

引文格式:赵壮红,晏聃,周代娇,张慧. 淋巴管形成与单纯疱疹病毒性角膜炎的关系[J]. 眼科新进展,2018,38 (10):990-994. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2018. 0234

【文献综述】

淋巴管形成与单纯疱疹病毒性角膜炎的关系[△]

赵壮红 晏聃 周代娇 张慧

作者简介:赵壮红,女,1991年4月出生,云南大理人,在读硕士研究生。研究方向:角膜病。联系电话:18487177285;E-mail:1197098760@qq.com;ORCID:0000-0002-6579-3158

About ZHAO Zhuang-Hong: Female, born in April, 1991. Postgraduate student. Tel: 18487177285; E-mail: 1197098760 @ qq. com; ORCID: 0000-0002-6579-3158

收稿日期:2018-01-16
修回日期:2018-07-20
本文编辑:王燕

△基金项目:国家自然科学基金(编号:81260145、81560159);教育部留学回国人员科研启动基金;人力资源和社会保障部留学人员科技活动择优项目;云南省教育厅科学研究基金项目(编号:2012Y016);昆明医科大学教研教改项目(编号:2013JY-Y03);昆明医科大学大学生创新性试验计划项目(编号: CX201268、CX201271)

作者单位:650032 云南省昆明市,昆明医科大学第一附属医院眼科(赵壮红,周代娇,张慧);650032 云南省昆明市,昆明医科大学第二附属医院眼科(晏聃)

通讯作者:张慧, E-mail: huizh99 @ yahoo. com; ORCID: 0000-0002-7410-6516

Received date: Jan 16, 2018
Accepted date: Jul 20, 2018

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81260145, 81560159); Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry (SRF for ROCS, SEM); Overseas Students Science and Technology Activities Project Merit Funding; Research Fund Yunnan Provincial Department of Education (No: 2012Y016); Teaching and research reform project of Kunming Medical University (No: 2013JY-Y03); Innovative experimental program project of college students in Kunming Medical University (No: CX201268, CX201271)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University (ZHAO Zhuang-Hong, ZHOU Dai-Jiao, ZHANG Hui), Kunming 650032, Yunnan Province, China; The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University (YAN Dan), Kunming 650032, Yunnan Province, China

Responsible author: ZHANG Hui, E-mail: huizh99 @ yahoo. com; ORCID: 0000-0002-7410-6516

The relationship between lymphangiogenesis and herpes simplex keratitis

ZHAO Zhuang-Hong, YAN Dan, ZHOU Dai-Jiao, ZHANG Hui

[Abstract] Corneal neovascularization induced by the herpes simplex keratitis (HSK) is a major cause of vision decreased or even blindness within the all ages around the world, although a large number of studies have now learned that HSK infection can not only induce corneal neovascularization, but also induce lymphatic vessels spread to the cornea, and the formation of lymphatic vessels plays an important role in the pathogenesis of HSK, but the progress of lymphangiogenesis is far behind the corneal neovascularization. This article will give a review on recent progress of the role of lymphatics in HSK to seek further understand the relationship between lymphangiogenesis and HSK, thereby exploring new opportunities for the treatment of corneal diseases.

[Key words] lymphangiogenesis; herpes simplex virus; keratitis

【摘要】 单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)所致的角膜新生血管形成是全世界范围内各年龄段人群视力下降甚至致盲的主要原因。虽现在大量研究已了解到 HSK 除了可以诱导角膜新生血管生成外,还能诱导淋巴管扩展到角膜,并且淋巴管形成在 HSK 发病过程中起重要作用,但针对淋巴管形成的研究进程却远落后于角膜新生血管。本文对近年来淋巴管在 HSK 中作用的研究进展进行综述,力求进一步了解淋巴管形成与 HSK 的关系,为角膜疾病的治疗探索新的契机。

【关键词】 淋巴管形成;单纯疱疹病毒;角膜炎
【中图分类号】 R772. 21

单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)是由单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus-1, HSV-1)感染所致的角膜疾病,是发达国家感染性角膜炎致盲的主要原因^[1]。HSV-1 是与眼睛感染最相关的一种分型,是一种最常见的人类噬神经病毒,拥有全球 50% ~ 90% 的血清流行率^[2]。HSV-1 原发感染一般只会引起角膜上皮炎症,而很少引起角膜基质炎以及淋巴管的形成。相反,更多的是基于终身潜伏在三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)的 HSV-1 病毒被持续而反复地激活后合成新的病毒释放至角膜,致使角膜基质慢性炎症,同时也诱导淋巴管扩展到角膜^[3]。淋巴管形成初期对病情发展有一定的积极作用,而后期引发的过强免疫反应可致角膜溃疡、穿孔、瘢痕,甚至致盲。虽然可以通过角膜移植让患者重获光明,但大量研究表明角膜淋巴管形成可导致角膜移植成功率大大降低。近年来,淋巴管在 HSK 中的重要作用以及对角膜移植的影响,使得抑制淋巴管形成的靶向治疗药物受到关注,针对角膜淋巴管的研究也逐渐增多,但仍未达成统一的标准。本文将淋巴管形成的机制以及淋巴管在 HSK 中的作用进行归纳总结,力求更深刻地了解其作用机制及指导临床治疗。

1 HSK 中角膜淋巴管形成的机制

1.1 淋巴管形成的基础 角膜淋巴管是指新生淋巴管形成于先前无淋巴管的角膜上。角膜淋巴管并非生来就没有,而是经历了自发的产生和

消退,最终使角膜成为了一个“免疫赦免”的组织,无任何血管的供应^[4]。角膜的无淋巴管特性由低浓度的促淋巴管生成因子和高浓度的抗淋巴管生成因子共同作用来维持。角膜缘的结膜淋巴网络环形围绕着角膜,这些淋巴管在自我稳定状态下不会进入角膜,而在 HSV-1 感染后的炎性条件下,自我稳态被打破,这些淋巴管也被诱导延伸至角膜^[5]。淋巴管一般形成于感染角膜的上皮层和基质层^[6]。淋巴管形成涉及多种免疫细胞以及多种细胞因子之间的相互作用,至今仍旧是一个未被完全了解的过程^[7]。Park 等^[3]通过简要回顾 HSK 的发病和角膜免疫赦免机制,认为淋巴管形成是病毒攻击和宿主免疫反应共同作用的结果。病毒攻击和复制致使大量的宿主免疫细胞活化,并被招募到炎症区域,包括自然杀伤细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞等共同参与免疫反应^[8-9]。大量的宿主免疫细胞聚集,产生大量的淋巴管相关因子诱导淋巴管的形成。角膜的无血管特性由一种微妙的平衡来维持,包括上调抗血管生成因子、血管抑素、内皮抑素及可溶性血管内皮生长因子受体 1 等,下调促血管生成因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)和纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等^[7]。而病毒感染所致的炎性环境破坏了促血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡,导致新生血管生成^[10]。淋巴管的形成也是基于这个机制,HSV-1 病毒感染导致促淋巴管生成因子增多,促淋巴管生成因子与抗淋巴管生成因子之间比例失衡,致使淋巴管形成^[6]。

1.2 HSK 中角膜淋巴管形成的通路 国外学者^[10-12]提出淋巴管形成的启动是大量巨噬细胞被招募到炎症区域,并持续产生促淋巴管生成因子 VEGF-C、VEGF-D、VEGF-C、VEGF-D 导致血管内皮生长因子受体-3(vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3)激活,蛋白激酶 B 和细胞外信号调节激酶磷酸化,进而导致淋巴管内皮细胞增殖和淋巴管的形成^[13]。随后 VEGF-A 进入了人们的视野,Cursiefen 等^[14]用 VEGF-A 基因敲入的小鼠,发现在角膜缝线法诱导的炎症淋巴管形成中,VEGF-A 可趋化巨噬细胞至角膜,通过分泌 VEGF-C 和 VEGF-D 间接诱导新生淋巴管的生成,并且 VEGF-A 主要有两个诱导新生淋巴管的机制:VEGFR-3 非依赖性和 VEGFR-3 依赖性^[15],而很多证据证明在 HSK 中角膜淋巴管形成不同于其他角膜炎,为 VEGFR-3 非依赖性,通过与 VEGFR-2 结合,促进淋巴管生成。Zheng 等^[16]实验证明,VEGF-A 水平的降低与淋巴管形成的减少程度是一致的。Wuest 等^[17]发现在 HSK 中并不是 VEGF-C、VEGF-D/VEGFR-3 起作用,而是 VEGF-A/VEGFR-2 通路在 HSK 介导的淋巴管形成中起着关键的作用,HSV-1 感染可通过 VEGF-A 表达的上调直接诱导角膜淋巴管形成,VEGF-A 与淋巴

内皮细胞 VEGFR-2 结合,促进淋巴管生成,同时增加淋巴管通透性,而他们的 VEGF-A 受体转基因小鼠研究也可以确定 HSV-1 感染的角膜上皮细胞是 VEGF-A 的来源,而不是巨噬细胞。同时他们接下来的实验进一步证明了 VEGF-A 促进淋巴管形成的理论,并且解释了是类似于人类 HSV-1 感染后的早期基因 VEGF-A 启动子,转录调控因子感染细胞蛋白 4 (infected cell protein-4, ICP4) 驱动了 VEGF-A 的表达^[18]。可见 VEGF-C、VEGF-D 在一些角膜炎中是淋巴管形成的关键因子,淋巴管生成依赖于巨噬细胞的聚集,VEGF-C、VEGF-D 的表达,而 HSK 不同于其他类型的角膜炎,在 HSV-1 感染中其并不起主要作用^[19]。

1.3 HSK 中淋巴管形成的其他免疫调控因子 如上文所述,HSK 中淋巴管的形成依赖角膜上皮细胞分泌 VEGF-A,通过 VEGF-A/VEGFR-2 途径促进淋巴管的形成,除此之外,在无其他刺激因子影响的条件下,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 与 VEGF-A 一样也能够促进淋巴管的生成,并且 TNF- α 和 IL-6 单独或是与 VEGF-A 联用的情况下均能促使淋巴管生成^[20]。但后来被证实 TNF- α 和 IL-6 可能是通过旁途径促进 VEGF-A 生成,从而间接促使淋巴管的形成^[21]。同时还有多种因子具有促进淋巴管形成的作用,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-2, FGF-2)是一种强有力的肝磷脂包边的生长因子,不仅能够促进有丝分裂、增殖,以及各种细胞的迁移,还能调控其他因子的表达,协同促进淋巴管的形成,中和 FGF-2 能够有效抑制淋巴管的形成;基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 可溶解细胞外基质,也能促进淋巴管形成^[22]。galectin-8 也有促淋巴管形成的作用,在 HSK 小鼠模型中第 8 天,小鼠角膜就出现了淋巴管,而 galectin-8 缺乏的小鼠,淋巴管的形成明显减少,并且 galectin-8 与 VEGF-C 协同促进淋巴管发芽依赖于平足蛋白的作用^[23]。Angptl2 和 Ang-2 在缝线法所致的角膜炎模型中可超表达,使小鼠角膜淋巴管形成显著增多,而结膜下注射相应抑制物,淋巴管的形成明显减少^[24-25],但这些还尚未在 HSK 淋巴管的形成中报道,有待进一步研究。

2 淋巴管形成在 HSK 中的作用

2.1 淋巴管形成的积极作用 淋巴管形成的生理机制被认为是炎症反应中为满足多余水液、抗原和细胞的转移而形成的^[26]。淋巴管系统作为排水装置能够向低压的细胞外组织引流过多的液体^[17,27],角膜液体的引流可使角膜水肿明显减轻,Bryant-Hudson 等^[28]研究者用核磁共振图像和激光共聚焦显微镜分析 CD118^{-/-}小鼠的淋巴管引流,得出淋巴管缺失的小鼠与野生型的小鼠相比,角膜基质表现

为广泛的水肿。此外淋巴管也有运输角膜上的抗原物质到区域淋巴结进行引流的作用^[5],避免了大量的抗原物质攻击导致角膜损伤,以及病毒潜伏于TG中。淋巴管缺乏的小鼠,抗原特异性的CD8⁺细胞将不能通过淋巴管将病毒引流到淋巴结,TG中病毒的滴度在接种病毒后的第8天明显升高,大量的病毒未被引流到淋巴结,而是潜伏到了TG^[21],这将为后期潜伏的病毒重激活打下不良基础。同时淋巴管的形成在连接先天性的免疫应答和适应性免疫应答中也起重要作用^[20]。

如上所述,角膜作为一个“免疫赦免”的组织,淋巴管形成导致这种先天性免疫应答消失的同时,也意味着适应性免疫应答的建立,而在适应性免疫应答中,淋巴管对T淋巴细胞在不同路径的免疫反应中行监督作用^[5]。此外,Kelley等^[26]的角膜缝线诱发炎症模型更是证明了淋巴管形成还能在增强角膜防御能力、控制炎症和促进伤口愈合方面发挥作用,虽然在HSK的模型中尚无此方面的研究报道,但可推测HSK模型中形成的淋巴管应该也具有这方面的作用。

2.2 淋巴管形成的消极作用

2.2.1 淋巴管形成对角膜的免疫损伤

角膜位于视轴的最前端,对于正常视力的维持起关键作用,正常角膜通过其无血管特性来维持其透明性,从而保证视力正常。角膜新生血管形成影响了角膜的透明度,虽然淋巴管是无色透明的,但淋巴管形成对视力的影响也不容小觑。初发的HSK可在急性期诱导淋巴管形成,并且随着炎症被控制,淋巴管也相继消退,而复发性的角膜基质炎可激活淋巴管,记忆诱导淋巴管相互融合成功能性的淋巴管网络,这也是为什么复发比初发感染更严重的原因所在^[26]。初发的HSK以病毒攻击为主,而复发型的角膜基质炎则以自身过强的免疫反应攻击为主,而角膜功能性的淋巴管形成了角膜免疫反应的传入弧^[29]。不同于淋巴收集管被平滑肌包围,有连续的内皮间连接,并含有阀门,防止淋巴回流,角膜淋巴管是一种由单层淋巴上皮细胞(lymphatic endothelial cells, LEC)生成的盲端血管,无基底膜,无平滑肌或周细胞包围,细胞间缝隙连接可使免疫细胞进入^[30-32]。功能性的淋巴管形成可为炎性细胞以及宿主免疫细胞提供进出角膜的通路,导致炎性细胞和宿主免疫细胞破坏性的涌入,使角膜上皮炎症进一步发展为角膜基质炎,进而造成角膜组织损伤、瘢痕形成,甚至溶解穿孔,成为HSK致盲的主要原因^[3,33]。

2.2.2 淋巴管形成介导的角膜移植排斥

虽然可通过角膜移植让HSK患者重见光明,但如上文中所提到的,自发性的角膜淋巴管产生和消退使淋巴管成为了一个“免疫赦免”的组织,“免疫赦免”是指角膜钝化抗原反应、限制抗原提呈,对外来的移植组织和其他抗原刺激相对无免疫应答的状态^[34]。角膜

的“免疫赦免”作用也是角膜相比较于其他器官,在没有使用太多免疫抑制剂情况下还能够移植成功的关键^[3]。而淋巴管形成于原来无淋巴管的角膜,可使角膜抗原提呈通道建立,从而失去“免疫赦免”的功能。在心脏、肾脏等异源体移植中淋巴管形成是移植排斥的原因所在^[35-36]。而角膜淋巴管形成伴随的“免疫赦免”消失所致的免疫排斥也是角膜移植失败的主要原因。淋巴管形成在角膜移植排斥中发挥了显著作用。Zheng等^[37]提出与移植排斥反应风险相关的淋巴管存在是角膜移植预后不良的信号,Yamagami等^[38]也提出有淋巴管形成的HSK患者角膜移植排斥率会更高。Dietrich等^[39]的研究中角膜移植植物放入血管受体床与放置于完全无血管的受体床显示出相似的存活率,然而如果患者有淋巴血管存在于受体床内,移植物的存活率明显降低,提示在角膜移植中,淋巴管形成比新生血管更严重。同时Yamagami等^[40]的研究证实,眼局部淋巴结切除可以使低风险角膜移植后移植植物存活率达100%,而高危型角膜移植后移植植物存活率达90%。因此,不可否认角膜淋巴管形成对植片的存活率确实有影响。

3 HSK中抑制淋巴管的形成治疗

淋巴管的形成虽在病情发展初期能发挥一定的积极作用,但更多的是后期过强的免疫应答所致角膜的进一步损伤,同时对角膜移植中植片的存活率也有着重要的影响,所以当务之急仍旧是在适当的时机阻止淋巴管的形成。目前治疗HSK的基本用药方案主要是利用抗病毒药物阿昔洛韦等干扰病毒复制或外用糖皮质激素抑制免疫反应,然而不可否认这些治疗方法可致药物性青光眼或者白内障的发生^[41]。相比较而言,以淋巴管为基础的治疗能够更加特异性地针对淋巴途径,这不仅为HSK的治疗提供了更加精确的方法,同时也避免了激素带来的不良反应。近年来抑制淋巴管形成的治疗方式已进入人们的视野。塔夫茨大学的学者研究证明,中和了galectin-8的HSV-1感染小鼠角膜混浊度更低,淋巴管形成更少,角膜移植植片成功率更高^[23]。除此之外,大量学者通过抑制TNF- α 、IL-6、FGF-2、MMP等因子的作用而抑制淋巴管形成的研究也取得了相应的成果。其中基于HSK中淋巴管形成的机制,抑制促淋巴管生成因子VEGF-A的产生更是成为了一种有前途的治疗方法,通过各种方式抑制VEGF-A的作用可减少角膜淋巴管的形成。VEGF-A靶向治疗药物如雷珠单抗、贝伐单抗、VEGFtrap、snRNA,在动物研究中已显示了积极的治疗效果,但尚未在哺乳动物包括人的治疗中有相关报道^[17]。Sharma等^[42]和Mulik等^[43]通过药物干预减少VEGF-A的表达,不仅能够有效减少HSK中淋巴管的形成,还能减轻角膜基质的混浊程度。Cursiefen等^[44]和Bachmann等^[45]的研究表明,通过中和VEGF-A从而抑制

VEGF-A 的作用可延长植片的生存时间,显著降低低危或高危角膜移植术后淋巴管的形成率。并且 Truong 等^[46]研究发现,阻碍淋巴管的形成可以干扰淋巴管的成熟,减少淋巴管形成带来的不良反应,也给治疗指出了新的研究方向。

4 结语

角膜淋巴管形成在 HSK 发展过程中能够引流水液,减轻角膜水肿,传递抗原,进行免疫监督,发挥着积极的作用,还可能促进伤口恢复,但更严重的是淋巴管形成引发过强的免疫应答损害视力,甚至致盲,同时对 HSK 致盲的治疗方法——角膜移植也同样造成严重的影响。近年来国内外已有大量针对角膜淋巴管的研究,但仍有很多不明确的地方,HSK 中淋巴管形成的一些更隐秘的机制还需进一步研究,以便更加了解 HSK 与淋巴管形成关系,从而研究出更好的方法抑制淋巴管形成,达到有效治疗 HSK 的目的。

参考文献

[1] FAROOQ A V, SHUKLA D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update [J]. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(5):448-462.

[2] LOOKER K J, GARNETT G P. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 [J]. *Sex Transm Infect*, 2005, 81(2):103-107.

[3] PARK P J, CHANG M, GARG N, ZHU J, CHANG J H, SHUKLA D. Corneal lymphangiogenesis in herpetic stromal keratitis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2015, 60(1):60-71.

[4] ZHANG H, HU X, TSE J, TILAHUN F, QIU M, CHEN L. Spontaneous lymphatic vessel formation and regression in the murine cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1):334-338.

[5] CHAUHAN S K, DOHLMAN T H, DANA R. Corneal lymphatics: Role in ocular inflammation as inducer and responder of adaptive immunity [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2014, 5(5):655-678.

[6] ABDELFATTAH N S, AMGAD M, ZAYED A A. Host immune cellular reactions in corneal neovascularization [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(4):625-633.

[7] ELLENBERG D, AZAR D T, HALLAK J A, TOBAIGY F, HAN K Y, JAIN S, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(3):208-248.

[8] QIN X H, LU J M. Research progress on herpes stromal keratitis [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(8):783-787.

秦秀虹, 卢建民. 疱疹性角膜基质炎的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(8):783-787.

[9] CORLISS B A, AZIMI M S, MUNSON J M, PEIRCE S M, MURFEE W L. Macrophages: an inflammatory link between angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Microcirculation*, 2016, 23(2):95-121.

[10] KAYE S, CHOUDHARY A. Herpes simplex keratitis [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2006, 25(4):355-380.

[11] CURSIEFEN C, CHEN L, DANA M R, STREILEIN J W. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology [J]. *Cornea*, 2003, 22(3):273-281.

[12] WATARI K, NAKAO S, FOTOVATI A, BASAKI Y, HOSOI F, BERECKZY B, et al. Role of macrophages in inflammatory lymphangiogenesis: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C and D through NF-kappaB activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(3):826-831.

[13] NG Y S, KRILLEKE D, SHIMA D T. VEGF function in vascu-

lar pathogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5):527-537.

[14] CURSIEFEN C, CHEN L, BORGES L P, JACKSON D, CAO J, RADZIEJEWSKI C, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(7):1040-1050.

[15] LUO W T, SUN D W. Recent research advances in cornea, conjunctiva, choroid, retinal lymphatic vessel and nascent lymphatic vessel [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2013, 33(6):584-587, 596.

罗文婷, 孙大卫. 角膜、结膜、脉络膜及视网膜淋巴管和新生淋巴管的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(6):584-587, 596.

[16] ZHENG M, DESHPANDE S, LEE S, FERRARA N, ROUSE B T. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis [J]. *J Virol*, 2001, 75(20):9828-9835.

[17] WUEST T R, CARR D J. VEGF-A expression by HSV-1-infected cells drives corneal lymphangiogenesis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(1):101-115.

[18] WUEST T, ZHENG M, EFSTATHIOU S, HALFORD W P, CARR D J. The herpes simplex virus-1 transactivator infected cell protein-4 drives VEGF-A dependent neovascularization [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(10):1563-1590.

[19] FENG L, DI G H, ZHOU Q J. Role of vascular endothelial growth factor and its receptors in the corneal tissue and corneal lesions [J]. *Chin J Tiss Engin Res*, 2016, 20(11):1644-1650.

冯璐, 狄国虎, 周庆军. 血管内皮生长因子及其受体家族在角膜组织及角膜病变中的作用和研究进展 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(11):1644-1650.

[20] BRYANT-HUDSON K M, GURUNG H R, ZHENG M, CARR D J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 facilitate corneal lymphangiogenesis in response to herpes simplex virus 1 infection [J]. *J Virol*, 2014, 88(24):14451-14447.

[21] GURUNG H R, CARR M M, CARR D J. Cornea lymphatics drive the CD8⁺ T-cell response to herpes simplex virus-1 [J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(1):87-98.

[22] GURUNG H R, CARR M M, BRYANT K, CHUCAIR-ELLIOTT A J, CARR D J. Fibroblast growth factor-2 drives and maintains progressive corneal neovascularization following HSV-1 infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(1):172-185.

[23] CHEN W S, CAO Z, SUGAYA S, LOPEZ M J, SENDRA V G, LAVER N, et al. Pathological lymphangiogenesis is modulated by galectin-8-dependent crosstalk between podoplanin and integrin-associated VEGFR-3 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:1130-1142.

[24] TOYONO T, USUI T, YOKOO S, KIMAKURA M, NAKAGAWA S, YAMAGAMI S, et al. Angiopoietin-like protein 2 is a potent hemangiogenic and lymphangiogenic factor in corneal inflammation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6):4278-4285.

[25] YUEN D, GRIMALDO S, SESSA R, ECOIFFIER T, TRUONG T, HUANG E, et al. Role of angiopoietin-2 in corneal lymphangiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(5):3320-3317.

[26] KELLEY P M, CONNOR A L, TEMPERO R M. Lymphatic vessel memory stimulated by recurrent inflammation [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(6):2418-2428.

[27] BRYANT-HUDSON K, CONRADY C D, CARR D J. Type I interferon and lymphangiogenesis in the HSV-1 infected cornea—are they beneficial to the host? [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 36:281-291.

[28] BRYANT-HUDSON K M, CHUCAIR-ELLIOTT A J, CONRADY C D, COHEN A, ZHENG M, CARR D J. HSV-1 targets lymphatic vessels in the eye and draining lymph node of mice leading to edema in the absence of a functional type I interferon response [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(4):1233-1242.

[29] LIU F. Current study on function of corneal lymphangiogenesis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(9):852-854.

刘法. 角膜新生淋巴管的作用研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(9):852-854.

[30] BALUK P, FUXE J, HASHIZUME H, ROMANO T, LASHNITS E, BUTZ S, et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10):2349-2362.

- [31] TAMMELA T, SAARISTO A, HOLOPAINEN T, LYYTIKKA J, KOTRONEN A, PITKONEN M, *et al.* Therapeutic differentiation and maturation of lymphatic vessels after lymph node dissection and transplantation [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (12): 1458-1466.
- [32] ALITALO K, TAMMELA T, PETROVA T V. Lymphangiogenesis in development and human disease [J]. *Nature*, 2005, 438 (7070): 946-953.
- [33] AVRAHAM T, CLAVIN N W, DALUYVOY S V, FERNANDEZ J, SOARES M A, CORDEIRO A P, *et al.* Fibrosis is a key inhibitor of lymphatic regeneration [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 124 (2): 438-450.
- [34] YANG J F, WALIA A, HUANG Y H, HAN K Y, ROSENBLATT M I, AZAR D T, *et al.* Understanding lymphangiogenesis in knockout models, the cornea, and ocular diseases for the development of therapeutic interventions [J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61 (3): 272-296.
- [35] GEISLER H J, DASHKEVICH A, FISCHER U M, FRIES J W, KUHN-REGNIER F, ADDICKS K, *et al.* First year changes of myocardial lymphatic endothelial markers in heart transplant recipients [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29 (5): 767-771.
- [36] KERJASCHKI D, HUTTARY N, RAAB I, REGELE H, BOJARSKI-NAGY K, BARTEL G, *et al.* Lymphatic endothelial progenitor cells contribute to de novo lymphangiogenesis in human renal transplants [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (2): 230-234.
- [37] ZHENG Y, LIN H, LING S. Clinicopathological correlation analysis of (lymph) angiogenesis and corneal graft rejection [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 (5): 1694-1700.
- [38] YAMAGAMI S, DANA M R. The critical role of lymph nodes in corneal alloimmunization and graft rejection [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (6): 1293-1298.
- [39] DIETRICH T, BOCK F, YUEN D, HOS D, BACHMANN B O, ZAHN G, *et al.* Cutting edge: lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (2): 535-539.
- [40] YAMAGAMI S, DANA MR, TSURU T. Draining lymph nodes play an essential role in alloimmunity generated in response to high-risk corneal transplantation [J]. *Cornea*, 2002, 21 (4): 405-409.
- [41] KNICKELBEIN J E, HENDRICKS R L, CHARUKAMNOETKANOK P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54 (2): 226-234.
- [42] SHARMA S, MULIK S, KUMAR N, SURYAWANSHI A, ROUSE B T. An anti-inflammatory role of VEGFR2/Src kinase inhibitor in herpes simplex virus 1-induced immunopathology [J]. *J Virol*, 2011, 85 (12): 5995-6007.
- [43] MULIK S, XU J, REDDY P B, RAJASAGI N K, GIMENEZ F, SHARMA S, *et al.* Role of miR-132 in angiogenesis after ocular infection with herpes simplex virus [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181 (2): 525-534.
- [44] CURSIEFEN C, CAO J, CHEN L, LIU Y, MARUYAMA K, JACKSON D, *et al.* Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (8): 2666-2673.
- [45] BACHMANN B O, BOCK F, WIEGAND S J, MARUYAMA K, DANA M R, KRUSE F E, *et al.* Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126 (1): 71-77.
- [46] TRUONG T, HUANG E, YUEN D, CHEN L. Corneal lymphatic valve formation in relation to lymphangiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (3): 1876-1883.

(上接第 989 页)

- [5] WANG W Z. The micro-imaging technique of common digital camera in clinical ophthalmology [J]. *Chin J Ocular Trauma*, 2006, 28 (3): 191-192.
- 王文战. 普通数码相机的眼科临床显微成像技术 [J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2006, 28 (3): 191-192.
- [6] GOLDSMITH J A, LI Y, CHALITA M R, WESTPHAL V, PATIL C A, ROLLINS A M, *et al.* Anterior chamber width measurement by high-speed optical coherence tomography [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112 (2): 238-244.
- [7] ZHANG Y W. Study of the correlation of ciliary sulcus diameter and anterior chamber angle diameter using different measuring instruments [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- 张衍伟. 应用不同测量仪器对眼睫状沟直径和房角直径相关性的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [8] BIERMANN J, BREDOW L, BOEHRINGER D, REINHARD T. Evaluation of ciliary sulcus diameter using ultrasound biomicroscopy in emmetropic eyes and myopic eyes [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2011, 37 (9): 1686-1693.
- [9] KAWAMORITA T, UOZATO H, KAMIYA K, SHIMIZU K. Relationship between ciliary sulcus diameter and anterior chamber diameter and corneal diameter [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010, 36 (4): 617-624.
- [10] SEO J H, KIM M K, WEE W R, LEE J H. Effects of white-to-white diameter and anterior chamber depth on implantable collamer lens vault and visual outcome [J]. *J Refract Surg*, 2009, 25 (8): 730-738.
- [11] LACKNER B, PIEH S, SCHMIDINGER G, SIMADER C, FRANZ C, DEJACO-RUHSWURM I, *et al.* Long-term results of implantation of phakic posterior chamber intraocular lenses [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30 (11): 2269-2276.
- [12] KAMIYA K, SHIMIZU K, IGARASHI A, HIKITA F, KOMATSU M. Four-year follow-up of posterior chamber phakic intraocular lens implantation for moderate to high myopia [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (7): 845-850.
- [13] SHIN J Y, AHN H, SEO K Y, KIM E K, KIM T I. Comparison of higher order aberrations after implantable Collamer Lens implantation and wavefront-guided LASEK in high myopia [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28 (2): 106-111.
- [14] SHIMIZU K, KAMIYA K, IGARASHI A, KOBASHI H. Long-Term comparison of posterior chamber phakic intraocular lens with and without a central hole (Hole ICL and Conventional ICL) implantation for moderate to high myopia and myopic astigmatism [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (14): e3270.
- [15] EIISA S A, SADEK S H, EL-DEEB M W. Anterior chamber angle evaluation following phakic posterior chamber collamer lens with CentraFLOW and its correlation with ICL vault and intraocular pressure [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 1383289.
- [16] CHEN X Y, WANG X Y, CHEN F F, ZHANG X, ZHOU X T, CHEN X W. Anatomical changes of anterior segment after phakic collamer implantation [J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2014, 14 (4): 230-234, 238.
- 陈昕阳, 王晓晓, 陈菲菲, 张曦, 周行涛, 陈昕纬. 高度近视有晶状体眼后房型人工晶状体植入术后眼前节解剖变化 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2014, 14 (4): 230-234, 238.
- [17] BHANDARI V, KARANDIKAR S, REDDY J K, RELEKAR K. Implantable collamer lens V4b and V4c for correction of high myopia [J]. *Curr Ophthalmol*, 2016, 27 (3-4): 76-81.