

AJ. Cultivation of corneal epithelial cells on intact and denuded human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:2506-2513
18 Koizumi N, Inatomi T, Quantock AJ, Fullwood NJ, Dota A, Kinoshita S. Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. *Cornea*, 2000;19(1):65-71
19 Elias E, Galindo H, Theis C. Expression of Δ Np63 in response to phorbol ester in human limbal epithelial cells expanded on intact human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:2959-2965
20 Grueterich M, Espana E, Tseng SCG. Connexin 43 expression and proliferation of human limbal epithelium on intact and denuded amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:63-71
21 Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D, Ji ZH, Pflugfelder SC, Tseng SCG. Suppression of interleukin 1 and interleukin 1 in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol*, 2001;85:444-449
22 Ban Y, Cooper LJ, Fullwood NJ, Nakamura T, Tsuzuki M, Koizumi N, Dota A, Mochida C, Kinoshita S. Comparison of ultrastructure, tight junction-re-

lated protein expression and barrier function of human corneal epithelial cells cultivated on amniotic membrane with and without air-lifting. *Exp Eye Res*, 2003;76(6):735-743
23 Meller D, Pires RTF, Tseng SCG. *Ex vivo* preservation and expansion of human limbal epithelial stem cells on amniotic membrane cultures. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:463-471
24 Koizumi N, Cooper LJ, Fullwood NJ, Nakamura T, Incki K, Tsuzuki M, Kinoshita S. An evaluation of cultivated corneal limbal epithelial cells, using cell-suspension culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2114-2121
25 Nakamura T, Endo KI, Cooper LJ, Fullwood NJ, Tanifuji N, Tsuzuki M, Koizumi N, Inatomi T, Sano Y, Kinoshita S. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:106-116
26 Yuan C, Sawada Y, Boehlke CS, Adams G, Huang AJW. Growth of epidermal keratinocytes on human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:1682

·文献综述·

基质金属蛋白酶与角膜病变

唐维强, 柳林

Matrix metalloproteinase and keratopathy

Wei-Qiang Tang, Lin Liu

Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Wei-Qiang Tang, Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. twq1104_@163.com

Received: 2003-11-17

Abstract

• Matrix metalloproteinases are complicated zinc proteinases that degrade components of the extracellular

作者单位: (200433) 中国上海第二军医大学附属长海医院眼科
通讯作者: 唐维强. twq1104_@163.com

收稿日期: 2003-11-17

120

matrix (ECM). These enzymes mainly function in destructing and remodelling the ECM during organism growth and development and a lot of other pathological processes. MMP participates many corneal disorders such as keratoconus, peripheral ulcerative keratitis, diabetic keratopathy, corneal neovascularization, et al. In recent years, researches on MMP have been gradually emphasized and preventing their activation provides a new access for the therapy of keratopathy.

• KEYWORDS: matrix metalloproteinase; keratopathy

Tang WQ, Liu L. Matrix metalloproteinase and keratopathy. *Int J Ophthalmol*, 2004;4(1):120-124

摘要

基质金属蛋白酶(MMP)是一族活性依赖金属离子锌并以细胞外基质(ECM)成分为水解底物的复杂蛋白酶家系。在机体的生长发育和许多病理

过程,主要与细胞外基质的破坏和重塑有关。许多角膜病变如圆锥角膜、与类风湿病相关的周边溃疡性角膜炎、糖尿病性角膜病变、角膜新生血管、翼状胬肉对角膜组织侵袭等发生发展过程均与基质金属蛋白酶有关,近年来这方面的研究逐渐受到重视,而对基质金属蛋白酶活性表达的干扰更为角膜病变的治疗提供了一个有着广阔前景的途径,现就近年来国外这方面的研究复习如下。

关键词:基质金属蛋白酶;角膜病变

唐维强,柳林. 基质金属蛋白酶与角膜病变. 国际眼科杂志, 2004;4(1):120-124

1 基质金属蛋白酶家系的生物学特性

在机体生长发育过程中细胞外基质(ECM) 的重塑必不可少, 不仅参与多种生理过程如细胞迁移、细胞之间相互作用、增殖和分化,还与炎症、肿瘤的浸润等病理过程密切相关^[1]。而蛋白水解酶对基质成分的降解是造成由胶原、蛋白聚糖、糖蛋白等大分子物质构成的细胞外基质动态平衡结构重塑的必要条件, 研究发现在角膜病变发生发展过程由角膜细胞分泌的蛋白水解酶 95%以上是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) ^[2], 这些蛋白酶属于锌内肽酶。

到目前为止,共发现大约有 20 种人体基质金属蛋白酶,来源于多种类型的细胞,根据结构和特异性底物分以下几类: 胶原酶类 collagenase: MMP- 1, MMP- 8, MMP- 13, MMP- 18; 明胶酶类: gelatinase A(MMP- 2) , gelatinase B(MMP- 9) ; 基质水解酶类 stromelysin: MMP- 3, MMP- 10, MMP- 11; 膜型基质金属蛋白酶: MT1, MT2, MT3, MT4, MT5, MT6- MMP; 其它(MMP- 4, MMP- 5, MMP- 6, MMP- 7, MMP- 12, MMP- 19, MMP- 20) 作用底物不详^[1]。MMP 家族成员在结构上含有多个高度保守的结构域序列, 其中前肽结构域中的半胱氨酸维持着基质金属蛋白酶的酶原形式,在酶原激活过程丢失^[3]; 催化结构域除 Zn²⁺ 结合位点(由 HEXGHXXGXXH 序列构成), 还含有一个 Ca²⁺ 结合区域、结合 Ca²⁺ 才能维持酶的活性状态。除 MMP- 7 外, 其他所有 MMP 都含有血结合素样或 VN 样碳端结构域,它的作用可能是决定 MMP 结合底物的特殊性^[4]。在 MT- MMP 的羧基端存在一个跨膜结构域, 将酶定位于细胞浆膜上^[5]。

MMP 作用环境为中性 pH 值范围, 均以酶原的形式分泌到细胞外基质, 在一定的条件下被激活(分子质量减少约 10ku) 而发挥作用,活化部位含有 Zn²⁺, Ca²⁺ 对酶活性和稳定性也起一定作用, 在体内存在的基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP) 和 MMP 的调节平衡在创伤修复、组织重建、血管和瘢痕形成及肿瘤转移等病理过程起重要作用。已如前述,目前主要将 MMP 家系分五大类,它们作用的底物虽有一定的重叠,但胶原酶主要作用于间质胶原(I, II, III 型胶原); 明胶酶作用主要是清除变性的胶原和 IV 型胶原; 基质水解酶水解底物比较广泛,能水解许多 ECM 蛋白如蛋白聚糖、明胶、FN, LN, elastin, III, IV, V, VI 型胶原等^[6]; 膜型基质金属蛋白酶是在 1994 年首次克隆鉴定其家族第一个成员 MT1- MMP 后陆续发现 6 种, 它的最主要生物学特征是它能激活明胶酶 A(MMP- 2) , 所以认为转移酶 /MTs- MMP/MMP 酶链激活系统可能成为酶原激活水平上调控 ECM 降解的新途径,但其激活机制尚未明确^[7]。

MMP 以酶原的形式直接分泌到细胞外基质, 其表达和活性在不同细胞水平受到严密的调控, 主要包括以下几个方面: ①细胞因子、生长因子和激素等调节转录水平基因表达, 研究表明多数细胞生长因子通过刺激原癌基因的表达促进 MMP 的转录, 而糖皮质激素通过受体结合后进入细胞与启动子内的糖皮质激素反应因子的特定序列结合影响其表达; ②酶原的合成和分泌; ③MMP 基因在特殊组织 / 细胞类型的选择性表达; ④蛋白质水平酶原的激活和酶活性的抑制。其中无活性的酶原被其他蛋白酶或非蛋白酶类化学物质的激活机制目前公认的是“半胱氨酸开关”学说, 该学说认为 MMP 酶原形式的活性中心 Zn²⁺ 与前肽结构域保守序列的半胱氨酸形成的 Cys- Zn²⁺ 配位键将酶的活性中心覆盖, 而各种激活机制都在于打开 Cys- Zn²⁺ 配位键^[8]。MMP 的天然抑制剂有两类: 一类是 TIMP, 已发现四种 TIMP- 1, - 2, - 3 和 - 4。另一类是 MMP 的血浆抑制剂 α_2 - 巨球蛋白, 抑制机制可能是 TIMP 上的半胱氨酸与活性中心 Zn²⁺ 结合而覆盖活性中心, 也可能是 TIMP 氨基末端与激活型 MMP 竞争酶活性中心 Zn²⁺^[9]。

2 MMP 与圆锥角膜

圆锥角膜(keratoconus) 是一种先天性角膜发

育异常,表现为角膜中央部进行性变薄向前圆锥状突出,缓慢发展,以渐进性的角膜基质变薄和散光为特征,主要是角膜细胞外基质的退行性病变所致^[10]。关于圆锥角膜组织变性的机制目前认为可能与蛋白水解酶在角膜组织活性的提高有关,这方面的研究早期认为主要是明胶酶和胶原酶参与了角膜瘢痕的形成和基质重塑^[11],在对圆锥角膜的角膜细胞培养发现培养基中有28ku抑制剂(生化分析表明它结构类似TIMP-1)的存在,它提示圆锥角膜组织明胶水解水平提高^[12]。

正常角膜组织即有相当量的MMP-2表达,是角膜的主要基质金属蛋白酶,主要定位于上皮基底细胞^[13],正常角膜MMP-2主要以酶原形式存在,而活性型的MMP-2才可导致慢性、进行性病变中角膜基底膜的崩解。Smith等^[14]采用酶谱法分析了正常角膜细胞和早期阶段的圆锥角膜细胞分泌的MMP-2,发现圆锥角膜细胞除了产生与正常角膜细胞分子质量相同的65ku MMP-2酶原,还分泌分子质量为61ku的MMP-2酶原,而后者更容易被激活为分子质量43ku的活性型MMP-2。Myint等^[15]通过离体试验发现MMP-2活性酶很容易消化占人角膜干重约25%的VI型胶原,从而推测在圆锥角膜发病机制中二者之间存在一定的关联。也有作者对圆锥角膜发生是否由于MMP-2活性增加持另一种观点,认为圆锥角膜和正常角膜MMP-2的表达量并没有差异,导致前者明胶降解活性增高的原因是由于TIMP表达水平的下降,从而MMP-2/TIMP增加,并非由于MMP-2活性增加^[16]。

近年认为还有其它基质金属蛋白酶参与了圆锥角膜的组织变性过程,Collier等^[7]研究发现在圆锥角膜的角膜上皮和基质膜型基质金属蛋白酶MT1-MMP的表达明显增强,抑制MT1-MMP则可明显影响MMP-2的激活,所以在圆锥角膜MT1-MMP激活MMP-2潜酶生成MMP-2活性酶可能起着重要的作用。

3 MMP与周边溃疡性角膜炎

周边溃疡性角膜炎(peripheral ulcerative keratitis, PUK)是类风湿性关节炎和其它类似系统性疾病的慢性、进展性眼部表现,典型的病变是从周边部角膜基质逐渐变薄发展到形成穿孔倾向的溃疡。MMP参与该病从角膜上皮缺损开始到溃疡溶

解和修复的所有阶段^[17]。

早期报道^[18,19]多认为胶原酶是PUK发生发展的主要蛋白水解酶,因为角膜基质的主要结构成分是I型胶原。到目前为止发现的I型胶原水解酶仅有MMP-8(中性粒细胞分泌)和MMP-1(由巨噬细胞和成纤维细胞分泌)2种,免疫检测证实PUK患者后期角膜穿孔阶段角膜组织有MMP-1的异常分布^[20]。新近的研究认为角膜组织中MMP-2和泪液膜中MMP-9这两种明胶酶的过度表达才是PUK患者的典型特征,它们的激活可能是导致角膜组织病变发生和发展的关键,一旦被激活即可通过破坏角膜上皮基底膜和Descemet膜而发生穿孔,并通过分解新合成的胶原限制组织修复、促进炎性细胞浸润以及其分泌的蛋白水解酶进入角膜基质。Smith等^[21,22]观察PUK穿孔角膜的角膜细胞原代培养分泌的MMP,发现除产生分子量为66ku的MMP-2,还异常分泌了分子质量为62ku的MMP-2,并在这些患者的泪液中发现分子质量为92ku的MMP-9。但泪液中MMP-9的聚集并不是PUK的独有特征,在其它眼前段疾病如圆锥角膜、疱疹性眼病、干眼病等泪液中也有一定数量的聚集^[22]。

PUK治疗常常依赖长期系统性免疫抑制治疗,通常应用的类固醇是强的松龙,其作用主要是抑制炎性细胞在角膜缘的聚集而对角膜细胞分泌的MMP-2没有直接影响。而Zn²⁺既能抑制MMP-2的产生,又能抑制其活性,因此Zn²⁺可能对该病变有辅助治疗价值^[23]。

4 MMP与糖尿病性角膜病变

糖尿病性角膜病变(diabetic keratopathy)主要表现为诸多角膜功能不良,如持续性角膜上皮剥脱、反复发作的角膜溃疡、角膜基质水肿及厚度增加、角膜知觉减退和角膜内皮荧光渗透增加等。而角膜上皮和基底膜成分由于细胞外基质的合成不规则,层粘连蛋白-1和层粘连蛋白-10及整合素大范围减少和中断,导致角膜出现不正常的愈合和上皮粘合^[24]。诸多的研究表明MMP参与了糖尿病角膜病变的发生发展。

Takahashi等^[25]研究SV40转导的人角膜上皮细胞分泌的MMP活性,发现在高糖培养基中其活性明显高于低糖培养基,高糖的局部微环境可能影响角膜细胞分泌的基质金属蛋白酶活性变

化,从而参与角膜病变的发生发展过程;在体研究刮除链脉佐菌素(streptozotocin,STZ)注射诱导的糖尿病大鼠角膜上皮,24h后取愈合的上皮采用明胶酶谱法分析MMP活性,发现愈合上皮的MMP-9活性较正常大鼠角膜愈合上皮明显增强。Saghizaden等^[26]采用RT-PCR技术研究发现糖尿病视网膜病变(DR)患者的角膜MMP-10和MMP-3的mRNA水平较正常角膜明显增高,二者在角膜基质表达均增强,而MMP-10在上皮的过度表达导致了糖尿病角膜上皮的粘附异常,临床可见并发的角膜上皮脱落。

5 MMP与角膜新生血管

角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)发生通常与眼表炎性或感染性疾病有关,新生血管化的角膜严重威胁视力,因而这方面的研究一直是眼科关注的重点,近年来人们已将研究的思路逐渐拓宽到细胞因子以外,发现MMP在角膜新生血管的发生发展过程起重要作用。正常角膜存在血管形成因素(如VEGF,bFGF)和抗血管形成分子(如血管抑制素)之间的平衡。多种角膜炎症、感染、变性和外伤性病变可导致平衡破坏而倾向血管发生。药物和外科治疗包括类固醇激素、非激素类抗炎药物、氩激光光凝和光动力学治疗在动物模型能有效抑制角膜新生血管^[27],局部应用人工合成TIMP对角膜新生血管也有一定抑制作用^[28],它为角膜新生血管的治疗提供了新的途径。

新生血管的形成不仅需要降解血管基底膜,而且需要降解细胞外基质以利于血管内皮细胞增殖和移行。明胶酶MMP-2和MMP-9的主要作用即表现在分解基底膜的主要成分-IV型胶原蛋白,近年来这方面的研究受到了足够的重视,Zhang等^[29]发现在大鼠碱烧伤角膜新生血管模型MMP-2和MT1-MMP有阳性表达,MMP-9无表达。Ma等^[30]研究基质金属蛋白酶在角膜新生血管模型中的作用也表明MMP-2的酶动力学活性平行角膜新生血管生长,而与MMP-9似没有必然联系,而它主要平行于渗出的炎性细胞数量。

在新生血管发生的诸多细胞因子中VEGF的作用最为重要,它与血管内皮细胞表面的特异性受体结合不仅能促进内皮细胞的增殖、增强血管的通透性,而且能够促进其分泌MMP。此外,炎症条件下有不同程度的炎性细胞浸润和大量炎性细

胞因子的产生,而炎性细胞与内皮细胞的黏附可相互诱导MMP的表达。Kvanta等^[31]研究了炎症相关的大鼠CNV模型MMP-2、MMP-9和VEGF的作用,结果也表明MMP-2表达增强并主要在炎性细胞浸润形成新生血管的区域表达,VEGF的表达和MMP-2大体一致,但在角膜上皮表达持久甚至轻微增加,而MMP-9主要在角膜上皮损伤后再生上皮的边缘表达,在血管化基质则无表达。

6 MMP与翼状胬肉

翼状胬肉(terygium)是角膜缘上皮干细胞来源成纤维细胞的增殖和炎性生长,纤维血管组织侵入角膜破坏Bowmans层(BL),导致广泛的基质重塑。而组织连接结构的降解和重塑的程度决定于其MMP和TIMP之间平衡状态的维持,Di Girolamo等^[32]首次记录了MMP和TIMP在翼状胬肉和培养的胬肉上皮细胞的表达,认为它们参与了翼状胬肉生长过程的炎症、组织基质重塑、血管发生。Di Girolamo等^[33]研究进展性翼状胬肉发现在邻近变性Bowmans层的柱形上皮Collagenase-3和gelatinases A(MMP-2)、gelatinases B(MMP-9)染色增强,TIMP-1和TIMP-2则在存在Bowmans层的上皮细胞和成纤维细胞强染色,表明这些酶参与了Bowmans层破坏。

翼状胬肉头部成纤维细胞过度表达胶原酶MMP-1和基质溶素MMP-3可能参与了其侵入角膜组织的过程。Li等^[34]观察到8例胬肉头部成纤维细胞MMP-1和MMP-3转录水平的表达非常显著增强,且从胬肉头部到体部、再到结膜下,MMP-1和MMP-3蛋白质水平、以及胶原水解和酪蛋白水解活性依次降低。还有研究表明眼表和泪液中的慢性炎症介质IL- β_1 和TNF- α 能增加初发性胬肉成纤维细胞MMPs的表达,因而术中和术后炎症的控制有利于抑制胬肉术后复发^[35]。

总之,基质金属蛋白酶是一族酶活性依赖金属离子锌、在中性pH值环境起作用的复杂蛋白酶家系。由于角膜组织结构的特点,角膜病变主要与明胶酶、胶原酶以及膜型基质金属蛋白酶有关,以酶原形式分泌到细胞外基质,其表达和蛋白质活性在不同细胞水平调控受到不同角膜病变环境的影响而发生改变,从而导致圆锥角膜、与类风湿病相关的周边溃疡性角膜炎、糖尿病性角膜病变、角膜新生血管、角膜胬肉组织等的发生发展,如在相

应环节加以干预如人工合成基质金属蛋白酶抑制剂、阻断炎症介质对MMP表达的促进作用等,为角膜病变提供了一个有着广阔前景的治疗途径。

参考文献

- 1 赵云阁, 欧尔比特 - 安尼瓦尔, 祝诚. 细胞外基质和基质金属蛋白酶. 生物化学与生物物理进展, 1999;26(3):223
- 2 Smith VA, Hoh HB, Littleton M. Over-expression of a gelatinase A activity in keratoconus. *Eye*, 1995;9:429-433
- 3 Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*, 1991;5(8):2145-2154
- 4 Birkedal-Hansen H, Moore W GI, Bodden MK. Matrix metalloproteinases- A review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1993;4(2):197-250
- 5 Takino T, Sato H, Yamamoto E. Cloning of a human gene potentially encoding a novel matrix metalloproteinase having a C-terminal transmembrane domain. *Gene*, 1995;155:293-298
- 6 Emonard H, Grimaud JA. Matrix metalloproteinases- a review. *Cell Mol Biol*, 1990;36(2):131-153
- 7 游绍莉, 韩萍, 辛绍杰. 膜型基质金属蛋白酶研究进展. 国外医学病毒学分册, 2001;8(6):170-172
- 8 Van Wart HE, Birkedal-hansen H. The cysteine switch- a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1990;87(14):5578-5582
- 9 Hulboy DL, Ruddolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod*, 1997;3(1):27-45
- 10 Kenney MC, Chwa M, Opbroek AJ. Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures: A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea*, 1994;13(2):114-124
- 11 Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix metalloproteinases? *Clin Exp Ophthalmol*, 2001;29(6):340-344
- 12 Opbroek A, Kenney MC, Brown D. Characterization of a human corneal metalloproteinase inhibitor (TIMP-1). *Curr Eye Res*, 1993;12(10):877-883
- 13 Garrana RM, Zieske JD, Assouline M. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40(6):1266-1270
- 14 Smith VA, Easty DL. Matrix metalloproteinase-2: involvement in keratoconus. *Eur J Ophthalmol*, 2000;10(3):215-216
- 15 Myint E, Brown DJ, Liubimov AV. Cleavage of human corneal type VI collagen alpha3 chain by matrix metalloproteinases-2. *Cornea*, 1996;15:490-496
- 16 Kenney MC, Chwa M, Alba A. Localization of TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, gelatinase A and gelatinase B in pathological human corneas. *Curr Eye Res*, 1998;17(3):238-246
- 17 Collier SA, Madigan MC, Penfold PL. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 in normal and keratoconus corneas. *Curr Eye Res*, 2000;21(2):662-668
- 18 Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Arch Dermatol Res*, 1998;290:12-23
- 19 Eiferman RA, Carothers DJ, Yankeelov JA. Peripheral rheumatoid ulceration and evidence for conjunctival collagenase production. *Am J Ophthalmol*, 1979;87:703-709
- 20 Gordon JM, Baur EA, Eisen AZ. Collagenase in human cornea. *Arch Ophthalmol*, 1980;98:341-345
- 21 Smith VA, Hoh HB, Easty DL. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:1376-1383
- 22 Smith VA, Rishmawi H, Hussein H. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol*, 2001;85:147-153
- 23 Riley GP, Harrall RL, Watson PG. Collagenase (MMP-1) and TIMP-1 in destructive corneal disease associated with rheumatoid arthritis. *Eye*, 1995;9:703-718
- 24 李永浩, 刘祖国, 吕林. 糖尿病性角膜病变. 中国实用眼科杂志, 2002;20:323-325
- 25 Takahashi H, Akiba K, Noguchi T. Matrix metalloproteinase activity is enhanced during corneal wound repair in high glucose condition. *Curr Eye Res*, 2000;21(21):608-615
- 26 Saghizadeh M, Brown DJ, Castellon R. Overexpression of matrix metalloproteinase-10 and matrix metalloproteinase-3 in human diabetic corneas: a possible mechanism of basement membrane and integrin alterations. *Am J Pathol*, 2001;158(2):723-734
- 27 Chang JH, Gabisin EE, Kato T. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001;12(4):242-249
- 28 刘文. 角膜新生血管抑制剂研究进展. 国外医学眼科学分册, 2000;24(6):356-359
- 29 Zhang H, Li C, Baciu PC. Expression of integrins and MMPs during alkaline-burn-induced corneal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43(4):955-962
- 30 Ma DH, Chen JK, Kim WS. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in inflammation induced corneal neovascularization. *Ophthalmic Res*, 2001;33(6):353-362
- 31 Kvant A, Sarman S, Fagerholm P. Expression of matrix metalloproteinase-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammation associated corneal neovascularization. *Exp Eye Res*, 2000;70(4):419-428
- 32 Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41(13):4142-4149
- 33 Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41(3):671-679
- 34 Li DQ, Lee SB, Gunja Smith Z. Overexpression of MMP-1 and MMP-3 by pterygium head fibroblasts. *Arch Ophthalmol*, 2001;119(1):71-80
- 35 Solomon A, Li DQ, Lee SB. Regulation of collagenase, stromelysin and urokinase-type plasminogen activator in primary pterygium body fibroblasts by inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41(8):2154-2163