

# 转化生长因子 $\beta$ 在眼部纤维增生性疾病中的研究新进展

包悦琪<sup>1,2</sup>, 宋 愈<sup>2</sup>

引用:包悦琪,宋愈. 转化生长因子  $\beta$  在眼部纤维增生性疾病中的研究新进展. 国际眼科杂志 2020;20(1):52-56

作者单位:<sup>1</sup>(226001)中国江苏省南通市,南通大学;<sup>2</sup>(226001)中国江苏省南通市,南通大学第二附属医院眼科

作者简介:包悦琪,在读硕士研究生,研究方向:眼底新生血管性疾病。

通讯作者:宋愈,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、眼底疾病. [songyu5538185@sina.com](mailto:songyu5538185@sina.com)

收稿日期:2019-04-17 修回日期:2019-11-27

## 摘要

纤维化可破坏正常眼组织的透明结构,造成不可逆性视力丧失。眼部纤维增生性疾病的共同特征是细胞通过上皮间质转化为肌成纤维细胞。转化生长因子  $\beta$  (TGF $\beta$ )是纤维化过程中重要的细胞因子,通过调节纤维母细胞的表型使肌成纤维细胞转分化和细胞外基质(ECM)堆积。该因子在很多眼部纤维增生性疾病中发挥作用,本文就TGF $\beta$ 与眼部纤维增生性疾病的研究新进展作一综述,以供眼科医生在临床工作中参考。

**关键词:**纤维化;转化生长因子  $\beta$ ;眼部纤维增生性疾病;肌成纤维细胞;细胞外基质

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.12

## New progress on transforming growth factor $\beta$ in ocular fibroproliferative diseases

Yue-Qi Bao<sup>1,2</sup>, Yu Song<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Yu Song. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. [songyu5538185@sina.com](mailto:songyu5538185@sina.com)

Received:2019-04-17 Accepted:2019-11-27

## Abstract

• Fibrotic disease can disrupt the normally transparent ocular tissues resulting in irreversible loss of vision. A common feature in fibrotic eye disease is the transdifferentiation of cells into myofibroblasts that can occur through a process known as epithelial - mesenchymal transition. Transforming growth factor  $\beta$  has a central role in fibrogenesis by modulating the fibroblast function, inducing myofibroblast transdifferentiation and promoting extracellular matrix accumulation. It has been implicated in numerous fibrotic eye diseases. This article aims to introduce the new

progression on TGF $\beta$  and fibrotic ocular diseases and its clinical significance for providing the reference in clinical practices.

• **KEYWORDS:** fibrosis; transforming growth factor  $\beta$ ; fibrotic ocular diseases; myofibroblast; extracellular matrix

**Citation:** Bao YQ, Song Y. New progress on transforming growth factor  $\beta$  in ocular fibroproliferative diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):52-56

## 0 引言

纤维化对人体内多个脏器产生影响。在病理情况下,正常的组织修复反应逃脱了稳态调节机制,并演变成一种不受控制的纤维化过程。这种病理过程的主要特征是大量纤维化组织的进行性蓄积,从而破坏了正常的组织结构并最终导致器官衰竭<sup>[1]</sup>。全身多个脏器可发生纤维化,包括肺、肾、肝、心、眼等<sup>[2-6]</sup>。很多机制均可引起组织的纤维化,这其中包含细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过量积累和肌成纤维细胞的出现<sup>[7]</sup>。组织损伤后,为了响应细胞内微环境的改变,肌成纤维细胞产生许多纤维化和炎症介质及ECM蛋白[如胶原蛋白(collagen, COL)、层粘连蛋白、纤连蛋白(fibronectin, FN)、肌腱蛋白]。这些细胞不仅能直接分泌ECM,还能通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)间接重塑ECM。除此之外,ECM自身也能影响细胞粘附、迁移和增殖<sup>[8-10]</sup>。

## 1 TGF $\beta$ 与纤维化

转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )是生长因子超家族的原型,参加生长发育、免疫炎症反应、组织修复和癌症等生理和病理过程<sup>[11-12]</sup>。在哺乳动物中已发现3种TGF $\beta$ 亚型(TGF $\beta_1$ 、TGF $\beta_2$ 、TGF $\beta_3$ ),其在氨基酸水平上有70%~82%的同源性<sup>[13]</sup>。TGF $\beta$ 诱导细胞的促纤维化活性,其存在于各种纤维化疾病的发生发展过程中<sup>[10]</sup>。

细胞外TGF $\beta$ 以无活性的同型二聚体形式存在,某些蛋白酶能解开此二聚体,释放出活化的TGF $\beta$ 。活化的TGF $\beta$ 与细胞膜上的TGF $\beta$ 受体II(TGF $\beta$  receptor II, T $\beta$ R II)相结合<sup>[13]</sup>。TGF $\beta$ 与T $\beta$ R II结合后的胞内转导途径十分复杂,涉及Smad介导的经典信号通路和非Smad介导的非经典信号通路。在经典信号通路中,与配体结合的T $\beta$ R II募集并磷酸化TGF $\beta$ 受体I(TGF $\beta$  receptor I, T $\beta$ R I)。活化的T $\beta$ R I将Smad2和Smad3磷酸化,磷酸化的Smad2/Smad3与Smad4结合形成Smad复合体并进入细胞核诱导基因转录<sup>[10]</sup>。非经典TGF $\beta$ 信号通路是一些不依赖于Smads的途径,包括p38丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular-signal regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun terminal kinase, JNK)、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、Rho 家族三磷酸鸟苷酶<sup>[14]</sup>。

TGF $\beta$  作为 ECM 积累的主要调节因子从而成为纤维化的关键驱动因素<sup>[15]</sup>。TGF $\beta$  能上调 FN 和 COL 这两种主要 ECM 蛋白的表达和合成,还能上调层粘连蛋白、骨桥蛋白、肌腱蛋白、弹性蛋白、核心蛋白聚糖等其它 ECM 蛋白<sup>[16-17]</sup>。TGF $\beta$  在成纤维细胞表型的确定及功能中起关键作用,其能够刺激诱导成纤维细胞活化并引导它们分化为肌成纤维细胞<sup>[10]</sup>。TGF $\beta$  还通过激活 Rho A/ROCK 通路将间充质干细胞分化为肌成纤维细胞<sup>[17]</sup>。在纤维化疾病中,细胞通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程转分化为肌成纤维细胞,而 TGF $\beta$  信号通路在 EMT 过程中起着十分重要的作用<sup>[18]</sup>。

## 2 TGF $\beta$ 与眼部纤维增生性疾病

### 2.1 TGF $\beta$ 与角膜瘢痕

角膜各层结构损伤可引发一系列伤口愈合反应,引起角膜瘢痕从而导致视力丧失。角膜瘢痕是一种重要的眼部疾病,已成为第三大全球致盲病因。由于解剖学位置的特殊性,角膜易受到机械和化学损伤。角膜是透明的无血管组织,由 3 种不同的细胞层组成,即表面的角膜上皮层,中央的角膜基质层,最内层的角膜内皮层<sup>[19]</sup>。ECM 结构中的 I、III、V 型 COL 和蛋白多糖对于维持角膜的透明度是必不可少的<sup>[7]</sup>。

正常静息状态下,基质中的角膜细胞转分化为肌成纤维细胞,并向损伤部位增殖和迁移以完全修补伤口,过量 ECM 蛋白(如 FN、COL)的沉积和相互交错致使正常角膜 ECM 组织结构破坏<sup>[7]</sup>。已发现 TGF $\beta$  在高代谢活性角膜肌成纤维细胞的产生中起关键作用<sup>[20]</sup>。肌成纤维细胞本身能够分泌 TGF $\beta$ ,可通过自分泌机制维持自身活力<sup>[8]</sup>。TGF $\beta$  使肌成纤维细胞持续存在,即持续分泌和堆积异常 ECM,从而导致角膜混浊。即使肌成纤维细胞从损伤部位消失,该混浊状态仍将持续很长时间<sup>[21]</sup>。

针对角膜纤维化,近年来倾向于采用 TGF $\beta$  信号通路靶向治疗。Mohan 等<sup>[22]</sup>培养人角膜基质成纤维细胞并用 TGF $\beta$  处理后发现,转染核心蛋白多糖(一种内源性 TGF $\beta$  抑制剂)可抑制 TGF $\beta$  诱导的促纤维化基因(包括 FN 和 I、III、V 型 COL)水平上调。Chowdhury 等<sup>[23]</sup>通过建立大鼠角膜碱烧伤模型发现,载有吡非尼酮(TGF $\beta$  抑制剂)的纳米颗粒也能抑制 TGF $\beta$  诱导的 I 型 COL 上调,从而抑制角膜混浊。Sriram 等<sup>[24]</sup>用小干扰阳离子纳米颗粒(由 TGF $\beta_1$ 、T $\beta$ R II 和结缔组织生长因子组成)治疗离体角膜碱烧伤兔,结果显示该小干扰颗粒能够显著抑制角膜瘢痕形成。

### 2.2 TGF $\beta$ 与青光眼

青光眼是一种进行性视神经病变,已成为全球第二大不可逆的致盲眼病。其特征在于视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)丢失,从而导致视神经乳头(optic nerve head, ONH)的形态变化和相应视野缺损,并最终造成永久性视力丧失<sup>[25]</sup>。该病发病和进展的主要风险因素是眼压升高。房水由睫状体产生并主要通过小梁网(trabecular meshwork, TM)途径排出,房水生成过多和排出受阻尤其是排出管道结构中的 TM 组织进

行性纤维化均可使眼压升高<sup>[6]</sup>。

原发性开角型青光眼患者的房水和 ONH 中 TGF $\beta$  水平均升高<sup>[7]</sup>。TGF $\beta$  明显改变 TM 中 ECM 的变化,使得房水流出阻力增加,眼压升高<sup>[26]</sup>。TGF $\beta$  还可以诱导 TM 细胞进行肌成纤维细胞转分化,同时上调原代人 TM 细胞中的间充质标记物<sup>[27]</sup>。ONH 的筛板中含有 ECM 大分子,包括弹性蛋白和 I、III、V、VI 型 COL<sup>[25]</sup>。TGF $\beta$  可以诱导该区域发生纤维化,导致 RGC 轴突的机械性变形,损害轴浆运输和神经营养的供应<sup>[26]</sup>。

研究发现,TGF $\beta$  在过滤性青光眼手术后眼部瘢痕形成中起主要作用。小梁切除术是经典的青光眼滤过手术,术后主要并发症是由切口部位的结膜纤维化造成经巩膜管腔的瘢痕粘连,从而导致滤过泡引流不畅,眼压降低不足<sup>[28]</sup>。临床上通过局部注射抗肿瘤药(如丝裂霉素 C、5-氟尿嘧啶)可以起到术后抗结膜瘢痕的作用<sup>[29]</sup>。此外,有研究表明抗过敏药也能减少青光眼术后瘢痕。对小梁切除术后患者给予 0.5% 曲尼司特可以使滤过泡增大,且眼压降低<sup>[30]</sup>。Zhong 等<sup>[31]</sup>对新西兰兔行小梁切除术,术后使用 0.5% 吡非尼酮滴眼液可以提高滤过泡存活率,提示吡非尼酮滴眼液可能成为青光眼滤过手术后抗纤维瘢痕的新药。但上述几种药物的作用机制是否与 TGF $\beta$  有关仍有待于进一步研究。

### 2.3 TGF $\beta$ 与后发性白内障

白内障患者晶状体透明度丧失,是全球致盲的最主要原因。现有的主要治疗方法是外科手术。然而,尽管术后视力得以恢复,仍然有 35% 的患者在术后发生后囊膜混浊(posterior capsular opacification, PCO),需要行进一步手术<sup>[7]</sup>。PCO 是白内障术后后囊膜的纤维化反应,是晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)增殖、迁移和转分化的结果。LECs 通常位于晶状体前囊内侧,且在白内障术后仍保留在囊袋内并逐渐迁移至后囊<sup>[32]</sup>。

TGF $\beta_1$  和 TGF $\beta_2$  均可由 LECs 表达,活化的 TGF $\beta$  水平在白内障术后显著升高<sup>[7]</sup>。现已发现 TGF $\beta$  诱导 LECs 发生 EMT,并转分化为肌成纤维细胞,其在形态学和生物学上均与 PCO 的形成类似<sup>[33]</sup>。在人囊袋模型中,用 TGF $\beta$  处理 LECs 可诱导肌成纤维细胞转分化并产生异常的 ECM<sup>[7]</sup>。研究表明,敲除 Smad2 和 Smad3 能有效抑制 TGF $\beta_2$  介导的细胞增殖、迁移和 ECM 的产生,表明晶状体中 TGF $\beta$ /Smad 信号通路介导 EMT 的发生<sup>[34]</sup>。此外,ERK 通路也在 TGF $\beta_2$  诱导的 EMT 中被激活,抑制该通路后,完全阻止了 TGF $\beta_2$  诱导 FN 和 I、IV 型 COL 的表达并抑制肌成纤维细胞的表型<sup>[35]</sup>。

目前,预防 PCO 的药物较多,但其作用机制不尽相同。研究表明,5-氟尿嘧啶可减少兔 LECs 增殖并诱导细胞凋亡<sup>[36]</sup>。Chandler 等<sup>[37]</sup>发现,在经历 EMT 反应的犬 LECs 中环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX2)的表达增高,使用塞来昔布治疗后,COX2 表达降低,从而导致 LECs 的迁移和增殖减少,凋亡增加。另有研究发现,吡非尼酮可通过抑制人 LECs 细胞 TGF $\beta_2$  通路减少细胞增殖和迁移,从而起到抗纤维化的作用。吡非尼酮能够抑制 TGF $\beta_2$  通路中 Smads 的表达,并且阻止 Smads 在 LECs 的细胞核上积聚及易位<sup>[38]</sup>。近年来随着纳米科技的发展,纳米材料的使用可以有效预防 PCO,氧化锌纳米颗粒可以抑制

LECs增殖,此外纳米材料也可以作为5-氟尿嘧啶、阿霉素、染料木黄酮的药物载体使用从而抑制LECs的形成<sup>[32]</sup>。

**2.4 TGFβ与增生性玻璃体视网膜病变** 增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是手术修复孔源性视网膜脱离的严重并发症,其特征是在视网膜前表面形成纤维膜<sup>[39]</sup>。视网膜前膜(epiretinal membranes, ERM)收缩导致视网膜结构异常,使视网膜皱缩、折叠并最终导致牵拉性视网膜脱离<sup>[40]</sup>。PVR的纤维膜由视网膜色素上皮(RPE)细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、神经胶质细胞和巨噬细胞组成<sup>[41]</sup>。其中,成纤维细胞和肌成纤维细胞是ERM内的主要收缩细胞表型,在PVR的收缩期起关键作用<sup>[40]</sup>。

在PVR的发病机制中,RPE细胞和神经胶质细胞均十分重要。RPE细胞通过EMT为成纤维细胞样细胞,增殖并产生ECM成分,从而参与纤维化过程<sup>[41]</sup>。神经胶质细胞被激活后合成大量的神经胶质纤维酸性蛋白,形成神经胶质增生的网络,并调节ECM蛋白(层粘连蛋白、FN、肌腱蛋白)的产生<sup>[42]</sup>。PVR患者的玻璃体和ERM中TGFβ的表达均上调,且TGFβ<sub>2</sub>的表达水平与疾病严重程度呈正相关<sup>[7]</sup>。经典的TGFβ/Smad信号通路和非经典的TGFβ(p38 MAPK、ERK、PI3K/AKT)信号通路均在调节RPE细胞的EMT过程中起重要作用<sup>[7]</sup>。

虽然治疗PVR的方法很多,如抗炎、抗增殖、抗肿瘤、抗生长因子、抗氧化等,但均未被纳入临床常规治疗<sup>[43]</sup>。在动物模型中,5-氟尿嘧啶对PVR有积极的影响,但在临床试验中出现严重的副作用<sup>[39]</sup>。近年将抗血管生成药物用于治疗PVR,结果发现雷珠单抗可降低PVR患者玻璃体中血管生成因子的表达<sup>[44]</sup>。此外,研究表明类固醇可减少血-视网膜屏障的破坏,同时也对神经胶质细胞和RPE细胞的增殖产生影响<sup>[45]</sup>。Khanum等<sup>[46]</sup>建立兔眼底穿透性损伤模型,在玻璃体腔内注射0.5%吡非尼酮后能防止创伤后PVR的形成。此外,有学者基于遗传学和生物学标记物设计新的PVR治疗策略,但研究结果尚需进一步证实<sup>[39]</sup>。

**2.5 TGFβ与增殖性糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变是40岁以上人群视力丧失的主要原因之一。随着糖尿病的进展,可引起视网膜上小血管缺血缺氧,导致视网膜表面新生血管和纤维膜形成<sup>[7]</sup>。细胞增殖、ECM伸展和新生血管形成是增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)发生和进展的关键步骤<sup>[47]</sup>。这些新生血管往往渗透性强、脆性高,故容易损伤,其生长常伴随着ECM堆积,从而形成延伸到玻璃体内的纤维血管膜<sup>[48-49]</sup>。PDR终末阶段,新形成的纤维血管膜收缩,可导致玻璃体出血、视网膜脱离,甚至失明<sup>[48]</sup>。

PDR患者的视网膜纤维血管膜含有经内皮细胞转化而来的肌成纤维细胞,该细胞负责ECM的产生和积聚<sup>[49]</sup>。肌成纤维细胞可分泌MMP2和MMP9,其能促进内皮细胞迁移并释放与基质结合的生长因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),该因子在新生血管形成中作用突出<sup>[7]</sup>。TGFβ在PDR过程中起重要作用,PDR患者玻璃体液中TGFβ<sub>2</sub>水平较无糖尿病患者高<sup>[48]</sup>。PDR发生过程中,TGFβ与VEGF的产生密切

相关,敲除TGFβ的小鼠表现出PDR表型,分析是由于VEGF等促血管生成因子水平增加而产生高渗性新生血管引起的<sup>[50]</sup>。

全视网膜激光光凝术是PDR的主要治疗方法。该方法用激光烧灼除黄斑部以外的整个视网膜周围,这种治疗方法降低了50%的患者显著视力丧失的风险<sup>[51]</sup>。当PDR出现威胁视力的并发症时,如玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离、黄斑前膜,则需行玻璃体切除术<sup>[52]</sup>。近年来,玻璃体内注射抗VEGF药物已成为治疗PDR引起的黄斑水肿的一线治疗方案,这类药物能够抑制血管生成并诱导新生血管消退,治疗黄斑水肿<sup>[53]</sup>。此外,眼内使用皮质类固醇激素,如曲安奈德,可调节炎症反应,抑制前列腺素释放,抑制细胞增殖并稳定新生血管,偶尔也可用于治疗黄斑水肿<sup>[51]</sup>。

**2.6 TGFβ与湿性年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是发达国家55岁以上人群失明的主要原因,根据病理类型分为干性和湿性<sup>[54]</sup>。湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wARMD)的特征是脉络膜新生血管形成(choroidal neovascularization, CNV),这些新生血管突破Bruch膜长入视网膜下腔,发生渗漏、出血,并最终形成视网膜下纤维化及盘状瘢痕<sup>[55]</sup>。视网膜下纤维化伴随伤口愈合反应,其特征在于各种细胞的增殖和浸润,包括神经胶质细胞、RPE细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞,上述细胞与生长因子和炎症细胞因子相互作用,导致ECM大量重塑<sup>[7]</sup>。

新生血管的形成可募集更多炎症细胞和成纤维细胞,这可能是肌成纤维细胞的直接或间接来源。这些细胞产生ECM,并在基底层上增殖和迁移以遮盖和更新受损组织<sup>[56]</sup>。wARMD患者房水中TGFβ<sub>1</sub>的含量较白内障患者高,说明TGFβ在wARMD发生发展过程中发挥作用<sup>[57]</sup>。在ARPE-19细胞中,TGFβ<sub>2</sub>促进细胞进入胶原并诱导I型COL和FN的表达,而这两种蛋白对视网膜下纤维化中的细胞迁移起重要作用<sup>[58]</sup>。此外,TGFβ可诱发人胎儿RPE细胞中的EMT过程,并可作用于肌纤维母细胞以促进其纤维化<sup>[59]</sup>。

目前临床上以抗VEGF药物的使用作为wARMD的一线治疗方案。在动物CNV模型中,腺病毒相关载体8可有效地转导到视网膜下,并且持续控制血管生成,这一过程通过介导可溶性fms样酪氨酸激酶1来实现<sup>[60]</sup>。E10030(ophthotech)是一种抗血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)的聚乙二醇化适体。在一项临床I/II期试验中,相比单用雷珠单抗,与E10030联合使用可提高wARMD患者62%的视力,且无副作用<sup>[61]</sup>。另有研究发现,1-磷酸神经鞘氨醇可调节wARMD相关的新生血管形成,对细胞迁移、增殖产生影响,参与激活在CNV发生过程中起重要作用的因子,如VEGF、PDGF、成纤维细胞生长因子等<sup>[62]</sup>。

### 3 小结

在稳态环境下,纤维化呈自限性,是一个重要的自我修复过程,该过程通过正常的组织修复反应恢复受损组织的功能完整性。然而,当机体稳态失调,出现病理性组织修复反应时则产生危害。纤维化的病理过程主要涉及肌

成纤维细胞和 ECM,而 TGF $\beta$  及其下游信号通路在纤维化的发生发展中扮演着重要角色。近年,纤维化在眼科疾病中的作用越来越被关注,随着生物工程技术的不断发展,相信在不久的将来,对于眼部纤维增生性疾病的治疗一定会展现出新的希望,从而给患者的预后带来福音。

#### 参考文献

- 1 Rosenbloom J, Castro SV, Jimenez SA. Fibrotic Diseases Cellular and Molecular Mechanisms and Novel Therapies. *Ann Intern Med* 2010; 152(3): 159–166
- 2 Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8): 2460
- 3 Isaka Y. Targeting TGF- $\beta$  Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19(9): 2532
- 4 Xu F, Liu C, Zhou D, *et al.* TGF- $\beta$ /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem* 2016; 64(3): 157–167
- 5 Khalil H, Kanisicak O, Prasad V, *et al.* Fibroblast-specific TGF- $\beta$ -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 2017; 127(10): 3770–3783
- 6 Tellios N, Belrose JC, Tokarewicz AC, *et al.* TGF- $\beta$  induces phosphorylation of phosphatase and tensin homolog: implications for fibrosis of the trabecular meshwork tissue in glaucoma. *Sci Rep* 2017; 7: 812
- 7 Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res* 2017; 60: 44–65
- 8 Yazdani S, Bansal R, Prakash J. Drug targeting to myofibroblasts: Implications for fibrosis and cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 121: 101–116
- 9 Rosenbloom J, Macarak E, Piera-Velazquez S, *et al.* Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. *Methods Mol Biol* 2017; 1627: 1–23
- 10 Gerarduzzi C, Di Battista JA. Myofibroblast repair mechanisms post-inflammatory response: a fibrotic perspective. *Inflamm Res* 2017; 66(6): 451–465
- 11 Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8(5): a021873
- 12 Zhang YE. Mechanistic insight into contextual TGF- $\beta$  signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2018; 51: 1–7
- 13 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(6): 325–338
- 14 Zhang YE. Non-Smad Signaling Pathways of the TGF- $\beta$  Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9(2): a022129
- 15 Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- $\beta$ 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10(4): a022293
- 16 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
- 17 Caja L, Dituri F, Mancarella S, *et al.* TGF- $\beta$  and the Tissue Microenvironment; Relevance in Fibrosis and Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1294
- 18 Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, *et al.* TGF- $\beta$ -Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Fibrotic Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2157
- 19 Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49: 17–45
- 20 Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea* 2005; 24(8 Suppl): S2–S11

- 21 Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res* 2012; 99: 78–88
- 22 Mohan RR, Gupta R, Mehan MK, *et al.* Decorin transfection suppresses profibrogenic genes and myofibroblast formation in human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res* 2010; 91(2): 238–245
- 23 Chowdhury S, Guha R, Trivedi R, *et al.* Pirfenidone nanoparticles improve corneal wound healing and prevent scarring following alkali burn. *PLoS One* 2013; 8(8): e70528
- 24 Sriram S, Gibson DJ, Robinson P, *et al.* Assessment of anti-scarring therapies in *ex vivo* organ cultured rabbit corneas. *Exp Eye Res* 2014; 125: 173–182
- 25 Wallace DM, O'Brien CJ. The role of lamina cribrosa cells in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Exp Eye Res* 2016; 142: 102–109
- 26 Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF- $\beta$  in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Cell Tissue Res* 2012; 347(1): 279–290
- 27 Kalouche G, Beguier F, Bakria M, *et al.* Activation of Prostaglandin FP and EP2 Receptors Differently Modulates Myofibroblast Transition in a Model of Adult Primary Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(4): 1816–1825
- 28 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
- 29 De Fendi LI, Arruda GV, Scott IU, *et al.* Mitomycin C versus 5-fluorouracil as an adjunctive treatment for trabeculectomy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Ophthalmol* 2013; 41(8): 798–806
- 30 Chihar E, Dong J, Ochiai H, *et al.* Effects of Tranilast on Filtering Blebs A Pilot Study. *J Glaucoma* 2002; 11(2): 127–133
- 31 Zhong H, Sun G, Lin X, *et al.* Evaluation of pirfenidone as a new postoperative antiscarring agent in experimental glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 3136–3142
- 32 Nibourg LM, Gelens E, Kuijjer R, *et al.* Prevention of posterior capsular opacification. *Exp Eye Res* 2015; 136: 100–115
- 33 Zhang Y, Huang W. Transforming Growth Factor beta1(TGF- $\beta$ 1)-Stimulated Integrin-Linked Kinase (ILK) Regulates Migration and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) of Human Lens Epithelial Cells via Nuclear Factor kappaB (NF- $\kappa$ B). *Med Sci Monit* 2018; 24: 7424–7430
- 34 Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- $\beta$ 2/Smad2 and TGF- $\beta$ 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2011; 92(3): 173–179
- 35 Chen X, Ye S, Xiao W, *et al.* ERK1/2 pathway mediates epithelial-mesenchymal transition by cross-interacting with TGF $\beta$ /Smad and Jagged/Notch signaling pathways in lens epithelial cells. *Int J Mol Med* 2014; 33(6): 1664–1670
- 36 Duncan G, Wang L, Neilson GJ, *et al.* Lens Cell Survival after Exposure to Stress in the Closed Capsular Bag. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6): 2701–2707
- 37 Chandler HL, Barden CA, Lu P, *et al.* Prevention of posterior capsular opacification through cyclooxygenase-2 inhibition. *Mol Vis* 2007; 13: 677–691
- 38 Yang Y, Ye Y, Lin X, *et al.* Inhibition of pirfenidone on TGF- $\beta$ 2 induced proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells line SRA01/04. *PLoS One* 2013; 8(2): e56837
- 39 Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, *et al.* Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 125–155
- 40 Tamiya S, Kaplan HJ. Role of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 2016; 142: 26–31

41 Feist RM Jr, King JL, Morris R, *et al.* Myofibroblast and extracellular matrix origins in proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 347-357

42 Tosi GM, Marigliani D, Romeo N, *et al.* Disease pathways in proliferative vitreoretinopathy: an ongoing challenge. *J Cell Physiol* 2014; 229(11): 1577-1583

43 Sadaka A, Giuliani GP. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1325-1333

44 Pennock S, Kim D, Mukai S, *et al.* Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic blinding disease. *Am J Pathol* 2013; 182(5): 1659-1670

45 Gagliano C, Toro MD, Avitabile T, *et al.* Intravitreal steroids for the prevention of PVR after surgery for retinal detachment. *Curr Pharm Des* 2015; 21(32): 4698-4702

46 Khanum B, Guha R, Sur VP, *et al.* Pirfenidone inhibits post-traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Eye (Lond)* 2017; 31(9): 1317-1328

47 Roy S, Amin S, Roy S. Retinal fibrosis in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2016; 142: 71-75

48 Wheeler SE, Lee NY. Emerging Roles of Transforming Growth Factor beta Signaling in Diabetic Retinopathy. *J Cell Physiol* 2017; 232(3): 486-489

49 Abu El-Asrar AM, De Hertogh G, Van Den Eynde K, *et al.* Myofibroblasts in proliferative diabetic retinopathy can originate from infiltrating fibrocytes and through endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT). *Exp Eye Res* 2015; 132: 179-189

50 Braunger BM, Leimbeck SV, Schlecht A, *et al.* Deletion of ocular transforming growth factor beta signaling mimics essential characteristics of diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2015; 185(6): 1749-1768

51 Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care* 2015; 42(3): 451-464

52 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, *et al.* The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 156-186

53 Bressler SB, Qin H, Melia M, *et al.* Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(8): 1033-1040

54 Van Lookeren Campagne M, Lecouter J, Yaspan BL, *et al.* Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* 2014; 232(2): 151-164

55 Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, *et al.* Inflammatory mediators and angiogenic factors in choroidal neovascularization: pathogenetic interactions and therapeutic implications. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 546826

56 Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2016; 142: 19-25

57 Tosi GM, Caldi E, Neri G, *et al.* HTRA1 and TGF- $\beta$ 1 Concentrations in the Aqueous Humor of Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(1): 162-167

58 Tosi GM, Orlandini M, Galvagni F. The Controversial Role of TGF- $\beta$  in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3363

59 Gamulescu MA, Chen Y, He S, *et al.* Transforming growth factor beta2-induced myofibroblastic differentiation of human retinal pigment epithelial cells: regulation by extracellular matrix proteins and hepatocyte growth factor. *Exp Eye Res* 2006; 83(1): 212-222

60 Igarashi T, Miyake K, Masuda I, *et al.* Adeno-associated vector (type 8)-mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. *Hum Gene Ther* 2010; 21(5): 631-637

61 Kudelka MR, Grossniklaus HE, Mandell KJ. Emergence of dual VEGF and PDGF antagonists in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol* 2013; 8(5): 475-484

62 Sabbadini RA. Sphingosine-1-phosphate antibodies as potential agents in the treatment of cancer and age-related macular degeneration. *Br J Pharmacol* 2011; 162(6): 1225-1238