

青光眼滤过术后抗瘢痕形成药物的研究新进展

黄智华, 谭薇

基金项目: 贵州省自然科学基金资助项目 [No. 黔省专合字 (2012)131号]; 遵义市创新人才团队基金资助项目 [No. 遵市科合(2015)43号]

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医学院第三附属医院眼科 遵义市眼科临床医学中心

作者简介: 黄智华, 男, 2017级在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 谭薇, 女, 毕业于第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病。tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-06-04

Research progress on anti-scarring drugs after glaucoma filtration surgery

Zhi-Hua Huang, Wei Tan

Foundation items: Natural Science Foundation of Guizhou Province [Guizhou Province Special Consolidation (2012) No. 131]; Zunyi Innovative Talents Team Foundation [Zun Shi Ke He (2015) No. 43]

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received: 2018-01-10 Accepted: 2018-06-04

Abstract

• Glaucoma filtration surgery is currently the preferred method for patients in whom anti-glaucoma medication and laser treatment can not control intraocular pressure, and its postoperative filtering bleb scar formation is the leading cause of surgical failure. At present, there are some progresses in the basic and clinical studies of postoperative anti-glaucoma scar. However, it is still a problem to seek for an effective, safe and stable treatment of scarring after glaucoma filtration surgery. Those articles published in the past three years on the glaucoma filtration after anti-scarring related drugs are reviewed.

• **KEYWORDS:** glaucoma; filtration surgery; anti-scarring drugs

Citation: Huang ZH, Tan W. Research progress on anti-scarring drugs after glaucoma filtration surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(7):1228-1232

摘要

青光眼滤过术是目前抗青光眼药物及激光治疗无法控制眼压时的首选手术方式,其术后滤过泡瘢痕形成是导致手术失败的重要原因。目前在抗青光眼术后瘢痕的基础及临床研究上有一定的进展,但寻求一种高效、安全、稳定的药物治疗青光眼滤过术后瘢痕形成仍是一个需要继续努力解决的问题。本文就近3a所发表的关于青光眼滤过术后抗瘢痕形成的相关药物研究作一综述。

关键词: 青光眼; 滤过手术; 抗瘢痕药物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.14

引用: 黄智华, 谭薇. 青光眼滤过术后抗瘢痕形成药物的研究新进展. 国际眼科杂志 2018;18(7):1228-1232

0 引言

青光眼是一组特征性视神经损害和视野缺损的眼病,也有学者称其为伴有特征性的视神经的结构性损害和视野缺损的视神经病变,病理性眼压升高是其主要危险因素之一^[1]。青光眼滤过术是目前最常用的一种抗青光眼手术,用于降低不受控制的青光眼患者的高眼压^[2]。因此,与大多数外科手术不一样,青光眼滤过术的目标是希望手术滤过区的切口不完全愈合,从而建立一条引流房水的通道,达到降低眼压的目的^[3]。为了追求这一目的,国内外学者积极致力于研究一种高效、安全、稳定的青光眼滤过术后抗瘢痕形成的药物。本文就国内外学者在最近3a所发表的青光眼滤过术后抗瘢痕形成的相关药物研究作一综述。

1 与细胞因子相关的药物进展

1.1 转化生长因子 β 转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 家族由大量结构相关的多肽生长因子组成,每个生长因子都能够调节一系列细胞过程,包括细胞增殖、谱系决定、分化、活力、粘附和死亡^[4]。TGF- β 家族是导致青光眼滤过术后瘢痕形成的主要刺激因子。目前,我们在人类细胞中发现的 TGF- β 具有三种亚型,即 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3,其中 TGF- β 2 被发现在青光眼滤过术后眼部瘢痕形成中起主要作用^[5]。Maeda 等学者研究发现, TGF- β 2 可通过抑制人 Tenon 囊成纤维细胞 (human tenon's fibroblasts, HTFs) 中的 Nrf2 蛋白和 miR-29b mRNA 的表达,促进细胞的增殖^[6]。而 Wang 等^[7] 学者研究发现 lncRNA-MEG3 过度表达可使 Nrf2 蛋白的表达上调,从而抑制这一细胞增殖过程。Eren 等^[8] 学者通过动物 (兔) 实验发现西罗莫司和舒尼替尼可减弱 TGF- β 的表达,抑制成纤维细胞的增生。

整联蛋白激酶 (integrin linked kinase, ILK) 是 TGF- β 信号传导途径的下游因子。对 ILK 的研究主要集中在癌细胞侵袭和转移中的作用。然而,关于 ILK 在 HTFs 中的

作用报道甚少。因此, Xing 等^[2]将 HTFs 用 TGF- β 2 诱导增殖, 然后在 mRNA 和蛋白质水平用 RNA 干扰抑制 ILK 表达, 发现 HTFs 增殖和迁移受到抑制, 且 G₁ 期细胞周期停滞, 细胞周期蛋白 D1 表达显著下调, α -平滑肌肌动蛋白表达下调, 说明 ILK 在 HTFs 中也具有促进细胞增殖作用。

1.2 白细胞介素-6 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是由多种细胞产生的多功能细胞因子^[9], 包括单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、内皮细胞、成纤维细胞和肝细胞。这种细胞因子可调节细胞增殖、活化和分化等^[10]。Liu 等^[11]学者通过 HTFs 实验发现, 拉坦前列素可通过 MAPK 和 NF- κ B 信号传导通路促进 IL-6 的释放, 从而促进成纤维细胞的增殖。那么, 在 HTFs 的纤维化过程中, IL-6 是否也有一定的作用。随后, Yu-Wai-Man 等^[12]在 Moorfields 眼科医院招募了 42 例青光眼患者行青光眼滤过术, 研究发现术后滤过术区纤维化者其 IL-6 基因表达上调, 说明 IL-6 在青光眼滤过术后瘢痕形成过程中具有一定的作用。

1.3 干扰素 干扰素 (interferon, IFN) 是各种细胞因病毒感染而引起而释放的蛋白质家族。目前, 我们根据干扰素的核苷酸序列、与特定受体的相互作用、染色体位置、结构和理化性质将其分为 3 型。I 型干扰素包括: α 、 β 、 ω 、 κ 、 ϵ 、 ζ 、 τ 、 δ 、 ν 。II 型干扰素的代表是干扰素- γ 。III 型干扰素包含 IFN- λ 1、IFN- λ 2 和 IFN- λ 3^[13]。孟如法等^[14]学者通过随机对照临床试验研究发现, 术中局部应用干扰素 α -2b 湿敷可延长滤过泡的存在时间, 抑制 HTFs 的增殖, 提高手术成功率。

1.4 结缔组织生长因子 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是富含半胱氨酸的肝素结合蛋白, 在组织的修复和早期发育过程中, 通过介导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 致成纤维细胞的基质收缩而促进细胞增殖^[15]。那么, 抑制 CTGF 是否会抑制细胞增殖, Lei 等^[16]学者在 HTFs 实验中将 CTGF 用慢病毒传递小发卡 RNA (small-hairpin RNA) 靶向沉默, 发现 P38、NF- κ B、MMP-2、I 型胶原及细胞周期蛋白 D1 的表达也同样下调, 细胞的增殖受到抑制, 说明抑制 HTFs 中 CTGF 是可以抑制细胞增殖的。

1.5 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 属于血小板衍生生长因子超基因家族, 其家族成员包括 VEGF-A (也被称为 VEGF)、胎盘生长因子 (PlGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D^[17]。VEGF 是一种血管生成因子, 主要由间质、基质和上皮来源分泌, 作用于内皮细胞^[18], 它可促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移增殖和血管形成等作用。近 3a 国内外学者研究的抗 VEGF 药物大致包括: 曲妥珠单抗 (trastuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、英夫利昔单抗 (infliximab)。Turgut 等^[19]学者建立兔青光眼滤过术动物模型, 使用曲妥珠单抗结膜下注射, 发现其可以抑制 TGF- β 、成纤维细胞生长因子- β (fibroblast growth factor- β , FGF- β) 和血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 的表达, 从而抑制细胞增殖, 达到抗瘢痕化的作用。同样, Cheng 等^[20]研究发现贝伐单抗也可降低鼠眼 Tenon 囊成纤维细胞中

TGF- β 1、TGF- β 2 和 VEGF 的表达, 从而抑制其增殖, 其中浓度为 2.5mg/mL 时抑制作用最为明显。也有学者在兔眼的青光眼滤过术毕及术后 3、7d 于滤过泡旁结膜下多次注射贝伐单抗, 发现其可较长时间维持滤过泡存在, 减少滤过道微血管数目, 从而抑制滤过道瘢痕化, 提高手术成功率^[21-22]。说明在动物实验中局部抗 VEGF 治疗是可以有效抑制 HTFs 增殖的, 那么在人体中是否也有类似的作用。林宁宁^[23]通过随机对照临床试验, 在患者行青光眼滤过术前于玻璃体腔注射贝伐单抗, 其术后患者眼压较低, 并能形成较好的滤过泡, 从而抑制成纤维细胞的增殖, 提高手术成功率。这更加说明局部抗 VEGF 治疗在青光眼滤过术后抗瘢痕化中的良好作用。但是, Nikita 等^[24]通过建立兔眼青光眼滤过术动物模型, 使用英夫利昔单抗和 MMC 进行对照实验, 发现 0.2mg/mL 的英夫利昔单抗中 1.0~5.0mg 的剂量可使结膜下肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 浓度增高, 从而促进成纤维细胞的增殖。这说明小剂量的抗 VEGF 治疗可能反而会刺激成纤维细胞增殖, 但是具体的刺激或抑制成纤维细胞增殖的抗 VEGF 的量还有待进一步研究。

2 与炎症因子相关的药物进展

单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 也被称为趋化因子 (C-C 基序) 配体 2 (Chemokine C-C motif ligand 2, CCL2), 是在炎症过程中起主要作用的趋化因子家族成员, 首次被在 PDGF 刺激的成纤维细胞中表达所发现^[25]。目前的研究发现, MCP-1 不仅能诱导造血干细胞的迁移和增殖, 还能促进成纤维细胞的增殖^[26]。因此, Chong 等^[27]学者通过建立小鼠青光眼滤过术动物模型, 将 MCP-1 受体抑制剂 (MCP-Ri) 与丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 进行对照实验, 发现 MCP-Ri 具有抗纤维化作用, 且能更长时间延长滤过泡的存在, 对成纤维细胞的毒性也较低。

3 与蛋白质相关的药物进展

3.1 I 型胶原 I 型胶原 (type I collagen) 是脊椎动物中最丰富的细胞外基质蛋白, 存在于大多数器官, 其胶原的过度沉积参与大多数疾病的发病过程, 如组织纤维化、骨质疏松症、成骨不全症、癌症、动脉粥样硬化以及手术失败如青光眼滤过术^[28-29]。丙戊酸 (valproic acid, VPA) 属于组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂的短链脂肪酸类。Seet 等^[29]学者通过建立小鼠青光眼滤过术模型, 发现 VPA 可有效抑制 I 型胶原表达的稳态和纤维化活化的能力, 抑制细胞增殖, 从而提高青光眼滤过术成功率。

3.2 α -平滑肌肌动蛋白 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α -SMA) 是一种结构蛋白^[30], 其表达的增加是成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变特征^[31], 可导致青光眼滤过术后瘢痕形成和滤过道阻塞^[32]。我们也许可以通过抑制 α -SMA 的表达, 从而抑制成纤维细胞的增殖, 提高青光眼滤过术成功率。Cai 等^[33]通过体外培养 HTFs, 研究发现川芎嗪 (tetramethylpyrazine, TMP) 可抑制 α -SMA 的表达, 减少 HTFs 的增殖、迁移。Na 等^[34]通过原代培养 HTFs, 将吡非尼酮 (pirfenidone) 与 MMC 对照研究, 发现两者均能抑制细胞迁移并降低 α -SMA 蛋白的表达水平, 从而抑制细胞增殖, 但吡非尼酮具有更少的毒性。

Futakuchi 等^[35]研究发现,Rho 激酶抑制剂 Ripasudil 可抑制由 TGF- β_2 诱导的 HTFs 中 α -SMA 表达,抑制细胞增殖。Shi 等^[36]通过动物实验(兔)研究发现,结膜下注射氯沙坦(losartan)可降低兔眼青光眼滤过术后眼压,延长滤过泡的存在时间,其 α -SMA 的表达也有所下降,从而起到抗瘢痕化作用。

4 与肽类物质相关的药物进展

血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 由血管紧张素原从肝脏产生,通过肾素转化为 Ang I,然后通过血管紧张素转换酶将 Ang I 转化为 Ang II。它可通过增加 Ang II 1 型受体而增加细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白的合成,引起肝、肾、心肌、皮肤和许多其他组织中的纤维化病灶^[37]。Shi 等^[37]学者通过建立兔眼青光眼滤过术后动物模型,发现兔眼 Tenon 囊成纤维细胞中 Ang II 及其 I 型和 II 型受体 (AT1R, AT2R) 呈高表达,同时培养 HTFs,发现 Ang II 可显著促进细胞增殖和迁移,也诱导 α -SMA 和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的表达,说明 Ang II 在兔眼的 Tenon 囊成纤维细胞增殖中可能发挥一定的作用。我们也许可以从这一方面考虑,研究针对 Ang II 的药物,从而抑制青光眼滤过术后瘢痕形成。

5 与细胞外基质相关的药物进展

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是由一组复杂的大分子组成的,由细胞产生并通过与特定细胞表面基质受体的相互作用组织成网状^[38]。ECM 不仅提供了结构和机械支持,而且还涉及组织重塑期间的重要生物学功能,是调节细胞内稳态和伤口愈合的关键成分^[39]。溴莫尼定 (brimonidine) 是一种高度选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,已广泛用于抗青光点滴眼液。Hong 等^[40]将原代培养的 HTFs 用 TGF- β_1 诱导增殖,然后在实验组中加入溴莫尼定,结果发现溴莫尼定可明显减弱 ECM 的产生,从而达到抗瘢痕化的作用。Futakuchi 等^[41]研究发现,SAHA 可部分抑制 HTFs 中 ECM 的产生,从而抑制成纤维细胞的增殖。

6 与氯离子通道相关的药物进展

氯离子是生物体内含量最丰富的阴离子,通过跨膜转运和离子通道参与机体多种生物功能,包括细胞的增殖、分化、凋亡、迁移等一系列生物学活动^[42]。孙丽霞^[42]通过研究发现,CLC-2 氯离子通道可通过 PI3K/Akt 信号通路调控 HTFs 的增殖、转化及迁移,而氯离子通道阻滞剂 5-硝基-2-(3-苯丙氨基)苯甲酸 [5-Nitro-2-(3-phenylpropylamino) benzoic acid, NPPB] 可通过此通路抑制成纤维细胞的增殖,达到抗瘢痕化的作用。

7 与药物缓释系统相关的药物进展

从药代动力学及副作用方面考虑,有学者希望通过研究一种药物缓释系统,达到靶向缓慢释放药物,更有效地抑制成纤维细胞的增殖。Paula 等^[43]首次通过建立兔眼青光眼滤过术后动物模型,在术后将贝伐单抗加载的聚氨酯植入物 (BPUI) 植入手术部位的结膜下,发现其贝伐单抗的释放量减少,但仍具有抗 VEGF 的作用,且在兔眼的研究观察中没有发现明显的不良反应。说明该缓释系统有一定的效果,为了进一步研究类似的缓释系统,魏红领等^[44]在兔眼的青光眼滤过术中植入雷帕霉素 (rapamycin, RAPA) - 壳聚糖 (chitosan, CS) - 海藻酸钙 (calcium alginate, CA) 缓释微球,通过长达 49d 的研究,发

现 RAPA-CS-CA 缓释微球可缓慢平稳释放药力,其能维持较长时间的滤过泡存在及低眼压,能安全有效地抑制兔眼青光眼滤过术区成纤维细胞和新生胶原纤维的增殖。同样的,胡辅华等^[45]通过建立兔青光眼滤过术模型,发现在术中植入丝裂霉素 C-壳聚糖 (MMC-CS) 缓释微球的兔眼,其也可维持较长时间的低眼压,且滤过泡的存在时间也较长,上皮的完整性也较好。说明药物缓释系统可缓慢平稳地释放药物,在青光眼滤过术后起到抗瘢痕化的作用,且其副作用更低。

8 与中药制剂相关的药物进展

随着对青光眼滤过术抗瘢痕治疗及中药的认识加深,国内学者开始把青光眼滤过术抗瘢痕形成的药物治疗转向中药,比如青光安、加味桑白皮汤、槲皮素、紫杉醇。

8.1 青光安 青光安由黄芪、生地黄、地龙、红花、赤芍、茯苓、白术、车前子 8 种中药组成^[46],主要用于治疗青光眼、视网膜脱离等内眼手术后及慢性视神经、视网膜疾病^[47]。通过研究发现,青光安可降低兔眼青光眼滤过术后眼压,使眼压维持在较低水平,使成纤维细胞中 MMP-7 高表达,抑制弹性纤维、组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、TGF- β_1 、Smad3 mRNA 及蛋白的表达而降低成纤维细胞的增殖,达到抗瘢痕化的作用^[48-50]。

8.2 加味桑白皮汤 加味桑白皮汤主要由桑白皮、地骨皮、黄芩、麦冬、桔梗、枳壳、菊花、旋复花等按照一定比例配比后煎制而成,邱礼新^[51]通过随机对照临床试验发现,给予青光眼滤过术的患者手术前后口服加味桑白皮汤中药,其术后滤过区滤过泡功能高于未服用该中药制剂者,说明口服加味桑白皮汤干预可抑制青光眼滤过术区的瘢痕形成,提高手术成功率。

8.3 槲皮素 槲皮素具有抗氧化作用,可抑制前列腺素类炎症物质的释放,抑制细胞增殖^[52],那么,槲皮素对 HTFs 是否也有类似的作用。曹恒等^[53]体外培养 HTFs,在实验组中加入槲皮素进行培养后检测细胞增殖情况,发现实验组中成纤维细胞数量明显减少,说明槲皮素可抑制 HTFs 增殖。

8.4 紫杉醇 紫杉醇是目前已发现的最优秀的抗癌药物,在临床上已被广泛应用。Chen 等^[54]在体外实验中研究了不同浓度的紫杉醇对 HTFs 细胞增殖、细胞活性、细胞周期相分布的影响,发现紫杉醇可明显抑制细胞活力,诱导 HTFs 的 S 期和 G₂/M 期的延长,并下调 TGF- β_1 和 CTGF 的表达。同时,紫杉醇治疗后纤维连接蛋白额外结构域 A (EDA) 的水平降低,胶原的产生和胶原蛋白的收缩也明显减弱,说明紫杉醇可抑制 HTFs 的增殖。

9 小结

随着近年来细胞生物学、分子生物学等研究领域的进展,以及国内外学者对青光眼滤过术后抗瘢痕治疗的迫切需求和进一步认识,仅从最近 3a 所发表的文章看,我们对青光眼滤过术后抗瘢痕形成的研究取得了很大的进步,其中,研究较多的是针对抑制 TGF- β 、 α -SMA 和 VEGF 的药物,比较新颖的是针对氯离子通道、药物缓释系统及中药制剂的研究。既往我们一直认为抗 VEGF 治疗可以抑制细胞增殖,但是最近的研究发现小剂量的抗 VEGF 治疗反而促进细胞增殖,那么,对于其确切的临界值还有待我们

进行进一步的研究。目前,虽然大多数的研究仍停留在细胞或动物实验上,进入临床治疗是否合适还面临许多亟待解决的问题,但这些前期研究为青光眼滤过术后抗瘢痕形成治疗提供了新的方向。

参考文献

- 1 刘家琦,李凤鸣. 实用眼科学. 北京:人民卫生出版社 2010;341
- 2 Xing Y, Cui L, Kang Q. Silencing of ILK attenuates the abnormal proliferation and migration of human Tenon's capsule fibroblasts induced by TGF- β 2. *Int J Mol Med* 2016;38(2):407-416
- 3 郑恬. 白藜芦醇对人 Tenon's 囊成纤维细胞增殖的影响及机制研究. 华中科技大学 2013
- 4 Massague J. TGF- β signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67:753-791
- 5 Maeda M, Kojima S, Sugiyama T, et al. Effects of Gelatin Hydrogel Containing Anti-Transforming Growth Factor- β Antibody in a Canine Filtration Surgery Model. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):985
- 6 Ran W, Zhu D, Feng Q. TGF- β 2 stimulates Tenon's capsule fibroblast proliferation in patients with glaucoma via suppression of miR-29b expression regulated by Nrf2. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(5):4799-4806
- 7 Wang Y, Wang J, Wei LJ, et al. Biological function and mechanism of lncRNA-MEG3 in Tenon's capsule fibroblasts proliferation: By MEG3-Nrf2 protein interaction. *Biomed Pharmacother* 2017; 87:548-554
- 8 Eren K, Turgut B, Akin MM, et al. The Suppression of Wound Healing Response with Sunitinib and Sunitinib Following Experimental Trabeculectomy in a Rabbit Model. *Curr Eye Res* 2016;41(3):367-376
- 9 Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br J Cancer* 2014; 110(2):469-478
- 10 O'Reilly S, Ciechomska M, Cant R, et al. Interleukin-6 (IL-6) trans signaling drives a STAT3-dependent pathway that leads to hyperactive transforming growth factor- β (TGF- β) signaling promoting SMAD3 activation and fibrosis via Gremlin protein. *J Biol Chem* 2014;289(14):9952-9960
- 11 Liu Y, Liu Y, Xu D, et al. Latanoprost-induced Cytokine and Chemokine Release From Human Tenon's Capsule Fibroblasts: Role of MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *J Glaucoma* 2015;24(9):635-641
- 12 Yu-Wai-Man C, Tagalakis AD, Meng J, et al. Genotype-Phenotype Associations of IL6 and PRG4 With Conjunctival Fibrosis After Glaucoma Surgery. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1147-1155
- 13 Bandurska K, Krol I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014;68:428-440
- 14 孟如法,赵炳坤,李春达. 干扰素 α -2b抗青光眼滤过术后瘢痕形成的临床观察. 中国药师 2015;18(4):595-597
- 15 Daniels JT, Schultz GS, Blalock TD, et al. Mediation of transforming growth factor- β (1)-stimulated matrix contraction by fibroblasts: a role for connective tissue growth factor in contractile scarring. *Am J Pathol* 2003;163(5):2043-2052
- 16 Lei D, Dong C, Wu WK, et al. Lentiviral Delivery of Small Hairpin RNA Targeting Connective Tissue Growth Factor Blocks Profibrotic Signaling in Tenon's Capsule Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13):5171-5180
- 17 Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 2013;153(1):13-19

- 18 Thijs AM, van Herpen CM, Sweep FC, et al. Role of endogenous vascular endothelial growth factor in endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension* 2013;61(5):1060-1065
- 19 Turgut B, Eren K, Akin MM, et al. Impact of trastuzumab on wound healing in experimental glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(1):67-76
- 20 Cheng G, Xiang H, Yang G, et al. Direct Effects of Bevacizumab on Rat Conjunctival Fibroblast. *Cell Biochem Biophys* 2015;73(1):45-50
- 21 梁沛. 贝伐单抗在青光眼滤过术后抗瘢痕化的实验研究. 天津医科大学 2016
- 22 梁沛,杨瑾,林锦镛,等. 贝伐单抗结膜下注射对青光眼滤过术后滤过泡瘢痕化的抑制作用. 中华实验眼科杂志 2016;34(7):591-596
- 23 林宁宁. Avastin防治青光眼滤过术后瘢痕化的效果分析. 中国现代药物应用 2015;9(21):183-185
- 24 Nikita E, Moulin A, Vergados I, et al. A Pilot Study on Ocular Safety and Efficacy of Infliximab as an Antifibrotic Agent After Experimental Glaucoma Filtration Surgery. *Ophthalmol Ther* 2017;6(2):323-334
- 25 Lennard Richard ML, Nowling TK, Brandon D, et al. Fli-1 controls transcription from the MCP-1 gene promoter, which may provide a novel mechanism for chemokine and cytokine activation. *Mol Immunol* 2015;63(2):566-573
- 26 Liao WT, Yu HS, Arbiser JL, et al. Enhanced MCP-1 release by keloid CD14+ cells augments fibroblast proliferation: role of MCP-1 and Akt pathway in keloids. *Exp Dermatol* 2010;19(8):e142-150
- 27 Chong RS, Lee YS, Chu SWL, et al. Inhibition of Monocyte Chemoattractant Protein 1 Prevents Conjunctival Fibrosis in an Experimental Model of Glaucoma Filtration Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(9):3432-3439
- 28 Juin A, Billottet C, Moreau V, et al. Physiological type I collagen organization induces the formation of a novel class of linear invadosomes. *Mol Biol Cell* 2012;23(2):297-309
- 29 Seet LF, Toh LZ, Finger SN, et al. Valproic acid suppresses collagen by selective regulation of Smads in conjunctival fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2016;94(3):321-334
- 30 Hong IH, Park SJ, Goo MJ, et al. JNK1 and JNK2 regulate alpha-SMA in hepatic stellate cells during CCl4-induced fibrosis in the rat liver. *Pathol Int* 2013;63(10):483-491
- 31 Sun L, Dong Y, Zhao J, et al. The CLC-2 Chloride Channel Modulates ECM Synthesis, Differentiation, and Migration of Human Conjunctival Fibroblasts via the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):910
- 32 Luo YH, Ouyang PB, Tian J, et al. Rosiglitazone inhibits TGF- β 1 induced activation of human Tenon fibroblasts via p38 signal pathway. *PLoS One* 2014;9(8):e105796
- 33 Cai X, Yang Y, Chen P, et al. Tetramethylpyrazine Attenuates Transdifferentiation of TGF- β 2-Treated Human Tenon's Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(11):4740-4748
- 34 Na JH, Sung KR, Shin JA, et al. Antifibrotic effects of pirfenidone on Tenon's fibroblasts in glaucomatous eyes: comparison with mitomycin C and 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(9):1537-1545
- 35 Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, et al. The effects of ripasudil (K-115), a Rho kinase inhibitor, on activation of human conjunctival fibroblasts. *Exp Eye Res* 2016;149:107-115
- 36 Shi H, Wang H, Fu S, et al. Losartan Attenuates Scar Formation in Filtering Bleb After Trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1478-1486

- 37 Shi H, Zhang Y, Fu S, *et al.* Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating fibrogenesis of human tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):855-864
- 38 Jessen JR. Recent advances in the study of zebrafish extracellular matrix proteins. *Dev Biol* 2015; 401(1):110-121
- 39 Estany S, Vicens-Zygmunt V, Llatjos R, *et al.* Lung fibrotic tenascin-C upregulation is associated with other extracellular matrix proteins and induced by TGFbeta1. *BMC Pulm Med* 2014;14:120
- 40 Hong S, Han SH, Kim CY, *et al.* Brimonidine reduces TGF-beta-induced extracellular matrix synthesis in human Tenon's fibroblasts. *BMC Ophthalmol* 2015;15:54
- 41 Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, *et al.* Molecular Mechanisms Underlying the Filtration Bleb-Maintaining Effects of Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2421-2429
- 42 孙丽霞. CLC-2 氯离子通道在 TGF-beta1 诱导的 HconF 细胞纤维化中的作用研究. 吉林大学 2016
- 43 Paula JS, Ribeiro VR, Chahud F, *et al.* Bevacizumab-loaded polyurethane subconjunctival implants: effects on experimental glaucoma filtration surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(6):566-573
- 44 魏红领,刘韶瑞,陆宁. 雷帕霉素-壳聚糖-海藻酸钙缓释微球抑制青光眼滤过术区瘢痕增殖的实验研究. *眼科新进展* 2016;36(2):110-115
- 45 胡辅华,刘丽林,季建. 丝裂霉素 C-壳聚糖缓释微球抑制青光眼滤过术区瘢痕增殖的实验研究. *重庆医学* 2016;45(7):883-887
- 46 王敏,沈冰冰,罗娟,等. 复方青光安研究进展. *亚太传统医药* 2015;11(8):48-50
- 47 王敏,沈冰冰,罗娟,等. 复方青光安 HPLC 指纹图谱研究及其主成分含量测定. *中药材* 2015;38(10):2180-2183
- 48 李苑碧,黄学思,彭俊,等. 青光安有效组分对抗青光眼术后滤过道瘢痕组织中弹性纤维的影响. 中国中西医结合学会眼科专业委员会学术年会暨海峡两岸眼科学术交流会 2015
- 49 李苑碧,彭清华,黄学思,等. 青光安对抗青光眼术后滤过道瘢痕组织中弹性纤维、MMP-7、TIMP-1 的实验研究. *国际眼科杂志* 2015;15(1):20-25
- 50 谭涵宇,彭清华,李文娟,等. 青光安有效成份对兔眼滤过术后滤过道瘢痕组织 TGF-beta1 和 Smad3 表达的影响. 中国中西医结合学会眼科专业委员会学术年会暨海峡两岸眼科学术交流会 2015
- 51 邱礼新. 加味桑白皮汤抗青光眼滤过术后滤过道瘢痕形成的临床研究. *中华中医药学刊* 2015;33(12):2964-2967
- 52 孙涓,余世春. 槲皮素的研究进展. *现代中药研究与实践* 2011;25(3):85-88
- 53 曹恒,何秀堂,向雅倩. 槲皮素对体外培养人青光眼术后瘢痕成纤维细胞增殖的影响. *山西医药杂志* 2016;45(1):27-29
- 54 Chen N, Guo D, Guo Y, *et al.* Paclitaxel inhibits cell proliferation and collagen lattice contraction via TGF-beta signaling pathway in human tenon's fibroblasts *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 2016;777:33-40