

血管内皮生长因子及上皮-间充质转化在增生性玻璃体视网膜病变发病中的作用

胡可可,杜红俊,惠延年

引用:胡可可,杜红俊,惠延年. 血管内皮生长因子及上皮-间充质转化在增生性玻璃体视网膜病变发病中的作用. 国际眼科杂志 2022;22(6):969-972

作者单位:(710032)中国陕西省西安市,空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介:胡可可,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:杜红俊,博士研究生,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼内细胞增生调控. dhj2020@126.com

收稿日期:2021-10-20 修回日期:2022-04-27

摘要

增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是一种发生在孔源性视网膜脱离(RRD)自然病程中或复位手术后的严重并发症,常常导致患者视力丧失。目前,临床缺乏有效的治疗方法。PVR病理特征是多种细胞在细胞因子的作用下发生的过度炎症反应和异常增生,最终在视网膜表面形成增殖膜及进一步的牵拉性视网膜脱离(TRD)。对PVR发病机制的深入研究将有助于为其治疗寻找有前景的分子靶标。近年研究发现,血管内皮生长因子(VEGF)及视网膜色素上皮(RPE)细胞的上皮-间充质转化(EMT)在PVR发病中发挥着重要作用。本文就VEGF及RPE细胞EMT在PVR发病中的作用,以及二者的相互联动机制进行了总结,以期PVR的治疗和临床研究提供新的思路。

关键词:增生性玻璃体视网膜病变;血管内皮生长因子;上皮-间充质转化;视网膜色素上皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.17

Role of vascular endothelial growth factor and epithelial - mesenchymal transition in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy

Ke-Ke Hu, Hong-Jun Du, Yan-Nian Hui

Department of Ophthalmology, Eye Institute of PLA, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong-Jun Du. Department of Ophthalmology, Eye Institute of PLA, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. dhj2020@126.com

Received: 2021-10-20 Accepted: 2022-04-27

Abstract

• Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a serious complication that occurs in the natural history of

rhegmatogenous retinal detachment (RRD) or after retinal detachment surgery, often resulting in vision loss. Currently, there has no effective treatment. The pathological characteristics of PVR are the excessive inflammatory response and abnormal proliferation of various cells under the action of cytokines, which eventually form a layer of proliferative membrane around the retinal surface, and further lead to traction retinal detachment (TRD). In-depth studies on the pathogenesis of PVR will help to find promising molecular targets for its treatment. Recent studies have found that vascular endothelial growth factor (VEGF) and the epithelial - mesenchymal transition (EMT) of retinal pigment epithelium (RPE) cells play an important role in the pathogenesis of PVR. This article summarizes the roles of VEGF and RPE cell EMT in the pathogenesis of PVR and the interaction mechanism between them, with the aim to provide new ideas for the treatment and clinical research of PVR.

• **KEYWORDS:** proliferative vitreoretinopathy; vascular endothelial growth factor; epithelial - mesenchymal transition; retinal pigment epithelium cells

Citation: Hu KK, Du HJ, Hui YN. Role of vascular endothelial growth factor and epithelial - mesenchymal transition in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):969-972

0 引言

增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是在孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment, RRD)自然病程中,视网膜复位手术及严重眼球外伤后,由于玻璃体内和视网膜表面广泛的纤维增生以及膜收缩,最终形成牵拉性视网膜脱离,而非新生血管化的致盲性眼病^[1]。PVR严重影响患者视功能的恢复以及手术治疗预后。

由于缺乏有效的治疗药物,玻璃体切除术目前仍是治疗PVR的主要方法。虽然随着玻璃体切除手术技术不断进步,术后视网膜复位率大大提高,但手术仍然存在玻璃体切除不完全、增殖膜剥离不彻底、眼内填充物刺激、术后炎症反应以及PVR复发等问题,最终造成手术失败,因此仍有5%~10%的患者术后会再次发生PVR^[2]。加深对PVR发病机制中重要途径的阐明和对其病理学的理解,有助于寻找预防或治疗PVR的药物。

既往研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞的上皮-间充质转化(epithelial -

mesenchymal transition, EMT)在其中发挥重要作用^[3],本文将就 VEGF 及 EMT 在 PVR 发病机制中的作用及二者的联动关系进行概述,以期期为研发 PVR 的治疗药物提供思路。

1 PVR 发病机制

在发生 RRD 时,视网膜裂孔的出现使得 RPE 细胞播散至玻璃体腔,增生的细胞及其产生的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成增生膜附着于视网膜表面并产生牵拉,最终影响视网膜脱离的手术成功率或导致视网膜脱离复发。从病理机制方面,PVR 包括了缺血期、炎症期、细胞凋亡期、细胞迁移增殖期和瘢痕收缩期五个阶段^[4]。而从组织形态学方面,PVR 的发病过程包括 RPE 细胞及胶质细胞的细胞迁移、迁移细胞的增殖、增殖膜形成、增殖膜收缩、细胞外胶原蛋白形成和视网膜上形成固定皱褶六个步骤^[3]。以上变化导致了 PVR 患者的视功能改变及视网膜结构损害。

已经证明,PVR 是一个由诸多细胞及细胞因子共同作用的结果。涉及的细胞主要包括 RPE 细胞、视网膜胶质细胞和成纤维细胞等。细胞因子主要包括干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等炎症因子及 VEGF、血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等生长因子^[5]。这些因子通过介导细胞迁移、增殖、EMT 和 ECM 的合成参与 PVR 的发生。其中,VEGF 及 RPE 细胞的 EMT 被认为起着核心作用^[6-7]。

2 VEGF 在 PVR 发病中的作用及机制

2.1 VEGF 及其主要作用

VEGF 是一种血管内皮细胞高度特异性的有丝分裂因子,广泛分布于人和动物的脑、肾、肝和眼等多种组织中。VEGF 在眼内 RPE 细胞、血管内皮细胞、Müller 细胞和视网膜神经节细胞等均可表达。VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 及胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)。传统观念认为,VEGF 主要通过增加血管通透性和诱发新生血管形成而参与视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)和年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)等新生血管相关疾病的发生和进展^[8]。

2.2 VEGF 参与 PVR 的发生

近年来的研究发现,除视网膜血管病外,VEGF 还参与 PVR 的发生和发展,且与 PVR 严重程度呈正相关^[5]。Ricker 等^[9]检测了 RRD 患眼视网膜下液 VEGF 含量,发现伴 PVR 的患眼为不伴 PVR 的患眼的 2~3 倍。Ni 等^[7]检测了 24 例 PVR 患眼的玻璃体,同样证实了 VEGF 表达水平增高。

2.2.1 VEGF 通过促进 RPE 细胞增生和迁移而促进 PVR

VEGF 通过与其特异性受体(VEGF receptor, VEGFR)发生特异性、高亲和力结合后形成二聚体而发挥其直接作用。VEGFR 主要包括两个酪氨酸激酶受体,即 flt-1 和 flk-1/KDR。RPE 细胞被证实可同时表达这两种受体,因此可在 VEGF 诱导下发生增生或迁移,从而导致 PVR 的发生或加快其进展^[10]。

2.2.2 VEGF 通过 PDGF 信号通路促进 PVR 的发生

除直接作用外,VEGF 主要通过 PDGF 信号通路间接促进 PVR 的发生。VEGF 与 PDGF 是密切相关的超家族信号传导的成员,拥有 8 个半胱氨酸残基的同源序列。PDGF 家族包括

PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D 四个成员,通过二硫键形成同源或异源二聚体。PDGF 受体(PDGF receptor, PDGFR)具有高度特异性,包括 PDGFR- α 和 PDGFR- β 两种亚型。PDGFR- α 除了可以被 PDGF 直接激活,也可以被非 PDGF 因子(碱性成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1 等)间接激活。

研究发现,PVR 患眼内 PDGF 大量表达,且与 PVR 严重程度呈正相关^[5, 11]。细胞表面的 PDGFR- α 被 PDGF-C 激活后发生二聚化,进一步激活磷脂酰肌醇 3 激酶(P13K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白(Akt)通路及其下游的信号通路,促进细胞增生和迁移。随后 PDGFR- α 被快速内在化和降解,其激活的信号通路也随即失去作用。非 PDGF 因子与 PDGFR- α 结合后,通过促进细胞内活性氧(ROS)生成和激活 Src-家族酪氨酸激酶(SFK),间接激活其下游通路^[12-13],进而活化下游的鼠双微体基因 2(murine double minute 2, Mdm2)蛋白,抑制 p53 基因的表达,从而促进 PVR 早期细胞的存活和增殖^[14]。VEGF 参与 PVR 的机制主要在于通过竞争性拮抗 PDGF 与 PDGFR- α 结合,阻止 PDGFR- α 的二聚化,延长 PDGFR- α 在细胞表面存留时间,从而增加非 PDGF 因子促进 RPE 细胞存活和增殖的作用^[14]。

3 EMT 在 PVR 发病中的作用及机制

EMT 是指上皮细胞在一定条件下失去其上皮表型,转化为具有间充质细胞表型的过程。EMT 可介导胚胎发育、器官生成及伤口愈合等生理过程,同时也参与组织纤维化、癌症转移或 PVR 等病理生理过程^[15]。

RPE 细胞是 PVR 发生发展中最重要细胞成分。在发生 RRD 时,RPE 细胞与 Bruch 膜分离,并通过视网膜裂孔播散至玻璃体腔中。同时,由于血-视网膜屏障的破坏,玻璃体腔内细胞因子含量和活性增加。这些因素的共同作用促使 RPE 细胞启动 EMT^[16-17]。

3.1 EMT 中 RPE 细胞特性的变化

在生理条件下,RPE 细胞是一种典型的“鹅卵石”样上皮外观形态,细胞内含有大量黑色素颗粒。细胞之间依靠紧密连接保持静止状态,维持特有的形态和功能。在 EMT 过程中,RPE 细胞内闭合小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)、E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)表达减少, α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白及纤维连接蛋白等表达增加。由于 α -SMA 是细胞移行和收缩功能的基础,其表达水平增加被认为是 EMT 的关键标志^[18]。发生 EMT 的细胞骨架重组、细胞极性丢失、增殖和迁移能力增加,最终转分化为具有收缩能力的成纤维细胞及肌成纤维细胞,并获得高度侵袭移行能力、抗凋亡能力及分泌大量 ECM 的能力,从而导致 PVR 的发生和发展^[3]。

3.2 参与 EMT 的细胞因子及信号通路

多种细胞因子及信号通路参与了 PVR 中的 EMT 的发生,细胞因子主要包括 TGF- β 、PDGF 及 CTGF 等,信号通路主要包括 Smad、Notch 和 Wnt/ β -catenin 等^[19]。

3.2.1 TGF- β 促进 EMT 和 PVR 发生

TGF- β 是一种强效 EMT 趋化因子,在各种纤维化相关疾病中扮演着至关重要的角色,其作用贯穿了 RPE 细胞的增殖、分化、转移、黏附以及纤维增殖膜的收缩。在 TGF- β 刺激下,RPE 细胞还显示了部分 EMT 改变,包括上皮细胞标志物下调、间充质细胞标记物上调和迁移能力增强。研究表明,在 PVR 患者和 PVR 动物模型中,TGF- β 在玻璃体和视网膜

前膜中表达水平显著上调,且与PVR的严重程度呈正相关,这些结果提示TGF- β 在RPE细胞的EMT过程中起着重要作用^[20]。

关于其机制,目前证实TGF- β 主要通过激活Smad信号通路和非Smad信号通路来诱导EMT。TGF- β 与跨膜的TGF- β II型受体(TGFR2)结合,随后与TGF- β I型受体(TGFR1)结合,形成紧密连接复合体,诱导Smad2和Smad3磷酸化,并与共同调质Smad4结合形成三聚体,转运到细胞核,通过与调控基因序列上的特定顺式作用元件相互作用来调控TGF- β 反应基因的转录^[21]。

此外,多种非Smad信号通路也被证实参与了TGF- β 诱导的EMT过程,包括p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2) MAPK、转化生长因子 β 激活激酶-1(TGF- β activated kinase-1, TAK1)及Jagged/Notch等信号通路。p38 MAPK的激活可促进I型胶原生成增加,ERK1/2 MAPK的激活可促进 α -SMA、纤维连接蛋白、N-钙黏蛋白和IV型胶原的表达,ERK1/2 MAPK信号通路还可以与TGF- β /Smad及Jagged/Notch信号通路产生交叉作用^[22]。

3.2.2 PDGF及PDGF信号通路与EMT 多项研究表明,PDGF-BB二聚体可通过与PDGFR- β 结合后上调 α -SMA和I型胶原,下调RPE细胞中的ZO-1表达,激活ERK1/2 MAPK、P38 MAPK等信号通路来促进RPE细胞的增殖和迁移^[23]。PDGF信号通路还可通过非PDGF因子介导的PDGFR- α 激活途径,促进RPE细胞的增生、活化、迁移,从而使存活的RPE细胞对TGF- β 作出反应,转分化为成纤维细胞或肌成纤维细胞。

3.2.3 CTGF促进RPE细胞EMT CTGF是一种分泌蛋白,广泛分布于人体的各组织器官,其主要作用是促进细胞增殖、迁移及分化,并已成为病理性纤维化的治疗靶点^[24]。在眼内,成纤维细胞样细胞和血管内皮细胞是产生CTGF的主要来源。CTGF可调节多种生长因子和ECM蛋白的活性,参与ECM合成、重塑、伤口愈合及纤维化。玻璃体腔内注射CTGF可诱导兔PVR模型。CTGF作为TGF- β 的下游效应介质,可通过增强TGF- β 与TGFR2的结合,促进TGF- β 诱导的纤维黏连蛋白EDA片段(fibronectin-EDA, EDA-FN)表达,后者进一步介导了RPE细胞EMT发生^[25]。

4 VEGF与EMT的联动关系

现已明确,在组织损伤中,EMT参与并导致了组织纤维化^[15]。视网膜下纤维化为复杂的病理改变,是组织对于慢性损伤的病理应答,分为血管新生、肉芽组织形成及结缔组织重塑三个阶段^[26]。VEGF主要通过两个途径参与纤维化过程:(1)VEGF和CTGF之间的平衡决定着纤维化的进程。在眼内的损伤修复过程中,VEGF和CTGF之间存在某种平衡。Inoki等^[27]在体内和体外实验中发现VEGF能上调CTGF的表达,二者通过形成VEGF-CTGF复合体使VEGF失活,并且当这两种因子比率达到某一阈值时发生血管纤维化转变,此时由过量CTGF驱动的纤维化可导致视网膜瘢痕形成^[28],目前引起血管新生向血管纤维化的开关尚不明确。(2)VEGF通过PDGF通路参与纤维化:VEGF可竞争性拮抗PDGF与PDGF受体 α (PDGFR α)结合,或通过促进非PDGF因子介导的PDGFR α 间接激活途径促进EMT的发生,从而导致了视

网膜下纤维化。针对VEGF与EMT联动关系中关键分子和详细机制的研究,可为PVR的治疗提供了新的思路和方法。

5 抗VEGF治疗对PVR的防治作用

鉴于VEGF以上的作用,抗VEGF治疗理论上可通过阻断以上信号通路起到抑制EMT和PVR的发展。目前,已经有很多的研究在动物和临床进行了尝试,也有了一些发现。

5.1 抗VEGF治疗对实验性PVR的作用 Pennock等^[29-30]在兔眼玻璃体内注射0.1mL全氟丙烷气体造成部分玻璃体后脱离,1wk后将成纤维细胞、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)和细胞外基质蛋白联合注入玻璃体制备复合PVR模型。利用此模型,研究者证实了玻璃体内注射雷珠单抗和阿柏西普均能有效抑制PVR的发生,且视网膜的形态及功能未受影响。Daftarian等^[31]在白化兔眼玻璃体内注射0.3mL六氟化硫气体造成玻璃体后脱离,3d后将人RPE细胞注入玻璃体制备PVR模型。进一步研究发现,CTGF在PVR早期表达水平明显增高。玻璃体内注射抗CTGF药物可降低VEGF-A表达,阻断VEGF-A的功能。单独抗CTGF药物及联合抗VEGF治疗可显著抑制视网膜下纤维化,表现为增殖膜厚度、胶原纤维面积及肌成纤维细胞密度降低。而单纯抗VEGF治疗仅在PVR早期通过与PDGFR的相互作用降低增殖膜厚度,对胶原纤维面积及肌成纤维细胞密度无明显影响。

5.2 抗VEGF治疗在临床上对PVR的防治效果 不同于动物研究的结论,多个临床研究显示,与单纯玻璃体腔硅油填充相比,硅油填充联合贝伐单抗注射并不能提高PVR患者的视网膜复位率、改善术后视力及降低术后PVR发生率^[32-33]。Ghasemi等^[32]还发现,玻璃体腔硅油填充联合贝伐单抗注射术后视网膜再脱离患者中,55.5%患者的视网膜可见广泛的纤维增殖膜,提示抗VEGF治疗可能加重了PVR。

5.3 动物实验和临床研究差异的原因 关于动物实验与临床研究结果的差异,目前认为可归于四个主要原因^[5]:(1)PVR是一种由多种细胞、细胞外基质以及大量自分泌或旁分泌的细胞因子混合作用的复杂病理过程,单一药物很难在多种致病环节中均发挥作用;(2)目前的动物模型均不能完全准确地反映临床PVR发生发展的全过程;(3)动物实验为早期PVR,病理改变以RPE细胞增生为主。临床入组为PVR C级,此时的病理改变以EMT为主,因此抗VEGF药物作用有限;(4)临床上抗VEGF药物抑制VEGF生物学活性的同时,会打破VEGF和CTGF之间的平衡,造成CTGF表达水平增高,从而引发纤维化,导致瘢痕形成和视力丧失。

对于临床上PVR发生发展的高危眼,如年轻患者、巨大裂孔(大于90°的视网膜裂孔)、多发性撕裂孔、广泛性视网膜脱离、伴有脉络膜脱离的视网膜脱离等,PVR早期使用抗VEGF药物,是否可有效抑制PVR的发生,尚有待进一步研究。

6 小结及展望

手术设备和方式的创新显著提高了PVR患者术后的解剖复位率,基础研究和临床试验加深了我们对PVR发病机制的理解。然而,由于PVR发病机制复杂,目前也远未阐明,因此其治疗仍是一大难题。PVR的发生是多种细胞和多种因子联合作用的结果,虽然新的研究证实了

VEGF及EMT在PVR发生发展中起着一定作用,但有关VEGF和EMT在PVR不同阶段的作用、二者的联动关系、抗VEGF治疗对EMT的潜在影响、治疗时机以及对临床PVR的防治效果等还需进一步研究和探索。同时,在临床试验尚未明确其疗效的情况下,将抗VEGF用于临床PVR的治疗需要非常谨慎。

参考文献

- 1 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
- 2 Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(1):221-240
- 3 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
- 4 Chaudhary R, Scott RAH, Wallace G, et al. Inflammatory and fibrogenic factors in proliferative vitreoretinopathy development. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(3):23
- 5 Wong CW, Cheung N, Ho C, et al. Characterisation of the inflammatory cytokine and growth factor profile in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Sci Rep* 2019;9(1):15419
- 6 Tsoitridou E, Loukovitis E, Zapsalis K, et al. A review of last decade developments on epiretinal membrane pathogenesis. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2020;9(2):91-110
- 7 Ni Y, Qin YY, Huang ZJ, et al. Distinct serum and vitreous inflammation-related factor profiles in patients with proliferative vitreoretinopathy. *Adv Ther* 2020;37(5):2550-2559
- 8 Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17(10):611-625
- 9 Ricker LJAG, Dieudonné SC, Kessels AGH, et al. Antiangiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor predominate in subretinal fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2012;32(1):54-59
- 10 Leiderman YI, Miller JW. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology and therapeutic targets. *Semin Ophthalmol* 2009;24(2):62-69
- 11 Klinkhammer BM, Floege J, Boor P. PDGF in organ fibrosis. *Mol Aspects Med* 2018;62:44-62
- 12 Pennock S, Haddock LJ, Elliott D, et al. Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog Retin Eye Res* 2014;40:16-34
- 13 Yang YH, Huang XG, Ma GE, et al. PDGFR β plays an essential role in patient vitreous-stimulated contraction of retinal pigment epithelial cells from epiretinal membranes. *Exp Eye Res* 2020;197:108116
- 14 赵潇, 颜华. 血管内皮生长因子在外伤性增生性玻璃体视网膜病变发病机制中的作用研究进展. *中华眼底病杂志* 2018;34(2):187-190
- 15 Hussen BM, Shoorei H, Mohaqiq M, et al. The impact of non-coding RNAs in the epithelial to mesenchymal transition. *Front Mol Biosci* 2021;8:665199
- 16 Persa OD, Niessen CM. Epithelial polarity limits EMT. *Nat Cell Biol* 2019;21(3):299-300
- 17 Pei D, Shu X, Gassama-Diagne A, et al. Mesenchymal-epithelial transition in development and reprogramming. *Nat Cell Biol* 2019;21

- (1):44-53
- 18 Chen HT, Wang HF, An JB, et al. Inhibitory effects of plumbagin on retinal pigment epithelial cell epithelial-mesenchymal transition *in vitro* and *in vivo*. *Med Sci Monit* 2018;24:1502-1510
- 19 Bastiaans J, van Meurs JC, van Holten-Neelen C, et al. Thrombin induces epithelial-mesenchymal transition and collagen production by retinal pigment epithelial cells via autocrine PDGF-receptor signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8306-8314
- 20 Hoerster R, Muether PS, Vierkotten S, et al. Upregulation of TGF- β 1 in experimental proliferative vitreoretinopathy is accompanied by epithelial to mesenchymal transition. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52(1):11-16
- 21 Zou H, Shan CL, Ma LL, et al. Polarity and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *Peer J* 2020;8:e10136
- 22 Yang S, Li H, Li M, et al. Mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Discov Med* 2015;20(110):207-217
- 23 Si YF, Wang J, Guan J, et al. Platelet-derived growth factor induced alpha-smooth muscle actin expression by human retinal pigment epithelium cell. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(3):310-318
- 24 Morales MG, Acuña MJ, Cabrera D, et al. The pro-fibrotic connective tissue growth factor (CTGF/CCN₂) correlates with the number of necrotic-regenerative foci in dystrophic muscle. *J Cell Commun Signal* 2018;12(1):413-421
- 25 Zhang Q, Qi Y, Chen L, et al. The relationship between anti-vascular endothelial growth factor and fibrosis in proliferative retinopathy: clinical and laboratory evidence. *Br J Ophthalmol* 2016;100(10):1443-1450
- 26 吕亚男, 宫媛媛. 抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗与视网膜下纤维化研究进展. *眼科新进展* 2017;37(6):583-586
- 27 Inoki I, Shiomi T, Hashimoto G, et al. Connective tissue growth factor binds vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis. *FASEB J* 2002;16(2):219-221
- 28 曾少杰, 谢怀林, 何小娟. 增生性糖尿病视网膜膜病变与VEGF和CTGF水平的相关性及治疗启示. *临床眼科杂志* 2018;26(4):296-300
- 29 Pennock S, Kim D, Mukai SZ, et al. Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic blinding disease. *Am J Pathol* 2013;182(5):1659-1670
- 30 Pennock S, Haddock LJ, Mukai SZ, et al. Vascular endothelial growth factor acts primarily via platelet-derived growth factor receptor α to promote proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2014;184(11):3052-3068
- 31 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
- 32 Ghasemi Falavarjani K, Hashemi M, Modarres M, et al. Intrasilicone oil injection of bevacizumab at the end of retinal reattachment surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Eye (Lond)* 2014;28(5):576-580
- 33 Hsu J, Khan MA, Shieh WS, et al. Effect of serial intrasilicone oil bevacizumab injections in eyes with recurrent proliferative vitreoretinopathy retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2016;161:65-70.e1-2