

# 角膜 TGF- $\beta$ 与屈光手术损伤愈合的关系

李 婧<sup>1,2</sup>, 沈政伟<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(430070) 中国湖北省武汉市, 湖北中医药大学;  
<sup>2</sup>(430070) 中国湖北省武汉市, 广州军区武汉总医院眼科医院  
作者简介: 李婧, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜屈光学。  
通讯作者: 沈政伟, 男, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究  
方向: 屈光学. zhwshe@21cn. com  
收稿日期: 2011-06-24 修回日期: 2011-09-15

**关键词:** 转化生长因子- $\beta$ ; 屈光手术; 生物学功能; 角膜屈光手术

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 11. 019

李婧, 沈政伟. 角膜 TGF- $\beta$  与屈光手术损伤愈合的关系. 国际眼科杂志 2011; 11(11): 1935-1937

## Relationship of TGF- $\beta$ and corneal wound healing for excimer laser refractive surgery

Jing Li<sup>1,2</sup>, Zheng-Wei Shen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430070, Hubei Province, China; <sup>2</sup>Eye Hospital, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, Hubei Province, China  
**Correspondence to:** Zheng-Wei Shen. Eye Hospital, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, Hubei Province, China. zhwshe@21cn. com

Received: 2011-06-24 Accepted: 2011-09-15

### Abstract

• Recently, it becomes a hot study focused on transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), as a kind of cytokine, whose biological effect and mechanism of action play an important role in corneal fibrosis and healing after surgery especially in excimer laser refractive surgery. Through some signal transduction passageway such as Smad, TGF- $\beta$  plays positive effect on accelerating cell proliferation, promoting extracellular matrix formation and inducing cell migration. Now we review TGF- $\beta$  about its structure, receptor, signal transmission, distribution in eye, biological action and its relationship with corneal wound healing for excimer laser refractive surgery.

• **KEYWORDS:** transforming growth factor- $\beta$ ; excimer laser refractive surgery; biological effect; corneal surgery

Li J, Shen ZW. Relationship of TGF- $\beta$  and corneal wound healing for excimer laser refractive surgery. *Gujing Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(11): 1935-1937

### 摘要

转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )作为一种生长因子,在角膜纤维修复反应中发挥的生物学效应和作用机制成为近年来研究的热点。TGF- $\beta$ 可通过 Smad 等信号传导通路调控修复细胞的生物学行为,充分发挥角膜基质细胞促进细胞增殖、细胞外基质形成、诱导细胞移行的正效作用。我们就 TGF- $\beta$  的概况、分子结构、TGF- $\beta$  受体、信号传导通路、眼前节的分布、在角膜上的生物学功能以及在准分子激光屈光性角膜手术愈合中的研究作一综述。

### 0 引言

转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )是一种具有多种功能的蛋白多肽,是一种能促进细胞生长、分化的 TGF- $\beta$  超家族。其超家族的成员广泛地分布于哺乳动物中,以自分泌和旁分泌的形式调节细胞的增殖、凋亡和细胞外基质(ECM)的分泌,在细胞分化、胚胎发育、炎症反应和损伤修复过程中发挥重要的作用。近年来,其在角膜纤维修复反应中发挥的生物学效应和作用机制成为研究的热点。TGF- $\beta$  可通过 Smad 等信号传导通路调控修复细胞的生物学行为,充分发挥角膜基质细胞(CSCs)促进细胞增殖、ECM 形成、诱导细胞移行的正效作用。我们就 TGF- $\beta$  分子结构、TGF- $\beta$  受体(TGF- $\beta$ R)、信号传导通路、眼前节的分布、在角膜上的生物学功能以及在准分子激光屈光性角膜手术愈合中的研究作一综述。

### 1 TGF- $\beta$ 亚型

TGF- $\beta$  是由 112 个氨基酸组成的多肽,通过二硫键相连成二聚体,分子量为 25kD。在哺乳动物中存在 3 种异构体 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$  和 TGF- $\beta_3$ , TGF- $\beta_1$  与 TGF- $\beta_2$  有 71% 氨基酸同源性, TGF- $\beta_1$  与 TGF- $\beta_3$  有 77% 同源性, TGF- $\beta_2$  与 TGF- $\beta_3$  有 80% 同源性,因此三者体内的分布和作用既有重叠又各有侧重。大多数正常细胞和肿瘤细胞都能分泌一种以上的 TGF- $\beta$ 。TGF- $\beta$  在体内以两种形式存在,大多数类型的组织和细胞合成和分泌的是无活性的 TGF- $\beta$  前体复合物,称潜活 TGF- $\beta$ ,也称功能静止态。在酸性环境下如创伤后等, TGF- $\beta$  在 KEX/furin 样蛋白酶的作用下从四氨基酸结构的 C 端裂解产生生物活性状态的 TGF- $\beta$  发挥其生理功能,称生物活性态<sup>[1,2]</sup>。

### 2 TGF- $\beta$ 与眼前节

TGF- $\beta$  在人体创伤后组织修复过程中发挥重要调控作用,其同样存在于眼组织中。在眼前段, Yoshino 等<sup>[3]</sup>在人和兔眼的泪膜中检测到 TGF- $\beta_1$  和 TGF- $\beta_2$  的 mRNA,有学者采用 Southern 杂交技术在角膜全层均检测到 TGF- $\beta$  mRNA 的表达, Strilein 发现房水中存在大量的 TGF- $\beta$ ,可能由虹膜、睫状体细胞分泌。Tripathi 等<sup>[4]</sup>研究中表明,猪的小梁网、虹膜和睫状体表达 TGF- $\beta_1$  mRNA,而小梁细胞合成和分泌 TGF- $\beta_1$ 。有学者使用逆转录聚合酶链式反应(PT-PCR)和原位杂交技术可在体外培养的人晶状体上皮细胞中检测到 TGF- $\beta_1$  和 TGF- $\beta_2$ <sup>[5]</sup>。

### 3 TGF- $\beta$ R 和信号传导通路

大多数细胞能分泌 TGF- $\beta$ , 同样几乎所有细胞(除少

数白血病细胞和视网膜母瘤细胞外)都能表达 TGF- $\beta$ R, 有功能的 TGF- $\beta$ R 至少有 3 种 (TGF- $\beta$ R I, TGF- $\beta$ R II, TGF- $\beta$ R III), 均存在于细胞表面的跨膜糖蛋白。TGF- $\beta$ R III 是蛋白多聚糖, 缺乏相应的蛋白激酶区域, 与 TGF- $\beta_1$  有高亲和性, 参与捕捉 TGF- $\beta_1$  传递给 TGF- $\beta$ R II, 不直接参与信号传递。TGF- $\beta$ R I 和 TGF- $\beta$ R II 结构相似, 均包含一个细胞外区、简单的跨膜区, 一个具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的胞质区 (LECM), 能够传导 TGF- $\beta_1$  的生物学特性, 又称为信号受体。TGF- $\beta_1$  首先与 TGF- $\beta$ R II 结合, TGF- $\beta$ R III 也参与了这过程, 形成的二元物被 TGF- $\beta$ R I 识别并结合, 结合后的 TGF- $\beta$ R I 具有丝/苏氨酸激酶活性, 可磷酸化受体结合型 Smad 羧基端的丝氨酸, 使 MH1 和 MH2 结构域展开, MH2 结构域让通用性 Smad 与活化的受体激活型 Smad 结合异寡聚体, 并进入细胞核与特定转录因子形成复合体, 识别并结合到 DNA 的特定序列上调节靶基因的表达。从以上可看出, TGF- $\beta$  胞浆内信号传导通路主要包括膜受体丝氨酸、苏氨酸激酶系统和 Smad 蛋白传递系统。

Smad 蛋白家族在 TGF- $\beta$  超家族成员的信号传导中具有重要的作用, 目前从生理功能上将 Smad 分为 3 类: (1) 受体激活型 Smad (R-Smad): 其中 Smad2 和 Smad3 介导 TGF- $\beta$  信号通路; (2) 通用性 Smad (Co-Smad): Smad4, 辅助 R-Smad 形成复合体; (3) 抑制性 Smad (I-Smad): Smad6 与 Smad7, 干扰 R-Smad 和 Co-Smad, 对 TGF- $\beta$  信号传导过程进行负反馈调节<sup>[6]</sup>。Smad 信号通路是 TGF- $\beta$  产生基因效应的主要途径, 同时 TGF- $\beta$  也存在其它信号通路, 如 MAPK 和 RhoA/Rho 激酶信号通路等。有研究通过 RNA 干扰技术阻断 JNK 通路, TGF- $\beta_1$  调控的结缔组织生长因子 (CTGF) 表达受到明显抑制<sup>[7]</sup>。

#### 4 TGF- $\beta$ 在角膜上的生物学功能

一般来说, TGF- $\beta_1$ ,  $\beta_2$  和  $\beta_3$  生物学功能相似, 它们在不同靶细胞以及同一靶细胞的不同状态显示不同作用。总的来说, TGF- $\beta$  对间充质起源的细胞有刺激作用, 并且对上皮起源的细胞有一定的抑制作用。目前研究发现, TGF- $\beta$  在角膜上的主要生物学功能包括: (1) TGF- $\beta$  抑制角膜上皮细胞、基质细胞和内皮细胞增殖, 并均呈浓度依赖性。在上皮修复过程中, TGF- $\beta$  是已知的最强的上皮细胞生长抑制剂<sup>[8]</sup>。角膜上皮受到创伤后上皮细胞尽快地完成修复, 以维持组织结构完整性, 减少外部有害因素侵入和炎症的发生, 保护深层结构免受侵害。同时上皮细胞能自行合成和分泌活性 TGF- $\beta$  亚型和 TGF- $\beta$  特异受体, 形成抑制性自分泌通路实现负反馈调节, 有助于维持上皮层修复时自身平衡状态。Haber 等<sup>[9]</sup>报道, 浓度为 1ng/mL 和 2ng/mL 的 TGF- $\beta_1$  可抑制上皮细胞的增殖。在正常角膜下, TGF- $\beta$  抑制 CSCs 增殖。研究发现, TGF- $\beta_1$  浓度为 5ng/mL 和 10 $\mu$ g/mL 时抑制角膜细胞的增殖<sup>[9]</sup>。在角膜内皮细胞 (CECs) 增殖效应中, 发现浓度为 0.1 $\mu$ g/L 和 1 $\mu$ g/L 的外源性 TGF- $\beta_2$  对体外培养牛的 CECs 均具有明显的增生抑制作用<sup>[10]</sup>。大量的研究证据表明, TGF- $\beta$  信号传导产生抑制细胞增殖的生物学效应主要由 Smad 通路介导的<sup>[11]</sup>。(2) TGF- $\beta$  促进角膜 ECM 的产生。这是 TGF- $\beta$  最显著的生物功能之一。多位学者比较 TGF- $\beta_1$  的转基因鼠模型、Tgfb2 及 Tgfb2/Tgfb3 基因敲除鼠模型中, 发现 TGF- $\beta_1$  的转基因鼠角膜中 TGF- $\beta_1$  过度表达并且角膜基

质间质细胞的增殖更明显, 产生大量的 ECM, 从而角膜基质层变厚; 而 Tgfb2 和 Tgfb2/Tgfb3 基因敲除的小鼠角膜 ECM 沉积减少, 基质明显变薄<sup>[12-14]</sup>。用一定浓度的 TGF- $\beta_1$  同样能明显促进体外培养的 CECs 纤维连接蛋白及层粘连蛋白的合成, 使 ECM 增多<sup>[15]</sup>。也有学者采用酶谱法观察发现, TGF- $\beta$  能抑制体外培养的人 CSCs 分泌基质金属蛋白酶 (MMP-9) 的合成, 从而增加 ECM 沉积<sup>[16]</sup>; 通过观察大鼠角膜碱烧伤局部应用 TGF- $\beta_2$  中, 发现它能够通过促进 CD44 和 E-selectin mRNA 黏附分子的合成和表达来减轻病理损伤, 促进创伤愈合<sup>[17]</sup>。总之, TGF- $\beta$  一方面通过促进成纤维细胞等产生葡萄糖、氨基酸的转运和糖酵解等代谢过程, 导致胶原蛋白、非胶原糖蛋白、蛋白多糖等 ECM 的增多, 另一方面抑制蛋白分解酶 (如 MMP、胶原酶) 的合成, 同时刺激蛋白酶抑制剂的合成以及促进细胞表面膜蛋白表达, 以减少异常合成的 ECM 降解, 而增加 ECM 在损伤组织内沉积<sup>[18]</sup>。(3) 促进角膜纤维细胞增殖和分化。TGF- $\beta$  在某种情况如创伤等应激条件下, 则可表现出促进角膜纤维细胞增殖分化的作用。在角膜创伤鼠模型用荧光定量 PCR 检测大鼠角膜基质中 TGF- $\beta_1$  和 CTGF mRNA 的表达均明显增加, 诱导成纤维细胞胶原合成, 参与角膜基质创伤修复, 促进角膜瘢痕形成。说明 TGF- $\beta$  可刺激静止的角膜细胞向活性成纤维细胞、肌成纤维细胞转化。所以, TGF- $\beta$  是组织损伤后的强效致纤维化因子。(4) 对免疫系统的影响。通过建立大鼠穿透性角膜移植模型, 检测角膜移植术后角膜植片中 TGF- $\beta$  通过显著下调植片中 IL-1 $\beta$  的表达, 从而发挥免疫抑制作用。TGF- $\beta_1$  对角膜碱烧伤 Balb/c 鼠模型的巨噬细胞和淋巴细胞的功能具有抑制作用<sup>[19]</sup>。所以在免疫反应中发挥免疫抑制及诱导免疫耐受的功能。(5) 在角膜血管发生和生成中的作用。近年研究发现, TGF- $\beta_1$  与异常血管的形成密切相关, 这可能与和血管内皮生长因子 (VEGF) 的相互作用有关<sup>[20]</sup>。国外学者通过免疫组织化学法检测人化学性烧伤、角膜炎等共 4 种角膜疾病后发生角膜新生血管 (CNV) 的角膜组织, 均发现了 TGF- $\beta_1$  的高表达, 并且与 VEGF 在角膜中的分布极其相似, 提示 TGF- $\beta_1$  与 VEGF 在 CNV 形成过程中可能发挥着相似的作用<sup>[21]</sup>。国内学者通过双侧角膜缝线制备 CNV, 同样提示 TGF- $\beta_1$  参与 CNV 形成<sup>[22]</sup>。

#### 5 TGF- $\beta$ 在准分子激光屈光性角膜手术作用的研究

准分子激光屈光性角膜手术后, 通过角膜的创伤修复过程可恢复角膜组织的正常结构。角膜是高度透明的组织, 任何形式的角膜创伤修复都可能伴有不同程度的瘢痕形成, 从而导致异常的手术结果, 如: 上皮下混浊 (haze) 和屈光回退等。

早期应用的准分子激光角膜切削术 (PRK) 中将上皮及基底膜清除, 暴露角膜基质, 再进行激光切削, 上皮缺失介导角膜细胞凋亡, 同时大多数由上皮细胞产生和分泌的 TGF- $\beta$  扩散入基质层, 使基质层角膜成纤维细胞被激活、增殖, 产生纤维化反应, 同时产生 ECM 和调控 ECM 的酶类及分泌参与上皮增生和修复的信号, 参与上皮与基质的修复, 形成角膜修复级联反应。这就是 PRK 术后 haze 形成和屈光回退的主要原因。目前临床上应用最多的是准分子激光原位磨镶术 (LASIK)。LASIK 在术中制作角膜基质瓣, 激光切削后瓣复位, 避免上皮细胞和泪腺分泌的

TGF- $\beta$  与角膜基质产生上皮-基质间的反应,同时减少了上皮起源的 TGF- $\beta$  的产生,减少胶原增殖,降低诱导产生角膜细胞凋亡的可能性,减轻伤口愈合反应。术后研究发现,只有瓣边缘上皮和基质见发生纤维化修复,瓣中央和旁中央不发生。

CSCs 凋亡是一个动态的过程,在上皮损伤后立即发生,4h 达到高峰,可持续至 10d 以上。同时,周边和深层的角膜成纤维细胞移行,在 TGF- $\beta$  特别是 TGF- $\beta_2$  的作用下成纤维细胞转化成肌纤维母细胞,其特征性表达  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle action, $\alpha$ -SMA)和 TGF- $\beta$ R 的高表达,宏观上其特点是透明度下降。损伤越深、表面越不规则,肌成纤维细胞出现的越多。在角膜屈光手术中,肌纤维母细胞的出现与严重的 haze 有关,同时随着其逐渐消失,紊乱的基质角膜纤维和细胞外间质会发生重构,使基质瘢痕透明化。推测其过程中有 CSCs 凋亡和转化均参与。

由此可见,角膜上皮细胞分泌的细胞因子 TGF- $\beta$  能够决定纤维化修复这一纤维化反应。如果角膜屈光手术后限制 TGF- $\beta$  就可降低角膜瘢痕形成,维持角膜透明。因此,国内外学者开始对抗 TGF- $\beta$  抗体对角膜的效应进行评价,如:Steven 等对 PRK 术后兔角膜加以抗 TGF- $\beta_1$  抗体处理后发现,抗 TGF- $\beta$  抗体通过抑制活化的、具有高度光反射率的基质细胞更新,抑制基质细胞向肌成纤维细胞转型和纤维化。随后,我国张建华等对 PRK 后兔角膜成纤维细胞原代培养分泌产生内源性 TGF- $\beta_1$  刺激细胞增殖,其抗体可抑制细胞增殖。

同时也发现抑制 TGF- $\beta$  纤维化反应,除了通过相应抗体中和外,基底膜是否完整对纤维化反应起着调节作用。基底膜破损的伤口修复时,上皮细胞在无基底膜的基质上迁移,合成和释放 TGF 增加,发生纤维化修复反应;当角膜上皮细胞黏附于重建的基底膜上时,TGF 合成和释放会明显下调;重新形成的基底膜作为一个调节因素降低了 TGF 的合成和释放,同时也作为一个屏障使其不能到达其靶细胞——CSCs。

Lee 等<sup>[23]</sup>发现通过 Bevacizumab 治疗的 CNV 少,角膜上皮基底层较为完整,角膜基质层 TGF- $\beta$  相对减少,同时  $\alpha$ -SAM 水平也减少。其推断 Bevacizumab 除了抑制 CNV 外,还能使角膜上皮基底层迅速生长,从而减少上皮细胞生成的 TGF- $\beta$  进入基质层,进而减少成纤维细胞增殖、转化以及诱导结缔组织生长因子,减少其成纤维胶原合成、堆积,从而减少角膜 haze 生成,保持角膜透明性。

因此,克服 PRK 和 LASIK 手术并发症的技术孕育而生——准分子激光上皮下角膜磨镶术(LASEK)、机械法准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(Epi-LASIK)和薄瓣 LASIK。其术中制作上皮瓣高度完整,上皮细胞活性强,保留其基底膜,减少上皮细胞生成的 TGF- $\beta$  进入基质层,减少瓣复位后上皮和基质的接触机会。

目前,关于 TGF- $\beta$  在激光屈光性角膜切削术后角膜伤口愈合中的作用的研究已取得较大进展,但是仍存在许多问题,有待更深入地研究。Becavizumab 在角膜纤维性修复过程中的效应给我们提出了一个很好的思考方向,如能合理应用对 TGF- $\beta$  的抑制因素,就能有效控制屈光手术后成纤维细胞的过度增生及新生胶原的合成,以减少角膜屈光手术后角膜 haze 的发生,这也许是我们面临的新的课题。

#### 参考文献

- 1 谭佳,刘双珍.转化生长因子  $\beta$  在角膜屈光手术中作用的研究进展. 眼视光学杂志 2005;7(4):282-284,288
- 2 高春芳. TGF $\beta$ 1 基因变异与疾病相关性研究展望. 世界华人消化杂志 2007;15(28):2959-2965
- 3 Yoshino K, Garg R, Monroy D, et al. Production and secretion of transforming growth factor beta(TGF-beta) by the human lacrimal gland. *Curr Eye Res* 1996;15(6):615-624
- 4 Tripathi RC, Li J, Borisuth NS, et al. Trabecular cells of the eye express messenger RNA for transforming growth factor 2beta and secrete this cytokine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(8):2562-2569
- 5 Lee EH, Joo CK. Role of transforming growth factor-beta in transdifferentiation and fibrosis of lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9):2025-2032
- 6 Groneberg DA, Witt H, Adcock IM, et al. Smads as intracellular mediators of airway inflammation. *Exp Lung Res* 2004;30(3):223-250
- 7 常媛. JNK 通路介导 TGF $\beta$ 1 调控角膜基质 CTGF 表达和创伤后瘢痕形成的作用研究. 山东大学 2009 年
- 8 Kawasaki T, Tamura S, Kiso S, et al. Effects of growth factors on the growth and differentiation of mouse fetal liver epithelial cells in primary cultures. *Gastroenterol Hepatol* 2005;20(6):857-864
- 9 Haber M, Cao Z, Panjwani N, et al. Effects of growth factors(EGF, PDGF-BB and TGF-beta1) on cultured equine epithelial cells and keratocytes: implications for wound healing. *Vet Ophthalmol* 2003;6(3):211-217
- 10 刘洋,张明昌,黄渝侃,等. 转化生长抑制  $\beta_2$  对牛角膜内皮细胞增生的影响. 眼科研究 2009;27(6):502-505
- 11 Saika S, Ikeda K, Yamanaka O, et al. Transient adenoviral gene transfer of Smad7 prevents injury-induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelium in mice. *Lab Invest* 2004;84(10):1259-1270
- 12 Fl gel-Koch C, Ohlmann A, Piatigorsky J, et al. Disruption of anterior segment development by TGF-beta1 overexpression in the eyes of transgenic mice. *Dev Dyn* 2002;225(2):111-125
- 13 Saika S, Saika S, Liu CY, et al. TGFbeta 2 in corneal morphogenesis during mouse embryonic development. *Dev Biol* 2001;240(2):419-432
- 14 Dunker N, Kriegelstein K. Reduced programmed cell death in the retina and defects in lens and cornea of Tgf beta 2(-/-)Tgf beta 3(-/-) double-deficient mice. *Cell Tissue Res* 2003;313(1):1-10
- 15 严浩,胡燕华,徐惠民. 转化生长因子  $\beta$ 1 对牛角膜内皮细胞外基质合成的影响. 眼科新进展 2006;26(8):585-587
- 16 晏晓明,王晓飞,吴静安. 转化生长因子  $\beta$  调节培养的人角膜基质细胞 MMP-2 和 MMP-9 的分泌. 眼科研究 2000;18(4):292-294
- 17 李雪,徐锦堂,崔浩,等. TGF- $\beta_2$  局部应用对大鼠角膜碱烧伤后 CD44 和 E-selectin mRNA 表达的影响. 眼科新进展 2006;26(7):499-503
- 18 Philips N, Keller T, Gonzalez S. TGF beta-like regulation of matrix metalloproteinases by anti-transforming growth factor-beta, and anti-transforming growth factor-beta 1 antibodies in dermal fibroblasts: Implications for wound healing. *Wound Repair Regen* 2004;12(1):53-59
- 19 刘春民,徐锦堂. 转化生长因子  $\beta_1$  对角膜碱烧伤后机体免疫细胞功能的影响. 眼科研究 2000;18(2):101-103
- 20 蒋燕妮,张明昌. 洛伐他汀对大鼠角膜新生血管 VEGF 和 TGF- $\beta_1$  表达的影响. 国际眼科杂志 2008;8(7):1331-1333
- 21 Cursiefen C, Rummelt C, Kuchle M. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor alpha, and transforming growth factor beta1 in human corneas with neovascularization. *Cornea* 2000;19(4):526-533
- 22 王峰,石蕊,赵琳. TGF- $\beta_1$  和 VEGF 在兔角膜缝线后新生血管形成中的表达及意义. 眼科新进展 2008;28(2):96-99
- 23 Lee SH, Leem HS, Jeong SM, et al. Bevacizumab accelerates corneal wound healing by inhibiting TGF- $\beta$  expression in alkali-burned mouse cornea. *BMB Rep* 2009;42(12):800-805