

# 生长因子与增生性玻璃体视网膜病变相关性的研究进展

王资懿<sup>1,2</sup>, 吴灵丹<sup>1,2</sup>, 陈洁<sup>1,2</sup>, 徐柒华<sup>1</sup>

引用: 王资懿, 吴灵丹, 陈洁, 等. 生长因子与增生性玻璃体视网膜病变相关性的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(1): 71-75

基金项目: 江西省重点研发计划——一般项目 (No. 20202BBG73023)

作者单位:<sup>1</sup>(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院; <sup>2</sup>(330000) 中国江西省南昌市, 南昌大学

作者简介: 王资懿, 南昌大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼外伤。

通讯作者: 徐柒华, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼外伤. xu7ganggang@163.com

收稿日期: 2021-03-22 修回日期: 2021-11-23

## 摘要

增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是眼球穿通伤及孔源性视网膜脱离手术后的常见并发症。该病的发病机制仍未明确,但研究表明,视网膜色素上皮(RPE)细胞具有分泌细胞因子的能力,许多生长因子在PVR患者的玻璃体或者视网膜下积液中过度表达,这些生长因子及其受体在PVR的发生发展中扮演了重要角色,血-视网膜屏障被破坏后,生长因子的生理平衡即被打破,RPE细胞受到生长因子的刺激发生上皮-间质转化(EMT)、迁移及增殖,进而与其他细胞及细胞外基质形成视网膜前膜,牵拉视网膜造成视网膜脱离。近年来学者们对生长因子在PVR的形成中所涉及的信号通路、促EMT进程及细胞增殖做了大量研究,本文将对近年来促PVR发展的生长因子及拮抗生长因子治疗PVR的研究结果作一综述。

**关键词:**增生性玻璃体视网膜病变; 上皮-间质转化; 生长因子; 转化生长因子- $\beta$ ; 血小板源性生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.14

## Advances in the correlation between growth factors and proliferative vitreoretinopathy

Zi-Yi Wang<sup>1,2</sup>, Ling-Dan Wu<sup>1,2</sup>, Jie Chen<sup>1,2</sup>, Qi-Hua Xu<sup>1</sup>

**Foundation item:** Jiangxi Provincial Science and Technology Department Key Research and Development Program (No. 20202BBG73023)

<sup>1</sup>The Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; <sup>2</sup>Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

**Correspondence to:** Qi-Hua Xu. The Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xu7ganggang@163.com

Received: 2021-03-22 Accepted: 2021-11-23

## Abstract

• Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a common complication of perforation injury and surgery for rhegmatogenous retinal detachment. The pathogenesis of this disease is still unclear. However, studies have shown that retina pigment epithelium (RPE) cells have the ability to secrete cytokines, and many growth factors are overexpressed in vitreous or subretinal fluid in PVR patients. These growth factors and their receptors play an important role in the occurrence and development of PVR. When the blood - retinal barrier is broken, the physiological balance of growth factors disappears, and RPE cells are stimulated by growth factors to undergo epithelial - mesenchymal transformation (EMT), migration and proliferation, this leads to the formation of the preretinal membrane, which pulls on the retina and causes retinal detachment. In recent years, scholars have done a lot of researches on the signaling pathways, EMT process and cell proliferation involved in the formation of PVR with growth factors. This article will summarize the function of growth factors involved in the formation of PVR and the therapeutic effects of antagonistic growth factors in the development of PVR.

• **KEYWORDS:** proliferative vitreoretinopathy; epithelial - mesenchymal transformation; growth factor; transforming growth factor -  $\beta$ ; platelet - derived growth factor

**Citation:** Wang ZY, Wu LD, Chen J, *et al.* Advances in the correlation between growth factors and proliferative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1): 71-75

## 0 引言

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是指视网膜脱离复位术及玻璃体切除术后视网膜表面及玻璃体后广泛纤维增殖膜收缩、牵拉而引起的再次视网膜脱离,是眼球穿通伤及玻璃体切除术后后的主要并发症,已成为致盲的主要原因之一。目前PVR的发病机制尚未完全阐明。视网膜色素上皮(RPE)细胞的上皮-间质转化(EMT)、增殖、迁移受到广泛关注,近年来大量研究显示生长因子及其受体在RPE细胞的EMT过程以及PVR发展的增生期发挥重要作用<sup>[1-2]</sup>。本文将对近年来促PVR发展的生长因子的研究结果作一综述,为进一步研究PVR的防治提供新思路。

## 1 PVR与生长因子

PVR的特征是RPE细胞进行EMT后迁移、增殖与分泌的细胞外基质形成具有收缩能力的纤维膜,最终牵拉视网膜造成视网膜脱离<sup>[3]</sup>。在PVR的发展过程中,有五个步骤是非常重要的,分别是血-视网膜屏障的破坏、细胞

迁移、细胞增殖、细胞外基质重塑的膜形成和增生膜的收缩<sup>[4]</sup>。根据这五个步骤,可以大致将PVR病程可分为三个阶段,即炎症期、增生期及瘢痕期<sup>[5]</sup>。其中增生期是RPE细胞及成纤维细胞在多种细胞因子(生长因子、白细胞介素及黏附分子等)调控下迁移和增殖的过程。

近年来有研究表明,RPE细胞具有自分泌细胞因子的能力,许多生长因子在PVR患者的玻璃体或者视网膜下液中过度表达,这种环境有利于细胞的存活、转分化、迁移、增殖和细胞外基质的形成<sup>[4]</sup>。在此基础上提出了炎症介质假说,假说认为这些生长因子的异常表达驱动PVR,并最终导致视网膜上膜的形成及其随后的收缩<sup>[6-8]</sup>。目前研究已经发现的与PVR发病有关的细胞因子包括血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、表皮生长因子(EGF)及成纤维细胞生长因子(FGF)等<sup>[1,9]</sup>。正常情况下,这些生长因子相互协调共同维持细胞的稳态,但当血-视网膜屏障被破坏,这种平衡即被打破,RPE细胞受到生长因子的刺激发生EMT、迁移及增殖等过程。

## 2 PVR与PDGF

**2.1 PDGF促进PVR发生发展的机制** 眼外伤及视网膜裂孔后,眼内血-视网膜屏障被破坏,PDGF从血小板 $\alpha$ 颗粒释放出来,启动并加速组织创伤修复,诱导受损的上皮细胞与内皮细胞分裂增殖,促进血管的形成与再生,部分RPE细胞在PDGF的刺激下向成纤维细胞和肌成纤维细胞转化即发生EMT过程,转化后的RPE细胞可分泌细胞外基质成分与增殖的细胞形成纤维膜,随后 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)介导细胞外基质成分的收缩<sup>[10]</sup>,最终增殖膜的收缩引起牵拉性的视网膜脱离。因此PDGF及其对应的受体(PDGR)促进PVR增生膜的发生发展以及增殖膜收缩所引起的视网膜脱离。

**2.2 PVR患者中PDGF/PDGR的表达增多** Cui等<sup>[11]</sup>和Robbins等<sup>[12]</sup>证实PVR增生膜中PDGF和PDGR的表达水平均显著增高,即PDGF和PDGR可以通过RPE和神经胶质细胞分泌,随后的研究表明PVR患者玻璃体腔及血清中PDGF的水平也显著升高<sup>[13]</sup>。动物实验发现,对照组玻璃体中无法检测到PDGF,而在模型兔的玻璃体中观察到PDGF,尤其是PDGF-C的过表达,此外,PDGR- $\alpha$ 可触发PVR形成的关键步骤,而PDGF-C可以激活PDGR- $\alpha$ 和PDGR- $\alpha\beta$ ,因此PDGF-C及其受体PDGR- $\alpha$ 被认为在PVR的形成中起着更为重要的作用<sup>[14]</sup>。研究人员发现,即使PDGF在PVR的增生期过表达,但PDGR- $\alpha$ 仍然介入了PVR收缩期增殖膜的收缩运动<sup>[15]</sup>。在动物模型中,缺乏PDGR基因的动物具有较低的PVR发展潜力,而过表达PDGR基因,大大增加了PVR的发展潜力<sup>[6]</sup>,因此PVR的发生主要取决于PDGF受体的活化程度,而不是PDGF的浓度<sup>[2]</sup>。PDGR- $\alpha$ 也可由EGF、FGF、胰岛素和HGF等非PDGF分子激活,非PDGF试剂能间接激活PDGR- $\alpha$ 是其他生长因子也能促进PVR发生发展的最重要方法<sup>[16-17]</sup>。PDGR通过组装成二聚体来防止PDGR- $\alpha$ 的间接激活,而二聚体却被非PDGF激活,进而激活PDGR- $\alpha$ <sup>[18]</sup>。

**2.3 抗PDGF治疗** AG1295是特异性的PDGF受体酪氨酸激酶阻断剂,研究发现,AG1295主要通过选择性抑制PDGF- $\beta$ 受体的酪氨酸激酶磷酸化及其下游的信号传导通路,阻断PVR的发展,并且无明显的细胞毒性,但它的

治疗作用仅表现在PVR的早期,一旦增殖膜形成,AG1295并不能拮抗其收缩<sup>[19]</sup>。与AG1295不同,AG1296针对PDGF- $\alpha$ 受体,在PVR的增生期及收缩期均可产生抑制效果,这与PDGF- $\alpha$ 受体调控收缩期信号传导有关<sup>[20]</sup>。目前RNA干扰技术在视网膜增殖性疾病的基因治疗方面已获得了较好的进展,通过研究证实PDGR- $\alpha$  mRNA抑制剂可抑制人视网膜色素上皮细胞增生,对实验性PVR形成有抑制作用<sup>[21]</sup>,为PVR的治疗提供了新的方向。

## 3 PVR与VEGF

**3.1 VEGF促进PVR发生发展的机制** 当PVR发生时,眼内细胞增生及增殖膜新生血管形成过程中VEGF起着重要作用,VEGF与其受体(VEGFR)结合引起RPE细胞与神经胶质细胞的移行,分裂和增殖<sup>[22]</sup>。许多临床研究和动物实验中发现,PDGR- $\alpha$ 是导致PVR发生的重要介质,而VEGF在间接激活PDGR- $\alpha$ 途径起重要作用。VEGF可以间接激活PDGR- $\alpha$ ,从而竞争性阻断PDGF依赖性结合,进而绕过PDGF介导的受体下调,增加病变的持久性<sup>[23]</sup>,同时PDGR- $\alpha$ 在细胞表面存留时间延长,增加了非PDGFs激活PDGR- $\alpha$ 的机会,这一过程会促进EGF、FGF、IGF-1和其自身受体结合,介导下游信号通路产生氧自由基以间接激活PDGR,从而导致RPE等多种细胞的增殖<sup>[24]</sup>。实验发现,玻璃体内TP53蛋白的抑制反应是介导PVR发生所必需的,TP53含量的下降可以降低细胞凋亡和衰老的速度,加速增殖和收缩进程。与直接激活PDGR- $\alpha$ 的细胞中TP53少量下降相比,由VEGF间接激活的PDGR- $\alpha$ 的细胞中TP53的水平急剧下降,加速了PVR发展进程<sup>[25]</sup>。由于VEGF可以促进表达VEGFR细胞的活力,因此,VEGF介导的间接激活PDGR- $\alpha$ 途径可能不是VEGF促进PVR发展的唯一途径。研究发现,通过VEGF经典途径,即对VEGFR的激活,对PVR发展的贡献很小,即大多数VEGF通过激活PDGR- $\alpha$ 而不是VEGFR,来促进玻璃体内细胞活动的发生<sup>[18]</sup>。

**3.2 PVR患者中VEGF/VEGFR的表达增多** PVR患者眼内液中VEGF含量不仅增高,而且与其发展变化的程度密切相关,在PVR患者的视网膜前膜及前房液中发现VEGFR的存在<sup>[13,18]</sup>。研究表明<sup>[26]</sup>,VEGF-A在PVR患者眼中表达升高,并且发现VEGF-A可以促进PVR患者和兔的玻璃体的生物活性。Ni等<sup>[13]</sup>研究发现PVR患者血清及玻璃体中VEGF水平较正常人升高。

**3.3 抗VEGF治疗** 雷珠单抗是一种VEGF单克隆抗体,可以抑制多个VEGF亚型。研究发现,开放性眼外伤后注射雷珠单抗可以显著降低玻璃体内VEGF含量,也能进一步减少间接激活PDGR的途径,增加PDGR的直接激活,进一步降低PDGF的含量,从而在早期起到对PVR的抑制作用<sup>[24,27]</sup>。康柏西普是一种新一代抗VEGF融合蛋白,可以降低VEGF浓度抑制病理性血管生成,在年龄相关性黄斑变性的治疗中也取得了一定进展<sup>[10]</sup>,研究发现,在进行玻璃体切除术治疗PVR时,联合使用康柏西普可以降低术后复发率<sup>[28]</sup>。用阿柏西普和抗VEGF药物可在多种疾病模型中安全有效地保护兔眼免受PVR侵害<sup>[18]</sup>。玻璃体腔注射抗VEGF药物后,抑制了VEGF促进细胞增殖和新生血管生成的功能,改善了视网膜各层细胞排列。但有研究发现<sup>[29]</sup>,因为PVR是一种多细胞因子参与的复

杂的增生性玻璃体视网膜病变,因此应用抗 VEGF 药物并不能有效的降低玻璃体腔内 TGF- $\beta$  的浓度,反而可能刺激其增高。进而可以考虑联合应用抗 VEGF 药物以及 TGF- $\beta$  抑制剂降低外伤后玻璃体腔相关细胞因子的含量和抑制 RPE 细胞的 EMT 过程。

#### 4 PVR 与 TGF- $\beta$

**4.1 TGF- $\beta$  促进 PVR 发生发展的机制** 在 PVR 患眼中, RPE 细胞发生增殖、迁移及 EMT,在此过程中 RPE 细胞逐渐失去上皮细胞的表型特征,而获得间充质细胞形态,这个过程是 PVR 发展的核心。研究发现,在培养的 ARPE-19 细胞中加入 TGF- $\beta$ 2,细胞形态转变为梭形,呈现间充质细胞形态,并且随 TGF- $\beta$ 2 浓度的增加形态改变更加明显<sup>[30]</sup>,因此研究人员指出 PVR 进展与 RPE 细胞中 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 有关<sup>[31-33]</sup>,其主要途径有:(1) TGF- $\beta$ 2 促进 N-Cadherin 分子的表达上调,该分子是一种 Ca<sup>2+</sup> 依赖的细胞黏着糖蛋白,对于生长发育过程中细胞的选择性聚集具有至关重要的作用,主要介导同型细胞间的黏附。研究表明在一定浓度范围内 TGF- $\beta$ 2 以剂量依赖的方式诱导 N-Cadherin 蛋白及 mRNA 的表达上调<sup>[30,34]</sup>。(2) TGF- $\beta$ 2 与热休克蛋白 47 (HSP47) 的协同作用促进 EMT 过程的发生。HSP47 是胶原蛋白特异性分子伴侣,其表达增加有助于细胞外基质的累积。研究证实,HSP47 表达的增加促进了 TGF- $\beta$ 2 介导的 ARPE-19 细胞 EMT 进程以及细胞外基质的积累,因此加速了视网膜前膜 (PRM) 的形成<sup>[34]</sup>。(3) TGF- $\beta$ 2 通过调节 miRNA 的含量来调控 EMT 过程。miRNAs 在细胞的分化、增殖、代谢和凋亡等方面发挥重要作用。在 TGF- $\beta$ 2 介导的 EMT 过程中,据报道共有 304 个 miRNA 发生了变化,其中 119 个上调,185 个下调,这提示 miRNA 可能与 RPE 细胞中的 EMT 相关。其中,miRNA-29b 的表达下调超过 80%<sup>[35]</sup>,Cao<sup>[35]</sup> 观察证实,TGF- $\beta$ 2 不仅可以在 RPE 细胞中诱导 EMT,而且对 miRNA-29b 的表达具有双向作用,在低浓度 (0~5  $\mu$ g/L) TGF- $\beta$ 2 诱导时 miRNA-29b 含量下调,且表现出时间依赖性,在高浓度 TGF- $\beta$ 2 诱导时 miRNA-29b 含量上调<sup>[30]</sup>。(4) TGF- $\beta$ 2 通过抑制 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶  $\beta$ 1 亚基的表达来调控 RPE 细胞的 EMT 和纤维化过程。TGF- $\beta$ 2 信号激活后,发现诱导 EMT 过程的生物标志物过表达,如纤连蛋白, $\alpha$ -SMA 压力和肌动蛋白纤维,而  $\beta$ 1 亚基低表达, $\beta$ 1 亚基表达的减少可能有助于间充质细胞形态和 EMT 生物标志物的诱导,这表明 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶  $\beta$ 1 亚基的缺乏可能是 RPE 细胞中 TGF- $\beta$ 2 介导 EMT 的潜在诱因<sup>[36]</sup>。(5) TGF- $\beta$ 1 通过激活转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 (TAK1) 来调控 PVR 进程。TAK1 是有丝分裂原激活蛋白 (MAP) 激酶家族的一员,参与了 TGF- $\beta$  信号转导的非典型途径,TAK1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,被 TGF- $\beta$ 1 迅速激活,随后激活其他 MAP 激酶,如 p38 等<sup>[36]</sup>。研究发现被激活的 TAK1 还可以通过作用于 Smad7 的表达来调节 TGF- $\beta$  诱导的 Smad 信号激活<sup>[37]</sup>,因此激活的 TAK1 不仅可以调节 TGF- $\beta$ 1 的非典型级联的激活,而且调节典型级联的 Smad2/3 激活。综上所述,TGF- $\beta$  与 TAK1 之间是相互作用的,两者形成正反馈,协同促进 PVR 持续发展<sup>[38]</sup>。除了促进 RPE 细胞的上皮-间质转化过程,TGF- $\beta$  还可以促进细胞外基质的合成,形成增殖膜的细胞间质成分,此外其在增殖膜的收缩运动中也发挥了不可忽视的作用<sup>[39]</sup>。

**4.2 PVR 患者中 TGF- $\beta$  的表达增多** 在临床患者及实验

动物模型中,玻璃体内 TGF- $\beta$ 2 的表达水平与 PVR 的严重程度呈正相关。Hoerster 等<sup>[40]</sup> 报道了在 PVR 的兔模型中,房水和玻璃体中的 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2 表达水平升高。另外,Kon 等<sup>[41]</sup> 观察到人类玻璃体 PVR 样品中 TGF- $\beta$ 2 明显升高,TGF- $\beta$  被认为在 PVR 膜的形成和收缩中起着至关重要的作用。此外,Dvashi 等<sup>[38]</sup> 表明 TGF- $\beta$ 1 通过 TAK1 的激活在 RPE 的 EMT 中起关键作用。由于 PVR 中 TGF- $\beta$  的异常表达以及 TGF- $\beta$  抑制剂预防纤维化反应的功效,因此认为 TGF- $\beta$  可能与 PVR 的发展有关,并建议将 TGF- $\beta$  作为候选靶标用于 PVR 治疗。但是,该假设仍需要在更精确的系统中得到验证<sup>[8]</sup>。

**4.3 抗 TGF- $\beta$  治疗** Rojas 等<sup>[42]</sup> 强调 Smad7 与 PVR 的发展有关,被认为是治疗 PVR 的新靶标。TGF- $\beta$  抑制剂 Smad7 的上调可抑制 RPE 细胞的纤维化过程,吡非尼酮通过阻断人类 PRE 细胞 ARPE-19 中 Smads 的核易位而抑制了 TGF- $\beta$ 1 诱导的纤维化<sup>[43]</sup>。Cinar 等<sup>[44]</sup> 发现,依帕替林可通过下调 TGF- $\beta$ 2 诱导的转录因子 Twist、Snail 和 ZEB1 的表达,明显抑制 TGF- $\beta$ 2 诱导的细胞迁移,并可通过调节细胞周期和促进凋亡,抑制 TGF- $\beta$ 2 诱导的 RPE 细胞增殖,从而抑制 RPE 细胞的增殖和 EMT 进程,Fuchs 等<sup>[22]</sup> 发现,多种 miRNAs 可抑制 TGF- $\beta$ 2 信号通路,其中 miR-302d 和 miR-93 可以抑制 TGF- $\beta$  诱导的 ARPE-19 细胞 EMT 转变和 VEGFA 的分泌,miRNA-29b 同样可能成为临床治疗 PVR 的新途径<sup>[35]</sup>。在体外,TGF- $\beta$ 2 促进 EMT 进程、胶原蛋白的产生和细胞的纤维化,核心蛋白聚糖拮抗 TGF- $\beta$  并具有独立的抗纤维化特性,因此,核心蛋白聚糖作为抗纤维化剂,可能是抑制由 TGF- $\beta$ 2 诱导的 RPE 纤维化的有效候选药物<sup>[45]</sup>。

#### 5 PVR 与 EGF

**5.1 EGF 促进 PVR 发生发展的机制** EGF 是一种由 53 个氨基酸残基组成的耐热单链低分子多肽,其受体 (EGFR) 是一种广泛分布于人体各组织细胞膜上的多功能糖蛋白,属于受体酪氨酸激酶。EGF 与 EGFR 结合后,催化一系列生化反应,促进靶细胞的 DNA 合成及有丝分裂。Chen 等<sup>[46]</sup> 发现,EGF 通过磷酸化 EGFR 和降低总 EGFR 水平来促进 ARPE-19 细胞的活力和增殖,PVR 疾病进程中的氧化应激可通过降低 EGFR 信号通路影响 RPE 细胞活力,这些结果显示,EGF 诱导的 EGFR 信号通路可能在 PVR 疾病中发挥重要作用。此外,EGF 还被发现通过激活下游信号级联调控细胞骨架重构、影响整合素表达和诱导上皮-间充质转化来缩短体外培养的 RPE 细胞的划痕愈合时间<sup>[47]</sup>。

**5.2 PVR 患者中 EGF/EGFR 的表达增多** 研究发现,PVR 患者玻璃体腔和视网膜下液中 EGF 的基因和蛋白表达显著增强<sup>[9]</sup>。EGFR 在 PVR 膜早期也有高表达<sup>[48]</sup>,提示 EGF/EGFR 可能参与了 PVR 增殖膜的形成。

**5.3 抗 EGF 治疗** EGF 被广泛应用于 EMT 体外模型的建立上,Ren 等<sup>[49]</sup> 在兔 RPE 细胞培养过程中加入姜黄素干预,发现姜黄素下调 RPE 细胞中 EGF 的表达,并显示出时间效应和剂量效应关系,在动物实验中发现,与对照组相比,姜黄素组玻璃体混浊更低,增殖膜更薄,PVR 等级和视网膜脱离发生率更低,因此他们认为,姜黄素通过下调 EGF 抑制 RPE 细胞增殖,从而有效抑制 PVR 的起始和疾病的发展。Yang 等<sup>[50]</sup> 发现,褪黑素通过激活 AKT/mTOR 通路抑制了 EGF 诱导的 ARPE-19 细胞的增殖和迁移。

研究发现,荷花碱通过 p38 MAPK 以及 PI3K/AKT 通路抑制 EGF 介导的 RPE 细胞的 EMT 进程<sup>[51]</sup>。

## 6 PVR 与其他生长因子

FGF 是一种促进内皮细胞迁移和平滑肌细胞增殖的细胞因子,能够促进新血管的形成,修复损害的内皮细胞。薛晓辉<sup>[52]</sup>研究发现,在原发性和外伤性 PVR 中 bFGF 的含量均高于对照组,且其水平与病变程度呈正相关。在外伤性 PVR 中 bFGF 的表达含量高于原发性 PVR,表明其表达对外伤性刺激更为敏感,主要引导外伤后引发的病变。外伤后炎症反应刺激视网膜玻璃体,巨噬细胞等免疫细胞的表达引起碱性成纤维细胞因子活化,进而促使相关细胞因子大量增殖,刺激 PRE 细胞迁移、增殖,产生视网膜前膜。Lumi 等<sup>[53]</sup>发现在 PVR 患者血液中 FGF2 核苷酸的含量明显增多,他们认为具有成纤维细胞表型特征的巨噬细胞通过产生的 FGF2 介导纤维化,FGF2 促进了 RPE 细胞的增殖和 EMT 进程。

结缔组织生长因子(CTGF)对成纤维细胞具有趋化及促有丝分裂作用,随后发现按不同的细胞类型,CTGF 还具有促细胞增殖、迁移及分化等作用。研究发现,CTGF 可能通过 PI3K/AKT 信号通路促进 PVR 中 EMT 进程和 ECM 的合成<sup>[54]</sup>。Daftarian 等<sup>[55]</sup>发现 CTGF 由 RPE 细胞释放,可在增殖膜中检测到。玻璃体内注射 CTGF 中和抗体导致 PVR 模型增殖膜厚度、胶原纤维和肌成纤维细胞密度的减少,因此 CTGF 抑制可能是 PVR 的潜在治疗靶点。

## 7 总结与展望

综上所述,PVR 的发病机制极为复杂,具体机制仍不十分明确。多种生长因子在 PVR 的发生及发展过程中发挥着重要的作用。PVR 的研究尽管已经取得了一些进展,但是 PVR 的治疗与预防仍是临床上的难题,手术治疗仍是目前唯一有效的治疗方法,手术可以去除增生的 PRM,但是不能抑制细胞增殖,导致治疗后的复发率高。研究 PVR 的形成机制和研制有效的替代治疗是目前亟待解决的问题。本文通过对 PVR 发生发展中的生长因子及拮抗生长因子治疗 PVR 的进展进行综述,以期对 PVR 的发生机制及治疗与预防提供新思路。

## 参考文献

- 1 Kiang L, Ross BX, Yao J, et al. Vitreous cytokine expression and a murine model suggest a key role of microglia in the inflammatory response to retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(8):3767-3778
- 2 Ma X, Long C, Wang F, et al. METTL3 attenuates proliferative vitreoretinopathy and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *J Cell Mol Med* 2021;25(9):4220-4234
- 3 余进海,刘琪,廖洪斐,等.增生性玻璃体视网膜病变中调控上皮间质转化的研究进展. *眼科新进展* 2019;39(10):992-995
- 4 Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, et al. Proliferative vitreoretinopathy after eye injuries: an overexpression of growth factors and cytokines leading to a retinal keloid. *Mediators Inflamm* 2013;2013:269787
- 5 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
- 6 Kumar A, Li X. PDGF-C and PDGF-D in ocular diseases. *Mol Aspects Med* 2018;62:33-43
- 7 Bastiaans J, van Meurs JC, Mulder VC, et al. The role of thrombin in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):

4659-4666

- 8 Dai Y, Dai C, Sun T. Inflammatory mediators of proliferative vitreoretinopathy: hypothesis and review. *Int Ophthalmol* 2020;40(6):1587-1601
- 9 崔琨明,王亚丽,李家璋,等.增生性玻璃体视网膜病变患者血清及玻璃体炎症相关因子水平变化. *微循环学杂志* 2020;30(4):32-36
- 10 司艳芳,惠延年,关娟,等.血小板源性生长因子对人视网膜色素上皮细胞表达肌动蛋白的影响. *中华眼底病杂志* 2003;19(4):241-246
- 11 Cui JZ, Chiu A, Maberley D, et al. Stage specificity of novel growth factor expression during development of proliferative vitreoretinopathy. *Eye (Lond)* 2007;21(2):200-208
- 12 Robbins SG, Mixon RN, Wilson DJ, et al. Platelet-derived growth factor ligands and receptors immunolocalized in proliferative retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(10):3649-3663
- 13 Ni Y, Qin Y, Huang Z, et al. Distinct serum and vitreous inflammation-related factor profiles in patients with proliferative vitreoretinopathy. *Adv Ther* 2020;37(5):2550-2559
- 14 Zhang H, Shang Q, An J, et al. Crocetin inhibits PDGF-BB-induced proliferation and migration of retinal pigment epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2019;842:329-337
- 15 Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993;122(1):103-111
- 16 Chen XF, Du M, Wang XH, et al. Effect of etanercept on post-traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Int J Ophthalmol* 2019;12(5):731-738
- 17 Ciprian D. The pathogeny of proliferative vitreoretinopathy. *Rom J Ophthalmol* 2015;59(2):88-92
- 18 Pennock S, Haddock LJ, Mukai S, et al. Vascular endothelial growth factor Acts primarily via platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  to promote proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2014;184(11):3052-3068
- 19 Zheng Y, Ikuno Y, Ohj M, et al. Platelet-derived growth factor receptor kinase inhibitor AG1295 and inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(2):158-165
- 20 权彦龙,王峰,郑玉萍,等.血小板源性生长因子  $\alpha$  和  $\beta$  受体酪氨酸激酶抑制剂对兔 PVR 的治疗作用. *眼科新进展* 2003;23(6):402-405
- 21 孟竹,彭燕一,秦贤杰.靶向 PDGFR- $\alpha$  mRNA 的 RNA 干扰抑制实验性增生性玻璃体视网膜病变. *国际眼科杂志* 2016;16(1):24-27
- 22 Fuchs HR, Meister R, Lotke R, et al. The microRNAs miR-302d and miR-93 inhibit TGF $\beta$ -mediated EMT and VEGFA secretion from ARPE-19 cells. *Exp Eye Res* 2020;201:108258
- 23 Pennock S, Haddock L J, Elliott D, et al. Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog Retin Eye Res* 2014;40:16-34
- 24 罗文,明娟.雷珠单抗联合玻璃体切割术对 PDR 患者血清 VEGF-A 和 SDF-1 表达的影响. *国际眼科杂志* 2019;19(3):438-441
- 25 Pennock S, Kazlauskas A. Vascular endothelial growth factor a competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses. *Mol Cell Biol* 2012;32(10):1955-1966
- 26 Azzolini C, Pagani IS, Pirrone C, et al. Expression of VEGF-A, Otx homeobox and p53 family genes in proliferative vitreoretinopathy. *Mediators Inflamm* 2013;2013:857380
- 27 韩蔚,李超鹏,黄大蕊,等.23G 微创玻璃体切割术联合雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 PDR. *国际眼科杂志* 2021;21(3):426-430
- 28 史秀贞,张丽,李清林.康柏西普联合玻璃体切割术治疗脉络膜脱离后增生性玻璃体视网膜病变. *国际眼科杂志* 2018;18(12):2151-2154

- 29 Ghasemi Falavarjani K, Modarres M. Proliferative vitreoretinopathy and antivascular endothelial growth factor treatment. *Eye* 2014;28(12):1525–1526
- 30 刘亚军, 闫峰, 叶巍, 等. 转化生长因子- $\beta_2$ (TGF- $\beta_2$ ) 诱导人视网膜色素上皮层细胞上皮-间质转化中 miRNA-29b 的表达及意义. *眼科新进展* 2016;36(11):1001–1005
- 31 Yao H, Ge T, Zhang Y, et al. BMP7 antagonizes proliferative vitreoretinopathy through retinal pigment epithelial fibrosis *in vivo* and *in vitro*. *FASEB J* 2019;33(3):3212–3224
- 32 Li XH, Zhao MW, He SK. RPE epithelial-mesenchymal transition plays a critical role in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Ann Transl Med* 2020;8(6):263
- 33 Li M, Li H, Yang S, et al. L-carnitine attenuates TGF- $\beta_1$ -induced EMT in retinal pigment epithelial cells via a PPAR $\gamma$  - dependent mechanism. *Int J Mol Med* 2021;47(6):110
- 34 Kao CY, Yang PM, Wu MH, et al. Heat shock protein 90 is involved in the regulation of HMGA2 - driven growth and epithelial - to - mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *PeerJ* 2016;4:e1683
- 35 Cao Q. The role of mechanical stretch and TGF- $\beta_2$  in epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2019;12(12):1832–1838
- 36 Mony S, Lee SJ, Harper JF, et al. Regulation of Na, K-ATPase  $\beta_1$ -subunit in TGF- $\beta_2$ -mediated epithelial-to-mesenchymal transition in human retinal pigmented epithelial cells. *Exp Eye Res* 2013;115:113–122
- 37 Brown KA, Pietenpol JA, Moses HL. A tale of two proteins: differential roles and regulation of Smad2 and Smad3 in TGF - beta signaling. *J Cell Biochem* 2007;101(1):9–33
- 38 Dvashi Z, Goldberg M, Adir O, et al. TGF -  $\beta_1$  induced transdifferentiation of RPE cells is mediated by TAK1. *PLoS One* 2015;10(4):e0122229
- 39 Liang CM, Tai MC, Chang YH, et al. Glucosamine inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and migration of retinal pigment epithelium cells in culture and morphologic changes in a mouse model of proliferative vitreoretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011;89(6):e505–e514
- 40 Hoerster R, Muether PS, Vierkotten S, et al. Upregulation of TGF- $\beta_1$  in experimental proliferative vitreoretinopathy is accompanied by epithelial to mesenchymal transition. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52(1):11–16
- 41 Kon CH, Occlleston NL, Aylward GW, et al. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(3):705–712
- 42 Rojas J, Fernandez I, Pastor JC, et al. A genetic case-control study confirms the implication of SMAD7 and TNF locus in the development of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):1665–1678
- 43 Choi K, Lee K, Ryu SW, et al. Pirfenidone inhibits transforming growth factor- $\beta_1$ -induced fibrogenesis by blocking nuclear translocation of Smads in human retinal pigment epithelial cell line ARPE-19. *Mol Vis* 2012;18:1010–1020
- 44 Cinar AK, Ozal SA, Serttas R, et al. Eupatilin attenuates TGF- $\beta_2$ -induced proliferation and epithelial - mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *Cutan Ocular Toxicol* 2021;40(2):103–114
- 45 Begum G, O'Neill J, Chaudhary R, et al. Altered decorin biology in proliferative vitreoretinopathy: a mechanistic and cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(12):4929–4936
- 46 Chen XD, Su MY, Chen TT, et al. Oxidative stress affects retinal pigment epithelial cell survival through epidermal growth factor receptor/AKT signaling pathway. *Int J Ophthalmol* 2017;10(4):507–514
- 47 Chen Z, Chen CZ, Gong WR, et al. Integrin- $\alpha_5$  mediates epidermal growth factor-induced retinal pigment epithelial cell proliferation and migration. *Pathobiology* 2010;77(2):88–95
- 48 Tan X, Lambert PF, Rapraeger AC, et al. Stress-induced EGFR trafficking: mechanisms, functions, and therapeutic implications. *Trends Cell Biol* 2016;26(5):352–366
- 49 Ren YX, Ma JX, Zhao F, et al. Effects of curcumin on epidermal growth factor in proliferative vitreoretinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(5):2136–2146
- 50 Yang SF, Chen YS, Chien HW, et al. Melatonin attenuates epidermal growth factor - induced cathepsin S expression in ARPE - 19 cells: Implications for proliferative vitreoretinopathy. *J Pineal Res* 2020; 68(1):e12615
- 51 Ozal SA, Gurlu V, Turkekul K, et al. Neferine inhibits epidermal growth factor - induced proliferation and migration of retinal pigment epithelial cells through downregulating p38 MAPK and PI3K/AKT signalling. *Cutan Ocul Toxicol* 2020;39(2):97–105
- 52 薛晓辉. VEGF 和 bFGF 在增生性玻璃体视网膜病变患者玻璃体中的表达及意义. *陕西医学杂志* 2016;45(6):707–708,719
- 53 Lumi X, Jelen MM, Zupan A, et al. Single nucleotide polymorphisms in retinal detachment patients with and without proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2020;40(5):811–818
- 54 Wang YF, Chang TF, Wu T, et al. Connective tissue growth factor promotes retinal pigment epithelium mesenchymal transition via the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep* 2021;23(5):389
- 55 Daftarian N, Baigy O, Suri F, et al. Intravitreal connective tissue growth factor neutralizing antibody or bevacizumab alone or in combination for prevention of proliferative vitreoretinopathy in an experimental model. *Exp Eye Res* 2021;208:108622