

碱性成纤维细胞生长因子在角膜中的研究进展

李 洁¹, 肖启国¹, 刘祖国²

(1. 南华大学附属第二医院眼科, 湖南 衡阳 421001; 2. 厦门大学眼科研究所)

摘 要: 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一个广泛存在于各细胞组织中的功能蛋白,具有重要的生物学功能。在角膜组织中增加 bFGF 的表达,可促进角膜上皮的增殖分化而引起角膜上皮损伤修复的作用。在许多病理条件下,角膜组织中的 bFGF 表达量增加,引起角膜新生血管及淋巴管的发生发展,并在角膜损伤修复中诱导内皮细胞向间充质细胞转化,其中某些机制至今仍不清楚。因此有必要就 bFGF 的结构、受体、分布及在角膜组织中的作用和信号通路进行综述,以期对 bFGF 对眼表疾病的治疗提供理论依据。

关键词: 碱性成纤维细胞生长因子; 角膜; 机制

中图分类号: R77 **文献标识码:** A

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF or FGF-2)在 1974 年被首次发现,属于成纤维生长因子家族,目前该家族有 23 个成员。bFGF 有广泛的生物学功能,如刺激新生血管的形成、促进胚胎组织的发育和分化、参与创伤的愈合和组织再生、调节内分泌及神经营养作用、维持细胞的存活、调节凋亡的发生等,尤其在中胚层或神经外胚层来源细胞的增殖分化过程中发挥重要作用^[1-3]。bFGF 在眼部尤其是角膜中的作用一直为基础及临床工作者所关注,近年来,又有许多 bFGF 相关研究结果相继发表。故本文对近年 bFGF 在角膜组织中研究的进展作一简要综述。

1 bFGF 的性质及在角膜中的分布

1.1 bFGF 及其受体

bFGF 是一个广泛存在于各组织细胞中的多功能调节蛋白,不同种属间同源性很高。在人体中共有五种亚型,分子量 18 ~ 34 kDa 之间(分别为 18、22、22.5、24 和 34 kDa),由同一 mRNA 按不同起始位置翻译而成,哺乳动物中尚未发现其 mRNA 的拼接现象^[4]。其中四种亚型分子量相对较高,且含有胞核定位片段,故存在于细胞核内,发挥类似转录因

子的作用;而 18 kDa 的亚型则可溶于胞质,能以近似囊泡形式释放到细胞外基质中^[1,5]。本文讨论的主要是此种亚型。

bFGF 各项功能的发挥离不开与各类受体以及结合蛋白的相互作用。这些受体和蛋白质包括:(1)具有酪氨酸激酶活性的膜受体(FGF Receptors, FGFRs),又称高亲和力酪氨酸激酶受体,此类受体是 bFGF 发挥其主要功能的基础,又可分为 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 及 FGFR-4;(2)低亲和力受体,主要包括位于膜上和细胞间基质中的一系列硫酸乙酰肝素蛋白多糖(Heparan Sulfate Proteoglycans, HSPGs),HSPGs 介导 bFGF 与高亲和力受体的结合,且能使 bFGF 免于降解,同时也可能介导其在胞核的存留^[6];(3)其它蛋白,包括一些分泌型的结合蛋白和 FGFR 片段等。各种受体和蛋白在 bFGF 功能发挥的过程中发挥着不同的作用^[5]。

1.2 bFGF 及其受体在角膜中的分布

早在 1995 年,有学者对多种细胞因子及相应受体的 mRNA 在眼表组织中的分布进行了研究,当时结果提示 bFGF 的 mRNA 主要由基质细胞表达,其中角膜中央基质细胞的表达要略高于角膜缘处,而角膜及角膜缘部的上皮均几乎不表达;FGFR 也主要在角膜基质细胞表达。但其研究未涉及后弹力层及内皮层^[7]。实际上, bFGF 作为角膜的正常生理成分,一般以低活性或无活性的状态存在于角膜各层,包括内皮细胞、基质细胞、前后弹力层、上皮细胞甚至基质中的巨噬细胞,其中在基底膜结构中含量相对较高。培养的角膜上皮细胞未见 bFGF 表达,

收稿日期:2013-06-20

作者简介:李洁,在读硕士,研究方向:眼表角膜疾病, E-mail: freyalee@foxmail.com. 通讯作者肖启国,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:眼表角膜疾病, E-mail: nhf2xiaoqiguo@163.com.

仅在基底层可见染色^[8]。在眼化学性烧伤、新生血管等条件下,角膜各结构中的 bFGF 均有不同程度的升高^[9-11],一般在上皮细胞中的含量变化最为明显。但 bFGF 在何时升高,则各研究差异较大,可能与不同的标记方法及实验模型有关。

体外培养的角膜基质细胞可表达 HSPGs,但正常角膜基质中却无 HSPGs 表达,bFGF 的含量较少可能与丧失 HSPGs 保护有关。创伤发生时,HSPGs 在短时间内大量增加,可能介导了升高了的 bFGF 功能的发挥及其在细胞核的局限化,以及某些肝素结合的生长因子的远处弥散。另外,在人体的正常角膜细胞裂解后可见两条 bFGF 电泳带^[12],此结果除与前述某些研究矛盾,提示 bFGF 在上皮细胞内可能存在一个游离态与结合态的平衡,但并无更多研究支持。

2 bFGF 在角膜组织中的作用

2.1 bFGF 与角膜新生血管

早在上世纪 80 年代中后期,bFGF 就被认为是具有很强促血管生成活性^[13],含 bFGF 微粒的角膜囊袋诱导的新生血管模型也开始被应用至今。bFGF 微粒通常以偏中心的方式植入基质层,这种方法诱导率很高。在一定剂量范围内,只有近囊袋侧的角膜缘处出现扇形的新生血管,囊袋远侧的角膜缘处一般无明显血管长入,且新生血管长度及密度与 bFGF 的剂量呈正相关^[14]。若囊袋位于角膜正中央,则相同剂量的 bFGF 只能诱导少量的新生血管^[15]。2005 年有学者将可表达 bFGF 的脱水质粒植入角膜,也较理想地诱导了新生血管^[16]。肾胰岛素残基溶酶 Neprilysin 是一种存在于细胞表面的多肽酶,可直接分解 bFGF 而抑制 bFGF 诱导的新生血管^[17]。

bFGF 在血管发生发展各环节中均发挥重要作用。bFGF 激活血管内皮细胞表面的 FGFR1/FGFR2 等受体后,多个信号通路如促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、1-磷脂酰肌醇-3-激酶 (1-Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI-3 kinase) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路等同时被激活,引起血管内皮细胞增殖和移行。其中,阻断或下调 PI-3 或 PKC 活性能完全消除 FGF-2 对内皮细胞的激活和促移行作用。bFGF 对内皮细胞形态的调控则需 VEGFR1 参与。另外,bFGF 不但

能使内皮细胞表达更多的细胞粘附分子和结构以维持血管的完整性,还能促进血管内皮表达基质金属蛋白酶及尿激酶型纤溶酶原激活物,使血管内皮细胞移行端附近的基质水解^[18-21]。抑制 bFGF 的信号通路可导致钙粘蛋白复合物的解离和紧密连接的紊乱,最终使内皮细胞丢失,血管内皮屏障的破坏甚至正常血管的崩解^[22]。

实际上,bFGF 诱导新生血管的过程中涉及的许多细胞及细胞因子组成了一个复杂的网络。基于其它组织的研究证明,bFGF 是炎症细胞趋化因子,而聚集后的炎症细胞如单核细胞、淋巴细胞及肥大细胞等也能表达 bFGF,以及 VEGF、TNF- α 、IL-1 等并增加 bFGF 的促血管生成作用^[23];同时,白介素等炎症因子可提高血管内皮细胞对 bFGF 刺激的敏感度;活化的血管内皮细胞本身亦可分泌 bFGF 等因子,使 bFGF 的效应被逐级放大^[24]。然而,与过量外源 VEGFA 诱导的角膜新生血管不同,用 bFGF 微囊诱导的角膜新生血管模型中并不能观察到十分确定的炎症浸润,各研究结果在对炎症浸润的地位评估上存在差异^[9,11,25]。因此 bFGF 诱导 CNV 的详细机制可能与前述有所不同,但目前未见相关报道。

2.2 bFGF 与角膜新生淋巴管

一般认为,淋巴管的出现是与血管新生相伴随的,预先存在的血管床是淋巴管新生的必要条件。但 2002 年,Chang 等^[26]成功诱导了一组接近单纯角膜新生淋巴管的模型,打破了这一定论。他们应用含微型 bFGF 缓释药丸的角膜囊袋法诱导新生血管模型,发现不同剂量的 FGF 能诱导不同形式的血管-淋巴管新生,当 FGF 含量较低时 (低于 12.5 ng),几乎能诱导单纯的淋巴管长入囊袋附近,此时新生血管仍局限于角膜边缘;若移除 FGF 微粒,其血管将较快消退而淋巴管仍能持续约半年之久。诱导新生淋巴管的作用呈剂量依赖^[15],高于某一剂量则能同时诱导较强的血管新生。另外,基质损伤时,基质细胞产生大量的 HSPGs,可介导 FGF-2、VEGF-C、VEGF-D 等弥散至角膜缘处;同时 bFGF 可能通过诱导炎症细胞或角膜基质细胞源性的 VEGF-C 和 VEGF-D 升高而引起淋巴管生成,应用 VEGFR3 抗体或可溶性 VEGFR2 均能完全抑制此效应^[15,27-28]。但体外培养的淋巴内皮细胞受 bFGF 刺激仍有明显的增殖移行,且不依赖 VEGFR3。尽管有实验证明 FGF 家族可能通过 FGFR-3 促进淋巴管内皮增殖^[29],但 bFGF 诱导新生淋巴管的具体机制仍然模

糊,在角膜组织更是如此。

bFGF、VEGF-A 及 VEGF-C 均能同时诱导新生血管及淋巴管,但又有各自不同的特点。肉眼下观察,bFGF 诱导的小血管之间界限清楚,顶端呈较清晰的丛状,而 VEGF-A 的血管丛呈较弥漫的“假性出血状”,在其顶端与内部均难以区分单根的血管,VEGF-C 者则介于二者之间。微观上,bFGF 及 VEGF-C 能产生更多的淋巴管而 VEGF-A 主要诱导新生血管,而 bFGF 诱导的血管内皮细胞间无窗样间隙,这可能与 bFGF 较强的促胞间连接活性有关。但是三者诱导的淋巴管内皮细胞间几乎也没有窗样间隙,原因尚不明确^[30]。另外,有学者认为等剂量的 bFGF 微粒比 VEGF-A 具更高的促血管生成活性^[12]。尽管如此,bFGF 与 VEGF-A 在血管发生发展中发挥协同作用,一般而言,bFGF 可通过 VEGF/VEGFR 系统来增强 VEGF 的诱导效应,且 bFGF 能调节 VEGF 的分泌;而在某些特定条件下,VEGF 需要 bFGF 的参与才能发挥促血管生成作用^[25]。但由于两个因子均有相应庞大的信号网络,二者的相互作用可能远复杂于此,需要更多的研究来阐明。

2.3 bFGF 与角膜创伤修复及内皮-间充质转化

bFGF 对角膜上皮及基质具有明显的促增殖修复作用在十余年前已是共识^[31],且是多种细胞培养液的必需成分。研究表明,bFGF 对角膜创伤修复并未通过抑制角膜成纤维细胞凋亡发挥作用^[32],而在其间充当重要角色的是角膜内皮-间充质。

角膜内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transformation, EMT) 是外伤或其它原因导致角膜受损后组织修复的其中一种形式,异常的内皮细胞重新获得增殖能力,丧失单层细胞的接触抑制,并改变其细胞形态及胶原分泌,引起局部细胞外基质的改变^[33]。临床上存在于后弹力层及内皮细胞层之间的角膜后纤维膜 (retrocorneal fibrous membrane, RCFM) 即为 EMT 的典型表现。

bFGF 能提高内皮细胞存活率^[34],减少低温保存角膜的内皮损伤^[35]。FGF-2 是角膜后弹力层的正常组分之一,但过度升高的细胞外基质 FGF-2 亚型却是 EMT 发生的关键因子^[36]。角膜创伤后,炎症细胞尤其是多形核白细胞产生大量的 IL-1 β 。IL-1 β 是主要的促炎症及创伤修复因子,可使正常的内皮细胞极大地增加各亚型 FGF-2 的合成或分泌^[37]。升高的 bFGF 引起的 PI-3 激酶信号转导通路显著而持续的活化是 EMT 的重要环节。PI-3 激酶的活化

首先可极大增加 I 型胶原 RNA 的稳定性,使原本产生 IV 型胶原的内皮细胞转化为 I 型胶原分泌细胞,此过程中 III 型胶原有少量表达,但 IV 型胶原的 RNA 几乎检测不到^[18]。再者,PI-3 通路可降解 p27 蛋白和上调细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase, Cdk4),使原本处于 G1 或 S 期细胞周期的角膜内皮细胞进入活化增殖状态^[38]。PI-3 激酶可重组肌动蛋白,使多边形的内皮细胞成为带有伪足的成纤维细胞样细胞^[3]。有学者发现碱烧伤后角膜中的 FGF-2 的表达是非粒细胞依赖的^[9],因此在 IL-1 β 基本缺失时 bFGF 仍可升高,故 bFGF 是 EMT 的直接调控因子,但此种作用可被 TGF- β 通过抑制 PI-3 激酶活化对抗甚至消除^[39]。EMT 实际上是 bFGF 参与角膜创伤修复的一种特殊表现,一般情况下,内皮细胞的修复方式是单纯的移行或伸展^[40]。至于内皮细胞选择不同修复方式的具体机制则不明确。

2.4 bFGF 与病毒性角膜基质炎

单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 可引起相应的角膜基质炎。HSV-1 入侵正常角膜细胞的途径之一是与 HSPGs 结合^[41]。bFGF 能通过与 HSV-1 争夺结合位点来发挥其抗病毒作用,同时能促进受损细胞的增殖修复。一般认为,由于 bFGF 蛋白容易降解,只能在应用后的早期发挥其抗病毒作用,且体外研究证实需要较高的 bFGF 蛋白浓度才与 HSV-1 有效竞争 HSPGs。若应用表达 bFGF 的质粒,其抗病毒效果弱于直接应用 bFGF 蛋白。也有学者认为,在病毒性基质炎中,bFGF 的作用主要是促进损伤修复而并非直接拮抗病毒^[42]。故其确实机制仍需进一步探讨。

3 bFGF 在角膜疾病中的临床应用

临床上,bFGF 相关制剂已应用多年,主要集中于创伤修复方面,对多种形式角膜损伤及病变均有良好效果。在国内,将其相关制剂应用于由各种原因如各种类型的角膜炎、角膜点状病变、角膜外伤及术后损伤的治疗,临床观察均有确切的疗效。在大疱性角膜病变中,bFGF 通过迅速诱导新生血管形成,并使病变角膜症状得以缓解。近年来,随着干眼症在全球的发病率迅速升高,将 bFGF 制剂应用于干眼的治疗一直受到眼科界的关注,但其具体的机制和效果有待进一步研究和评价。

由于 bFGF 的功能非常广泛,作用网络十分庞大,对 bFGF 的研究常常受许多相关因素的影响而使问题复杂化。bFGF 的作用还有许多未知的领域如诱导新生淋巴管的具体机制、正常角膜中是否存在 bFGF 的游离结合态的平衡等,需要更多的研究来阐明。

参考文献:

- [1] Taverna S, Rigogliuso S, Salamone M, et al. Intracellular trafficking of endogenous fibroblast growth factor-2 [J]. FEBS J, 2008, 275(7):1579-1592.
- [2] Dempke WC, Zippel R. Brivanib, a novel dual VEGF-R2/bFGF-R inhibitor [J]. Anticancer Res, 2010, 30(11):4477-4483.
- [3] Galvez-Contreras AY, Gonzalez-Castaneda RE, Luquin S, et al. Role of fibroblast growth factor receptors in astrocytic stem cells [J]. Curr Signal Transduct Ther, 2012, 7(1):81-86.
- [4] Sorensen V, Nilsen T, Wiedlocha A. Functional diversity of FGF-2 isoforms by intracellular sorting [J]. Bioessays, 2006, 28(5):504-514.
- [5] Lee JG, Kay EP. FGF-2-mediated signal transduction during endothelial mesenchymal transformation in corneal endothelial cells [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(6):1309-1316.
- [6] Hsia E, Richardson TP, Nugent MA. Nuclear localization of basic fibroblast growth factor is mediated by heparan sulfate proteoglycans through protein kinase C signaling [J]. J Cell Biochem, 2003, 88(6):1214-1225.
- [7] Li DQ, Tseng SC. Three patterns of cytokine expression potentially involved in epithelial-fibroblast interactions of human ocular surface [J]. J Cell Physiol, 1995, 163(1):61-79.
- [8] Sekiyama E, Nakamura T, Kawasaki S, et al. Different expression of angiogenesis-related factors between human cultivated corneal and oral epithelial sheets [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(4):741-746.
- [9] Gan L, Fagerholm P, Palmblad J. Expression of basic fibroblast growth factor in rabbit corneal alkali wounds in the presence and absence of granulocytes [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2005, 83(3):374-378.
- [10] Song QH, Klepeis VE, Nugent MA, et al. TGF-beta 1 regulates TGF-beta 1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing [J]. Mol Pathol, 2002, 55(3):164-176.
- [11] Da Costa Pinto FA, Malucelli BE. Inflammatory infiltrate, VEGF and FGF-2 contents during corneal angiogenesis in STZ-diabetic rats [J]. Angiogenesis, 2002, 5(1-2):67-74.
- [12] Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing (an American Ophthalmological Society thesis) [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2006, 104:264-302.
- [13] Rifkin DB, Moscatelli D. Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor [J]. J Cell Biol, 1989, 109(1):1-6.
- [14] Tong S, Yuan F. Dose response of angiogenesis to basic fibroblast growth factor in rat corneal pocket assay: I. Experimental characterizations [J]. Microvasc Res, 2008, 75(1):10-15.
- [15] Chang LK, Garcia-Cardena G, Farnebo F, et al. Dose-dependent response of FGF-2 for lymphangiogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(32):11658-11663.
- [16] Kuo CN, Yang LC, Wu PC, et al. Dehydrated form of plasmid expressing basic fibroblast growth factor-polyethylenimine complex is a novel and accurate method for gene transfer to the cornea [J]. Curr Eye Res, 2005, 30(11):1015-1024.
- [17] Goodman OB Jr, Febbraio M, Simantov R, et al. Neprilysin inhibits angiogenesis via proteolysis of fibroblast growth factor-2 [J]. J Biol Chem, 2006, 281(44):33597-33605.
- [18] Ko MK, Kay EP. Regulatory role of FGF-2 on type I collagen expression during endothelial mesenchymal transformation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(12):4495-4503.
- [19] Han KY, Fahd DC, Tshionyi M, et al. MT1-MMP modulates bFGF-induced VEGF-A expression in corneal fibroblasts [J]. Protein Pept Lett, 2012, 19(12):1334-1339.
- [20] Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege [J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(3):208-248.
- [21] Onguchi T, Han KY, Chang JH, et al. Membrane type-1 matrix metalloproteinase potentiates basic fibroblast growth factor-induced corneal neovascularization [J]. Am J Pathol, 2009, 174(4):1564-1571.
- [22] Murakami M, Nguyen LT, Zhang ZW, et al. The FGF system has a key role in regulating vascular integrity [J]. J Clin Invest, 2008, 118(10):3355-3366.
- [23] Shaw JP, Chuang N, Yee H, et al. Polymorphonuclear

- neutrophils promote rFGF-2-induced angiogenesis in vivo [J]. *J Surg Res*, 2003, 109(1):37-42.
- [24] Andres G, Leali D, Mitola S, et al. A Pro-inflammatory Signature Mediates FGF2-induced Angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B):2083-2108.
- [25] Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2):159-178.
- [26] Chang L, Kaipainen A, Folkman J. Lymphangiogenesis new mechanisms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 979:111-119.
- [27] Kubo H, Cao R, Brakenhielm E, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea [J]. *Proc Natl Sci U S A*, 2002, 99(13):8868-8873.
- [28] Kojima T, Azar DT, Chang JH. Neostatin-7 regulates bFGF-induced corneal lymphangiogenesis [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(17):2515-2520.
- [29] Shin JW, Min M, Larrieu-Lahargue F, et al. Prox1 promotes lineage-specific expression of fibroblast growth factor (FGF) receptor-3 in lymphatic endothelium: A role for FGF signaling in lymphangiogenesis [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(2):576-584.
- [30] Cao R, Eriksson A, Kubo H, et al. Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and permeability [J]. *Circ Res*, 2004, 94(5):664-670.
- [31] Rieck P, Assouline M, Savoldelli M, et al. Recombinant human basic fibroblast growth factor (Rh-bFGF) in three different wound models in rabbits: corneal wound healing effect and pharmacology [J]. *Exp Eye Res*, 1992, 54(6):987-998.
- [32] Yanai R, Yamada N, Kugimiya N, et al. Mitogenic and antiapoptotic effects of various growth factors on human corneal fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(7):2122-2126.
- [33] Yan L, Wu W, Wang Z, et al. Comparative study of the effects of recombinant human epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor on corneal epithelial wound healing and neovascularization in vivo and in vitro [J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 49(3):150-160.
- [34] Rieck PW, Gigon M, Jaroszewski J, et al. Increased endothelial survival of organ-cultured corneas stored in FGF-2-supplemented serum-free medium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(9):3826-3832.
- [35] Rieck PW, von Stockhausen RM, Metzner S, et al. Fibroblast growth factor-2 protects endothelial cells from damage after corneal storage at 4 degrees C [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003, 241(9):757-764.
- [36] Li GG, Chen SY, Xie HT, et al. Angiogenesis potential of human limbal stromal niche cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(7):3357-3367.
- [37] Lee HT, Lee JG, Na M, et al. FGF-2 induced by interleukin-1 beta through the action of phosphatidylinositol 3-kinase mediates endothelial mesenchymal transformation in corneal endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(31):32325-32332.
- [38] Lee JG, Kay EP. FGF-2-induced wound healing in corneal endothelial cells requires Cdc42 activation and Rho inactivation through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4):1376-1386.
- [39] Lu J, Lu Z, Reinach P, et al. TGF-beta2 inhibits AKT activation and FGF-2-induced corneal endothelial cell proliferation [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(18):3631-3640.
- [40] Meduri A, Aragona P, Grenga PL, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on corneal epithelial healing after photorefractive keratectomy [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28(3):220-223.
- [41] Sharma S, Mulik S, Kumar N, et al. An anti-inflammatory role of VEGFR2/Src kinase inhibitor in herpes simplex virus 1-induced immunopathology [J]. *J Virol*, 2011, 85(12):5995-6007.
- [42] Kim B, Lee S, Kaistha SD, et al. Application of FGF-2 to modulate herpetic stromal keratitis [J]. *Curr Eye Res*, 2006, 31(12):1021-1028.

(此文编辑:蒋湘莲)