

角膜淋巴管新生在眼部疾病中的研究进展

李梦洁,朱玉莹,张建革

引用:李梦洁,朱玉莹,张建革. 角膜淋巴管新生在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(4):539-544.

作者单位:(201203)中国上海市,上海中医药大学创新中药研究院手性药物研究中心

作者简介:李梦洁,在读硕士研究生,研究方向:中药活性分子的药理作用及机制研究。

通讯作者:张建革,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向:中药活性分子的药理作用及机制研究. jgzhang@shutcm.edu.cn

收稿日期:2023-10-30 修回日期:2024-02-23

摘要

角膜淋巴管新生在眼部疾病中发挥重要作用。通常情况下,角膜是一种无血管、无淋巴管的组织,这种无血管、无淋巴管的状态对角膜的透明性和功能性至关重要。然而,一些疾病或创伤可能引起角膜血管和淋巴管的新生,从而破坏角膜的结构和功能。尽管已有多种针对角膜血管新生的药物在临床应用,但尚无特异性针对角膜淋巴管新生的药物。因此,本综述将介绍与角膜淋巴管新生相关的因素,探讨与之相关的眼部疾病,同时对目前的治疗现状进行分析,旨在为淋巴管新生相关的眼部疾病治疗提供更多的选择和可能性,为基于角膜淋巴管新生的研究和药物开发提供参考。

关键词:角膜;淋巴管新生;淋巴管新生相关因子;眼部疾病;干眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.08

Research progress of corneal lymphangiogenesis in ocular diseases

Li Mengjie, Zhu Yuying, Zhang Jiange

The Research Center of Chiral Drugs, Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine (IRI), Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Correspondence to: Zhang Jiange. The Research Center of Chiral Drugs, Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine (IRI), Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China. jgzhang@shutcm.edu.cn

Received:2023-10-30 Accepted:2024-02-23

Abstract

• Corneal lymphangiogenesis plays a crucial role in ocular diseases. Normally, the cornea lacks blood vessels and lymph vessels, which are essential for maintaining

transparency and function of cornea. However, certain diseases or injuries will prompt angiogenesis and lymphangiogenesis in cornea, thus disrupting the structure and function of cornea. Although various drugs targeting corneal angiogenesis have been applied in clinical practice, there is still a gap in medications targeting corneal lymphangiogenesis. Therefore, this review will introduce the factors related to corneal lymphangiogenesis, introduce related ocular diseases, and analyze the current treatment status, which will provide more options and possibilities for the treatment of lymphangiogenesis in ocular diseases and provide guidance for future research and drug development.

• **KEYWORDS:** cornea; lymphangiogenesis; lymphangiogenic factors; ocular diseases; dry eye disease

Citation: Li MJ, Zhu YY, Zhang JG. Research progress of corneal lymphangiogenesis in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(4):539-544.

0 引言

既往淋巴系统被认为仅仅是液体和免疫细胞被动运输的通道,在适应性免疫反应和胃肠道脂肪吸收方面起关键作用。淋巴系统的功能障碍是原发性和继发性淋巴水肿等疾病的诱因,同时,淋巴管也被认为是肿瘤转移的重要路径。然而,近年来,这一传统观点有所扩展,淋巴管的形态或功能缺陷已在越来越多的疾病中被发现。在过去的20 a,已有研究证实许多癌症与淋巴系统密切相关,如非小细胞肺癌^[1]、卵巢癌^[2]等。最新研究发现淋巴系统也调节或参与其他疾病,如心血管疾病(如冠状动脉粥样硬化^[3]和心肌梗死^[4])、神经系统疾病(如帕金森病^[5]和脑部肿瘤^[6])等。随着对淋巴系统认识的逐渐深入,人们发现在眼部疾病中淋巴管新生也起到重要作用。

角膜无血管无淋巴管状态对维持角膜透明度非常重要,是保证良好视力的基础。生理状态下,角膜淋巴管通过产生抗血管生成因子、抗淋巴管生成因子,进而抑制促血管生成因子、促淋巴管生成因子的生成^[7-8],保持一个动态平衡的过程,从而保持角膜的清晰度。角膜的正常光学性能取决于角膜清晰度。角膜缘通常存在淋巴管,分布在角膜和巩膜过渡区,形成圆形网络,并不侵犯角膜组织^[9]。角膜缘淋巴管一方面促进抗原提呈细胞从眼表面迁移到区域淋巴结,从而增强免疫反应^[10-11],另一方面其也可能参与排出多余的组织液,从而有助于保持角膜的透明度和良好的视力^[12]。然而,各种疾病和手术操作易造

成病理性角膜淋巴管新生。迄今为止,超过25种针对多种不同信号通路的抗血管生成药物已获得美国食品和药物管理局批准^[13]。虽然在临床前试验阶段,部分药物已经被证明会额外影响淋巴管生成,但在临床试验中,对淋巴管生成调节因子的重视却远远不够^[14]。因此,对抗淋巴管生成治疗策略的研究仍有很大的空间。

1 角膜淋巴管新生的相关因子

角膜淋巴管新生导致视力下降,并可能增加过度免疫反应的风险。多种因素可促进角膜中淋巴管的新生,其中最重要的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFRs)家族。其它促淋巴管生成因子还包括碱性成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)、血管生成素(angiotensin, Ang)等。

1.1 血管内皮生长因子 VEGF是维持淋巴管内皮细胞(EC)发育所必需的细胞因子。VEGF与蛋白多糖^[15]及其受体如神经黏连蛋白2(neuropilin-2, NRP-2)^[16]相互作用,能够诱导内皮细胞激活,并促进成熟淋巴管的建立。VEGF及其受体构成一个极其复杂的系统,包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(placental growth factor, PEG)^[17]。促进淋巴管生成的主要生长因子是VEGF-C和VEGF-D^[18]。血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)和血管内皮生长因子受体3(VEGFR-3)是VEGF-C和VEGF-D的主要受体,刺激VEGFR-2和VEGFR-3可促进淋巴管内皮细胞增殖、迁移和稳定^[19]。VEGF-A是促进血管生成的主要生长因子,通过促进分泌VEGF-C和VEGF-D的VEGFR-1和CD11b⁺(cluster of differentiation 11b⁺)巨噬细胞的募集,间接参与淋巴管生成^[20]。最近,Wang等^[21]研究在斑马鱼模型中证实VEGF-C具有诱导淋巴管细胞定向迁移的能力,再次验证了VEGF-C/VEGFR-3信号在引导淋巴管生成中的重要作用。

1.2 碱性成纤维细胞生长因子 FGF-2主要通过增加VEGF-C和VEGF-D的表达间接影响淋巴管生成^[22]。在存在VEGFR-3阻断抗体的情况下,FGF-2也能与淋巴上皮细胞结合,促进其增殖和迁移,表明FGF-2具有不依赖于VEGF-C/VEGFR-3的促进淋巴管生成的特性^[23]。另有研究表明FGF-2通过与其受体FGFR-1结合直接作用促进淋巴管生成^[24]。Hajrasouliha等^[25]在角膜植入FGF-2诱导小鼠淋巴管新生模型,发现VEGF-A/VEGF-C在靠近诱导剂的血管生长区域表达增加最多,而VEGF-C/VEGF-D在诱导剂对面淋巴管生长的区域表达上调最多,提示局部淋巴管新生与角膜炎症的特定部位有关。

1.3 血管生成素 Ang包括Ang-1和Ang-2,能够与Tie-1和Tie-2受体结合,在淋巴管生成中均发挥重要作用。利用小鼠角膜微囊植入实验,Morisada等^[26]研究发现,Ang-1能够促进淋巴管生成,并增加淋巴管内皮透明质酸受体1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, LYVE-1)的表达。敲除Ang-2基因几乎能够完全抑制小鼠角膜中炎症性淋巴管的生成,表明Ang-2在角膜淋巴管的发育中起着重要作用^[27]。Ang-2除了具有促淋巴管生成的特性,还可以在角膜损伤期间增加淋巴管内皮细胞对

炎症刺激的敏感性^[28]。

1.4 其他相关因子 NRP-2在淋巴管内皮细胞中高度表达,作为VEGFR-3的辅助受体,可促进淋巴管内皮细胞的增殖和迁移^[29-31]。VEGF-C/VEGF-D与NRP-2结合诱导与VEGFR-3形成复合物,进而激活并增强淋巴管生成^[32]。趋化因子是周围淋巴管生成的关键因素,周围淋巴管是淋巴管的引流部位^[33]。趋化因子受体及其配体在伤口愈合过程中发挥重要作用^[34]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)能够诱导相关蛋白表达,从而增加VEGF-C的表达,并进一步促使VEGF-C诱导的淋巴管向外延伸^[33]。

2 与角膜淋巴管新生相关的眼部疾病

2.1 与炎症相关的眼部疾病

2.1.1 干眼 干眼是由于眼表泪膜破裂和炎症引起的眼表疾病,表现为红肿、干燥、不适、光敏等^[35]。其中由角膜上皮损伤引起的干眼中女性患者及青年人群占比最大^[36]。近年来,能够促进免疫细胞增殖的角膜淋巴管新生被认为是干眼发病的关键因素^[37]。干眼发生发展过程中角膜淋巴管的新生是单独进行的,而不伴随着血管生成,靶向淋巴管新生的治疗会是干眼治疗的新策略。干燥应激诱导的小鼠干眼模型中,早期VEGF-D/VEGFR-3水平便会上升,随后VEGF-C、VEGF-A和VEGFR-2水平升高,这种表达差异强调了VEGF-D在诱导淋巴管新生中的早期作用及其在疾病晚期调节VEGF-C介导的淋巴管内皮细胞迁移和出芽的作用^[38]。

2.1.2 过敏性角膜/结膜炎 Lee等^[39]研究已证实在过敏性角膜炎中存在淋巴管新生,通过抑制VEGF受体,可以减少辅助性T细胞反应和免疫球蛋白的生成从而预防角膜淋巴管的生成。与此同时,过敏性结膜炎发生发展过程中也被证实有角膜淋巴管新生的参与。在小鼠同种异体角膜移植手术时,若同时存在过敏性结膜炎,则组织的免疫反应会加剧。Flynn等^[34]发现,在同种异体角膜移植实验开始第2d,与非过敏性小鼠对比,过敏性小鼠角膜中的CD11b⁺细胞和LYVE-1⁺淋巴管数量显著增加。采用地塞米松治疗能够显著抑制LYVE-1表达,维持治疗1wk,过敏性结膜炎受体的异体移植存活率显著提高。

2.2 角膜移植 角膜相对于其他组织具有独特的免疫性质,包括较低的免疫应答和对免疫抑制分子的较高敏感性,因此角膜移植并不需要白细胞抗原匹配或使用高剂量免疫抑制剂,其是最普遍和最成功的眼科手术之一。但移植手术后的免疫排斥一直是临床上面临的难题,淋巴管新生预示着同种异体角膜移植预后不良^[40]。Cho等^[41]报道,在小鼠角膜移植模型中,使用类固醇与VEGF受体阻断剂(morpholino, MO)联合治疗可以减少淋巴管生成,并提高角膜移植物的存活率。同样在小鼠角膜移植模型中,使用VEGF内源受体Flt23K和糖皮质激素曲安奈德联合治疗能够显著减少淋巴管生成,提高移植物的存活率^[42]。在小鼠角膜移植术后抑制VEGF-A也可以减少淋巴管生成,提高整体移植存活率^[43-44]。此外,靶向VEGFR-3也可以提高抗淋巴管生成的作用,提高角膜移植存活率^[45]。王剑超等^[46]发现贝伐单抗能够减少大鼠角膜缝

线后早期新生血管及淋巴管形成,其抑制淋巴管形成的机制可能是阻断 VEGF-C/VEGFR-3 信号传导通路。

2.3 眼部恶性肿瘤 许多类型的肿瘤可以发生在眼部,肿瘤细胞的类型和位置也可能导致淋巴管新生。Heindl 等^[47]证明当结膜上皮内肿瘤转变为结膜浸润性鳞状细胞癌时,将会涉及结膜淋巴管的生成。此外,鳞状细胞癌复发的风险与淋巴管生成的数量有关。Heindl 等^[48]也发现眼内淋巴管生成会增加肿瘤的大小和转移,增加恶性黑色素瘤眼外扩展患者的死亡率。特异性抗淋巴管生成疗法可以治疗发生在眼外有扩张的葡萄膜黑色素瘤,以防止肿瘤经淋巴管扩散到局部淋巴结^[49]。

2.4 感染性角膜病

2.4.1 疱疹性基质角膜炎 感染性角膜炎是世界范围内感染性致盲的主要原因,最常见的是与 1 型单纯疱疹病毒有关,被称为疱疹性基质角膜炎^[50]。据估计,全球约 2/3 的人口感染 1 型单纯疱疹病毒^[51]。针对中国人群的流行病学调查研究结果显示,其发病率约为 (65-110) 人/10 万人^[52],其中多数表现为单眼感染,而约 1.3%-12% 的患者最终双眼受累^[51]。与干眼类似,1 型单纯疱疹病毒感染引起病理性角膜淋巴管生成并加重免疫^[53]。在铜绿假单胞菌的小鼠细菌性角膜炎模型中发现,疾病晚期角膜淋巴管生成和 VEGF-C/VEGFR-3 水平升高,但并未发现角膜血管生成^[54]。

2.4.2 真菌性角膜溃疡 当角膜的防御力减弱时,可能引发外源性或内源性致病菌感染,进而导致角膜组织感染,严重时可能导致角膜溃疡,其中真菌性角膜溃疡是最常见的类型^[55-56]。这种感染性角膜病由于缺乏特异性症状,各种抗真菌药物的疗效并不理想,病情往往会超出预期,甚至可能致盲^[57]。发生真菌性角膜溃疡后,炎症打破了角膜自身稳态,导致角膜缘的淋巴管向角膜内部延伸,促使新生淋巴管在角膜上皮层和基质层形成^[58]。研究表明,真菌性角膜溃疡引起的新生血管和淋巴管不仅参与角膜的炎症反应,还参与感染和炎症后的组织修复^[59]。

3 治疗策略

多种因子参与导致角膜淋巴管新生,进而引起多种疾病的发生(图 1)。研究发现抑制淋巴管新生对角膜疾病的治疗具有相当可观的前景,针对抑制角膜淋巴管生成的具体治疗策略如下。

3.1 VEGF 抑制剂 VEGF-C/VEGF-D 被认为是淋巴管生成的主要细胞因子,与 VEGFR-3 具有高亲和力。尽管目前还没有被批准上市的 VEGF-C/VEGF-D 抑制剂,但已有药物进行了临床试验。VGX100 是一种能够与 VEGF-C 特异性结合的药物,已在晚期实体瘤患者中进行了临床 I 期试验^[60]。研究表明,可以通过多种方法将 VEGF-C 靶向到特定的器官,如可以利用抗体偶联物^[61-62]将 VEGF-C 有选择地传递到目标器官。此外,纤维蛋白与 VEGF-C 结合^[63]也是一种可行的选择,通过这种方式可以实现对特定组织的定向作用。另有研究研发了 VEGF-C 蛋白或 mRNA 的纳米颗粒载体^[64-65],这在分子水平上实现精确的靶向提供了一种有效手段。

VEGF-A 是血管生成的主要细胞因子,但也参与淋巴管生成。有研究指出,VEGF-A 通过抑制免疫细胞的趋化,尤其是抑制单核细胞趋化,间接减少淋巴管生成^[66]。贝伐单抗(Bevacizumab)是临床上广泛使用的 VEGF-A 抑制剂,用于抗血管生成的肿瘤治疗,该抗体能够结合并中和所有 VEGF-A 亚型。Bock 等^[20]在小鼠角膜缝合模型中发现,局部或全身应用贝伐单抗能够抑制炎症诱导的角膜血管生成和淋巴管生成。王进等^[67]在小鼠碱烧伤模型中证明贝伐单抗可能通过抑制角膜组织内 VEGF-C 的表达从而抑制角膜淋巴管新生。

3.2 VEGFR-3 抑制剂 在癌症治疗中,VEGF 受体抑制剂呋喹替尼已在结直肠癌中获批上市^[68]。一种名为 IMC-3C5 的特异性抗 VEGFR-3 单克隆抗体已经完成了在晚期和难治性实体瘤及晚期结直肠癌患者中的 I 期临床试验^[69]。内源可溶性 VEGFR-3(sVEGFR-3)也存在于角膜上皮细胞中,被认为是抑制角膜淋巴管生成的一个重要因素^[70]。Emani-Nacini 等^[70]研究表明,sVEGFR-3 能够抑制淋巴管生成,减少 IFN- γ ⁺ 和 CD4⁺T 细胞在角膜移植植物中的渗透,并提高存活率。

3.3 VEGFR-1 和 VEGFR-2 抑制剂 VEGFR-1 与 VEGF-A 的结合亲和力最高,在炎症条件下对单核/巨噬细胞显示出很强的趋化作用^[71]。Hayashi 等^[72]研究发现,通过 sVEGFR-1/Fc 和 sVEGFR-2/Fc 嵌合体治疗,淋巴管显著减少;同时,sVEGFR-1/Fc 阻碍伤口愈合并导致移植失败,而 sVEGFR-2/Fc 治疗则不会导致此情况。

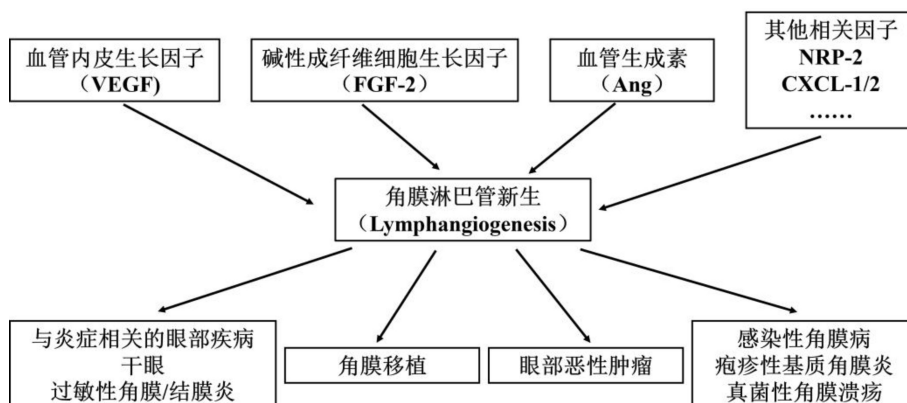


图 1 角膜淋巴管新生相关因子及与之相关的眼部疾病 CXCL-1/2;趋化因子配体 1/2(chemokinesr ligands-1/2)。

3.4 其他角膜淋巴管生成抑制剂 阻断 SP (substance P)/NK1R (neurokinin-1 receptor) 可能成为抑制角膜淋巴管生成的新靶点。在碱烧伤、缝合诱导和干眼动物模型中,使用淋巴管标记物对全角膜进行染色,证实抗 NK1R 和敲除前速激肽基因具有抗淋巴管生成的作用^[73-76]。巨噬细胞极化后分泌 VEGF-C/VEGF-D,进而促进角膜淋巴管新生。在角膜缝合线诱导大鼠角膜新生血管和淋巴管模型中,角膜胶原交联能增加角膜基质硬度,促进巨噬细胞向 M1 型极化,可能是抑制角膜新生血管和淋巴管的机制之一^[77]。TNF- α 抑制剂 Infliximab 可以结合 TNF- α 的单体形式和具有生物活性的三聚体形式,其被证明在小鼠角膜碱烧伤模型中立即局部应用 Infliximab (10 mg/mL, 每天 6 次), 14 d 后可以显著降低角膜新生血管和淋巴管再生^[78]。

上述抑制剂的研究目前尚处于基础性研究阶段,仍有许多问题需要解决。如巨噬细胞极化在临床前研究中已经证明与淋巴管新生密切相关,即与眼部疾病息息相关,但对于巨噬细胞极化在临床上很难追踪;对于 TNF- α 抑制剂在临床研究中是否会具有确切作用仍有争议,这些都需要进一步的大量基础性实验数据支撑。

4 小结与展望

对于角膜淋巴管新生相关的眼部疾病目前可用的治疗方法非常有限,未来的研究可以着重于针对角膜淋巴管新生开发新的治疗方法。基于对 VEGF 及其受体的研究可以进一步探索新的分子靶点,寻找更具选择性和高效性的药物。如可以考虑针对角膜淋巴管生成的特定调节因子进行干预,以实现更精准的治疗。为了更好地利用角膜淋巴管生成作为治疗靶点,未来的研究需要深入理解这一过程的分子机制,这可能涉及到更详细的信号通路研究、基因调控机制的阐明,以及淋巴管生成与眼部疾病之间复杂的相互作用。相关研究有助于揭示新的治疗策略,同时为精准医学提供更多支持。文中提到靶向角膜淋巴管生成作为治疗眼部疾病的新策略,需要更多的研究进一步评估其临床应用的潜力。未来的研究可以包括动物模型的进一步验证、体外实验的拓展,以及初步的临床试验,这将有助于确定潜在的药物靶标在人类眼部疾病治疗中的安全性和有效性。

总体而言,未来对角膜淋巴管生成的研究需要继续深入,结合先进的技术手段,以期发现新的治疗策略和药物,为眼部疾病的治疗提供更多的选择和可能性。

参考文献

[1] 刁夏尧, 郭超, 李单青. 淋巴管生成与非小细胞肺癌淋巴转移的机制研究进展. 中国肺癌杂志, 2021, 24(12): 874-880.
[2] Sopo M, Anttila M, Muukkonen OT, et al. Microvessels in epithelial ovarian tumors; high microvessel density is a significant feature of malignant ovarian tumors. *Anticancer Res*, 2020, 40(12): 6923-6931.
[3] Feng XT, Du M, Zhang YF, et al. The role of lymphangiogenesis in coronary atherosclerosis. *Lymphat Res Biol*, 2022, 20(3): 290-301.
[4] Milasan A, Smaani A, Martel C. Early rescue of lymphatic function limits atherosclerosis progression in *Ldlr*^{-/-} mice. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 106-119.
[5] Yanev P, Poinatte K, Hominick D, et al. Impaired meningeal

lymphatic vessel development worsens stroke outcome. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(2): 263-275.
[6] Song E, Mao TY, Dong HP, et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. *Nature*, 2020, 577(7792): 689-694.
[7] Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(3): 208-248.
[8] Hos D, Saban DR, Bock F, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(4): 445-452.
[9] Ecoiffier T, Yuen D, Chen L. Differential distribution of blood and lymphatic vessels in the murine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(5): 2436-2440.
[10] Dietrich T, Bock F, Yuen D, et al. Cutting edge: lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation. *J Immunol*, 2010, 184(2): 535-539.
[11] Goyal S, Chauhan SK, El Annan J, et al. Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease: a potential link to adaptive immunity? *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(7): 819-824.
[12] Hos D, Bukowiecki A, Horstmann J, et al. Transient ingrowth of lymphatic vessels into the physiologically avascular cornea regulates corneal edema and transparency. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7227.
[13] Yamakawa M, Doh SJ, Santosa SM, et al. Potential lymphangiogenesis therapies: learning from current antiangiogenesis therapies—a review. *Med Res Rev*, 2018, 38(6): 1769-1798.
[14] Wang C, Chu M. Advances in drugs targeting lymphangiogenesis for preventing tumor progression and metastasis. *Front Oncol*, 2021, 11: 783309.
[15] Vempati P, Popel AS, Mac Gabhann F. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(1): 1-19.
[16] Zheng W, Aspelund A, Alitalo K. Lymphangiogenic factors, mechanisms, and applications. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 878-887.
[17] Lee HK, Lee SM, Lee DI. Corneal lymphangiogenesis: current pathophysiological understandings and its functional role in ocular surface disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11628.
[18] Han KY, Chang JH, Dugas-Ford J, et al. Involvement of lysosomal degradation in VEGF-C-induced down-regulation of VEGFR-3. *FEBS Lett*, 2014, 588(23): 4357-4363.
[19] Vaahomeri K, Karaman S, Mäkinen T, et al. Lymphangiogenesis guidance by paracrine and pericellular factors. *Genes Dev*, 2017, 31(16): 1615-1634.
[20] Bock F, Onderka J, Dietrich T, et al. Bevacizumab as a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6): 2545-2552.
[21] Wang GX, Muhl L, Padberg Y, et al. Specific fibroblast subpopulations and neuronal structures provide local sources of Vegfc-processing components during zebrafish lymphangiogenesis. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2724.
[22] Tzeng HE, Chang AC, Tsai CH, et al. Basic fibroblast growth factor promotes VEGF-C-dependent lymphangiogenesis via inhibition of miR-381 in human chondrosarcoma cells. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 38566-38578.
[23] 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.

Mol Biol Cell, 2006,17(2):576-584.

[24] Dieterich LC, Tacconi C, Ducoli L, et al. Lymphatic vessels in cancer. *Physiol Rev*, 2022,102(4):1837-1879.

[25] Hajrasouliha AR, Sadrai Z, Chauhan SK, et al. B-FGF induces corneal blood and lymphatic vessel growth in a spatially distinct pattern. *Cornea*, 2012,31(7):804-809.

[26] Morisada T, Oike Y, Yamada Y, et al. Angiopoietin-1 promotes LYVE-1-positive lymphatic vessel formation. *Blood*, 2005,105(12):4649-4656.

[27] Yuen D, Grimaldo S, Sessa R, et al. Role of angiopoietin-2 in corneal lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(5):3320-3327.

[28] Yan ZX, Jiang ZH, Liu NF. Angiopoietin-2 promotes inflammatory lymphangiogenesis and its effect can be blocked by the specific inhibitor LI-10. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012,302(1):H215-H223.

[29] Hamrah P, Chen L, Zhang Q, et al. Novel expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 and VEGF-C on corneal dendritic cells. *Am J Pathol*, 2003,163(1):57-68.

[30] Caunt M, Mak J, Liang WC, et al. Blocking neuropilin-2 function inhibits tumor cell metastasis. *Cancer Cell*, 2008,13(4):331-342.

[31] Xu YL, Yuan L, Mak J, et al. Neuropilin-2 mediates VEGF-C-induced lymphatic sprouting together with VEGFR3. *J Cell Biol*, 2010,188(1):115-130.

[32] Onder L, Ludewig B. A fresh view on lymph node organogenesis. *Trends Immunol*, 2018,39(10):775-787.

[33] Niimi K, Kohara M, Sedoh E, et al. FOXO1 regulates developmental lymphangiogenesis by upregulating CXCR4 in the mouse-tail dermis. *Development*, 2020,147(2):dev181545.

[34] Flynn TH, Ohbayashi M, Dawson M, et al. The effect of perioperative allergic conjunctivitis on corneal lymphangiogenesis after corneal transplantation. *Br J Ophthalmol*, 2011,95(10):1451-1456.

[35] Chennakesavalu M, Somala SRR, Dommaraju SR, et al. Corneal lymphangiogenesis as a potential target in dry eye disease - a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2021,66(6):960-976.

[36] 郭翼宁, 江晓丹, 王银浩, 等. 干眼角膜上皮损伤患者患病率和危险因素的回溯性研究. *国际眼科杂志*, 2023,23(3):356-362.

[37] Ji YW, Lee JL, Kang HG, et al. Corneal lymphangiogenesis facilitates ocular surface inflammation and cell trafficking in dry eye disease. *Ocul Surf*, 2018,16(3):306-313.

[38] Ny A, Koch M, Vandeveld W, et al. Role of VEGF-D and VEGFR-3 in developmental lymphangiogenesis, a chemicogenetic study in *Xenopus* tadpoles. *Blood*, 2008,112(5):1740-1749.

[39] Lee HS, Hos D, Blanco T, et al. Involvement of corneal lymphangiogenesis in a mouse model of allergic eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(5):3140-3148.

[40] Zheng Y, Lin H, Ling S. Clinicopathological correlation analysis of (lymph) angiogenesis and corneal graft rejection. *Mol Vis*, 2011,17:1694-700.

[41] Cho YK, Zhang XH, Uehara H, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 morpholino increases graft survival in a murine penetrating keratoplasty model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(13):8458-8471.

[42] Cho YK, Uehara H, Young JR, et al. Flt23k nanoparticles offer additive benefit in graft survival and anti-angiogenic effects when combined with triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(4):2328-2336.

[43] Bachmann BO, Bock F, Wiegand SJ, et al. Promotion of graft

survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol*, 2008,126(1):71-77.

[44] Bachmann BO, Luetjen-Drecoll E, Bock F, et al. Transient postoperative vascular endothelial growth factor (VEGF)-neutralisation improves graft survival in corneas with partly regressed inflammatory neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2009,93(8):1075-1080.

[45] Cursiefen C, Cao JT, Chen L, et al. Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004,45(8):2666-2673.

[46] 王剑超, 穆廷魁, 胡笛, 等. 贝伐单抗抑制缝线诱导大鼠角膜新生血管及淋巴管. *山西医科大学学报*, 2020,51(1):84-92.

[47] Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, et al. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*, 2010,117(4):649-658.

[48] Heindl LM, Hofmann TN, Adler W, et al. Intraocular tumor-associated lymphangiogenesis a novel prognostic factor for ciliary body melanomas with extraocular extension? *Ophthalmology*, 2010,117(2):334-342.

[49] Zajkowska M, Lubowicka E, Fiedorowicz W, et al. Human plasma levels of VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, their soluble receptor-VEGFR-2 and applicability of these parameters as tumor markers in the diagnostics of breast cancer. *Pathol Oncol Res*, 2019,25(4):1477-1486.

[50] Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology*, 2017,124(11):1678-1689.

[51] 穆祎, 张弘. 角膜神经及P物质在病毒性角膜炎中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(6):908-912.

[52] 中国医师协会眼科医师分会眼感染学组. 中国单纯疱疹病毒性角膜炎诊疗专家共识(2023年). *中华眼科杂志*, 2023,59(12):988-994.

[53] Yang JF, Walia A, Huang YH, et al. Understanding lymphangiogenesis in knockout models, the cornea, and ocular diseases for the development of therapeutic interventions. *Surv Ophthalmol*, 2016,61(3):272-296.

[54] Narimatsu A, Hattori T, Koike N, et al. Corneal lymphangiogenesis ameliorates corneal inflammation and edema in late stage of bacterial keratitis. *Sci Rep*, 2019,9(1):2984.

[55] 罗雅琪, 钟兴武, 何宏, 等. 角膜新生血管与新生淋巴管对真细菌性角膜溃疡影响研究进展. *临床军医杂志*, 2023,51(9):985-987.

[56] 黄金荣, 万春泓, 王雪林, 等. 板层角膜移植术联合快速角膜胶原交联治疗难治性真菌性角膜溃疡. *国际眼科杂志*, 2019,19(11):1955-1958.

[57] Nishida T, Sugioka K, Fukuda K, et al. Pivotal role of corneal fibroblasts in progression to corneal ulcer in bacterial keratitis. *Int J Mol Sci*, 2021,22(16):8979.

[58] 王怡, 许晋升, 孙秋悦, 等. 基于缝合法的小鼠角膜炎模型的构建及其意义. *江苏大学学报(医学版)*, 2021,31(6):496-500.

[59] 叶辉, 严浩, 钟蕾, 等. 阻断血管内皮生长因子C促进角膜移植后新生淋巴管和血管的“分离生长”. *中国组织工程研究*, 2016,20(33):4940-4948.

[60] Falchook GS, Goldman JW, Desai J, et al. A first-in-human phase I study of VGX-100, a selective anti-VEGF-C antibody, alone and in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2014,32(15_suppl):2524.

[61] Schwager S, Renner S, Hemmerle T, et al. Antibody-mediated

delivery of VEGF-C potently reduces chronic skin inflammation. *JCI Insight*, 2018,3(23):e124850.

[62] Tacconi C, Schwager S, Cousin N, et al. Antibody-mediated delivery of VEGFC ameliorates experimental chronic colitis. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2019,2(5):342-352.

[63] Güç E, Briquez PS, Foretay D, et al. Local induction of lymphangiogenesis with engineered fibrin-binding VEGF-C promotes wound healing by increasing immune cell trafficking and matrix remodeling. *Biomaterials*, 2017,131:160-175.

[64] Hartiala P, Suominen S, Suominen E, et al. Phase I lymphfactin® study: short-term safety of combined adenoviral VEGF-C and lymph node transfer treatment for upper extremity lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2020,73(9):1612-1621.

[65] Qiao BK, Nie JJ, Shao YH, et al. Functional nano complexes with vascular endothelial growth factor a/c isoforms improve collateral circulation and cardiac function. *Small*, 2020,16(4):e1905925.

[66] Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest*, 2004,113(7):1040-1050.

[67] 王进, 孙亮, 齐秀英, 等. Avastin对碱烧伤角膜内新生淋巴管和血管形成的影响. *黑龙江医学*, 2017,41(12):1206-1208.

[68] 刘忠州, 邬瑾丽, 傅崇东. 吠喹替尼的药物制剂及其应用. *CN113038938B*. 2023-12-15.

[69] Saif MW, Knost JA, Chiorean EG, et al. Phase I study of the anti-vascular endothelial growth factor receptor 3 monoclonal antibody LY3022856/IMC-3C5 in patients with advanced and refractory solid tumors and advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*,

2016,78(4):815-824.

[70] Emami-Naeini P, Dohlman TH, Omoto M, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-3 suppresses allosensitization and promotes corneal allograft survival. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014,252(11):1755-1762.

[71] Dohlman TH, Omoto M, Hua J, et al. VEGF-trap aflibercept significantly improves long-term graft survival in high-risk corneal transplantation. *Transplantation*, 2015,99(4):678-686.

[72] Hayashi T, Usui T, Yamagami S. Suppression of allograft rejection with soluble VEGF receptor 2 chimeric protein in a mouse model of corneal transplantation. *Tohoku J Exp Med*, 2016,239(1):81-88.

[73] Lee SJ, Im ST, Wu J, et al. Corneal lymphangiogenesis in dry eye disease is regulated by substance P/neurokinin-1 receptor system through controlling expression of vascular endothelial growth factor receptor 3. *Ocul Surf*, 2021,22:72-79.

[74] Bignami F, Giacomini C, Lorusso A, et al. NK1 receptor antagonists as a new treatment for corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(10):6783-6794.

[75] Barbariga M, Fonteyne P, Ostadreza M, et al. Substance P Modulation of Human and Murine Corneal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sc*, 2018,59(3):1305-1312.

[76] Bignami F, Lorusso A, Rama P, et al. Growth inhibition of formed corneal neovascularization following Fosaprepitant treatment. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(7):e641-e648.

[77] 马倩. 角膜胶原交联对角膜新生血管和新生淋巴管的影响及其机制的实验研究. 华中科技大学, 2021.

[78] 高志国. TNF- α 抑制剂在角膜新生血管和淋巴管的研究进展. *中国城乡企业卫生*, 2017,32(9):25-28.