

角膜新生血管治疗的研究现状

温舒 杨炜

【摘要】 角膜新生血管是导致视力严重下降甚至致盲的重要病理性改变。随着细胞分子生物学、免疫学及药理学研究方法的进展,治疗角膜新生血管的方法不断取得突破。目前,临床常用的治疗方法包括糖皮质激素类药物、抗血管内皮生长因子、结膜移植、光动力疗法等。但尚无特效疗法。防治角膜新生血管发生是眼科领域研究的重点。(国际眼科纵览, 2017, 41: 43-47)

【关键词】 角膜新生血管;骨髓间充质干细胞;氢气

The current research status of the corneal neovascularization treatment WEN Shu, YANG Wei. Department of Ophthalmology, First Hospital Affiliated to Shihezi University, Shihezi Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China

Corresponding author: YANG Wei, Email: yangwei1959@126.com

【Abstract】 Corneal neovascularization (CNV) is one of the important pathological changes that leads to serious vision decline or even blindness. In recent years, with the deep study of molecular biology, immunology and pharmacology, the methods of treating CNV have made a breakthrough. At present, the common treatment methods include hormone drugs, anti-vascular endothelial growth factor, conjunctival transplantation, photodynamic therapy and so on. However, there is no effective therapeutic medicine or cure methods for CNV. How to prevent and treat CNV has become a hotspot in research in ophthalmology. (Int Rev Ophthalmol, 2017, 41: 43-47)

【Key words】 corneal neovascularization; bone mesenchymal stem cells; hydrogen

角膜位于眼球的最前极,是无血管、无色素、高度透明的纤维膜。作为机械屏障和眼球的前表面折射介质,角膜既维持眼球的完整性,也是重要的屈光间质^[1]。在某些病理状态下,破坏了角膜促血管生成因子与抗血管生成因子之间的动态平衡,血管沿角膜缘毛细血管和小静脉网发出并向角膜内生长,角膜新生血管形成 (corneal neovascularization, CNV)^[2]。引起 CNV 的病因很多,临床常见为先天性无虹膜^[3],后天获得的如感染性角膜炎 (包括细菌、真菌、病毒、寄生虫及衣原体感染^[4-5]),配戴隐形眼镜引起的缺氧,角膜缘干细胞缺陷,各种眼外伤导致的角膜缘屏障功能破坏^[6],自身免疫系统疾病^[3]如 Lyell 综合征、角膜移植术后缝线诱导的角膜炎症和免疫反应、Stevens-Johnson 综合征等。以

上反应破坏了角膜的“免疫赦免”功能,促血管生成因子与抗血管生成因子失衡,使角膜产生新生血管。正常 CNV 对清除角膜感染、抑制角膜融解、加速伤口愈合有一定作用,而病理性血管破坏了角膜正常的微环境,使“免疫赦免”偏离消失,甚至严重破坏眼的结构和功能,导致角膜瘢痕、角膜水肿、脂质沉积,继而视力下降。对于 CNV,目前有外科治疗及药物治疗等。

一、角膜新生血管的外科治疗

(一)骨髓间充质干细胞移植术

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSC) 是一种具有自我复制能力和多向分化潜能的成体干细胞,在适宜的体内或体外环境下,具有向中胚层和神经外胚层组织分化的能力,不仅能分化为神经细胞、视网膜细胞、肌细胞、成骨细胞、脂肪细胞等,还可以通过体内、外诱导其向角膜内皮细胞分化。Cejka 等^[7]研究表明,角膜碱烧伤后,迅速将骨髓间充质干细胞纳米纤维移植到受损的角膜表面,加速了角膜表皮细胞再生,重建了抗氧化剂与促

DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 1673-5803. 2017. 01. 009

作者单位: 832000 新疆,石河子大学医学院第一附属医院眼科 (温舒系在读硕士研究生)

通信作者: 杨炜, Email: yangwei1959@126.com.

氧化剂之间的平衡,从而抑制了角膜炎症,减少 CNV 形成。中央角膜厚度达到伤前水平。BMSC 具有来源方便,易于分离、培养、扩增和纯化,多次传代扩增后仍具有干细胞特性,不存在免疫排斥等特性。是当前治疗 CNV 的研究热点。

(二) 细针透热疗法

细针透热疗法(fine needle diathermy, FND)是通过阻塞角膜血管来治疗 CNV。Faraj 等^[8]对 2004-2012 年间所有 FND 治疗 CNV 的病例进行回顾性分析,结果提示 FND 后宿主的免疫排斥成功逆转,角膜混浊趋于稳定,角膜炎症改善,术后无并发症及散光。FND 最适用于成熟活跃的新生血管。

(三) 激光治疗

激光治疗 CNV 包括氩激光、Nd:YAG 激光和黄激光。氩激光是利用血红蛋白具有高氩气能量吸收率的特点,通过致热损伤来消融角膜新生血管^[9]。Kumar 等^[10]对 40 例 40 眼角膜新生血管进行倍频 Nd:YAG 激光治疗。治疗前 CNV 面积 31.93%,治疗 3 个月后降低到 17.62%。Nd:YAG 激光能有效减少 CNV 面积。但激光诱导的组织损伤能刺激促血管生成因子的释放,继而加速了侧支血管的循环;高能还可导致角膜变薄、角膜出血、虹膜萎缩、虹膜坏死和巩膜炎等并发症,故未广泛应用于临床。

(四) 光动力治疗

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是利用特异光敏剂维替泊芬与血清内源性低密度脂蛋白结合,通过激光产生具有细胞毒性的氧自由基,引起血管内皮细胞损伤和血栓形成,从而使 CNV 退化。Al-Torbak^[11]研究表明,维替泊芬介导的光动力疗法选择性地作用于 CNV,能够通过光化学反应起到破坏新生血管管壁、形成血栓、闭塞新生血管的作用,对治疗较低数量 CNV 及浅层 CNV 具有更好的疗效。而邻近的正常血管及组织不受影响,具有突出的靶细胞选择性。副作用小,治疗安全性较强。但价格昂贵,限制了临床普遍使用。

二、角膜新生血管的药物治疗

(一) 抗血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是高度保守的同源二聚体糖蛋白,是关键促血管生长因子。VEGF 与特异性高表达血管内皮细胞表面的受体酪氨酸激酶受体相互作用,继而发挥生物学功能。其家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 以及胎盘生长

因子。VEGF-A 是 CNV 形成最重要的成员^[12],也是当前国内外研究的热点。

1. 抗 VEGF-A 抗体:贝伐单抗是结合 VEGF-A 所有亚型的第一代重组人源化鼠单克隆抗体,分子量 149 kD。由美国食品药品监督管理局批准用于治疗晚期结-直肠癌。近年来,相关研究显示局部使用贝伐单抗在治疗 CNV 方向也有显著疗效。Krizova 等^[13]随机纳入不同原因引起的 CNV 患者,分别给予结膜下注射与局部滴眼,随访 6 个月,发现贝伐单抗治疗浅表角膜新生血管的疗效明显优于深层新生血管。他们在此方案中又进行 15 个月的随访,发现滴眼比结膜下注射效果似乎更加稳定。然而,贝伐单抗治疗 CNV 也有一些限制,如它只对症治疗而非病因治疗,且作用时间短,需反复多次注射,不仅增加了注射导致的并发症概率,也加重了患者经济负担。另外,有研究报道局部应用贝伐单抗第二个月可出现角膜上皮缺损、角膜基质变薄等并发症^[14]。

雷珠单抗是由贝伐单抗衍生而来的第二代单克隆抗体片段(Fab),与贝伐单抗从相同亲本鼠抗体获得,分子量更小,能更紧密地靶向结合 VEGF-A 所有的异构体及其降解产物,继而抑制其活性,以达到抑制新生血管形成的作用。Ferrari 等^[15]对雷珠单抗的有效性和安全性进行测试,认为局部使用雷珠单抗治疗 CNV 有效,其主要通过减少新生血管面积和血管口径起作用,而非减少入侵区域,且视敏度和眼压无明显变化。无全身系统不良反应。Stevenson 等^[12]将雷珠单抗与贝伐单抗进行对照。雷珠单抗分子量更小,更容易渗透角膜。虽早期局部使用雷珠单抗治疗 CNV 效果优于贝伐单抗,但仅仅基于本次研究设计,样本量较小,半衰期比贝伐单抗时间短,用药更加频繁,价格昂贵。

新型抗 VEGF-A 抗体 FD006,是通过噬菌体抗体库技术得到的新型单克隆抗体。具有更高亲和力。研究发现,角膜碱烧伤早期,局部应用 FD006 可以有效中和 VEGF,降低 VEGFR-1、VEGFR-2、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9 和细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)-1 的表达,从而抑制 CNV 的形成和炎性反应^[16]。早期应用 FD006 效果优于贝伐单抗,但与地塞米松相当。虽然一系列研究试验证明抗 VEGF-A 抗体药物治疗 CNV 有效,但同时它也抑制了 VEGF 对角膜神经的正常修复作用,故其安全使用剂量有待更多研究。

2. VEGF-A 拮抗剂: 哌加他尼钠 (Pegaptanib) 是能与 VEGF165 亚型特异性结合的核酸适体, 由 28 个碱基构成, 是美国食品药品监督管理局首个获批的治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的药物。但 CNV 发生原因和机制复杂, Pegaptanib 作用靶点单一, 抗 VEGF-A 作用有限, 其治疗效果不如贝伐单抗、雷珠单抗^[17]。

3. VEGF-trap: 阿柏西普是 VEGF 受体与人 Ig G Fc 段基因重组的融合蛋白, 亲和力极高, 能够伪装成 VEGFR, 特异结合 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF, 阻断 VEGF 信号转导, 抑制新生血管形成。优点是半衰期较 VEGF 抗体延长, Oliveira 等^[18]发现, 腹腔注射阿柏西普可有效抑制 CNV, 但较高剂量全身注射会导致高血压及蛋白尿等并发症, 局部注射可能出现结膜出血、眼痛、玻璃体漂浮物等^[19], 且价格相对较高。

4. 小干扰 RNA: siRNA 是双链 RNA 片段, 21-23 核苷酸长, 可抑制体内外特定基因的表达。siRNA 片段进入细胞后整合到 RNA 诱导的沉默复合体, 以序列特异性方式降解 mRNA, 通过转录后基因沉默途径, 阻断目的基因的表达。siRNA 可以干预 CNV 的 VEGF、转化生长因子- β 等基因靶点, 从源头抑制 VEGF 效应^[20], 比抗 VEGF 抗体及适体更有优势, 但如何降低脱靶效应、增加人工合成 siRNA 的稳定性及优化 siRNA 的传递仍是目前研究的瓶颈和热点^[21]。

5. 血小板源性生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂: 血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 是血小板 α 颗粒释放的丝裂原, 属糖蛋白二聚体家族。PDGF 及其受体 PDGF- α 、PDGF- β 在泪液、角膜中均有表达, 与 CNV 形成有关^[22]。帕唑帕尼 (Pazopanib) 作为多靶点的激酶抑制剂, 通过靶向 VEGFR 和 PDGF 信号通路, 发挥抗肿瘤血管生成作用。Amparo 等^[23] 临床试验表明, 帕唑帕尼可以有效抑制 CNV, 安全且耐受性好。Ko 等^[24] 在缝线诱导的兔 CNV 模型中, 结膜下注射舒尼替尼可抑制 PDGF 及 VEGF, 效果优于贝伐单抗 2.9 倍, 且短期未发现药物毒性, 有待于进一步临床研究。

6. 缺氧诱导因子: 缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 是具有转录活性的核蛋白。常氧下易被细胞内氧依赖性泛素蛋白酶降解, 缺氧状态下表达稳定。HIF-1 可上调 VEGF 受体表达, 继而促进新生血管生成^[25]。因此, 小分子基因片段

可抑制 HIF-1 的活性, 如 RNA 干扰 (RNAi) 可减弱对下游靶基因的作用。Chen 等^[26] 从小鼠 HIF-1 α shRNA 的编码序列设计了一个重组载体 RNAi-A 治疗 CNV, 发现其通过降低 VEGF、MMP-2/MMP-9 和白介素 (interleukin, IL)-1 β 的表达来抑制 CNV。RNAi 虽然是崭新的基因沉默技术, 但在体内转染效率低下, 分子机制尚未明了, 且一个错配碱基即可严重影响 RNAi 的作用, 都是期待解决的问题。

(二) 氢气

氢气广泛存在于空气中, 无色、无味、无嗅、无毒性, 是分子结构最简单、密度最小的化学元素。最新的基础和临床研究揭示, 氢气是细胞和器官重要的生理性调节因子。据 2007 年《Nature Medicine》报道, 氢气具有选择性抗氧化、抗炎症、抗凋亡等作用。其机制一方面与羟自由基 (OH^\cdot) 和过氧亚硝基阴离子 (ONOO^-) 反应发挥选择性抗氧化作用; 另一方面通过调控炎症因子如 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 等起到抗炎作用^[27]。游玉霞等^[28] 为探讨饱和氢气水对角膜新生血管的抑制作用, 建立缝线诱导的大鼠 CNV 模型, 治疗组和阴性对照组分别给予氢气水和生理盐水滴眼 14 天。发现饱和氢气水对 CNV 生长具有抑制作用, 可能通过降低氧化反应水平生效。未发现眼部及全身副作用。Kubota 等^[29] 制作大鼠碱烧伤诱导的 CNV 模型, 烧伤后立即用氢气水灌洗眼球表面 30 分钟, 对照组使用 PBS 溶液, 结果表明, 使用氢气水的 CNV 面积和 VEGF 表达水平明显低于对照组。最近 Igarashi 等^[30] 又发现, 氢气水可以预防白内障超声乳化手术诱导的氧化应激角膜内皮损伤。氢气还具有相对分子质量小、水溶性和脂溶性良好、可通过自由扩散穿透细胞膜到达线粒体等靶向细胞器的优势, 常温下性质稳定, 价格低廉且相对安全, 有望成为治疗 CNV 的新方法。

(三) 色素上皮衍生因子

色素上皮衍生因子 (pigment epithelium derived factor, PEDF) 是一种多功能糖蛋白, 在人眼组织中高表达, 是已知最强的内源性血管抑制因子, 其抑制作用只针对病理性血管, 对健康血管无害。Matsui 等^[31] 实验证明 PEDF 及 PEDF 衍生合成肽可减少 CNV, 并对神经元有保护功能, 具有安全性, 有明显的治疗潜能, 但仍需在临床上深入研究。

(四) 血管抑素

血管抑素 (angiostatin, AS) 来自纤溶酶原的蛋

白质裂解片段,产生于角膜细胞,可以特异性地抑制增生状态的血管内皮细胞,并诱导细胞凋亡而抑制新生血管。研究发现,结膜下注射 AS K1-4,5 可抑制碱烧伤诱导的兔 CNV,同时减少角膜溃疡的深度和面积^[32]。具有潜在的开发前景。

(五)免疫抑制剂

1. 皮质类固醇:是治疗增生活跃的 CNV 标准药,尤其是角膜移植术后的新生血管。它通过抑制促炎细胞因子表达、炎性细胞趋化及花生四烯酸的释放来抑制增生活跃的 CNV,对已经形成的成熟期 CNV 效果甚微^[12]。Kim 等^[33]设计了三种角膜移植模型,并根据皮质类固醇治疗时间来比较治疗效果,认为皮质类固醇对于角膜移植术的预处理可以提高角膜移植片的存活率,并有效减少 CNV。然而,临床使用皮质类固醇的副作用也显而易见,如基质炎性细胞浸润、角膜缘血管扩张及巨噬细胞浸润等。长期使用还可导致眼压升高、机会性感染、诱发后囊下白内障、角膜变薄等。

2. 他克莫司(FK506):是大环内酯类的新型免疫抑制剂,作用机制类似于环孢素 A,但效果较其强 50~100 倍。Park 等^[34]用 FK506 治疗缝线诱导的兔 CNV 模型,发现局部滴用及结膜下注射的效果与贝伐单抗相似。但 FK506 几乎不溶于水,限制了其在角膜的渗透,安全浓度尚未确立,且有肾毒性、神经毒性和心血管毒性等全身并发症^[35]。

3. 沙利度胺:是非巴比妥类镇静和抗炎的免疫抑制剂,但因其有致畸和致神经毒性,曾一度禁用。Lee 和 Chung^[36]发现,它的水溶性类似物 CC-3052 具有抗血管生成、调节免疫、诱导细胞凋亡的功能,对于人类毒性较低,可以作为 CNV 的调节器,能有效减少缝线诱导的兔 CNV。但作为一种新型制剂,关于副作用、安全剂量、作用持续时间等,仍需通过临床试验证明。

综上,CNV 的形成是多种因素共同作用的结果,然而,从治疗的切入点来看,初始治疗,预防 CNV 的发病是更有效和高效的。近年来,在众多的治疗方法中,学者对于氢气的研究比较关注,如何安全、靶向地使用药物、缩短治疗周期、提高治疗效率、减少副作用、降低治疗成本,都是目前研究和探索的关键,未来 CNV 应该更趋向于多元化的综合治疗。

参 考 文 献

- [1] Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(5): 415-429.
- [2] Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 27(4): 331-371.
- [3] Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, et al. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(1): 182.
- [4] Solomon AW, Zondervan M, Kuper H, et al. Trachoma control: A guide for programme managers. World Health Organization, 2006: 8-16.
- [5] Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, et al. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107(8): 1155-1159.
- [6] Voiculescu OB, Voinea LM, Alexandrescu C. Corneal neovascularization and biological therapy. *J Med Life*, 2015, 8(4): 444-448.
- [7] Cejka C, Holan V, Trosan P, et al. The favorable effect of mesenchymal stem cell treatment on the antioxidant protective mechanism in the corneal epithelium and renewal of corneal optical properties changed after alkali burns. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5843809.
- [8] Faraj LA, Elalfy MS, Said DG, et al. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(9): 1287-1290.
- [9] Nirankari VS, Baer JC. Corneal argon laser photocoagulation for neovascularization in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 1986, 93(10): 1304-1309.
- [10] Kumar J, Gehra A, Sirohi N. Role of frequency doubled Nd: YAG laser in treatment of corneal neovascularisation. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(4): NC1-NC4.
- [11] Al-Torbak AA. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2012, 19(2): 185-189.
- [12] Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi MH, et al. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin). *Ocul Surf*, 2012, 10(2): 67-83.
- [13] Krizova D, Vokrojova M, Liehneova K, et al. Treatment of corneal neovascularization using anti-VEGF Bevacizumab. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 178132.
- [14] Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology*, 2008, 115(6): e33-e38.
- [15] Ferrari G, Dastjerdi MH, Okanobo A, et al. Topical ranibizumab as a treatment of corneal neovascularization. *Cornea*, 2013, 32(7): 992.
- [16] Wang Q, Yang J, Tang K, et al. Pharmacological characteristics and efficacy of a novel anti-angiogenic antibody FD006 in corneal neovascularization. *BMC Biotechnol*, 2014, 14: 17.
- [17] Akar EE, Öner V, Kütükçükdönmez C, et al. Comparison of sub-

- conjunctivally injected bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib for inhibition of corneal neovascularization in a rat model. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(2): 136-140.
- [18] Oliveira HB, Sakimoto T, Javier JAD, et al. VEGF TrapR1R2 suppresses experimental corneal angiogenesis. *Eur J Ophthalmol*, 2010, 20(1): 48.
- [19] Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(5): 415-429.
- [20] Nakamura H, Siddiqui SS, Shen X, et al. RNA interference targeting transforming growth factor-beta type II receptor suppresses ocular inflammation and fibrosis. *Mol Vis*, 2004, 10(6): 703-711.
- [21] Guzman-Aranguez A, Loma P, Pintor J. Small-interfering RNAs (siRNAs) as a promising tool for ocular therapy. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(4): 730-747.
- [22] Kim WJ, Mohan RR, Wilson SE. Effect of PDGF, IL-1alpha, and BMP2/4 on corneal fibroblast chemotaxis: expression of the platelet-derived growth factor system in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(7): 1364-1372.
- [23] Amparo F, Sadrai Z, Jin Y, et al. Safety and efficacy of the multitargeted receptor kinase inhibitor pazopanib in the treatment of corneal neovascularization pazopanib for treatment of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 537-544.
- [24] Ko BY, Kim Y, Baek S, et al. Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival and topical bevacizumab and sunitinib in a rabbit model. *Cornea*, 2013, 32(5): 689-695.
- [25] Kwon HS, Park J, Park YK, et al. A multivalent peptide as an activator of hypoxia inducible factor-1 α . *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(6): 1716-1719.
- [26] Chen P, Yin H, Wang Y, et al. Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by shRNA targeting HIF-1 α in a mouse model of closed eye contact lens wear. *Mol Vis*, 2012, 18: 864-873.
- [27] Zhang JY, Liu C, Zhou L, et al. A review of hydrogen as a new medical therapy. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116): 1026.
- [28] 游玉霞, 梁庆丰, 李玉洁, 等. 饱和氢气水对大鼠角膜新生血管抑制作用的实验研究. *眼科*, 2014, 23(5): 335-338.
- [29] Kubota M, Shimmura S, Kubota S, et al. Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 427-433.
- [30] Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery. *Sci Rep*, 2016, 6: 31190.
- [31] Matsui T, Nishino Y, Maeda S, et al. PEDF-derived peptide inhibits corneal angiogenesis by suppressing VEGF expression. *Microvasc Res*, 2012, 84(1): 105-108.
- [32] Chesnokova NB, Aisina RB, Mukhametova LI, et al. Fibrinolysis components and angiogenesis regulation by example of burn-induced corneal neovascularization in rabbits. *Vestn Oftalmol*, 2012, 128(4): 62-65.
- [33] Kim HK, Choi JA, Uehara H, et al. Presurgical corticosteroid treatment improves corneal transplant survival in mice. *Cornea*, 2013, 32(12): 1591.
- [34] Park JH, Joo CK, Chung SK. Comparative study of tacrolimus and bevacizumab on corneal neovascularization in rabbits. *Cornea*, 2015, 34(4): 449-455.
- [35] Yuan J, Zhai J, Huang X, et al. Ocular safety and pharmacokinetics study of FK506 suspension eye drops after corneal transplantation. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(2): 153-158.
- [36] Lee YK, Chung SK. The inhibitory effect of thalidomide analogue on corneal neovascularization in rabbits. *Cornea*, 2013, 32(8): 1142-1148.

(收稿日期: 2016-09-30)

· 消息 ·

《立体视觉检查图》一书出版

颜少明编著的第三代电子化智能化去镜化《立体视觉检查图》已由人民卫生出版社出版发行。该书第 1 版是海军总医院颜少明和中科院生物物理所郑竺英合作于 1985 年出版。2004 年第二代《数字化立体视觉检查图》问世, 2006 年出版英文版。2013 年颜少明及其团队从优化随机点矩阵视差像素核心结构的软件着手; 从优化载体手段的硬件着眼, 超常量增扩视差像素, 大幅度提高了视差信息刺激的正能量; 超常量量化伪装像素, 降低噪声 70% 以上; 从 10/16 多视点采集信息, 扩大深度视野范围; 应用现代电子数码 3D 光栅载体技术, 抛弃老化的 3D 载体技术; 研制成第三代《立体视觉检查图》, 它包括大视野立体盲检查图和低噪声立体视锐度检测图, 已获得国家发明专利。该书可用于各种斜弱视等多种眼病的诊断和疗效评估; 选拔飞行员、司机等特殊职业人员、学龄前儿童立体视觉检查。本书 5 万余字, 大 16 开, 精装, 定价: 2280.00 元, 各地新华书店、医药书店、当当网(www.dangdang.com.cn)、卓越亚马逊网(www.amazon.cn) 均有销售。如需购买, 可登录人卫智慧服务商城(<http://www.pmphall.com>), 或人民卫生出版社天猫旗舰店(<http://sxrwts.tmall.com>), 或联系人民卫生出版社销售部刘佳, 电话: 13910668535, 010 - 59787226。

(人民卫生出版社 蒋冉)