

· 综 述 ·

氧化应激在角膜新生血管中的作用机制及针对性治疗策略

邓谦 万珊珊 杨燕宁

武汉大学人民医院眼科中心, 武汉 430060

通信作者: 杨燕宁, Email: yangyanning@whu.edu.cn

【摘要】 角膜新生血管 (CNV) 是由多种疾病诱发的眼表病变, 其成因包括炎症、创伤、营养不良、佩戴角膜接触镜等。氧化应激是指机体受到各种有害刺激后, 活性氧或活性氮过度产生的病理状态。研究表明, 氧化应激在 CNV 的发生和发展中扮演着关键角色。尤其值得关注的是, 氧化应激与炎症、细胞凋亡、先天免疫应答、铁死亡等生物学过程之间的相互作用, 已被证明对 CNV 的病理机制具有重要影响。针对 CNV 中氧化应激的治疗方法多种多样, 涵盖了药物治疗、细胞疗法、基因疗法等多个领域。本文旨在综述氧化应激在 CNV 病理机制中的调控作用, 并探讨抑制氧化应激以治疗 CNV 的有效策略。

【关键词】 氧化应激; 角膜新生血管; 活性氧; 炎症; 凋亡; 铁死亡; 治疗策略

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82101081)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240229-00056

Oxidative stress-induced mechanisms in corneal neovascularization and targeted therapeutic approaches

Deng Qian, Wan Shanshan, Yang Yanning

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Yang Yanning, Email: yangyanning@whu.edu.cn

【Abstract】 Corneal neovascularization (CNV) is an ocular surface disorder caused by a variety of diseases, including inflammation, trauma, malnutrition, wearing of corneal contact lenses, etc. Oxidative stress refers to the excessive production of reactive oxygen species or reactive nitrogen species in the body after receiving various harmful stimuli. Studies have shown that oxidative stress plays a key role in the occurrence and development of CNV. In particular, the interaction between oxidative stress and biological processes such as inflammation, apoptosis, innate immunity, and ferroptosis has been shown to have an important impact on the pathological mechanism of CNV. There are various treatment methods for oxidative stress in CNV, covering many fields such as drug therapy, cell therapy, and gene therapy. This article aims to review the role of oxidative stress in the pathological mechanism of CNV and explore effective strategies to inhibit oxidative stress to treat CNV.

【Key words】 Oxidative stress; Corneal neovascularization; Reactive oxygen species; Inflammation; Apoptosis; Ferroptosis; Therapeutic targets

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82101081)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240229-00056

角膜能够维持透明的光学清晰度主要得益于角膜组织无血管长入。当遭受感染、炎症、缺氧、创伤、退行性疾病等病理损伤时, 角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 可向角膜缘内长入。多种血管生成因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等在该过程中发挥重要作用^[1-3]。氧化应激是 CNV 发生和发展的重要病理机制之一。氧化应激是指机体在高代谢活动、紫外线照射等有害刺激下, 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮等高活性分子的病理状态。正常角膜具有完善的抗氧化防御系统, 当 ROS 水平超过内源性抗氧化剂的清除能力时, 即

可引发氧化应激^[2]。超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基 ($OH^{\cdot}$) 等不稳定自由基可攻击细胞成分, 引发一系列病理过程。本文就氧化应激参与 CNV 的病理机制、针对氧化应激抑制 CNV 的药物等进行综述。

1 ROS 导致 CNV 形成的机制

1.1 ROS 与炎症

炎症是 CNV 重要的病理机制之一^[2]。在碱烧伤导致的角膜损伤中, 急性氧化应激是炎症和 CNV 形成的上游调节因子^[4]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX)

家族包含 7 个同源物 (NOX1~NOX5、Duox1、Duox2), 是 ROS 的重要来源。在碱烧伤后, 角膜组织中 NOX2 和 NOX4 的转录表达增加, 导致大量 ROS 生成; ROS 可通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 或氧化还原敏感的转录因子如激活蛋白-1 来诱导炎症细胞因子 (如肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1) 和促血管因子 (如 VEGF) 的表达。这些细胞因子募集炎症细胞, 诱导 CNV 形成, 并进一步加剧炎症, 最终导致角膜损伤。已有研究表明, NOX 抑制剂如香草乙酮或者二苯基氯化碘盐可以通过减轻氧化应激来抑制炎症反应, 从而减少 CNV 形成^[5]。除了 NOX, ROS 也是线粒体电子传递链的主要副产物。线粒体是频繁发生裂变和融合的细胞器, 其动态平衡受损会导致线粒体 ROS 生成增加, 从而引发细胞损伤; Zhang 等^[6]发现, 在小鼠角膜碱烧伤模型中, 碱烧伤引发了依赖于线粒体裂变蛋白 Drp1 的线粒体裂变, 从而促进 ROS 产生, 激活 NF- κ B 及下游炎症反应; 同时, 线粒体也参与调控 NOX2/NOX4 的 ROS 生成和炎症反应。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是一种重要的转录因子, 参与调控血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 1 等抗氧化反应元件依赖的基因表达。HO-1 是控制血红素分解速度的关键酶, 其不仅能将血红素转化为胆绿素以降低细胞内 ROS 水平, 还能通过抑制 Toll 样受体通路来抑制炎症反应^[7]。Nrf2/HO-1 通路可调节抗氧化、抗炎和血管生成基因的表达。Lin 等^[8]的研究表明, 该通路的激活可降低人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中由于氧化应激导致的血管生成, 这提示 Nrf2/HO-1 通路可能通过调控下游 NF- κ B 通路来维持角膜内氧化还原平衡。

Rho 相关卷曲蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK) 1 已被证实参与角膜上皮分化、细胞周期进程、细胞间黏附和细胞-基质相互作用^[9]。作为细胞 ROS 代谢的潜在调节剂, 小 GTP 酶 RhoA 及其下游效应分子 ROCK 构成的 RhoA/ROCK 通路在血管生成中发挥重要作用, 可通过促进 NF- κ B 核转位来激活炎症反应^[10]。此外, RhoA/ROCK 通路的激活还会导致角膜内皮细胞收缩性增强, 增殖和迁移能力下降, 从而在角膜内皮细胞功能障碍的发病机制中扮演重要角色^[11]。

Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 是 Rho 家族的小 G 蛋白, 参与调控细胞骨架重塑和信号通路传导等多种细胞活动, 同时也是激活 NOX2 所需的关键细胞质亚单位之一。Rac1 在中性粒细胞和巨噬细胞中调控多种炎症因子 [如白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α] 的分泌, 激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子 (又称为 CCL5, 为趋化因子家族成员), 且可通过激活 NADPH 氧化酶产生 ROS。这些炎症介质会吸引白细胞和巨噬细胞募集至受损角膜组织, 进一步加剧并启动下游炎症级联反应, 涉及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、Janus 激酶/

信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、NF- κ B、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 等信号通路^[12]。

1.2 ROS 与细胞凋亡

氧化应激是细胞凋亡过程中的重要环节, 其中 ROS 的积累起到关键作用。ROS 不仅能作为信号分子启动凋亡路径, 调控促凋亡基因的表达并激活核转录因子, 还能在细胞内部对蛋白质、DNA、脂质、细胞膜和细胞器造成损伤, 值得注意的是线粒体在其中发挥着关键的调节作用。在分子层面, 高水平的线粒体 ROS 会导致渗透性转换孔的开启, 使细胞色素 C 从线粒体内膜间隙释放到细胞质中, 从而引发下游半胱天冬酶级联反应^[13]。在视网膜色素上皮细胞中, 高浓度葡萄糖促进 ROS 的产生, 进而诱导细胞凋亡并抑制细胞自噬^[14]。细胞凋亡过程中, MAPK 通路至关重要。其中 p38 MAPK 是 MAPK 家族的成员, 可由各种环境应激和炎症细胞因子激活, 参与细胞凋亡、细胞应激、细胞周期调控和机体炎症反应等多种细胞生理病理过程^[15]。ROS/p38 MAPK 信号通路已被证明在内皮细胞炎症反应和细胞凋亡中起到核心调控作用。在一些具体情境下, 如氧化低密度脂蛋白诱导 HUVEC 凋亡的实验中, ROS 的增加导致 p38 MAPK 磷酸化增强, 进一步产生大量 ROS^[16]。另一方面, Cheng 等^[17]发现, 青蒿琥酯治疗可增加大鼠碱烧伤角膜细胞内 ROS 浓度, 激活 p38 MAPK, 通过线粒体途径诱导内皮细胞凋亡, 从而抑制 CNV 的形成。而 Ho 等^[18]则通过使用外源性 15d-PGJ2 (PPAR γ 受体配体) 诱导角膜细胞的线粒体氧化应激, 导致 p53 蛋白积累, 激活下游的 c-Jun 氨基末端激酶和 p38 MAPK 通路, 同时部分抑制了 NF- κ B 活性, 最终通过线粒体诱导的半胱天冬酶-3 酶原裂解促进细胞凋亡, 减少了 CNV 的产生。这些研究表明, 在治疗新生血管相关性疾病中, 诱导增殖活跃的内皮细胞凋亡是一种可行的策略。

1.3 ROS 与先天免疫

NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 作为经典的模式识别受体之一, 在缺氧或外伤条件下, Toll 样受体或 NLRs 的激活可能诱导眼表先天免疫系统的识别和激活。炎症小体是在炎症过程中由胞浆经典的模式识别受体参与组装的至关重要的蛋白质复合体, 其形成可启动炎症反应。炎症小体的组装会启动细胞焦亡这一炎症形式的程序性细胞死亡方式, 进而导致促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放。其中被广泛研究的是核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)^[19]。在角膜碱烧伤后, 角膜上皮细胞中 NLRP3 和 NLRP6 表达失衡会导致大量 caspase-1、IL-1 β 和 VEGFA 产生, 从而促进血管生成过程。Li 等^[20]研究表明, 特异性 NOX4 抑制剂 GLX351322 可显著减少碱烧伤引发的 ROS 生成, 逆转 NLRP3/NLRP6 失衡, 降低角膜上皮细胞中 IL-1 β 和 VEGFA 的表达水平。这表明 NOX4 可通过碱烧伤诱导的角膜上皮固有免疫反应, 或直接通过 ROS 依赖的信号通路调控 VEGF 表达, 从而影响 CNV 的发展。另外, 凋亡信号调节激酶 1 相互作用蛋白 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1-interacting protein 1,

AIP1) 可通过抑制 VEGFR2 的信号通路来抑制肿瘤的生长和转移^[21], 内皮细胞中的 AIP1 也可通过抑制 NOX2 来调控血管重构^[22]; 有研究证明, AIP1 是 NOX4 的重要负调控因子, 其敲除可能与 NOX4-NLRP3/NLRP6-IL-1 β 和 VEGFA 信号通路的活化有关, 进而加剧 CNV 的生成^[20]。综合这些研究, NOX4 及其下游信号通路可能成为治疗 CNV 的潜在靶点。

1.4 ROS 与脂质过氧化及铁死亡

脂质过氧化物可以增加促炎细胞因子的释放, 对角膜组织中的 DNA、蛋白质和脂质造成损伤, 进而促成 CNV 的发生^[23]。脂质过氧化物丙二醛的水平可以作为衡量 CNV 中氧化应激的指标。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 作为脂类代谢的重要调控因子, 在小鼠角膜碱烧伤模型中, 脂肪酸 β 氧化关键酶及 PPAR α 通路靶基因 *ASCL1*、*CPT1A* 和 *ACADM* 的表达降低, 表明脂质沉积和过氧化作用加剧^[24]。在采用光动力疗法治疗 CNV 后, 丙二醛水平增加, 表明光动力疗法会诱导氧化应激增强, 进而刺激并激活角膜的抗氧化防御系统。此外, 紫外线辐射可能通过诱导脂质过氧化, 降低机体抗氧化能力, 对角膜上皮造成损伤。维生素 C 缺乏动物模型进行紫外线辐射后, 角膜损伤和炎症反应更严重^[25]。氧化应激也被证实是氮芥诱导角膜损伤的一个重要机制, 可导致明显的脂质过氧化及硝基蛋白形成^[26]。

铁死亡是一种新型的细胞死亡类型, 其特征是脂质过氧化物的过度累积。铁死亡与多种病理过程有关, 包括缺血-再灌注损伤、肿瘤发生、神经退行性疾病以及肝功能受损等^[27]。研究表明, ROS 生成和炎症是铁死亡的主要驱动因素。在视网膜色素上皮功能障碍、角膜内皮细胞异常和光感受器变性等眼部疾病中, 铁死亡也扮演着重要角色^[28]。值得注意的是, 铁死亡在角膜碱烧伤所致的角膜损伤中可能发挥关键作用; 角膜严重损伤可能导致 ROS 的积累, 进而激活铁死亡启动子、降低铁死亡抑制因子表达水平, 促进脂质过氧化和线粒体受损, 最终引发铁死亡, 加剧 CNV 发展^[29]。这些研究表明, 针对脂质过氧化及铁死亡的关键调控因子等治疗手段或许能有效治疗 CNV。

2 针对氧化应激减少 CNV 的治疗策略

目前研究发现多种药物及化合物可靶向角膜氧化应激通路, 从而抑制 CNV 进展。针对氧化应激减少 CNV 的治疗策略包括药物治疗、富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 注射疗法、细胞疗法和基因治疗等。

2.1 药物治疗

2.1.1 天然植物提取物 植物中含有多种不同类型的抗氧化剂, 已被多项研究应用于 CNV 的治疗。柚皮素是一种广泛存在于蔬菜和柑橘类水果中的多酚类黄酮化合物, 在小鼠角膜碱烧伤模型中被证实可以抑制 Lysm-GFP⁺ 细胞和巨噬细胞的募集, 从而降低髓过氧化物酶活性, 下调 NF- κ B, 并减少相关细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 的产生, 以及 VEGF、血小板衍生生长因子和 MMP-14 的表达; 此外, 柚皮素还可诱导 Nrf2 转录, 提高谷胱甘肽水平从而抑制炎症反应^[30]。槲皮素通过清除自由基、降

低 ROS 水平、增强内源性抗氧化酶表达以及调节抗氧化酶相关基因, 在体外和体内均表现出较强的抗氧化活性, 在人角膜上皮细胞中显示出较强的胞内 ROS 清除效果^[31]。芝麻酚是一种强效抗炎剂, 可调节氧化应激、炎症细胞因子释放和 caspase-3 水平; Kaya 等^[32] 在大鼠角膜碱烧伤模型中应用芝麻酚, 发现其可作为有效的抗氧化剂, 有助于减少 CNV 的形成。

2.1.2 治疗性药物及化合物 法舒地尔是一种有效的 ROCK 抑制剂, 能有效减少炎症细胞浸润, 并通过 RhoA/ROCK 通路减少 ROS 生成, 进而通过增加 HO-1 来抑制碱烧伤诱导的 CNV, 加速角膜上皮缺损的愈合^[10]。对于紫外线辐射引起的角膜上皮损伤, 胞磷胆碱能抑制脂质过氧化并增强抗氧化防御机制以减轻 CNV^[33]。此外, Zhou 等^[24] 发现, 在缝线诱导的小鼠 CNV 模型中, PPAR α 激动剂非诺贝特通过下调脂代谢关键酶以及 PPAR α 下游靶基因 *ASCL1*、*CPT1A* 和 *ACADM* 水平发挥抗 CNV 作用。

Kim 等^[34] 对硝酸银烧灼及炎症诱导的小鼠 CNV 模型结膜下注射一种咪唑类生物碱 LCB54-0009, 发现其通过抗氧化活性影响缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 稳定性和 HIF-1 α /NF- κ B 通路的氧化还原敏感性; 8-羟基脱氧鸟苷作为脱氧鸟苷的氧化产物, 在多种疾病中被确定为氧化损伤的生物标志物^[35]。该物质能通过阻断 Rac1 表现出强大的抗炎和抗氧化作用。而在小鼠角膜碱烧伤模型中, 外用 8-羟基脱氧鸟苷展现出与皮质类固醇相似的抗炎效果^[36]。在亚油酸氢过氧化物诱导的 CNV 模型中, Ogura 等^[37] 发现, 通过注射苯并二氢咪唑衍生物 A-3922, 可以部分抑制 VEGF 及其他血管生成因子介导的 CNV。

硼酸作为硼的一种弱酸, 广泛应用于药物中的防腐剂和药物配方中的缓冲剂等。硼酸可通过 Nrf2 通路和真核起始因子 2 α /激活转录因子 4 通路激活抗氧化反应元件, 从而发挥抗氧化作用^[38]; 研究表明, 在碱烧伤 CNV 模型中, 经硼酸治疗后, 氧化应激指数显著改善, 总抗氧化能力显著增强^[39]。此外, 氢气作为一种治疗性抗氧化剂, 能选择性地清除羟基自由基来减轻炎症。在大鼠角膜碱烧伤模型中, 氢气治疗组角膜炎症细胞和血管内皮细胞数量显著减少, 同时细胞质 SOD1 水平和角膜上皮细胞活性明显升高^[40]。Murakami 等^[41] 研究发现, 氢气通过 Nrf2 途径诱导 SOD 生成, 从而间接抑制氧化应激。这些研究为 CNV 的治疗提供了多种潜在的药物候选物, 未来的研究可能更加侧重于针对特定分子通路的干预。

2.1.3 纳米颗粒药物递送系统 鉴于角膜的结构特征, 脂质体可以作为潜在的纳米载体将药物递送至角膜并发挥修复作用。脂质体具有高溶解度和药物携带能力, 可延长药物在角膜前段停留的时间, 增加跨膜渗透和吸收, 提高药物稳定性, 并减少与药物相关的不良反应。在 CNV 模型中, Liu 等^[42] 采用结膜下注射一种名为 ROS-TK-5 的新型 ROS 响应性脂质纳米颗粒, 成功地将 VEGF 小干扰 RNA 释放到细胞质中以应对氧化应激。另外, Landucci 等^[43] 设计了 2 种由磷脂酰胆碱和液体脂质聚甘油脂肪酸酯组合的脂质体, 用于百里酞的眼内给药, 2 种脂质体分别采用不同包覆物。物理性质表征结果显示, 这 2 种

脂质体均适合眼部给药,其中透明质酸包覆的脂质体的化学稳定性更优,在人角膜上皮细胞系和人结膜上皮细胞系中表现出良好的缓释性、低毒性和吸收率;铁抑素-1(ferrostatin-1, Fer-1)是一种特异性靶向铁死亡的抑制剂,可保护角膜细胞免受损伤,并促进角膜愈合。Wang 等^[29]研发了一种含有 Fer-1 的脂质体(Fer-1-NPs),通过靶向铁死亡的方式治疗角膜碱烧伤。近年来研究表明,脂质体载药治疗相较于传统给药方式,在提高药物生物可用度、减少不良反应、药物释放控制等方面具有明显优势,随着纳米技术和靶向药物递送系统的不断发展,脂质体载药治疗将在临床中发挥越来越重要的作用。

氧化铈纳米颗粒(cerium oxide nanoparticles, CeNPs)是一种具有自我再生自由基活性的抗氧化剂,在眼科领域已得到广泛应用。CeNPs 在年龄相关性黄斑变性和视网膜色素变性的动物模型中已被证明可以明显减轻视网膜氧化应激,减少视网膜损伤并延缓变性^[44]。Zheng 等^[45]设计了适用于大鼠角膜碱烧伤模型的 CeNPs,证明其不仅具有良好的生物相容性,还能有效抑制细胞在三价到四价转化过程中自由基的产生,并通过阻断氧化应激与炎症反应的相互作用途径来发挥抗炎作用。未来需要进一步研究 CeNPs 在眼部应用的安全性,并开发角膜靶向递送系统,以增强 CNV 治疗效果。此外,联合 CeNPs 与其他抗血管生成疗法,或许对难治性 CNV 有特别疗效。

2.1.4 载药角膜接触镜 治疗性角膜接触镜由于其可在角膜表面停留特定时间,被认为是一种理想的眼部给药工具。利用接触镜这一特性给药,可以在使用较少药量情况下获得更优的药效和生物利用度^[46]。牛血清白蛋白具有优良的水溶性、生物相容性和化学稳定性,常被用作治疗性接触镜中的药物稳定剂;Yin 等^[47]将一种疏水性抗氧化剂和抗炎剂山奈酚与牛血清白蛋白多孔薄膜结合发现,对于碱烧伤角膜损伤模型,牛血清白蛋白/山奈酚膜可以促进角膜上皮再生、抑制血管新生,并减轻炎症反应。地塞米松可通过与糖皮质激素受体结合直接抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合活性,从而缓解炎症反应和降低氧化应激水平^[48]。Sun 等^[49]开发了一种疾病适应型分子门控型接触镜(MCLs@Dex),该接触镜使用 ROS 响应性材料 2-(甲基)甲基丙烯酸乙酯实现地塞米松的响应式释放,有效控制氧化应激和炎症,避免药物浓度过高带来的不良反应;此外,通过使用氟硅烷提高了氧气透过率和药物负载量。随着材料科学、药物释放技术的进步及对眼科疾病理解的加深,载药治疗性角膜接触镜的设计和功能性将不断完善和创新。另外,可能需要开发新型生物相容性材料,以进一步减少临床上接触镜佩戴的不适感和不良反应。

2.2 PRP 注射疗法

PRP 富含高浓度血小板,具备安全、有效和强大的组织损伤修复能力;近年来,PRP 被广泛应用于再生医学、口腔种植和修复、颌面外科、整形外科、内分泌、眼科等医学领域^[50]。细胞的衰老特征包括自由基诱导的细胞膜性质变化、迁移率降低、电子传递链复合体活性变化以及线粒体功能衰竭。Hashem 等^[51]采用结膜下注射 PRP 治疗大鼠角膜年龄相关性变性导致的新生血管,结果显示角膜上皮层厚度恢复,前弹力层胶原纤

维排布规律性改善;且 PRP 处理组免疫反应较对照组轻。Rah 等^[52]指出,PRP 作为凋亡调节信使,可以降低 ROS 诱导的细胞凋亡关键成分 Ask-1 的表达。此外,治疗组角膜丙二醛水平显著降低,谷胱甘肽过氧化物酶和 SOD 水平显著升高;PRP 含有大量生长因子,通过增加营养物质流入和改善血液供应,降低 ROS 和氧化应激水平,促进损伤组织的细胞增殖、分化和再生等愈合过程。PRP 本身具有强大的抗氧化及促修复功能,制备和使用简便;然而,其治疗效果可能具有较大异质性,制备和使用也缺乏统一标准。总的来说,PRP 在眼科治疗中的应用前景广阔,有望成为治疗 CNV 及其他眼科疾病的重要手段。

2.3 细胞疗法

淋巴细胞微粒(lymphocyte-derived microparticles, LMPs)是淋巴细胞活化或凋亡时释放的细胞外囊泡,是细胞间传递生物信息的重要介质。Yang 等^[53]发现 LMPs 不仅上调 NOX 亚基 gp91phox、p22phox 和 p47phox 的表达,增加 ROS 产生和下游 CD36 的表达,还同时显著下调 VEGFR2 及其下游信号传导介质磷酸化 ERK1/2 的蛋白水平,导致 HUVEC 活性和增殖能力显著下降,且呈浓度依赖性。此外,在体内 LMPs 可显著抑制主动脉环微血管和 CNV 的形成。Cejka 等^[54]使用了兔骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在纳米纤维支架上培养后,移植至碱烧伤的兔角膜表面,结果发现兔源 BMSCs 可有效抑制过氧亚硝酸盐的形成,减少了坏死性凋亡及 MMP-9 水平,减轻角膜炎症和新生血管的形成,加速角膜愈合。该研究进一步发现,将同时负载环孢素 A 和 BMSCs 的纳米支架植入兔碱烧伤角膜表面,可以有效降低 MMP-9、诱导性一氧化氮合成酶、IL-6、 α -平滑肌肌动蛋白、VEGF 等促血管生成分子的表达,且角膜愈合后恢复高度透明。随着再生医学的进一步发展,细胞疗法有望在治疗 CNV 中发挥更大的作用,为患者提供新的治疗选择。

2.4 基因治疗

微小 RNA 是一类长度为 20~25 个核苷酸的小型非编码 RNA,其为基因表达的重要转录后调节因子。Yang 等^[55]研究表明,在紫外线诱导的小鼠角膜上皮损伤模型中,抑制微小 RNA-129-5p 可提升抗氧化酶 SOD 水平,减轻氧化应激,促进紧密连接蛋白和闭合蛋白的表达,从而减少受损角膜上皮细胞的凋亡。这些结果提示微小 RNA 可能成为治疗角膜损伤的潜在靶点。随着基因编辑技术的进步和递送系统的优化,基因治疗的安全性和有效性将得到进一步提高,为眼部疾病治疗开辟新的可能。

3 总结与展望

综上所述,CNV 是一个复杂的病理过程,可引发严重的视力损伤和致盲。尽管目前已有多种治疗方案,但效果往往不尽如人意,且不良反应显著。鉴于氧化应激与 CNV 密切相关,通过多种途径调控氧化应激通路或许可以成为治疗 CNV 的重要方法。近年来,多种再生医学方法在治疗 CNV 方面显示出良好效果,包括 PRP、间充质干细胞和纳米纤维支架。未来需进一步明确这些治疗方法的最佳剂量、给药途径以及长期安全

性。此外,新的治疗策略,如基因治疗、靶向药物递送和组织工程等,可能为 CNV 的治疗提供新的选择。总体来说,有关氧化应激和 CNV 的相关机制仍需深入研究,目前针对不同靶点的药物尚在实验阶段,需要进一步完善大样本临床试验进行验证,以寻求临床治疗 CNV 的新选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张家豪, 张妍, 何宇茜. 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[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(10): 900-904. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190226-00085. Zhang JH, Zhang Y, He YX. Progress in matrix metalloproteinase 2 and 9 regulating corneal neovascularization [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(10): 900-904. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190226-00085.
- [2] Nicholas MP, Mysore N. Corneal neovascularization[J]. Exp Eye Res, 2021, 202: 108363. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108363.
- [3] 高月兰, 邓谦, 毛介文, 等. PRMT1 及其抑制剂在小鼠角膜新生血管发生和发展中的作用及机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43(8): 688-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240311-00070. Gao YL, Deng Q, Mao JW, et al. Role and mechanism of PRMT1 and its inhibitors in the occurrence and development of corneal neovascularization in mice[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(8): 688-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240311-00070.
- [4] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1255. DOI: 10.3390/ijms23031255.
- [5] Gu XJ, Liu X, Chen YY, et al. Involvement of NADPH oxidases in alkali burn-induced corneal injury[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1): 75-82. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2594.
- [6] Zhang K, Guo MY, Li QG, et al. Drp1-dependent mitochondrial fission mediates corneal injury induced by alkali burn[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 176: 149-161. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.019.
- [7] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17): 3221-3247. DOI: 10.1007/s00018-016-2223-0.
- [8] Lin J, Shi Y, Miao J, et al. Gastrodin alleviates oxidative stress-induced apoptosis and cellular dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway and accelerates wound healing *in vivo* [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1273. DOI: 10.3389/fphar.2019.01273.
- [9] Syed ZA, Rapuano CJ. Rho kinase (ROCK) inhibitors in the management of corneal endothelial disease[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2021, 32(3): 268-274. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000748.
- [10] Zeng P, Pi RB, Li P, et al. Fasudil hydrochloride, a potent ROCK inhibitor, inhibits corneal neovascularization after alkali burns in mice [J]. Mol Vis, 2015, 21: 688-698.
- [11] Karri R, Chong EW. ROCK inhibitors in ophthalmology: a critical review of the existing clinical evidence [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2023, 51(5): 472-483. DOI: 10.1111/ceo.14224.
- [12] Acevedo A, González-Billault C. Crosstalk between Rac1-mediated actin regulation and ROS production[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 116: 101-113. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.008.
- [13] Zhang B, Pan C, Feng C, et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation [J]. Redox Rep, 2022, 27(1): 45-52. DOI: 10.1080/13510002.2022.2046423.
- [14] Zhang Y, Xi X, Mei Y, et al. High-glucose induces retinal pigment epithelium mitochondrial pathways of apoptosis and inhibits mitophagy by regulating ROS/PINK1/Parkin signal pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 1315-1325. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.034.
- [15] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(8): 537-549. DOI: 10.1038/nrc2694.
- [16] Gong L, Lei Y, Liu Y, et al. Vaccarin prevents ox-LDL-induced HUVEC EndMT, inflammation and apoptosis by suppressing ROS/p38 MAPK signaling[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(4): 2140-2154.
- [17] Cheng R, Li C, Li C, et al. The artemisinin derivative artesunate inhibits corneal neovascularization by inducing ROS-dependent apoptosis in vascular endothelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(5): 3400-3409. DOI: 10.1167/iops.12-11068.
- [18] Ho TC, Chen SL, Yang YC, et al. 15-deoxy-Delta (12, 14)-prostaglandin J2 induces vascular endothelial cell apoptosis through the sequential activation of MAPKS and p53 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(44): 30273-30288. DOI: 10.1074/jbc.M804196200.
- [19] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328. DOI: 10.3390/ijms20133328.
- [20] Li Q, Hua X, Li L, et al. AIP1 suppresses neovascularization by inhibiting the NOX4-induced NLRP3/NLRP6 imbalance in a murine corneal alkali burn model[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 59. DOI: 10.1186/s12964-022-00877-5.
- [21] Ji W, Li Y, He Y, et al. AIP1 expression in tumor niche suppresses tumor progression and metastasis [J]. Cancer Res, 2015, 75(17): 3492-3504. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0088.
- [22] Zhang J, Chen C, Li L, et al. Endothelial AIP1 regulates vascular remodeling by suppressing NADPH oxidase-2[J]. Front Physiol, 2018, 9: 396. DOI: 10.3389/fphys.2018.00396.
- [23] Terao R, Kaneko H. Lipid signaling in ocular neovascularization[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4758. DOI: 10.3390/ijms21134758.
- [24] Zhou T, Yan K, Zhang Y, et al. Fenofibrate suppresses corneal neovascularization by regulating lipid metabolism through PPAR α signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1000254. DOI: 10.3389/fphar.2022.1000254.
- [25] Chen W, Guo J, Guo H, et al. Protective effect of vitamin C against infancy rat corneal injury caused by acute UVB irradiation[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8089273. DOI: 10.1155/2020/8089273.
- [26] Goswami DG, Kant R, Ammar DA, et al. Acute corneal injury in rabbits following nitrogen mustard ocular exposure[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 110: 104275. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104275.
- [27] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [28] Liu K, Li H, Wang F, et al. Ferroptosis: mechanisms and advances in ocular diseases[J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(9): 2081-2095. DOI: 10.1007/s11010-022-04644-5.
- [29] Wang K, Jiang L, Zhong Y, et al. Ferrostatin-1-loaded liposome for treatment of corneal alkali burn via targeting ferroptosis[J/OL]. Bioeng Transl Med, 2022, 7(2): e10276[2025-10-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35600640/. DOI: 10.1002/btm2.10276.
- [30] Oguido A, Hohmann M, Pinho-Ribeiro FA, et al. Naringenin eye drops inhibit corneal neovascularization by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(13): 5764-5776. DOI: 10.1167/iops.16-19702.
- [31] Chittasupho C, Junmahasathien T, Chalermmongkol J, et al. Suppression of intracellular reactive oxygen species in human corneal epithelial cells via the combination of quercetin nanoparticles and epigallocatechin gallate and in situ thermosensitive gel formulation for ocular drug delivery[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(7): 679. DOI: 10.3390/ph14070679.
- [32] Kaya H, Pekel G, Yörükoglu A, et al. Is sesamol effective in corneal neovascularization? [J]. Eye Contact Lens, 2018, 44 Suppl 2: S414-S419. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000512.
- [33] Tokuc EO, Yuksel N, Rencber SF, et al. Protective effects of citicoline-containing eye drops against UVB-induced corneal oxidative damage in a rat model[J]. Exp Eye Res, 2021, 208: 108612. DOI:



10. 1016/j. exer. 2021. 108612.
- [34] Kim BH, Lee J, Choi JS, et al. Imidazole-based alkaloid derivative LCB54-0009 suppresses ocular angiogenesis and lymphangiogenesis in models of experimental retinopathy and corneal neovascularization[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(15): 3875–3889. DOI: 10. 1111/bph. 13177.
- [35] Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, et al. Oxidative stress and its role in cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17(1): 22–28. DOI: 10. 4103/jcr. JCRT_862_16.
- [36] Kim DH, Im ST, Yoon JY, et al. Comparison of therapeutic effects between topical 8-oxo-2'-deoxyguanosine and corticosteroid in ocular alkali burn model[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6909. DOI: 10. 1038/s41598-021-86440-7.
- [37] Ogura H, Nakanishi-Ueda T, Ueda T, et al. Effect of a dihydrobenzofuran derivative on lipid hydroperoxide-induced rabbit corneal neovascularization[J]. J Pharmacol Sci, 2007, 103(2): 234–240. DOI: 10. 1254/jphs. fp0061301.
- [38] Yamada KE, Eckhart CD. Boric acid activation of eIF2 α and Nrf2 is perk dependent: a mechanism that explains how boron prevents DNA damage and enhances antioxidant status[J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 188(1): 2–10. DOI: 10. 1007/s12011-018-1498-4.
- [39] Karaca U, Pinar SG, Savran M, et al. The possible protective effect of boric acid in an alkaline-induced corneal neovascularization rat model[J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(12): 5127–5133. DOI: 10. 1007/s12011-022-03094-w.
- [40] Arima T, Igarashi T, Uchiyama M, et al. Hydrogen promotes the activation of Cu, Zn superoxide dismutase in a rat corneal alkali-burn model[J]. Int J Ophthalmol, 2020, 13(8): 1173–1179. DOI: 10. 18240/ijo. 2020. 08. 01.
- [41] Murakami Y, Ito M, Ohsawa I. Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176992 [2025–10–25]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/28467497/. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0176992.
- [42] Liu A, Liang C, Liu J, et al. Reactive oxygen species—responsive lipid nanoparticles for effective RNAi and corneal neovascularization therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(15): 17022–17031. DOI: 10. 1021/acsami. 1c23412.
- [43] Landucci E, Bonomolo F, De Stefani C, et al. Preparation of liposomal formulations for ocular delivery of thymoquinone: *in vitro* evaluation in HCEC-2 e HConEC cells[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(12): 2093. DOI: 10. 3390/pharmaceutics13122093.
- [44] Maccarone R, Tisi A, Passacantando M, et al. Ophthalmic applications of cerium oxide nanoparticles[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2020, 36(6): 376–383. DOI: 10. 1089/jop. 2019. 0105.
- [45] Zheng Q, Fang Y, Zeng L, et al. Cytocompatible cerium oxide-mediated antioxidative stress in inhibiting ocular inflammation-associated corneal neovascularization[J]. J Mater Chem B, 2019, 7(43): 6759–6769. DOI: 10. 1039/c9tb01066a.
- [46] Franco P, De Marco I. Contact lenses as ophthalmic drug delivery systems: a review[J]. Polymers (Basel), 2021, 13(7): 1102. DOI: 10. 3390/polym13071102.
- [47] Yin C, Liu Y, Qi X, et al. Kaempferol incorporated bovine serum albumin fibrous films for ocular drug delivery[J/OL]. Macromol Biosci, 2021, 21(12): e2100269 [2025–10–27]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/34528413/. DOI: 10. 1002/mabi. 202100269.
- [48] Salvat ML, Pellegrini F, Spadea L, et al. The treatment of diabetic retinal edema with intravitreal steroids: how and when[J]. J Clin Med, 2024, 13(5): 1327. DOI: 10. 3390/jcm13051327.
- [49] Sun R, Ma S, Chen X, et al. Inflammation-responsive molecular-gated contact lens for the treatment of corneal neovascularization[J]. J Control Release, 2023, 360: 818–830. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2023. 07. 036.
- [50] Everts P, Onishi K, Jayaram P, et al. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7794. DOI: 10. 3390/ijms21207794.
- [51] Hashem HR. Regenerative and antioxidant properties of autologous platelet-rich plasma can reserve the aging process of the cornea in the rat model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4127959. DOI: 10. 1155/2020/4127959.
- [52] Rah DK, Min HJ, Kim YW, et al. Effect of platelet-rich plasma on ischemia-reperfusion injury in a skin flap mouse model[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(9): 829–839. DOI: 10. 7150/ijms. 19573.
- [53] Yang C, Mwaikambo BR, Zhu T, et al. Lymphocytic microparticles inhibit angiogenesis by stimulating oxidative stress and negatively regulating VEGF-induced pathways[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 294(2): R467–R476. DOI: 10. 1152/ajpregu. 00432. 2007.
- [54] Cejka C, Cejkova J, Trosan P, et al. Transfer of mesenchymal stem cells and cyclosporine A on alkali-injured rabbit cornea using nanofiber scaffolds strongly reduces corneal neovascularization and scar formation[J]. Histo Histopathol, 2016, 31(9): 969–980. DOI: 10. 14670/HH-11-724.
- [55] Yang Y, Gong B, Wu ZZ, et al. Inhibition of microRNA-129-5p expression ameliorates ultraviolet ray-induced corneal epithelial cell injury via upregulation of EGFR[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 11692–11707. DOI: 10. 1002/jcp. 27837.

(收稿日期:2025-11-14 修回日期:2026-06-08)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

投稿请登录 <http://zhysykzz. yiigle. com>, 然后点击“期刊在线投/审稿”依据提示进行投稿;或登录中华医学会杂志社学术期出版服务平台(<http://medpress. yiigle. com>), 点击“立即注册”, 根据页面上的指示进行注册, 已经注册的作者请点击“新建投稿”进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(. doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备日后稿件修改补充所用。投稿后请点击“申请成为作者”, 下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签名, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致。投稿请注意:(1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)