMPs 酶原活化并抑制已活化的 MMPs 的活性。GM6001 是一种人工合成的广谱 MMPs 抑制剂<sup>[16]</sup>,体外晶状体囊袋培养模型中发现,GM6001 能抑制 LECs 在后囊膜上的移行,且对细胞活性无明显影响<sup>[8-9]</sup>。近年来,随着对 MMPs 抑制剂研究的关注及对 MMPs 生理功能认识的加深,认为选择性地抑制 MMPs 活性药物对治疗特定的 MMPs 相关疾病十分重要。研究表明,晶状体囊是一层具有弹性的透明基底膜,由胶原网状结构组成,组织间隙充满了黏多糖<sup>[17]</sup>,主要成分为 IV 型胶原蛋白和层黏连蛋白,是 MMP-2 和 MMP-9 的特异性底物,MMP-2/9 抑制剂 I 和 MMP-2/9 抑制剂 II 可选择性地作用于手术后发生改变的 LECs<sup>[18]</sup>。本实验中对 MMP-2/9 抑制剂 I、MMP-2/9 抑制剂 II 进行了研究,并与广谱 MMPs 抑制剂 GM6001 的效果进行比较,观察 3 种药物体外培养的人 LECs 移行的影响,发现 MMP-2/9 抑制剂 I、MMP-2/9 抑制剂 II 均可特异性地抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性。血清本身可能含有一些能促进 MMPs 的分泌因子,如转化生长因子- $\beta$ <sup>[19-20]</sup>,为了避免血清对 LECs 移行的干扰,本研究

中在进行划痕试验时使用无血清培养液和不含血清的抑制剂处理 LECs, 结果显示实验 24 h 时, 对照组细胞大部分融合, 划痕区域大部分被移行的细胞所覆盖, 而在各实验组中, 随着 3 种抑制剂浓度的逐渐增加, 细胞移行的平均距离变短。3 种抑制剂的浓度为 32.00  $\mu\text{mol/L}$  时, MMP-2/9 抑制剂 II 组对细胞移行的抑制作用达到 98%, 明显强于 MMP-2/9 抑制剂 I 和 GM6001, 认为 3 种抑制剂均能有效地抑制 LECs 的移行, 且 MMP-2/9 抑制剂 II 对人 LECs 移行的抑制作用强于 MMP-2/9 抑制剂 I 和 GM6001, 提示 MMP 抑制剂可能是通过下调 MMP-2 和 MMP-9 的水平而抑制 LECs 的移行。

为了明确 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I、MMP-2/9 抑制剂 II 抑制细胞移行的作用是否由于其对人 LECs 毒性所致, 本研究使用 MTT 法对不同浓度 3 种抑制剂作用后的细胞进行细胞活性检测, 结果显示 3 种药物对 LECs 移行的抑制率达到 100% 时细胞仍保持生长活性, 128  $\mu\text{mol/L}$  GM6001 组、64  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 I 和 32  $\mu\text{mol/L}$  MMP-2/9 抑制剂 II 组和对照组间 LECs 可见大量的毛刺形成, 且 3 种药物组 A 值与对照组 A 值比较差异无统计学意义, 说明各组细胞生长活性相似, 3 种药物对人 LECs 移行均有抑制作用, 且对细胞无明显的毒性作用。

综上所述, 特异性的 MMP-2/9 抑制剂 II 对人 LECs 的移行有较好的抑制作用, 有望成为预防 PCO 的新药。

## 参考文献

- [1] Nagy ZZ. New technology update: femtosecond laser in cataract surgery [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 18 (8): 1157-1167. doi: 10. 2147/OPHT. S36040.
- [2] Milazzo S, Grenot M, Benzerroug M. Posterior capsule opacification [J]. J Fr Ophthalmol, 2014, 37 (10): 825-830. doi: 10. 1016/j. jfo. 2014. 09. 003.
- [3] Karahan E, Er D, Kaynak S. An overview of Nd:YAG laser capsulotomy [J]. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol, 2014, 3 (2): 45-50.
- [4] Bhargava R, Kumar P, Phogat H, et al. Neodymium-yttrium aluminium garnet laser capsulotomy energy levels for posterior capsule opacification [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2015, 10 (1): 37-42. doi: 10. 4103/2008-322X. 156101.
- [5] Kim SY, Kim JH, Choi JS, et al. Comparison of posterior capsule opacification in rabbits receiving either mitomycin-C or distilled water for sealed-capsule irrigation during cataract surgery [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2007, 35 (8): 755-758.
- [6] Huang X, Wang Y, Cai JP, et al. Sustained release of 5-fluorouracil from chitosan nanoparticles surface modified intra ocular lens to prevent posterior capsule opacification: an in vitro and in vivo study [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29 (2): 208-215. doi: 10. 1089/jop. 2012. 0184.
- [7] Nibourg LM, Gelens E, Kuijter R, et al. Prevention of posterior capsular opacification [J]. Exp Eye Res, 2015, 13 (6): 100-115. doi: 10. 1016/j. exer. 2015. 03. 011.
- [8] Li JH, Wang NL, Wang JJ. Expression of matrix metalloproteinases of human lens epithelial cells in the cultured lens capsule bag [J]. Eye, 2008, 22 (3): 439-444. doi: 10. 1038/si. eye. 6702735.
- [9] 李俊红, 陈风华, 王宁利. 基质金属蛋白酶抑制剂对培养的人晶状体上皮细胞移行抑制作用的实验研究 [J]. 中华眼科杂志, 2008, 44 (4): 315-318.
- [10] Wong TT, Daniels JT, Crowston JG, et al. MMP inhibition prevents human lens epithelial cell migration and contraction of the lens capsule [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88 (7): 868-872.
- [11] Apte SS, Parks WC. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future [J]. Matrix Biol, 2015, 4 (5): 1-6. doi: 10. 1016/j. matbio. 2015. 04. 005.
- [12] Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q) SARs [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15 (6): 2223-2268.
- [13] Li Y, Tan BB, Zhao Q, et al. ZNF139 promotes tumor metastasis by increasing migration and invasion in human gastric cancer cells [J]. Neoplasia, 2014, 61 (3): 291-298. doi: 10. 4149/neo. 2014\_037.
- [14] Li WW, Long GX, Liu DB, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib suppresses invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cell lines through a decrease in matrix metalloproteinase-2 and -9 activity [J]. Pharmazie, 2014, 69 (2): 132-137.
- [15] Grzela T, Niderla-Bielinska J, Litwiniuk M, et al. The direct inhibition of MMP-2 and MMP-9 by an enzyme alginate: a possible mechanism of healing support for venous leg ulcers [J]. J Wound Care, 2014, 23 (5): 278-285.
- [16] Schultz GS, Strelow S, Stern GA, et al. Treatment of alkali-injured rabbit cornea with a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992, 33 (12): 3325-3331.
- [17] Uechi G, Sun Z, Schreiber EM, et al. Proteomic view of basement membranes from human retinal blood vessels, inner limiting membranes, and lens capsules [J]. J Proteome Res, 2014, 17 (1): 1-4. doi: 10. 1021/pr5002065.
- [18] Tamura Y, Watanabe F, Nakatani T, et al. Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-2 and MMP-9): N-sulfonylamino acid derivatives [J]. J Med Chem, 1998, 41 (4): 640-649.
- [19] Wormstone IM, Del Rio-Tsonis K, McMahon G, et al. FGF: an autocrine regulator of human lens cell growth independent of added stimuli [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42 (6): 1305-1311.
- [20] Wormstone IM, Tamiya S, Anderson I, et al. TGF-2-induced matrix modification and cell transdifferentiation in the human lens capsular bag [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43 (7): 2301-2308.

(收稿日期: 2014-06-10 修回日期: 2015-06-20)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)