

引文格式:叶芬,吴艳,施宇华,黄振平.羊膜匀浆提取液对大鼠碱烧伤后角膜瘢痕形成的抑制作用[J].

眼科新进展,2014,34(3):222-225. doi:10.13389/j.cnki.rao.2014.0058

【实验研究】

羊膜匀浆提取液对大鼠碱烧伤后角膜瘢痕形成的抑制作用[△]

叶芬 吴艳 施宇华 黄振平

作者简介:叶芬,女,1987年3月出生,安徽马鞍山人,硕士,住院医师。研究方向:角膜病、白内障。E-mail: doctorjz@126.com

About YE Fen: Female, born in March, 1987. Master degree. E-mail: doctorjz@126.com

收稿日期:2013-11-26

修回日期:2013-12-23

本文编辑:董建军

△基金项目:南京军区南京总医院科研基金资助项目(编号:2013052)

作者单位:210002 江苏省南京市,南京大学医学院临床学院,南京军区南京总医院眼科

通讯作者:黄振平, E-mail: hzp19633@hotmail.com

Received date: Nov 26, 2013

Accepted date: Dec 23, 2013

Foundation item: Scientific Research Fund of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of the Chinese PLA, China (No:2013052)

From the Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of the Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Responsible author: HUANG Zhen-Ping, E-mail: hzp19633@hotmail.com

方法 取SD大鼠40只随机分为EAM组(20只)和对照组(20只),所有大鼠通过1 mol·L⁻¹的NaOH溶液建立右眼角膜碱烧伤模型。EAM组行EAM滴眼,每天4次,对照组用PBS缓冲液滴眼。通过裂隙灯显微镜下观察大鼠角膜透明性,角膜共聚焦显微镜动态观察大鼠角膜超微结构的变化,计算肌成纤维细胞的数量。**结果** 碱烧伤后28 d, EAM组的角膜透明度评分明显好于对照组,两组分别为2.36±0.81和3.36±1.12($P<0.01$)。碱烧伤后第9天、第11天、第14天EAM组肌成纤维细胞密度均小于对照组,各时间点EAM组、对照组分别为(201±39)个·mm⁻²、(291±48)个·mm⁻²、(248±84)个·mm⁻²、(349±105)个·mm⁻²、(108±57)个·mm⁻²、(175±62)个·mm⁻²,两组之间差异均有统计学意义(均为 $P<0.01$)。**结论** 新鲜EAM可以有效抑制碱烧伤后肌成纤维细胞的激活和增殖,减少角膜瘢痕的形成。

【眼科新进展,2014,34(3):222-225】

角膜的透明性是角膜发挥正常生理功能的基础^[1]。眼表化学伤,尤其眼表碱烧伤是一种常见的眼科急诊疾病。在角膜碱烧伤的愈合过程中,由于角膜新生血管和角膜瘢痕的形成,严重破坏了角膜透明性,影响患者视力,甚至导致角膜盲^[2]。因此在角膜伤口愈合过程中,不仅要修复其受伤部位,更重

要的是尽量维持角膜透明性。目前临床上的治疗方法主要是角膜移植等手术治疗。但是由于角膜移植供体匮乏,以及角膜植片的异体性,极易发生角膜排斥反应,从而限制了角膜移植手术在临床上的广泛应用。传统的羊膜移植术,虽然可以抑制角膜新生血管,促进角膜上皮愈合,但是手术操作复杂,羊膜

Inhibitive effects of amniotic membrane extraction on corneal scar formation induced by alkali burns in rats

YE Fen, WU Yan, SHI Yu-Hua, HUANG Zhen-Ping

【Key words】 amniotic membrane extraction; corneal confocal microscope; corneal scar; alkali burn

【Abstract】 **Objective** To observe the corneal scar changes after using extraction of amniotic membrane (EAM) in rats corneal alkali burns, and explore the clinical value and effect mechanism of EAM for corneal alkali burns. **Methods** Forty eyes from 40 SD rats were randomly divided into control groups (20 eyes) and EAM groups (20 eyes). The models of corneal alkaline burns were established by 1 mol·L⁻¹ NaOH. All eyes in the control group were received PBS four times a day, while the EAM group were treated with EAM four times per day. The corneal opacity was observed with slit lamp biomicroscope. Tissue ultrastructure changes of cornea were analyzed by corneal confocal microscope and the number of cells was calculated. **Results** At 28 day after burning, the score of corneal epithelial transparency in the EAM group was 3.36±1.12, which was significantly better than control group (2.36±0.81, $P<0.01$). At 9 days, 11 days, 14 days after burning, the density of corneal myofibroblasts in EAM group were (201±39) cell·mm⁻², (248±84) cell·mm⁻², (108±57) cell·mm⁻², respectively, which in control group were (291±48) cell·mm⁻², (349±105) cell·mm⁻², (175±62) cell·mm⁻², respectively, there were statistical differences between two groups (all $P<0.01$). **Conclusion** EAM can inhibit the proliferation and activation of myofibroblasts and reduce the corneal scar formation after corneal alkali burns.

【Rec Adv Ophthalmol, 2014, 34(3):222-225】

【关键词】 羊膜匀浆提取液;共聚焦显微镜;角膜瘢痕;碱烧伤

【摘要】 **目的** 观察大鼠角膜碱烧伤使用羊膜匀浆提取液(extraction of amniotic membrane, EAM)后角膜瘢痕的变化,探讨羊膜匀浆提取液应用于角膜碱烧伤的临床价值及作用机理。**方法** 取SD大鼠40只随机分为EAM组(20只)和对照组(20只),所有大鼠通过1 mol·L⁻¹的NaOH溶液建立右眼角膜碱烧伤模型。EAM组行EAM滴眼,每天4次,对照组用PBS缓冲液滴眼。通过裂隙灯显微镜下观察大鼠角膜透明性,角膜共聚焦显微镜动态观察大鼠角膜超微结构的变化,计算肌成纤维细胞的数量。**结果** 碱烧伤后28 d, EAM组的角膜透明度评分明显好于对照组,两组分别为2.36±0.81和3.36±1.12($P<0.01$)。碱烧伤后第9天、第11天、第14天EAM组肌成纤维细胞密度均小于对照组,各时间点EAM组、对照组分别为(201±39)个·mm⁻²、(291±48)个·mm⁻²、(248±84)个·mm⁻²、(349±105)个·mm⁻²、(108±57)个·mm⁻²、(175±62)个·mm⁻²,两组之间差异均有统计学意义(均为 $P<0.01$)。**结论** 新鲜EAM可以有效抑制碱烧伤后肌成纤维细胞的激活和增殖,减少角膜瘢痕的形成。

【眼科新进展,2014,34(3):222-225】

保存困难^[3-4]。本次我们通过使用羊膜匀浆提取液(extraction of amniotic membrane, EAM), 观察在碱烧伤愈合中其对抗角膜瘢痕形成的抑制作用。

1 材料与方法

1.1 大鼠角膜碱烧伤模型的制作 取SD大鼠40只(南京军区南京总医院比较医学科提供), 体质量180~200 g, 清洁级, 雌雄不限。用 $0.6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水合氯醛+安定腹腔注射($3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉大鼠后, 在裂隙灯显微镜下检查见大鼠角膜透明。随机分为EAM组和对照组各20只, 表面麻醉2次后, 将直径为3 mm圆形滤纸片浸入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH溶液20 s, 滤纸吸去过碱液, 将其贴敷于右眼角膜中央40 s。立即用生理盐水冲洗烧伤区及结膜囊直至pH=7, 涂红霉素及硫酸阿托品眼膏预防感染并散瞳预防虹膜后粘连。损伤后EAM组行EAM滴眼, 对照组行PBS滴眼, 每天4次。

1.2 EAM的制备 新鲜人羊膜来源于我院产科健康剖宫产孕妇, 排除艾滋病、乙肝、梅毒等传染性疾病。用含 $50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 青霉素、 $50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 庆大霉素和 $2.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 两性霉素B的生理盐水冲洗羊膜3遍, 钝性分离后剪成 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ 大小, 在PBS液中清洗3次, 称质量后置于10 mL离心管中, 按1:1加入PBS液, 放入匀浆机中($5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 30 s), 匀浆后按1:5加入无菌PBS液, 离心后取上清液(2 h内使用)。EAM蛋白含量为 $800 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.3 裂隙灯显微镜观察及眼前节照相 碱烧伤后每日行裂隙灯显微镜观察大鼠角膜上皮的愈合情况, 是否存在前房积血、角膜溃疡、角膜穿孔等并发症, 并行眼前节照相, 观察并记录角膜透明度及混浊情况。

角膜混浊评分标准: 分为0分: 全角膜透明、眼内结构清晰可见; 1分: 轻微角膜表层混浊; 2分: 角膜浅层基质混浊, 瞳孔缘和虹膜纹理可见; 3分: 中度角膜基质混浊, 只可见瞳孔缘; 4分: 重度角膜基质混浊, 前房可见; 5分: 角膜混浊严重, 前房模糊^[5]。

1.4 角膜共聚焦显微镜观察 实验大鼠麻醉后, 右眼行开睑器开睑, 滴用vidisic眼凝胶。调整操纵台高度和CCD摄像头位置, 在物镜头表面滴1滴vidisic眼凝胶, 盖上一次性无菌角膜接触帽。将鼠眼固定于物镜上, 观察角膜基质层肌成纤维细胞的数量和形态。观察视野为 $400 \text{ } \mu\text{m} \times 400 \text{ } \mu\text{m}$, 分辨率为 $1 \text{ } \mu\text{m}$, 放大倍数为800。通过Rostock操作软件对同层图像中的细胞进行计数^[6]。

1.5 统计学分析 采用SPSS 13.0统计学软件进行统计分析。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 裂隙灯显微镜观察 角膜碱烧伤后, 两组均出

现角膜变白, 角膜上皮缺失。对照组碱烧伤后第1天角膜巩膜缘血管网充盈, 浅层基质水肿; 第3天角膜缘可见毛刷状新生血管生长, 并向透明角膜伸入, 形成环状和祥状; 第4天角膜上皮基本愈合; 第11天可见大量密集粗乱的新生血管长入角膜, 此时新生血管面积最大, 随后新生血管生长速度明显减慢, 角膜斑翳形成; 第28天角膜新生血管逐渐减退, 角膜透明性明显下降。EAM组碱烧伤后第3天角膜上皮基本愈合; 第8天新生血管面积最大, 但比对照组分布局限且稀疏; 第9天新生血管基本停止生长, 角膜云翳形成, 但透明性较对照组好。

2.2 碱烧伤后28 d两组角膜透明性评分比较 碱烧伤后28 d, 对照组角膜斑翳明显, 透明性下降, 瞳孔缘模糊可见, 角膜评分为(3.36 ± 1.12)分, EAM组角膜白斑较薄, 评分为(2.36 ± 0.81)分, 两组之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 角膜共聚焦显微镜观察结果 角膜共聚焦显微镜观察角膜基质层结构的改变: 碱烧伤后第3天, 对照组浅层基质细胞水肿, 细胞体积变大, 胞体变形, 细胞边界模糊, 胞核反光减弱(图1A)。EAM组的角膜上皮快速愈合, 其缺损的角膜上皮细胞小于对照组(图2A)。烧伤后第4天对照组在细胞形态模糊不清的基质细胞背景中, 出现数量不等、分布不均、胞体较小、胞核反光明亮的炎症细胞。基质内神经发生较多分叉, 神经分支走行不平行伴屈曲, 粗细不均, 并见异常交通支, 这些炎症细胞多分布于神经周围(图1B)。此时EAM组基质细胞界限欠清, 胞体呈多角形突起, 排列紊乱, 且密度低于正常, 胞体反光较强, 细胞核很难分辨, 炎症细胞数量明显小于对照组(图2B)。碱烧伤后第9天, 对照组基质胶原纤维断裂溶解, 胶原纤维排列紊乱, 板层纤维结构疏松。基质层可见大量肌成纤维细胞, 胞质丰富, 胞体呈多角形突起, 伴有炎症细胞浸润, 多个成纤维细胞相互连接成蜂窝状, 逐渐形成纤维化(图1C)。EAM组基质层细胞间隙暗区扩大, 可见细小炎性细胞呈点状浸润, 肌成纤维细胞胞质丰富, 细胞边界尚清晰, 排列较为规则(图2C)。碱烧伤后第11天, 对照组整个角膜区域几乎均有角膜新生血管形成, 角膜下方最为明显, 管腔粗大并相互交织成网状, 管壁界限清晰, 动态连续扫描模式可见血管内血细胞流动(图1D)。EAM组新生血管稀疏, 分支以及迂曲程度较少(图2D)。碱烧伤后第28天, 对照组基质内神经纤维走行方向呈放射状, 基质细胞胞核拉长, 细胞间隙加宽, 基质内大量无细胞结构的高反光区域, 瘢痕形成范围较大(图1E)。EAM组基质内炎症细胞几乎不可见, 角膜新生血管消退明显, 高反光的无结构区域较对照组明显较少(图2E)。

2.4 两组基质层肌成纤维细胞计数比较 碱烧伤后第9天, 对照组基质层肌成纤维细胞密度为(291 ± 48)个 $\cdot \text{mm}^{-2}$, EAM组为(201 ± 39)个 \cdot

mm^{-2} ,两者之间差异有统计学意义($t = 5.45, P < 0.01$);碱烧伤后第11天,对照组肌成纤维细胞密度达到最大值,为 (349 ± 105) 个 $\cdot \text{mm}^{-2}$,此时EAM组为 (248 ± 84) 个 $\cdot \text{mm}^{-2}$,两者之间差异有统计学意

义($t = 2.81, P < 0.01$);碱烧伤后第14天,两组角膜基质层肌成纤维细胞密度均减少,但是对照组的细胞密度仍然大于EAM组,两组分别为 (175 ± 62) 个 $\cdot \text{mm}^{-2}$ 、 (108 ± 57) 个 $\cdot \text{mm}^{-2}$ ($t = 2.98, P < 0.01$)。

Figure 1 Control groups. A: Three days after corneal alkali burns, corneal epithelial cells were defected in some aera; B: Four days after corneal alkali burns, more inflammatory cells with high-reflective nuclei appeared; C: Seven days after corneal alkali burns, the corneal stroma was arranged irregularly with proliferation and activation of myofibroblasts; D: Eleven days after corneal alkali burns, the area of neovascularization in stroma layer was maximum; E: At 28 day after corneal alkali burns, corneal scar formed in the stroma layer. **Figure 2** EAM groups. A: Three days after corneal alkali burn, the corneal epithelial defected area in experiment groups was less than control group; B: Four days after corneal alkali burn, less inflammatory cells appeared; C: Seven days after corneal alkali burn, the corneal stroma was arranged regularly with no proliferative myofibroblasts; D: Eleven days after corneal alkali burn, the area of neovascularization in stroma layer was less than control group, and the density was lower; E: At 28 day after corneal alkali burn, less corneal scar existed in the stroma layer. **图1** 对照组角膜激光共聚焦显微镜观察结果。A: 碱烧伤后第3天, 部分区域角膜上皮细胞缺损; B: 碱烧伤后第4天, 大量炎症细胞出现; C: 碱烧伤后第7天, 基质层纤维排列紊乱, 肌成纤维细胞激活并增殖; D: 碱烧伤后第11天, 基质层新生血管面积达到最大; E: 碱烧伤后第28天, 基质层角膜瘢痕形成。**图2** EAM组角膜激光共聚焦显微镜观察结果。A: 碱烧伤后第3天, 角膜上皮细胞缺损区域小于对照组; B: 碱烧伤后第4天, 可见少量炎症细胞出现; C: 碱烧伤后第7天, 基质层肌成纤维细胞呈静止状态; D: 碱烧伤后第11天, 基质层可见新生血管, 面积和密度较对照组小; E: 碱烧伤后第28天, 基质层可见少量角膜瘢痕形成

3 讨论

角膜碱烧伤是眼科常见急症之一。主要通过以下途径对眼表造成病理损害,引起角膜血管化、角膜瘢痕化以及对眼表组织结构造成严重的破坏。首先碱性离子具有强渗透性以及强腐蚀性,可以迅速扩散到眼部深层组织,引起广泛的组织坏死,破坏角膜透明性;其次碱性物质具有角膜酶作用,可以溶解角膜细胞内外的酶蛋白,阻碍胶原形成,导致角膜基质愈合延迟;而且碱性离子可以破坏角膜缘血液循环,影响角膜上皮的血液供应,导致持续性角膜上皮缺损;最后碱性物质可引起白细胞大量浸润,释放多种蛋白酶,引起强烈的炎症反应,破坏稳定的角膜微循环^[7-8]。

角膜基质中胶原纤维板的有序排列是维持角膜透明的基础,损伤后不能再生,由瘢痕代替;角膜基质创伤后,角膜细胞被激活、增殖、分化^[9]。而角膜细胞是一种纤维细胞,可分泌角膜纤维并激活成纤维细胞,这些成纤维细胞具有肌成纤维细胞的结构特征,是瘢痕形成中起重要作用的细胞,其激活、增殖、分化是瘢痕形成中的重要因素^[10]。碱烧伤后成纤维细胞大量增殖且凋亡受抑制,角膜的合成与降

解失衡,大量细胞因子的产生。原来相对惰性的角膜实质细胞变的细长,呈纺锤形,于是静止的成纤维细胞被激活,分泌大量不规则的前胶原和胶原纤维以促进角膜基质层伤口的愈合^[11]。纤维组织虽然填满角膜缺损,但是新的胶原纤维排列不规则,其直径和纤维之间间隙改变,失去原先的交联结构,引起角膜透明度下降,形成角膜瘢痕。同时如果角膜中央神经走行不规则,也可以影响中央角膜的透光性。本研究中EAM组角膜透明性明显好于对照组。使用激光共聚焦显微镜发现,碱烧伤后第7天,对照组可见大量成纤维细胞增殖,碱烧伤后第11天,可见纤维排列紊乱,碱烧伤后第28天,对照组基质层和内皮细胞层可见大量无细胞结构的瘢痕组织。而EAM组成纤维细胞数量明显少于对照组,角膜基质层纤维排列较规则,瘢痕组织较少。说明羊膜匀浆提取液可以抑制成纤维细胞的增殖和激活,促进胶原纤维的有序排列,减少角膜瘢痕的形成。EAM抑制角膜瘢痕形成的机制尚不明确,可能与其在角膜创伤愈合过程中,抑制角膜成纤维细胞的增殖和生长有关。已有研究证实,人EAM可以通过抑制角膜成纤维细胞中TGF β 1 mRNA表达,从而抑制角膜成纤维细胞增殖,并且其抑制作用随EAM所含蛋白

浓度的增加而增强^[12-13]。因此推测 EAM 中所含的肝细胞生长因子及受体等细胞因子具有抑制 TGF β 1 mRNA 表达,减少结缔组织生长因子表达的作用^[14-15]。也有学者认为 EAM 中的生物活性因子通过单一或网络的作用促进基质金属蛋白酶的合成和分泌,从而使 MMP 降解细胞外基质的作用增强,起到抑制术后纤维化、瘢痕形成的作用。于是猜测,EAM 可能通过其中的活性成分对影响成纤维细胞表达的各种细胞因子发挥调节作用,同时通过抑制转化生长因子的活性,调节成纤维细胞的分化和表达。

综上所述,EAM 可以通过抑制大鼠碱烧伤后角膜炎症细胞浸润,抑制成纤维细胞增殖,抑制大鼠碱烧伤后角膜瘢痕形成以及新生血管形成。EAM 有可能应用于临床角膜化学烧伤患者,但是其作用机理以及临床应用的最佳浓度和作用时间有待进一步开展基础研究和临床试验研究。

参考文献

- 1 Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy [J]. *Surv Ophthalmol*, 1997, 41 (4): 275-313.
- 2 Choi JA, Jin HJ, Jung S, Yang E, Choi JS, Chung SH, *et al*. Effects of amniotic membrane suspension in human corneal wound healing *in vitro* [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 (5): 2230-2238.
- 3 曾波,周雄,周和政. 角膜溃疡多层羊膜移植术后早期组织病理学与临床分析[J]. 眼科新进展, 2012, 32 (8): 750-752.
- 4 Baradaran-Rafii A, Aghayan HR, Arjmand B, Javadi MA. Amniotic membrane transplantation [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2008, 2 (1): 58-75.

- 5 Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124 (6): 765-774.
- 6 吴艳,杨丽萍,薛春燕,黄振平,石尧. 激光共焦显微镜对近视激光术后 haze 结构的研究[J]. 眼科新进展, 2013, 33 (3): 240-242.
- 7 Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy [J]. *Surv Ophthalmol*, 1997, 41 (4): 275-313.
- 8 陈西,晏晓明,吴海荣,荣蓓. 羊膜移植治疗大鼠角膜碱烧伤后羊膜转归的研究[J]. 中华眼科杂志, 2012, 48 (1): 27-32.
- 9 Rauf S, Saw VP. Serum eye drops, amniotic membrane and limbal epithelial stem cells-tools in the treatment of ocular surface disease [J]. *Cell Tissue Bank*, 2010, 11 (1): 13-27.
- 10 Zhang S, He H, Day AJ, Tseng SC. Constitutive expression of inter- α -inhibitor (I α I) family proteins and tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) by human amniotic membrane epithelial and stromal cells supporting formation of the heavy chain-hyaluronan (HC-HA) complex [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (15): 12433-12444.
- 11 Kim TH, Lee DY, Rho JH, Rho SH, Yoo KW, Ahn HB, *et al*. Application of newly developed amniotic membrane ointment for photorefractive keratectomy in rabbits [J]. *Ophthalmic Res*, 2006, 38 (2): 58-61.
- 12 Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 20 (3): 173-177.
- 13 Schulze U, Hampel U, Sel S, Goecke TW, Thäle V, Garreis F, *et al*. Fresh and cryopreserved amniotic membrane secrete the trefoil factor family peptide 3 that is well known to promote wound healing [J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 138 (2): 243-250.
- 14 Tseng SCG, Espana EM, Kawakita T, Di Pascuale MA, Li W, He H, *et al*. How does amniotic membrane work [J]? *Ocul Surf*, 2004, 2 (3): 177-187.
- 15 Tall EG, Bernstein AM, Oliver N, Gray JL, Masur SKI. TGF- β -stimulated CTGF production enhanced by collagen and associated with biogenesis of a novel 31-kDa CTGF form in human corneal fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (10): 5002-5011.

(上接第 221 页)

参考文献

- 1 Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease [J]. *Nature*, 2005, 438 (7070): 960-966.
- 2 Zou H, Otani A, Oishi A, Yodoi Y, Kameda T, Kojima H, *et al*. Bone marrow-derived cells are differentially involved in pathological and physiological retinal angiogenesis in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391 (2): 1268-1273.
- 3 Hu J, Song X, He YQ, Freeman C, Parish CR, Yuan L, *et al*. Heparanase and vascular endothelial growth factor expression is increased in hypoxia-induced retinal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (11): 6810-6817.
- 4 Fu ZJ, Li SY, Kociok N, Wong D, Chung SK, Lo AC. Effects of aminoguanidine on retinal apoptosis in mice with oxygen-induced retinopathy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6 (4): 436-441.
- 5 Chan EC, van Wijngaarden P, Liu GS, Jiang F, Peshavariya H, Dusting GJ. Involvement of nox2 NADPH oxidase in retinal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (12): 7061-7067.
- 6 Valderrama F, Thevapala S, Ridley AJ. Radixin regulates cell migration and cell-cell adhesion through Rac1 [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125 (14): 3310-3319.
- 7 Chen SD, Song MM, Zhong ZQ, Li N, Wang PL, Cheng S, *et al*. Knockdown of radixin by RNA interference suppresses the growth of human pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (3): 753-759.
- 8 Adyshev DM, Moldobaeva NK, Elangovan VR, Garcia JG, Dudek SM. Differential involvement of ezrin/radixin/moesin proteins in sphingosine 1-phosphate-induced human pulmonary endothelial

- cell barrier enhancement [J]. *Cell Signal*, 2011, 23 (12): 2086-2096.
- 9 Koss M, Pfeiffer GR 2nd, Wang Y, Thomas ST, Yerukhimovich M, Gaarde WA, *et al*. Ezrin/radixin/moesin proteins are phosphorylated by TNF- α and modulate permeability increases in human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (2): 1218-1227.
- 10 Guo X, Wang L, Chen B, Li Q, Wang J, Zhao M, *et al*. ERM protein moesin is phosphorylated by advanced glycation end products and modulates endothelial permeability [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297 (1): 238-246.
- 11 Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, *et al*. Oxygen-induced retinopathy in the mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35 (1): 101-111.
- 12 闫妍,原公强,董晓光,陈蕊,郑丽. Evans 蓝灌注血管造影对改良型高氧诱导小鼠视网膜新生血管形态观察 [J]. 眼科新进展, 2007, 27 (4): 658-661.
- 13 Diakowski W, Grzybek M, Sikorski AF. Protein 4. 1, a component of the erythrocyte membrane skeleton and its related homologue proteins forming the protein 4. 1/FERM superfamily [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2006, 44 (4): 231-248.
- 14 Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3 (8): 586-599.
- 15 Tsukita S, Yonemura S. Cortical actin organization: lessons from ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (49): 34507-34510.
- 16 Yang X, Dong XG, Jia CK, Wang YQ. Profiling of genes associated with the murine model of oxygen induced retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 775-788.