

血管内皮生长因子促后囊膜混浊形成机制研究进展

闫慧超 综述 鲍永珍 审校

北京大学人民医院眼科 北京大学人民医院眼视光中心 北京大学人民医院眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室 北京大学医学部眼视光学院, 北京 100044

通信作者: 鲍永珍, Email: drbaoyz@sina.com

【摘要】 尽管现代白内障手术技术不断发展完善, 但后囊膜混浊 (PCO) 仍然是白内障术后导致视功能再次下降的常见远期并发症。既往研究表明, PCO 的发生与前囊膜和赤道部的晶状体上皮细胞增生、迁移、上皮-间充质转化 (EMT) 以及肌成纤维细胞的纤维化密切相关。在机制研究方面, 近期研究集中于细胞因子, 尤其是各类生长因子在上述病理过程中的作用。血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种能够促进血管内皮细胞增生、迁移、细胞外基质变性、血管生成的生长因子。此外, 越来越多的证据表明 VEGF 是纤维化、炎症、神经保护等方面的重要细胞因子; 近年来发现 VEGF 可以直接或与转化生长因子- β 2 协同促进 PCO 形成。本文从 VEGF 的功能及其与 EMT 的关系切入, 就 VEGF 在眼组织中的作用及其在促进 PCO 形成中的作用机制进行综述。

【关键词】 白内障; 囊膜混浊; 血管内皮生长因子; 上皮-间充质转化

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2020YFC2008200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200315-00168

Advances in the role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of posterior capsule opacification

Yan Huichao, Bao Yongzhen

Department of Ophthalmology & Clinical Center of Optometry, Peking University People's Hospital, Eye Diseases and Optometry Institute, Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, College of Optometry, Peking University Health Science Center, Beijing 100044, China

Corresponding author: Bao Yongzhen, Email: drbaoyz@sina.com

【Abstract】 Despite the continuous improvement and development of modern cataract surgery technology, posterior capsule opacification (PCO) is still the common long-term complication causing secondary visual acuity decline after cataract surgery. Previous studies have shown that the occurrence of PCO is closely related to the proliferation, migration, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and myofibroblast fibrosis of lens epithelial cells in the anterior capsule and lens equator. In terms of pathogenesis, recent research focuses on the role of cytokines, especially various growth factors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a kind of growth factor that can promote vascular endothelial cell proliferation and migration, extracellular matrix degeneration and angiogenesis. In addition, there is increasing evidence showing that VEGF plays an important role in fibrosis, inflammation, neuroprotection and other aspects. In recent years, VEGF has been found to promote PCO formation directly or cooperatively with transforming growth factor- β 2. Based on the function of VEGF and the relationship between VEGF and EMT, this paper mainly reviewed the advances in the role of VEGF in the eye and the pathogenesis of posterior capsule opacification.

【Key words】 Cataract; Capsule opacification; Vascular endothelial growth factors; Epithelial-mesenchymal transition

Fund program: National Key R & D Program of China (2020YFC2008200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200315-00168

后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO) 是白内障囊外摘除手术及人工晶状体植入术后常见的远期并发症,也是白内障术后继发性视力下降的主要原因^[1]。据统计,白内障囊外摘除术后 1 年约 10% 的患者发生 PCO,术后 2 年增至 20%~30%^[2-3];成人术后 2~5 年 PCO 发生率为 30%~50%,儿童发生率近 100%^[4]。由此可见,PCO 增加了临床和社会经济负担。目前对于 PCO 的发病机制仍未完全阐明,晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 的增生、迁移、上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 被认为是 PCO 的主要病理过程^[5]。众多细胞因子被证实参与此过程^[6];血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以促进血管内皮细胞生长、增生、迁移;研究发现 VEGF 广泛参与了眼部结构发育的生理过程及增生性疾病的病理过程,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、角膜及虹膜新生血管形成、青光眼滤过手术后瘢痕形成等^[7-8];近年来,亦有研究表明 VEGF 在 PCO 发生和发展中有一定作用^[9]。针对 VEGF 及其受体,研究者开发了相关靶向药物,目前临床上使用的药物包括贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普等^[8,10-11]。一系列临床研究表明了这些眼部抗 VEGF 药物的有效性和安全性^[12-15],抗 VEGF 药物在眼科临床的广泛应用使更多患者受益,药物的适应证也被逐渐拓宽^[8]。对于 VEGF 在 PCO 中作用的探讨可以为 PCO 的预防提供新思路,抗 VEGF 药物的“老药新用”或许能为患者节约成本,减轻临床及社会负担。本文就 VEGF 在 PCO 发病机制中的作用研究进展进行综述。

1 VEGF 概述

1.1 VEGF 的起源

VEGF 又称为血管通透因子 (vascular permeability factor, VPF)。自 1913 年 Carrel 首次描述了组织提取物可以促进体外细胞增生以来,新生血管的生成便成为众多疾病领域的研究热点^[16]。随着人们对肿瘤认识的不断加深,科学家们观察到肿瘤的生长大多伴随着血管的增加;1983 年,Harold 等从豚鼠肿瘤细胞中分离纯化并且鉴定了一种蛋白质,并将其命名为 VPF,这种因子可以引起血管通透性增加,诱导血管渗漏,但其对于促进细胞有丝分裂的作用却仍未明确。1989 年, Ferrara 实验室发现牛垂体滤泡细胞分泌一种可以促进内皮细胞有丝分裂的肝素结合蛋白,并将其命名为 VEGF,后称 VEGF-A。同年 Ferrara 等报告了 VEGF 的 cDNA 克隆,包括 VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉。1990 年 Keck 等则描述了 VPF 的 cDNA 克隆,其编码肽与 VEGF₁₈₉ 相同,从而证明了 VEGF 与 VPF 是同一种分子^[17]。1992 年 de Vries 等发现了内皮细胞上 VEGF 的高亲和力结合受体 Fms 样酪氨酸激酶受体 (Fms-like tyrosine kinase, FLT),后称 VEGF 受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1),并发现 FLT 属于 FMS 家族,具有酪氨酸激酶活性;后续多项研究先后发现了包括 VEGFR-2、VEGFR-3 在内的多个 VEGF 受体及 VEGF 家族其他成员 (VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D)^[16-18]。

1.2 VEGF 的功能

VEGF 家族与不同亚型的 VEGFR 结合,通过不同信号通路,参与血管生成、胚胎发育、骨骼生长、造血、生殖、淋巴管生成等重要生理过程;也参与炎症、肿瘤等病理过程^[19]。现已确定 VEGFR-2 是信号传导的主要受体,VEGFR-2 与 VEGF-A 结合后导致受体二聚化和自磷酸化,激活了涉及增生、丝状伸展、趋化、EMT 等多个下游信号级联反应^[20],参与内皮细胞的存活、增生、迁移,促进新生血管的形成及调节血管内皮的通透性等病理生理过程。氧分压在 VEGF mRNA 表达中起重要作用,低氧环境促进 VEGF mRNA 表达^[19];缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 是由 α -和 β -亚基组成的异二聚体,VEGF 是 HIF-1 α 靶作用位点。常氧条件下,存在于细胞质中的脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 使 HIF-1 α 中的脯氨酸残基羟化,从而使其通过泛素连接酶复合物降解。在低氧情况下,PHD 被抑制,导致 HIF-1 α 被保留,随后可发生核异位;HIF-1 α 异位结合到各种基因 (包括 VEGF) 的 DNA 和启动转录的低氧反应原件上,在血管生成、细胞增生、存活、凋亡,红细胞生成,肿瘤及纤维化疾病的 EMT 等过程中发挥作用^[21-23]。

1.3 VEGF 与 EMT

EMT 是诱导细胞运动并促进伤口愈合和胚胎发育存活的过程,是纤维化、慢性炎症、肿瘤转移的关键机制^[24]。典型的 EMT 包括上皮形态的改变,如纺锤形态的获得,上皮标志物 (如 E-钙黏蛋白) 的丢失, α -平滑肌动蛋白、 β -连环蛋白的重新定位,间充质标志物 (N-钙黏蛋白和波形蛋白) 的表达及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 活性的增加等^[25]。在 EMT 过程中,排列规整的上皮细胞失去与相邻细胞的附着,伴随细胞形态的改变及运动能力的增加。具有 Smad 家族蛋白激活能力的转化生长因子 β /转化生长因子 β 受体 (transforming growth factor- β /transforming growth factor- β receptor, TGF- β /T β R) I/II 信号是公认的组织重构和纤维化中 EMT 的主要诱因^[26]。此外,VEGF 家族在 EMT 过程中也起到了重要作用。Yang 等^[27]发现 VEGF 在胰腺癌中可促进 EMT,增加肿瘤细胞的迁移。VEGFR-1 激活导致肿瘤细胞出现类似的 EMT 反应,包括细胞极性丧失、细胞分离增加等改变。Gonzalez-Moreno 等^[22]和 Mak 等^[28]研究表明,VEGF 可以促进 EMT 进程,VEGF 处理后的细胞表现出梭形形态、E-钙黏蛋白减少、N-钙黏蛋白增加等一系列 EMT 特征表现。此外,Mak 等^[28]研究发现,VEGF 除了能够促进新生血管形成之外,也能够通过分泌方式将这些细胞的形态转变为侵袭性增强的成纤维样细胞,从而促进 EMT 进程。此外,VEGF 可以通过影响 Smad 通路,例如 VEGF 介导的 Smad7 下调,进而促进 TGF- β 在 EMT 进程中发挥作用^[29]。因此,VEGF 除了具有促进新生血管生成的作用外,也可以促进非新生血管生成的 EMT 过程。

2 VEGF 在眼组织中的作用

VEGF 在眼组织作用中的研究,最初大多集中在视网膜血管的发育及视网膜血管性疾病的病理过程中,如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 等^[19,30]。VEGF 被证明是视网膜血管发育及缺血/低氧调节的驱动力,视

网膜微循环缺血缺氧可导致眼部 VEGF 水平升高^[18]。除视网膜新生血管外,亦有针对脉络膜新生血管、角膜新生血管、虹膜新生血管等的研究^[7,31-32];抑制 VEGF 可以有效抑制上述组织新生血管的形成;反之,上调 VEGF 水平可以导致这些组织新生血管的生成^[30]。以上研究结果表明,VEGF 在视网膜之外的眼组织病理性血管生成中也起到重要作用。此外,在干眼、翼状胬肉、青光眼滤过术后瘢痕形成的发病机制中,VEGF 也表现出促进炎症反应、细胞增生及纤维化的重要作用^[8,33]。目前,抗 VEGF 药物的主要适应证为年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、RVO、新生血管性青光眼、早产儿视网膜病变等的治疗^[18,34];其也被应用于预防角膜新生血管形成及青光眼滤过手术后瘢痕的形成^[32,35]。许多临床研究已证明抗 VEGF 药物应用于眼部安全性和有效性,目前抗 VEGF 药物已在眼科临床治疗中被广泛使用^[8,18,36]。

3 VEGF 在 PCO 中的作用机制

晶状体具有基底膜结构,即晶状体囊膜,位于其外表面。白内障摘除术可将位于晶状体囊膜内的大部分 LECs 去除,但任何剩余细胞可在前囊以及先前无细胞的后囊裸露区增生、迁移,并通过 EMT 转化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞分泌过多细胞外基质(extracellular matrix, ECM),引起囊袋混浊及皱缩,从而导致 PCO 的发生及发展^[37]。PCO 主要有纤维化和再生 2 种形式,其中纤维化即从上皮到肌成纤维细胞表型的过度增生、基质收缩、基质沉积和细胞转分化;再生为纤维细胞进一步分化,产生 Elschnig 珠和 Soemmerring 环。PCO 的纤维化与再生均对视力有不同程度影响。当后囊膜混浊程度较轻时,对视力影响小;当混浊影响视轴区时,视力下降明显^[38]。此外,囊袋的收缩、前囊膜纤维化程度等也可对视力造成不同程度影响^[1,38]。目前,对 PCO 的发病机制尚无定论,多种细胞因子被证实参与 PCO 的病理过程,包括 TGF- β 、VEGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等^[6,9,39-40]。

3.1 晶状体中的 VEGF

哺乳动物晶状体在整个生命周期的大部分时间没有血管。而晶状体在发育早期被毛细血管丛包绕,覆盖晶状体前面的血管网源于虹膜基质的脉管系统,晶状体后方的毛细血管网源于玻璃体动脉。在小鼠的胚胎晶状体中可检测到 VEGF-A mRNA 的表达,这些 VEGF-A 大多来自于胎儿的晶状体脉管系统,胚胎晚期 VEGF-A 水平降低,晶状体周围毛细血管网退化。Garcia 等^[41]认为胚胎期晶状体产生的 VEGF-A 促进了晶状体的发育,与正常晶状体相比,缺少 VEGF-A 刺激的晶状体较小。Garcia 等^[41]将小鼠 *Vegfa* 基因靶向敲除后发现,与野生型相比, *Vegfa*^{CKO} 小鼠的晶状体在胚胎发育期无法拥有完整的脉管系统,产后晶状体形态较小;且随年龄增长, *Vegfa*^{CKO} 小鼠的晶状体可出现不同程度的核混浊。有趣的是,除了房水循环所带来的 VEGF 外,成年人的 LECs 及纤维细胞中也检测到了 VEGF-A mRNA 及 VEGFR-2 的表达。成年晶状体内 VEGF-A 的表达可能与晶状体的异常结构有关,晶状体成形后,与其他

具有结缔组织的血管不同,其与血管供应分离,并且可能长期处于缺氧环境中^[9,41-42]。研究表明,正常情况下成年人晶状体前表面氧分压约为 14 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),后表面氧分压为 8~10 mmHg,远低于身体其他组织及眼表氧分压^[43]。缺氧环境诱导晶状体内部(包括纤维细胞及上皮细胞)产生 VEGF-A,并且,前房的低氧环境也可以诱导 LECs 产生 VEGF-A。晶状体含有丰富的糖酵解酶,可以从糖酵解中获得大量 ATP; LECs 和纤维细胞也含有丰富的葡萄糖转运蛋白,这种代谢机制很可能是由于晶状体的缺氧环境而形成的;同时,这种代谢机制也为促使 VEGF-A 产生的缺氧环境做了很好的证明。晶状体周围的低氧环境对于其保持透明度和调节生长至关重要。在表面无血管系统的完整晶状体中,VEGF 及其受体在晶状体中的功能很可能是互相结合以防止外源性 VEGF 的侵入对晶状体本身造成更大的伤害^[41-43]。

3.2 VEGF 直接促进 PCO 发展

近年来研究发现,VEGF 可直接影响 PCO 的发展进程,Dawes 等^[44]在对不同年龄组白内障患者术后 PCO 发生率差异比较的研究中对比了不同年龄组患者的囊袋在离体培养条件下细胞因子水平的差异,结果发现 60 岁以上患者的囊袋培养中白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-12、IL-13 和 VEGF 在术后 2 d 即显著升高。Eldred 等^[9]在探索细胞因子对 PCO 的作用时对囊袋中 27 种细胞因子进行了检测,也检测到 VEGF 水平的升高;在晶状体的囊袋中也检测到了可与 VEGF 结合的受体(尤其是 VEGFR-2 的表达)以及供 VEGF 储存的硫酸乙酰肝素蛋白多糖;特别是 VEGF 被发现可通过 LECs 的自分泌机制调节细胞的存活、增生、EMT 等过程。VEGFR 抑制剂阿昔替尼可抑制体外囊袋系统 PCO 的进程。此外,TGF- β 、FGF、EGF 等其他生长因子及炎性介质,如 IL-1 α 、IL-6 等被发现均可上调 VEGF mRNA 表达^[19];白内障术后炎症反应使细胞因子水平升高,各因子之间不断相互作用,提高了 VEGF 水平,也加速了 PCO 进程^[19,44-45]。

3.3 VEGF 与 TGF- β 2 协同参与 PCO 进程

TGF- β 2 是 PCO 过程的起始因子。TGF- β 2 在体内以激活和无活性 2 种形式存在,ELISA 检测显示人眼房水中总 TGF- β 2 和活性 TGF- β 2 水平为 0.491~1.480 ng/ml 和 0.182~0.283 ng/ml,白内障手术可以使活性 TGF- β 2 水平迅速升高^[46];活化后的 TGF- β 2 与细胞膜上 T β R II 结合,T β R II 与配体结合,募集并磷酸化 TGF β R I, TGF β R I 活化后磷酸化 Smad2/Smad3,磷酸化后的 Smad2/3 与 Smad4 结合形成 Smad4 复合体,从而进入细胞核内诱导基因转录,介导 LECs 的增生、迁移,以及 ECM 的产生^[47];另有研究证明,TGF- β 2 可通过 PI3K 途径、MAPK 途径、ERK 途径、Notch 等非经典途径介导这一过程^[48-50]。TGF- β 2 作用通路复杂,因此 VEGF 可以通过参与其不同作用环节,协同促进 PCO 发展。

3.3.1 TGF- β 2 通过 MMP 作用裂解 ECM,促使 VEGF 释放

MMP 属于 Metzincin 蛋白酶家族,通过蛋白水解过程水解蛋白质的肽键,参与众多正常生理过程(如胚胎发育和伤口愈合)及病理过程(如肿瘤形成、纤维化等)^[51]。MMP 可以降解 ECM

中的各种蛋白成分,打破组织学屏障,促进细胞迁移^[52]。在一项有关 MMP 对 PCO 形成影响的离体研究中发现,LECs 迁移过程伴随着 MMP-2、MMP-9 含量的升高,MMP 抑制剂可有效降低 MMP-2、MMP-9 的含量,从而抑制细胞的迁移和囊袋的收缩^[53]。此外,MMP 被证实在 TGF- β 2 介导的白内障术后 LECs 迁移和 EMT 过程中也有重要作用;正常情况下,晶状体中 MMP 含量很低,白内障术后 TGF- β 2 水平升高导致晶状体内 MMP-2、MMP-9 激活,表达上调,活化后的 MMP 能够裂解 ECM 中的有效成分(晶状体中主要为 IV 型胶原蛋白)。ECM 被公认存储有大量无活性 TGF- β 2 和 VEGF 等细胞因子,ECM 裂解后,大量细胞因子被释放;VEGF 被释放后,可与其受体结合,继续促进 LECs 的增生、迁移、EMT 等过程^[9,52]。此外,有研究表明蛋白酶抑制剂可在体外条件下调节 MMP-2、MMP-9 活性,从而抑制由 TGF- β 2 介导的细胞基质收缩,减少 LECs 的增生、迁移、EMT 过程^[2];外科创伤引起的细胞因子升高一般在术后几个月内恢复正常水平,而 PCO 是白内障术后远期并发症,短期内细胞因子的升高不足以促进远期 PCO 的发展,因此 LECs 需要长期维持活性,不断增生、迁移、发生 EMT 才可能形成 PCO,这有赖于 TGF- β 2、VEGF 及其他细胞因子的自分泌及旁分泌机制^[46]。ECM 被裂解后的细胞因子或许维持了白内障术后长期细胞因子的水平,这也许可以解释短期炎症反应与 PCO 之间的关系。

3.3.2 TGF- β 2 通过上调 HIF-1 α 促进 VEGF 介导的 EMT
McMahon 等^[54]在对 TGF- β 与 HIF-1 α 的关系研究中发现,当用 TGF- β 刺激肝癌细胞系 HepG2 和纤维肉瘤细胞系 HT1010 时,可以促进 HIF-1 α 的核聚集,且刺激时长与 HIF-1 α 表达量在 16 h 内呈正相关。Basu 等^[55]在对肾纤维化疾病的研究中发现,TGF- β 在常氧或缺氧条件下均可通过 Smad 途径刺激肾小管上皮细胞中 HIF-1 α 的表达;Nahomi 等^[21]在对 PCO 进行研究时发现,采用 TGF- β 2 处理人类 LECs 后,24 h 内 HIF-1 α 上调,并伴有 VEGF-A 升高。Siegfried 等^[56]在对白内障术后患者眼部氧含量的研究中发现,白内障手术会使晶状体前后表面氧分压升高。晶状体表面氧分压的升高将会导致 HIF-1 α 降解,但是升高的 TGF- β 2 同时会引起 HIF-1 α 上调,上调后的 HIF- α 可以通过与 VEGF 的相互作用,启动 VEGF 介导的 EMT 过程^[21]。

3.3.3 VEGF 通过对 TGF- β 2 信号通路中 Smad7 的抑制作用介导 EMT
Smad7 是 Smad 蛋白家族中重要的负性调节因子,Smad7 可在 Smad 相关信号传导通路中干扰 TGF- β 信号;Smad7 可与 Smad4 竞争,抑制 Smad 复合物的形成,从而影响 TGF- β 功能的进一步发挥^[57]。Saika 等^[37]首先发现 Smad7 转基因技术可以抑制小鼠角膜瘢痕化进程,随后发现上调 Smad7 可以抑制 PCO 模型小鼠 LECs 的 EMT 过程。VEGF 可以通过下调 Smad7,促进 TGF- β 在 EMT 进程中发挥作用。因此 VEGF 可以通过干扰 Smad7 对于 TGF- β 的抑制作用,从而促进 TGF- β 2 介导的 EMT 过程。

综上所述,VEGF 除了在常见眼部病理性新生血管疾病中有重要作用外,在 LECs 的增生、迁移、EMT 等病理过程中也发

挥了重要作用;VEGF 被证实通过不同信号转导通路和作用机制直接或间接(与 TGF- β 2 的协同作用)促进 PCO 的形成。目前,抗 VEGF 药物是唯一广泛应用于眼科增生性病变、针对细胞因子的生物靶向药物,关注和研究 VEGF 在 PCO 发生和发展中的作用对 PCO 的早期预防及临床中白内障术后抗 VEGF 药物的使用等均有潜在的临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wormstone IM, Wang L, Liu CS. Posterior capsule opacification [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88 (2) : 257-269. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.016.
- [2] Awasthi N, Wang-Su ST, Wagner BJ. Downregulation of MMP-2 and -9 by proteasome inhibition: a possible mechanism to decrease LEC migration and prevent posterior capsular opacification [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (5) : 1998-2003. DOI: 10.1167/iiov.07-0624.
- [3] Zhang Y, Huang W. Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)-stimulated integrin-linked kinase (ILK) regulates migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human lens epithelial cells via nuclear factor κ B (NF- κ B) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24 : 7424-7430. DOI: 10.12659/MSM.910601.
- [4] 马海燕,刘红玲,傅少颖,等.后发性白内障的发生机制及防治研究现状[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14 (28) : 5576-5578, 5585. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.047. Ma HY, Liu HL, Fu SY, et al. The occurrence mechanism and present situation of prevention and treatment of after cataract [J]. *Prog Modern Biomed*, 2014, 14 (28) : 5576-5578, 5585. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.047.
- [5] Nibourg LM, Gelens E, Kuijjer R, et al. Prevention of posterior capsular opacification [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 136 : 100-115. DOI: 10.1016/j.exer.2015.03.011.
- [6] 包悦琪,宋愈.转化生长因子 β 在眼部纤维增生性疾病中的研究新进展[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20 (1) : 52-56. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.12. Bao YQ, Song Y. New progress on transforming growth factor β in ocular fibroproliferative diseases [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20 (1) : 52-56. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.12.
- [7] Park SC, Su D, Tello C. Anti-VEGF therapy for the treatment of glaucoma: a focus on ranibizumab and bevacizumab [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12 (12) : 1641-1647. DOI: 10.1517/14712598.2012.721772.
- [8] Pożarowska D, Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41 (3) : 311-316. DOI: 10.5114/ceji.2016.63132.
- [9] Eldred JA, McDonald M, Wilkes HS, et al. Growth factor restriction impedes progression of wound healing following cataract surgery: identification of VEGF as a putative therapeutic target [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 24453 [2022-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076230/>. DOI: 10.1038/srep24453.
- [10] Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87 (1) : 77-88. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.10.001.
- [11] 欧阳灵芝,邢怡桥.抗 VEGF 药物在湿性年龄相关性黄斑变性中的应用进展[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20 (1) : 74-78. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.17.

- Ouyang LY, Xing YQ. Current advance in the application of anti-vascular endothelial growth factor drugs in wet age-related macular degeneration[J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20(1): 74-78. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.17.
- [12] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials; RISE and RIDE[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 789-801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
- [13] Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD005139 [2022-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834517/>. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub4.
- [14] Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD009734 [2022-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29308602/>. DOI: 10.1002/14651858.CD009734.pub3.
- [15] Bremond-Gignac D. Investigational drugs for retinal vein occlusion[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(7): 841-850. DOI: 10.1080/13543784.2016.1181750.
- [16] Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(10): 795-803. DOI: 10.1038/nrc909.
- [17] Ferrara N. VEGF and intraocular neovascularization: from discovery to therapy[J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2016, 5(2): 10 [2022-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981332/>. DOI: 10.1167/tvst.5.2.10.
- [18] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [19] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
- [20] Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(6): 385-403. DOI: 10.1038/nrd.2015.17.
- [21] Nahomi RB, Nagaraj RH. The role of HIF-1 α in the TGF- β 2-mediated epithelial-to-mesenchymal transition of human lens epithelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6814-6827. DOI: 10.1002/jcb.26877.
- [22] Gonzalez-Moreno O, Lecanda J, Green JE, et al. VEGF elicits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate intraepithelial neoplasia (PIN)-like cells via an autocrine loop[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(4): 554-567. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.11.020.
- [23] Luo M, Hou L, Li J, et al. VEGF/NRP-1 axis promotes progression of breast cancer via enhancement of epithelial-mesenchymal transition and activation of NF- κ B and β -catenin[J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 1-11. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.010.
- [24] Park GB, Kim D, Kim YS, et al. The Epstein-Barr virus causes epithelial-mesenchymal transition in human corneal epithelial cells via Syk/src and Akt/Erk signaling pathways[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3): 1770-1779. DOI: 10.1167/iovs.13-12988.
- [25] Miyazono K. Transforming growth factor-beta signaling in epithelial-mesenchymal transition and progression of cancer[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2009, 85(8): 314-323. DOI: 10.2183/pjab.85.314.
- [26] Wu D, Kanda A, Liu Y, et al. Galectin-1 promotes choroidal neovascularization and subretinal fibrosis mediated via epithelial-mesenchymal transition[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 2498-2513. DOI: 10.1096/fj.201801227R.
- [27] Yang AD, Camp ER, Fan F, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation mediates epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 46-51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3086.
- [28] Mak P, Leav I, Pursell B, et al. ERbeta impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1alpha and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implications for Gleason grading[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(4): 319-332. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.02.030.
- [29] Gonzalez-Moreno O, Lecanda J, Green JE, et al. VEGF elicits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate intraepithelial neoplasia (PIN)-like cells via an autocrine loop[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(4): 554-567. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.11.020.
- [30] Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease[J]. *Retina*, 2005, 25(2): 111-118. DOI: 10.1097/00006982-200502000-00001.
- [31] Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(3): 338-346. DOI: 10.1001/archophth.120.3.338.
- [32] Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(5): 415-429. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.007.
- [33] Liu C, Song Y, Wang X, et al. The key role of VEGF in the cross talk between pterygium and dry eye and its clinical significance[J]. *Ophthalmic Res*, 2020, 63(3): 320-331. DOI: 10.1159/000503636.
- [34] Caplan ES, Kesselheim AS. Anti-VEGF therapy in ophthalmology: a qualitative analysis of transformative drug development[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(6): 1019-1026. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.05.001.
- [35] Xiong Q, Li Z, Li Z, et al. Anti-VEGF agents with or without antimetabolites in trabeculectomy for glaucoma: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88403 [2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523890/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0088403.
- [36] Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007, 18(6): 502-508. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3282f0ca54.
- [37] Saika S, Yamanaka O, Sumioka T, et al. Fibrotic disorders in the eye: targets of gene therapy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 27(2): 177-196. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.12.002.
- [38] Wormstone IM, Wormstone YM, Smith AJO, et al. Posterior capsule opacification: what's in the bag? [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82: 100905 [2022-05-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S135094622030077X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100905.
- [39] Qin Y, Zhu Y, Luo F, et al. Killing two birds with one stone: dual blockade of integrin and FGF signaling through targeting syndecan-4 in postoperative capsular opacification[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2920 [2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703800/>. DOI: 10.1038/cddis.2017.315.
- [40] Dong N, Xu B, Xu J. EGF-mediated overexpression of myc attenuates miR-26b by recruiting HDAC3 to induce epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7148023 [2022-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977916/>. DOI: 10.1155/2018/7148023.
- [41] Garcia CM, Shui YB, Kamath M, et al. The function of VEGF-A in lens development: formation of the hyaloid capillary network and protection against transient nuclear cataracts[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(2): 270-276. DOI: 10.1016/j.exer.2008.07.017.
- [42] Shui YB, Wang X, Hu JS, et al. Vascular endothelial growth factor

- expression and signaling in the lens [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(9): 3911-3919. DOI: 10.1167/iovs.02-1226.
- [43] Beebe DC. Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 125-133. DOI: 10.1016/j.semedb.2007.08.014.
- [44] Dawes LJ, Duncan G, Wormstone IM. Age-related differences in signaling efficiency of human lens cells underpin differential wound healing response rates following cataract surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 333-342. DOI: 10.1167/iovs.12-10425.
- [45] Jiang J, Shihan MH, Wang Y, et al. Lens epithelial cells initiate an inflammatory response following cataract surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12): 4986-4997. DOI: 10.1167/iovs.18-25067.
- [46] Wormstone IM, Tamiya S, Anderson I, et al. TGF-beta2-induced matrix modification and cell transdifferentiation in the human lens capsular bag [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(7): 2301-2308.
- [47] Gerarduzzi C, Di Battista JA. Myofibroblast repair mechanisms post-inflammatory response: a fibrotic perspective [J]. Inflamm Res, 2017, 66(6): 451-465. DOI: 10.1007/s00011-016-1019-x.
- [48] Cho HJ, Baek KE, Saika S, et al. Snail is required for transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition by activating PI3 kinase/Akt signal pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 353(2): 337-343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.035.
- [49] Chen X, Ye S, Xiao W, et al. ERK1/2 pathway mediates epithelial-mesenchymal transition by cross-interacting with TGFβ/Smad and Jagged/Notch signaling pathways in lens epithelial cells [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(6): 1664-1670. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1723.
- [50] de Iongh RU, Wederell E, Lovicu FJ, et al. Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens: a model for cataract formation [J]. Cells Tissues Organs, 2005, 179(1-2): 43-55. DOI: 10.1159/000084508.
- [51] Eldred JA, Dawes LJ, Wormstone IM. The lens as a model for fibrotic disease [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011, 366(1568): 1301-1319. DOI: 10.1098/rstb.2010.0341.
- [52] Eldred JA, Hodgkinson LM, Dawes LJ, et al. MMP2 activity is critical for TGFβ2-induced matrix contraction—implications for fibrosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(7): 4085-4098. DOI: 10.1167/iovs.12-9457.
- [53] Wong TT, Daniels JT, Crowston JG, et al. MMP inhibition prevents human lens epithelial cell migration and contraction of the lens capsule [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(7): 868-872. DOI: 10.1136/bjo.2003.034629.
- [54] McMahon S, Charbonneau M, Grandmont S, et al. Transforming growth factor beta1 induces hypoxia-inducible factor-1 stabilization through selective inhibition of PHD2 expression [J/OL]. J Biol Chem, 2006, 281(34): 24171-24181 [2022-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815840/>. DOI: 10.1074/jbc.M604507200.
- [55] Basu RK, Hubchak S, Hayashida T, et al. Interdependence of HIF-1α and TGF-β/Smad3 signaling in normoxic and hypoxic renal epithelial cell collagen expression [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(4): F898-905. DOI: 10.1152/ajprenal.00335.2010.
- [56] Siegfried CJ, Shui YB, Holekamp NM, et al. Oxygen distribution in the human eye: relevance to the etiology of open-angle glaucoma after vitrectomy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(11): 5731-5738. DOI: 10.1167/iovs.10-5666.
- [57] 崔妙雅, 马丽, 张湘燕. Smad7 在 TGF-β1/Smads 通路介导的肺纤维化中的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2020, 36(4): 535-538. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.04.016.

(收稿日期: 2022-07-26 修回日期: 2023-05-04)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要,包括目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusions) 4 个要素,摘要应能够回答以下问题:(1) 为什么进行这项研究。(2) 主要用什么方法进行研究。(3) 获得什么主要结果。(4) 通过研究得出什么结论等。其中目的部分为本课题对所涉及的研究内容及亟待解决的问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文文题 (正体) 及全部作者姓名 (汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如: Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称 (汉语拼音)、邮政编码及国家名称 (全部为斜体)。请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册 (Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)