

TGF- β 在增殖性视网膜疾病中的研究进展

黎晓冬^{1,2},李志林¹,武海燕¹,何润西¹,罗雪妮¹,谢学军³

引用:黎晓冬,李志林,武海燕,等. TGF- β 在增殖性视网膜疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(12):1977-1981

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81473735);成都中医药大学学科创新团队——中医药防治眼底疾病的研究(No. XKTD2022005)

作者单位:¹(610075)中国四川省成都市,成都中医药大学;²(610075)中国四川省成都市,中医药眼病防治与视功能保护四川省重点实验室;³(610072)中国四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科

作者简介:黎晓冬,在读博士研究生,研究方向:中西医结合治疗眼底病的基础和临床研究。

通讯作者:谢学军,毕业于成都中医药大学,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医防治眼底疾病的基础和临床研究. xiexuejun66@cdutcm.edu.cn

收稿日期:2022-02-23 修回日期:2022-11-08

摘要

转化生长因子- β (TGF- β)是一类具有多重功效的生物因子,参与调控细胞增殖、凋亡、分化,调节机体的免疫功能、炎症反应等。TGF- β 信号通路介导的肌成纤维细胞转化与细胞外基质(ECM)过量积累导致视网膜组织收缩和功能受损。各种细胞因子信号参与视网膜组织中的纤维化反应,但TGF- β 是影响视网膜纤维化疾病发病最关键的因子。就眼睛而言,角膜混浊、黄斑下纤维化和增殖性视网膜疾病等病理性纤维性疾病导致全世界数以百万计的人视力受损和失明,这仍然是眼科临床需求未得到满足的主要领域之一。故本文主要阐述TGF- β 在增殖性视网膜疾病中的发病机制及治疗前景的相关研究进展,以期能为增殖性视网膜疾病的防治提供更多的分子靶点,为新药的研究提供新思路。

关键词:转化生长因子- β (TGF- β);纤维化;增生性玻璃体视网膜病变;增殖期糖尿病视网膜病变;新生血管性年龄相关性黄斑变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.08

Research progress on the roles of transforming growth factor - β in proliferative retinal diseases

Xiao-Dong Li^{1,2}, Zhi-Lin Li¹, Hai-Yan Wu¹, Run-Xi He¹, Xue-Ni Luo¹, Xue-Jun Xie³

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81473735); Discipline Innovation Team of Chengdu University of Chinese Medicine -- Research on TCM prevention and treatment of fundus diseases(No.XKTD2022005)

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu

610075, Sichuan Province, China; ²Key Laboratory of Sichuan Province Ophthalmopathy Prevention & Cure and Visual Function Protection, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ³Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xue-Jun Xie. Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. xiexuejun66@cdutcm.edu.cn

Received: 2022-02-23 Accepted: 2022-11-08

Abstract

• Transforming growth factor - β (TGF - β) is a multifunctional biologic factor involved in the regulation of cell proliferation, apoptosis, differentiation, immune function and inflammatory response of the body. TGF- β signaling pathway - mediated myofibroblast transformation and overaccumulation of extracellular matrix (ECM) leads to retinal tissue contraction and impaired function. Various cytokine signals are involved in the fibrotic response in retinal tissue, but TGF- β is the most critical factor affecting the pathogenesis of retinal fibrotic disease. In terms of the eye, pathological fibrotic diseases such as corneal opacities, submacular fibrosis and proliferative retinal diseases cause visual impairment and blindness in millions of people worldwide, and this remains one of the major areas of unmet clinical need in ophthalmology. Therefore, this article focuses on the research progress related to the pathogenesis and therapeutic prospects of TGF - β in proliferative retinal diseases, with a view to provide more molecular targets for the prevention and treatment of proliferative retinal diseases and offer new ideas for the research of new drugs.

• KEYWORDS: transforming growth factor- β (TGF- β); fibrosis; proliferative vitreoretinopathy; proliferative diabetic retinopathy; neovascular age - related macular degeneration

Citation: Li XD, Li ZL, Wu HY, *et al.* Research progress on the roles of transforming growth factor- β in proliferative retinal diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(12):1977-1981

0 引言

转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)是具有调控细胞增殖、凋亡及分化等多种作用的细胞因子,其介导的经典和非经典信号通路通过调节肌成纤维细胞转化与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑参与各种人体组织的纤维化进程。其中TGF- β 介导的病理性纤维化可破坏正常的视网膜神经组织,诱发纤维血

管瘢痕增生和继发性视网膜脱落,导致不可逆的视力丧失,这可能与增殖性视网膜疾病的发病机制关系密切,故本文主要对 TGF- β 在增殖性视网膜疾病中的作用机制及未来治疗前景作简要阐述。

1 TGF- β 简述

TGF- β 超家族包括 TGF- β 、激活素、抑制素、骨形态发生蛋白、生长分化因子等 30 多个成员,TGF- β 是 TGF- β 家族蛋白中研究最多的多功能肽生长分化因子,在哺乳动物中已发现在氨基酸水平上有 70%~82% 同源性的 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型,其在控制细胞生长发育、增殖、分化、凋亡,组织修复,血管生成及炎症等过程中发挥着关键作用^[1-2],TGF- β 失调可介导多种病理过程,导致组织纤维化、慢性炎症、免疫抑制等^[3-4]。TGF- β 最初以无活性的同型二聚体形式存在,经 mRNA 翻译后,无活性的 TGF- β 前体被加工并分泌到 ECM 中,与 TGF- β 结合蛋白(TGF- β binding protein,LTBP)和潜伏期相关蛋白(latent protein,LAP)形成 TGF- β /LAP/LTBP 复合物保持无活性状态^[5],随后被纤溶酶、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)及血小板反应蛋白等多种蛋白酶激活释放出活化的 TGF- β ,与细胞膜上的 TGF- β 受体 2(TGF- β receptor 2,TGFR2)相结合,此时涉及经 Smads 介导的经典信号通路和非 Smads 介导的其它信号通路,经典信号通路通过 TGFR2 募集并激活 TGFR1 后以激活 Smad2 和 Smad3 信号,再与 Smad4 结合生成 Smads 复合体易位至细胞核与 DNA 结合转录因子和辅因子相互作用以激活或抑制靶基因表达^[6];非 Smads 介导的信号通路包括 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、细胞外信号调节激酶(extracellular-signal regulated kinase,ERK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun terminal kinase,JNK)通路及 Rho 样 GTPase 信号通路。多数 TGF- β 受体位于细胞内,研究表明 TGF- β 诱导的低水平细胞表面 TGF- β 受体激活时,可以迅速将细胞内的 TGF- β 受体转移到细胞表面,从而增加细胞表面 TGF- β 受体的丰度和细胞对 TGF- β 信号的反应^[7]。

2 眼内的 TGF- β

TGF- β 三种亚型在眼内房水及玻璃体液中均能检测到,目前尚未检测到活性的 TGF- β 1,且玻璃体内 87% 的 TGF- β 以无活性形式存在。TGF- β 2 是房水和玻璃体液中的主要亚型,研究显示房水中 TGF- β 2:TGF- β 3:TGF- β 1 三种具有活性的亚型的比率为 1:0.4:0^[8],此外,通过免疫荧光定位的方法显示 TGF- β 三种亚型在眼前节及眼后段组织细胞中分布不均匀,见表 1。

3 TGF- β 与纤维化

纤维化过程通常持续数月至数年,涉及到生长因子,炎症介质和 ECM 组分之间的动态相互作用,可以影响全身任何器官,且有数据表明因器官衰竭导致的死亡率高达 45%^[9]。纤维化可以定义为组织正常结构成分破坏时,细胞通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)为肌成纤维细胞,产生大量炎症介质及异常的 ECM 蛋白(包括胶原蛋白、层黏连蛋白、纤连蛋白和肌腱蛋白),过量异常 ECM 蛋白不仅导致分泌的 ECM 积累过多,还能间接重塑 ECM,导致瘢痕和无功能组织的形成^[10]。

因此肌成纤维细胞转化与 ECM 积累是纤维化过程的主要因素。目前研究证实 TGF- β 信号通路在肌成纤维细胞转化过程中起主要作用,通过激活经典信号通路中 Smad3 直接与基因启动子结合诱导促纤维化分子的转录,诱发肌成纤维细胞活化和 ECM 沉积^[11];也有研究表明 TGF- β 可以直接通过上调 ECM 蛋白的表达调节 ECM 积累^[12]。病理性瘢痕真皮成纤维细胞分泌高水平的 TGF- β ,通过激活素样激酶 5(activin-like kinase 5,ALK5)发出纤维化基因转录的信号。既往研究在伤口愈合的体外模型中发现了 ALK5 的小分子抑制剂—galunisertib,该研究用外源性 TGF- β 诱导人真皮成纤维细胞纤维化,体外划痕实验显示,galunisertib 能显著增强细胞迁移和体外伤口闭合,且基因表达分析显示纤维化基因表达显著减弱,抗纤维化基因表达增加,蛋白质合成测定证实了药物活性及转录结果。这表明 galunisertib 可对真皮成纤维细胞发挥抗纤维化作用,同时提高体外伤口闭合率^[13]。

4 TGF- β 与增殖性视网膜疾病

TGF- β 信号通路介导纤维化过程破坏正常的视网膜神经组织,诱发纤维血管瘢痕增生和继发性视网膜脱落,导致不可逆的视力丧失。与纤维化相关的增殖性视网膜疾病主要为增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy,PVR)、新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration,nARMD)和增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)等纤维血管膜形成相关的疾病^[14]。

4.1 TGF- β 与 PVR

PVR 是经手术修复视网膜脱离后的一种严重并发症,其发病特点是视网膜表面形成无血管的纤维细胞性增殖膜。这些继发性视网膜前膜的形成与收缩导致视网膜结构改变,致视网膜褶皱、撕裂甚至牵引性视网膜脱离^[15];研究表明,PVR 继发的纤维膜主要由 RPE 细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、神经胶质细胞和巨噬细胞等异质细胞群和过量的 ECM 组成,成纤维细胞和肌成纤维细胞被认为是纤维膜内的主要收缩细胞表型。在 EMT 期间细胞间黏附和顶面-底侧细胞极性的缺失使得 RPE 细胞表型发生改变,TGF- β 诱导 RPE 细胞为成纤维细胞与肌成纤维细胞,促进细胞增殖、迁移和过量的 ECM 生成参与纤维膜的形成,并在应力纤维中表达 α -平滑肌肌动蛋白,增加纤维膜收缩性,导致牵引性视网膜脱离,上述过程在 PVR 的发病机制中起关键作用^[16]。此外,多项研究证明 TGF- β /Smad 经典信号通路在 RPE 细胞 EMT 过程的重要性;Saika 等^[17]通过特定视网膜下纤维化的小鼠模型发现阻断 TGF- β /Smad 信号通路下游的关键蛋白 Smad3,可以抑制 RPE 细胞的 EMT 过程从而阻止 PVR 的进展。Choi 等^[18]利用人 RPE 细胞系 ARPE-19 模型研究发现,抗纤维化药物吡非尼酮可明显抑制 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞样表型,且呈剂量依赖性,其通过阻止活性 Smad2/3 复合物的核转位抑制 TGF- β 信号通路。此外,国内学者发现甲基 CpG 结合蛋白 2(methyl CpG binding protein,MeCP2)的下调也可以抑制 TGF- β 诱导的 Smad2/3 激活和 I 型胶原和纤连蛋白的表达,通过染色质免疫沉淀法发现 MeCP2 与 TGF- β 结合,且 P-MeCP2-421 在 PVR 膜中高表达,提示 MeCP2 特别是 P-MeCP2-421 可能在 PVR 发病机制中发挥重要作用,靶向 MeCP2 可能是 PVR 的一种潜在治疗方法^[19]。另有研究显示,PVR 患者

表 1 眼部 TGF-β 三种亚型分布情况

TGF-β 亚型	眼前节	眼后节
TGF-β1	角膜缘上皮、睫状突近端和睫状体内血管壁	脉络膜毛细血管,视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞,小胶质细胞,感光细胞,神经节细胞,平滑肌细胞和浅表视网膜血管周细胞及玻璃体透明细胞的内皮
TGF-β2	角膜缘上皮,结膜基质结缔组织,睫状体肌肉和基质,睫状体内血管壁以及睫状突中的成纤维细胞样细胞	大脉络膜血管,脉络膜基质,RPE 细胞,感光细胞外段,小胶质细胞,平滑肌细胞和浅表视网膜血管周细胞及玻璃体透明细胞的结缔组织
TGF-β3		脉络膜组织细胞,小胶质细胞,Müller 胶质细胞,玻璃体透明细胞和感光细胞的线粒体

玻璃体液中 TGF-β1 表达明显增高,但其表达量与 PVR 临床严重程度分级无直接关系,可能在其病程的初始阶段具有更大的相关性^[20]。

同时,TGF-β 非经典信号通路在调节 RPE 细胞的 EMT 过程中也起重要作用,如 TGF-β2 通过激活 p38 MAPK、ERK1/2 和 Jagged/Notch 信号抑制人 RPE 细胞中 EMT 过程^[21],且 TGF-β2 诱导的 PI3K/Akt 信号途径的激活有助于 RPE 细胞中 I 型胶原的表达与合成^[22]。此外,在 PVR 患者的玻璃体和增殖纤维膜中检测到 TGF-β 水平上调,尤其是 TGF-β2 及其受体表达水平上调与 PVR 严重程度呈正相关^[23]。Trichostatin A 是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,已被证明可同时抑制经典 TGF-β/Smad 信号通路和非经典通路,并通过阻止 α-平滑肌肌动蛋白、纤连蛋白、I 型和 IV 型胶原蛋白、转录因子 Snail 及 Slug 的表达上调抑制 TGF-β 诱导的 RPE 细胞 EMT 过程^[24];有研究在 PVR 小鼠模型和体外人 ARPE-19 细胞实验中发现 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 的激活与 TGF-β2 信号通路密切相关,YAP 还是 PVR 中 EMT 和纤维化反应的重要调节因子,抑制 YAP 可能是 PVR 治疗干预的潜在靶点^[25]。此外,一项动物实验表明活化的凝血因子 X (activated blood coagulation factor X, FXa) 可以通过促进 RPE 的 EMT 过程加剧外伤性 PVR 的发展^[26]。上述研究提示对于防治 PVR 的新药研发前景十分可观。

4.2 TGF-β 与 nARMD 年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是一类涉及黄斑深层和周围脉管系统的病理改变,从而导致中心视力丧失的致盲性眼底疾病,是 60 岁以上人群不可逆失明的原因,影响全球近 2 亿人。根据病理特征主要分为干性 ARMD 和 nARMD,以黄斑周围玻璃膜疣为特征的干性 ARMD 约占所有患者的 80%~85%,通常具有更好的视力预后;其余 15%~20% 的患者为 nARMD,黄斑处脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 导致视网膜出血和渗出,视力下降严重,治疗不及时最终导致视网膜下纤维化、瘢痕化及永久性视力丧失,约占因 ARMD 导致视觉功能严重下降患者的 80%^[27]。视网膜下纤维化是 CNV 之后的伤口愈合反应,其特征是 TGF-β 等生长因子及炎症因子可以诱导 RPE 细胞发生 EMT,导致过量 ECM 的实质性重塑^[28]。体外实验发现,在 ARPE-19 细胞中,TGF-β 诱导 EMT 的经典介质即转录因子 Snail 的表达,Snail 可促进血管内皮钙黏蛋白和紧密连接蛋白的表达减少,介导纤连蛋白和 α-平滑肌肌动蛋白的表达增加,从而诱导细胞的迁移活性,TGF-β2 促进 ARPE-19 细胞通过介导尿激酶型纤溶酶原激活物的表达侵入胶原凝胶,诱导过量 I 型胶原和纤维连接蛋白的合成与表达^[29],这两种

ECM 蛋白参与视网膜下纤维化破坏视网膜功能和神经元变性^[30]。Moon 等^[31]发现蛋白酶抑制剂硼替佐米可有效抑制 RPE 细胞的增殖、迁移及阻断 TGF-β1 信号通路介导的 RPE 细胞 EMT;维甲酸受体-γ 激动剂也可以抑制 RPE 细胞的 EMT,延缓 TGF-β 介导的视网膜下纤维化反应^[32]。另有研究发现肾上腺髓质素 (adrenomedullin, AM) 及其受体活性修饰蛋白 2 (receptor activity-modifying proteins, RAMP2) 敲除的小鼠模型表现出新生血管形成、视网膜下纤维化和巨噬细胞侵袭,使用 TGF-β 抑制剂后 AM-RAMP2 敲除小鼠视网膜下纤维化明显改善,表明 AM-RAMP2 是通过阻断 RPE 细胞 EMT 抑制视网膜下纤维化^[33]。因此,nARMD 患者接受 TGF-β 抑制剂的治疗,可能在一定程度上延迟 EMT 和视网膜下纤维化的发生,从而获得更好的视力预后。可溶性极低密度脂蛋白受体 (sVLDLR) 是一种内源性 Wnt 信号抑制剂,研究发现过度激活 Wnt 信号通路可以增强 TGF-β 通路,而 sVLDLR 可能是部分通过抑制 Wnt 信号通路达到抑制 nARMD 中视网膜下纤维化进展的目的^[34]。

TGF-β 在 nARMD 中可能具有促血管生成功能。通过靶向激光损伤 RPE 和 Bruch 膜诱导 CNV 生成的动物模型是研究 nARMD 的金标准动物模型,研究发现在小鼠 CNV 形成过程中 TGF-β1 和 TGF-β2 mRNA 表达明显上调,而对照组正常小鼠的 TGF-β 为低表达水平;此外,通过腹膜内或玻璃体内注射 TGF-β 抑制剂 LY2157299 可以下调视网膜中 VEGF-A 和 TNF-α 的表达水平,这有助于预防或阻止早期 CNV 形成与进展^[35];且研究证实 nARMD 患者房水、玻璃体液及黄斑 RPE 中 TGF-β 表达显著升高^[36],表明抑制 TGF-β 信号通路对于 nARMD 的治疗具有潜在意义。目前有争议的是有研究支持 TGF-β 在 nARMD 中还有抗血管生成功能。在转基因小鼠模型中,过度表达的活性 TGF-β1 可诱导脉络膜毛细血管萎缩而未发现任何 CNV 迹象^[37];在氧诱导的视网膜病变小鼠模型中,腹膜内注射人胎盘羊膜来源的间充质干细胞迁移到视网膜中并通过 TGF-β1 表达可以抑制 CNV 的形成^[38];这可能与 TGF-β1 通过抑制微血管内皮细胞增殖并下调局部 VEGF 和 VEGF 受体的表达水平有关。因此,多数学者认为在 nARMD 早期阶段,TGF-β 显示出抗血管生成功能,而在类似于急性损伤或晚期阶段 TGF-β 则促进血管生成^[36],如何选择靶向 TGF-β 的治疗还需要更多有针对性的研究阐明其具体作用机制。

4.3 TGF-β 与 PDR 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的慢性神经及微血管并发症之一,并且仍然是全球导致视力丧失和失明的主要眼

底疾病之一。糖尿病会改变视网膜正常的细胞间相互作用,并导致严重的微血管异常,血-视网膜屏障破坏和神经元功能受损;随着病情进展,视网膜缺血缺氧加重,释放大量的VEGF、炎症及纤维化因子,促进视网膜新生血管、纤维血管膜形成,导致玻璃体积血甚至牵拉性视网膜脱离,这表明已发展至PDR阶段,视觉严重受损且预后很差^[39]。Ahmed等在14例PDR患者的纤维血管膜中发现,内皮细胞及循环纤维细胞可以经EMT分化成纤维细胞并促进PDR中的视网膜病理性纤维化,同时体外研究也证实暴露于TGF- β 1、结缔组织生长因子、白细胞介素-1 β 及TNF- α 条件下的人视网膜微血管内皮细胞形态改变,失去内皮细胞标志物(内皮型一氧化氮合酶和血管内皮钙黏蛋白)的表达并开始表达间充质标志物(α -平滑肌肌动蛋白和成纤维细胞特异性蛋白-1)^[40]。肌成纤维细胞可通过分泌MMP-2和MMP-9促进内皮细胞迁移并释放大量的VEGF,导致新生血管的形成^[28]。TGF- β 尤其是TGF- β 2在PDR患者的玻璃体中表达上调,与PDR期间VEGF的产生密切相关。Braunger等^[41]发现长时间缺乏TGF- β 基因的TGFBR2小鼠模型表现出PDR的表型特征,视网膜有大量微动脉瘤、毛细血管渗漏和视网膜新生血管形成,血管平滑肌样细胞和增厚的基底膜替代分化的周细胞覆盖视网膜毛细血管管壁,在4月龄的TGFBR2小鼠模型中观察到终末期PDR表型特征,包括大量内皮细胞丢失、视网膜新生血管形成导致视网膜脱离及玻璃体积血等。此外,TGF- β 可通过结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)发挥促纤维化作用,且CTGF在晚期PDR发生的血管纤维化转换中十分关键。糖尿病大鼠视网膜中TGF- β 表达上调,CTGF mRNA表达增加,终末期PDR模型中TGF- β 在瘢痕样纤维膜中表达显著上调^[42]。

内皮素(endothelin,ET)是一种有效的血管收缩剂,以3种同种型存在,即ET-1、ET-2和ET-3,其中ET-1及其受体ETA已被证明可介导高血糖和DR期间视网膜血流减少^[43],DR早期阶段,ET-1可通过受体ETA介导周细胞凋亡^[44];William等发现PDR增殖膜中ET-1和成纤维细胞免疫染色比特发性前膜中更明显,且ET-1和S100A4(成纤维细胞标志物)染色共定位表明ET-1在PDR中上调并可能参与TGF- β 介导的成纤维细胞的转变与增殖,故ET-1有可能成为防治PDR的潜在靶点^[45]。一项临床对照研究发现,血清TGF- β 1可以成为预测PDR进展的生物标志物,且可以作为评估抗VEGF治疗后临床疗效的指标^[46]。也有研究显示,PDR及合并新生血管性青光眼的PDR患者房水中TGF- β 水平明显升高,检测房水TGF- β 水平有助于及时调整治疗方案和监测治疗反应^[47]。

5 小结与展望

TGF- β 信号通路介导的纤维化在PVR、ARMD及PDR等增殖性视网膜疾病的发病机制中十分关键,RPE细胞EMT过程及ECM的过量积累是纤维化的两个主要特征表现;阻断TGF- β 及其下游通路中蛋白激活的抑制剂可能是防治增殖性视网膜疾病的潜在治疗靶点之一,然而,基于TGF- β 信号通路中调节因子的多样性和潜在信号传导途径的复杂性,抑制视网膜组织病理性纤维化可能需要多种因素的联合靶向治疗。特异性阻断参与肌成纤

维细胞转分化的下游TGF- β 信号通路,保留视网膜稳态内环境及正常功能所需的TGF- β 信号通路可能更有利于增殖性视网膜疾病的早期防治。随着有关纤维化眼病发病机制的深入研究,我们期望能够研发出新的有效的对抗病理性纤维化的药物及手段,助力于临床上增殖性视网膜疾病的防治。

参考文献

- 1 Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(5):a021873
- 2 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(6):325-338
- 3 Tsuda T. Extracellular interactions between fibulins and transforming growth factor (TGF)- β in physiological and pathological conditions. *Int J Mol Sci* 2018;19(9):2787
- 4 Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity* 2019;50(4):924-940
- 5 Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, et al. Latent TGF- β -binding proteins. *Matrix Biol* 2015;47:44-53
- 6 Xu PL, Liu JM, Derynck R. Post-translational regulation of TGF- β receptor and Smad signaling. *FEBS Lett* 2012;586(14):1871-1884
- 7 Duan DN, Derynck R. Transforming growth factor- β (TGF- β)-induced up-regulation of TGF- β receptors at the cell surface amplifies the TGF- β response. *J Biol Chem* 2019;294(21):8490-8504
- 8 Tosi GM, Neri G, Caldi E, et al. TGF- β concentrations and activity are down-regulated in the aqueous humor of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2018;8:8053
- 9 Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* 2020;587(7835):555-566
- 10 Diegelmann RF. Cellular and biochemical aspects of normal and abnormal wound healing. *J Urol* 1997;157(1):298-302
- 11 Yoshimatsu Y, Wakabayashi I, Kimuro S, et al. TNF- α enhances TGF- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- β signal augmentation. *Cancer Sci* 2020;111(7):2385-2399
- 12 Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(4):a022293
- 13 Peterson JM, Jay JW, Wang Y, et al. Galunisertib exerts antifibrotic effects on TGF- β -induced fibroproliferative dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci* 2022;23(12):6689
- 14 Yoshida S, Umeno Y, Haruta M. Periostin in eye diseases. *Adv Exp Med Biol* 2019;1132:113-124
- 15 Zou H, Shan C, Ma L, et al. Polarity and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *PeerJ* 2020;8:e10136
- 16 Feist RM Jr, King JL, Morris R, et al. Myofibroblast and extracellular matrix origins in proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(2):347-357
- 17 Saika S, Kono-Saika S, Tanaka T, et al. Smad3 is required for dedifferentiation of retinal pigment epithelium following retinal detachment in mice. *Lab Invest* 2004;84(10):1245-1258
- 18 Choi K, Lee K, Ryu SW, et al. Pirfenidone inhibits transforming growth factor- β 1-induced fibrogenesis by blocking nuclear translocation of Smads in human retinal pigment epithelial cell line ARPE-19. *Mol Vis* 2012;18:1010-1020
- 19 Li X, Li X, He S, et al. MeCP2-421-mediated RPE epithelial-mesenchymal transition and its relevance to the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *J Cell Mol Med* 2020;24(16):9420-9427
- 20 Palomares-Ordóñez JL, Sánchez-Ramos JA, Ramírez-Estudillo JA, et al. Correlation of transforming growth factor- β -1 vitreous levels with clinical severity of proliferative vitreoretinopathy in patients with

- rhegmatogenous retinal detachment. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)* 2019;94(1):12–17
- 21 Chen XY, Xiao W, Wang WC, *et al.* The complex interplay between ERK1/2, TGF β /Smad, and Jagged/Notch signaling pathways in the regulation of epithelial–mesenchymal transition in retinal pigment epithelium cells. *PLoS One* 2014;9(5):e96365
- 22 Yokoyama K, Kimoto K, Itoh Y, *et al.* The PI3K/Akt pathway mediates the expression of type I collagen induced by TGF- β 2 in human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 15–23
- 23 Cui JZ, Chiu A, Maberley D, *et al.* Stage specificity of novel growth factor expression during development of proliferative vitreoretinopathy. *Eye(Lond)* 2007;21(2):200–208
- 24 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 Cell Mol Med* 2014; 18(4): 646–6552
- 25 Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration. *Med Clin North Am* 2021;105(3):473–491
- 26 Zhang W, Li J. Yes-associated protein is essential for proliferative vitreoretinopathy development via the epithelial–mesenchymal transition in retinal pigment epithelial fibrosis. *J Cell Mol Med* 2021; 25(21): 10213–10223
- 27 Han H, Zhao X, Liao MY, *et al.* Activated blood coagulation factor X (FXa) contributes to the development of traumatic PVR through promoting RPE epithelial–mesenchymal transition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(9):29
- 28 Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: the dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:44–65
- 29 Li H, Wang HW, Wang F, *et al.* Snail involves in the transforming growth factor β 1-mediated epithelial–mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *PLoS One* 2011;6(8):e23322
- 30 Tenbrock L, Wolf J, Boneva S, *et al.* Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res* 2022;387(3):361–375
- 31 Moon K, Lee HG, Baek WK, *et al.* Bortezomib inhibits proliferation, migration, and TGF- β 1-induced epithelial–mesenchymal transition of RPE cells. *Mol Vis* 2017;23:1029–1038
- 32 Wang K, Li H, Sun R, *et al.* Emerging roles of transforming growth factor β signaling in wet age-related macular degeneration. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2019;51(1):1–8
- 33 Tanaka M, Kakiyama S, Hirabayashi K, *et al.* Adrenomedullin–receptor activity–modifying protein 2 system ameliorates subretinal fibrosis by suppressing epithelial–mesenchymal transition in age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 2021;191(4):652–668
- 34 Ma X, Takahashi Y, Wu WJ, *et al.* Soluble very low-density lipoprotein receptor (sVLDLR) inhibits fibrosis in neovascular age-related macular degeneration. *FASEB J* 2021;35(12):e22058
- 35 Wang XL, Ma W, Han S, *et al.* TGF- β participates choroid neovascularization through Smad2/3–VEGF/TNF- α signaling in mice with Laser-induced wet age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017; 7(1):1–13
- 36 Tosi GM, Orlandini M, Galvagni F. The controversial role of TGF- β in neovascular age-related macular degeneration pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3363
- 37 Seitz R, Weber G, Albrecht S, *et al.* Cross-inhibition of norrin and TGF- β signaling modulates development of retinal and choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(6):2240–2251
- 38 Kim KS, Park JM, Kong T, *et al.* Retinal angiogenesis effects of TGF- β 1 and paracrine factors secreted from human placental stem cells in response to a pathological environment. *Cell Transplant* 2016;25(6): 1145–1157
- 39 Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(4):195–206
- 40 Abu El Asrar A, de Hertogh G, van den Eynde K, *et al.* Myofibroblasts in proliferative diabetic retinopathy can originate from infiltrating fibrocytes and through endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT). *Acta Ophthalmol* 2015;132:179–189
- 41 Braunger BM, Leimbeck SV, Schlecht A, *et al.* Deletion of ocular transforming growth factor β signaling mimics essential characteristics of diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2015;185(6):1749–1768
- 42 Wheeler SE, Lee NY. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in diabetic retinopathy. *J Cell Physiol* 2017;232(3):486–489
- 43 Wang ZL, Yadav AS, Leskova W, *et al.* Attenuation of streptozotocin-induced microvascular changes in the mouse retina with the endothelin receptor A antagonist atrasentan. *Exp Eye Res* 2010;91(5):670–675
- 44 Chou JC, Rollins SD, Ye MH, *et al.* Endothelin receptor–a antagonist attenuates retinal vascular and neuroretinal pathology in diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2516–2525
- 45 Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One* 2018; 13(1):e0191285
- 46 Bonfiglio V, Platania CBM, Lazzara F, *et al.* TGF- β serum levels in diabetic retinopathy patients and the role of anti-VEGF therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9558
- 47 Song S, Yu XB, Zhang P, *et al.* Increased levels of cytokines in the aqueous humor correlate with the severity of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complicat* 2020;34(9):107641