

# 汉防己甲素抑制兔 Epi-LASIK 术后 haze 形成的作用机制

赵武校 杜之渝 刘维锋 刘德杰

## The inhibitory effects of tetradrine on rabbit corneal haze formation after Epi-LASIK

Zhao Wuxiao, Du Zhiyu, Liu Weifeng, Liu Dejie. Department of Visual Science and Optometry Center, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**Abstract Objective** Epipolis laser in situ keratomileusis (Epi-LASIK) shows many advantages in the treatment of myopia. But, how to prevent the haze after Epi-LASIK is still under investigation. This study was to investigate the inhibitory effect of tetradrine on rabbit corneal haze formation and the expression of transforming growth factor beta 2 (TGF- $\beta_2$ ) in the cornea after Epi-LASIK. **Methods** Twenty-seven New Zealand white rabbits received bilateral -10.00 diopters Epi-LASIK and were randomly divided into self-control group, negative control (NC) group, tetradrine (Tet) group and fluoromethalone group. Haze grade was evaluated under the slit-lamp light at 0.5 months, 1 month and 2 months postoperatively. Six corneas were harvested at each time point in each group. TGF- $\beta_2$  protein in cornea was detected by immunohistochemistry, and TGF- $\beta_2$  mRNA expression in cornea was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Corneal haze grades at 0.5 months and 1 month after Epi-LASIK were significant different among the groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the NC group, haze grades in Tet and fluoromethalone group were apparently lower ( $P < 0.01$ ). No significant difference in haze grades was found among the three groups at 2 months after surgery ( $F = 3.033, P > 0.05$ ). RT-PCR procedure showed that the levels of TGF- $\beta_2$  mRNA in cornea in Tet and fluoromethalone groups were apparently lower than NC group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between Tet and fluoromethalone group ( $P > 0.05$ ). Immunohistochemistry outcomes showed that the levels of TGF- $\beta_2$  in Tet and fluoromethalone groups were both much lower than NC group at various time points postoperatively ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between Tet and fluoromethalone group ( $P > 0.05$ ). The expression of TGF- $\beta_2$  began to ascend at 0.5 months and peaked at 1 month and then descended at 2 months postoperatively. **Conclusion** Tet inhibits rabbit corneal haze formation after Epi-LASIK by downregulating the expression of TGF- $\beta_2$  in cornea.

**Key words** tetradrine; Epi-LASIK; haze; transforming growth factor beta 2

**摘要 目的** 探讨汉防己甲素(Tet)对兔微型角膜刀准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(Epi-LASIK)术后角膜上皮皮下雾状混浊(haze)形成的作用。**方法** 健康新西兰大耳白兔 27 只, 双眼行 -10.00 D Epi-LASIK 手术, 随机分为阴性对照(NC)组、Tet 组、艾氟龙(FML)组, 每组 18 只眼。于术后 0.5、1、2 个月在裂隙灯下进行 haze 分级评估。各时间点随机选取各组动物 6 只眼, 利用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫组织化学法检测转化生长因子  $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ) 的表达。**结果** Tet 组和 FML 组 haze 分级水平在术后 0.5 个月、1 个月均明显低于 NC 组 ( $P < 0.01$ ), 术后 2 个月 3 组间总体比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。RT-PCR 检测显示, 术后各时间点 Tet 组和 FML 组 TGF- $\beta_2$  mRNA 的表达水平均明显低于 NC 组 ( $P < 0.01$ )。免疫组织化学检测显示, 术后各时间点 Tet 组和 FML 组 TGF- $\beta_2$  的表达水平均明显低于 NC 组 ( $P < 0.01$ ); TGF- $\beta_2$  的表达水平呈先上升后下降的特点, 在术后 1 个月达高峰。**结论** Tet 能有效抑制兔 Epi-LASIK 术后 haze 的形成, 可能是通过下调角膜 TGF- $\beta_2$  的表达而发挥作用的。

**关键词** 汉防己甲素; Epi-LASIK; 角膜上皮皮下雾状混浊; 转化生长因子  $\beta_2$

**分类号** R 779.63 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)07-0567-05

微型角膜刀法准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (epipolis laser in situ keratomileusis, Epi-LASIK) 是近年来准分子激光角膜表面切削手术的一大亮点。临床资料显示, Epi-LASIK 手术制作的上皮瓣基底膜完整、上皮细胞形态及活性接近正常<sup>[1-2]</sup>; 手术安全有效、刺激症状和雾状混浊 (haze) 轻<sup>[3]</sup>; 术后角膜敏感度和泪液功能恢复较 LASIK 快<sup>[4]</sup> 等诸多优点。但与准分子激光原位角膜磨镶术 (laser in situ keratomileusis, LASIK) 相比, 该术式仍未避免术后 haze 形成, 尤其是高度近视术后 haze 的形成。目前临床主要使用糖皮质激素来抑制 haze 的形成, 但使用过程中引起的角膜屈光术后皮质类固醇性高眼压也时有报道<sup>[5]</sup>。本研究旨在观察汉防己甲素 (tetradrine, Tet) 作为糖皮质激素的潜在替代药物用于抑制兔 Epi-LASIK 术后 haze 形成的作用机制, 为该药在眼科的临床应用提供实验依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康新西兰大耳白兔 27 只 (重庆医科大学实验动物中心提供), 体重 2.0 ~ 2.5 kg, 雌雄不限, 排除眼前节疾病, 双眼行 Epi-LASIK 手术。

1.1.2 主要仪器与试剂 KM-5000D 自动旋转式微型角膜刀 (江苏无锡市康宁医疗电子设备开发公司); 准分子激光仪 (美国 VISX 公司); 离心机 (德国 eppendorf 公司); PCR 仪、电泳仪和凝胶成像系统 (美国 BIO-RAD 公司); 石蜡切片机 (德国 Leica 公司)。速眠新 II 注射液与苏醒灵注射液 (长春军需大学兽医研究所); 倍诺喜滴眼液 (日本参天制药株式会社); 艾氟龙 (fluoromethalone, FML) 滴眼液 (美国 Allergan 公司); 0.1% Tet 滴眼液及其阴性对照液 (原料药 Tet 购自西安山川生物有限公司)。总 RNA 抽提试剂盒 (德国 QiaGen 公司), RT-PCR 试剂盒 (日本 Takara 公司), 兔抗兔转化生长因子  $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ) 多克隆抗体、免疫组织化学显色试剂盒 (武汉博士德公司)。

#### 1.2 方法

1.2.1 兔 Epi-LASIK 模型的建立 实验兔术前 2 d 诺氟沙星滴眼液点眼, 每日 3 次, 手术当日林可霉素滴眼液冲洗结膜囊。速眠新 II 注射液按 0.1 mL/kg 肌内注射麻醉动物, 倍诺喜滴眼液表面麻醉。使用 KM-5000D 微型角膜刀制作上皮瓣, 负压 - 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 行光学切削区直径 6.00 mm、矫正屈光度 - 10.00 DS 的准分子激光切削后, PBS 冲洗基质床并复位上皮瓣、点诺氟沙星滴眼液、佩戴角膜接触镜、于睑裂三等分处间断缝合睑缘 2 针。术毕苏

醒灵注射液按 0.1 mL/kg 肌内注射催醒。术后诺氟沙星滴眼液点眼, 每日 3 次, 至上皮愈合后取出角膜接触镜。

1.2.2 实验动物分组及用药方案 实验动物 27 只 (54 只眼), 采用自身对照按眼别随机分为 3 组, 分别为阴性对照 (negative control, NC) 组、Tet 组、FML 组, 每组 18 只眼。NC 组使用不含 Tet 的溶剂制成的滴眼液, Tet 组使用浓度为 0.1% Tet 制成的滴眼液, FML 组使用 0.1% FML 滴眼液作阳性对照。滴眼液的使用方法: 上皮愈合后开始用药, 每日 4 次, 逐月递减。各组按药物干预后不同时间点再细分为术后 0.5、1 个月及 2 个月组, 每个亚组 6 只眼。

1.2.3 活体 haze 分级观察 定期在裂隙灯下观察并记录兔 Epi-LASIK 术后 haze 分级情况。haze 分级标准<sup>[6]</sup>: 角膜透明为 0 级; 斜照法可见轻度混浊为 0.5 级; 裂隙灯下易发现角膜混浊, 不影响观察虹膜纹理为 1 级; 角膜混浊, 轻度影响观察虹膜纹理为 2 级; 角膜明显混浊, 中度影响观察虹膜纹理为 3 级; 角膜重度混浊, 不能窥见虹膜纹理为 4 级。

1.2.4 逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription and polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 TGF- $\beta_2$  mRNA 表达 空气栓塞法处死动物, 手术刀片刺穿前房、眼科剪取角膜二等分, 取其一半采用 RNeasy<sup>®</sup> Fibrous Tissue Mini Kit 提取角膜的总 RNA, 紫外分光光度计于 260 nm 和 280 nm 处测量 RNA 的含量和纯度, 甲醛变性凝胶电泳鉴定 RNA 的抽提情况。取 1  $\mu$ L 总 RNA 按两步法 RT-PCR 操作步骤, 先逆转录为 cDNA, 然后行 PCR 扩增。引物序列、产物及退火温度见表 1, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyseraldehyde-3-phosphate dehydrogen-ase, GAPDH) 作为内参照。2% 琼脂糖凝胶电泳, GelDoc 凝胶成像系统检测角膜组织 TGF- $\beta_2$  mRNA 的表达。

表 1 PCR 反应引物序列、产物及退火温度  
Table 1 Primer sequence and renaturation temperature for PCR and target segment length

Primer	Sequence	Temperature (°C)	Fragment length(bp)
TGF- $\beta_2$	F 5'-CGAGGACTACTACGCCAAGG-3' R 3'-GCTGTCGTTTCAGCAGCACTTTT-5'	48.0	373
GAPDH	F 5'-CCTGAACCACGAGAAGTATG-3' R 3'-GTTCTTCCACCACTTCGT-5'	48.0	389

1.2.5 免疫组织化学法 取另一半角膜组织常规石蜡切片、脱蜡至水、微波修复抗原、3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理 10 min 阻断内源性过氧化物酶活性、正常山羊血清封闭,

37 ℃ 孵育 15 min。加兔抗兔 TGF-β<sub>2</sub> 多克隆抗体一抗 (1:200), 4 ℃ 过夜。取出切片 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min × 3 次, 加生物素化山羊抗兔 IgG 二抗 50 μL, 37 ℃ 孵育 20 min, 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min × 3 次。加链霉素抗生物蛋白 - 过氧化物酶溶液: 加 SABC, 37 ℃ 孵育 20 min, 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min × 4 次。DAB 显色。苏木素复染、脱水、透明、中性树胶封片, 光学显微镜下观察。阴性对照采用 PBS 代替一抗。阳性结果判定: 以胞浆或细胞外基质中出现棕黄色染色为阳性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学处理。各测试指标的数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料采用 Fisher 精确概率法检验; 计量资料采用 Levene 检验进行方差齐性检验, 对不同组的测试指标的总体比较采用单因素方差分析, 多组资料的两两比较采用 SNK-q 检验。P < 0.05 表示总体比较差异有统计学意义, P < 0.01 表示三组之间两两比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Haze 分级评估结果

兔 Epi-LASIK 术后各组不同时间点 haze 分级评估情况见表 2。结果显示, 术后 0.5 个月和 1 个月, NC 组、Tet 组和 FML 组 3 组间总体比较差异均有统计学意义 (P = 0.003, 0.002)。其中 Tet 组和 FML 组的 haze 等级均明显低于 NC 组, 术后 0.5 个月和 1 个月, Tet 组与 NC 组相比差异均有统计学意义 (P = 0.002, 0.003); FML 组与 NC 组相比, 差异有统计学意义 (P = 0.007, 0.012); Tet 组和 FML 组比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。术后 2 个月 NC 组、Tet 组和 FML 组 3 组间总体比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。

表 2 兔 Epi-LASIK 术后各组不同时间点 haze 分级评估情况 (眼数)

Table 2 Haze grade evaluation in rabbit cornea after Epi-LASIK of different groups at different time postoperatively (eyes)

Group	0.5 months in post-op		1 month in post-op		2 months in post-op	
	≤0.5 grade	≥1 grade	≤0.5 grade	≥1 grade	≤0.5 grade	≥1 grade
NC	5	13	2	10	2	4
Tet	15 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	5	1
FML	14 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>	4	2
P	0.003		0.002		0.350	

<sup>c</sup>P < 0.01 vs respective NC group (Fisher Exact Test)

NC: negative control, FML: fluoromethalone

2.2 RT-PCR 结果

RT-PCR 法在各组样本中均检测到 TGF-β<sub>2</sub> mRNA 的表达 (图 1)。各组均表现出先升高后降低的特点 (表 3)。术后各时间点 NC 组分别与 FML 组和 Tet 组比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.01); Tet 组和 FML 组间比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.01)。



图 1 TGF-β<sub>2</sub> mRNA 在各组 Epi-LASIK 术后的表达 M: 50 bp DNA 分子标记 1~3: NC 组 GAPDH 和 TGF-β<sub>2</sub> 表达 4~6: Tet 组 7~9: Tet 组在 0.5、1、2 个月 TGF-β<sub>2</sub> mRNA 表达

Fig. 1 PCR products of TGF-β<sub>2</sub> mRNA from the three groups after Epi-LASIK The internal-control gene-GAPDH fragment length is 389 bp, and the target gene-TGF-β<sub>2</sub> fragment length is 378 bp. The superior bands are PCR products of GAPDH mRNA, and the inferior bands are PCR products of TGF-β<sub>2</sub> mRNA M: 50 bp DNA ladder marker 1-3: products of GAPDH and TGF-β<sub>2</sub> mRNA in NC group 4-6: Tet group 7-9: 0.5, 1 and 2 months postoperatively in Tet group

表 3 兔 Epi-LASIK 术后各组角膜组织中 TGF-β<sub>2</sub> mRNA 的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 The expression of TGF-β<sub>2</sub> mRNA in cornea after Epi-LASIK in different groups at different time postoperatively ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	TGF-β <sub>2</sub> mRNA expression in postoperation		
	0.5 months	1 month	2 months
NC	0.704 124 ± 0.087 957	0.950 019 ± 0.120 830	0.666 589 ± 0.030 819
Tet	0.462 353 ± 0.030 022 <sup>c</sup>	0.600 414 ± 0.053 492 <sup>c</sup>	0.532 521 ± 0.052 977 <sup>c</sup>
FML	0.480 059 ± 0.069 132 <sup>c</sup>	0.612 842 ± 0.109 594 <sup>c</sup>	0.494 473 ± 0.113 455 <sup>c</sup>
F	24.366	24.030	8.849
P	0.000	0.000	0.003

<sup>c</sup>P < 0.01 vs respective NC group (One-way ANOVA, SNK-q test)

NC: negative control, FML: fluoromethalone

2.3 免疫组织化学结果

免疫组织化学法检测到各组术后均有 TGF-β<sub>2</sub> 的表达 (表 4, 图 2)。术后各时间点组间比较, FML 组和 Tet 组的表达水平均低于 NC 组, 差异有统计学意义 (P < 0.01), 但 FML 组和 Tet 组之间的表达水平差异无统计学意义 (P > 0.01); 组内比较, 各组均表现出先升高后降低的特点。



图2 免疫组织化学结果(DAB × 400) A: NC组角膜上皮下浅基质层切削区附近和深基质层均见TGF-β<sub>2</sub>的强阳性表达(红箭) B: Tet组浅基质层有TGF-β<sub>2</sub>的散在阳性表达,强度弱于NC组(红箭) C: FML组见浅基质层有TGF-β<sub>2</sub>的散在阳性表达,但强度较NC组弱(红箭)

Fig. 2 Immunohistochemistry for TGF-β<sub>2</sub> in rabbit corneal stroma (DAB × 400) A: The strong expression of TGF-β<sub>2</sub> diffuse from the sub-epithelium ablation zone to the posterior stroma in NC group (red arrowhead) B: The weaker expression of TGF-β<sub>2</sub> diffuse in anterior stroma in Tet group (red arrowhead) C: Positive staining only is showed in anterior stroma in fluoromethalone group (red arrowhead)

表4 兔Epi-LASIK术后各组角膜基质层TGF-β<sub>2</sub>的表达(̄x ± s)

Table 4 The expression of TGF-β<sub>2</sub> protein in corneal stroma after Epi-LASIK in different groups(̄x ± s)

Group	TGF-β <sub>2</sub> mRNA expression in postoperation		
	0.5 months	1 month	2 months
NC	86 536.46 ± 45 885.30	128 634.40 ± 25 214.27	8 684.93 ± 2 919.62
Tet	32 258.15 ± 22 068.93 <sup>c</sup>	62 378.11 ± 30 976.91 <sup>c</sup>	4 280.29 ± 2 102.27 <sup>c</sup>
Fluoromethalone	44 088.14 ± 27 873.44 <sup>c</sup>	81 063.00 ± 44 967.37 <sup>c</sup>	4 590.50 ± 1 924.09 <sup>c</sup>
F	9.554	7.746	14.684
P	0.000	0.003	0.000

<sup>c</sup> P < 0.01 vs respective NC group (One-way ANOVA, SNK-q test)

NC: negative control, FML: fluoromethalone

### 3 讨论

Haze 是准分子激光角膜表面切削术,如准分子激光角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK)、准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (LASEK) 以及 Epi-LASIK 等术后出现的主要并发症。而不同手术方式 haze 的发生率不同。其中, Epi-LASIK 手术由于保留较完整的基底膜,术后角膜创伤愈合反应轻,其 haze 发生率较 PRK、LASEK 更少<sup>[1,9-10]</sup>,但仍未完全解决术后 haze 问题。术后常规使用 FML 存在诱发皮质类固醇性高血压的风险,且在临床随访病例中并不罕见。因此,进一步探索更为安全、有效的抗 haze 药物具有重要现实意义。

前期研究报道了 Tet 能有效抑制离体兔角膜基质细胞的增生<sup>[11-12]</sup>。针对 Tet 的抗 haze 形成作用进行活体组织病理学观察显示: Tet 通过抑制基质层角膜细胞增生、降低 III 型胶原表达,能有效抑制兔 Epi-LASIK 术后 haze 形成,其疗效与 FML 相似<sup>[8]</sup>。在此基础上,我们对 Tet 抑制兔 Epi-LASIK 术后 haze 形成的机制进行初步探讨。

Haze 的形成涉及角膜细胞激活为成纤维细胞、成纤维细胞移行至伤口处、成纤维细胞分化为肌成纤维

细胞,以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的沉积与重塑。正常兔角膜组织中可检测到 TGF-β<sub>2</sub> 基因表达<sup>[7]</sup>。TGF-β 在启动这一复杂的细胞-基质-细胞因子相互作用中起主要作用。但 TGF-β 对不同类型的细胞,其生物学效应不同: TGF-β 可抑制上皮细胞的增生,而对由表皮生长因子 (EGF) 引起的上皮增生,其抑制作用很弱<sup>[13]</sup>。因为正常上皮细胞可表达 EGF,因而 TGF-β 不会对上皮细胞的正常生理活性造成明显影响,通过角膜组织切片观察见上皮层结构完整也证实了这一点; TGF-β 对基质层角膜细胞的生物学作用主要表现为使角膜细胞活化为成纤维细胞,并诱导成纤维细胞表达平滑肌肌动蛋白 (α-SMA),从而转化为肌成纤维细胞<sup>[14-15]</sup>。而成纤维细胞和肌成纤维细胞是角膜创伤愈合反应过程中最重要的两种细胞,是兔 Epi-LASIK 术后浅基质层新合成的 ECM 成分的来源细胞,这两种细胞生成增加必然导致新合成的 ECM 量随之增多。而肌成纤维细胞因含有使其具备收缩能力的关键成分 α-SMA,能向基质层的胶原施加力量使 haze 的程度加重。

此外, TGF-β 还能在转录和翻译水平对其促纤维化作用的下游调控因子——结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达进行调控<sup>[16-17]</sup>。TGF-β 的全部 3 个亚型 β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>、β<sub>3</sub> 均能诱导人角膜成纤维细胞的 CTGF 在 mRNA 和蛋白水平高表达,并且呈剂量依赖性。而这 3 个亚型中又以 TGF-β<sub>2</sub> 作用最强,显著高于 TGF-β<sub>1</sub> 的作用<sup>[17]</sup>。哺乳动物眼前节主要表达 TGF-β<sub>1</sub> 和 TGF-β<sub>2</sub>, 故本研究选择 haze 形成过程中的关键性调控因子 TGF-β<sub>2</sub> 作为检测指标。

本实验采用 RT-PCR 和免疫组织化学法对 TGF-β<sub>2</sub> 在 mRNA 和蛋白水平的表达强度与表达部位进行了检测,结果发现, TGF-β<sub>2</sub> 在兔 Epi-LASIK 术后各组表达强度有所不同,并呈现出先升高后降低的特点,与活

体上观察到的 haze 形成的时相特点相一致;在角膜组织上皮和基质层均可检测到 TGF- $\beta_2$  的阳性表达,但以基质层表达为主,与 III 型胶原的变化相一致<sup>[8]</sup>。统计结果显示,Tet 组和 FML 组的 haze 分级水平与 TGF- $\beta_2$  的表达水平显著低于 NC 组,但 Tet 组和 FML 2 组之间差异无统计学意义。这说明 Tet 和 FML 均能通过下调 TGF- $\beta_2$  的表达来抑制兔 Epi-LASIK 术后 haze 的形成,并且二者的作用相似。

综上所述,Tet 可能是通过下调 TGF- $\beta_2$  的表达,来减少基质层细胞和 ECM 的生成,从而发挥其抗 haze 效应的。并且通过与 FML 比较,发现二者调控兔 Epi-LASIK 术后 haze 形成的作用强度相似,这说明 Tet 具备一定的眼科临床应用价值。但 Tet 在眼局部使用的不良反应和药代动力学特点尚待明确。

### 参考文献

- Pallikaris IG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al. Epi-LASIK: comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation[J]. J Cataract Refract Surg, 2003, 29(8): 1496-1501
- Katsanevaki VJ, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al. Epi-LASIK: histological findings of separated epithelial sheets 24 hours after treatment [J]. J Refract Surg, 2006, 22(2): 151-154
- Dai J, Chu R, Zhou X. One-year outcomes of epi-LASIK for myopia[J]. J Refract Surg, 2006, 22(6): 589-595
- Kalyvianaki MI, Katsanevaki VJ, Kavroulaki DS, et al. Comparison of corneal sensitivity and tear function following Epi-LASIK or laser in situ keratomileusis for myopia [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142(4): 669-671
- 晏晓明. 重视准分子激光角膜屈光手术后青光眼的诊断[J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(1): 7-9
- Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, et al. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys[J]. Arch Ophthalmol, 1990, 108(5): 665-675
- 张建华, 满晓波, 郑磊, 等. 实时荧光聚合酶链反应定量检测准分子激光原位角膜磨镶术后兔角膜转化生长因子  $\beta_2$  的表达[J]. 眼视光学杂志, 2004, 6(3): 147-149
- 赵武校, 杜之渝, 黄正, 等. 汉防己甲素抑制兔 Epi-LASIK 术后上皮下雾状混浊形成的组织病理研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2007, 25(9): 1045-1050
- Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R, et al. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy [J]. Cornea, 2005, 24(5): 509-522
- Espana EM, Grueterich M, Mateo A, et al. Cleavage of corneal basement membrane components by ethanol exposure in laser-assisted subepithelial keratectomy [J]. J Cataract Refract Surg, 2003, 29(6): 1192-1197
- 牟章兵, 杜之渝, 晏丕松. 汉防己甲素等 5 种抗纤维化药物对离体兔角膜基质细胞的抑制作用[J]. 眼科新进展, 2006, 8(26): 592-596
- 牟章兵, 杜之渝, 晏丕松. 汉防己甲素对离体兔角膜基质细胞抑制机制的实验研究[J]. 眼科研究, 2007, 25(1): 29-32
- Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, et al. Growth factors; importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea [J]. Prog Retin Eye Res, 2000, 19(1): 113-129
- Blalock TD, Yuan R, Lewin AS, et al. Hammerhead ribozyme targeting connective tissue growth factor mRNA blocks transforming growth factor-beta mediated cell proliferation [J]. Exp Eye Res, 2004, 78(6): 1127-1136
- Garrett Q, Khaw PT, Blalock TD, et al. Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(4): 1109-1116
- Tamatani T, Kobayashi H, Tezuka K, et al. Establishment of the enzyme-linked immunosorbent assay for connective tissue growth factor (CTGF) and its detection in the sera of biliary atresia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 251(3): 748-752
- Blalock TD, Duncan MR, Varela JC, et al. Connective tissue growth factor expression and action in human corneal fibroblast cultures and rat corneas after photorefractive keratectomy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5): 1879-1887

(收稿:2008-09-23 修回:2009-03-10)

(本文编辑:王莉红)

消息

## 第十一届全国角膜及眼表疾病学术大会 暨第二届全国角膜屈光手术大会会议通知(第一轮)

经中华医学会眼科学分会批准,第十一届全国角膜及眼表疾病学术大会暨第二届全国角膜屈光手术大会将于 2010 年 6 月上旬在美丽的海滨城市——青岛市举行。

中华医学会眼科学分会角膜病学组和会议的承办单位——山东省眼科研究所,诚邀国内外眼科专家与同道及眼科企业界人士踊跃出席。

本届会议主题是“发展、团队、协调”,会议主要在感染性角膜病、干细胞与眼表、移植与免疫和角膜屈光手术的视觉质量等四方面热门话题进行讨论。为把我国角膜和眼表疾病及角膜屈光手术的基础及临床研究进一步融入国际角膜病的研究行列之中,会议将邀请来自美国及日本的著名角膜病专家到会讲演;同时将注重编排一系列角膜病临床相关专题的继续教育项目,邀请全国著名角膜病专家针对常见角膜病的规范化诊断及治疗(PPP)进行讲授;会议将安排专家与参会同道就角膜病领域热点与难点问题互动讨论。有关会议征文要求,将在第二轮会议通知中公布。

会务组通讯地址:济南市经四路 372 号(250021) 山东省眼科医院 办公室

联系人:翟敏 张立元 电话:0531-81276007 传真:0531-81276090 Email:bsjx521@163.com

(会务组)

2009 年 6 月 25 日