

角膜基底膜调控基质纤维化研究进展

吴金玲 综述 李霞 审校

广西医科大学第一附属医院眼科, 南宁 530021

通信作者: 李霞, Email: lixiagmu066@163.com

【摘要】 基底膜是高度特化的细胞外基质, 其形成是正常组织发育和功能正常的先决条件。基底膜是角膜的重要组成结构。角膜含有上皮基底膜及后弹力层 2 种基底膜。角膜损伤后基底膜主要通过层黏连蛋白、IV 型胶原、巢蛋白和基底膜蛋白多糖相互作用组装再生。角膜损伤修复中, 角膜基底膜不完全再生或延迟再生可使角膜基质纤维化, 而基底膜的再生和功能重建可使角膜基质重塑, 部分或完全恢复其透明性。角膜上皮和内皮的愈合、创面规则性、基质细胞残存量均影响角膜基底膜结构和功能重建。本文就角膜基底膜的成分及其功能、角膜基底膜与角膜基质纤维化的关系、损伤修复中角膜基底膜协同调节角膜基质纤维化及其再生的影响因素进行综述。

【关键词】 角膜基底膜; 基质纤维化; 损伤修复

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81060076、81360144); 广西自然科学基金项目 (2017GXNSFAA198250); 广西医学高层次骨干人才培养项目 (139 计划) (G201903029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00355

Advances in corneal basement membrane modulating stromal fibrosis

Wu Jinling, Li Xia

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Li Xia, Email: lixiagmu066@163.com

【Abstract】 Basement membranes are highly specialized forms of extracellular matrix and their formation is a prerequisite for normal tissue development and function. Basement membranes are important components of cornea. There are two types of basement membranes in cornea: epithelial basement membrane (EBM) and Descemet's basement membrane (DBM). After injury, the cornea assembles and regenerates basement membranes through binding interactions among laminins, type IV collagens, nidogens and proteoglycans. Defective or delayed regeneration of basement membranes leads to corneal stromal fibrosis, while reconstruction of basement membranes structure and function contribute to the remodeling of corneal stroma with restoration of partial or full corneal transparency. The repair of corneal epithelium and endothelium, irregularity of injury surface and remnants of keratocytes all affect reconstruction of basement membrane's structure and function. This paper reviews the components of corneal basement membranes and their functions, the associations of basement membranes and stromal fibrosis, basement membranes' coordinating modulation of stromal fibrosis and factors associated with the regeneration of basement membranes during the corneal wound healing.

【Key words】 Corneal basement membrane; Stromal fibrosis; Wound healing

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81060076, 81360144); Guangxi Natural Science Foundation (2017GXNSFAA198250); Guangxi Medical High Level Talent Training Program (139 Program) (G201903029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00355

外伤、感染或手术常造成角膜基质混浊, 其病理学表现是角膜基质纤维化^[1]。临床上角膜损伤后表现为基质混浊, 部分患者在损伤后数月, 甚至数年后角膜混浊可自行消退^[2-3]。该现象与角膜基底膜调控角膜基质纤维化有关。研究者对该现象的机制探索了近 40 年: 从 1984 年认识到角膜上皮损伤中角

膜基底膜组分的改变至 20 世纪 90 年代对角膜基底膜成分的探究; 从 21 世纪初发现角膜基底膜参与角膜基质纤维化到最近认识了角膜基底膜协同调控角膜基质纤维化^[4-8]。就角膜基底膜的结构、角膜纤维化相关因素、角膜基底膜协同调控角膜纤维化及角膜基底膜再生的影响因素进行综述。

1 角膜基底膜的结构

基底膜是在细胞下方无细胞薄层形成的高度特化的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 它将细胞与基质分隔并相互连接。基底膜在胚胎发育过程中起到锚定相邻细胞和提供支架的作用, 在相关上皮细胞或内皮细胞的迁移、分化及维持分化表型方面具有重要功能。此外, 基底膜通过结合局部生长因子及细胞因子并调节其浓度来控制细胞功能。通过这些因子对细胞骨架的作用调节细胞极性、细胞黏附、扩散和迁移^[9-10]。

角膜中存在上皮基底膜 (epithelial basement membrane, EBM) 和后弹力层 (Descemet's basement membrane, DBM) 2 种基底膜, 前者位于角膜基底上皮细胞和基质间, 后者位于角膜后基质及内皮间。目前, 透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) 观察到 EBM 和 DBM 的厚度分别为 50~100 nm 和 3~10 μm。EBM 由透明层和致密层组成, DBM 由前带状层和后非带状层组成。EBM 和 DBM 的主要成分包括层黏连蛋白、基底膜蛋白多糖、巢蛋白和胶原 (包括 IV 型胶原)^[11-15]。

层黏连蛋白是一种异源三聚体, 其相对分子质量为 400~800, 由 1 个 α 亚基 (α1~5)、1 个 β 亚基 (β1~3) 和 1 个 γ 亚基 (γ1~3) 组成, 通过长卷曲的螺旋结构域连接^[16-17]。层黏连蛋白是基底膜中最丰富的非胶原蛋白, 其蛋白链的时空表达均受到调控, 不同层黏连蛋白亚基可有不同的作用^[10]。α 亚基主要负责细胞表面黏附和受体相互作用, 也有助于自我组装。β 亚基和 γ 亚基主要起介导聚合反应、结合巢蛋白和调节受体结合的结构性作用^[16]。层黏连蛋白可影响组织发育, 在发育、修复和损伤后再生过程中启动基底膜自聚合过程。圆锥角膜、Fuchs 营养不良和眼部大疱性角膜病变中存在层黏连蛋白基因缺失^[10-11]。多数圆锥角膜患者 DBM 中出现层黏连蛋白 β3 链, 可能是圆锥角膜导致新的层黏连蛋白链产生, 也可能是由于正常发育中缺乏层黏连蛋白 β3 链的下行调节所致^[18]。

基底膜蛋白多糖是常见的硫酸乙酰肝素蛋白多糖。基底膜蛋白多糖通过调节细胞信号转导事件介导多种细胞的迁移、增生和分化。基底膜蛋白多糖主要通过控制成纤维细胞生长因子、骨形态发生蛋白、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子、转化生长因子-β₁ (transforming growth factor-β₁, TGF-β₁) 和胰岛素样生长因子的有效性, 结合其调控的细胞受体来调节这些功能^[10]。基底膜蛋白多糖参与调节不同组织的伤口愈合、细胞增生和细胞存活等生物学过程^[19]。基底膜蛋白多糖是角膜 EBM 的重要组成部分, 与其他基底膜成分相互作用以建立上皮屏障功能和上皮形态。在基底膜蛋白多糖缺陷小鼠中可观察到较薄的角膜上皮和小眼球^[11]。

哺乳动物巢蛋白家族由巢蛋白-1 和巢蛋白-2 组成。巢蛋白包括 3 个球状结构域 G1、G2 和 G3, 1 个连接 G1 和 G2 的柔性连接体, 以及 1 个由表皮生长因子重复组成并将 G2、G3 结构域分开的杆状片段。任一巢蛋白基因的遗传缺失均未见基底膜改变, 提示巢蛋白-1 和巢蛋白-2 具有代偿作用。无巢蛋白-1

小鼠可表现为神经异常, 缺乏巢蛋白-2 的小鼠却未见神经异常, 提示 2 种巢蛋白的异构体具有功能特异性。缺乏这 2 种异构体的双突变体于出生后不久死亡, 伴肺脏、心脏和肢体发育异常, 均与基底膜组装缺陷直接相关。巢蛋白与各种基底膜相关蛋白有亲和力, 是层黏连蛋白和基底膜中胶原网格间的连接元件, 可促进基底膜的形成和稳定^[20-21]。Gallego-Muñoz 等^[22]对兔角膜碱烧伤模型进行研究, 结果表明缺乏上皮性巢蛋白可能导致严重角膜损伤后基底膜不完全再生。

IV 型胶原的存在曾一度引起争议。早期在角膜 EBM 中未检测到 IV 型胶原^[23]。Dietrich-Ntoukas 等^[24]通过免疫荧光化学法在 56~82 岁正常人角膜缘 EBM 中发现存在 IV 型胶原 (α1、α2、α5) 表达。Herwig 等^[25]通过免疫组织化学法对胎儿角膜胶原进行定位研究, 发现在 13 周龄和 17 周龄胎儿角膜 EBM 和 DBM 中 IV 型胶原表达强烈, 在 26 周龄胎儿角膜缘中 IV 型胶原表达微弱。不同研究之间存在差异是由于中央角膜、角膜缘和结膜间基底膜组成的空间异质性。IV 型胶原由 6 个 α 链组装成不同的异源三聚, 如 [α1(IV)₂α2(IV)] 和 [α3α4α5(IV)]^[10]。IV 型胶原在所有哺乳动物发育期和成年期基底膜中普遍存在, 是除层黏连蛋白以外唯一形成聚合物的其他成分。IV 型胶原以组织特异性方式结合可溶性糖蛋白、蛋白聚糖和生长因子, 以建立功能全面的基底膜^[26-27]。IV 型胶原能促进角膜上皮细胞的迁移和黏附, 参与角膜发育、维持和伤口愈合^[11]。IV 型胶原网格缺陷导致基底膜不稳定和组织功能受损^[28]。角膜环、角膜营养不良 (包括后部多形性角膜营养不良) 和角膜上皮混浊是 Alport 综合征和薄基底膜病的眼部异常表现, 其中可见 α3(IV)、α4(IV) 和 α5(IV) 胶原链缺失^[10]。

半桥粒是 BP230、CD151、凝集素、整合素 α6β4 和 XVII 型胶原的多蛋白复合物。半桥粒将上皮细胞与基底膜连接起来, 在维持上皮组织屏障完整性中起着重要作用。半桥粒还调节细胞迁移、增生、分化和凋亡等多种生物学过程。半桥粒功能障碍可导致上皮细胞与基底膜黏附不良而形成角膜糜烂^[29-31]。

2 角膜基底膜再生与基质纤维化

2.1 角膜损伤修复中基底膜再生

EBM 和 DBM 的再生过程依赖层黏连蛋白、基底膜蛋白多糖、巢蛋白和 IV 型胶原等基底膜成分。这些基底膜成分由角膜上皮细胞、角膜基质细胞和内皮细胞协调生成^[1]。损伤后基底膜的再生是一个自我组装过程, 该过程包括表面黏附、成分装订和聚合介导。大多数层黏连蛋白相互作用, 自我组装成聚合物需 2 个步骤: 首先非钙条件下集结, 然后在依赖钙的条件下扩增。这些层黏连蛋白分子通过 α、β 和 γ 3 个结构域彼此结合, 形成网状结构。层黏连蛋白与整合素、肌营养不良蛋白聚糖受体连接, 将新生的基底膜连接到下方的细胞骨架。之后层黏连蛋白支架募集和组装剩余的成分。层黏连蛋白通过 γ 亚基短臂与巢蛋白结合, 起到连接 IV 型胶原网格的桥梁作用。IV 型胶原通过 N 端 (7S)、侧部和 C 端 (NC1) 结构域的相互作用自组装成网状聚合物。基底膜蛋白多糖通过硫酸乙酰肝素链, 与巢蛋白、IV 型胶原和 α-肌营养不良蛋白结合。层黏连蛋白是

整个过程的重要发起者,因为其具有结合其他层黏连蛋白分子、基底膜成分及细胞表面分子的能力^[32-34]。

2.2 基底膜协同调控角膜基质纤维化

2.2.1 角膜纤维化的相关因素

外伤、手术、感染和疾病触发的肌成纤维细胞相关的角膜纤维化常常伴随有角膜基底膜的中断及基底膜再生延迟。基质中成熟肌成纤维细胞的发育及持续存在是角膜基质纤维化发展的关键过程^[1]。持续的足够浓度的生长因子(特别是 TGF- β 和 PDGF)决定肌成纤维细胞的发育和持久性^[35]。角膜损伤后,基质细胞产生的 TGF- β 不足以驱动角膜基质细胞衍生的或骨髓源性的前体细胞发育为肌成纤维细胞。角膜上皮可产生充足的 TGF- β ^[1]。角膜后部损伤(如铜绿假单胞菌性角膜炎)的情况下,房水可提供 TGF- β 。TGF- β 使角膜基质细胞接纳肌成纤维细胞表型,从而转变为肌成纤维细胞^[8]。肌成纤维细胞具有收缩性,细胞内晶状体蛋白表达减少,生成无序的 ECM,从而改变正常角膜基质胶原薄板组织并降低角膜透明度,造成角膜纤维化^[1,36-37]。

2.2.2 基底膜协同调控角膜基质纤维化

完整的 EBM 和 DBM 是限制 TGF- β 进入基质的关键结构^[7-8,38]。基底膜蛋白多糖结合 TGF- β 1、TGF- β 2 和 PDGF-AA、PDGF-BB,巢蛋白结合 PDGF-AA 和 PDGF-BB,IV 型胶原结合 TGF- β 1、TGF- β 2、PDGF-AA 和 PDGF-BB^[15,39-40]。EBM 和 DBM 中至少有 3 种成分可能结合 TGF- β 1、TGF- β 2 和 PDGF,控制这些因子的生物利用度,调节角膜纤维化^[1]。

角膜涉及 EBM 或 DBM 损伤都会触发瘢痕形成过程,即使是简单的角膜擦伤,去除一块上皮细胞和 EBM 也会导致 TGF- β 进入基质^[15]。角膜擦伤、正常准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)或常规核黄素-紫外线交联术可引起 EBM 破坏,导致一过性角膜上皮雾状混浊(haze)或轻微混浊^[1]。若角膜上皮及时愈合,EBM 在 8~10 d 内再生。EBM 再生导致前基质中 TGF- β 和 PDGF 水平下降,未成熟的肌成纤维细胞凋亡,角膜恢复透明。相反,如果上皮细胞不能及时愈合或 EBM 不完全再生,TGF- β 、PDGF 和其他可能的纤维化生长因子继续以足够的水平渗透到基质中,促进上皮下成熟的肌成纤维细胞发育和持续存活。角膜损伤越严重,EBM 不能正常再生的可能性越大^[41-44]。在严重角膜损伤如感染、创伤和高矫正 PRK 后,EBM 或 DBM 通常被破坏,导致角膜瘢痕化^[8,38,41]。

研究发现,角膜损伤后纤维化的自发消退与 EBM 再生有关。Marino 等^[7]发现对兔眼实施矫正度数为 -9 D 的 PRK 后 1 个月,兔角膜基质出现 haze,相应组织病理学表现为在准分子激光切削区上皮下有较多肌成纤维细胞;术后 2 个月,兔角膜中出现局灶性透明区;术后 3 个月局灶性透明区扩大;术后 4 个月角膜恢复透明性。应用免疫荧光化学法观察,术后 3~4 个月,角膜上皮下肌成纤维细胞逐渐减少至消失;相应地,采用 TEM 观察 EBM 再生情况:术后 2 个月 EBM 为局部完全再生,并未在全角膜内形成再生;术后 3~4 个月,EBM 在全角膜内为完全再生。因此推测在高度矫正的兔眼 PRK 模型中,角膜纤维化的自行消退与 EBM 在超微结构上的完全再生有关。

2.3 影响角膜基底膜再生的因素

角膜基质纤维化是 EBM 和 DBM 损伤后不完全再生引发的结局^[1]。目前,影响角膜损伤修复中基底膜再生的主要因素包括:(1)损伤后上皮或内皮是否及时愈合 角膜上皮细胞及内皮细胞可产生层黏连蛋白并形成新生的 EBM 或 DBM;否则 EBM 或 DBM 就不能再生^[15]。后部角膜损伤时,角膜内皮愈合能力较低,这使 DBM 的再生启动更为困难^[8,38]。一项关于矫正度数为 -4.5 D 的兔眼 PRK 模型研究发现,PRK 术后上皮通常在 5~10 d 内愈合,在消融区域可观察到正常的透明层及致密层,而在 PRK 术后角膜上皮持续缺损 3~4 周的 2 眼角膜中,角膜上皮愈合后,其角膜上皮持续缺损区域可见明显的瘢痕,而经 TEM 观察仍未发现透明层和致密层,相应地角膜前基质中却发现肌成纤维细胞^[43]。该研究表明及时促进持续性角膜上皮缺损愈合对恢复角膜透明性有重要作用,原因在于上皮愈合可促进正常 EBM 再生并导致肌成纤维细胞凋亡,使角膜基质细胞重新注入角膜基质,吸收外源性的 ECM。(2)表面不规则 这是 EBM 的不完全再生、肌成纤维细胞生成及前基质瘢痕形成的因素。表面不规则可能直接干扰角膜上皮形成连续层黏连蛋白的新生 EBM^[15]。Netto 等^[45]利用金属筛制造兔角膜 PRK 术模型中基质表面的不规则性,发现术后兔角膜 haze 程度增加,EBM 再生缺陷,相应前基质肌成纤维细胞生成。研究表明,角膜基质表面越不规则,再生 EBM 缺陷越多。(3)残存角膜基质细胞的量 角膜基质细胞参与 EBM 再生^[15]。高矫正度数的 PRK 手术或角膜溃疡等严重角膜损伤使大量角膜基质细胞丢失,则出现角膜纤维化^[8,41]。角膜基质细胞可产生层黏连蛋白、基底膜蛋白多糖、巢蛋白和 IV 型胶原,该成分有助于 EBM 再生^[15]。Santhanam 等^[41]对矫正度数分别为 -4.5 D 及 -9.0 D 的兔 PRK 术模型进行研究,发现术后 4~9 d, -4.5 D 组(EBM 完全再生,无 haze 发生)EBM 的重要组分层黏连蛋白 α -3 和巢蛋白-2 的 mRNA 表达明显高于 -9.0 D 组(EBM 不完全再生,haze 可能发生),推测角膜上皮和 EBM 受损后,角膜上皮愈合并沉积自聚的层黏连蛋白 332,从而形成新生的 EBM。当生成结构和功能更成熟的后基底膜时,EBM 的组分巢蛋白-1、巢蛋白-2、基底膜蛋白多糖及 IV 型胶原必须由邻近的角膜基质细胞提供。角膜基质细胞在损伤的 EBM 再生中起关键作用。由此建议行 PRK 和核黄素-紫外线交联等手术时应尽可能保存较多的角膜基质细胞^[1]。

3 小结

角膜基底膜是角膜基质纤维化的重要调控因素。EBM 受损后未完全再生及功能未重建,角膜上皮产生的 TGF- β 及 PDGF 将持续渗入角膜基质,促使肌成纤维细胞的前体细胞发展为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞生成无序的 ECM,最终引起角膜纤维化。该过程持续至正常 EBM 再生。EBM 再生后,基质中肌成纤维细胞缺乏 TGF- β 及 PDGF 刺激而凋亡,角膜基质细胞的再注入使角膜基质得以重塑,角膜基质纤维化消退,透明性提高。影响角膜基底膜再生的因素包括上皮或内皮的愈合、表面的规则性及角膜基质细胞的存留。因此及时促进角膜

上皮或内皮的愈合、减少表面不规则性、保留足够的角膜基质细胞及角膜基质深度对角膜创伤修复中减少角膜瘢痕的形成有重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Medeiros CS, Marino GK, Santhiago MR, et al. The corneal basement membranes and stromal fibrosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10): 4044-4053. DOI:10.1167/iov.18-24428.
- [2] McClintic SM, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Improvement in corneal scarring following bacterial keratitis [J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27(3): 443-446. DOI:10.1038/eye.2012.270.
- [3] Torricelli AA, Wilson SE. Cellular and extracellular matrix modulation of corneal stromal opacity [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 129: 151-160. DOI:10.1016/j.exer.2014.09.013.
- [4] Fujikawa LS, Foster CS, Gipson IK, et al. Basement membrane components in healing rabbit corneal epithelial wounds: immunofluorescence and ultrastructural studies [J]. *J Cell Biol*, 1984, 98(1): 128-138. DOI:10.1083/jcb.98.1.128.
- [5] Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, et al. Human corneal basement membrane heterogeneity: topographical differences in the expression of type IV collagen and laminin isoforms [J]. *Lab Invest*, 1995, 72(4): 461-473.
- [6] Stramer BM, Zieske JD, Jung JC, et al. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea; implications for surgical outcomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10): 4237-4246. DOI:10.1167/iov.02-1188.
- [7] Marino GK, Santhiago MR, Santhanam A, et al. Regeneration of defective epithelial basement membrane and restoration of corneal transparency after photorefractive keratectomy [J]. *J Refract Surg*, 2017, 33(5): 337-346. DOI:10.3928/1081597X-20170126-02.
- [8] Marino GK, Santhiago MR, Santhanam A, et al. Epithelial basement membrane injury and regeneration modulates corneal fibrosis after pseudomonas corneal ulcers in rabbits [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 161: 101-105. DOI:10.1016/j.exer.2017.05.003.
- [9] Kruegel J, Miosge N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(17): 2879-2895. DOI:10.1007/s00018-010-0367-x.
- [10] Torricelli AA, Singh V, Santhiago MR, et al. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(9): 6390-6400. DOI:10.1167/iov.13-12547.
- [11] Saikia P, Medeiros CS, Thangavadeivel S, et al. Basement membranes in the cornea and other organs that commonly develop fibrosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374(3): 439-453. DOI:10.1007/s00441-018-2934-7.
- [12] Marino GK, Santhiago MR, Torricelli AA, et al. Corneal molecular and cellular biology for the refractive surgeon; the critical role of the epithelial basement membrane [J]. *J Refract Surg*, 2016, 32(2): 118-125. DOI:10.3928/1081597X-20160105-02.
- [13] Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Fuchs corneal dystrophy [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134: 79-97. DOI:10.1016/bs.pmbts.2015.04.005.
- [14] 曲景灏, 孙旭光. 角膜上皮层基底细胞及其基底膜的研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(9): 703-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.015.
Qu JH, Sun XG. Research progress of corneal epithelial basal cells and basement membrane [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2016, 52(9): 703-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.015.
- [15] Wilson SE. Coordinated modulation of corneal scarring by the epithelial basement membrane and Descemet's basement membrane [J]. *J Refract Surg*, 2019, 35(8): 506-516. DOI:10.3928/1081597X-20190625-02.
- [16] Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(2): a004911 [2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039528/>. DOI:10.1101/cshperspect.a004911.
- [17] Colon S, Page-McCaw P, Bhava G. Role of hypohalous acids in basement membrane homeostasis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(12): 839-854. DOI:10.1089/ars.2017.7245.
- [18] Byström B, Virtanen I, Rousselle P, et al. Laminins in normal, keratoconus, bullous keratopathy and scarred human corneas [J]. *Histochem Cell Biol*, 2007, 127(6): 657-667. DOI:10.1007/s00418-007-0288-4.
- [19] Torricelli AA, Marino GK, Santhanam A, et al. Epithelial basement membrane proteins perlecan and nidogen-2 are up-regulated in stromal cells after epithelial injury in human corneas [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134: 33-38. DOI:10.1016/j.exer.2015.03.016.
- [20] Baranowsky A, Mokkaipati S, Bechtel M, et al. Impaired wound healing in mice lacking the basement membrane protein nidogen 1 [J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(1): 15-21. DOI:10.1016/j.matbio.2009.09.004.
- [21] Dai J, Estrada B, Jacobs S, et al. Dissection of Nidogen function in *Drosophila* reveals tissue-specific mechanisms of basement membrane assembly [J/OL]. *PLoS Genet*, 2018, 14(9): e1007483 [2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177204/>. DOI:10.1371/journal.pgen.1007483.
- [22] Gallego-Muñoz P, Lorenzo-Martín E, Fernández I, et al. Nidogen-2: Location and expression during corneal wound healing [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 178: 1-9. DOI:10.1016/j.exer.2018.09.004.
- [23] Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1991, 229(2): 164-171. DOI:10.1007/BF00170551.
- [24] Dietrich-Ntoukas T, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE, et al. Comparative analysis of the basement membrane composition of the human limbus epithelium and amniotic membrane epithelium [J]. *Cornea*, 2012, 31(5): 564-569. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182254b78.
- [25] Herwig MC, Müller AM, Holz FG, et al. Immunolocalization of different collagens in the cornea of human fetal eyes; a developmental approach [J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(1): 60-69. DOI:10.3109/02713683.2012.738461.
- [26] Hohenester E, Yurchenco PD. Laminins in basement membrane assembly [J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(1): 56-63. DOI:10.4161/cam.21831.
- [27] Wu Y, Ge G. Complexity of type IV collagens: from network assembly to function [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(5): 565-574. DOI:10.1515/hsz-2018-0317.
- [28] Boudko SP, Danylyevych N, Hudson BG, et al. Basement membrane collagen IV: Isolation of functional domains [J]. *Methods Cell Biol*, 2018, 143: 171-185. DOI:10.1016/bs.mcb.2017.08.010.
- [29] Kamaguchi M, Iwata H, Nishie W, et al. The direct binding of collagen XVII and collagen IV is disrupted by pemphigoid autoantibodies [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(1): 48-57. DOI:10.1038/s41374-018-0113-9.
- [30] Fujiwara S, Matsui TS, Ohashi K, et al. Solo, a RhoA-targeting guanine nucleotide exchange factor, is critical for hemidesmosome formation and acinar development in epithelial cells [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195124 [2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909619/>. DOI:10.1371/journal.pone.0195124.
- [31] Miller DD, Hasan SA, Simmons NL, et al. Recurrent corneal erosion: a comprehensive review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13: 325-335. DOI:10.2147/OPTH.S157430.
- [32] Wilson SE, Marino GK, Torricelli AA, et al. Injury and defective regeneration of the epithelial basement membrane in corneal fibrosis: A paradigm for fibrosis in other organs? [J]. *Matrix Biol*, 2017, 64: 17-26. DOI:10.1016/j.matbio.2017.06.003.
- [33] Yurchenco PD, Patton BL. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(12): 1277-1294. DOI:10.2174/138161209787846766.
- [34] Pozzi A, Yurchenco PD, Iozzo RV. The nature and biology of basement

- membranes[J]. Matrix Biol, 2017, 57-58: 1-11. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.12.009.
- [35] Singh V, Jaini R, Torricelli AA, et al. TGF β and PDGF-B signaling blockade inhibits myofibroblast development from both bone marrow-derived and keratocyte-derived precursor cells *in vivo* [J]. Exp Eye Res, 2014, 121: 35-40. DOI: 10.1016/j.exer.2014.02.013.
- [36] Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing [J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 49: 17-45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.002.
- [37] 袁检宝, 李霞. 角膜损伤修复与基质重塑的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36 (4): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.018.
- Yuan JB, Li X. Advances in corneal wound healing and stroma remodeling [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36 (4): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.018.
- [38] Medeiros CS, Saikia P, de Oliveira RC, et al. Descemet's membrane modulation of posterior corneal fibrosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(4): 1010-1020. DOI: 10.1167/iovs.18-26451.
- [39] Gohring W, Sasaki T, Heldin CH, et al. Mapping of the binding of platelet-derived growth factor to distinct domains of the basement membrane proteins BM-40 and perlecan and distinction from the BM-40 collagen-binding epitope [J]. Eur J Biochem, 1998, 255 (1): 60-66. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1998.2550060.x.
- [40] Paralkar VM, Vukicevic S, Reddi AH. Transforming growth factor beta type 1 binds to collagen IV of basement membrane matrix: implications for development [J]. Dev Biol, 1991, 143 (2): 303-308. DOI: 10.1016/0012-1606(91)90081-d.
- [41] Santhanam A, Marino GK, Torricelli AA, et al. EBM regeneration and changes in EBM component mRNA expression in stromal cells after corneal injury [J]. Mol Vis, 2017, 23: 39-51.
- [42] Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, et al. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury [J]. Exp Eye Res, 2016, 142: 110-118. DOI: 10.1016/j.exer.2014.09.012.
- [43] Wilson SE, Medeiros CS, Santhiago MR. Pathophysiology of corneal scarring in persistent epithelial defects after PRK and other corneal injuries [J]. J Refract Surg, 2018, 34 (1): 59-64. DOI: 10.3928/1081597X-20171128-01.
- [44] 张露, 罗世男, 袁检宝, 等. 低剂量 TGF- β 1 维持三维培养模型中角膜基质细胞生长和缓解细胞外基质纤维化的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35 (5): 396-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.003.
- Zhang L, Luo SN, Yuan JB, et al. Effects of low-dose of TGF- β 1 on maintaining bovine corneal stromal cell growth and retarding extracellular matrix fibrosis in a three-dimensional culture model [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35 (5): 396-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.003.
- [45] Netto MV, Mohan RR, Sinha S, et al. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK [J]. Exp Eye Res, 2006, 82 (5): 788-797. DOI: 10.1016/j.exer.2005.09.021.

(收稿日期:2020-05-10 修回日期:2020-08-30)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

本刊对来稿中计量单位的使用要求

本刊计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为 2 条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写 1 次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L \pm 18.2 ng/L”可以表示为“(75.4 \pm 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)