

## 转化生长因子- $\beta$ 促角膜基质瘢痕形成的分子机制

罗世男 综述 李霞 审校

**【摘要】** 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )对角膜基质瘢痕形成具有极其重要的生物学效应,而且是导致细胞外基质(ECM)异常沉积及胶原纤维结构异常的关键调控因子。TGF- $\beta$ 是一个由多种细胞分泌、具有多效性的细胞因子家族,必须激活才具备效应。TGF- $\beta$ 主要通过与相关受体结合后激活 Smads 信号通路才能发挥作用。TGF- $\beta$ 可刺激胶原及蛋白多糖的合成和分泌,引起 ECM 合成与降解失调。TGF- $\beta$ 通过上调结缔组织生长因子(CTGF)、下调硫酸角质素蛋白聚糖(KSPGs)及调节基质金属蛋白酶(MMPs)从而抑制 ECM 降解。近年来,TGF- $\beta$ 因其广泛的生物学作用而成为抗瘢痕形成的研究热点。就 TGF- $\beta$ 的生物学特征、TGF- $\beta$ 受体(TGFR- $\beta$ )、Smads 信号通路及 TGF- $\beta$ 促角膜基质瘢痕的分子机制进行综述。

**【关键词】** 转化生长因子- $\beta$ ; 角膜基质; 瘢痕形成; 分子机制

**Molecular mechanism of transforming growth factor- $\beta$  on promoting corneal stroma scarring** Luo Shinan, 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】** Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) plays a key role during corneal stroma scarring. It is a critical regulator in abnormal deposition of extracellular matrix (ECM) and construction of collagen fibers. TGF- $\beta$  is a family cytokines secreted by a variety of cells. It has multiple effects only when it is activated. The major signaling pathway of TGF- $\beta$  is Smad, which is activated by the binding of TGF- $\beta$  and its receptors. TGF- $\beta$  stimulates the synthesis and secretion of collagen and proteoglycan, which results in disbalance of synthesis and degradation of ECM. The mechanism of TGF- $\beta$  on promoting corneal fibrosis includes upregulating connective tissue growth factor (CTGF), downregulating keratan sulfate proteoglycans (KSPGs) and inhibiting the degradation of ECM by regulating matrix metalloproteinases (MMPs). Recently, TGF- $\beta$  has been a promoting growth factor of scar-free wound healing because of its extensive biological effects. This review summarized biological characteristics of TGF- $\beta$ , its receptors and Smads signal pathway and the molecular mechanism that accelerates corneal stroma scarring.

**【Key words】** Transforming growth factor- $\beta$ ; Corneal stroma; Scarring; Molecular mechanism

角膜基质纤维化过程通常包括细胞增生、分化、迁徙及表型转化,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑,形成纤维细胞,促使伤口收缩、愈合等<sup>[1]</sup>,其中 ECM 的异常沉积是角膜基质瘢痕形成的核心环节。以胶原修复为主的 ECM 合成与降解的失衡与由创伤激活信号引起多种细胞因子的异常释放密切相关,如转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、核转录因子- $\kappa$ B 等,它们通过不同的胞内信号传导途径,参与角膜基质创伤修复,造成瘢痕,其作用机制错综复杂。研究认为,TGF- $\beta$ 是 ECM 合成与降解重要的调控因子<sup>[2-3]</sup>。

### 1 TGF- $\beta$ 的生物学特征

TGF- $\beta$ 家族是一组具有高度同源性、结构相似性、功能多样性的细胞因子,是由 112 个氨基酸组成的多肽,包括 TGF- $\beta$ 、活化素、抑制素、骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)等<sup>[4]</sup>。TGF- $\beta$ 能够调节细胞增生、分化、粘附、迁徙、ECM 的合成及细胞凋亡<sup>[5]</sup>。TGF- $\beta$ 主要有 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$ 和 TGF- $\beta_3$  3 种亚型。TGF- $\beta$ 由多种正常细胞和转化细胞分泌,主要包括血小板、巨噬细胞、成纤维细胞、星形胶质细胞、活化的 T 细胞及大多数炎性细胞等<sup>[6]</sup>。TGF- $\beta$ 主要由经二硫键连接的二聚体和前肽蛋白构成。静息状态下,TGF- $\beta$ 处于无功能状态,前体形式的 TGF- $\beta$ 不被识别,TGF- $\beta$ 必须激活后与相应受体结合转化为成熟 TGF- $\beta$ 才具备生物学效应。许多眼组织细胞(包括正常角膜细胞)也表达 TGF- $\beta$ ,尤其是 TGF- $\beta_2$ <sup>[7]</sup>。TGF- $\beta_2$ 对眼前段的发育具有重要的作用,TGF- $\beta_2$ 基因敲除的小鼠表现出多种眼部缺陷<sup>[8]</sup>,而 TGF- $\beta_1$ 和 TGF- $\beta_3$ 基因缺失并未造成任何可见

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.05.016

基金项目:国家自然科学基金项目(81360144、81060076);教育部留学回国人员科研启动基金项目(2010-1561)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院眼科

通信作者:李霞,Email:lixiagmu066@163.com

的眼部结构异常<sup>[9-10]</sup>。

## 2 TGF- $\beta$ 受体及 Smads 信号通路

在角膜创伤修复中, TGF- $\beta$  表达显著增高, 并可引起其相应 TGF- $\beta$  受体(transforming growth factor- $\beta$  receptor, TGF- $\beta$ R) 表达的增加<sup>[11]</sup>。在静止状态下, TGF- $\beta$ R 由 2 个 I 型受体(TGF- $\beta$ R I) 和 2 个 II 型受体(TGF- $\beta$ R II) 组成异构四聚体, 存于细胞表面, 其自身具有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶催化活性<sup>[12]</sup>。

TGF- $\beta$  促纤维化的作用主要是通过 Smads 信号途径实现的, 经 Smad2/3 通路介导 TGF- $\beta$  的自分泌, 引起 TGF- $\beta$  表达上调, 使 TGF- $\beta$  持续激活, 调节靶基因转录, 影响细胞分化引起角膜瘢痕形成。Smads 主要分为 3 类: (1) 受体调节型 Smads (receptor-regulated Smads, R-Smad), 包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5 和 Smad8。(2) 共同介导型 Smads (common-mediator Smads, Co-Smad), 包括 Smad4。(3) 抑制型 Smads (inhibitory Smads, I-Smad), 包括 Smad6 和 Smad7。Smads 蛋白作为 TGF- $\beta$ R I 下游信号传导分子, 在无 TGF- $\beta$  刺激状态下, 主要存在细胞核内, 其准确定位是信号转导的前提。Smads 信号通路中, 由于 TGF- $\beta$ R II 对 TGF- $\beta$  具有较高的亲和力, 活化的 TGF- $\beta$  与细胞膜表面的受体 TGF- $\beta$ R II 结合, 再与 TGF- $\beta$ R I 相互作用, 通过将 TGF- $\beta$ R I 细胞质中蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸化而使 TGF- $\beta$ R I 活化, 形成 R I-R II-配体复合物。该复合物与 Smad 锚定蛋白结合, 使其丝氨酸发生磷酸化, 再与 Smad4 结合形成异源寡聚物, 将 TGF- $\beta$  信号直接从细胞膜激酶受体转入细胞核内, 与各种转录因子协同调控基因转录<sup>[13-14]</sup>。其中 TGF- $\beta$  信号传入细胞核后可使核转录因子- $\kappa$ B 激活, 而活化的核转录因子- $\kappa$ B 具有调控角膜炎症反应、抑制角膜成纤维细胞凋亡、促进角膜新生血管形成等重要作用。释放到细胞核的 TGF- $\beta$  信号还可刺激胶原和纤维连接蛋白(fibronectin, FN) 基因的启动子, 增加转录, 引起胶原基因表达升高, 促进 ECM 合成。抑制型 Smad6 和 Smad7 是 TGF- $\beta_1$  信号传导的抑制分子, 对该信号通路具有负向调节作用。Smad7 主要存在细胞核中, 与 TGF- $\beta$ R I 的亲和力高于 R-Smads (Smad2/Smad3)。当受到 TGF- $\beta$  刺激时, Smad7 可从细胞核向细胞质发生移位, 与 R-Smads 竞争结合 TGF- $\beta$ R I, 并能与 TGF- $\beta$ R I 牢固结合, 从而抑制 R-Smads 蛋白磷酸化, 抑制信号的传导, 抑制 TGF- $\beta_1$  的促瘢痕作用<sup>[15]</sup>。此外, Smad7 还可使 TGF- $\beta$ R 发生蛋白酶体降解, 从而发挥负调控作用<sup>[16]</sup>。

## 3 TGF- $\beta$ 在角膜基质瘢痕形成作用

在人体眼部的研究中, TGF- $\beta_1$  和 TGF- $\beta_2$  是胶原及蛋白多糖构成的重要刺激物, 促进 ECM 合成, 同时抑制胶原蛋白的降解, 其中又以 TGF- $\beta_2$  与角膜基质纤维化关系最为密切<sup>[17]</sup>。在创面愈合晚期, TGF- $\beta_3$  在促进 ECM 降解、减少瘢痕形成等方面起重要作用, 可抑制角膜基质瘢痕形成及改善预后<sup>[18-19]</sup>。在正常角膜基质中, TGF- $\beta_1$  和 TGF- $\beta_2$  局限于角膜上皮和基质中, 而 TGF- $\beta_3$  在角膜中表达水平极低<sup>[20]</sup>。在角膜损伤修复中,

TGF- $\beta$  亚型表达增高, 且从细胞质移入细胞核, 尤其是在伤口愈合的早期。TGF- $\beta$  主要作用是加快炎症反应, 促进伤口愈合, 在伤口愈合早期抑制 TGF- $\beta$  表达, 可能会导致伤口愈合延迟, 但 TGF- $\beta$  在后期过度表达可能是导致 ECM 合成与降解失衡、过度沉积, 造成组织纤维化的主要原因<sup>[21]</sup>。目前认为, TGF- $\beta$  主要是通过上调或下调某些因子, 参与调节角膜损伤修复, 从而导致瘢痕形成, 主要包括以下几方面。

### 3.1 TGF- $\beta$ 促进 CTGF 表达上调

TGF- $\beta_1$  在角膜损伤修复过程中呈现早期表达, 诱导 CTGF 表达增加, 而 CTGF 持续表达是角膜基质纤维化病变缓慢发展的关键因素。吴欣怡等<sup>[22]</sup>认为 TGF- $\beta$  对角膜创伤早期的角膜纤维细胞活化起主要作用, 而活化后的纤维母细胞合成胶原组织的功能主要是由 CTGF 调节。在角膜瘢痕形成中, CTGF 的含量显著增高, 促进纤维母细胞的增生、分化、黏附, 并促进 ECM 的合成<sup>[23-24]</sup>。CTGF 具有促进细胞黏附、迁徙、纤维化作用的细胞因子, 包括 C-末端结构域、铰链区和 N-末端结构域, 且 C-末端和 N-末端具有明显相反效应, C-末端刺激细胞增生, 而 N-末端刺激细胞分化<sup>[25]</sup>。CTGF 作为 TGF- $\beta_1$  的下游因子, 其基因启动子序列中存在 TGF- $\beta$  的顺式作用元件。在角膜基质损伤修复过程中, 高表达的 TGF- $\beta_1$  能够引起 CTGF 表达上调, 该过程是由有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 各通路介导实现的, 其中以 Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK) 通路的作用最显著<sup>[26]</sup>。CTGF 主要调节胶原纤维的合成, 对结缔组织的生成及损伤后期瘢痕形成起着决定性作用, 同时介导 TGF- $\beta$  纤维化功能, 包括刺激 ECM 合成及纤维母细胞向肌成纤维细胞的转化<sup>[26]</sup>。TGF- $\beta_1$  还可刺激 CTGF 的蛋白酶解加工过程, 使其发挥更重要的生物学效应。CTGF 主要是通过细胞表面整合素协同硫酸乙酰肝素糖蛋白发挥对细胞的作用<sup>[27]</sup>。黄琼等<sup>[28]</sup>发现 CTGF 能提高角膜成纤维细胞整合素及其配体的表达水平, 增强成纤维细胞之间及成纤维细胞与 ECM 之间的黏附信号, 调节细胞与基质间的相互关系, 进一步促进角膜成纤维细胞的活化和增生, 同时增加角膜成纤维细胞 III 型胶原、FN 的表达, 使 ECM 合成增加, 参与角膜瘢痕形成。

研究表明, 单纯 CTGF 不能起到促进基质细胞收缩、肌成纤维细胞形成等作用, 而在一定程度上, 与 TGF- $\beta$  相互协调作用才能发挥有效促瘢痕形成的生物学效应<sup>[24-25]</sup>。研究证明, 通过特异性干扰 CTGF 的 RNA 表达可部分抑制 TGF- $\beta$  促纤维化的作用<sup>[29]</sup>。特异性 TGF- $\beta$ R I 抑制剂具有减弱 TGF 与 CTGF 之间促纤维化的作用<sup>[30]</sup>。深入探讨 CTGF 和 TGF- $\beta$  之间的联系可能对寻找高效、特异地控制角膜瘢痕化的方法具有重要意义, 减少非特异性干预引起的不良反应。

### 3.2 TGF- $\beta$ 介导角膜细胞表面硫酸角质素蛋白聚糖表达下调

角膜细胞表面硫酸角质素蛋白聚糖(keratin sulfate proteoglycans, KSPGs) 是调节胶原纤维形成统一直径和维持纤维间空隙的关键因素, 进而维持正常的板层结构, 保持角膜的透明性。角膜基质损伤后由瘢痕组织修复, FGF-2/HS 激活角膜基质细胞由去分化型转变成修复表型, 修复表型角膜基质细

胞转化成纤维母细胞。而 TGF- $\beta_1$  通过使 Thy-1 (thymuscell antigen 1)、 $\alpha$  平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 和 FN 的表达上调, 诱导细胞向伤口处移行, 促进纤维母细胞向肌成纤维细胞转化, 参与伤口收缩愈合。该转化过程导致 KSPGs 相关分泌减少及其 mRNA 表达下调, 包括角膜蛋白和光蛋白聚糖<sup>[31]</sup>。Chakravarti 等<sup>[32]</sup> 发现 KSPGs 基因敲除导致角膜混浊, 主要原因是胶原纤维的重塑。在无 KSPGs 调节下, I 型胶原纤维形成不规则的纤维结构, 其直径加长, 纤维间隙改变, 排列紊乱, 失去正常的板层结构, 造成角膜不通透, 也是角膜基质损伤修复后角膜不能恢复正常功能, 引起视力受损的主要原因。TGF- $\beta_1$  和 FGF-2/HS 激活角膜基质细胞转化成修复表型, 引起 KSPGs 表达下调可能是通过 JNK 信号通路实现的。Sundar-Raj 等<sup>[33]</sup> 研究结果显示抑制 JNK 信号转导后, 肌动蛋白丝合成减少, KSPGs、角膜蛋白和光蛋白聚糖的表达增加, 表明此激活过程是由 JNK 信号通路介导。

KSPGs 表达下调将破坏胶原规则有序板层结构, 而该正常的板层结构是维持角膜自稳态和角膜透明度的基础具有重要的屈光作用<sup>[34-35]</sup>。在角膜损伤修复过程中, TGF- $\beta$  含量显著增加, 致使 KSPGs 表达水平下降, 角膜曲率改变, 角膜折射能力降低及角膜透明性遭到破坏。进一步研究 TGF- $\beta$  介导 KSPGs 表达下调的机制, 对促使胶原纤维在角膜损伤修复后恢复正常结构进而发挥正常功能具有重要意义。

### 3.3 TGF- $\beta$ 抑制 ECM 降解酶

TGF- $\beta$  抑制 ECM 降解主要是通过调节各种酶的作用, 最为显著的是对基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的调节。MMP-2 和 MMP-9 均属于明胶酶, 由各种正常细胞和转化细胞以酶原形式分泌并释放到 ECM, 激活后能降解基底膜和 ECM 的多种成分, 尤其是对 I 型、III 型胶原纤维具有很强的降解作用, 对 ECM 的重塑起着重要的生物学效应<sup>[36-37]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 可由多种细胞因子, 如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子等刺激合成。而 TGF- $\beta_1$  是其主要的细胞调控因子。庞久玲等<sup>[38]</sup> 应用流式细胞术检测 TGF- $\beta_1$  和 MMP-2、MMP-9 在病理性瘢痕中的表达, 发现三者表达呈负相关, 且表达异常。邓长柏等<sup>[39]</sup> 研究结果表明 TGF- $\beta_1$  并不影响鼠肌成纤维细胞分泌 MMP-2, 但显著抑制 MMP-2 的活化; 该抑制作用主要通过 Smad3 通路而完成的, 机制可能是通过抑制膜型 MMP (membrane type I MMP, MTI-MMP) 或诱导基质金属蛋白酶抑制剂 2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) 的表达而起作用。TGF- $\beta_1$  通过转录因子 c-jun、c-fos 与 MMP-2 基因启动子的 API 结合, 干扰 MMP-2 基因的表达, 从而阻碍 MMP-2 激活, 抑制 ECM 降解并刺激细胞周围邻近基质细胞分泌胶原, 促进瘢痕形成。TGF- $\beta_1$  导致 MMP-2、MMP-9 表达下调, 这与 TGF- $\beta_1$  刺激基质成纤维细胞中葡萄糖与氨基酸的转运和糖酵解有关。TGF- $\beta_1$  促进 TIMP 的释放, 而 TIMP-1、TIMP-2 可抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性及分泌, 并减少纤溶酶原激活因子的合成, 促进胶原沉积, 减少 ECM 的降解, 从而打破 ECM 合成和降解之间的平衡, 导致 ECM 沉积增多, 加速角膜瘢痕形成。

### 3.4 其他

TGF- $\beta$  促纤维化最显著表现在刺激纤维母细胞向肌成纤维细胞转化, 引起角膜基质细胞由静止状态转变成修复表型, 从而诱导各种细胞因子和调控分子激活。Hindman 等<sup>[40]</sup> 发现角膜基质细胞前后段 TGF- $\beta_1$  均可上调 Thy-1、 $\alpha$ -SMA 和 FN 的表达, 诱导细胞向伤口处移行, 诱导角膜成纤维细胞分化, 促进纤维母细胞向肌成纤维细胞转化, 加快伤口收缩愈合。TGF- $\beta$  还能够增加 I 型、III 型和 IV 型胶原以及 FN 等 ECM 成分的合成。FN 是角膜细胞间质和角膜实质的主要成分, 而 I 型胶原是角膜实质和瘢痕的主要成分。TGF- $\beta_1$  可以趋化中性粒细胞、巨噬细胞, 促进成纤维细胞增生, 调节 ECM 合成, 促进前胶原蛋白 I 和 FN 合成。TGF- $\beta$  还可以促进角质蛋白合成, 同时调控胶质细胞增生、迁移、成熟和分化。

## 4 展望

目前, 各个领域对 TGF- $\beta$  的研究越来越多, 关于调控 TGF- $\beta$  的生物学效应而达到抗瘢痕作用的研究也层出不穷, 如 TGF- $\beta_2$  反义寡核苷酸抑制兔角膜基质纤维化的研究<sup>[41-42]</sup>。TGF- $\beta$  是角膜损伤修复中关键的调控因素, 是与角膜基质瘢痕形成最密切的细胞因子, 明确其在角膜损伤修复发生和发展中的作用机制及信号传导通路, 研究对其进行选择性和特异性调节的途径或药物, 进一步有效调节 ECM 合成与降解之间的平衡, 对防治角膜基质瘢痕形成、促进角膜愈合、降低角膜病致盲率具有重要意义。

## 参考文献

- [1] West-Mays JA, Dwivedi DJ. The keratocyte: corneal stromal cell with variable repair phenotypes[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(10): 1625-1631. doi:10.1016/j.biocel.2006.03.010.
- [2] Penn JW, Grobelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- $\beta$  family in wound healing, burns and scarring: a review[J]. Int J Burns Trauma, 2012, 2(1): 18-24.
- [3] Saika S. TGF-beta signal transduction in corneal wound healing as a therapeutic target[J]. Cornea, 2004, 23(8 Suppl): S25-30.
- [4] Derynek R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- $\beta$  family signalling[J]. Nature, 2003, 425(6958): 577-584. doi:10.1038/nature02006.
- [5] Heldin CH, Landstrom M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2): 166-176. doi:10.1016/j.ceb.2009.01.021.
- [6] Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor- $\beta$  multiple actions and potential clinical applications[J]. JAMA, 1989, 262(7): 938-941. doi:10.1001/jama.1989.03430070086036.
- [7] Trivedi RH, Nutaitis M, Vroman D, et al. Influence of race and age on aqueous humor levels of transforming growth factor-beta 2 in glaucomatous and nonglaucomatous eyes[J]. J Ocul Pharmacol Th, 2011, 27(5): 477-480. doi:10.1089/jop.2010.0100.
- [8] Saika S, Saika S, Liu CY, et al. TGF-beta2 in corneal morphogenesis during mouse embryonic development[J]. Dev Biol, 2001, 240(2): 419-432. doi:10.1006/dbio.2001.0480.
- [9] Kulkarni AB, Lyght M, Flanders KC, et al. Transforming growth factor beta1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death[J]. Proc Natl Acad Sci, 1993, 90(2): 770-774.
- [10] Reneker LW, Bloch A, Xie L, et al. Induction of corneal myofibroblasts by lens-derived transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ): a transgenic mouse model[J]. Brain Res Bull, 2010, 81(2-3): 287-296. doi:10.

- 1016/j. brainresbull. 2009. 10. 019.
- [11] Nakamura H, Siddiqui SS, Shen X, et al. RNA interference targeting transforming growth factor-beta types II receptor suppresses ocular inflammation and fibrosis[J]. *Mol Vis*, 2004, 10 : 703-711.
- [12] Travis MA, Sheppard D. TGF- $\beta$  activation and function in immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32 : 51-82. doi:10. 1146/annurev-immunol-032713-120257.
- [13] Sevcikova S, Kubiczkoa L, Sedlarikova L, et al. TGF- $\beta$  an excellent servant but a bad master[J]. *J Transl Med*, 2012, 10 : 183. doi:10. 1187/1479-5876-10-183.
- [14] Kang JS, Liu C, Derynck R. New regulatory mechanisms of TGF- $\beta$  receptor function[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19 (8) : 385-394. doi:10. 1016/j. tcb. 2009. 05. 008.
- [15] Kamiya Y, Miyazono K, Miyazawa K. Smad7 inhibits transforming growth factor beta family type I receptors through two distinct modes of interaction[J]. *Bio Chem*, 2010, 285 (40) : 30804-30813. doi:10. 1074/jbc. M110. 166140.
- [16] Kavsak P, Rasmussen RK, Causing CG, et al. Smad7 binds to smurf2 to form an E3 ubiquitin ligase that targets the TGF-beta receptor for degradation[J]. *Mol Cell*, 2000, 6 (6) : 1365-1375.
- [17] Gordon-Thomson C, Hales AM, McAvoy JW, et al. Differential cataractogenic potency of TGF-beta1, -beta2, and -beta3 and their expression in the postnatal rat eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39 (8) : 1399-1409.
- [18] Dunnwald M, Le M, Naridze R, et al. Transforming growth factor Beta 3 is required for excisional wound repair in vivo[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (10) : e48040 [2014-12-19]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048040>. doi:10. 1371/journal.pone.0048040.
- [19] Strzalka-Mrozik B, Stanik-Walenteck A, Kapral M, et al. Differential expression of transforming growth factor- $\beta$  isoforms in bullous keratopathy corneas[J]. *Mol Vis*, 2010, 16 (2) : 161-166.
- [20] Carrington LM, Albon J, Anderson J, et al. Differential regulation of key stages in early corneal wound healing by TGF- $\beta$  isoforms and their inhibitors[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (5) : 1886-1894. doi:10. 1167/ivous. 05-0635.
- [21] Yoshimura A, Wakabayashi Y, Mori T. Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF- $\beta$ [J]. *Bio Chem*, 2010, 147 (6) : 781-792. doi:10. 1093/jb/mvq043.
- [22] 吴欣怡, 杨咏梅, 杜立群. 结缔组织生长因子与转化生长因子及 Smad 信号通路在兔角膜创伤愈合中的作用[J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42 (10) : 918-924. doi:10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2006. 10. 012.
- [23] De-Winter P, Leoni P, Abraham D, et al. Connective tissue growth factor: structure- function relationships of a mosaic, multifunctional protein[J]. *Growth Factors*, 2008, 26 (2) : 80-91. doi:10. 1080/08977190802025602.
- [24] Schultz GS, Radhakrishnan SS, Blalock TD, et al. Effect of connective tissue growth factor on protein kinase expression and activity in human corneal fibroblasts[J]. *Biochem Mol Biol*, 2012, 53 (13) : 8076-8085. doi:10. 1167/ivous. 12-10790.
- [25] Grotendorst GR, Duncan MR. Individual domains of connective tissue growth factor regulate fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation[J]. *FASEB J*, 2005, 19 (5) : 729-738. doi:10. 1096/fj. 04-3217com.
- [26] Wu XY, Shi L, Chang Y, et al. Activation of JNK signaling mediates connective tissue growth factor expression and scar formation in corneal wound healing[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (2) : e32128 [2014-12-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5B26%5D%09Wu+XY%2C+Shi+L%2C+Chang+Y%2C+et+al.+Activation+of+JNK+signaling+mediates+connective+tissue+growth+factor+expression+and+scar+formation+in+corneal+wound+healing>. doi:10. 1371/journal.pone.0032128.
- [27] Heng ECK, Huang YY, Trackman PC, et al. CCN2, connective tissue growth factor, stimulates collagen deposition by gingival fibroblasts via module 3 and  $\alpha_6$ - and  $\beta_1$  integrins[J]. *J Cell Biol*, 2006, 98 (2) : 409-420. doi:10. 1002/jbc. 20810.
- [28] 黄琼, 胡燕华, 李琦涵, 等. 兔角膜成纤维细胞结缔组织生长因子的表达[J]. *中华眼科杂志*, 2004, 40 (6) : 414-415. doi:10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2004. 06. 014.
- [29] Thompson K, Murphy-Marshman H, Leask A. ALK5 inhibition blocks TGF- $\beta$ -induced CCN1 expression in human foreskin fibroblasts[J]. *J Cell Commun Signal*, 2014, 8 (1) : 59-63. doi:10. 1007/s12079-014-0229-7.
- [30] Guan HJ, Jing JN, Li P, et al. RNA interference targeting connective tissue growth factor inhibits the transforming growth factor- $\beta_2$  induced proliferation in human Tenon capsule fibroblasts[J]. *J Ophthalmol*, 2013, 354798 : 1-9. doi:10. 115/2013/354798.
- [31] Chen J, Guerriero E, SundarRaj N, et al. Rho-mediated regulation of TGF-beta1- and FGF-2-induced activation of corneal stromal keratocytes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (8) : 3662-3670. doi:10. 1167/ivous. 08-3276.
- [32] Chakravarti S, Zhang G, Chervoneva I, et al. Collagen fibril assembly during postnatal development and dysfunctional regulation in the lumican-deficient murine cornea[J]. *Dev Dyn*, 2006, 235 : 2493-2506. doi:10. 1002/dvdy. 20868.
- [33] Sundar-Raj N, Chen J, Wong-Chong J. FGF-2 and TGF- $\beta_1$  induced downregulation of lumican and keratocan in activated corneal keratocytes by JNK signaling pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (12) : 8957-8964. doi:10. 1167/ivous. 11-0878.
- [34] Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91 (6) : 326-335. doi:10. 1016/j. exer. 2010. 06. 021.
- [35] Michelacci YM. Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36 (8) : 1037-1046.
- [36] Niedzwieck In A, Roomi MW, Kalinovsky T, et al. In vitro modulation of MMP-2 and MMP-9 in adult human sarcoma cell lines by cytokines, inducers and inhibitor[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43 : 1787-1798. doi:10. 3892/ijo. 2013. 2113.
- [37] Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010, 63 : 1015-1021. doi:10. 1016/j. bjps. 2009. 04. 012.
- [38] 庞久玲, 刘爱东, 刘军. 转化生长因子  $\beta_1$  和基质金属蛋白酶在病理性瘢痕中的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26 (17) : 3175-3177. doi:10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2010. 17. 042.
- [39] 邓长柏, 朱萍. TGF- $\beta$  对肌成纤维细胞 MMP-2 激活的影响[J]. *中国病理学杂志*, 2009, 25 (7) : 1430-1434. doi:10. 3321/j. issn. 1000-4718. 2009. 07. 036.
- [40] Hindman BH, Swanton NJ, Phipps PR, et al. Differences in the TGF- $\beta_1$ -induced profibrotic response of anterior and posterior corneal keratocytes in vitro[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (4) : 1935-1942. doi:10. 1167/ivous. 09-3823.
- [41] Ghahar A, Pakyari M, Farrokhi A, et al. Critical role of transforming growth factor Beta in different phases of wound healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2 (5) : 215-224. doi:10. 1089/wound. 2012. 0406.
- [42] 郑广瑛, 郝莉莉, 王瑞娜, 等. TGF- $\beta_2$  反义寡核苷酸抑制兔角膜瘢痕组织增生的研究[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49 (2) : 163-169. doi:10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 02. 014.

(收稿日期:2014-12-18)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)