

引文格式:靳荷,李霞. TGF- β 在角膜瘢痕形成及无瘢痕愈合中的作用[J]. 眼科新进展,2014,34(11):1087-1090.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2014.0302

【文献综述】

TGF- β 在角膜瘢痕形成及无瘢痕愈合中的作用[△]

靳荷 李霞

作者简介:靳荷,女,1988年9月出生,广西桂林人,在读硕士研究生。研究方向:白内障及角膜病防治。联系电话:18376637136;E-mail:jinhe930930@sohu.com

About JIN He:Female, born in September, 1988. Postgraduate student. Tel: 18376637136; E-mail: jinhe930930@sohu.com

收稿日期:2014-05-28
修回日期:2014-06-29
本文编辑:付中静

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81060076、81360144);教育部留学回国人员科研启动基金项目(编号:200-1561)

作者单位:530021 广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院眼科

通讯作者:李霞,E-mail:lixiaomu066@163.com

Received date:May 28, 2014
Accepted date:Jun 29, 2014

Foundation item:National Natural Science Foundation of China (No: 81060076, 81360144); The Project Sponsored by the Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry (No:200-1561)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (JIN He, LI Xia), Nanning 530021, Guangxi Province, China

Responsible author:LI Xia, E-mail: lixiagmu066@163.com

Role of TGF- β in corneal stromal scarring and scar-free wound healing

JIN He, LI Xia

[Key words] TGF- β ; corneal scarring; keratocytes; wound healing

[Abstract] Transforming growth factor- β (TGF- β) is a multifunctional cytokine. It is well known that TGF- β is the most important cytokine in the procedure of corneal scarring after corneal injury. Recent years, some approaches of anti-scarring based on TGF- β have been reported. Understanding TGF- β is helpful for looking for those ways to eliminate corneal scarring. This article systematically reviews the literatures underlining the molecular structure and biological functions of TGF- β , the biological behavior of the keratocytes regulated by TGF- β during the corneal scarring and the approaches of scar-free wound healing of cornea based on TGF- β .

[Rec Adv Ophthalmol, 2014, 34(11):1087-1090]

[关键词] 转化生长因子- β ; 角膜瘢痕; 角膜基质细胞; 创伤修复

[摘要] 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种多功能的细胞因子。体外和多种动物模型中研究已证实,在角膜TGF- β 是主要参与角膜损伤后启动瘢痕化的重要生长因子。近年来针对TGF- β 抗瘢痕化研究已取得一些进展。本文综述了TGF- β 分子结构、生物学功能,角膜损伤修复中瘢痕形成过程中基质细胞在TGF- β 调控下的变化及TGF- β 治疗角膜瘢痕的进展。

[眼科新进展, 2014, 34(11):1087-1090]

1 TGF- β 超家族

TGF- β 是一组以多肽形式存在的细胞因子,是与结构相关的调节蛋白超家族,其中包括活化素、抑制素、骨形态发生蛋白等^[4]。在多种发育及免疫调节等方面,TGF- β 均起着重要作用。在脊椎动物中发现TGF- β 超家族中有5个亚型,其中TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3存在于哺乳动物中,而TGF- β 4与TGF- β 5只在鸟类和两栖类动物中发现^[5]。TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3的氨基酸序列有75%~80%同源性,但是它们在角膜损伤修复过程中的功能有很大不同,TGF- β 1起到主导作用^[6],TGF- β 不仅在角膜表达,在眼前段、泪液、房水中也均有表达^[7]。

2 TGF- β 的分子结构

成熟的TGF- β 因子是由112个氨基酸组成的多肽亚单位,并通过二硫键相连成二聚体,相对分子质量为25 000。TGF- β 因子在细胞表面受体的作用下能被大量释放,而TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3的前体核苷酸序列、前体氨基酸、基因定位、基因表达均不相同^[8]。未被激活的TGF- β 因子包括3段区域,首先是一个含有390~442碱基的氨基酸,其中有3个由N端疏水信号肽组成的肽链,其后是延迟相关肽链,最后是一个潜在有活性的由112个氨基酸组成的TGF- β 区域。在内切酶的作用下,高尔基体中不活跃的TGF- β 前体开始在精氨酸之间切

割组成小复合体,出高尔基体进入胞质,与潜伏 TGF- β 结合蛋白结合形成一个大复合体,在蛋白裂解酶的作用下,释放出激活的具有生物活性的 TGF- β 因子,再进入细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发挥作用^[9]。

3 TGF- β 的受体和信号转导通路

TGF- β 的受体是丝氨酸/苏氨酸激酶受体,由 I 型(TGF- β R1)和 II 型(TGF- β R2)两种受体分子构成。TGF- β 介导的信号转导需要 I 型和 II 型受体的共同参与。在细胞表面还存在 TGF- β 结合蛋白,属于 III 型受体(TGF- β R3),又名 Beta 聚糖,不具备丝氨酸/苏氨酸活性,很多研究表明它们只在配体与 I 型和 II 型受体结合时起辅助作用,并不直接介导信号转导^[10],它是一种跨膜蛋白多糖,可以作为 TGF- β 的配体储存器,同时, TGF- β 2 需要 TGF- β R2 与 TGF- β R3 结合才能启动信号转导^[11],由此可见 TGF- β R3 不仅能使 TGF- β 聚集在靶细胞表面,而且可稳定 TGF- β 的最佳构象与受体结合。TGF- β 在不同细胞中的信号转导都不相同,主要分两种:SMAD 依赖性信号转导和 SMAD 非依赖性信号转导。通过对果蝇的遗传筛查发现了一个新的蛋白家族 SMAD, SMAD 的相对分子质量一般为 42 000 ~ 60 000。受体活化 SMAD 后, SMAD 可直接进核调节转录^[12]。

SMAD 依赖性信号转导:细胞膜上配体首先与 II 型受体结合使之活化, II 型受体通过转磷酸化激活 I 型受体,使其 MH1 和 MH2 结构域解开, MH2 结构域与活化的通路限制性 SMAD 结合形成异寡聚体,异寡聚体转位进入细胞核,并与某些转录因子(如 FAST-1、FAST-2 等)形成复合体,识别并结合于 DNA 的特定序列上,调节靶基因的表达。SMAD 非依赖性信号转导: Saika 等^[13]研究表明移植细胞核缺少 Smad3/4 定位的角膜上皮,并没有经过 SMAD 依赖性信号转导通路。有研究证实 TGF- β 能激活一些促分裂原活化蛋白激酶信号盒,这些调节并不通过 SMAD 转导通路^[14]。

4 TGF- β 的生物学功能

TGF- β 在多种正常及转化细胞中都有表达,如活化 T 细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞等,它在个体发育、免疫及炎症过程中都有重要作用。多种细胞因子参与组织损伤后修复过程,但 TGF- β 在炎症过程中起着重要作用,甚至 TGF- β 能通过同型依赖方式来保护神经元^[15]。

在器官纤维化过程中,开始由于各种原因引起实质细胞损伤(炎症、免疫、毒物、缺血等),继而引起实质细胞坏死、炎症激活巨噬细胞,释放多种因子,使 ECM 结构发生变化,纤维细胞转化肌成纤维母细胞,并合成大量胶原、蛋白聚糖等 ECM,最终器官纤

维化,而在这过程中 TGF- β 为最重要的细胞因子,也是这几年的研究热点。众所周知, TGF- β 有着双向的调节作用,损伤后 TGF- β 对炎症细胞和成纤维细胞具有强烈的趋化作用,增强炎症反应。同时, TGF- β 促进成纤维细胞增生,合成胶原和纤维连接蛋白(fibronectin, FN),并促使它们在 ECM 的沉积,并使 ECM 过度表达而不被降解,导致瘢痕形成,而 TGF- β 3 因子是抑制纤维化并终止瘢痕继续形成的因子^[16]。TGF- β 的双向调节作用使得机体修复处于动态平衡,若 TGF- β 过度表达则会抑制造血干细胞或引起细胞上皮变形而向恶性肿瘤发展^[17]。双向调节中最著名的现象是哺乳动物早期胚胎皮肤创伤愈合后没有瘢痕残留^[18]。胚胎伤口无痕愈合显示了胚胎环境中含有低浓度的 TGF- β 1、TGF- β 2 及血小板衍生长因子和高浓度的 TGF- β 3。对于成人皮肤创伤修复使用以上生长因子,可以改变伤口的修复^[19],而对于角膜则是具有更明显的减少瘢痕形成的特性^[20]。TGF- β 3 是目前颇受关注的抗瘢痕化细胞因子。

5 TGF- β 在角膜瘢痕形成中的作用

5.1 角膜结构与瘢痕形成 角膜组织中含有角膜上皮细胞、基质细胞和内皮细胞,而前弹力层和后弹力层不含细胞成分。角膜的上皮细胞层受损后可迅速再生,而基质层和内皮细胞层在损伤后不可再生,角膜在外伤、炎症瘢痕愈合后引起角膜混浊、屈光力改变等。角膜基质内的胶原薄板排列整齐,与角膜表面平行,角膜基质中所含的胶原纤维为 I 型和 IV 型,胶原薄板由这些胶原纤维束构成,平行排列的胶原薄板正如空间一致的纤维,对进入眼的光线进行折射,并减少散射;同时,角膜基质 ECM 含有丰富的蛋白聚糖,以上两者为维持角膜基质透明性的因素^[21]。

5.2 TGF- β 在角膜基质细胞纤维化中的作用 在正常生理状态下,角膜基质层的角膜基质细胞处于静止状态,扁平生长于角膜胶原小纤维板中。角膜损伤后,角膜基质细胞会死亡或者转变为修复表型,而修复表型可以使角膜基质细胞再生或导致纤维化瘢痕形成。在创伤修复过程中,受伤部位周围的角膜基质细胞分化为肌成纤维细胞,它们介导了细胞迁移、伤口收缩以及 ECM 重塑堆积^[22],这些都严重影响了角膜的透明性及屈光性。

TGF- β 由角膜上皮细胞释放,它们可以调整修复肌成纤维细胞。近年来,多种研究证明 TGF- β 在维持角膜完整性和修复角膜损伤过程中起着重要作用^[23],不仅启动了角膜修复,还能持续性刺激修复^[24]。TGF- β 在正常角膜中处于静止状态, TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 都在角膜上皮细胞中被发现^[25],当角膜损伤时, TGF- β 被激活,增加 JNK1/2 介导的结缔组织生长因子的基因表达,以促使基质

细胞转化为成纤维细胞或肌成纤维细胞,并同时增强炎症反应,刺激胶原蛋白大量增多,引起 ECM 堆积,最终角膜瘢痕形成^[26]。此过程中,TGF-β1 与 TGF-β2 大量增殖并促进角膜纤维化,TGF-β1 为主要刺激因子^[24]。Huh 等^[23]研究发现在基底细胞的再生区域以及角膜损伤时未损伤的区域有 TGF-β3 因子,角膜损伤后 TGF-β1 在前弹力层、角膜基质层表达水平增加,TGF-β2 在上皮细胞、后弹力层细胞、内皮细胞的迁移和增殖中表达水平平均高于 TGF-β1,在角膜损伤的中央区域可检测到 TGF-β2,它负责肌成纤维细胞的转化、增殖并促使角膜上皮细胞的再生,在 TGF-β1 和 TGF-β2 促进纤维化时,TGF-β3 能促进未受损的角膜上皮增生,抑制纤维化,维持动态平衡。目前的研究表明,在角膜损伤修复过程中 TGF-β1 启动角膜基质细胞转化,TGF-β1 大量表达并促进组织纤维化,而 TGF-β3 能抗纤维化。

角膜基质细胞在创伤修复过程中,肌成纤维细胞来源于间充质细胞或者是通过上皮-间质转化的上皮细胞,它的外型比成纤维细胞大,是被激活的成纤维细胞的一个亚群,表达 α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA),它是一种新陈代谢活跃和具有高度收缩性的细胞,这使角膜损伤愈合时具有强大的伤口收缩力^[27]。α-SMA 是肌成纤维细胞合成的标志,同时,成熟的肌成纤维细胞也能表达波形蛋白^[28]。活化的成纤维细胞在细胞内出现纤维肌动蛋白微丝束,由 α-SMA、α-辅肌动蛋白、肌球蛋白、整合素的膜受体(如高亲和力纤维结合素受体)组成,其中 α-SMA 水平的高低代表成纤维细胞活化的程度。角膜修复过程中 TGF-β 可以促进 ECM 成分的合成与沉积,同时,TGF-β 通过减少蛋白酶(如胶原酶等)的合成,以减少胶原的分解,促进细胞黏附受体的合成,这些作用加速了伤口愈合,同时也促使瘢痕形成。而 TGF-β1 在减少蛋白酶的合成和促进蛋白酶抑制剂的合成中起着主要的作用,导致纤维组织透明度下降,改变了角膜的透明性^[29]。角膜创伤愈合及瘢痕形成过程中的基质重建是维持角膜透明性的关键因素。另外,从细胞周期角度来看,Chen 等^[30]发现,TGF-β1 和 TGF-β2 能促进角膜上皮细胞在 S 期大量增殖。

近年来,通过准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy,PRK)和保留前弹力层的准分子激光原位角膜磨镶术(laser in-situ keratomileusis,LASIK)的术后对比研究,发现角膜前弹力层损伤可能会激活 TGF-β,这使 PRK 术后部分患者角膜出现雾状混浊^[31]。有研究表明^[32],增加眼前房中 TGF-β1 的表达,能导致角膜各层都出现肌成纤维细胞的转化。角膜内皮损伤和角膜手术切口过深会破坏角膜内环境的稳定,也会导致角膜纤维化引起角膜混浊。

6 应用 TGF-β 治疗角膜瘢痕的研究进展

目前针对角膜瘢痕尚无有效的治疗方法,临床上尝试过多种治疗方法,如雷帕霉素、氟米龙眼液治疗、手术治疗^[33]等,疗效预后均不理想。

部分研究者进行了一些关于 TGF-β 基因疗法的探索。Mohan 等^[34]阻断激活 TGF-β 的信号转导,抑制 TGF-β-R2,但这些基因疗法过程中缺少明确的靶向治疗,易导致基因突变,而给最后疗效带来诸多不利的影响。而 Milani 等^[32]则直接使用高表达 TGF-β1 的转基因老鼠作研究,但对治疗角膜瘢痕化的研究仍不够全面。

在蛋白质水平上,用抗 TGF-β 和 TGF-β 受体的抗体作用于正在愈合的皮肤伤口中,有效地抑制了局部瘢痕形成。虽然特异性 TGF-β 抗体可对抗眼表瘢痕形成,但是 TGF-β 在伤口愈合早期是必需的,后期过多表达的 TGF-β 会促进瘢痕形成,过早使用 TGF-β 抗体会加剧炎症反应,延缓愈合,太晚则无抗瘢痕形成的作用^[35]。抗原和抗体结合有一定的饱和系数,TGF-β 抗体有可能不能完全阻断其抗原的活性。在用于人体时,抗体本身均会引起不同程度的免疫反应,限制了各类抗体在临床上的大量应用。而人源性 TGF-β 单克隆抗体目前尚处于基础研究中,还不能在临床上推广应用。Karamichos 等^[36]在体外研究中发现,角膜创伤后加用 TGF-β3 因子能减少角膜瘢痕形成,但只局限于体外研究中。

目前在临床上应用较多的是羊膜移植。羊膜通过有效地抑制 TGF-β 信号通路,抑制肌纤维细胞分化,从而抑制瘢痕形成。通过羊膜移植,为损伤的角膜组织提供了健康的上皮基质环境,促使组织愈合、减少瘢痕形成。但对于一些角膜的深度创伤修复仍不能解决根本问题^[37]。近年采用的光学相干断层成像引导跨上皮光疗角膜切削术可用于角膜瘢痕的切除,只局限于前角膜瘢痕,一些深部的瘢痕则无法切除,而且此技术还在被进一步评估验证中^[38]。

7 小结

TGF-β 因子不仅在角膜瘢痕形成中起关键作用,在机体组织的纤维化中也有着重要作用。如上所述,它的不同亚型有不同的生物学功能,在角膜创伤修复过程中各自发挥着必不可少的作用,它的双向调节作用调节角膜瘢痕形成。TGF-β 亦可能为防治角膜瘢痕的关键因子,虽然目前的研究尚未能找到有效的抗角膜瘢痕的方法,但对于 TGF-β 的继续研究可能可以解决该棘手的临床问题。

参考文献

1 Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identifica-

- tion of a major storage site, purification, and characterization [J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(11): 7155-7160.
- 2 de Larco JE, Todaro GJ. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978, 75(8): 4001-4005.
- 3 Saika S. TGF-beta transduction in corneal wound healing as a therapeutic target[J]. *Cornea*, 2004, 23(8 Suppl): 25-30.
- 4 Aggarwal K, Massagué J. Ubiquitin removal in the TGF- β pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(7): 656-657.
- 5 Xiong M, Yao JP, Wu ZK, Liao B, Liang YJ, Zhang X, et al. Fibrosis of pulmonary vascular remodeling in carotid artery-jugular vein shunt pulmonary artery hypertension model of rats[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(1): 162-166.
- 6 Tandon A, Tovey JC, Sharma A, Gupta R, Mohan RR. Role of transforming growth factor Beta in corneal function, biology and pathology[J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10(6): 565-578.
- 7 Miyazono K. Shear activates platelet-derived latent TGF-beta[J]. *Blood*, 2008, 112(9): 3533-3534.
- 8 Lim EH, Sardinha JP, Myers S, Stevens M. Latent transforming growth factor-beta1 functionalised electrospun scaffolds promote human cartilage differentiation; towards an engineered cartilage construct[J]. *Arch Plast Surg*, 2013, 40(6): 676-686.
- 9 Gallo PH, Satish L, Johnson S, Kathju S. Increased expression of Erol-alpha in healing fetal wounds[J]. *BMC Res Notes*, 2011, 6(4): 175-177.
- 10 Kubiczko L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β -an excellent servant but a bad master[J]. *J Transl Med*, 2012, 8(10): 183-185.
- 11 Laverty HG, Wakefield LM, Occleston NL, O' Kane S, Ferguson MW. TGF-beta3 and cancer: a review[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(4): 305-317.
- 12 Goto N, Hiyoshi H, Ito I, Iida K, Nakajima Y, Nagasawa K, et al. Identification of a novel compound that suppresses breast cancer invasiveness by inhibiting transforming growth factor- β signaling via estrogen receptor α [J]. *J Cancer*, 2014, 5(5): 336-343.
- 13 Zhang R, Huang H, Cao P, Wang Z, Chen Y, Pan Y. Sma- and Mad-related protein 7(Smad7) is required for embryonic eye development in the mouse [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10275-10285.
- 14 Kenchegowda S, Bazan HE. Significance of lipid mediators in corneal injury and repair[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(5): 879-891.
- 15 Allen JL, Cooke ME, Alliston T. ECM stiffness primes the TGF β pathway to promote chondrocyte differentiation[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(18): 3731-3742.
- 16 Anscher MS. Targeting the TGF-beta1 pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy[J]. *Oncologist*, 2010, 15(4): 350-359.
- 17 Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 184-195.
- 18 Ferguson MW, O' Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004, 359(1445): 839-850.
- 19 Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring[J]. *J Cell Sci*, 1995, 108(3): 985-1002.
- 20 Müller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, Jester JV. Neutralizing antibody to TGFbeta modulates stromal fibrosis but not regression of photoablative effect following PRK[J]. *Curr Eye Res*, 1998, 17(7): 736-747.
- 21 Karamichos D, Rich CB, Zareian R, Hutcheon AE, Ruberti JW, Trinkaus-Randall V, et al. TGF- β 3 stimulates stromal matrix assembly by human corneal keratocyte-like cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(10): 6612-6619.
- 22 Weis AJ, Huxlin KR, Callan CL, DeMagistris MA, Hindman HB. Keratocyte apoptosis and not myofibroblast differentiation mark the graft/host interface at early time-points post-DSAEK in a cat model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75623.
- 23 Huh MI, Chang Y, Jung JC. Temporal and spatial distribution of TGF-beta isoforms and signaling intermediates in corneal regenerative wound repair[J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(11): 1405-1416.
- 24 Finnson KW, McLean S, Di Guglielmo GM, Philip A. Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring[J]. *Adv Wound Care(New Rochelle)*, 2013, 2(5): 195-214.
- 25 Karamichos D, Funderburgh ML, Hutcheon AE, Zieske JD, Du Y, Wu J, et al. A role for topographic cues in the organization of collagenous matrix by corneal fibroblasts and stem cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86260.
- 26 Ehrlich HP. A snapshot of direct cell-cell communications in wound healing and scarring[J]. *Adv Wound Care(New Rochelle)*, 2013, 2(4): 113-121.
- 27 Jester JV, Nien CJ, Vasiliou V, Brown DJ. Quiescent keratocytes fail to repair MMC induced DNA damage leading to the long-term inhibition of myofibroblast differentiation and wound healing[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 1828-1839.
- 28 Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: generation, persistence, and transparency[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 99(4): 78-88.
- 29 Mehanni SS, Ibrahim NF, Hassan AR, Rashed LA. New approach of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and human amniotic epithelial cells applications in accelerating wound healing of irradiated albino rats[J]. *Int J Stem Cells*, 2013, 6(1): 45-54.
- 30 Chen KH, Azar D, Joyce NC. Transplantation of adult human corneal endothelium *ex vivo*: a morphologic study[J]. *Cornea*, 2001, 20(7): 731-737.
- 31 Raghunathan VK, McKee CT, Tocce EJ, Nealey PF, Russell P, Murphy CJ. Nuclear and cellular alignment of primary corneal epithelial cells on topography[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(4): 1069-1079.
- 32 Reneker LW, Bloch A, Xie L, Overbeek PA, Ash JD. Induction of corneal myofibroblasts by lens-derived transforming growth factor beta1 (TGFbeta1): a transgenic mouse model[J]. *Brain Res Bull*, 2010, 81(2-3): 287-296.
- 33 Milani BY, Milani FY, Park DW, Namavari A, Shah J, Amirjamshidi H, et al. Rapamycin inhibits the production of myofibroblasts and reduces corneal scarring after photorefractive keratectomy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12): 7424-7430.
- 34 Mohan RR, Sharma A, Netto MV, Sinha S, Wilson SE. Gene therapy in the cornea[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(5): 537-559.
- 35 Zheng Z, Lee KS, Zhang X, Nguyen C, Hsu C, Wang JZ, et al. Fibromodulin-deficiency alters temporospatial expression patterns of transforming growth factor- β ligands and receptors during adult mouse skin wound healing[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90817.
- 36 Karamichos D, Hutcheon AE, Zieske JD. Transforming growth factor- β 3 regulates assembly of a non-fibrotic matrix in a 3D corneal model[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2011, 5(8): e228-238.
- 37 Chen SY, Mahabole M, Tseng SC. Optimization of *ex vivo* expansion of limbal epithelial progenitors by maintaining native niche cells on denuded amniotic membrane[J]. *Trans Vis Sci Technol*, 2013, 2(7): 1.
- 38 Rush SW, Han DY, Rush RB. Optical coherence tomography-guided transepithelial phototherapeutic keratectomy for the treatment of anterior corneal scarring[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(6): 1088-1094.