

IL-10 在青光眼引流物材料植入术后瘢痕组织中的动态表达

张康玉¹, 蒋正轩², 陶黎明², 鲍宁², 李凯¹, 刘勇¹

引用: 张康玉, 蒋正轩, 陶黎明, 等. IL-10 在青光眼引流物材料植入术后瘢痕组织中的动态表达. 国际眼科杂志 2022; 22(4): 549-553

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (No. 202004j07020029); 安徽医科大学临床医学学科建设入库项目 (No. 2020lcxk029); 安徽医科大学校科研基金项目 (No. 2021xkj253)

作者单位:¹(230031) 中国安徽省合肥市, 安徽医科大学附属爱尔眼科医院;²(230093) 中国安徽省合肥市, 安徽医科大学第二附属医院眼科

作者简介: 张康玉, 毕业于安徽医科大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 刘勇, 毕业于同济医科大学, 主任医师, 研究方向: 青光眼、白内障. 18971021155@189.cn

收稿日期: 2021-09-06 修回日期: 2022-03-10

摘要

目的: 探究炎症介质白细胞介素-10 (IL-10) 在青光眼引流物植入术后的动态表达, 揭示其在术后瘢痕化中的作用。

方法: 选取 75 只新西兰大白兔随机分为 3 组, 球结膜下植入不同的引流物材料, 其中 PMMA 组植入表面涂裹聚一氯对二苯 (Parylene C) 的聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 块; 硅胶-MMC 组植入硅胶块, 同时注射丝裂霉素 C (MMC); 硅胶组植入硅胶块。收集术后第 1、3d, 1、2、3、4、8wk 兔眼房水, 采用 ELISA 法检测房水中 IL-10 蛋白表达。收集术后第 1、2、3、4、8wk 材料块周围结缔组织, 采用 HE 染色检测组织中成纤维细胞增生和炎症细胞浸润情况; 采用免疫组织化学染色及 RT-PCR 法检测组织中 IL-10 蛋白及 mRNA 的表达。

结果: HE 染色显示硅胶组中成纤维细胞增生和炎症细胞浸润较 PMMA 组及硅胶-MMC 组显著。ELISA 检测显示术后早期三组房水中 IL-10 表达呈先增高再降低的趋势, 术后第 3d 达高峰; 术后早期 (第 1d~3wk) 硅胶组的表达高于 PMMA 组和硅胶-MMC 组 (均 $P < 0.05$), 术后晚期 (第 4~8wk) 三组表达无明显差异。免疫组织化学及 RT-PCR 检测显示结缔组织中 IL-10 蛋白及 mRNA 的表达在术后第 1wk 最高, 术后第 2~3wk 逐渐下降, 术后第 4~8wk 再次升高, 且硅胶组明显高于其他两组 (均 $P < 0.05$)。术后晚期 (第 4~8wk) 结缔组织中 IL-10 蛋白的表达与成纤维细胞增生水平呈正相关性。

结论: 青光眼引流物材料植入术后, IL-10 表达呈先升高后逐渐降低, 4wk 后再次升高的动态过程, 推测 IL-10 可能对瘢痕形成起抑制作用。

关键词: 白细胞介素-10 (IL-10); 青光眼引流物; 瘢痕化; 聚甲基丙烯酸甲酯; 丝裂霉素 C; 硅胶

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.04

Study on dynamic expression of IL-10 on scarring after implantation of glaucoma drainage material

Kang-Yu Zhang¹, Zheng-Xuan Jiang², Li-Ming Tao², Ning Bao², Kai Li¹, Yong Liu¹

Foundation items: Key Research and Development Program of Anhui Province (No.202004j07020029); Clinical Medicine Discipline Construction of Anhui Medical University (No. 2020lcxk029); Research Fund of Anhui Medical University (No. 2021xkj253)

¹Aier Eye Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230093, Anhui Province, China

Correspondence to: Yong Liu. Aier Eye Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China. 18971021155@189.cn

Received: 2021-09-06 Accepted: 2022-03-10

Abstract

• **AIM:** To investigate the dynamic expression characteristics of interleukin-10 (IL-10) after implantation of glaucoma drainage material, and to reveal the role of IL-10 on scarring formation.

• **METHODS:** Totally 75 New Zealand white rabbits were randomly divided into three groups, which were implanted with different types of material - Polymethyl methacrylate coated Parylene C (PMMA group), silicone together with injection of Mitomycin C (MMC) (silicon-MMC group) and silicone (silicone group). Aqueous humor were collected at 1, 3d, 1, 2, 3, 4 and 8wk after operation and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were utilized to detect the expression of IL-10 in the aqueous humor. The connective tissue surrounding the material were collected at 1, 2, 3, 4 and 8wk postoperatively. Hematoxylin-eosin (HE) staining was applied to evaluate the proliferation of fibroblasts and the infiltration of inflammatory cells. The protein expression and mRNA of IL-10 in the connective tissue were detected by immunohistochemistry and real-time PCR.

• **RESULTS:** Compared with PMMA and silicon-MMC group, silicone group showed significantly increased proliferation of fibroblasts and infiltration of inflammatory cells according to the HE staining result. The result of

ELISA showed the expression of IL-10 in the aqueous humor increased significantly at the early stage after surgery, and then decreased gradually, the highest appeared on the third day after operation, and in silicone group there was higher than the other two groups in the early stage postoperatively (1d-3wk) (all $P < 0.05$), and there was no significant difference in the late stages (4-8wk). The protein expression and mRNA of IL-10 in connective tissue were the highest in the first week after operation, decreased gradually at 2-3wk after operation, and increased again at 4-8wk after operation by immunohistochemistry and real-time PCR. And the expression was higher in silicone group than in the other two groups at each time point (all $P < 0.05$). Furthermore, there was a positive correlation between the expression of IL-10 protein and the proliferation of fibroblasts in the late stages (4-8wk).

• **CONCLUSION:** After implantation of glaucoma drainage material, the process of IL-10 increased first, then decreased gradually, and increased again 4wk later, thus IL-10 may be a potential target for inhibiting the scar formation.

• **KEYWORDS:** interleukin-10 (IL-10); glaucoma drainage implant; scarring; Polymethyl methacrylate; Mitomycin C; silicone

Citation: Zhang KY, Jiang ZX, Tao LM, *et al.* Study on dynamic expression of IL-10 on scarring after implantation of glaucoma drainage material. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(4): 549-553

0 引言

青光眼是一类以眼内压的相对或绝对升高引起视神经损害及视功能不可逆损伤为特征的眼科常见疾病,以发病率高、病情复杂、术后并发症较多及手术成功率较低为主要特点^[1]。而难治性青光眼是一组病因多样、病情复杂、治疗棘手的疾病,青光眼引流物最初的引入即是为治疗难治性青光眼,目前该方法仍是难治性青光眼主要的治疗手段^[2],然而手术成功率仍相对较低,青光眼引流阀植入术后早期和晚期成功率分别约 80% 和 50%^[3],其主要原因为术后阀体周围严重的炎症及免疫反应,成纤维细胞和胶原纤维增生包裹,致引流不畅,眼内压再次升高^[4]。术后炎症反应在术后瘢痕形成过程中起到重要作用,而相关研究显示白细胞介素(IL)类炎症因子在术后炎症细胞浸润、组织损伤及修复过程中发挥着重要作用^[5]。已有研究显示 IL-10 不仅具有炎症抑制和免疫调节作用^[6-7],亦具有抑制矽肺、炎性肠道疾病及肝纤维化的作用^[8-10],而在青光眼引流物植入术后纤维化过程中的作用研究较少。因此本研究通过不同的引流物材料植入及抗纤维化药物的应用,拟在球结膜下形成不同的瘢痕组织,检测并比较术后各组织中不同时间段 IL-10 的表达水平,揭示其对青光眼引流物植入术后炎症及纤维化的影响,为探讨其在青光眼引流物植入术后瘢痕化的作用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 购置标准新西兰大白兔 75 只(约 2.5kg)并饲养于安徽医科大学动物实验室。表面涂裹聚一氯对二苯(Parylene C)的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)材料由美国加州大学提供,丝裂霉素 C(MMC)、硅胶块由安徽医科大学第二附属医院提供。主要试剂:ELISA 试剂盒(Elabscience 公司),RNA 提取试剂盒(Magen 公司、R4130-03),逆转录试剂(Vazyme 公司、R222-01),实时荧光定量 PCR(RT-PCR)试剂盒(Vazyme 公司、SYBR Green Master Mix),兔抗兔 IL-10 多克隆抗体(北京 Bioss, bs-0698R),辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)二抗(北京中杉金桥公司,ZB-2301)。主要仪器设备:光学显微镜、石蜡切片机、RT-PCR 仪(Aglient Technologies 公司、型号:Stratagen Mx3000P)、分光光度计(Thermo 公司、型号:NANODROP 2000c)、逆转录仪(MJ Research 公司、型号:PTC-100)、酶标仪(Cloud-Clone 公司、型号:SMR16.1)、荧光显微镜(日本 Olympus 公司)^[11]。本研究经安徽医科大学生物医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及造模 采用随机数字表法将 75 只新西兰大白兔分为 3 组、每组 25 只:PMMA 组、硅胶-MMC 组及硅胶组。选择左眼为手术眼,术前 3d 术眼点抗生眼液,每天 4 次,预防感染。术前行全身麻醉(戊巴比妥钠注射液耳缘静脉给药、40mg/kg),缝线悬吊开睑,聚维酮碘冲洗结膜囊,以穹窿为基底部作球结膜瓣,向上充分分离并植入 5mm×5mm 引流物材料块(PMMA 组在球结膜下植入聚一氯对二苯涂层包裹的 PMMA 块;硅胶-MMC 组于球结膜下植入硅胶块,同时注射 0.4mg/mL 的丝裂霉素 C 1mL;硅胶组于球结膜下植入硅胶块),间断缝合球结膜瓣,结膜囊涂左氧氟沙星眼膏。分别于术后第 1、3d,1、2、3、4、8wk,全身麻醉下取前房水;于第 1、2、3、4、8wk,过量麻醉致死取出植入物周边结缔组织(包括部分黏连巩膜),切割均分、称重、清洗(9%氯化钠注射液),分别置于冰箱(-80℃)和多聚甲醛溶液(10%)中保存。

1.2 方法

1.2.2 ELISA 检测房水中 IL-10 蛋白的含量 收集兔前房水,采用 ELISA 试剂盒检测房水中 IL-10 蛋白的含量,具体步骤按照试剂盒说明书进行操作。酶标仪测定吸光度(A)值,分别绘制三组蛋白标准曲线,计算相对质量浓度。为了确保结果的可靠性,每个样本均进行 3 次检测后取平均值。

1.2.3 RT-PCR 检测结缔组织中 IL-10 mRNA 相对表达量 根据 RNA 提取、逆转录及 SYBR Green Master Mix 试剂盒操作说明,首先提取总 RNA,测定其质量及浓度,再合成 cDNA,荧光定量测定。为确保测定结果的可靠性,在荧光定量测定过程中,对每个样本均进行 3 次检测后取平均值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ($\Delta Ct = \text{sample} - \text{control}$) 法计算 IL-10 mRNA 相对表达量。RT-PCR 引物由通用生物公司在线设计及合成。内参 GAPDH 前引物:AGCTGCTCATCAACGGGAAG,后引物:GGTTCACGCCCAT CACAAAC;IL-10 前引物:GAACCACAGTCCA GCCATCA,后引物:CTCCACTGCCTTGCTCTTGTT。

1.2.4 石蜡切片的制备 将多聚甲醛溶液固定的组织经梯度乙醇充分脱水,二甲苯及无水乙醇透明,浸蜡包埋,连续切片(厚度 5μm),载玻标记、烘干保存。

1.2.5 HE 染色法 取 1.2.4 石蜡切片,复温,二甲苯、乙醇浸泡脱蜡,苏木精-伊红(HE)染色法染色,封片保存。高倍显微镜(400×)下观察切片组织、拍摄照片、计数成纤维细胞数。

1.2.6 免疫组织化学染色 取 1.2.4 石蜡切片,常规脱蜡、高压修复抗原,加对应一抗、生物素化二抗、链霉素工作液,显色并封片保存。高倍显微镜(400×)下观察并拍照。以组织中出现棕褐色染色为阳性。通过 Image Pro Plus 6.0 图像分析系统采集、分析处理图像,计数平均吸光度(A)值,测定 3 个视野,取平均值。

统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件对实验结果进行统计分析。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 染色观察成纤维细胞增生和炎症细胞浸润情况

高倍镜(400×)下观察术后成纤维细胞增生明显的结缔组织(图 1)。第 1wk,硅胶-MMC 组、PMMA 组和硅胶组组织中均存在细胞核增大、深染、分裂相增多、炎症细胞浸润的现象,但硅胶组较其他两组更显著。第 2wk,各组组织中炎症细胞浸润均较第 1wk 时减轻,成纤维细胞增生,硅胶组炎症细胞最多,硅胶-MMC 组炎症细胞最少。与第 2wk 相比,第 3wk 各组组织中成纤维细胞增多,炎症细胞明显减少,其中硅胶组仍然最多,硅胶-MMC 组最少。与第 3wk 相比,第 4wk 各组组织中成纤维细胞明显增多,胶原纤维增生,而炎症细胞明显减少,硅胶组较 PMMA 组及硅胶-MMC 组可见更为紊乱的成纤维细胞、密集交错分布的胶原纤维,仍伴有明显炎症细胞浸润,硅胶-MMC 组仍为最少。第 8wk,各组组织中均可见较致密的胶原纤维交错呈旋涡状或波纹状等多样性紊乱排列,硅胶组仍有少量炎症细胞浸润,其他两组无明显炎症细胞。

2.2 免疫组织化学染色观察 IL-10 蛋白表达情况 高倍镜(400×)下观察可见术后 PMMA 组、硅胶-MMC 组和硅胶组结缔组织中均存在大量的呈棕褐色染色的 IL-10 蛋白,围绕巩膜表面增生的成纤维细胞分布(图 2)。第 1wk,IL-10 在三组组织中的表达均明显增多,硅胶组最显著,硅胶-MMC 组最少($F = 19.791, P < 0.001$);第 2wk,IL-10 在三组组织中的表达均较第 1wk 减少,硅胶-MMC 组最少,硅胶组仍最多($F = 20.047, P < 0.001$);第 3wk,IL-10 在三组组织中的表达均较第 2wk 减少,硅胶组较其他两组稍高,而 PMMA 组与硅胶-MMC 组无明显差异($F = 7.521, P = 0.008$);第 4wk,IL-10 在三组组织中的表达均较第 3wk 有所增加,硅胶组高于其他两组,PMMA 组与硅胶-MMC 组亦无明显差异($F = 6.826, P = 0.010$);第 8wk,IL-10 在三组组织中的表达较第 4wk 均明显增多,增生细胞仍围绕胶原纤维分布,硅胶组表达最多,瘢痕组织较少的硅胶-MMC 组表达最少($F = 12.382, P = 0.001$),见图 3。

2.3 ELISA 检测房水中 IL-10 的表达 术后三组房水中 IL-10 的表达呈现先增高再降低的趋势,第 3d 达高峰。术后第 1d~3wk,硅胶组房水中 IL-10 表达均明显高于

PMMA 组与硅胶-MMC 组,且术后第 1~3d 硅胶-MMC 组房水中 IL-10 表达高于 PMMA 组;术后第 1wk,PMMA 组房水中 IL-10 表达高于硅胶-MMC 组;术后第 2~3wk,PMMA 组与硅胶-MMC 组房水中 IL-10 的表达无明显差异;术后第 4~8wk,三组房水中 IL-10 的表达均无明显差异($F_{第1d} = 11.091, P_{第1d} = 0.002; F_{第3d} = 20.701, P_{第3d} < 0.001; F_{第1wk} = 28.039, P_{第1wk} < 0.001; F_{第2wk} = 13.818, P_{第2wk} = 0.001; F_{第3wk} = 8.141, P_{第3wk} = 0.006; F_{第4wk} = 2.208, P_{第4wk} = 0.153; F_{第8wk} = 2.759, P_{第8wk} = 0.103$),见图 4。

2.4 RT-PCR 检测结缔组织中 IL-10 mRNA 的表达 术后三组结缔组织中 IL-10 mRNA 表达均明显增高,但硅胶组增高最明显,与 PMMA 组、硅胶-MMC 组比较均有差异;术后第 1、2、8wk,PMMA 组与硅胶-MMC 组 IL-10 mRNA 表达亦有差异($F_{第1wk} = 17.757, P_{第1wk} < 0.001; F_{第2wk} = 26.941, P_{第2wk} < 0.001; F_{第3wk} = 6.283, P_{第3wk} = 0.014; F_{第4wk} = 14.418, P_{第4wk} = 0.001; F_{第8wk} = 41.615, P_{第8wk} < 0.001$),见图 5。

2.5 IL-10 表达水平与成纤维细胞数的相关性分析 术后第 4、8wk,高倍显微镜(400×)下,单位面积 HE 染色切片中成纤维细胞数与免疫组织化学染色中 IL-10 的表达水平均呈正相关($r = 0.712, 0.695$,均 $P < 0.05$),见图 6。

3 讨论

青光眼是致视神经不可逆性损伤的眼病,以眼球胀痛、视力下降及特征性视野缺损为主要表现;高发病率^[12-13]、视功能损伤不可逆性、难治性等为主要特征;控制眼内压仍是目前主要的治疗方法^[3]。难治性青光眼是最复杂的一组青光眼疾病,包括外伤性青光眼、角膜移植术后继发性青光眼、无晶状体或人工晶状体植入术后青光眼、新生血管性青光眼、多次手术失败的青光眼等。青光眼引流物植入术是抗青光眼的有效治疗方法,亦是难治性青光眼的首选手术方法^[2];青光眼引流物材料以硅胶、PMMA 较为多见,作为异物,植入球壁后易诱发机体炎症反应、免疫排斥反应及成纤维细胞增生,导致瘢痕组织包裹植入物、引流受阻,手术失败。因此检测青光眼引流物植入术后瘢痕化组织中抑炎因子 IL-10 的表达及探讨其对瘢痕化形成的影响有着极其重要的意义。

不同材料的青光眼引流物具有不同的组织相容性,植入后可引起不同的炎症及免疫反应^[14],MMC 为链霉素中提取的抗代谢药物,具有抗纤维组织增生作用,在临床已广泛应用^[15]。Parylene C 是一种惰性的高分子材料,具有良好的生物相容性及化学稳定性,涂抹于青光眼引流物外层可以有效降低术后局部组织的炎症反应及成纤维细胞增生^[11]。本研究选择不同的材料植入兔球结膜下,再选择性注射 MMC,预计术后各组球结膜下形成不同的瘢痕。HE 染色显示,硅胶组术后早期的炎症反应及晚期瘢痕化水平最高;因 MMC 药物的刺激作用,术后早期硅胶-MMC 组的炎症反应高于 PMMA 组,但至术后第 1wk,PMMA 组炎症因子的表达较硅胶-MMC 组高,PMMA 组的成纤维细胞增生及晚期瘢痕化水平亦较硅胶-MMC 组高。提示本研究中各组不同时期形成不同的炎症反应及瘢痕化组织。

IL-10 是在炎症反应中发挥抑制作用的因子,是由辅助性 T2(Th2)细胞产生,具有抑制辅助性 T1(Th1)细胞分泌作用,由嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、树突

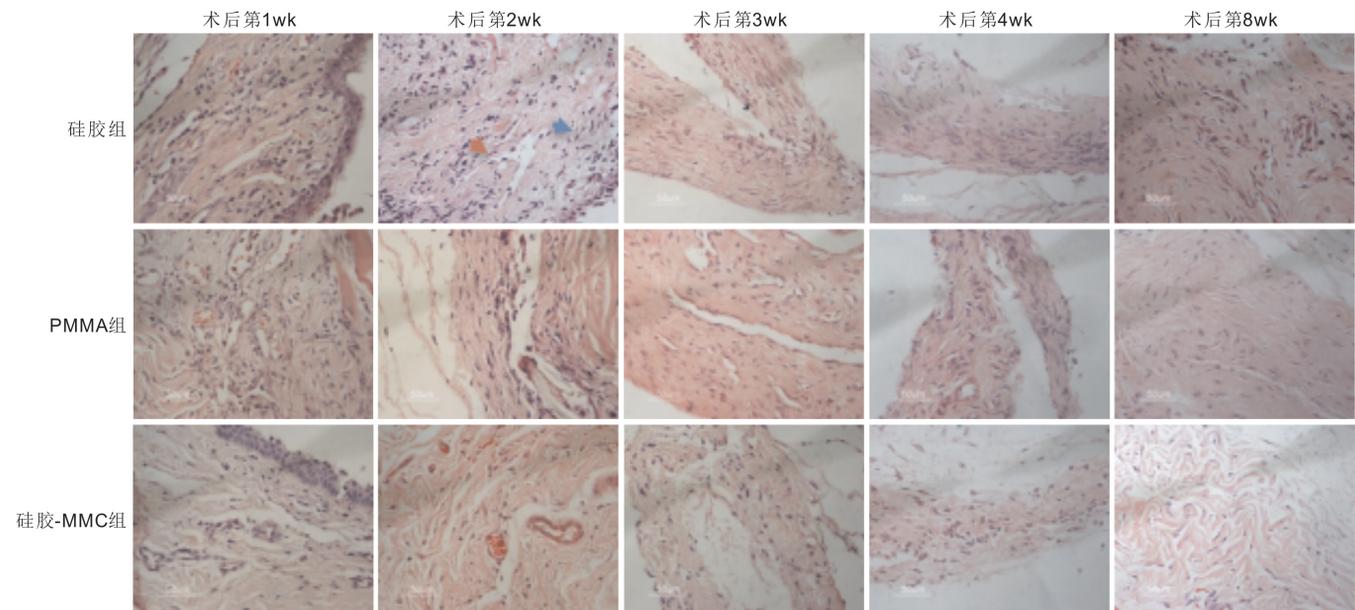


图1 HE染色观察成纤维细胞增生和炎症细胞浸润情况 蓝色箭头:炎症细胞;红色箭头:成纤维细胞。

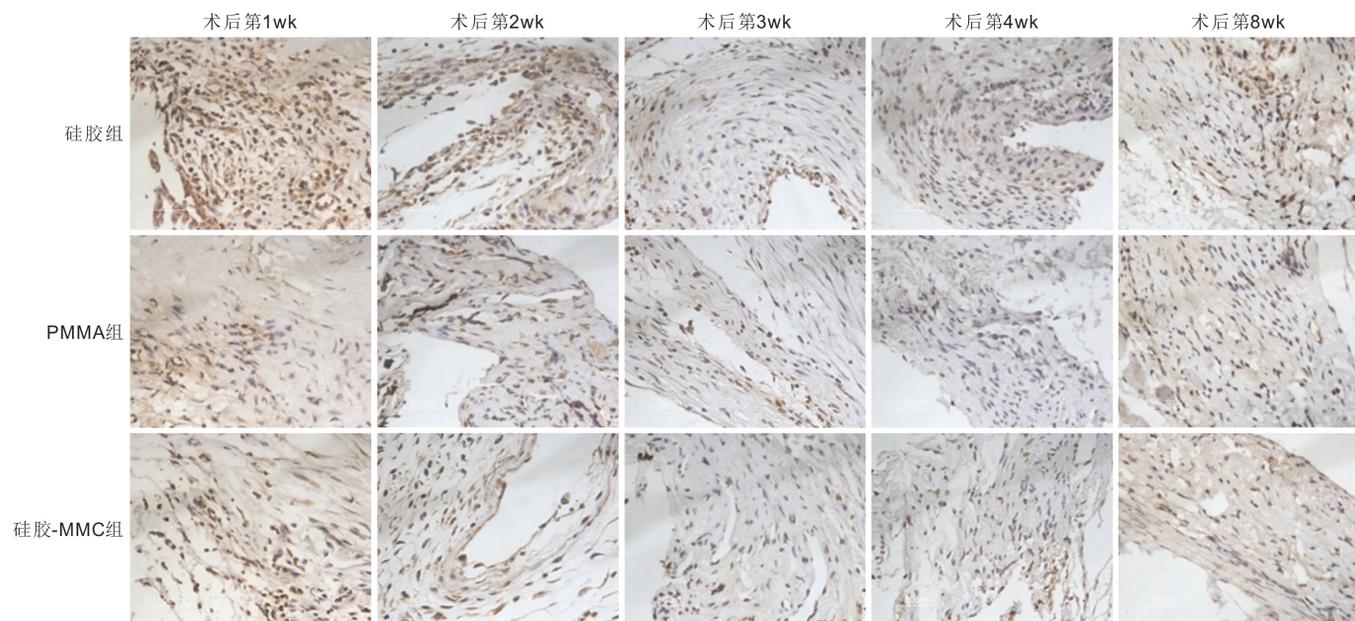


图2 免疫组织化学染色观察 IL-10 蛋白表达情况。

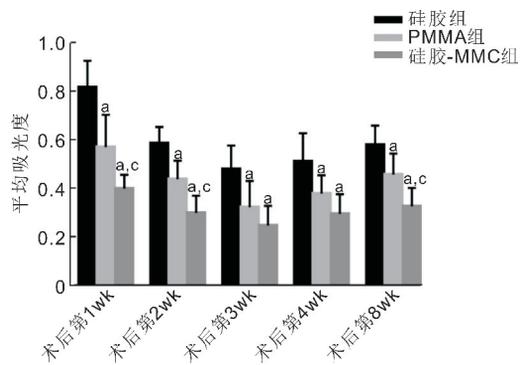


图3 三组 IL-10 蛋白表达水平比较 ^a $P < 0.05$ vs 硅胶组; ^c $P < 0.05$ vs PMMA 组。

细胞、肥大细胞、NK 细胞等分泌,具有抗炎、抗免疫、抗纤维化及促进修复等作用的多功能细胞因子^[16-17]。IL-10 的炎症抑制作用在大量研究中得以证明,其可以抑制单核细胞、巨噬细胞,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、

IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等促炎因子的释放,同时诱导炎症因子的自噬作用^[18];亦可抑制 T 细胞增生和其细胞因子的产生,如可以抑制 CD4⁺ 细胞分化所必需的 IL-23、IL-12 等因子的分泌^[7,19];而且通过降低组织相容性复合体(MHC)和黏附分子的表达抑制排异反应抗原,干扰抗原传递,抑制免疫反应^[20]。

IL-10 对成纤维细胞增生及瘢痕化的作用也有大量研究,但具体作用目前尚不统一。Kathju 等^[21] 研究显示 IL-10 可以通过抑制炎症及免疫反应,同时分解增生的细胞基质,抑制成纤维细胞增生及瘢痕形成。IL-10 在尘肺的形成中具有抑制肺炎症反应的作用,而晚期因对淋巴细胞的抑制作用,具有促进肺泡纤维化的增生作用^[22]。Xie 等^[23] 对瘢痕增生的研究发现,创伤后 IL-10 的高表达不仅具有抑制促炎因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等)的分泌,减轻炎症反应及抑制细胞外间质细胞增生的作用,同时可以抑制生长因子[转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)等]的释放,维持细胞外基质合成和降解

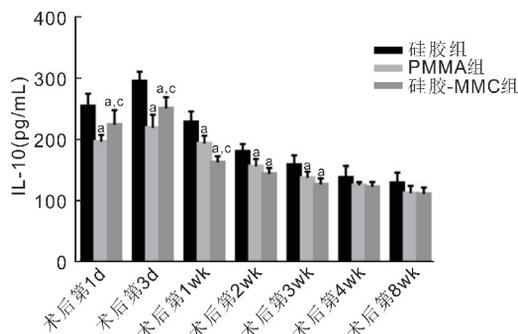


图4 三组房水中IL-10的表达 * $P < 0.05$ vs 硅胶组; * $P < 0.05$ vs PMMA组。

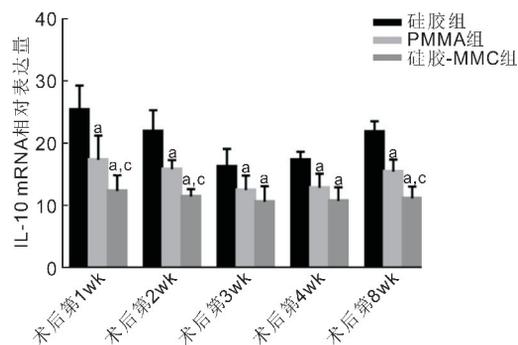


图5 三组IL-10 mRNA相对表达量 * $P < 0.05$ vs 硅胶组; * $P < 0.05$ vs PMMA组。

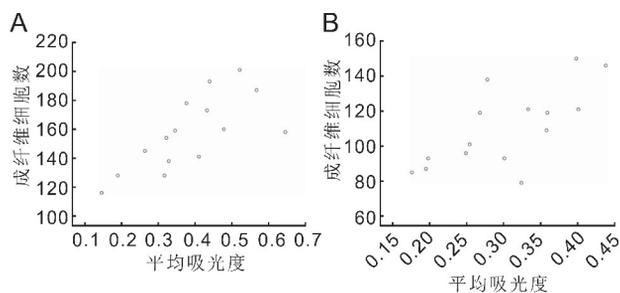


图6 三组组织中IL-10表达水平与成纤维细胞数的相关性分析 A: 术后第4wk; B: 术后第8wk。

的平衡,抑制瘢痕形成。本研究显示,IL-10 mRNA及蛋白的表达在术后早期炎症反应明显时增加,炎症反应减轻时降低,在瘢痕化最明显的硅胶组表达最高,在瘢痕化最轻的硅胶-MMC组表达最低;免疫组织化学染色结果显示,IL-10主要集中在增生的成纤维细胞周围;在术后第4~8wk,炎症反应减轻而胶原纤维增生明显时,IL-10的表达不减反增。上述结果表明抑炎因子IL-10不仅在术后早期炎症反应严重时增加,抑制炎症作用,而且在术后晚期成纤维细胞及胶原纤维增生时增加,抑制其增生作用。

综上所述,IL-10在青光眼引流物材料植入术后早期炎症反应明显时表达增高,炎症反应减轻时减少,晚期胶原纤维增生时再次升高,提示IL-10可能在青光眼引流物植入术后早期有抑制炎症的作用,晚期有抑制胶原纤维增生,减轻瘢痕化的作用。

参考文献

- 葛坚,王宁利. 青光眼学(第3版). 北京:人民卫生出版社 2015; 261-263
- 中华医学会眼科学分会青光眼学组,王宁利,张秀兰. 中国青光眼引流阀植入手术操作专家共识(2019年2版). 中华眼科杂志 2019;

2: 93-97

3 Riva I, Roberti G, Oddone F, *et al.* Ahmed glaucoma valve implant: surgical technique and complications. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 357-367

4 Dong AM, Han L, Shao ZB, *et al.* Glaucoma drainage device coated with mitomycin C loaded opal shale microparticles to inhibit bleb fibrosis. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019; 11(10): 10244-10253

5 Ye L, Gao L, Cheng H. Inflammatory profiles of the interleukin family and network in cerebral hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol* 2018; 38(7): 1321-1333

6 Steen EH, Wang XY, Balaji S, *et al.* The role of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in tissue fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2020; 9(4): 184-198

7 Yao Y, Simard AR, Shi FD, *et al.* IL-10-producing lymphocytes in inflammatory disease. *Int Rev Immunol* 2013; 32(3): 324-336

8 涂云忠,张坚,刘慧萍,等. 白细胞介素10基因修饰的骨髓间充质干细胞抑制大鼠肝纤维化形成的实验研究. 中华肝病杂志 2012; 20(12): 908-911

9 Shamskhov EA, Kratochvil MJ, Orcholski ME, *et al.* Hydrogel-based delivery of IL-10 improves treatment of bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Biomaterials* 2019; 203: 52-62

10 Andoh A, Zhang ZB, Inatomi O, *et al.* Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 129(3): 969-984

11 张康玉,蒋正轩,刘超,等. 白细胞介素-1 β 在类青光眼引流阀植入术后瘢痕化中的作用. 安徽医科大学学报 2018; 53(6): 912-917

12 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年). 中华眼科杂志 2020; 56(8): 573-586

13 Kang JY, Nam KY, Lee SJ, *et al.* The effect of intravitreal bevacizumab injection before Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2014; 34(4): 793-799

14 李翔骥. 涂层镁可降解材料应用于青光眼外引流手术的可行性研究. 中国人民解放军陆军军医大学 2020

15 Durai I, Pallamparthi S, Puthuran GV, *et al.* Outcomes of glaucoma drainage device implantation and trabeculectomy with mitomycin C in glaucoma secondary to aniridia. *Am J Ophthalmol* 2021; 227:173-181

16 Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989; 170(6): 2081-2095

17 Ouyang WJ, Rutz S, Crellin NK, *et al.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 71-109

18 Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, *et al.* Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science* 2017; 356(6337): 513-519

19 Schuetz N, Schoeneberger S, Mueller U, *et al.* IL-12 family members; differential kinetics of their TLR4-mediated induction by Salmonella enteritidis and the impact of IL-10 in bone marrow-derived macrophages. *Int Immunol* 2005; 17(5): 649-659

20 Lu ZW, Hu JQ, Liu WL, *et al.* IL-10 restores MHC class I expression and interferes with immunity in papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Endocrinology* 2020; 161(10): bqaa062

21 Kathju S, Gallo PH, Satish L. Scarless integumentary wound healing in the mammalian fetus: molecular basis and therapeutic implications. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2012; 96(3): 223-236

22 Huaux F, Louahed J, Hudspith B, *et al.* Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18(1): 51-59

23 Xie F, Teng L, Xu J, *et al.* Interleukin-10 modified bone marrow mesenchymal stem cells prevent hypertrophic scar formation by inhibiting inflammation. *Pharmazie* 2020; 75(11): 571-575