

周细胞在新生血管性眼病中的作用研究进展

索 龙, 曹国凡

引用: 索龙, 曹国凡. 周细胞在新生血管性眼病中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(1): 79-82

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 索龙, 男, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 曹国凡, 男, 毕业于南京医科大学, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. caoguofan587@163.com

收稿日期: 2021-04-30 修回日期: 2021-11-25

摘要

新生血管性眼病以病理性新生血管形成为病理特征, 是威胁眼健康的主要疾病。近年来, 各种新生血管性眼病发病率逐年提高, 已成为严重的公共卫生问题, 引起了广泛关注。病理性新生血管是多种细胞成分、多种病理因素互相包含、交互影响下形成的, 单独干预其中一种因素往往很难达到理想治疗效果, 因此需要更深入地研究新生血管的病理过程, 探究新的调控新生血管的因子, 以发现更有效的治疗方法。近年来研究发现, 周细胞在多种新生血管性眼病的发生发展中起重要作用, 针对周细胞采取干预措施将影响这些疾病的病理过程。本文将对新生血管性眼病中周细胞的具体作用以及调控周细胞的因素作出综述, 为新生血管性眼病的治疗提供新的思路和方向。

关键词: 周细胞; 新生血管性眼病; 糖尿病视网膜病变; 早产儿视网膜病变; 脉络膜新生血管

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.16

Research progress on the role of pericytes in neovascular eye diseases

Long Suo, Guo-Fan Cao

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guo-Fan Cao. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. caoguofan587@163.com

Received: 2021-04-30 Accepted: 2021-11-25

Abstract

• Neovascular eye disease, which is characterized by pathological neovascular formation, is a major disease threatening visual health. In recent years, neovascular eye disease has become a serious public health problem and attracted widespread attention, with the incidence increasing year by year. Pathological neovascularization is

formed under the mutual inclusion and interaction of a variety of cellular components and pathological factors. It is often difficult to achieve ideal therapeutic effect if we intervene only one of the factors. Therefore, it is in an urgent need to conduct a more in-depth study in the pathological process of neovascularization and explore new factors that regulate neovascularization in order to find more effective treatments of neovascular eye diseases. In recent years, pericyte has been proved to play important roles in the occurrence and development of various neovascular eye diseases and interventions for pericytes will affect the pathological process of these diseases. This article will review the specific roles of pericytes in some common neovascular eye diseases and the factors regulating pericytes in these diseases, which would provide new ideas in the treatment of neovascular eye diseases.

• **KEYWORDS:** pericytes; neovascular eye diseases; diabetic retinopathy; retinopathy of prematurity; choroidal neovascular

Citation: Suo L, Cao GF. Research progress on the role of pericytes in neovascular eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1): 79-82

0 引言

新生血管性眼病是一类以病理性新生血管为基础的常见的致盲性眼病, 根据解剖位置的不同可以分为角膜新生血管性疾病、虹膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病以及脉络膜新生血管性疾病等。目前新生血管性眼病的发病率逐年提升, 严重威胁人类视力健康, 成为亟需解决的公共卫生问题^[1-3]。目前眼内注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物在新生血管性眼病的治疗上取得了一定的效果, 但患者对于抗 VEGF 药物的敏感性存在差异, 长期使用可能会产生耐药性, 部分患者会出现不同程度的并发症。激光光凝术和玻璃体切除术只能在疾病晚期治疗, 无法从根本上消除新生血管, 对眼部正常组织也可能造成伤害^[4-5]。寻找更为有效的治疗方法是目前的迫切需求。既往对于病理性新生血管的研究有很多, 但主要针对内皮细胞, 而病理性新生血管是由多种细胞成分、多种病理因素互相包含、交互影响下形成的, 只针对内皮细胞进行干预无法达到理想的治疗效果, 因此需要对病理性新生血管的形成过程进行进一步的研究, 探寻潜在在更有效的治疗靶点。周细胞作为血管壁的关键细胞成分, 在生理条件下发挥重要作用, 近年来周细胞在病理性新生血管形成以及多种新生血管性眼病中的作用也受到了广泛关注。本文将对周细胞在新生血管性眼病中的作用以及调控周细胞的机制进行综述。

1 周细胞及其生理功能

周细胞广泛分布于全身微血管,属于微血管系统,如:毛细血管、末端小动脉以及毛细血管后微静脉血管壁的关键组成部分^[6],有着至关重要的生理功能。从解剖位置上来看,周细胞包裹着内皮细胞,两者共用同一基底膜并且有紧密连接、针槽复合体等多种连接方式,这种紧密的解剖关系保证了血管壁结构的完整性^[7]。两者之间也通过复杂的信号通路相互调节,例如在血管生成的早期阶段,周细胞表面血小板衍生生长因子受体- β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)与新生内皮细胞分泌的血小板衍生生长因子-B (platelet-derived growth factor-B, PDGF-B)结合,进而向内皮细胞募集和黏附^[8];周细胞是 VEGF 的重要来源^[9],也能分泌血管紧张素-1 (angiotensin-1, Ang-1)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),经旁分泌途径调节内皮细胞的功能^[10]。周细胞与内皮细胞结构上的相互支持以及功能上的相互调节维持正常的微血管生理功能。周细胞参与形成血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB),作为过滤器,周细胞能保护视网膜细胞免受血液中有毒因子的影响^[11]。周细胞能够收缩胞体,改变血管管径,调节血流^[12]。周细胞还参与免疫反应的调节,体外 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)处理可以诱导所有类型的周细胞表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类分子,表明周细胞具备作为专业抗原提呈细胞的潜力;在体内 IFN- γ 能诱导周细胞分泌 CXC 型趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand 10, CXCL10)、CXCL8 和 CXCL1,参与 Th1 细胞、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞等向炎症部位的趋化。视网膜周细胞通过产生白介素-10 (interleukin-10, IL-10),以旁分泌的方式抑制 T 细胞增殖和活化,对炎症反应起抑制作用^[13]。此外,周细胞具有间充质干细胞的特性,可以分化为吞噬细胞、软骨细胞以及脂肪细胞等,在组织的修复中起一定作用^[14]。

由于周细胞在调控血管生成、维持血管结构及功能完整性等方面的重要作用,其在病理性新生血管的形成以及新生血管性眼病的病理过程扮演重要角色,下面将具体讲述周细胞在不同新生血管性眼病中的作用。

2 周细胞与视网膜新生血管性疾病

周细胞分布因不同组织而有所差异,视网膜中周细胞的覆盖程度最高,与内皮细胞比例达 1:1^[15],这确保了视网膜微血管系统的最佳完整性。一些病理条件下,周细胞的数量及功能发生改变,BRB 结构和功能受到损伤,导致或加重视网膜疾病。近年来周细胞在糖尿病性视网膜病变的作用越来越受到重视,在早产儿视网膜病变的病理过程中的调控作用也得到了证实。

2.1 周细胞与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病在眼部的主要血管并发症,是造成失明的主要原因^[16]。视网膜微血管周细胞的缺失是 DR 最早被观察到的形态学改变,与内皮细胞的比例下降至 1:4^[17]。周细胞丢失,正常周细胞与内皮细胞间的紧密联系受到破坏,造成血管通透性增加、无细胞毛细血管形成^[18]。无细胞毛细血管由于缺少周细胞和内皮细胞结构的支持以及功能上的调控,失去正常的生理功

能,易形成微血管瘤、血管扭曲以及局部血栓等,导致血管闭塞,局部视网膜组织血氧供应不足。这些反应将引起 VEGF、IL-1、IL-6 等血管生成因子和炎症因子的表达上调^[19],而且周细胞覆盖的丧失使视网膜血管内皮细胞对 VEGF-A 敏感,通过叉头框转录因子 O1 (forkhead transcription factor O1, FoxO1)引起血管紧张素-2 (Ang-2)的上调,并触发正反馈回路,血管内皮细胞异常活化,导致视网膜新生血管形成^[8,20]。新生血管缺乏周细胞覆盖,通透性较高,易出血和形成炎症因子的渗漏,加重病变程度。晚期新生血管发生纤维化,牵拉视网膜甚至导致视网膜脱离。由此可见,周细胞的丢失是 DR 发生的初始环节,也是导致 DR 进展的重要因素。

近年来随着对周细胞研究的不断深入,更多调控 DR 中周细胞的因子及机制被发现。DR 中周细胞的丢失可能与基因表达的改变有关,Rangasamy 等^[21]利用全转录的方法发现糖尿病小鼠视网膜周细胞中一些基因的表达发生改变,并证实高血糖状态下 Notch 3 表达的下调导致周细胞自噬和促炎反应的增加。非编码 RNA 被证实参与了 DR 中周细胞的调控,如:微小 RNA (miRNAs) 中的 miRNA-138-5p、miRNA-15b 等在 DR 周细胞中低表达,分别靶向调控 RNA 结合蛋白神经-肿瘤腹侧抗原 1 (neuro-oncological ventral antigen 1, NOVA1)以及胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1)的表达影响周细胞生物学功能,参与 DR 微血管病变的发生发展^[22-23];长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 中 lncRNA MIAT 在 DR 周细胞中表达上调,通过靶向调控 miR-342-3p/CASP1 信号通路促进周细胞焦亡^[24];环状 RNA (circular RNA, circRNA) 中 cPWWP2A、cZNF532 等表达上调,cPWWP2A 通过与 miR-579 及其靶基因(包括 Ang-1/occludin/SIRT1)相互作用影响周细胞覆盖和血管完整性,cPWWP2A 过表达可减轻糖尿病诱导的视网膜血管功能障碍^[25];cZNF532 通过充当 miR-29a-3p 海绵并诱导神经元胶原抗原 (neuron-glia antigen2, NG2)、赖氨酰氧化酶样蛋白 2 (lysyl oxidase-like protein 2, LOXL2) 以及细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 表达增加来调控周细胞生物学功能,过表达 cZNF532 可改善人糖尿病视网膜微血管病变中周细胞变性和血管功能障碍^[26]。除此之外,增殖期糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者玻璃体中羟脯氨酸、脯氨酸、赖氨酸、甘氨酸和丙氨酸含量升高,这些氨基酸与胰岛素和葡萄糖一起升高时,会引起周细胞的代谢变化,周细胞脂联素表达上调,抗氧化能力加强,VEGF 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 等血管生成的标记物表达下调^[27]。周细胞的丢失在 DR 的发生发展过程中起着关键作用,研究糖尿病状态下调控周细胞的因子,找到减少周细胞丢失的方法,将对 DR 早期的防治有着重要意义。

2.2 周细胞与早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是早产儿视网膜发育异常导致的一种疾病,是导致儿童视力丧失的主要原因之一^[28]。严重早产的新生儿接受补充氧气治疗时,在子宫内处于的生理性缺氧状态被打破,视网膜血管发育异常

化,在停止补充氧气治疗后,新生视网膜由于缺乏正常的血管结构而迅速导致病理性缺氧,引起 VEGF 等血管生成因子的水平升高,病理性新生血管形成。

在氧诱导视网膜病变 (oxygen induced retinopathy, OIR) 小鼠模型中,抑制 PDGF-B 后周细胞凋亡增加,VEGF 和 Ang-2 的表达上调,加剧了病理性血管生成^[29]。在 OIR 小鼠玻璃体腔中联合注射骨髓源性 CD34 阳性细胞和血管壁衍生的内皮集落形成细胞 (endothelial colony-forming cells, ECFs) 后,血管闭塞和新生血管形成减少,异常发育的视网膜血管正常化,并且每 100 μ m 血管管壁中周细胞的数量较对照组增加了 2 倍,这种组合治疗后的有益效果与它们能够有效协调血管发育和加快周细胞覆盖到血管的速度有关^[30]。由此可知,周细胞在 ROP 的病理过程中发挥重要作用,提高周细胞覆盖率,加快血管正常化,将对 ROP 的治疗产生积极影响。

3 周细胞与脉络膜新生血管性疾病

脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 可见于多种眼底疾病,如渗出性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、近视性黄斑病变 (myopic maculopathy) 等。CNV 管壁通透性高,易渗出,又多发生于黄斑及其周围,对视力造成严重影响。

研究发现,周细胞在新生血管芽的尖端及其周围大量存在,松散地包围着内皮细胞的原始索,嵌入基底膜样物质中,胞质中有粗面内质网、精细的高尔基体以及分泌性的膜结合颗粒,可能与原始血管基底膜的形成有关,为内皮细胞的增殖提供条件^[31]。在激光诱导的 CNV 模型小鼠中,发现在病灶区早期即有周细胞样细胞存在,这些细胞表达平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SMA) 和 PDGFR- β ,在 CD31⁺ 内皮细胞浸润到激光损伤部位和新血管形成之前形成支架,内皮细胞沿着该支架迁移并形成新的血管,通过抑制 PDGFR- β 信号转导能够抑制周细胞样支架形成,减少病理性新生血管的生成^[32]。由此可见,周细胞参与了 CNV 的形成。视网膜下纤维化是渗出性 ARMD 患者视力丧失的重要原因,Luo 等^[33]的研究明确脉络膜血管周细胞是视网膜下纤维化的一个新的来源,表明脉络膜周细胞是干预纤维化和渗出性 ARMD 进展的潜在治疗靶点^[33]。此外,周细胞包裹着内皮细胞,它的存在可能作为内皮细胞的保护因子,从而增加新生血管对抗 VEGF 治疗的抵抗力^[34]。Siedlecki 等^[35]证实阿西替尼 (一种联合干扰 VEGF 和 PDGF-B 信号的酪氨酸激酶抑制剂) 能够有效减少病变区的周细胞数量以及病理性新生血管的产生。Jo 等^[36]研究发现抑制 PDGF-B 信号后能增加 CNV 对抗 VEGF 的敏感性,提示联合抗 VEGF 和 PDGF-B 在晚期对抗 VEGF 治疗不敏感的 CNV 的治疗意义。上述结果表明,周细胞能够调控 CNV 的形成并且影响后期视网膜纤维化,有望成为渗出性 ARMD 治疗的有效靶点。

4 周细胞与角膜新生血管性疾病

在健康个体中角膜是透明无血管的,但由于各种病理状况如角膜炎或角膜移植物排斥,可能会形成血管。角膜中血管的发育降低了它的透明度,并且破坏了角膜正常的生理结构及功能,后期血管纤维化,对视力造成严重损伤^[37]。Cursiefen^[38]研究发现,角膜新生血管形成 2wk 内

周细胞的覆盖率就达到 80%,证明了周细胞早期即参与角膜新生血管的形成,且周细胞覆盖率随时间而增加,在 36mo 后所有病理性角膜血管都被周细胞覆盖。新生角膜血管的周细胞有双重来源:骨髓造血干细胞和已存在的角膜缘毛细血管^[39]。Chen 等^[40]利用碱烧伤模型证实 PDGF-B/PDGFR- β 信号通路参与了角膜新生血管形成的早期阶段,抑制 PDGF-B 后 VEGF-A、MMP-2 和 MMP-9 等促血管生成因子表达下调,而血小板反应蛋白-1 (Thrombospondin-1, TSP-1)、TSP-2、血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS-1) 等抗血管生成因子表达增加。周细胞在血管生成的早期阶段表达 NG2,是在新血管形成早期促进内皮细胞迁移和形态发生的重要因素,抑制 NG2 的表达可有效减少角膜中的血管生成^[41-42]。在小鼠角膜新生血管中抑制 PDGF-B 信号通路后,周细胞数量减少,血管密度降低。此外,阻断 PDGF 信号通路引起的周细胞衰减可增强 VEGF 受体抑制剂抗血管生成的作用^[43]。音猬因子 (sonic hedgehog, Shh) 增强周细胞向分泌 PDGF-B 的内皮细胞迁移,增加 PDGF-B 在促进角膜新生血管成熟方面的作用,提示干预 Shh 的表达从而影响周细胞对于角膜新生血管的治疗意义^[44]。由上述结果可知,早期抑制周细胞可以有效治疗角膜新生血管性疾病。

5 周细胞与虹膜新生血管性疾病

虹膜新生血管是多种眼病,如 DR、视网膜静脉阻塞等的继发性病变,与眼部缺血缺氧导致 VEGF 升高有关。虹膜新生血管生长至房角,造成房角堵塞,阻碍房水正常的引流,眼压升高,视神经受到损伤,导致新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG)^[45]。Witmer 等^[46]通过对早期猴虹膜新生血管免疫组化分析,发现在虹膜表面新生血管中 NG2 的强表达,证实周细胞早期即参与虹膜新生血管的形成;同时新生血管中内皮细胞及周细胞中尿激酶型纤溶酶原激活剂 (uPA) 均呈阳性,激活蛋白酶,降解基底膜,为内皮细胞和周细胞的迁移创造了条件。可见周细胞在虹膜新生血管形成的早期即发挥重要作用,早期针对周细胞采取干预措施将有效抑制虹膜新生血管的产生。

6 小结与展望

作为血管壁的重要组成部分,周细胞不仅参与生理条件下血管的生成以及血管结构和功能的维持,而且在病理性新生血管形成的过程中也发挥了重要作用。目前已经发现周细胞参与多种新生血管性眼病的病理过程,但这其中周细胞的具体作用以及调控周细胞的因素仍需要进一步探索。随着研究的深入,周细胞在新生血管性眼病中的作用以及受调控的机制将被进一步揭示,这也将为治疗新生血管性眼病提供新的思路。

参考文献

- 1 Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(4): 195-206
- 2 Pawar S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *SSRN Journal* 2021; e144-e160
- 3 Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD, et al. The neural retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56: 32-57

4 Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1816

5 Reddy SV, Husain D. Panretinal photocoagulation: a review of complications. *Semin Ophthalmol* 2018;33(1):83-88

6 Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol* 2021;36(6):505-514

7 袁晨, 张梅, 谢学军. 血-视网膜内屏障体外模型构建研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(6):991-995

8 Park DY, Lee J, Kim J, et al. Plastic roles of pericytes in the blood - retinal barrier. *Nat Commun* 2017;8:15296

9 Grigsby JG, Allen DM, Ferrigno AS, et al. Autocrine and paracrine secretion of vascular endothelial growth factor in the pre-hypoxic diabetic retina. *Curr Diabetes Rev* 2017;13(2):161-174

10 Huang H. Pericyte - endothelial interactions in the retinal microvasculature. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7413

11 Ferland-McCollough D, Slater S, Richard J, et al. Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology. *Pharmacol Ther* 2017;171:30-42

12 Caporarello N, D'Angeli F, Cambria MT, et al. Pericytes in microvessels; from "mural" function to brain and retina regeneration. *Int J Mol Sci* 2019;20(24):6351

13 Navarro R, Compte M, Álvarez-Vallina L, et al. Immune regulation by pericytes; modulating innate and adaptive immunity. *Front Immunol* 2016;7:480

14 Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, et al. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci* 2018;25(1):21

15 Trost A, Bruckner D, Rivera FJ, et al. Pericytes in the retina. *Adv Exp Med Biol* 2019;1122:1-26

16 李秀, 刘畅. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用. 国际眼科杂志 2021;21(8):1368-1372

17 Hall AP. Review of the pericyte during angiogenesis and its role in cancer and diabetic retinopathy. *Toxicol Pathol* 2006;34(6):763-775

18 Yang S, Zhang J, Chen L. The cells involved in the pathological process of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother* 2020;132:110818

19 Hammes HP, Lin J, Renner O, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2002;51(10):3107-3112

20 Ogura S, Kurata K, Hattori Y, et al. Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood - retina barrier breakdown. *JCI Insight* 2017;2(3):e90905

21 Rangasamy S, Monickaraj F, Legendre C, et al. Transcriptomics analysis of pericytes from retinas of diabetic animals reveals novel genes and molecular pathways relevant to blood - retinal barrier alterations in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2020;195:108043

22 Bao XY, Cao J. MiRNA - 138 - 5p protects the early diabetic retinopathy by regulating NOVA1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(18):7749-7756

23 Xu Y, Xie SC, Ma YC. Low expression of microRNA - 15b promotes the proliferation of retinal capillary endothelial cells and pericytes by up-regulating VEGFA in diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(14):6018-6025

24 Yu X, Ma X, Lin W, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates primary human retinal pericyte pyroptosis by modulating miR - 342 - 3p targeting of CASP1 in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2021;202:108300

25 Liu C, Ge HM, Liu BH, et al. Targeting pericyte - endothelial cell crosstalk by circular RNA - cPWWP2A inhibition aggravates diabetes - induced microvascular dysfunction. *PNAS* 2019;116(15):7455-7464

26 Jiang Q, Liu C, Li CP, et al. Circular RNA - ZNF532 regulates diabetes-induced retinal pericyte degeneration and vascular dysfunction. *J Clin Invest* 2020;130(7):3833-3847

27 Vidhya S, Ramya R, Coral K, et al. Free amino acids

hydroxyproline, lysine, and glycine promote differentiation of retinal pericytes to adipocytes: a protective role against proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2018;173:179-187

28 姜海涛, 李国仁. 我国早产儿视网膜病变的筛查现状. 国际眼科杂志 2021;21(8):1386-1389

29 Wilkinson-Berka JL, Babic S, De Gooyer T, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2004;164(4):1263-1273

30 Li Calzi S, Shaw LC, Moldovan L, et al. Progenitor cell combination normalizes retinal vascular development in the oxygen - induced retinopathy (OIR) model. *JCI Insight* 2019;4(21):e129224

31 Archer DB, Gardiner TA. Electron microscopic features of experimental choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91(4):433-457

32 Strittmatter K, Pomeroy H, Marneros AG. Targeting platelet-derived growth factor receptor β (+) scaffold formation inhibits choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2016;186(7):1890-1899

33 Luo XT, Yang SQ, Liang J, et al. Choroidal pericytes promote subretinal fibrosis after experimental photocoagulation. *Dis Models Mech* 2018;11(4):dmm032060

34 Pachydaki SI, Jakobiec FA, Bhat P, et al. Surgical management and ultrastructural study of choroidal neovascularization in punctate inner choroidopathy after bevacizumab. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2(1):29-37

35 Siedlecki J, Wertheimer C, Wolf A, et al. Combined VEGF and PDGF inhibition for neovascular AMD: anti - angiogenic properties of axitinib on human endothelial cells and pericytes *in vitro*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(5):963-972

36 Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti - vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol* 2006;168(6):2036-2053

37 Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol* 2019;63(1):15-22

38 Cursiefen C. Pericyte recruitment in human corneal angiogenesis: an ultrastructural study with clinicopathological correlation. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):101-106

39 Ozerdem U, Alitalo K, Salven P, et al. Contribution of bone marrow-derived pericyte precursor cells to corneal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3502-3506

40 Chen L, Wu HY, Ren C, et al. Inhibition of PDGF - BB reduces alkali-induced corneal neovascularization in mice. *Mol Med Rep* 2021;23(4):238

41 Fukushi J, Makagiansar IT, Stallcup WB. NG2 proteoglycan promotes endothelial cell motility and angiogenesis via engagement of galectin-3 and alpha3beta1 integrin. *Mol Biol Cell* 2004;15(8):3580-3590

42 Ozerdem U, Stallcup WB. Pathological angiogenesis is reduced by targeting pericytes via the NG2 proteoglycan. *Angiogenesis* 2004;7(3):269-276

43 Dell S, Peters S, Mütter P, et al. The role of PDGF receptor inhibitors and PI3 - kinase signaling in the pathogenesis of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):1928-1937

44 Yao QY, Renault MA, Chapouly C, et al. Sonic hedgehog mediates a novel pathway of PDGF - BB-dependent vessel maturation. *Blood* 2014;123(15):2429-2437

45 Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - a review. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(3):525-534

46 Witmer AN, van Blijswijk BC, van Noorden CJ, et al. *In vivo* angiogenic phenotype of endothelial cells and pericytes induced by vascular endothelial growth factor - A. *J Histochem Cytochem* 2004;52(1):39-52