

引文格式:范少君,陈元芝.细胞生长因子与翼状胬肉的关系研究新进展[J].眼科新进展,2014,34(5):494-496,500. doi:10.13389/j.cnki.rao.2014.0136

【文献综述】

细胞生长因子与翼状胬肉的关系研究新进展

范少君 陈元芝

Relationship between cell growth factor and pterygium

FAN Shao-Jun, CHEN Yuan-Zhi

【Key words】 pterygium; cell; growth factor

【Abstract】 Pterygium is a common ocular surface disease, also is a kind of chronic hypertrophic conjunctival disease. The exact pathogenesis is still unclear. At present, most scholars think that occurrence of pterygium is closely related to the abnormal proliferation of cells. The cell growth factor is a cytokine stimulation of cell growth activity. This paper reviews the relationship between cell growth factor and pterygium.

[Rec Adv Ophthalmol, 2014, 34(5):494-496, 500]

【关键词】 翼状胬肉; 细胞; 生长因子

【摘要】 翼状胬肉是常见的眼表疾病,也是一种慢性增生性结膜疾病。其确切的发病机制目前尚未完全明了。但目前多数学者认为,翼状胬肉的发生与细胞的异常增殖密切相关。细胞生长因子是一类具有刺激细胞生长活性的细胞因子。本文就细胞生长因子与翼状胬肉的相关性予以综述。

[眼科新进展, 2014, 34(5):494-496, 500]

翼状胬肉是眼科常见病和多发病,目前关于翼状胬肉的

纤维细胞均呈异常增殖状态,并含有丰富的新生血管^[5]。Bianchi等^[6]通过免疫组织化学方法研究发现,在原发性翼状胬肉组织的上皮细胞和基质层细胞中,TGF- β 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达呈强阳性,而在正常的结膜组织中呈现弱或无表达,这说明在原发性翼状胬肉中,TGF- β 可能通过刺激内皮细胞的有丝分裂而促进新生血管的形成,从而诱导形成新的血管网,促进翼状胬肉的发展。Tan等^[7]通过免疫组织化学染色和BrdU分析后发现,在增生或进行有丝分裂的结膜上皮细胞中TGF- β 表达升高,沉默Tafazzin蛋白后发现TGF- β 表达下降,并且能够减少结膜上皮细胞的生长,这说明Tafazzin能够调节人结膜上皮细胞的增殖,并且能够抑制TGF- β 的信号转导通路。刘鹤等^[8]研究发现,不论是在原发性翼状胬肉还是复发性翼状胬肉中TGF- β 表达都升高,且复发性翼状胬肉中TGF- β 阳性表达率高于原发性翼状胬肉,在翼状胬肉上皮细胞中TGF- β 呈强阳性表达,在基质成纤维细胞、血管内皮细胞和血管基底膜中也有表达,可见在翼状胬肉组织中,TGF- β 已失去了其双向调控作用,同时也可以作为评估预后的一个新的指标。

作者简介:范少君,女,1985年3月出生,山东烟台人,硕士研究生。联系电话:13791067362; E-mail: myloverfsj@163.com

About FAN Shao-Jun: Female, born in March, 1985. Postgraduate student. Tel: 13791067362; E-mail: myloverfsj@163.com

收稿日期:2013-02-10

修回日期:2013-07-20

本文编辑:付中静

作者单位:250200 山东省济南市, 济南市明水眼科医院眼三病区

通讯作者:陈元芝, E-mail: lwyczlcj@sina.com

Received date: Feb 10, 2013

Accepted date: Jul 20, 2013

From the Department of Ophthalmology, Three Wards of Jinan Mingshui Eye Hospital, Jinan 250200, Shandong Province, China

Responsible author: CHEN Yuan-Zhi, E-mail: lwyczlcj@sina.com

发病机制虽然已有大量报道,出现各种理论和假说,但是其发生发展的确切机制仍未完全明了。流行病学研究发现^[1],翼状胬肉的发生与紫外线照射、沙尘等各种外界因素的慢性刺激有关。但目前越来越多的学者认为^[2],机体自身的免疫因素在翼状胬肉的发生发展中起着关键作用,尤其是细胞因子在翼状胬肉组织中成纤维细胞增生方面起着重要的作用。细胞生长因子是一种多功能强力细胞因子,它能促进细胞发生有丝分裂和增殖、分化,与翼状胬肉的发病密切相关。

1 转化生长因子- β

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一组能够调节细胞生长和分化的多肽类蛋白质家族,具有诱导正常成纤维细胞发生转化的能力^[2]。研究发现,多种细胞都能表达和分泌TGF- β ,在人的眼表组织也检测到其表达^[3]。TGF- β 对细胞的生长分化呈双向调控作用,正常表达时能抑制细胞的异常增生,调节细胞的生长、分化,而过度表达则能够促进成纤维细胞的增殖和新生血管的形成^[4]。研究发现,翼状胬肉组织的上皮细胞、基质成

2 VEGF

VEGF是一种分泌性糖蛋白,是目前发现的体内

功能最强的促进血管生成因子之一,它能够促进血管内皮细胞分裂与增殖,增加微血管的通透性,为成纤维细胞和血管内皮细胞的迁入提供物质基础,为新生毛细血管的生成提供营养^[9]。VEGF在正常人体组织中呈低水平表达,但是在一些代谢旺盛的组织(如卵巢上皮细胞、食管上皮细胞、宫颈上皮细胞、瘢痕组织)及绝大多数肿瘤中呈现高表达^[10]。翼状胬肉是一种起源于结膜组织的新生物,血管生成是新生物赖以生长的基础,翼状胬肉主要的病理学改变是大量的纤维血管组织的增生,这些均说明 VEGF 与翼状胬肉的发病密切相关。研究表明,VEGF 是通过其受体而发挥生物学作用的^[11]。Gumus 等^[12]通过免疫组织化学检测了翼状胬肉组织和正常结膜组织中 VEGF、VEGFR-1、VEGFR-2 蛋白的表达情况,并且对术后复发情况进行了评估,结果发现翼状胬肉组织中三者均呈高表达,但是在正常的结膜组织中 VEGFR-1 表达也是升高的,与翼状胬肉组织相比,两者无明显差异;VEGFR-2 在正常的结膜组织中却未见其表达,在翼状胬肉组织的上皮细胞和血管内皮细胞中 VEGFR-2 的表达水平与术后复发率呈正相关。这说明在翼状胬肉发病机制中,VEGF 可能是通过 VEGF-2 来发挥作用的,此外,VEGFR-2 在翼状胬肉组织中的高表达对术后复发率有较高的预测价值。Fukuhara 等^[13]分析了原发性翼状胬肉和正常结膜的淋巴管组织中 VEGF-C 和其受体 VEGFR-3 的表达,同时用 D2-40 来标记淋巴管组织中血管的密度,通过 Western blot 和免疫组织化学法检测发现翼状胬肉组织中 VEGF-C 和 VEGFR-3 表达明显高于正常结膜组织,且 VEGFR-3 仅位于 D2-40 阳性的淋巴管组织中,这表明 VEGF-C 和其受体 VEGFR-3 能够介导翼状胬肉中淋巴管组织的生成,促进翼状胬肉的发生发展,VEGF-C/VEGFR-3 信号通路可能是翼状胬肉发生发展的一个新机制。马红莲^[14]研究发现,在复发性翼状胬肉中 VEGF 表达显著升高,可作为观察翼状胬肉复发的一个重要指标,同时对判断翼状胬肉的预后也有重要的指导意义。

3 碱性成纤维细胞生长因子

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, FGF-2)是成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)家族中的一员,是一种促有丝分裂原,因能促进成纤维细胞的分裂增殖而得名。FGF-2 广泛分布于中胚层和神经外胚层来源的组织和器官(如垂体、下丘脑、视网膜、肾上腺、胸腺、心肝肾、胎盘等),它能够调节细胞的生长和分化,有促血管生成和细胞增殖、趋化、迁移等活性,并参与新生血管网构建、神经细胞发育等^[15]。FGF-2 不仅存在于正常组织中,而且还存在于肿瘤细胞中,参与肿瘤细胞的营养代谢。在正常状态下能够促进新生血管的形成,但是在某些病理状态下,FGF-2 同

样发挥着重要的作用^[16]。目前大多数研究都认为翼状胬肉形成的细胞学基础是血管内皮细胞及成纤维细胞的异常增殖。桑爱民等^[17]研究发现,在原发性和复发性翼状胬肉组织的上皮细胞、血管内皮细胞中 bFGF 表达强阳性,且在复发性翼状胬肉中比原发性翼状胬肉表达增强,这表明 bFGF 在翼状胬肉球结膜上皮增生、新生血管形成等方面具有重要作用,与翼状胬肉的形成、发展及术后复发有关。目前普遍认为:翼状胬肉的生长特性与肿瘤相似^[18],环氧合酶-2(COX-2)已被证明可在各种癌症患者中检测出来,在肿瘤患者中起重要作用^[19]。彭云^[20]研究发现,在翼状胬肉的成纤维细胞中,COX-2 表达显著升高,并且发现 bFGF 可能通过 COX-2 刺激成纤维细胞的增殖,这可能是引起翼状胬肉发病的原因之一。Nakagami 等^[21]研究发现,翼状胬肉组织中含有大量浸润的肥大细胞,在这些肥大细胞中均可见 bFGF 的阳性表达;而在正常结膜组织中只有少量肥大细胞,这表明 bFGF 的增加和存储在翼状胬肉组织中的肥大细胞可能促进了翼状胬肉的发生发展。

4 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)由 IGF-I、IGF-II 及其受体 IGF-I R、IGF-II R 和 6 种 IGF 结合蛋白组成,是一类多功能细胞增殖调控因子,IGF 能够促进细胞进行有丝分裂,刺激细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进细胞的生长和分化,对个体的生长发育具有重要的促进作用^[22]。但是,研究发现^[23],IGF 也是肿瘤细胞分泌的一种细胞因子,75% 的肿瘤细胞 IGF 呈现高表达水平(如乳腺癌、肝癌、脂肪肉瘤、结肠癌),与肿瘤的发生密切相关。研究已经证实^[24],在翼状胬肉组织中含有大量异常增殖的成纤维细胞和新生血管,而 IGF 在成纤维细胞的有丝分裂过程中是必不可少的细胞因子,能够促使细胞从静止期 G0 期向合成期 S 期转变,从而促进成纤维细胞的增殖和分化,并且 IGF 还能够诱导 VEGF 的生成,促进血管内皮细胞的分裂增殖和新生血管的形成^[25],这充分说明 IGF 对翼状胬肉的发病起到了重要的促进作用。周霞等^[26]研究发现 PCNA 和 IGF-II 在翼状胬肉组织中的表达显著升高,而在正常结膜组织中未见其表达,两者呈显著正相关,这表明 IGF 是通过促进细胞增殖参与了翼状胬肉的发生发展。在正常的生理状态下,IGF 都是与特异性的结合蛋白(binding proteins, BPs)结合,以无活性的复合物形式存在。到目前为止,已发现 6 种结合蛋白(IGFBP1 ~ IGFBP6),其中以 IGFBP3 含量最高^[27]。Wong 等^[28]通过对原发性翼状胬肉组织的 DNA 微阵列分析发现,与正常结膜组织相比,IGFBP3 水平明显降低,IGFs 能够抑制细胞增殖,细胞增殖失去了一个重要的控制机制,这可能是翼状胬肉生长的一个重要机制。

5 其他相关因子

血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)是一种重要的促有丝分裂因子,具有刺激特定细胞群分裂增殖的能力,其主要功能是促进成纤维细胞、神经胶质细胞、内皮细胞及上皮细胞的增殖^[29]。研究发现翼状胬肉组织中 PDGF 的表达明显高于正常结膜组织,且进展期高于静止期,这可能是翼状胬肉发病及向角膜侵袭的机制之一^[30]。肝素结合性表皮生长因子(human proheparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)是表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)家族中的一员,HB-EGF 是与细胞分裂、增殖和迁移相关的生长因子,HB-EGF 的表达能够促进细胞的增殖^[31]。研究发现^[32],HB-EGF 在翼状胬肉的上皮细胞中表达显著升高,且头部上皮的表达明显高于体部上皮的表达,这说明翼状胬肉的上皮细胞是异常增殖的,HB-EGF 在翼状胬肉中发挥作用的部位主要在头部,并且参与了翼状胬肉的发生与发展。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是一种富含半胱氨酸的多功能分泌性多肽,它能促进细胞发生有丝分裂、增殖、分化、黏附和迁移等,广泛表达于人类肝脏、肾脏、心脏和结缔组织等代谢旺盛的组织器官中^[33]。翼状胬肉组织中成纤维细胞异常增生及新生血管形成是其主要的病理学表现。Van Setten 等^[34]研究发现,翼状胬肉组织中 CTGF 能促进新生血管大量形成,而通过抑制 CTGF 可以抑制新生血管的形成,同时在翼状胬肉组织上皮细胞、上皮组织及血管内皮中检测到 CTGF 表达阳性,且呈高表达,而在正常的结膜组织中未检测到其表达。此外,CTGF 还能够明显加强 TGF- β 的促纤维化作用,促使细胞外基质大量聚集,抑制其降解。在翼状胬肉中 TGF- β 和 CTGF 的表达都是增加的,且两者的表达存在显著的正相关,TGF- β 能够诱导 CTGF 的表达,二者的共同作用促进了成纤维细胞的分裂、增殖、胶原合成和细胞外基质的堆积等,从而促进翼状胬肉的发生发展^[35]。

6 小结

翼状胬肉的发病机制较为复杂,是多方面多因素共同作用的结果,目前确切的病因尚不明确。寻找发病机制对于临床治疗和预防翼状胬肉的发生发展具有重要的意义。目前的研究普遍认为:翼状胬肉的形成是由于细胞异常增殖而引起的^[36]。细胞内的一些生长因子对细胞的有丝分裂和增殖发挥着关键的作用,同时在翼状胬肉的发病过程中起到重要的促进作用,这对于我们深入研究翼状胬肉的发病机制,具有一定的指导意义,也为临床研究提供一定的理论基础和治疗的靶方向。

参考文献

- 1 Atanasova M, Whitty A. Understanding cytokine and growth factor receptor activation mechanisms [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2012, 47(6):502-530.
- 2 Miyazono K, Ehata S, Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer [J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(2):143-152.
- 3 Pasquale LR, Dorman-Pease ME, Lutly GA, Quigley HA, Jampel HD. Immunolocalization of TGF-beta 1, TGF-beta 2 and TGF-beta 3 in the anterior segment of the human eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(1):23-30.
- 4 Meindl-Beinker NM, Matsuzaki K, Dooley S. TGF- β signaling in onset and progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Dis*, 2012, 30(5):514-523.
- 5 Džunic B, Jovanovic P, Veselinovic D, Petrovic A, Stefanovic I, Kovacevic I. Analysis of pathohistological characteristics of pterygium [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10(4):307-313.
- 6 Bianchi E, Scarinci F, Grande C, Plateroti R, Plateroti P, Plateroti AM, et al. Immunohistochemical profile of VEGF, TGF- β and PGE₂ in human pterygium and normal conjunctiva: experimental study and review of the literature [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012, 25(3):607-615.
- 7 Tan XW, Beuerman RW, Poh CK, Mehta JS. Tafazzin regulates human conjunctiva epithelial cell proliferation via inhibiting TGF β signaling pathway [J]. *Mol Vis*, 2012, 18:1402-1410.
- 8 刘鹤,董利群,陈非,邵志华.转化生长因子- β 和结缔组织生长因子在翼状胬肉中的表达[J].第三军医大学学报,2010,32(5):496-498.
- 9 Rajabi P, Neshat A, Mokhtari M, Rajabi MA, Eftekhari M, Tavakoli P. The role of VEGF in melanoma progression [J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(6):534-539.
- 10 Bădescu A, Georgescu CV, Vere CC, Crăitoiu S, Grigore D. Correlations between Her2 oncoprotein, VEGF expression, MVD and clinicopathological parameters in gastric cancer [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, 53(4):997-1005.
- 11 Cudmore MJ, Hewett PW, Ahmad S, Wang KQ, Cai M, Al-Ani B, et al. The role of heterodimerization between VEGFR-1 and VEGFR-2 in the regulation of endothelial cell homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2012, 24(3):972.
- 12 Gunus K, Karakucuk S, Mirza GE, Akgun H, Arda H, Oner AO. Overexpression of vascular endothelial growth factor receptor 2 in pterygia may have a predictive value for a higher postoperative recurrence rate [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013 Feb 1. [Epub ahead of print]
- 13 Fukuhara J, Kase S, Ohashi T, Ando R, Dong Z, Noda K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C in human pterygium [J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139(2):381-389.
- 14 马红莲.血管内皮生长因子及其受体在翼状胬肉中表达的意义[J].中国药物与临床,2010,10(7):777-778.
- 15 Graham BM, Richardson R. Memory of fearful events: the role of fibroblast growth factor-2 in fear acquisition and extinction [J]. *Neuroscience*, 2011, 189:156-169.
- 16 Cao Y, Cao R, Hedlund EM. Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways [J]. *J Mol Med (Bert)*, 2008, 86(7):785-789.
- 17 桑爱民,陆宏.碱性成纤维细胞生长因子表达及手术方式对翼状胬肉手术后复发的影响[J].江苏医药,2010,36(9):1040-1043.
- 18 Pelit A, Bal N, Akova YA, Demirhan B. p53 expression in pterygium in two climatic regions in Turkey [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2009, 57(3):203-206.
- 19 Diduk SV, Smirnova KV, Gurtsevich VE. COX-2 as an early diagnostic marker of virus-associated human malignant neoplasms [J]. *Vopr Virusol*, 2012, 57(2):4-8.
- 20 彭云.人翼状胬肉成纤维细胞中环氧化酶-2的表达及其与VEGF、bFGF相关性的实验研究[J].中华眼科杂志,2007,43(10):881-884.
- 21 Nakagami T, Murakami A, Okisaka S. Pterygium and mast cells-expression of basic fibroblast growth factor increase in mast cells of the pterygium [J]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 1998, 102(5):300-306.
- 22 Wit JM, Walenkamp MJ. Role of insulin-like growth factors in growth, development and feeding [J]. *World Rev Nutr Diet*, 2013, 106:60-65.

- cular smooth muscle cells[J]. *Circulation*, 2011, 123(9): 999-1009.
- 6 王晓媛, 曹文萍, 滕旭, 宋武琦, 张凤民, 刘平. ADV-miR-184 体外转染对人晶状体上皮细胞移行的影响[J]. 国际遗传学杂志, 2009, 32(5): 321-323.
- 7 Dunmire JJ, Lagouros E, Bouhenni RA, Jones M, Edward DP. MicroRNA in aqueous humor from patients with cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108(1): 68-71.
- 8 Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF- β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 279-290.
- 9 Junglas B, Kuespert S, Seleem AA, Struller T, Ullmann S, Bösl M. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6): 2386-2403.
- 10 Birke MT, Birke K, Lütjen-Drecoll E, Schlötzer-Schrehardt U, Hammer CM. Cytokine-dependent ELAM-1 induction and concomitant intraocular pressure regulation in porcine anterior eye perfusion culture[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 468-475.
- 11 Shepard AR, Millar JC, Pang IH, Jacobson N, Wang WH, Clark AF. Adenoviral gene transfer of active human transforming growth factor-beta 2 elevates intraocular pressure and reduces outflow facility in rodent eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(4): 2067-2076.
- 12 Robertson JV, Golesic E, Gaudie J, West-Mays JA. Ocular gene transfer of active TGF-beta induces changes in anterior segment morphology and elevated IOP in rats[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 308-318.
- 13 Zode GS, Sethi A, Brun-Zinkernagel AM, Chang I, Clark AF, Wordinger RJ. Transforming growth factor- β 2 increases extracellular matrix proteins in optic nerve head cells via activation of the Smad signaling pathway[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1745-1758.
- 14 Yu AL, Birke K, Moriniere J, Welge-Lüssen U. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(11): 5718-5723.
- 15 Luna C, Li G, Qiu J, Epstein DL, Gonzalez P. Role of MiR-29b on the regulation of the extracellular matrix in human trabecular meshwork cells under chronic oxidative stress[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2488-2497.
- 16 Luna C, Li G, Huang J, Qiu J, Wu J, Yuan F, et al. Regulation of trabecular meshwork cell contraction an intraocular pressure by miR-200c[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51688.
- 17 Duisters RF, Tjissen AJ, Schroen B, Leenders JJ, Lentink V, van der Made I, et al. MiR-133 and miR-30 Regulate. Connective tissue growth factor: Implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): 170-178.
- 18 Li N, Cui J, Duan X, Chen H, Fan F. Suppression of type I collagen expression by miR-29b via PI3K, Akt, and Sp1 pathway in human tenon's fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1670-1678.
- 19 Sun MM, Li JF, Guo LL, Xiao HT, Dong L, Wang F, et al. TGF- β 1 suppression of microRNA-450b-5p expression: A novel mechanism for blocking myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma[J]. *Oncogene*, 2013, 32(10): 1233-1239.
- 20 Fuchshofer R, Stephan DA, Russell P, Tamm ER. Gene expression profiling of TGF beta 2- and/or BMP7-treated trabecular meshwork cells: Identification of Smad7 as a critical inhibitor of TGF-beta2 signaling[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(6): 1020-1032.
- 21 Villarreal G Jr, Oh DJ, Kang MH, Rhee DJ. Coordinated regulation of extracellular matrix synthesis by the microRNA-29 family in the trabecular meshwork[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3391-3397.
- 22 Luna C, Li G, Qiu J, Epstein DL, Gonzalez P. Cross-talk between miR-29 and transforming growth factor-betas in trabecular meshwork cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3567-3572.
- 23 Lin Y, Epstein DL, Liton PB. Intralysosomal iron induces lysosomal membrane permeabilization and cathepsin D-mediated cell death in trabecular meshwork cells exposed to oxidative stress[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12): 6483-6495.
- 24 Luna C, Li G, Qiu J, Epstein DL, Gonzalez P. MicroRNA-24 regulates the processing of latent TGF β 1 during cyclic mechanical stress in human trabecular meshwork cells through direct targeting of FURIN[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(5): 1407-1414.
- 25 Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P4501B1[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9090-9098.
- 26 Creemers EE, Tjissen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2012, 110(3): 483-495.
- 27 Selth LA, Townley SL, Gillis JL, Tilley WD, Butler LM. Identification of prostate cancer-associated microRNAs in circulation using a mouse model of disease[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1024(1): 235-246.
- 23 Rowlands MA, Tilling K, Holly JM, Metcalfe C, Gunnell D, Lane A, et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in active monitoring of localized prostate cancer: a population-based observational study[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(1): 39-45.
- 24 Neira JA, Tainturier D, Peña MA, Martal J. Effect of the association of IGF-I, IGF-II, bFGF, TGF-beta1, GM-CSF, and LIF on the development of bovine embryos produced *in vitro*[J]. *Theriogenology*, 2010, 73(5): 595-604.
- 25 Kaya A, Atabekoglu CS, Kahraman K, Taskin S, Ozmen B, Berker B, et al. Follicular fluid concentrations of IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, VEGF, AMH, and inhibin-B in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation using GnRH agonist or GnRH antagonist[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 164(2): 167-171.
- 26 周霞, 许玲, 张勇, 李琳玲. 增殖细胞核抗原和胰岛素样生长因子 II 在翼状胬肉组织中的表达[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(1): 68-71.
- 27 Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Sadeghi K, Mostafidi H. Insulin-like growth factor binding protein-3 in preterm infants with retinopathy of prematurity[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2012, 60(6): 527-530.
- 28 Wong YW, Chew J, Yang H, Tan DT, Beuerman R. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in pterygium tissue[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(6): 769-772.
- 29 Nazarenko I, Hede SM, He X, Hedén A, Thompson J, Lindström MS, et al. PDGF and PDGF receptors in glioma[J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(2): 99-112.
- 30 张莉薇, 席兴华. 翼状胬肉发病机制的分子生物学研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(6): 1404-1407.
- 31 Lee S, Springstead JR, Parks BW, Romanoski CE, Palvolgyi R, Ho T, et al. Metalloproteinase processing of HBEGF is a proximal event in the response of human aortic endothelial cells to oxidized phospholipids[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1246-1254.
- 32 Nolan TM, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Proliferative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on pterygium epithelial cells and fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(1): 110-113.
- 33 Kanaan RA, Aldwaik M, Al-Hanbali OA. The role of connective tissue growth factor in skeletal growth and development[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(12): 277-281.
- 34 Van Setten G, Aspiotis M, Blalock TD, Grotendorst G, Schultz G. Connective tissue growth factor in pterygium: simultaneous presence with vascular endothelial growth factor possible contributing factor to conjunctival scarring[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003, 241(2): 135-139.
- 35 Beddy D, Mulsow J, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Expression and regulation of connective tissue growth factor by transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohns disease[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(10): 1290-1296.
- 36 Riau AK, Wong TT, Lan W, Finger SN, Chaurasia SS, Hou AH, et al. Aberrant DNA methylation of matrix remodeling and cell adhesion related genes in pterygium[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e14687.