

· 综 述 ·

RPE 细胞增殖在 PVR 发生和发展中的作用研究进展

张子杰¹ 张咪雪¹ 袁志刚²¹山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; ²山西省眼科医院玻璃体视网膜科, 太原 030001

通信作者: 袁志刚, Email: YZG0158@163.com

【摘要】 增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是视网膜脱离或视网膜脱离手术后发生的纤维增生性疾病, 主要病理改变涉及 RPE 细胞发生的迁移、上皮-间质转化(EMT)、增殖过程, 增殖是 PVR 病理机制发生的重要环节, 与迁移、EMT 等过程相互联系, 构成复杂的信号网络。明确 PVR 中 RPE 细胞增殖的机制对于理解 PVR 的完整发展过程具有着重要意义。RPE 细胞增殖的关键点在于细胞周期的调控, 本文从细胞周期着手, 梳理了影响 RPE 细胞增殖的细胞因子, 如血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子、成纤维生长因子等, 细胞因子进一步激活相关通路, 包括丝裂原激活蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3-羟激酶、转化生长因子- β 、Wnt 通路, 还总结了相关微小 RNA 的作用。掌握 PVR 中 RPE 细胞增殖机制可以更好地理解 PVR 的发生和发展过程, 为研究治疗或预防 PVR 提供一个可行的方向。

【关键词】 玻璃体视网膜病变, 增生性; 细胞周期; 视网膜色素上皮; 细胞增殖

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230613-00005

Research progress on the role of RPE cell proliferation in the occurrence and development of PVR

Zhang Zijie¹, Zhang Mixue¹, Yuan Zhigang²¹First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Vitreoretinal, Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Yuan Zhigang, Email: YZG0158@163.com

【Abstract】 Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a fibroproliferative disease that occurs after retinal detachment or retinal detachment surgery. The main pathological changes involve the migration, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and proliferation of retinal pigment epithelial (RPE) cells. Cell proliferation is an important part of the PVR pathological mechanism, which is interconnected with migration, EMT, and other processes, and regulated by a complex signaling network. Understanding the mechanism of RPE cell proliferation in PVR is of great significance for understanding the complete development process of PVR. The key point of RPE cell proliferation lies in the regulation of cell cycle. Starting from the cell cycle, this paper sorts out the cytokines that affect RPE cell proliferation, such as PDGF, VEGF, EGF, FGF. These signaling factors further activate related pathways, including mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), transforming growth factor- β (TGF- β), and Wnt pathways. The role of related miRNAs is also summarized. Clarifying the mechanism of RPE cell proliferation in PVR can facilitate better understanding of the pathogenesis and progression of PVR, and also provide feasible directions for the study on treatment or prevention of PVR.

【Key words】 Vitreoretinopathy, proliferative; Cell cycle; Retinal pigment epithelium; Cell proliferation

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230613-00005

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是视网膜脱离手术修复后常见的失败原因, 其本质是视网膜损伤后愈合后期的瘢痕形成过程, 主要表现为玻璃体腔内和视网膜内表面的增生膜形成, 以及增生膜收缩所致的牵拉性视网膜脱离^[1-3]。在 PVR 的病理改变中, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞占据中心地位, RPE 细胞损伤后会破坏细胞连接, 导致其接触抑制特性丧失, 使其从静止状态的单层细胞被激活, 继而发生迁移、上皮-间质转化

(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、异常增殖等过程^[4-5]。这一过程中还伴随着各种信号因子的释放, 这些信号因子可进一步激活 RPE 细胞, 并促进复杂的信号级联转导, 在 PVR 的病理过程中发挥重要作用^[5]。细胞增殖是 PVR 病理过程中的核心环节, 明确 PVR 中 RPE 细胞增殖的机制对于理解 PVR 的发展过程具有重要意义。

细胞周期进程异常是 RPE 细胞增殖的核心原因, 明确 PVR 发生过程中细胞周期的变化规律是理解 RPE 细胞增殖机

制的核心,上游信号通路的异常激活是诱导 RPE 细胞增殖的关键因素。PVR 中 RPE 细胞增殖的发生是各种信号分子在异常激活后对细胞周期进程的异常调控结果。本文阐述了细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor,CDKI)等细胞周期核心调控因子,并分析了影响 RPE 细胞增殖的细胞因子或生长因子的释放机制及其调控的相关信号通路,主要包括丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇 3-羟激酶/Akt(phosphatidylinositol 3-hydroxykinase/Akt,PI3K/Akt)信号通路、转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)信号通路和 Wnt 信号通路;此外,本文还总结了部分影响 RPE 细胞增殖的微小 RNA(microRNA,miRNA),以期了解 RPE 细胞增殖在 PVR 发生和发展中的作用提供参考。

1 细胞周期蛋白和 CDK

真核生物的细胞周期由 G1、S、G2 和 M 期 4 个阶段组成,一般处于精确的调控下,其核心事件是各阶段不同的 CDK 和细胞周期蛋白形成无活性复合物^[6]。细胞分裂周期蛋白 25 可以激活复合物并促进细胞周期进入下一阶段,参与细胞周期进程的关键环节,是一个可供探索的基因靶点^[7]。

1.1 CDK 对 RPE 细胞增殖的促进作用

现阶段尚无足够的研究证实 CDK 相关基因在 PVR 增生膜中的异常表达,提示 PVR 的发生并不依赖 CDK 相关基因变化诱导的细胞增殖。但 CDK 可以被上游信号诱导,进而调节 RPE 细胞增殖。Zhang 等^[8]发现在血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)诱导的 RPE 细胞增殖模型中,淫羊藿苷作为一种类黄酮药物,可通过 MAPK 通路抑制 CDK4、CDK6 和细胞周期蛋白 D1 的表达,从而抑制 PDGF 诱导的细胞增殖,证明 CDK 可被调控,且该调控过程可影响 PVR 的发展。Xiao 等^[9]研究发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A 能够抑制 RPE 细胞中的细胞周期蛋白、CDK 的表达,诱导 G1 期细胞停滞。Du 等^[10]和 Cinar 等^[11]研究发现,低浓度异泽兰黄素可抑制 TGF- β 2 诱导的 RPE 细胞增殖,其通过调节细胞周期实现,TGF- β 2 诱导的 CDK2/4/6 和细胞周期蛋白 D/E1 在 RPE 细胞中表达增加,P27 表达减少,而异泽兰黄素可以逆转这一现象。以上研究均提示低浓度异泽兰黄素可作为 PVR 的治疗药物。

1.2 细胞周期蛋白对 RPE 细胞增殖的促进作用

细胞周期蛋白中研究较多的是细胞周期蛋白 D 和细胞周期蛋白 E,与 CDK 的结合后可推动细胞周期 G1 期进程,下调细胞周期蛋白 D/E 可将细胞周期停滞在 G1 期,是抑制 RPE 细胞增殖的可行方法。Ye 等^[12]证明淀粉样 β 蛋白可下调细胞周期蛋白 E 表达水平,使核因子 κ B 失活,以抑制 RPE 细胞增殖并诱导其凋亡。Yang 等^[13]研究显示,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 在纤维化疾病中有重要作用,氮氧化物抑制剂 VAS2870 在体外实验中可下调细胞周期蛋白 D 的表达,抑制 RPE 细胞增殖,使细胞周期停滞在 G1 期。

2 CDKI 对 RPE 细胞增殖的抑制作用

细胞周期各阶段间的过渡,依赖细胞周期检查点对细胞周期进程的正常性评估,其中发挥重要作用的是 CDKI,CDKI 在细胞周期检查点激活后,可负向调控细胞周期蛋白复合物,从而阻止细胞周期的正常进程,保证细胞周期在发生错误能及时停止^[14]。天然 CDKI 主要分为两大家族,即 INK4(P15、P16、P18、P19)和 Cip/Kip(P21、P27、P57)^[15-16],其中 P21 已被证实可抑制 RPE 细胞增殖。

2.1 P21 对 RPE 细胞增殖的抑制作用

本研究团队既往研究证实,抑制 P21 表达可促进 RPE 细胞增殖,并在动物模型中证明了 P21 可影响 PVR 的发生和发展^[16]。Zhang 等^[8]发现,淫羊藿苷靶向长链非编码 RNA H19 可以调节 RPE 细胞中 P53 和 P21 水平从而负向调控 RPE 细胞增殖,侧面印证了 P21 对 RPE 细胞增殖的抑制作用,未来可以研究 H19 是否可与 miRNA 等伴侣相互作用来调节 RPE 的细胞增殖反应。Chien 等^[17]研究发现,去甲斑蝥素(斑蝥的脱甲基衍生物)可以通过上调 P21 和 P27 的表达,抑制表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)诱导的 ARPE-19 细胞增殖。Zhang 等^[18]证明,小激活 RNA 可以激活 P21 的表达并抑制 RPE 细胞增殖和 G0/G1 期进展,P21 小激活 RNA 的胆固醇结合物在兔玻璃体腔中浓度可维持 8 d,抑制 PVR 进展,为我们提供了一种可能的给药方式。

2.2 P53 对 RPE 细胞增殖的抑制作用

由 CDKN1C 基因编码的转录因子 P53,被细胞周期检查点的信号反应磷酸化后可以激活 P21,该机制是调控细胞增殖停滞的关键环节,P53 诱导细胞周期停滞和凋亡的作用被广泛研究^[19]。目前尚无研究证实 CDKN1C 基因在 PVR 前膜与正常视网膜中存在显著差异,但以 P53 为靶点的许多实验已证实 P53 的下调可以促进 RPE 细胞增殖和 PVR 进展。鼠双微体基因 2(murine double minute2,MDM2)是 P53 的负调控因子,无论是在动物模型还是在 PVR 患者玻璃体内均被发现可以通过触发 PI3K/Akt 通路使 MDM2 磷酸化,从而降解 P53,MDM2 在动物模型中可以加重 PVR 发展,抑制剂 nutlin-3 可以阻断其与 P53 结合而避免视网膜脱离,因此可探讨其在 PVR 治疗中的应用前景^[20-22]。Ma 等^[23]验证了 P53 缺陷的 RPE 细胞异常增殖,并发现敲除磷脂酰肌醇 5-磷酸 4-激酶(phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinases,PI5P4K) α 和 PI5P4K β 可抑制 P53 缺陷 RPE 细胞的增殖,PI5P4K α 和 PI5P4K β 在 PVR C 级患者的视网膜前膜中存在大量表达,在玻璃体诱导的 RPE 细胞增殖模型中敲除 PI5P4K α -和 PI5P4K β 可抑制 RPE 细胞增殖,在兔玻璃体内抑制 PI5P4K α 和 PI5P4K β 表达可阻止玻璃体注射诱导的 PVR 发生。

2.3 天然化合物激活 P53 对 RPE 细胞增殖的促进作用

许多可调控 P53 的天然化合物经细胞实验证实可以抑制 RPE 细胞增殖,提示以 P53 为靶点开展 PVR 预防治疗具有可行性。西红花酸是一种类胡萝卜素化合物,可使 P53 在其处理过的 RPE 细胞中积累,并通过 P53 依赖途径诱导 P21 表达,进

而抑制 RPE 细胞增殖;西红花酸还可调控 TGF- β 2 通路,下调 PDGF 诱导的信号通路,这 2 条通路也参与了抑制 RPE 细胞增殖^[24-25]。姜黄素是草本植物姜黄的主要成分,通过抑制 RPE 细胞中的 MAPK、PI3K、TGF- β 通路,同时激活 P53 依赖的细胞周期检查点,诱导 P53 和 P21 表达,导致细胞周期停滞^[26]。

3 PVR 中促进 RPE 细胞增殖的信号因子

PVR 发生之初伴随各种细胞因子的释放,这些细胞因子通过下游信号通路传导诱导 PVR 的各病理过程,是 PVR 各病理过程的始动因素。许多细胞因子的下游调控着多个信号通路,因此,同一细胞因子可能影响多个 PVR 病理过程,其中影响 RPE 细胞增殖的细胞因子以生长因子为主。

3.1 生长因子

下游为酪氨酸激酶受体的细胞因子在 PVR 中发挥着重要作用,其激活 MAPK、PI3K 信号通路后可以调控 RPE 细胞迁移、EMT、增生等各个过程。PDGF-BB、EGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等在体外实验中已被证实可促进 RPE 细胞增殖,在玻璃体液中表达水平升高,这些细胞因子不仅可促进 RPE 细胞增殖,也可抑制 RPE 细胞迁移和 EMT^[25,27-32],抗 VEGF 药物的成功应用也证明了以细胞因子为靶点的重要性。有研究发现,抑制组蛋白脱乙酰酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3)可以抑制 EGF 诱导的细胞增殖和迁移,HDAC3 的过表达可直接促进 RPE 细胞增殖,该作用与 AKT 通路相关^[33]。Qin 等^[34]发现内皮素-1 也可通过诱导细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、AKT 信号通路促进 RPE 细胞增殖,内皮素-1 主要由受损的 RPE 细胞分泌,且在 PVR 患者的玻璃体液和纤维化膜中检测到其水平升高。

3.2 TGF

TGF- β 通路在 PVR 发生过程中同样有重要作用,激活后主要促进 RPE 细胞迁移、EMT 过程,并可调控下游效应物与其他信号通路协同作用,进而调控 RPE 细胞增殖^[35]。Sui 等^[36]研究发现,在 RPE 细胞中敲除 ADP 核糖基化因子样 13B 表达可以增强 TGF- β 1 诱导的细胞增殖、EMT 和迁移,丰富了 TGF- β 通路的机制。

此外,还有一些细胞因子参与到 PVR 的发生和发展。Chen 等^[37]研究发现白细胞介素-6 在剂量依赖方式诱导 RPE 细胞增殖,该过程通过 Janus 激酶/信号传导与转录激活因子 3 通路激活;JAK1/STAT3 通路同样是与细胞周期相关的核心通路之一,其应用价值逐渐受到研究者关注。Mallardo 等^[38]发现脂联素激动剂 AdipoRon 以时间和剂量依赖的方式减少 ARPE-19 细胞增殖,提示脂联素可能是 RPE 细胞的一种内源性抑制剂。

4 信号因子激活相关信号通路对 RPE 细胞增殖的促进作用

4.1 MAPK 信号通路与 RPE 细胞增殖

4.1.1 MAPK 信号通路在 PVR 中对 RPE 细胞增殖的促进作用

借助 MAPK 信号通路构建 RPE 细胞增殖模型的方法已较为成熟。Zhang 等^[25]在 PDGF 诱导的 RPE 细胞增殖模型中验证了 MAPK 信号通路的调控作用,发现 MAPK 激酶、ERK、P38MAPK 等效应蛋白含量发生显著变化,通过负向调控 MAPK 通路可抑制 RPE 细胞增殖;在动物实验中进一步证实抑制 MAPK 通路可抑制 PVR 进展。Ding 等^[39]在 TGF- β 1 诱导的 RPE 细胞增殖模型中发现多效蛋白,一种肝素结合生长相关分子/肝素亲和调节肽,在 PVR 膜中高度表达,被敲除后可能通过 P38MAPK 信号通路抑制 ARPE-19 细胞增殖,在体内可能借助 MAPK 信号通路影响 PVR 发展。

4.1.2 用于 MAPK 信号通路的 RPE 细胞抑制剂 骨形态发生蛋白 6 是多种细胞中的抗纤维形成因子,其表达可以抑制 TGF- β 刺激的 RPE 细胞中 p38 和 JNK 的磷酸化,并抑制细胞增殖^[40]。近年来一些以 MAPK 通路为靶点的药物在 PVR 中开展试验。生存素抑制剂通过抑制 EGFR/MAPK 蛋白磷酸化减弱 EGF 诱导的 RPE 细胞增殖、EMT,生存素可能是预防 PVR 的有效靶点^[41]。酪氨酸激酶受体是 MAPK 通路中的经典受体,尼达尼布是一种酪氨酸激酶抑制剂,抑制 TGF- β 2 诱导的细胞增殖,厄洛替尼可以抑制 EGF 诱导的 EGFR/AKT 蛋白磷酸化,从而抑制 RPE 细胞增殖,也可以直接抑制 EGF 诱导的 RPE 细胞增殖^[42-43]。多西环素、抗风湿药物金诺芬等依赖 MAPK 通路的生物制剂可以抑制 ARPE-19 细胞增殖,进一步提示以 MAPK 信号通路为靶点的治疗策略具有可行性^[44-45]。

4.2 PI3K 信号通路与 RPE 细胞增殖

4.2.1 PI3K 信号通路在 PVR 中对 RPE 细胞增殖的促进作用 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路参与细胞周期调控,调节细胞增殖、凋亡^[46],既往研究证实其在 PVR 玻璃体中高度激活表达,PI3K 家族的 PI3K α 参与了 PVR 的发生和发展,PI3K δ 在 RPE 细胞中表达水平也较高,且对玻璃体诱导的 AKT 活化以及 RPE 细胞增殖至关重要^[47]。PI3K 信号参与 PVR 的细胞增殖、迁移等过程,在体外实验中发现其可以促进 RPE 细胞增殖,且 PVR 发生过程中许多分子化合物可通过 PI3K 通路促进 RPE 细胞增殖。Zhang 等^[48]发现 YES 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)在 PVR 的形成中有着至关重要的作用,YAP 蛋白是 Hippo 信号通路的下游效应物,不但在 PVR 模型中表达上调,更是 RPE 细胞纤维化所必需的,YAP 激活依赖于 EGFR-PI3K 信号传导,并在 ARPE-19 细胞实验中促进了细胞增殖。Song 等^[49]研究发现,M2 极化巨噬细胞分泌的一种微粒——多磷酸黏多糖(由细胞膜出芽、起泡形成的亚微米囊泡)在 PVR 患者玻璃体液中显著增加,并与多种生物活性相关,还可通过调控 PI3K/AKT 通路促进 RPE 细胞增殖。Hu 等^[50]发现 VEGF 介导的 PI3K/AKT 通路可以在 FMOD(间质结缔组织中表达的一种分泌蛋白)缺失的情况下受到明显抑制,进而导致 RPE 细胞增殖停滞。

4.2.2 PI3K 信号通路抑制剂对 RPE 细胞增殖的抑制作用 为验证 PI3K 通路的治疗可行性,研究者针对多种依赖 PI3K/AKT 通路的抑制剂进行了相关实验。PI3K 通路是从激活酪氨酸激酶受体,到 PI3K、AKT 磷酸化的过程,AKT 磷酸化后激活

下游效应蛋白哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、P53、核因子 κ B 等^[51]。抑制 PI3K 通路中关键信号均可抑制 RPE 细胞增殖,确定了 PI3K 通路对 PVR 中 RPE 细胞增殖的重要促进作用。黑色素瘤 2 可以抑制 AKT 的活化,并进一步抑制 RPE 细胞的增殖和 EMT^[52]。Idelalisib 作为 PI3K δ 的竞争性抑制剂,可以在 TGF- β 诱导的 AKT 通路活化中起到抑制作用^[50,53]。依维莫司是 mTOR 抑制剂,在体外实验中已证实可抑制 RPE 细胞增殖,且通过口服给药形式也可以抑制视网膜中 mTOR 的表达^[54]。Han 等^[55]发现一种新型纯化化合物查尔莫霉素,可以抑制玻璃体诱导的 ARPE-19 细胞增殖模型中 AKT 通路的活化和 P53 的抑制作用,有效阻断玻璃体刺激的 ARPE-19 细胞增殖。

青蒿素的衍生物青蒿琥酯等生物化合物在 PVR 中具有较高研究价值,其具备抗增殖、抗纤维化和抗 EMT 作用,通过抑制 PI3K/AKT 通路的激活,不仅能够抑制 RPE 细胞增殖,还可以抑制 TGF- β 2 诱导的 EMT^[56-57]。

4.2.3 同时抑制 MAPK 和 PI3K 信号通路的天然化合物

PI3K 和 MAPK 通路间存在着紧密关联,相互形成一个调控网络,受体酪氨酸激酶是二者的上游因子,一些天然化合物可同时调控这 2 种信号通路以抑制 PVR 发展,在药物研发中具有更高价值。白花丹素是一种天然萘醌成分,Zhang 等^[30]和 Chen 等^[58]发现白花丹素可以显著抑制 FGF-2 诱导的 ARPE-19 细胞增殖,且已在 RPE 细胞中发现其可作用于 P38MAPK 通路和 PI3K/AKT 通路,以浓度依赖性和时间依赖性使细胞停滞在 G2/M 期并诱导细胞凋亡。Ozal 等^[59]研究发现低浓度生物碱甲基莲心碱可在 EGF 诱导的 PVR 模型中抑制 P38MAPK 和 PI3K/AKT 通路,上调 P21/P27 以及下调 CDK2 表达,从而阻滞细胞进程。因此,进一步在动物模型中验证这些天然化合物是否影响 PVR 进展是可行的研究方向。

4.3 TGF- β 信号通路与 RPE 细胞增殖

4.3.1 TGF- β 信号通路在 PVR 中对 RPE 细胞增殖的促进作用

TGF- β 通路参与多种生物反应,包括细胞增殖、分化、迁移、细胞外基质合成等,TGF- β 通路的下游信号传导途径分为经典 Smad 和非 Smad 依赖性通路,非 Smad 依赖性通路通过联系 MAPK、PI3K 等信号通路形成复杂的信号级联反应^[35]。既往研究证实 TGF- β 通路是 PVR 细胞迁移、EMT、纤维化的关键信号通路,众多的下游效应物是其生物活性丰富的重要原因,TGF- β 通路对 RPE 细胞增殖同样有促进作用^[10-11,60-61]。Yang 等^[62]发现长链非编码 RNA MALAT1 在 TGF- β 1 诱导的 RPE 细胞增殖中表达显著增加,是 TGF- β 1 信号通路的重要下游靶基因,沉默 MALAT1 可抑制 RPE 细胞增殖。Wu 等^[63]研究发现 Smad2/3 信号通路被激活后可触发 TSPAN4(迁移体标志物)表达和迁移体(一种出芽囊泡 EVS)形成,可以激活 RPE 细胞,转运 PVR 相关信号分子到受体细胞,促进 RPE 细胞增殖。

4.3.2 TGF- β 信号通路抑制剂对 RPE 细胞增殖的抑制作用

一些内源性抑制剂在 PVR 中具有重要作用。缓激肽是激肽释放酶-激肽系统活性的主要决定因素,Cai 等^[64]研究显示缓激肽可抑制 TGF- β 1 诱导的 ARPE-19 细胞增殖和 RPE 细胞的

AKT 磷酸化,可能是通过缓激肽受体与 TGF- β 受体之间蛋白相互作用实现的。TGF- β 诱导的 RPE 细胞增殖还可被一些天然化合物抑制,提示这些化合物在 PVR 中具有应用价值。橙皮苷及天然二羟基香豆素衍生物七叶亭可以抑制 TGF- β 2 诱导的 RPE 细胞增殖^[65-66]。天然多酚类黄酮化合物槲皮素、印度草药制剂 Triphala 及其活性成分可有效抑制 TGF- β 1 诱导的 RPE 细胞增殖,可尝试作为潜在治疗药物^[60-61]。最新的研究显示,水蛭提取物可以抑制 TGF- β 2 对 RPE 细胞的诱导作用,包括细胞增殖和 EMT 等过程,其机制可能与抑制 PI3K/AKT 通路有关^[67]。

4.4 Wnt 信号通路与 RPE 细胞增殖

经典 Wnt 信号通路的核心一般是 β -连环蛋白。Wnt 信号通路对 RPE 细胞增殖也起到促进作用,且似乎不依赖于与其他信号通路的相互作用,对细胞周期有独立调节作用。典型 Wnt 信号传导可在 EGF、FGF-2 诱导下激活并促进 ARPE-19 细胞增殖,研究也证实了 β -连环蛋白信号通路在 RPE 细胞受损并启动去分化时被激活,还可以调控细胞周期蛋白 D1 表达^[68];DKK1 是 Wnt 抑制剂,上调 DKK1 表达可通过抑制 Wnt/ β -Catenin 通路抑制 ARPE-19 细胞增殖^[69]。Ma 等^[70]研究发现 m6A RNA 修饰的主要甲基转移酶 METTL3 在人 PVR 膜中表达低于正常水平,体外实验中过表达 METTL3 可诱导 ARPE-19 细胞停滞在 G0/G1 期进而抑制细胞增殖,动物实验中也显示出对 PVR 进展的延缓作用,推测其可能通过 Wnt/ β -Catenin 通路发挥作用。

5 PVR 中调节 RPE 细胞增殖的 miRNA

miRNA 是广泛研究的非编码 RNA,由于其具有内源性稳定、含量丰富、作用广泛的特点,将其作为靶点来研究疾病的预测和治疗有广阔前景。miRNA 也参与 PVR 进展,可靶向细胞周期相关蛋白从而影响细胞周期,许多 miRNA 已被发现可调节 RPE 细胞增殖,明确其是否参与 PVR 的发生过程是完善 RPE 细胞增殖机制的关键。在 TGF- β 2 诱导的 RPE 细胞中,miRNA-21 表达显著上调,miRNA-21 也被发现在 PVR 玻璃体液中高度表达,高表达的 miRNA-21 可以显著上调 RPE 细胞的增殖能力^[71]。Jiang 等^[72]发现 miRNA-302d-3p 可靶向下调 P21 来促进 RPE 细胞增殖和细胞周期进程,是 c-Jun 转录因子的下游分子。

部分 miRNA 上调后可抑制 RPE 细胞增殖,结合 miRNA 的自身特性,有望成为 PVR 治疗的可行方向。Hou 等^[73]研究发现,miRNA-34a 上调可抑制 ARPE-19 细胞增殖,其机制可能是通过抑制 G 蛋白偶联受体家族成员之一 LGR4 的表达,诱导细胞-间充质上皮转化因子(c-Met)、CDK2/4/6、P-CDC2 蛋白表达水平下降。miRNA-182 可以靶向 c-Met,导致 c-Met 水平下降,转染 c-Met 后的 RPE 细胞增殖受到抑制^[32]。miR-124 可能是通过小 Ras 同源家族成员 G 调节 RPE 细胞增殖^[74]。miRNA 可作为辅助诊断标志物或通过外泌体(一种细胞外囊泡)靶向递送药物以用于治疗 PVR,未来值得进一步研究。

6 总结

PVR 的发病机制一直是 PVR 研究的热点,明确其发病机制对于 PVR 的预防和治疗都有着至关重要的作用。在 PVR 的发病过程中,RPE 细胞占据着中心地位,被外伤、缺氧、炎症等因素激活后可发生迁移、EMT、增殖等过程。RPE 细胞的增殖围绕细胞周期相关蛋白发生,尽管细胞周期相关基因表达水平在 PVR 纤维膜中与正常组织并无显著差异,但这并不能否定细胞周期在 PVR 发生和发展中的重要作用。与癌症细胞增殖机制不同,PVR 病理过程的核心在于炎症或损伤等刺激因素导致释放大细胞因子,细胞因子激活不同的信号传导通路促进 RPE 细胞增殖的生物效应,其中发挥主要作用的是由各种生长因子包括 PDGF、EGF、FGF 等诱导的信号级联反应。PI3K 信号通路在促进 RPE 细胞增殖中似乎占据着重要作用,相较于 MAPK 通路,PI3K 通路的重要效应蛋白均具有促增殖效应,多种 PI3K 通路抑制剂的实验也验证了该通路的临床价值。TGF- β 的重要性在于其丰富的生物活性,且在 PVR 发生过程中具有核心作用,与 PVR 中 RPE 细胞纤维化、迁移、EMT、增殖等过程都有着密切的关系,TGF- β 促进 RPE 细胞增殖的机制可能主要通过非 Smad 依赖性机制以及广泛的下游效应蛋白。细胞周期相关蛋白在 PVR 中的重要性在于上调 P53、CDKI 或下调 CDK,发挥作为增殖抑制剂的治疗价值,但需要在实验性 PVR 中验证可靠性。阐明 RPE 细胞增殖机制对于理解 PVR 的发展有着重要作用,不仅可为 PVR 的预防及治疗策略研发提供理论依据,而且能够为理解 PVR 中其他病理机制提供思路,从而深化对 PVR 的认识。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nagasaki H, Shinagawa K, Mochizuki M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 1998, 17(1): 77-98. DOI: 10.1016/s1350-9462(97)00007-4.
- [2] Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: an overview [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 43(1): 3-18. DOI: 10.1016/s0039-6257(98)00023-x.
- [3] The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy[J]. *Ophthalmology*, 1983, 90(2): 121-125. DOI: 10.1016/s0161-6420(83)34588-7.
- [4] Tamiya S, Liu L, Kaplan HJ. Epithelial-mesenchymal transition and proliferation of retinal pigment epithelial cells initiated upon loss of cell-cell contact [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(5): 2755-2763. DOI: 10.1167/iov.09-4725.
- [5] Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2019, 59(1): 221-240. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000258.
- [6] Pines J. Cyclins and cyclin-dependent kinases: theme and variations [J]. *Adv Cancer Res*, 1995, 66: 181-212. DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60254-7.
- [7] Schafer KA. The cell cycle: a review[J]. *Vet Pathol*, 1998, 35(6): 461-478. DOI: 10.1177/030098589803500601.
- [8] Zhang Y, Li M, Han X. Icarin affects cell cycle progression and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via enhancing expression of H19[J/OL]. *PeerJ*, 2020, 8: e8830[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219038/>. DOI: 10.7717/peerj.8830.
- [9] Xiao W, Chen X, Liu X, et al. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses proliferation and epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelium cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(4): 646-655. DOI: 10.1111/jcmm.12212.
- [10] Du L, Chen J, Xing YQ. Eupatilin prevents H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 136-140. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.108.
- [11] Cinar AK, Ozal SA, Serttas R, et al. Eupatilin attenuates TGF- β 2-induced proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2021, 40(2): 103-114. DOI: 10.1080/15569527.2021.1902343.
- [12] Ye Z, He SZ, Li ZH. Effect of A β protein on inhibiting proliferation and promoting apoptosis of retinal pigment epithelial cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(6): 929-934. DOI: 10.18240/ijo.2018.06.06.
- [13] Yang J, Li J, Wang Q, et al. Novel NADPH oxidase inhibitor VAS2870 suppresses TGF- β -dependent epithelial-to-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 123-130. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3612.
- [14] Sherr CJ, Roberts JM. Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases[J]. *Genes Dev*, 1995, 9(10): 1149-1163. DOI: 10.1101/gad.9.10.1149.
- [15] Ettl T, Schulz D, Bauer RJ. The renaissance of cyclin dependent kinase inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 293. DOI: 10.3390/cancers14020293.
- [16] Wang Y, Yuan Z, You C, et al. Overexpression p21WAF1/CIP1 in suppressing retinal pigment epithelial cells and progression of proliferative vitreoretinopathy via inhibition CDK2 and cyclin E [J]. *BMC Ophthalmol*, 2014, 14: 144. DOI: 10.1186/1471-2415-14-144.
- [17] Chien HW, Chen YS, Wang K, et al. Norcantharidin attenuates epidermal growth factor-induced proliferation, EMT and motility in ARPE-19 cells by modulating the AKT/snail/E-cadherin axis[J]. *Life Sci*, 2022, 311(Pt A): 121157. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121157.
- [18] Zhang Q, Guo Y, Kang M, et al. p21CIP1/WAF1 saRNA inhibits proliferative vitreoretinopathy in a rabbit model [J/OL]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0282063[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821623/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0282063.
- [19] Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 946-960. DOI: 10.1038/s41418-022-00988-z.
- [20] Liu B, Song J, Han H, et al. Blockade of MDM2 with inactive Cas9 prevents epithelial to mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(12): 1874-1886. DOI: 10.1038/s41374-019-0307-9.
- [21] Zhou G, Duan Y, Ma G, et al. Introduction of the MDM2 T309G mutation in primary human retinal epithelial cells enhances experimental proliferative vitreoretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 5361-5367. DOI: 10.1167/iov.17-22045.
- [22] Duan Y, Ma G, Huang X, et al. The clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats-associated endonuclease 9 (CRISPR/Cas9)-created MDM2 T309G mutation enhances vitreous-induced expression of MDM2 and proliferation and survival of cells[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(31): 16339-16347. DOI: 10.1074/jbc.M116.729467.
- [23] Ma G, Duan Y, Huang X, et al. Prevention of proliferative vitreoretinopathy by suppression of phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(8): 3935-3943. DOI: 10.1167/iov.16-19405.
- [24] Wang HF, Ma JX, Shang QL, et al. Crocetin inhibits the proliferation, migration and TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 391-398. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.09.041.
- [25] Zhang H, Shang Q, An J, et al. Crocetin inhibits PDGF-BB-induced proliferation and migration of retinal pigment epithelial cells[J]. *Eur J*



- Pharmacol, 2019, 842:329–337. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.11.001.
- [26] Zhou X, Kuang X, Long C, et al. Curcumin inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via multiple pathways[J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(4):312–319. DOI: 10.2174/1566524017666171106115655.
- [27] 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.
- [28] Ren YX, Ma JX, Zhao F, et al. Effects of curcumin on epidermal growth factor in proliferative vitreoretinopathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5):2136–2146. DOI: 10.1159/000491525.
- [29] Hoffmann S, He S, Jin M, et al. A selective cyclic integrin antagonist blocks the integrin receptors α 5 β 1 and α 5 β 3 and inhibits retinal pigment epithelium cell attachment, migration and invasion[J]. *BMC Ophthalmol*, 2005, 5:16. DOI: 10.1186/1471-2415-5-16.
- [30] Zhang Y, Wang R, Zhang H, et al. Plumbagin inhibits proliferation, migration, and invasion of retinal pigment epithelial cells induced by FGF-2[J]. *Tissue Cell*, 2021, 72:101547. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101547.
- [31] Baudouin C, Fredj-Reygrobellet D, Brignole F, et al. Growth factors in vitreous and subretinal fluid cells from patients with proliferative vitreoretinopathy[J]. *Ophthalmic Res*, 1993, 25(1):52–59. DOI: 10.1159/000267221.
- [32] Wang L, Dong F, Reinach PS, et al. MicroRNA-182 suppresses HGF/SF-induced increases in retinal pigment epithelial cell proliferation and migration through targeting c-Met[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0167684 [2016-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936052/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0167684.
- [33] Zou W, Huang C, Chen Y, et al. Role of HDAC3 in the epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium cells: implications for proliferative vitreoretinopathy [J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(21):e39333 [2025-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39524785/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39333.
- [34] Qin D, Zhang L, Jin X, et al. Effect of endothelin-1 on proliferation, migration and fibrogenic gene expression in human RPE cells[J]. *Peptides*, 2017, 94:43–48. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.06.004.
- [35] Kita T, Hata Y, Arita R, et al. Role of TGF- β 1 in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(45):17504–17509. DOI: 10.1073/pnas.0804054105.
- [36] Sui W, Ma X, Gong Y, et al. Loss of a primary cilia protein ARL13B promotes TGF β -1 induced EMT of RPE in proliferative vitreoretinopathy via increasing Smad3 expression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13:1661658. DOI: 10.3389/fcell.2025.1661658.
- [37] Chen X, Yang W, Deng X, et al. Interleukin-6 promotes proliferative vitreoretinopathy by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Vis*, 2020, 26:517–529.
- [38] Mallardo M, Costagliola C, Nigro E, et al. AdipoRon negatively regulates proliferation and migration of ARPE-19 human retinal pigment epithelial cells[J]. *Peptides*, 2021, 146:170676. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170676.
- [39] Ding X, Bai Y, Zhu X, et al. The effects of pleiotrophin in proliferative vitreoretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(5):873–884. DOI: 10.1007/s00417-016-3582-9.
- [40] Liu X, Liu M, Chen L. Bone morphogenetic protein 6 (BMP6) antagonises experimental proliferative vitreoretinopathy established by TGF- β 2 stimulation in retinal pigment epithelial cells through modulation of the p38 and JNK MAPK pathways[J]. *Cell Tissue Res*, 2024, 396(1):103–117. DOI: 10.1007/s00441-024-03870-1.
- [41] Zhu Y, Li T, Zhou S, et al. Survivin inhibition attenuates EGF-induced epithelial mesenchymal transformation of human RPE cells via the EGFR/MAPK pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2024, 19(8):e0309539 [2025-03-19]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0309539>. DOI: 10.1371/journal.pone.0309539.
- [42] Yin Y, Liu S, Pu L, et al. Nintedanib prevents TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161:114543. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114543.
- [43] Zhu YS, Zhou SR, Zhang HH, et al. Inhibition of EGFR attenuates EGF-induced activation of retinal pigment epithelium cell via EGFR/AKT signaling pathway [J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(6):1018–1027. DOI: 10.18240/ijo.2024.06.05.
- [44] Chen SH, Lin YJ, Wang LC, et al. Doxycycline ameliorates the severity of experimental proliferative vitreoretinopathy in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11670. DOI: 10.3390/ijms222111670.
- [45] Chen X, Tzekov R, Su M, et al. Auranofin inhibits retinal pigment epithelium cell survival through reactive oxygen species-dependent epidermal growth factor receptor/ mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166386 [2016-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846303/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0166386.
- [46] Xie Y, Shi X, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2):783–791. DOI: 10.3892/mmr.2018.9713.
- [47] Xin T, Han H, Wu W, et al. Idelalisib inhibits vitreous-induced Akt activation and proliferation of retinal pigment epithelial cells from epiretinal membranes[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 190:107884. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107884.
- [48] Zhang W, Li J. EGF receptor signaling modulates YAP activation and promotes experimental proliferative vitreoretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(8):24. DOI: 10.1167/iov.63.8.24.
- [49] Song Y, Liao M, Zhao X, et al. Vitreous M2 macrophage-derived microparticles promote RPE cell proliferation and migration in traumatic proliferative vitreoretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(12):26. DOI: 10.1167/iov.62.12.26.
- [50] Hu H, Li S, Li J, et al. Knockdown of fibromodulin inhibits proliferation and migration of rpe cell via the VEGFR2-AKT pathway [J]. *J Ophthalmol*, 2018, 2018:5708537. DOI: 10.1155/2018/5708537.
- [51] Cai N, Dai SD, Liu NN, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in proliferation of retinal pigment epithelial cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5(6):675–680. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.05.
- [52] Chen Y, Jiang M, Li L, et al. Absent in melanoma 2: a potent suppressor of retinal pigment epithelial-mesenchymal transition and experimental proliferative vitreoretinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1):49. DOI: 10.1038/s41419-025-07367-9.
- [53] Dong L, Han H, Huang X, et al. Idelalisib inhibits experimental proliferative vitreoretinopathy [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(12):1296–1303. DOI: 10.1038/s41374-022-00822-7.
- [54] Ishikawa K. Periostin in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy[J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2015, 119(11):772–780.
- [55] Han H, Yang Y, Liu B, et al. Chalcone prevents vitreous-induced activation of AKT and migration of retinal pigment epithelial cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19):9102–9111. DOI: 10.1111/jcmm.16590.
- [56] Wang ZY, Zhang Y, Chen J, et al. Artesunate inhibits the development of PVR by suppressing the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 213:108859. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108859.
- [57] Wang ZY, Zhang Y, Wu LD, et al. Artesunate inhibits proliferation and migration of RPE cells and TGF- β 2 mediated epithelial mesenchymal transition by suppressing PI3K/AKT pathway [J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(2):197–204. DOI: 10.18240/ijo.2022.02.02.
- [58] Chen H, Wang H, An J, et al. Plumbagin induces RPE cell cycle



- arrest and apoptosis via p38 MARK and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in PVR[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 89. DOI: 10.1186/s12906-018-2155-3.
- [59] Ozal SA, Gurlu V, Turkekul K, et al. Neferine inhibits epidermal growth factor-induced proliferation and migration of retinal pigment epithelial cells through downregulating p38 MAPK and PI3K/AKT signalling[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2020, 39(2): 97-105. DOI: 10.1080/15569527.2020.1730882.
- [60] Cai W, Yu D, Fan J, et al. Quercetin inhibits transforming growth factor β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelial cells via the Smad pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 4149-4161. DOI: 10.2147/DDDT.S185618.
- [61] Sivasankar S, Lavanya R, Brindha P, et al. Aqueous and alcoholic extracts of Triphala and their active compounds chebulagic acid and chebulinic acid prevented epithelial to mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells, by inhibiting SMAD-3 phosphorylation [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120512 [2025-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25793924/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0120512.
- [62] Yang S, Yao H, Li M, et al. Long non-coding RNA MALAT1 mediates transforming growth factor beta1-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152687 [2025-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27019196/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0152687.
- [63] Wu L, Yang S, Li H, et al. TSPAN4-positive migrasome derived from retinal pigmented epithelium cells contributes to the development of proliferative vitreoretinopathy[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 519. DOI: 10.1186/s12951-022-01732-y.
- [64] Cai W, Wei Q, Liu Q, et al. Effect of bradykinin on TGF- β 1-induced retinal pigment epithelial cell proliferation and extracellular matrix secretion[J]. BMC Ophthalmol, 2016, 16(1): 199. DOI: 10.1186/s12886-016-0373-3.
- [65] Çınar AC, Küpeli Çınar A, Serttas R, et al. Esculetin inhibits TGF- β 2-induced proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells[J]. Int Ophthalmol, 2025, 45(1): 380. DOI: 10.1007/s10792-025-03753-6.
- [66] Çınar AK, Serttas R, Çınar AC, et al. As shown hesperidin suppresses TGF- β 2-induced proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells[J]. J Mol Histol, 2024, 56(1): 10. DOI: 10.1007/s10735-024-10275-5.
- [67] Huang H, Huang Q, Wang J, et al. Hirudo extract ameliorates proliferative vitreoretinopathy by promoting autophagy and attenuating the THBS2/PI3K/Akt pathway[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 1287. DOI: 10.1038/s41598-025-85882-7.
- [68] Chen HC, Zhu YT, Chen SY, et al. Wnt signaling induces epithelial-mesenchymal transition with proliferation in ARPE-19 cells upon loss of contact inhibition[J]. Lab Invest, 2012, 92(5): 676-687. DOI: 10.1038/labinvest.2011.201.
- [69] Zhou J, Jiang J, Wang S, et al. DKK1 inhibits proliferation and migration in human retinal pigment epithelial cells via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 859-863. DOI: 10.3892/etm.2016.3422.
- [70] Ma X, Long C, Wang F, et al. METTL3 attenuates proliferative vitreoretinopathy and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via wnt/ β -catenin pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(9): 4220-4234. DOI: 10.1111/jcmm.16476.
- [71] Usui-Ouchi A, Ouchi Y, Kiyokawa M, et al. Upregulation of Mir-21 levels in the vitreous humor is associated with development of proliferative vitreoretinal disease[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158043 [2025-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351379/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0158043.
- [72] Jiang C, Xie P, Sun R, et al. c-Jun-mediated microRNA-302d-3p induces RPE dedifferentiation by targeting p21Waf1/Cip1[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 451. DOI: 10.1038/s41419-018-0481-5.
- [73] Hou Q, Zhou L, Tang J, et al. LGR4 is a direct target of microRNA-34a and modulates the proliferation and migration of retinal pigment epithelial ARPE-19 cells[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168320 [2025-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977785/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0168320.
- [74] Jun JH, Son MJ, Lee HG, et al. Regulation of Ras homolog family member G by microRNA-124 regulates proliferation and migration of human retinal pigment epithelial cells[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15420. DOI: 10.1038/s41598-020-72360-5.

(收稿日期:2025-05-25 修回日期:2025-12-28)

(本文编辑:张宇 骆世平)

本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药物学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……封三

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封底

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究