

· 综述 ·

增生性玻璃体视网膜病变相关细胞因子研究进展

韩瑞芳 综述 李宁东 审校

300020 天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所 天津医科大学眼科临床学院

通信作者:李宁东,Email:lnd30@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.021

【摘要】 增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是一种常见的致盲眼病,表现为受损的玻璃体及视网膜的异常修复。PVR 的形成涉及多种细胞因子,包括血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、转化生长因子 β 、表皮生长因子、肿瘤坏死因子 α 、结缔组织生长因子等。视网膜色素上皮(RPE)细胞涉及 Jagged-1/Notch 信号通路和 RhoA/ROCK 信号通路发生细胞上皮-间充质形态改变。RPE 细胞的增生、迁移与 PKC/ERK 信号通路和 Akt/mTORCl 信号通路相关。非 PDGF 间接激活 PDGF 受体 α 是 PVR 形成的主要通路。对 PVR 的治疗开展实验研究,联合抑制多种细胞因子及应用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸均取得一定疗效。本文对相关细胞因子在 PVR 形成中的作用机制、信号通路及治疗相关的实验研究进行综述。

【关键词】 增生性玻璃体视网膜病变; 血小板衍生生长因子; 血管内皮生长因子; 肝细胞生长因子; 转化生长因子 β ; 信号通路; 治疗研究

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划青年项目(15JCQNJC45000)

Recent advance about cytokines of proliferative vitreoretinopathy Han Ruifang, Li Ningdong

Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin Eye Institute, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Li Ningdong, Email: lnd30@163.com

[Abstract] Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a leading cause of blindness and caused by abnormal repairs for the damaged vitreous and retina. The formation of PVR involves many cytokines, including platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor, transforming growth factor- β , epidermal growth factor, tumor necrosis factor- α , connective tissue growth factor, etc. The Jagged-1/Notch signaling pathway and RhoA/ROCK signaling pathway are involved in the epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium (RPE) cells. The migration and proliferation of RPE cells are associated with the PKC/ERK and Akt/mTORCl signaling pathway. Non-PDGF cytokines indirectly active PDGF receptor α , which seems to be the key pathway in the development of PVR. The methods of cocktail neutralizing reagents targeted to multiple cytokines and the antioxidant N-acetylcysteine are effective in preventing PVR. Here, we reviewed the mechanisms and signaling pathways of multiple relevant cytokines involved in development and treatment of PVR.

[Key words] Proliferative vitreoretinopathy; Platelet derived growth factor; Vascular endothelial growth factor; Hepatocyte growth factor; Transforming growth factor- β ; Signaling pathway; Treatment research

Fund program: Youth Project of Tianjin Applied Basic Research and Cutting-edge Technology Research Programs (15JCQNJC45000)

增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是一种常见的致盲眼病,表现为受损的玻璃体及视网膜的异常修复。PVR 常发生于眼外伤和孔源性视网膜脱离。在损伤修复过程中,视网膜和玻璃体的细胞发生增生、迁移,形成增生膜附着于视网膜并产生牵拉作用导致视网膜脱离。近年来,尽管玻璃体视网膜手术取得了很大发展,但仍有 5% ~ 11%

的患者手术后会再次发生 PVR^[1],导致患者视力下降甚至失明。PVR 的形成包括血-视网膜屏障的破坏、细胞的趋化和迁移、细胞增生、细胞外基质的形成和膜的纤维性收缩 5 个主要阶段。PVR 是一个由诸多细胞因子介导的病理过程,涉及的主要细胞因子包括血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 以及白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、IL-10 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等。本文就 PVR 形成过程中参与的主要细胞因子进行概述。

1 PVR 形成中的主要细胞因子

1.1 PDGF

PDGF 是视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞和神经胶质细胞的化学诱导剂和丝裂原, 它可以刺激 RPE 细胞和神经胶质细胞的趋化和有丝分裂, 在 PVR 的形成过程中有重要作用^[2]。当血小板被激活后, 合成、存储和释放 PDGF。

PDGF 家族包含 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D 4 个成员。PDGF-A 和 PDGF-B 以二硫键连接形成同源二聚体或异源二聚体 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB。PDGF-C 和 PDGF-D 只能以二硫键形成同源二聚体 PDGF-CC 和 PDGF-DD。PDGF-C 是一种潜在的分泌蛋白, 需要蛋白酶解激活。血纤维蛋白溶酶是 PDGF-C 主要的蛋白加工酶。抑制血纤维蛋白溶酶的活性可以抑制 PDGF-C 的激活。

PDGF 受体 (platelet derived growth factor receptors, PDGFRs) 是酪氨酸激酶类受体, 包括 PDGFR- α 和 PDGFR- β 2 种亚型, 各亚型之间可以形成同源或异源二聚体 PDGFR- $\alpha\alpha$ 、PDGFR- $\beta\beta$ 或 PDGFR- $\alpha\beta$ 。

PDGF-C 及其受体 PDGFR- α 参与 PVR 的形成过程。在 PVR 患者的 RPE 细胞和 Müller 细胞中均可检测到 PDGF(主要以 PDGF-C 形式存在)及其受体 PDGFR- α 的大量表达^[3-4]。在 PVR 早期发展中, PDGF 有促进有丝分裂的作用; 在 PVR 成熟期, PDGF 有促细胞分化, 组织重构作用。

除 PDGF 外, 非 PDGF 因子, 如 EGF、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、HGF、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 等也可诱导 PDGFR 的酪氨酸磷酸化, 间接激活 PDGFR^[5-6]。非 PDGF 因子通过与其受体结合, 使细胞内的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 生成增多, 激活 Src 家族激酶, 使 PDGFR- α 磷酸化^[7]。与 PDGF 相比, 非 PDGF 因子间接激活 PDGFR- α 通路可延长丝氨酸/苏氨酸蛋白酶 Akt 的活性, 抑制 p53 基因的表达, 促进细胞的存活和增生, 进而导致 PVR 的形成^[8], 在 PVR 病理过程中起主要作用。

1.2 VEGF

VEGF 可调节新生血管的形成, 它有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E 5 种异构体。VEGF-A 可以竞争性抑制 PDGF 与 PDGFR- α 的结合, 抑制直接通路 PDGFR- α 的活化, 促进非 PDGF 因子活化 PDGFR- α , 进而促进 PVR 的形成^[9]。玻璃体腔注射 VEGF-A 抗剂可以抑制非 PDGF 介导的 PDGFR- α 活化, 进而抑制 PVR 的形成。

PVR 患者的房水及玻璃体中 VEGF 含量明显升高。VEGF 信号通路主要通过 fms 样酪氨酸激酶 1 (fms-like tyrosine kinase-1, flt-1) 和胎肝激酶 1/激酶插入域包含受体 (fetal liver kinase-1, flk-1/kinase insert domain-containing receptor, KDR) 介导。体外培养 PVR 患者的 RPE 细胞, 发现其同时表达 flt-1 和 flk-1/KDR, 并且 RPE 细胞在 VEGF 诱导下发生迁移和增生^[10]。

1.3 HGF

HGF 作为一种多功能细胞因子, 可以促进上皮细胞和间充质细胞的有丝分裂, 改变细胞形态。HGF 受体 c-met 是原癌基因的编码产物, HGF 与 c-met 特异性结合后, 激活 c-met 的蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK), PTK 受体自身酪氨酸磷酸化, 最终促进细胞有丝分裂, 诱导上皮形态结构改变^[11]。

RPE 细胞可分泌 HGF 并表达其受体 c-met, 体外培养的人 RPE 细胞可检测到 HGF 及 c-met mRNA 和蛋白水平均有表达。HGF 和 c-met 也可在视网膜神经胶质细胞中表达^[12]。在 PVR 患者的不同时期, 视网膜神经胶质细胞及 RPE 细胞中 PDGF、HGF 和 CTGF 表达存在差异, 其中 HGF 的表达在 PVR 中期达高峰, PDGF 在 PVR 各阶段均高表达, 而 CTGF 的表达则在 PVR 后期达高峰^[13]。

研究发现, RPE 细胞通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 信号转导来完成迁移, 其中 HGF 协同 EGF 或肝素结合性表皮生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF) 促进 PKC δ 的激活和 ERK 的磷酸化, 进而促进 RPE 细胞的迁移^[14]。

1.4 TGF- β

TGF- β 为 PVR 发病机制的关键作用因子之一。TGF- β 是一种强效趋化因子, 可促进 RPE 细胞向间充质成纤维细胞转化, 诱导 I 型胶原以及细胞外间质合成^[15]。经转化的 RPE 细胞具有很强的增生和迁移特性。

在 TGF- β_2 介导的 RPE 细胞向间充质细胞转化的过程中, 细胞内信号通路 Jagged-1/Notch 具有重要作用。阻断 Notch 信号通路或抑制 Jagged-1 的表达都可以抑制 TGF- β_2 介导的 RPE 细胞的上皮-间充质转化^[16]。Nassar 等^[17]研究发现, 在外伤性 PVR 兔模型玻璃体腔内注射 TGF- β 受体 1 抑制剂 LY-364947 也可以减少 RPE 细胞的转分化, 减缓 PVR 的发展及后续的牵拉性视网膜脱离。

在 ARPE-19 细胞系培养液中添加 TGF- β 或 CTGF 后, 细胞外基质中纤维结合蛋白、层黏连蛋白、基质金属蛋白酶 2 (matrix metallo-proteinase-2, MMP-2) 以及 I 型胶原的表达量明显增多, 而添加 ROCK 抑制剂 Y27632 会抑制纤维结合蛋白、MMP-2 和 I 型胶原的表达^[18]。以上研究证明这种上皮-间充质的改变是通过激活信号通路 RhoA/ROCK 来实现的。

1.5 EGF

EGF 与 EGF 受体 (EGF receptor, EGFR) 特异性结合后可介导 RPE 细胞的增生和迁移, 促进 PVR 的发生和发展。在 EGF 刺激下, 人 RPE 细胞的 EGFR 表达增加, ERK1/2 由细胞膜移位至细胞核内。EGF 可能通过 EGFR/丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路促进 RPE 细胞的增生和迁移^[19]。

Yang 等^[20]研究发现, 钙离子通道的主要调节因子基质相互作用分子 1 (stromal interaction molecule 1, STIM1) 和钙离子通道蛋白 Orai1 参与 EGF 刺激 ARPE-19 细胞的增生和迁移过程, 抑制 STIM1 和 Orai1 蛋白的表达可以抑制 ARPE-19 细胞的增生和迁移, 但是并不影响 ERK1/2 及 Akt 的磷酸化水平。因此, 研究认为 EGF 促进 ARPE-19 细胞增生和迁移的过程可能涉及至少 2 条信号通路, 即 STIM1/Orai1 相关的钙离子通道信号通路和 MAPK/ERK1/2、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路。

1.6 TNF- α

TNF- α 是 PVR 形成中的另一重要因素。TNF- α 可以调节 RPE 细胞的黏连和迁移, 以形成暂时的细胞外基质, 其作用可能是通过激活 MAPK, 诱导纤维结合素和 I 型胶原的表达, 形成细胞外基质膜^[21]。

研究发现, TNF- α 可以通过诱导 MMP-9 的表达促进 RPE 细胞迁移, 参与 PVR 的形成。在 TNF- α 诱导状态下, 抑制 MMP-9 的表达可以抑制 RPE 细胞的迁移, 而增加外源性 MMP-9 可以提高 RPE 细胞的迁移, TNF- α 通过诱导 MMP-9 的表达激活 Akt/mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) 信号通路来促进 RPE 细胞的迁移^[22]。

1.7 CTGF

CTGF 是一种富含半胱氨酸的分泌多肽, 与多种玻璃体视网膜病变的纤维化密切相关。Guo 等^[23]研究发现, RPE 细胞发生创伤后, 在 RPE 细胞的创伤边界 CTGF 的表达很快上升并且维持较高表达水平, 同时 CTGF 促使 RPE 细胞内 Ca²⁺ 浓度升高呈剂量依赖性。该研究认为 CTGF 可以刺激 RPE 细胞迁移及激活 RPE 细胞内 Ca²⁺ 信号通路。

在 PVR 形成的过程中, CTGF 的 N 端片段在促进纤维化中起到重要作用^[24]。CTGF 和 TGF- β_2 可以促进 RPE 细胞纤连蛋白额外域 A (fibronectin containing extra domain A, FN-EDA) 的表达, 并且呈剂量依赖性。Khankhan 等^[25]研究发现, CTGF 的 N 端与 TGF- β_2 结合, C 端与 TGF β R II (TGF- β 2 type II receptor) 结合, 促进 TGF- β_2 诱导 FN-EDA 的表达。

1.8 其他细胞因子

很多趋化因子参与 PVR 的炎症通路, 如 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)。IL-6 由 T 细胞和巨噬细胞分泌, 能够刺激胶质细胞和成纤维细胞的增生, 能促进伤口愈合过程中胶原蛋白的合成。视网膜脱离术后 3 个月发生 PVR 的患者, 术前房水中 IL-6、IL-8 和 MCP-1 浓度显著高于术后未发生 PVR 的患者^[26]。于靖等^[27]报道在 PVR 发病过程中, 玻璃体中血清白蛋白和转铁蛋白随 PVR 的严重程度增加而表达上调, 可能由于血-视网膜屏障的破坏, 部分血清中的蛋白质明显上调。胰岛素样生长因子结合蛋白-6 和激肽原-激肽系统也参与 PVR 的形成过程^[28-29]。

2 PVR 形成过程中参与的主要信号通路

TGF- β_2 在 RPE 细胞上皮-间充质转化过程中起重要作用。

研究发现, 2 条信号通路与 TGF- β_2 诱导 RPE 细胞上皮-间充质细胞转化相关: Jagged-1/Notch 信号通路^[16] 和 RhoA/ROCK 信号通路^[18]。

Chen 等^[14]研究发现, RPE 细胞的增生迁移与 PKC/ERK 信号通路相关, HGF 与 EGF 或 HB-EGF 协同促进 PKC δ 的激活和 ERK 的磷酸化, 进而促进 RPE 细胞的迁移。也有研究表明, TNF- α 通过诱导 MMP-9 的表达激活 Akt/mTORC1 信号通路促进 RPE 细胞迁移, Akt/mTORC1 信号通路是与 RPE 细胞增生迁移相关的另一信号通路^[23-24]。

PVR 的形成过程更多地依赖于 PDGFR- α 的激活^[30-31]。在 PVR 形成中, 非 PDGF 间接激活 PDGFR- α 的通路是 PVR 形成的主要通路。

3 PVR 治疗

近年来, 对 PVR 发病机制的认识有了显著提高。现在普遍认为一些细胞因子, 如 PDGFs、HGF、TNF- α 、TGF 等促进细胞的转分化、增生和迁移以形成细胞外基质。这些细胞外基质黏附于视网膜并收缩、牵拉, 导致视网膜脱离形成 PVR。抑制这些细胞因子的表达是一个较好预防 PVR 的方法。近来一项研究表明, 联合抑制 PDGF、EGF、CTGF、TGF- α 、TGF- β 、HGF、IGF 和 IL-6 等的表达可有效防止兔眼视网膜脱离^[32]。

PDGFR- α 的激活是 PVR 形成的重要环节。应用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 可通过抑制细胞内 ROS 的形成来抑制 PDGFR- α 的激活, 进而有效阻止兔眼视网膜脱离^[33]。

未来新的治疗方法可能通过限制细胞的增生来提高视网膜脱离后功能的恢复。联合治疗方案包括针对多种细胞因子的鸡尾酒疗法, 以及应用酪氨酸激酶抑制剂靶向细胞内和细胞间 PDGFR- α 的活化将成为防治 PVR 的新方法。

参考文献

- Azzolini C, Pagani IS, Pirrone C, et al. Expression of VEGF-A, Otx homeobox and p53 family genes in proliferative vitreoretinopathy [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 857380 [2015-09-11]. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/857380/>. DOI: 10.1155/2013/857380.
- Moon SW, Chung EJ, Jung SA, et al. PDGF stimulation of Müller cell proliferation: contributions of c-JNK and the PI3K/Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388 (1): 167-171. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.07.144.
- Cui J, Lei H, Samad A, et al. PDGF receptors are activated in human epiretinal membranes [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88 (3): 438-444. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.020.
- Lei H, Hovland P, Velez G, et al. A potential role for PDGF-C in experimental and clinical proliferative vitreoretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (5): 2335-2342. DOI: 10.1167/iovs.06-0965.
- Lei H, Velez G, Hovland P, et al. Growth factors outside the PDGF family drive experimental PVR [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (7): 3394-3403. DOI: 10.1167/iovs.08-3042.
- 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 [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:

- 269787 [2015-09-20]. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/269787/>. DOI:10.1155/2013/269787.
- [7] Lei H, Kazlauskas A. Growth factors outside of the platelet-derived growth factor (PDGF) family employ reactive oxygen species/Src family kinases to activate PDGF receptor alpha and thereby promote proliferation and survival of cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (10) : 6329-6336. DOI:10.1074/jbc.M808426200.
- [8] Lei H, Velez G, Kazlauskas A. Pathological signaling via platelet-derived growth factor receptor {alpha} involves chronic activation of Akt and suppression of p53 [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31 (9) : 1788-1799. DOI:10.1128/MCB.01321-10.
- [9] 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[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32 (10) : 1955-1966. DOI:10.1128/MCB.06668-11.
- [10] Leiderman YI, Miller JW. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology and therapeutic targets[J]. *Semin Ophthalmol*, 2009, 24 (2) : 62-69. DOI:10.1080/08820530902800082.
- [11] Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, et al. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156 (4) : 1337-1344. DOI:10.1016/S0002-9440(10)65004-3.
- [12] Hollborn M, Krausse C, Landiev I, et al. Glial cell expression of hepatocyte growth factor in vitreoretinal proliferative disease [J]. *Lab Invest*, 2004, 84 (8) : 963-972. DOI:10.1038/labinvest.3700121.
- [13] Cui JZ, Chiu A, Maberley D, et al. Stage specificity of novel growth factor expression during development of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2007, 21 (2) : 200-208. DOI:10.1038/sj.eye.6702169.
- [14] Chen YJ, Tsai RK, Wu WC, et al. Enhanced PKC δ and ERK signaling mediate cell migration of retinal pigment epithelial cells synergistically induced by HGF and EGF [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (9) : e44937 [2015-04-27]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044937>. DOI:10.1371/journal.pone.0044937.
- [15] Yokoyama K, Kimoto K, Itoh Y, et al. The PI3K/Akt pathway mediates the expression of type I collagen induced by TGF- β 2 in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250 (1) : 15-23. DOI:10.1007/s00417-011-1766-x.
- [16] Chen X, Xiao W, Liu X, et al. Blockade of Jagged/Notch pathway abrogates transforming growth factor β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelium cells [J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14 (4) : 523-534. 2014, 14 (4) : 523-534.
- [17] Nassar K, Grisanti S, Tura A, et al. A TGF- β receptor 1 inhibitor for prevention of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 123 : 72-86. DOI:10.1016/j.exer.2014.04.006.
- [18] Zhu J, Nguyen D, Ouyang H, et al. Inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway suppresses the expression of extracellular matrix induced by CTGF or TGF- β in ARPE-19 [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6 (1) : 8-14. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.02.
- [19] Yan F, Hui YN, Li YJ, et al. Epidermal growth factor receptor in cultured human retinal pigment epithelial cells [J]. *Ophthalmologica*, 2007, 221 (4) : 244-250. DOI:10.1159/000101926.
- [20] Yang IH, Tsai YT, Chiu SJ, et al. Involvement of STIM1 and Orai1 in EGF-mediated cell growth in retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *J Biomed Sci*, 2013, 20 : 41 [2015-04-12]. <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-20-41>. DOI:10.1186/1423-0127-20-41.
- [21] Jin M, He S, Wörpel V, et al. Promotion of adhesion and migration of RPE cells to provisional extracellular matrices by TNF-alpha [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (13) : 4324-4332.
- [22] Wang CH, Cao GF, Jiang Q, et al. TNF- α promotes human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration by inducing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression through activation of Akt/mTORC1 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425 (1) : 33-38. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.07.044.
- [23] Guo CM, Wang YS, Hu D, et al. Modulation of migration and Ca $^{2+}$ signaling in retinal pigment epithelium cells by recombinant human CTGF [J]. *Curr Eye Res*, 2009, 34 (10) : 852-862. DOI:10.3109/02713680903128935.
- [24] Grotendorst GR, Duncan MR. Individual domains of connective tissue growth factor regulate fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation [J]. *FASEB J*, 2005, 19 (7) : 729-738. DOI:10.1096/fj.04-3217com.
- [25] Khankhan R, Oliver N, He S, et al. Regulation of fibronectin-EDA through CTGF domain-specific interactions with TGF β 2 and its receptor TGF β R II [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (8) : 5068-5078. DOI:10.1167/iov.11-7191.
- [26] Hoerster R, Hermann MM, Rosentreter A, et al. Profibrotic cytokines in aqueous humour correlate with aqueous flare in patients with rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (4) : 450-453. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-302636.
- [27] 于靖,王方.增生性玻璃体视网膜病变眼玻璃体中差异蛋白组的鉴定[J].中华实验眼科杂志,2011,29 (4) : 350-354. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.015.
- Yu J, Wang F. Differentiation of vitreous proteome in human eye with proliferative vitreoretinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29 (4) : 350-354. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.015.
- [28] 于靖,崔尘,赵红梅,等.胰岛素样生长因子结合蛋白-6在增生性玻璃体视网膜病变大鼠玻璃体和血清中的表达[J].中华实验眼科杂志,2013,31 (1) : 65-69. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.017.
- Yu J, Cui C, Zhao HM, et al. Expression of insulin-like growth factor binding protein-6 in the vitreous and serum in a proliferative vitreoretinopathy rat model [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31 (1) : 65-69. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.017.
- [29] 赵红梅,于靖,盛敏杰,等.激肽原-激肽系统参与增生性玻璃体视网膜病形成的实验研究[J].中华实验眼科杂志,2011,29 (7) : 591-595. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.07.004.
- Zhao HM, Yu J, Sheng MJ, et al. Experimental study of kallikrein-kinin system participating in proliferative vitreoretinopathy procedure [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29 (7) : 591-595. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.07.004.
- [30] Velez G, Weingarden AR, Tucker BA, et al. Retinal pigment epithelium and Müller progenitor cell interaction increase Müller progenitor cell expression of PDGFR α and ability to induce proliferative vitreoretinopathy in a rabbit model [J/OL]. *Stem Cells Int*, 2012, 2012 : 106486 [2015-03-18]. <http://www.hindawi.com/journals/sci/2012/106486/>. DOI:10.1155/2012/106486.
- [31] Lei H, Rhéaume MA, Velez G, et al. Expression of PDGFR α is a determinant of the PVR potential of ARPE19 cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (9) : 5016-5021. DOI:10.1167/iov.11-7442.
- [32] Pennock S, Rhéaume MA, Mukai S, et al. A novel strategy to develop therapeutic approaches to prevent proliferative vitreoretinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179 (6) : 2931-2940. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.08.043.
- [33] Lei H, Velez G, Cui J, et al. N-acetylcysteine suppresses retinal detachment in an experimental model of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177 (1) : 132-140. DOI:10.2353/ajpath.2010.090604.

(收稿日期:2015-10-20)

(本文编辑:刘艳 张宇)