

ASPP2 对兔外伤性增生性玻璃体视网膜病变的作用研究

陈小丽¹, 毛宇泽², 蔡文慧³, 王海伟¹, 岳岩坤¹

引用: 陈小丽, 毛宇泽, 蔡文慧, 等. ASPP2 对兔外伤性增生性玻璃体视网膜病变的作用研究. 国际眼科杂志, 2026, 26(1):16-20.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81800827)
作者单位: ¹(100038) 中国北京市, 首都医科大学附属复兴医院眼科; ²(100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院心内科; ³(100730) 中国北京市, 北京医院国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院
作者简介: 陈小丽, 博士, 主治医师, 讲师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 岳岩坤, 博士, 主任医师, 副教授, 研究方向: 眼底病及白内障的发病机制及临床治疗. fuxingyk@sina.com
收稿日期: 2025-06-17 修回日期: 2025-11-19

摘要
目的: 探讨 p53 凋亡刺激蛋白 2 (ASPP2) 对兔外伤性增生性玻璃体视网膜病变 (PVR) 模型的作用。
方法: 选取新西兰白兔 30 只, 右眼作约 6 mm 的巩膜穿通伤后随机分为实验组与对照组, 每组 15 只, 实验组联合玻璃体腔内注入 ASPP2 慢病毒转染的 ARPE-19 细胞悬液 0.1 mL, 对照组联合玻璃体腔内注入阴性对照慢病毒转染的 ARPE-19 细胞悬液 0.1 mL。在造模后 1、2、3、4 wk, 使用手持眼压计测量眼压; 眼底照相以及眼部 B 型超声检查检测建模情况。造模后 4 wk 通过视网膜组织切片及 HE 染色检测兔视网膜的形态变化; Western blot 法检测兔视网膜中 ASPP2 以及上皮-间质转化 (EMT) 标志物 Vimentin 的蛋白表达。
结果: 在造模后的第 1、2、3、4 wk, PVR 造模前后实验组及对照组兔眼的组内眼压变化不显著, 实验组的 PVR 成模率低于对照组 ($P<0.05$), 实验组视网膜增殖及结构紊乱较对照组减轻。在造模后 4 wk, 实验组兔视网膜中 ASPP2 的蛋白表达量较对照组显著升高 ($t=3.193, P=0.033$), Vimentin 的蛋白表达量显著降低 ($t=-3.599, P=0.023$)。
结论: ASPP2 参与调节 RPE 细胞的 EMT, 延缓兔眼外伤性 PVR 的发生发展。
关键词: 增生性玻璃体视网膜病变; p53 凋亡刺激蛋白 2 (ASPP2); 动物模型; 外伤性; 视网膜色素上皮细胞
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.03

Study on the effect of apoptosis stimulation protein 2 on traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits

Chen Xiaoli¹, Mao Yuze², Cai Wenhui³, Wang Haiwei¹, Yue Yankun¹

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81800827)

¹Department of Ophthalmology, Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ²Department of Cardiology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ³Beijing Hospital; National Center for Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Correspondence to: Yue Yankun. Department of Ophthalmology, Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China. fuxingyk@sina.com
Received: 2025-06-17 Accepted: 2025-11-19

Abstract
• **AIM:** To investigate the effect of apoptosis stimulation protein 2 (ASPP2) on the development of traumatic proliferative vitreoretinopathy (PVR) in a rabbit model.
• **METHODS:** A total of 30 New Zealand white rabbits were selected, and the right eyes of all rabbits were inflicted with a scleral penetrating wound of approximately 6 mm. Then rabbits were randomly and evenly divided into experimental and control group. The experimental group received an intravitreal injection of 0.1 mL of ARPE-19 cell suspension transfected with lentivirus-ASPP2, while the control group received an intravitreal injection of 0.1 mL of ARPE-19 cell suspension transfected with negative control lentivirus. At 1, 2, 3, and 4 wk after PVR modeling, a handheld tonometer was used to measure the intraocular pressure. Moreover, fundus photography and ocular ultrasound examination were performed to detect the retinal proliferation. At 4 wk after modeling, hematoxylin-eosin staining was used to observe the morphological retinal changes, and Western blot was used to determine the protein expressions of ASPP2 and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) marker Vimentin in the rabbit retinas.
• **RESULTS:** At 1, 2, 3, and 4 wk after modeling, there were no significant changes in intraocular pressure within the experimental and control group of rabbit eyes, either before or after PVR modeling, the success rate of PVR modeling in the experimental group was lower than that in the control group ($P<0.05$), and the retinal proliferation and structural disorder was less severe in the experimental group. At 4 wk after modeling, the retinal protein expression level of ASPP2 in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($t=3.193, P=0.033$), while the Vimentin protein expression level was significantly lower in the experimental group ($t=-3.599, P=0.023$).
• **CONCLUSION:** ASPP2 may be involved in regulating the process of EMT in retinal pigment epithelial cells, thereby delaying the development and progression of traumatic PVR in rabbit eyes.
• **KEYWORDS:** proliferative vitreoretinopathy; apoptosis stimulation protein 2 (ASPP2); animal model; traumatic; retinal pigment epithelial cells

Citation: Chen XL, Mao YZ, Cai WH, et al. Study on the effect of apoptosis stimulation protein 2 on traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(1):16-20.

0 引言

外伤性增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是开放性眼外伤的一种常见的致盲性并发症,严重威胁患者视觉功能,目前临床上无有效的治疗手段^[1]。PVR 发病机制复杂,是眼科领域的一个研究难点。PVR 主要病理特征是过度的眼内创伤修复反应,形成具有收缩能力的增殖膜(视网膜前膜和视网膜下膜),这些增殖膜由视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞及成纤维细胞等多种细胞构成,最终导致牵拉性视网膜脱离^[2-3]。其中,RPE 细胞发生上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 被认为是 PVR 发生发展的核心事件^[4-6]。受炎症等微环境刺激,RPE 细胞会出现上皮标志物表达下调,间质蛋白 [如波形蛋白 (Vimentin)] 等表达上调,进而获得强迁移与增殖能力,最终在玻璃体内聚集形成收缩性增殖膜^[7-8]。因此,开发靶向 PVR 早期 EMT 环节的干预策略已成为临床亟待解决的关键问题。

p53 凋亡刺激蛋白 2 (apoptosis stimulation protein 2, ASPP2) 可调控细胞骨架重组和细胞间连接蛋白的表达,是一种与 EMT 以及癌症转移密切相关的蛋白。近年来的研究结果提示 ASPP2 在 EMT 与纤维化进程中扮演核心负调控角色,且其作用机制呈现显著的细胞类型特异性,这为纤维化疾病的干预研究提供了新的分子靶点^[9-10]。现有实验验证在 RPE 细胞中,上调 ASPP2 的表达显著抑制细胞 EMT 的发生,下调 ASPP2 表达则会产生相反效果^[11-12]。然而,ASPP2 在外伤性 PVR 中的作用少有报道,本研究拟探究 ASPP2 在经典兔外伤性 PVR 模型中的具体作用及其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取健康成年清洁级雄性新西兰兔 30 只,6-8 周龄,体质量 1.8-2.0 kg。实验前均行双眼裂隙灯、眼压计及直接检眼镜检查,确认双眼无眼部疾病。实验动物的使用和喂养遵循 ARVO 声明,本研究符合伦理学标准,且通过首都医科大学附属复兴医院医学研究伦理学委员会审查 (审批号:2023FXHEC-KSP056)。

1.1.2 主要试剂和仪器 ASPP2 慢病毒、阴性对照慢病毒 (上海吉凯基因化学技术有限公司),盐酸丙美卡因滴眼液 (爱尔康有限公司),左氧氟沙星滴眼液 (参天制药有限公司),妥布霉素地塞米松滴眼液 (爱尔康有限公司),复方托吡卡胺滴眼液 (参天制药有限公司),PBS (美国 Gibco 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (北京百奥莱博科技有限公司),SDS 裂解液 (上海碧云天生物技术有限公司),ASPP2 一抗 (美国 Santa 公司),Vimentin 一抗 (美国 Abcam 公司),GAPDH 一抗 (美国 Abcam 公司),Goat Anti-Mouse IgG 二抗 (美国 CST 公司),PVDF 膜 (美国 Promega 公司),眼球固定液 (Servicebio)。显微镜 (日本 Nikon 公司),眼底照相机 (重庆康华瑞明科技股份有限公司),眼部 B 超机 (法国光太公司),手持眼压计 (天津

市索维电子科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 RPE 细胞悬液制备 RPE 细胞的复苏、培养及传代方法参照既往文献^[11]。选取生长状态良好的 ARPE-19 细胞 (美国模式培养物集存库 ATCC),根据制造商的操作说明,将 ASPP2 慢病毒或阴性对照慢病毒转染至 ARPE-19 细胞中。简要步骤如下:将细胞以推荐密度接种,细胞生长到 80% 后,加入相应量的慢病毒悬液。转染 72 h 后,从细胞中提取蛋白质并进行 Western blot 检测鉴定,再使用 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的嘌呤霉素筛选 10 d 后获得稳定转染细胞系。利用 PBS 溶液配成 0.1 mL 的细胞悬液,共含 2×10^6 个 ARPE-19 细胞。

1.2.2 PVR 动物模型制作及分组 将 30 只实验雄性兔随机分为实验组与对照组,每组 15 只,均以右眼为手术眼,左眼不做任何处理。实验组及对照组兔适应性培养 1 wk 后,术前 3 d 开始右眼滴左氧氟沙星滴眼液 (4 次/天)。手术开始前先消毒耳缘静脉,按 30 mg/kg 缓慢注射 3% 戊巴比妥钠溶液,当观察到实验兔呼吸变缓、钳夹无自主反应、肌肉松弛到位以及角膜反射迟钝时,表明麻醉适宜可以开始手术。若术中有需要,按 0.2-0.4 mL/kg 追加药物。右眼用盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉 3 次,每次间隔 5 min,复方托吡卡胺滴眼液散瞳 3 次,每次间隔 10 min。开睑器开睑,聚维酮碘注射液冲洗结膜囊,暴露颞上方巩膜,于角膜缘后 3.5 mm,依次切开球结膜及巩膜,造成长约 6 mm 的巩膜穿通伤,剪除脱出的玻璃体约 0.4 mL,用 7-0 可吸收缝线间断缝合切口,然后实验组兔右眼玻璃体内注入 0.1 mL ASPP2 慢病毒转染的 ARPE-19 细胞悬液,对照组兔右眼玻璃体内注入 0.1 mL 阴性对照慢病毒转染的 ARPE-19 细胞悬液,步骤大致同参考文献^[13-14]。手术操作完成后给予右眼妥布霉素地塞米松滴眼液 (4 次/天) 预防感染,持续 1 wk。剔除造模后 1 wk 出现白内障情况的实验组兔 1 只与造模后 2 wk 出现眼压升高 (24 mmHg)、角膜水肿、眼底窥不清,行 B 超显示为玻璃体积血的对照组兔 1 只,最终纳入实验组与对照组兔各 14 只 14 眼。

1.2.3 玻璃体及视网膜观察 术前,术后 1 d 以及 1、2、3、4 wk,使用手持眼压计测量术眼眼压;裂隙灯显微镜观察角膜等眼前节反应;间接检眼镜、眼底彩色照相系统和眼部 B 超观察并记录各组兔眼玻璃体及视网膜增殖情况。参考 Fastenberg 等^[15] 的 PVR 分级标准,该分级标准基于 PVR 的临床发展阶段,共有 5 个等级:1 级为眼底正常,玻璃体内可见增殖条带;2 级为局灶性牵拉,局限性血管充血扩张及血管抬高;3 级为髓线处的局限性视网膜脱离以及视网膜褶皱;4 级为广泛的视网膜脱离,全部髓线脱离,视盘周围视网膜脱离;5 级为视网膜全脱离、折叠以及裂孔形成。

1.2.4 视网膜组织 HE 染色 术后 28 d,静脉注射 3% 戊巴比妥钠溶液 (50 mg/kg) 处死实验及对照兔各 5 只,立即摘出兔眼球,置于 FAS 眼球固定液固定 24 h 后梯度乙醇脱水,二甲苯透明,浸蜡以及石蜡包埋后切片,贴于多聚赖氨酸预处理的载玻片上,行常规 HE 染色,于光学显微镜下观察视网膜的形态及组织结构的变化。

1.2.5 Western Blot 术后 28 d,按照上述相同方法处死实验和对照兔各 9 只,取兔眼球后冰上去除眼前节组织和玻

璃体,剥取视网膜,置入液氮中备用。将预冷的组织细胞裂解液与视网膜标本充分混合,经超声匀浆处理后,使用高速冷冻离心机以 12 000 r/min 的转速离心 20 min。收集上清液,与蛋白上样缓冲液按比例充分混匀后煮沸 5 min,利用 BCA 法行蛋白定量检测,10%–12%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后转移至 PVDF 膜。牛奶封闭膜后分别加入 ASPP2 及 Vimentin 一抗,于 4 ℃ 冰箱孵育过夜。之后室温孵育相应二抗 1 h。孵育结束后,加入适量的增强化学发光剂(ECL)与膜反应 3 min,随后利用成像系统进行显影,最后使用 Image J 成像软件分析检测结果,计算不同条带的灰度值。实验以 GAPDH 作为内参,目的蛋白相对表达量计算公式为:目的蛋白条带灰度值/内参条带灰度值。每个实验重复 3 次。

统计学分析:采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。本研究中符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,计数资料以 $n(\%)$ 表示。眼压比较采用重复测量协方差分析,进一步两两组间多重比较使用 LSD- t 检验,两组间差异比较采用单侧 Student's t 检验。两组注射后 1–4 wk 内 PVR 成模率的总体差异采用广义估计方程(GEE)进行分析。两组 ASPP2 及 Vimentin 蛋白表达比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外伤性 PVR 造模前后眼压比较 术前实验组兔眼的基线眼压高于对照组($P=0.0008$)。为控制此基线差异对结果的影响,我们采用重复测量协方差分析发现作为协变量的基线眼压对术后眼压的整体影响无统计学意义($F=0.022, P=0.884$),说明术前的组间差异并未对术后眼压的比较结果产生显著干扰。术后实验组与对照组眼压的组间、时间和交互比较差异无统计学意义($F_{\text{时间}}=0.022, F_{\text{组间}}=1.252, F_{\text{交互}}=0.356$, 均 $P>0.05$), 两组不同时间点眼压比较结果见表 1。

2.2 兔 PVR 模型成模情况 眼底照相和 B 超检查结果表明,造模后 1 wk 两组兔眼均未见显著的视网膜增殖及脱离。造模后 2 wk,对照组 10 眼 PVR 造模成功(1 级 3 眼,2 级 4 眼,3 级 2 眼,4 级 1 眼),实验组 4 眼 PVR 造模成功(1 级 2 眼,2 级 1 眼,3 级 1 眼),实验组成模率低于对照组($P<0.05$)。造模后 3 wk,对照组 12 眼 PVR 造模成功(1 级 2 眼,2 级 4 眼,3 级 3 眼,4 级 3 眼),实验组 5 眼 PVR 造模成功(1 级 1 眼,2 级 3 眼,3 级 1 眼),实验组成模率仍低于对照组($P<0.01$)。造模后 4 wk,对照组 14 眼全部 PVR 造模成功(1 级 1 眼,2 级 3 眼,3 级 3 眼,4 级 5 眼,5 级 2 眼),实验组 8 眼 PVR 造模成功(1 级 2 眼,2 级 3 眼,3 级 2 眼,4 级 1 眼),实验组成模率显著低于对照组($P<0.01$),见表 2。GEE 分析证实实验组整体成模率较对照组低 83%,差异具有统计学意义($OR=0.1736, 95\% CI:0.0309-0.9747, \chi^2=3.956, P=0.047$)。表明实验组的处理显著延缓了兔眼 PVR 模型成模的速度,致使实验组在造模术后 4 wk 时只有 57% 的成模率,而对照组已达 100%。

造模后 4 wk,采集兔视网膜眼底照相,对照组兔眼玻璃体混浊,可见视网膜增殖膜及局部视网膜血管扭曲变形。对比之下,实验组兔眼玻璃体混浊较轻,视网膜增殖程度也较轻,未见显著的视网膜脱离,见图 1A。B 超结果与眼底照相结果一致(图 1B)。视网膜切片 HE 染色显示,PVR 造模后 4 wk,实验组与对照组两组兔眼视网膜均可见纤维增殖改变,但实验组较对照组改变轻,且其视网膜组织病理改变也较轻。对照组兔眼视网膜结构紊乱,可见大量视网膜增殖膜和固定皱褶,实验组局部可见少许视网膜增殖膜及褶皱(图 1C)。

2.3 两组 PVR 兔视网膜 ASPP2 及 Vimentin 蛋白表达比较 Western blot 结果表明,造模后 4 wk,实验组兔眼视网膜中 ASPP2 的蛋白表达量(1.467 ± 0.245)较对照组(1 ± 0.065)显著升高,差异有统计学意义($t=3.193, P=0.033$)。然而,EMT 标志物 Vimentin 的蛋白表达量在实验组(0.587 ± 0.137)兔眼视网膜中降低,与对照组(1.00 ± 0.144)比较差异具有统计学意义($t=-3.599, P=0.023$),见图 2。

3 讨论

外伤性 PVR 的形成机制错综复杂,涉及多种视网膜细胞。目前广泛认为眼外伤致使视网膜破裂,引发 RPE 细胞从 Bruch 膜脱离,之后 RPE 细胞经历上皮-间质转化,逐渐获得间充质细胞的特性,进而与其他细胞一起形成具有收缩特性的前膜,最终造成视网膜脱离^[16–17]。目前尚无完全理想的外伤性 PVR 动物模型,兔模型是研究中应用最广泛的动物模型之一^[14]。相较于 Guo 等^[18]的巩膜穿通伤法联合富血小板血浆注射,本研究创新性地采用了巩膜穿通伤联合 ARPE-19 细胞玻璃体腔注射法,成功地构建了兔外伤性 PVR 模型。与 Dong 等^[19]利用玻璃体切除手术建模不同的是,本造模过程操作更加简单,成模率高,亦能较好地模拟外伤性 PVR 的自然发生过程。单纯巩膜外伤法造模因玻璃体丢失,通常会导致早期兔眼眼压下降^[7]。在本研究中则联合了玻璃体腔注入 ARPE-19 细胞的方法建立 PVR 模型,然而实验组与对照组兔眼基线眼压有一定差异,推测这可能与样本量小存在一定关系。为排除基线值的影响,后续使用了重复测量协方差分析,将术前基线眼压作为协变量,明确了基线资料对后续实验结果无显著影响($P=0.884$)。在注射后的各个时间点,两组兔眼的眼压与注射前比较无明显变化,且两组间眼压亦无显著差异。

在 PVR 造模后第 2 wk,对照组 PVR 成模率为 71% (10/14),且成模率在术后 2–4 wk 均持续升高。在 PVR 造模后第 4 wk,B 超及眼底照相提示兔眼视网膜增殖膜及局部视网膜脱离,病理组织学检查进一步证实视网膜发生了增殖性改变,这些均表明本研究的造模方法可成功构建外伤性 PVR 模型。此外,在 PVR 造模后 2、3、4 wk,实验组 PVR 成模率均低于对照组,整体成模率较对照组低 83%。同时本研究发现,在 PVR 造模后 4 wk,实验组兔眼视网膜的增殖程度较对照组轻,视网膜各层结构紊乱亦较

表 1 两组兔眼 PVR 造模术前及术后各时间点眼压比较 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	眼数	术前	术后 1 d	术后 1 wk	术后 2 wk	术后 3 wk	术后 4 wk
实验组	14	8.86±0.86	8.36±1.22	8.21±1.25	8.36±1.60	7.64±1.45	7.93±1.50
对照组	14	7.50±1.01	7.79±1.42	7.43±1.45	7.79±1.72	7.64±1.08	7.86±1.61

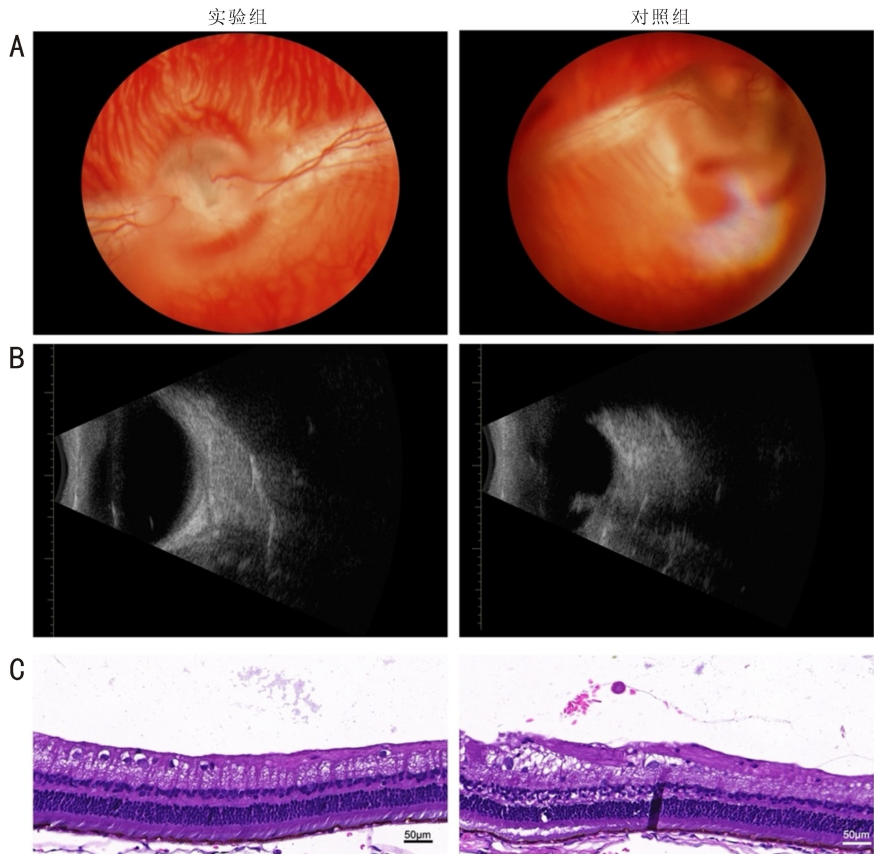


图1 造模后4 wk 两组兔眼视网膜形态变化 A:视网膜彩色眼底照片;B:眼部B超检查;C:视网膜组织病理 HE 染色。

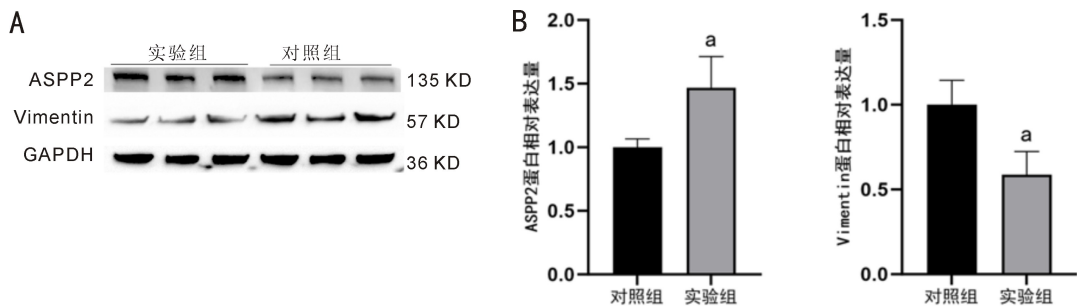


图2 Western blot 检测兔眼视网膜中 ASPP2 及 Vimentin 的蛋白表达 A:两组视网膜中 ASPP2 及 Vimentin 蛋白表达条带图;B:两组视网膜 ASPP2 及 Vimentin 蛋白相对表达量; * $P<0.05$ vs 对照组。

表2 两组兔眼 PVR 造模术后不同时间点成模率比较					
		眼 (%)			
组别	眼数	术后 1 wk	术后 2 wk	术后 3 wk	术后 4 wk
实验组	14	0	4 (29)	5 (36)	8 (57)
对照组	14	0	10 (71)	12 (86)	14 (100)
<i>P</i>			0.028	0.009	0.008

轻,提示 ASPP2 高表达可抑制兔外伤性 PVR 的发生和发展。然而,由于实验引入了人源性 RPE 细胞,可能在兔体内存在一定的免疫反应,未来还需要进一步研究^[20]。PVR 临床治疗非常棘手,包括手术及药物治疗。手术治疗方法主要为玻璃体切除术,通过切除 PVR 纤维增殖膜和解除视网膜牵拉等方法恢复视网膜的正常解剖位置和功能^[21]。然而,手术治疗存在一定的风险和并发症,如视网膜再次脱离、视力下降等。药物治疗是 PVR 的辅助疗法,但临床效果不确切,其治疗效果受个体差异及病情严重程度的影响较大^[22]。近年来,PVR 治疗研究聚焦在基

因治疗领域。通过向患者眼内注入特定基因或基因载体等方法调控 PVR 相关基因的表达及信号传导过程,以期减缓 PVR 的发展并提高患者的视力,其具有巨大的潜力和前景^[23]。与 EMT 相关的信号转导在 PVR 治疗中尤其重要^[24]。细胞凋亡相关蛋白 ASPP2 最初被认为是参与细胞凋亡的调节分子,目前有证据表明,ASPP2 亦可参与调节细胞的 EMT 转化,且 ASPP2 的表达水平与 EMT 进程高度相关^[25]。我们在前期研究中发现,利用 ASPP2 慢病毒转染 ARPE-19 细胞可构建 ASPP2 高水平表达的细胞株,进而抑制细胞发生 EMT,且在体内可阻碍大鼠 PVR 的发生和发展^[11]。其分子机制在于 ASPP2 可通过拮抗 EMT 关键转录因子 ZEB1 抑制 EMT 相关转录程序,同时稳定 β -catenin 降解复合物,减少 β -catenin 在细胞核内的积累,从而阻断其介导的促纤维化转录效应,使促纤维化因子(纤维连接蛋白、波形蛋白、转化生长因子等)的表达显著降低^[12,26]。类似地,本研究在兔眼玻璃体腔注入 ASPP2 慢病毒转染的 RPE 细胞,可上调视网膜 ASPP2 的蛋白表

达,同时减少视网膜上 EMT 标志物 Vimentin 的表达,延缓了兔眼外伤性 PVR 的发生和发展,这为外伤性 PVR 的基因治疗提供了新的实验证据。

综上所述,本研究通过眼外伤联合玻璃体腔注射 RPE 细胞成功构建一种新的外伤性 PVR 模型,这为后续 PVR 的发病机制研究奠定了基础。此外,研究初步证实 ASPP2 或参与延缓 RPE 细胞的 EMT 进程,进而阻碍 PVR 的发生和发展,有望成为外伤性 PVR 药物研发的潜在分子靶点,为临床靶向治疗药物的设计与开发提供新的干预方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈小丽选题及研究设计,实验实施,论文撰写;毛宇泽、蔡文慧实验实施,数据收集整理,论文撰写;王海伟实验实施,数据整理,统计分析,论文撰写;岳岩坤实验设计,数据审核、统计分析,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Khosravi Mirzaei S, Hatami F, Safi S, et al. Pharmacological agents for treatment of proliferative vitreoretinopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2025,70(4):633-644.

[2] Fayzrakhmanov RR, Shishkin MM, Saraeva SN. A modern perspective on the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Rus Ann Ophthal*, 2025, 141(1):92.

[3] Harju N, Kauppinen A, Loukovaara S. Fibrotic changes in rhegmatogenous retinal detachment. *Int J Mol Sci*, 2025,26(3):1025.

[4] Wang SS, Li WH, Chen M, et al. The retinal pigment epithelium: Functions and roles in ocular diseases. *Fundam Res*, 2024,4(6):1710-1718.

[5] Gao FR, Li MW, Zhu LL, et al. Knockdown of HSPA13 inhibits TGFβ1-induced epithelial-mesenchymal transition of RPE by suppressing the PI3K/Akt signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(11):1.

[6] Zou WK, Huang CL, Chen YT, et al. Role of HDAC3 in the epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium cells: Implications for proliferative vitreoretinopathy. *Heliyon*, 2024, 10(21):e39333.

[7] Zhao YM, Sun RS, Duan F, et al. Intravitreal slow-release dexamethasone alleviates traumatic proliferative vitreoretinopathy by inhibiting persistent inflammation and Müller cell gliosis in rabbits. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(1):22-32.

[8] Martinez Pacheco VA, Rojas Juarez S, Velasco Sepulveda BH, et al. Proliferative vitreoretinopathy and its relationship with inflammatory serum biomarkers. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(9):1659-1664.

[9] Huo YF, Cao K, Kou BX, et al. TP₅₃BP₂: Roles in suppressing tumorigenesis and therapeutic opportunities. *Genes Dis*, 2023,10(5):1982-1993.

[10] Shimada H, Kohno T, Konno T, et al. The roles of tricellular tight junction protein angulin-1/lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) in endometriosis and endometrioid-endometrial carcinoma.

Cancers, 2021,13(24):6341.

[11] Chen XL, Yue YK, Wang HW, et al. ASPP2 upregulation as a novel approach to TGF-β2-induced proliferative vitreoretinopathy *in vivo* and *in vitro*. *Curr Eye Res*, 2025,50(1):74-81.

[12] Chen XL, Bai YJ, Hu QR, et al. Small interfering RNA targeted to ASPP2 promotes progression of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Mediators Inflamm*, 2016,2016:7920631.

[13] Zhang W, Han H. Targeting matrix stiffness-induced activation of retinal pigment epithelial cells through the RhoA/YAP pathway ameliorates proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res*, 2021,209:108677.

[14] Datlibagi A, Zein-El-Din A, Frohly M, et al. Experimental models to study epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Int J Mol Sci*, 2023,24(5):4509.

[15] Fastenberg DM, Diddie KR, Sorgente N, et al. A comparison of different cellular inocula in an experimental model of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol*, 1982,93(5):559-564.

[16] Liao MY, Ye ZS, Zhao YM, et al. Single-cell transcriptome combined with genetic tracing reveals a roadmap of fibrosis formation during proliferative vitreoretinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(37):e2424487122.

[17] Liao MY, Zhu X, Lu YM, et al. Multi-omics profiling of retinal pigment epithelium reveals enhancer-driven activation of RANK-NFATc1 signaling in traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Nat Commun*, 2024,15(1):7324.

[18] Guo HX, Wang T, Yu JG, et al. Vitreous Olink proteomics reveals inflammatory biomarkers for diagnosis and prognosis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Front Immunol*, 2024,15:1355314.

[19] Dong LJ, Han HT, Huang XG, et al. Idelalisib inhibits experimental proliferative vitreoretinopathy. *Lab Invest*, 2022,102(12):1296-1303.

[20] 姚海佩,王方,王于蓝. 骨形态发生蛋白7模拟肽 THR123 对 PVR 发生及 RPE 细胞 EMT 的调控作用及机制. *中华实验眼科杂志*, 2025,43(1):18-26.

[21] 胡玉章,陈艳君,张会,等. 孔源性视网膜脱离术后复发的原因分析及处理. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2023,45(11):837-843.

[22] Sanchez-Suarez J, Kim YJ, Miller WP, et al. Recent advances in pharmacological treatments of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2025,36(3):253-261.

[23] 韩寒,于金国,颜华. 增生性玻璃体视网膜病变发生机制主要信号通路研究进展. *中华眼科杂志*, 2023,59(3):225-230.

[24] Ji R, Ishikawa K, Tan W, et al. Liposome encapsulation enhances ripasudil therapeutic efficacy against proliferative vitreoretinal diseases: implications in advanced ocular treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(6):56.

[25] Royer C, Sandham E, Slee E, et al. ASPP2 maintains the integrity of mechanically stressed pseudostratified epithelia during morphogenesis. *Nat Commun*, 2022;13(1):941.

[26] Liu D, Ertay A, Hill C, et al. ASPP1 deficiency promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2020,11(4):224.