

# 青光眼滤过术后瘢痕形成机制及抗瘢痕化研究进展

孔亚男, 陆宏, 陈颖, 李娜, 刘星星

引用: 孔亚男, 陆宏, 陈颖, 等. 青光眼滤过术后瘢痕形成机制及抗瘢痕化研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(10): 1688-1691

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目 (No. BK20161287)

作者单位: (226001) 中国江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科

作者简介: 孔亚男, 女, 硕士, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 陆宏, 男, 毕业于天津医科大学, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. adanlu2000@aliyun.com

收稿日期: 2019-01-22 修回日期: 2019-09-05

## 摘要

青光眼滤过性手术失败最主要的原因是瘢痕化造成的滤过通道堵塞。增生的瘢痕中, Tenon 囊成纤维细胞转化为肌成纤维细胞持续存在, 并且分泌大量的细胞外基质, 胶原纤维排列紊乱。国内外学者对青光眼滤过性手术后抗瘢痕治疗进行了大量的研究, 现将青光眼滤过手术后瘢痕形成机制及对应的研究进展进行综述。

关键词: 青光眼滤过手术; 滤过通道; 抗瘢痕治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.12

## Mechanisms of scar formation and research progress in anti-fibrosis therapy after glaucoma filtration surgery

Ya-Nan Kong, Hong Lu, Ying Chen, Na Li, Xing-Xing Liu

Foundation item: Jiangsu Natural Science Foundation (No. BK20161287)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong Lu. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. adanlu2000@aliyun.com

Received: 2019-01-22 Accepted: 2019-09-05

## Abstract

• Filtering channels carrying and subsequent obstruction are the main cause of operation failure after glaucoma filtration surgery. During the process of scarring, human Tenon fibroblasts are transformed into myofibroblasts and secrete a large amount of extracellular matrix proteins. The derangement of the collagen fiber is also observed. A large number of studies have been carried out by domestic and foreign researchers on the treatment of postoperative filtering channel scarring. In this review we summarize the mechanisms of scar formation after glaucoma filtration surgery and corresponding research progress in recent years.

• KEYWORDS: glaucoma filtration surgery; filtering channel; anti-scarring treatment

Citation: Kong YN, Lu H, Chen Y, et al. Mechanisms of scar formation and research progress in anti-fibrosis therapy after glaucoma filtration surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(10): 1688-1691

## 0 引言

青光眼已成为全球范围内不可逆致盲眼病的首位原因<sup>[1]</sup>, 至2040年, 预计发病人数达约1.1亿万人, 亚洲占比60%<sup>[2]</sup>。由于视力和视野的储备代偿作用, 患者出现明显症状时往往到了中晚期, 治疗效果和预后都不容乐观。手术是除药物和激光治疗以外最重要的手段。到目前为止, 始于1968年的小梁切除术仍然是青光眼手术治疗的最常用术式<sup>[3-4]</sup>。小梁切除术及其他外引流手术的目的形成能让房水排出眼外的功能性滤过通道, 但由于患者的自我损伤修复能力, 滤过通道易发生瘢痕化, 使房水流出受阻, 进而导致手术失败。目前临床常用的抗代谢药物, 如丝裂霉素-C (mitomycin C, MMC)、5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-Fu) 能够减少滤过通道瘢痕化, 但有一定缺陷和术后并发症<sup>[5-8]</sup>。为此, 寻找更安全而有效的术后抗瘢痕药具有重要临床意义。

## 1 青光眼滤过手术后瘢痕形成机制

青光眼滤过手术后的滤过通道愈合过程同一般伤口愈合相同, 是由免疫系统激活, 涉及到复杂和动态的级联过程。首先结膜、结缔组织受损后, 血小板在受损的血管处聚集, 激活内源性凝血级联反应, 导致血栓形成和止血。血小板活化与凝血级联反应进一步刺激释放各种生物活性的生长因子、炎症趋化细胞、成纤维细胞等, 随后成纤维细胞和血管内皮细胞增殖, 新生血管生长。以后成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 介导伤口收缩并分泌富含胶原蛋白的细胞外基质, 最后重塑形成致密的胶原蛋白结膜下肌性瘢痕<sup>[9-10]</sup>。

## 2 青光眼滤过手术后抗瘢痕治疗研究进展

2.1 炎症与抗瘢痕治疗 炎症是组织修复、瘢痕形成的启动阶段, 最初中性粒细胞和单核细胞快速流入, 由单核细胞转化而来的巨噬细胞清除, 蛋白水解坏死细胞碎片, 并分泌多种功能的炎症因子, 如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、TNF- $\beta$ 、IL-10等。这些炎症因子反过来招募和激活血管内皮细胞和成纤维细胞。成纤维细胞能够产生大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 促进瘢痕的形成<sup>[11-12]</sup>。炎症是瘢痕形成的必备条件之一, 当缺乏引起炎症的巨噬细胞时, 伤口愈合受到明显阻碍<sup>[13]</sup>。胎儿免疫系统发育不成熟, 炎症细胞功能缺乏, 导致组织创伤后炎症反应轻微, 愈合后瘢痕不明显<sup>[14]</sup>。

青光眼滤过手术后,宿主炎症反应的严重程度和持续时间与滤过通道瘢痕化程度密切相关。持续的局部炎症反应能增强瘢痕反应<sup>[15]</sup>。临床上超声乳化白内障吸除术联合小梁切除手术的滤过道瘢痕化程度往往比单纯的小梁切除手术瘢痕化程度更严重,这很可能是因为相比于单纯小梁切除手术,超声乳化白内障吸除术后前房炎症反应增强<sup>[16]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是一种非常重要的炎症趋化因子,一方面能诱导造血干细胞的增殖和迁移,另一方面能增加成纤维细胞的增殖<sup>[17]</sup>。研究发现, MCP-1受体抑制剂(MCP-Ri)能显著抑制小鼠青光眼滤过术后滤过道瘢痕化作用,明显延长功能性滤过泡的存在时间<sup>[18]</sup>。

皮质类固醇是临床最常用的抗炎药物之一,它参与了伤口愈合级联反应中的多个步骤,能够抑制血管通透性、缓解炎症反应,并能增加巨噬细胞的趋化和吞噬作用,释放多种酶和生长因子,从而直接抑制了纤维细胞的活性和增殖,调节伤口纤维化<sup>[19]</sup>。Starita等<sup>[20]</sup>证实,术中和术后应用皮质类固醇能显著提高小梁切除术的成功率,且术后随访的18mo中,其在眼内压(intraocular pressure, IOP)控制、视野和视盘稳定性方面具有明显的优势。然而皮质类固醇作为小梁切除术的辅助药物在最佳剂量和治疗持续时间上尚没有明确的共识。且皮质类固醇会带来眼压升高的风险,这可能和改变小梁网微结构、增加小梁网内ECM物质沉积有关<sup>[21]</sup>。传统的非甾体类抗炎药物在眼科手术中应用亦比较常见, Darana等研究发现,术后单独应用非甾体类药物相较于类固醇组出现更多的伤口愈合问题,因此不推荐术后单独应用非甾体类抗炎药<sup>[22]</sup>。

**2.2 Tenon 囊成纤维细胞与抗瘢痕治疗** Tenon 囊成纤维细胞是青光眼滤过手术后抗瘢痕形成的关键效应细胞之一。术后1~3d, Tenon 囊成纤维细胞活性增加,不断增殖,进入伤口愈合增殖阶段,形成肉芽组织。伤口愈合中被激活的成纤维细胞不仅来自于局部组织,而且还从外周血CD14<sup>+</sup>单核细胞分化而来<sup>[23]</sup>,迁移到组织损伤的区域,并释放炎症细胞因子,促进血管生成和纤维化活动。成纤维细胞在创伤或手术后能转化成肌成纤维细胞(myofibroblast, MFs),并特异性表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白。MFs能产生大量细胞外基质,促使组织器官纤维化<sup>[24]</sup>。阻止成纤维细胞转化为MFs是调节青光眼手术后滤过道瘢痕形成的重要步骤。通过对MFs活性的抑制、促进其凋亡可达到抑制术后滤过道瘢痕形成的目的。

临床上广泛使用抗代谢药物5-Fu和MMC来抑制Tenon囊成纤维细胞增生,促进其凋亡<sup>[25]</sup>。5-Fu特异性作用于细胞增生周期的DNA合成期(S期),通过抑制核糖胸腺苷影响DNA合成,抑制细胞增生。对于青光眼手术后滤过泡表面血管增生、瘢痕化的患者,5-Fu可显著抑制Tenon囊成纤维细胞增生,维持滤过通道的功能。Suzuki等<sup>[26]</sup>对辅以5-Fu治疗且1a后滤过通道仍维持功能的患者进行观察追踪,发现这些患者眼压的控制率5a为61%,10a为44%,且眼压的控制率与时间呈负性相关。MMC是非特异性细胞周期抑制药物,具有烷化作用,其对成纤维细胞和内皮细胞生长和增殖的抑制强度是5-Fu的100倍<sup>[27]</sup>,丝裂霉素C能显著降低眼压,并减少手术失败风险<sup>[28]</sup>。然而,抗代谢药物可造成低眼压、黄斑病变、

包裹性囊状滤过泡、滤过泡渗漏、滤过泡感染、眼内炎等一系列并发症<sup>[5-8]</sup>,这些副作用限制了抗代谢药物在青光眼滤过术后的广泛应用。

**2.3 细胞外基质与抗瘢痕治疗** ECM包括胶原、糖胺多糖和黏附分子等,对细胞起到连接、机械支持作用,参与细胞增殖分化、移行,维持细胞内稳态和调节伤口愈合,对组织重塑具有重要生物学功能<sup>[29]</sup>,决定着组织修复的效率和质量。ECM特化而形成的基底膜能控制白细胞外渗到受损组织内,减轻瘢痕炎症反应。更重要的是,ECM保持着动态平衡,受损组织中的免疫细胞能够降解ECM并调节其表达,反过来降解的ECM片段也可激活免疫细胞信号、促进细胞因子释放<sup>[30]</sup>。ECM不仅影响细胞分化,并且对胶原纤维直径、基质强度、化学交联也会产生广泛的影响<sup>[31]</sup>,这进一步说明ECM对瘢痕重塑具有重要作用。滤过手术后患者滤过道存在大量成纤维细胞增生,基质中胶原等物质大量沉积,胶原纤维排列紊乱。

D-青霉素能够干扰胶原交联,从而抑制纤维化进程。此外D-青霉素还能抑制胶原的成熟和分泌<sup>[32]</sup>,已被批准用于多发性系统性硬化症的治疗。但其在青光眼滤过手术后抗瘢痕形成中需进一步的基础和临床研究以确定其临床疗效、用药方法和剂量。

组织源性纤溶酶原激活剂(tissue-derived plasminogen activator, t-PA)能迅速结合纤溶酶原-纤维蛋白复合物,使纤溶酶原转化成纤溶酶,促进纤维蛋白降解成小分子可溶性物。青光眼术后早期的纤维蛋白-纤维蛋白原凝块,有利于血管内皮细胞、成纤维细胞生长。Lundy等<sup>[33]</sup>对术后使用t-PA的青光眼患者进行回顾性研究,证实前房注射t-PA可有效解决早期房水通道阻塞问题。

丙戊酸(valproic acid, VPA) I型胶原的过度沉积可加速滤过手术后瘢痕化进程<sup>[18]</sup>。VPA是组蛋白去乙酰化酶抑制剂,研究发现VPA在体外可抑制结膜成纤维细胞分泌I型胶原,同时在小鼠青光眼滤过手术模型中也能有效抑制I型胶原表达,减缓纤维化进程<sup>[34]</sup>。

**2.4 细胞因子与抗瘢痕治疗** 细胞因子的功能包括细胞间传递信号分子、调节免疫、刺激造血、促进损伤修复等。细胞因子在组织损伤后的修复过程中扮演着重要角色。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)可促进淋巴管和血管的生成;TGF- $\beta$ 可通过刺激成纤维细胞和成骨细胞生长促进损伤组织修复;成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)能刺激多种细胞增殖,促进伤口愈合;表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能刺激上皮细胞、内皮细胞增殖,进而促进皮肤溃疡和创口的愈合。

TGF- $\beta$ 是创伤愈合过程中诱发瘢痕形成最重要的生长因子之一。它有3个亚型即TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$ 和TGF- $\beta_3$ 。眼内起主导作用的是TGF- $\beta_2$ ,其在房水中能诱导结膜成纤维细胞增殖活化。TGF- $\beta$ 与Tenon囊成纤维细胞表面TGF- $\beta$ 受体结合,对炎性细胞有较强趋化作用、增强炎症反应、促进成纤维细胞增殖活化、增强其下游介质结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达、增加细胞外基质中I型和II型胶原的表达<sup>[35]</sup>,并且抑制ECM降解和促进其沉积<sup>[36]</sup>。Bao等<sup>[37]</sup>发现TGF- $\beta_2$ 能促进人Tenon囊成纤维细胞增殖、抑制其调

亡,并呈浓度依赖性。TGF- $\beta_2$ 通过诱导 miR-26 的下调来增加其靶基因 CTGF 的上调,加重瘢痕化。人 TGF- $\beta_2$ 重组单克隆抗体浓度低于 1.0nmol/L 即可显著抑制由 TGF- $\beta_2$ 介导的 Tenon 囊成纤维细胞增殖<sup>[38]</sup>。舒尼替尼和西罗莫司(一类新型高效的免疫抑制剂)在兔小梁切除模型中可通过下调 TGF- $\beta$  表达减轻结膜下瘢痕反应<sup>[39]</sup>。人整合素连接激酶(integrin-linked kinase,ILK)是 TGF- $\beta_2$  信号通路的一个下游因子,沉默 ILK 可抑制由 TGF- $\beta_2$  诱导的 Tenon 囊成纤维细胞增殖和迁移,使细胞停滞在 G<sub>1</sub> 期、下调细胞周期蛋白 D<sub>1</sub> 及  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的表达<sup>[40]</sup>。Zhu 等<sup>[41]</sup>学者发现一种靶向 TGF- $\beta$  II 型受体的新型适配子 S58 可以在体外实验中削弱 TGF- $\beta_2$  诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞的能力。

VEGF 亦在血管形成中起着重要作用,与伤口愈合密切相关,不仅刺激内皮细胞生长,还可以结合 Tenon 囊成纤维细胞表面的 VEGF 受体,促进靶细胞增殖、移行,有利于瘢痕的形成<sup>[18,42]</sup>。青光眼滤过手术中的 VEGF 浓度相较于正常组显著升高<sup>[18]</sup>。研究发现 Tenon 囊组织中 VEGF 的浓度和滤过性手术的成功率呈负性相关<sup>[43]</sup>。在兔青光眼滤过手术模型中,围手术期结膜下和前房内注射贝伐单抗可延长功能性滤过泡存在时间<sup>[18]</sup>,且效果不逊色于 5-Fu<sup>[44]</sup>,联合使用这两种药物比单独使用其中一种更能提高抗瘢痕疗效<sup>[45]</sup>。体外研究证实,贝伐单抗除了能抑制成纤维细胞增生、胶原蛋白聚集,当浓度高于 7.5mg/mL 时还可诱导成纤维细胞凋亡<sup>[46]</sup>。此外雷珠单抗能在体外诱导 Tenon 囊成纤维细胞凋亡( $P < 0.05$ )<sup>[47]</sup>。

干扰素(interferon,IFN)主要通过抑制有丝分裂来抑制瘢痕化进程。IFN 分为 I、II、III 型。其中 II 型中的  $\gamma$ -IFN 的药理作用最强,对于伤口愈合具有重要作用。 $\gamma$ -IFN 能够抑制胶原沉积<sup>[48]</sup>。 $\gamma$ -IFN 可抑制瘢痕肌成纤维细胞中的  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA),从而抑制瘢痕<sup>[49]</sup>, $\gamma$ -IFN 作为肌成纤维细胞抑制剂,给治疗瘢痕纤维细胞收缩问题带来了新希望。IFN $\alpha$ -2b 局部湿敷可使功能性滤过泡存在时间延长,提高手术成功率<sup>[50]</sup>。

### 3 总结与展望

瘢痕化的机制涉及到炎症、成纤维细胞、细胞外基质、细胞因子等多个复杂环节,并互相影响关联,交织成网络。国内外学者们针对不同环节将青光眼滤过手术后抗瘢痕形成的研究焦点由传统抗代谢药物逐渐转移到抗 TGF- $\beta$ 、VEGF 等细胞因子。目前大部分研究仍停留在细胞和动物实验层面,在临床实际应用方面还面临许多有待解决的问题。寻找高效、低毒、具有临床实际应用价值的滤过手术后抗瘢痕药物和治疗手段仍需要进一步深入研究。

#### 参考文献

- 1 Kyari F, Entekume G, Rabiun M, et al. A Population-based survey of the prevalence and types of glaucoma in Nigeria; results from the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey. *BMC Ophthalmol* 2015;15(1):1-15
- 2 Barkana Y, Dorairaj S. Re; Tham et al.: Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis (Ophthalmology 2014; 121: 2081 - 90). *Ophthalmology* 2015;122(7):e40-41
- 3 Kwon HJ, Kong YX, Tao LW, et al. Surgical outcomes of trabeculectomy and glaucoma drainage implant for uveitic glaucoma and

- relationship with uveitis activity. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45(5): 472-480
- 4 Wang X, Khan R, Coleman A. Device-modified trabeculectomy for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12(12):CD010472
- 5 Akarsu C, Onol MB. Postoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in high-risk glaucoma filtering surgery: extended follow up. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;31(3):199-205
- 6 Shihadeh W, Massad I, Khader Y, et al. Comparison of the Outcomes of Trabeculectomy with 5-Fluorouracil versus Ologen Implant in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmic Res* 2017;58(2):94-98
- 7 Pimentel E, Schmidt J. Is mitomycin better than 5-fluorouracil as antimetabolite in trabeculectomy for glaucoma? *Medwave* 2018; 18(1):e7137
- 8 Bayoumi NH. Mitomycin C in Filtering Surgery for Primary Congenital Glaucoma: A Comparison of Exposure Durations. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018;55(3):164-170
- 9 Van de Velde S, Van Bergen T, Vandewalle E, et al. Modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2015;221:319-340
- 10 Mari W, Alsabri SG, Tabal N, et al. Novel Insights on Understanding of Keloid Scar: Article Review. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2016;7(1-3):1-7
- 11 Stramer BM, Mori R, Martin P. The inflammation-fibrosis link? A Jekyll and Hyde role for blood cells during wound repair. *J Invest Dermatol* 2007;127(5):1009-1017
- 12 Lambert JM, Lopez EF, Lindsey ML. Macrophage roles following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008;130(2):147-158
- 13 Amerongen MJV, Harmsen MC, Rooijen NV, et al. Macrophage Depletion Impairs Wound Healing and Increases Left Ventricular Remodeling after Myocardial Injury in Mice. *Am J Pathol* 2007;170(3): 818-829
- 14 Wilgus TA. Regenerative healing in fetal skin: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage* 2007;53(6):16-31
- 15 Qian LW, Fourcaudot AB, Yamane K, et al. Exacerbated and prolonged inflammation impairs wound healing and increases scarring. *Wound Repair Regen* 2016;24(1):26-34
- 16 Siriwardena D, Kotecha A, Minassian D, et al. Anterior chamber flare after trabeculectomy and after phacoemulsification. *Br J Ophthalmol* 2000;84(9):1056-1057
- 17 Liao WT, Yu HS, Arbiser JL, et al. Enhanced MCP-1 release by keloid CD14+ cells augments fibroblast proliferation; role of MCP-1 and Akt pathway in keloids. *Exp Dermatol* 2010;19(8):e142-150
- 18 Chong RS, Lee YS, Chu SWL, et al. Inhibition of Monocyte Chemoattractant Protein 1 Prevents Conjunctival Fibrosis in an Experimental Model of Glaucoma Filtration Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(9):3432-3439
- 19 Kim S, Kim MK, Wee WR. Additive Effect of Oral Steroid with Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug for Preventing Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Epiretinal Membrane. *Korean J Ophthalmol* 2017;31(5):394-401
- 20 Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985;92(7):938-946
- 21 Şimşek A, Bayraktar C, Doğan S, et al. The effect of long-term use of intranasal steroids on intraocular pressure. *Clin Ophthalmol* 2016;10: 1079-1082
- 22 Yuen D, Buys Y, Jin YP, et al. Corticosteroids versus NSAIDs on intraocular pressure and the hypertensive phase after Ahmed glaucoma valve surgery. *J Glaucoma* 2011;20(7):439-444
- 23 Abe R, Donnelly SC, Peng T, et al. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol* 2001; 166(12):7556-7562

- 24 Xie N, Tan Z, Banerjee S, *et al.* Glycolytic Reprogramming in Myofibroblast Differentiation and Lung Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(12):1462-1474
- 25 Na JH, Sung KR, Jin AS, *et al.* Antifibrotic effects of pirfenidone on Tenon's fibroblasts in glaucomatous eyes: comparison with mitomycin C and 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(9):1537-1545
- 26 Suzuki R, Dickens CJ, Iwach AG, *et al.* Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy with 5-fluorouracil injections. *Ophthalmology* 1997;109(10):1921-1924
- 27 郑露,李杜军,罗继红. 青光眼滤过手术抗瘢痕化药物和治疗方法的研究进展. *中西医结合研究* 2014;6(5):266-269
- 28 Zuo L, Zhang J, Xu X. Combined Application of Bevacizumab and Mitomycin C or Bevacizumab and 5-Fluorouracil in Experimental Glaucoma Filtration Surgery. *J Ophthalmol* 2018;2018:8965709
- 29 Estany S, Vicens-Zygmunt V, Llatjós R, *et al.* Lung fibrotic tenascin-C upregulation is associated with other extracellular matrix proteins and induced by TGFβ1. *BMC Pulm Med* 2014;14(1):120
- 30 Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010;10(10):712-723
- 31 Guilak F, Cohen DM, Estes BT, *et al.* Control of stem cell fate by physical interactions with the extracellular matrix. *Cell Stem Cell* 2009;5(1):17-26
- 32 Mammoto T, Jiang A, Jiang E, *et al.* Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression. *Am J Pathol* 2013;183(4):1293-1305
- 33 Lundy DC, Paul Sidoti M, Winarko T, *et al.* Intracameral Tissue Plasminogen Activator after Glaucoma Surgery: Indications, Effectiveness, and Complications. *Ophthalmology* 1996;103(2):274-282
- 34 Seet LF, Toh LZ, Finger SN, *et al.* Valproic acid suppresses collagen by selective regulation of Smads in conjunctival fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2016;94(3):321-334
- 35 Nigdelioglu R, Hamanaka RB, Meliton AY, *et al.* TGF-β Promotes de novo Serine Synthesis for Collagen Production. *J Biol Chem* 2016;291(53):27239-27251
- 36 Stahnke T, Kowtharapu BS, Stachs O, *et al.* Suppression of TGF-β pathway by pirfenidone decreases extracellular matrix deposition in ocular fibroblasts in vitro. *PLoS One* 2017;12(2):e0172592
- 37 Bao H, Jiang K, Meng K, *et al.* TGF-β2 induces proliferation and inhibits apoptosis of human Tenon capsule fibroblast by miR-26 and its targeting of CTGF. *Biomed Pharmacother* 2018;104:558-565
- 38 Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-β2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2225
- 39 Eren K, Turgut B, Akin MM, *et al.* The Suppression of Wound Healing Response with Sirolimus and Sunitinib Following Experimental Trabeculectomy in a Rabbit Model. *Curr Eye Res* 2016;41(3):367-376
- 40 Yao X, Cui L, Kang Q. Silencing of ILK attenuates the abnormal proliferation and migration of human Tenon's capsule fibroblasts induced by TGF-β2. *Int J Mol Med* 2016;38(2):407-416
- 41 Zhu X, Li L, Zou L, *et al.* A novel aptamer targeting TGF-β receptor II inhibits transdifferentiation of human tenon's fibroblasts into myofibroblast. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6897-6903
- 42 Bergenaababccdeab TV. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Exp Eye Res* 2011;93(3):689-699
- 43 Lopilly Park HY, Kim JH, Ahn MD, *et al.* Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 2012;130(6):685-689
- 44 Liu W, Wang J, Zhang M, *et al.* Comparison of Subconjunctival Mitomycin C and 5-Fluorouracil Injection for Needle Revision of Early Failed Trabeculectomy Blebs. *J Ophthalmol* 2016;2016(4):1-6
- 45 How A, Chua JL, Charlton A, *et al.* Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):928-932
- 46 梁沛. 贝伐单抗在青光眼滤过术后抗瘢痕化的实验研究. 天津医科大学 2016
- 47 Md Noh SM, Sh SAK, Bannur ZM, *et al.* Effects of ranibizumab on the extracellular matrix production by human Tenon's fibroblast. *Exp Eye Res* 2014;127:236-242
- 48 Czaja MJ, Weiner FR, Takahashi S, *et al.* Gamma-interferon treatment inhibits collagen deposition in murine schistosomiasis. *Hepatology* 2010;10(5):795-800
- 49 Chang L, Crowston JG, Sabin CA, *et al.* Human tenon's fibroblast-produced IFNβ and the prevention of T-cell apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(7):1531-1538
- 50 孟如法,赵炳坤,李春达. 干扰素α-2b抗青光眼滤过术后瘢痕形成的临床观察. *中国药师* 2015;18(4):595-597