

引文格式:张露,李霞. TGF- β 在角膜损伤修复中的时间和空间分布[J]. 眼科新进展,2017,37(2):184-188.

doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0048

【文献综述】

TGF- β 在角膜损伤修复中的时间和空间分布[△]

张露 李霞

Temporal and spatial distribution of TGF- β in corneal wound healing

ZHANG Lu, LI Xia

【Key words】 corneal wound healing; transforming growth factor- β ; temporal and spatial distribution

【Abstract】 Fibrosis is the major cause of corneal scarring. Transforming growth factor-beta (TGF- β) plays a key role in corneal homeostasis and repair. Corneal epithelial basement membrane is thought to be the important barrier of corneal epithelium-stroma interaction. In different stages of corneal wound healing, the isoforms of TGF- β have different temporal and spatial expression. The integrity of basement membrane is a critical factor of these procedures. The temporal and spatial distributions of TGF- β isoforms play the crucial roles in cell migration, proliferation, phenotype changes and deposition of extracellular matrix in corneal wound healing. It is the mechanism of corneal scarring and scar-free healing. This article reviews recent articles to elucidate the biological functions of TGF- β and the temporal and spatial distribution of its isoforms in corneal wound healing.

【中图分类号】 R772.2

【关键词】 角膜损伤修复;转化生长因子- β ;时空分布

【摘要】 角膜损伤后的纤维化修复是角膜瘢痕形成的主要原因。转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 在角膜的稳态平衡中起着至关重要的作用,是角膜损伤修复的重要参与者。同时,角膜上皮基底膜是角膜创伤修复过程中角膜上皮与基质相互作用的重要屏障。角膜损伤修复的不同阶段,各亚型 TGF- β 在角膜各种细胞及各个不同部位存在着分布差异,角膜上皮基底膜是否完整是影响该过程的重要因素。TGF- β 不同亚型在时间和空间上的分布差异及变化与角膜的创伤修复过程中细胞的迁移、增殖、表型变化及细胞外基质沉着都紧密相关,是瘢痕愈合及无瘢痕愈合的细胞分子生物学基础。本文就 TGF- β 的生物学功能及其亚型在角膜损伤修复中的时间和空间分布情况作一综述。

角膜损伤修复是一系列的动态级联反应过程,通常包括角膜基质细胞及肌成纤维细胞的激活、增生、分化,细胞因子的释放,细胞外基质的合成和降解等,此过程是由多种细胞和细胞因子在时间和空间上高度协调而完成的^[1]。转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 参与角膜损伤修复过程中角膜细胞的增殖、迁移,肌成纤维细胞的分化,细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的生成等重要过程,被认为是角膜损伤修复过程中最重要的调控因子,同时也是导致角膜纤维化疾病的主要细胞因子^[2-3]。目前研究认为, TGF-

作者简介:张露,女,1990年3月出生,河南郑州人,在读硕士研究生。研究方向:角膜病及眼表疾病。联系电话:15977487472; E-mail: 569005126@qq.com; ORCID: 0000-0002-7715-2323

About ZHANG Lu: Female, born in March, 1990. Postgraduate student. Majoring in cornea and ocular surface disease. Tel: 15977487472; E-mail: 569005126@qq.com; ORCID: 0000-0002-7715-2323

收稿日期:2016-08-17

修回日期:2016-11-13

本文编辑:盛丽娜

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81060076, 81360144)

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: lixiagmu066@163.com; ORCID: 0000-0001-9945-259X

Received date: Aug 17, 2016

Accepted date: Nov 13, 2016

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81060076, 81360144)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Autonomous Region, China

Responsible author: LI Xia, E-mail: lixiagmu066@163.com; ORCID: 0000-0001-9945-259X

转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 参与角膜损伤修复过程中角膜细胞的增殖、迁移,肌成纤维细胞的分化,细胞外基质 (extracellular ma-

[65] Ashley RB, Zale DM, Kelly DS, Mark DB, Stephanie AB. Punctal plug retention rates for the treatment of moderate to severe dry eye: a randomized, double-masked, controlled clinical trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(2): 283-242.

[66] AKSUNGUR P, DEMIRBILEK M, DENKBAS EB, VANDERVOORT J, LUDWIG A, UNLU N. Development and characterization of cyclosporine A loaded nanoparticles for ocular drug delivery: cellular toxicity, uptake, and kinetic studies [J]. *J Control Release*, 2011, 151: 286-294.

[67] SINGH K, NAIR AB, KUMAR A, KUMRIA R. Novel approaches in formulation and drug delivery using contact lenses [J]. *J Basic Clin*, 2011, 2(2): 87-101.

[68] DJALILAN AR, NAGINENI CN, MAHESH SP, SMITH JA, NUSS-ENBLATT RB, HOOKS JJ. Inhibition of inflammatory

cytokine production in human corneal cells by dexamethasone, but not cyclosporin [J]. *Cornea*, 2005, 25(6): 709-714.

[69] PATANE MA, COHEN A, FROM A, TORKILDSEN G, WELCH D, OUSLER III GW. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5: 633-643.

[70] BILKHU PS, NAROO SA, WOLFSOHN JS. Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(2): 163-170.

[71] BILKHU PS, NAROO SA, WOLFSOHN JS. Randomised masked clinical trial of the MGDRx eyebag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(12): 1707-1711.

β 在哺乳动物中的 3 个亚型($\text{TGF-}\beta_1$ 、 $\text{TGF-}\beta_2$ 、 $\text{TGF-}\beta_3$) 在角膜损伤修复中分别具有不同的作用^[4]。

1 TGF- β 的生物学作用

TGF- β 超家族是一个在结构、功能、命名、受体类型、同源序列和信号转导通路等方面都极为复杂的蛋白质组。该超家族由具有多种功能的细胞因子组成,包括 3 个异构体、5 个活化素、苗勒管抑制物及 8 个(或更多)编码在不同基因中的骨形态发生蛋白^[5-6]。TGF- β 是 TGF- β 超家族中一种能够调节体内多种器官和组织中关键细胞生物过程的多效、多功能的细胞因子,在哺乳动物有 3 个亚型,即 $\text{TGF-}\beta_1$ 、 $\text{TGF-}\beta_2$ 、 $\text{TGF-}\beta_3$ 。这 3 个亚型都是相对分子质量为 25 000 的同型二聚体蛋白,并拥有大部分氨基酸同源序列; $\text{TGF-}\beta_1$ 与 $\text{TGF-}\beta_2$ 有 75% 的同源序列,与 $\text{TGF-}\beta_3$ 有 80% 的同源序列,而 $\text{TGF-}\beta_2$ 与 $\text{TGF-}\beta_3$ 有接近 80% 的同源序列^[7]。

TGF- β 参与体内许多重要的生理过程,如细胞增殖、迁移、分化、凋亡和 ECM 生成,调控细胞周期进程、程序化细胞死亡、免疫耐受、血细胞生成、骨形成等;能刺激胶原合成及一些关键蛋白(黏合素、纤维连接蛋白、血小板反应蛋白、蛋白多糖、金属蛋白酶-1 组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-1 等)的产生;还能以亚型依赖方式保护神经元;同时也与多种疾病和器官病理过程有关,如自身免疫疾病,肿瘤形成,炎症,动脉粥样硬化,肺、肝、肾、皮肤的纤维化等。在许多情况下 TGF- β 还具有双向功能,即根据所处环境不同可激发或抑制同一细胞反应过程,例如在肿瘤形成过程中,TGF- β 早期抑制肿瘤细胞的有丝分裂,而晚期则促进肿瘤血管再生及肿瘤转移^[8-15]。在角膜损伤修复过程中,TGF- β 能抑制角膜上皮细胞增殖、激活肌成纤维细胞、促进 ECM 合成,从而使角膜损伤愈合,但 TGF- β 过度表达又会导致角膜瘢痕的形成^[16]。而 TGF- β 的 3 个亚型在角膜损伤修复过程中具有不同的作用。

1.1 TGF- β_1 与 TGF- β_2 促进角膜纤维化 角膜损伤修复时,TGF- β_1 在三个亚型中早期表现最活跃,能够延迟上皮再生,激活角膜基质细胞,参与和细胞迁移有关的早期角膜损伤修复阶段,并促进肌成纤维细胞的分化与增殖^[17-19]。而被激活的肌成纤维细胞又可同时分泌 TGF- β_1 ,从而使纤维化反应一旦开始便迅速进行,大量 ECM 产生并杂乱沉积于基质层,导致角膜瘢痕的形成^[20]。

TGF- β_2 在角膜发育、维持内环境稳定、促进角膜修复方面具有重要作用^[21]。角膜损伤后,TGF- β_2 趋化成纤维细胞至损伤局部,也参与肌成纤维细胞的转化、增殖和分层;TGF- β_2 还被认为上皮细胞产生的主要激发纤维化过程的因子,是角膜纤维化反应的主要调节者,并被大量表达,也是最主要的角

膜损伤修复的启动因子^[22]。TGF- β_2 还能通过调节 p38MAPK 信号转导通路来间接调节角膜损伤修复中上皮细胞的增殖^[23]。

1.2 TGF- β_3 抑制角膜瘢痕形成 在角膜损伤修复中,TGF- β_3 能抑制基质细胞增殖并终止瘢痕继续形成^[17,24]。在 ZIESKE 带领的团队^[25-26]所进行的实验中,TGF- β_3 可促进新生的角膜基质细胞高度有序排列,不形成瘢痕,而 TGF- β_1 和 TGF- β_2 则导致角膜纤维化修复;其团队后来的实验证明,用 TGF- β_3 可逆转 TGF- β_1 造成的角膜纤维化。并且,用 TGF- β_3 处理体外培养的角膜细胞,还可促进角膜上皮细胞增生^[27]。HUH 等^[28]认为 TGF- β_3 可能刺激未损伤区域的上皮细胞增殖,但并不参与损伤区域再生上皮细胞的增殖。

2 TGF- β 的分布

TGF- β 广泛存在于各种正常细胞及转化细胞中,如血小板、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等,参与几乎所有器官(如肝脏、肺、肾、心脏等)及组织(如角膜、椎间盘、皮肤等)的纤维化过程^[29]。在角膜损伤修复过程中,TGF- β 在时间与空间分布上与正常情况时存在很大差异。

2.1 TGF- β 在正常角膜的分布 眼部多种细胞,如结膜上皮细胞、晶状体上皮细胞、视网膜色素上皮细胞等都表达 TGF- β ;角膜及许多其他眼前部组织,如泪膜、角膜缘和结膜也表达不同的 TGF- β 亚型及其受体^[30-31]。TGF- β_1 和 TGF- β_2 都在泪膜中存在,且 TGF- β_1 是泪膜中的主要亚型;上皮基底膜(basement membrane, BM)中有低浓度的 TGF- β_1 存在,大部分上皮基底细胞和角膜内皮细胞胞浆中都有显著的 TGF- β_2 表达,同时上皮基底细胞的胞浆中还有低浓度的 TGF- β_3 表达;而房水中则含有高浓度的 TGF- β_2 ,在角膜内皮损伤修复时可促进内皮细胞迁移^[23,27,32]。

2.2 TGF- β 在角膜损伤修复过程中的动态分布

2.2.1 BM 在角膜损伤修复过程中的重要作用

角膜上皮细胞与其下的角膜基质层由 BM 分开,BM 有四种最主要的成分:胶原蛋白、黏聚蛋白、巢蛋白及硫酸肝素聚糖^[33]。完整的 BM 能对其两侧的弥散性细胞因子起到选择性通透作用,是上皮层与基质层的分子屏障^[34]。WILSON^[35]认为,BM 通过其屏障作用阻止上皮细胞产生的 TGF- β 穿入基质层来调节肌成纤维细胞的发育,从而影响角膜瘢痕的形成。准分子激光角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)后,低度近视者 BM 恢复较早,肌成纤维细胞的凋亡较生成多,故角膜损伤愈合后极少的肌成纤维细胞剩余来产生 ECM;而高度近视者术后伤口较深,BM 修复较慢,肌成纤维细胞生成较凋亡多,最后剩余较多肌成纤维细胞,产生 ECM 也相应增多。这

也是 PRK 术后低度近视者与高度近视者角膜差异性恢复的原因所在。

当 BM 损伤时,上皮细胞产生的细胞因子如 TGF- β 就会被释放入基质层^[36],刺激角膜基质细胞转化为活性的成纤维细胞并迁移到损伤区域。这些新产生的成纤维细胞一旦被激活便参与一系列自分泌与旁分泌通路来维持自身活性,并合成与正常基质成分不同的新的 ECM。之后成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,并表达 α -平滑肌蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),使细胞回缩,伤口愈合。同时肌成纤维细胞也产生与正常基质成分不同的 ECM。新合成的 ECM 成分及这些成分紊乱的排列方式,导致角膜瘢痕的形成^[22,37]。

2.2.2 BM 完整时的角膜损伤修复中 TGF- β 的时空分布 对于 BM 完整时的角膜损伤修复相关的临床现象在 21 世纪初期即被发现。最经典的临床现象是 PRK 及准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratectomy, LASIK)相比较:前者较后者角膜混浊(Haze)发生率较高。LASIK 手术上皮瓣边缘会暂时性存在肌成纤维细胞及基质重塑,但上皮瓣下并不出现显著的基质层重塑,一般无 Haze 发生^[38]。

早期的研究认为角膜基质的纤维化激活受到角膜上皮的调控。2001 年,NAKAMURA 等^[39]对兔子行 PRK 及 LASIK 手术,术后应用免疫荧光化学法检测角膜上皮基底层的 α -SMA 及 III 型胶原纤维(collagen III, COL III),发现接受 PRK 手术的兔角膜及 LASIK 手术的角膜瓣角膜上皮受损处相应的角膜基质 α -SMA 及 COL III 表达显著增加,提示保留完整的角膜上皮对于减少角膜基质肌成纤维细胞分化及术后 Haze 的发生具有重要作用。

2009 年,这一现象被 HUH 等^[27]在分子机制上详细阐明。该研究用小鸡角膜制造角膜中央伤口,行上皮清创术后保留 BM 的完整性,分别在伤后 12 h、48 h、7 d、14 d 用免疫荧光化学方法检测 TGF- β 三个亚型的分布情况(伤口在 48 h 愈合)。TGF- β_1 在伤后 48 h 内在损伤区域修复的角膜上皮中高度表达,7 d 后下降,持续至 14 d;但早期修复时在成纤维细胞中表达很微弱,表明 BM 的完整性对 TGF- β_1 释放入基质层来说有屏障功能,从而无法激发角膜纤维化反应。TGF- β_2 的分布特点为:(1)出现时间更早(伤后 12 h);(2)出现在迁移和增殖的上皮细胞、活性成纤维细胞及内皮细胞中。该研究观察到:上皮下的基质前部损伤是由损伤边缘的活性成纤维细胞迁移而生成的,并没有明显的细胞增殖,且这些成纤维细胞在损伤修复后又恢复至角膜基质细胞。由此看来,TGF- β_2 可能使基质细胞转化为成纤维细胞,而损伤修复后,TGF- β_2 消失,成纤维细胞又转化为基质细胞。表明 TGF- β_2 发挥多种作用,且在再生修复中发挥关键作用。TGF- β_3 在未损伤区域和再生的上皮基底细胞中表达,并不在迁移的上皮细胞、

基质细胞或内皮细胞中表达。该研究应用 TGF- β_3 刺激体外培养的鸡角膜上皮细胞发现其可以促进鸡角膜上皮生长。这与鸡角膜外伤模型中 TGF- β_3 的分布方式吻合。

2.2.3 BM 缺损时的角膜损伤修复中 TGF- β 的时空分布 正常情况下,BM 控制着角膜上皮来源的生长因子与细胞因子(如 TGF- β_1 与血小板衍生长因子)对基质层的有效性,或者角膜基质来源的生长因子(如角质细胞生长因子)对上皮层的有效性。BM 是角膜创伤修复过程中角膜上皮与基质相互作用的重要屏障。BM 损伤使得基质层与上皮层的细胞因子相互渗透发挥作用。角膜基质细胞在这些细胞因子作用下凋亡、转化为肌成纤维细胞^[40-41]。而 BM 再生后,基质层中生长因子和细胞因子减少甚至消失导致肌成纤维细胞凋亡。上皮 BM 的完整性在损伤时常被破坏,会导致角膜损伤修复延迟。不同的角膜损伤动物模型所造成的损伤深度及广度、创伤愈合时间不一样,所得 TGF- β 的时空分布结果也不一样。

TULI^[42]对大鼠角膜行 PRK,手术范围为角膜中央直径 3 mm。手术先切除上皮层(28 ~ 34 μ m),再切除基质层(20 μ m),总厚度为 48 ~ 54 μ m,手术区域 BM 被切除。术后 0 d、7 d、21 d 用免疫荧光化学法定位后发现,TGF- β_1 和 TGF- β_2 均定位于未损伤角膜及修复角膜的上皮基底细胞中。TGF- β_2 在伤后 7 d 在角膜上皮基底细胞高表达。该研究未发现基质层有 TGF- β_1 和 TGF- β_2 的表达,估计与手术切削深度较浅有关。

而该研究领域应用最多的是角膜全层外伤经典动物模型:对小鼠或小鸡角膜中央直径 1 mm 范围进行穿透性切除,约 15 min 后以纤维蛋白块封闭缺损区,进行前房重建。FINI 等^[22]和 HUH 等^[28]分别以小鼠和小鸡为受试对象,应用该动物模型检测 TGF- β 三个亚型在角膜创伤修复中的时空分布。两个研究组所得研究结果相仿。由于 BM 受损,伤后 3 d 封闭角膜切除区的纤维蛋白块出现 TGF- β_1 及 TGF- β_2 ;伤后 7 d,TGF- β_1 扩展至伤口外的角膜基质后部及角膜内皮细胞附近区域,而 TGF- β_2 在受损区域表达达到高峰;伤后 14 d,角膜中央 TGF- β_1 消失,而 TGF- β_2 仍有表达;伤后 24 d,角膜基质未能检测到 TGF- β_2 ,而内皮仍有较强的 TGF- β_1 表达。

TGF- β_1 的时空分布特点提示其表达受损伤修复状态的调节,即损伤修复前高表达,修复后低表达;且只调节与细胞迁移有关的早期损伤修复阶段。TGF- β_2 出现在损伤上皮细胞中,表明其可能刺激损伤区域再生上皮的增殖和分层;成纤维细胞迁移到损伤区,并快速变为肌成纤维细胞,后者分泌 TGF- β_2 ,又由于该研究中 TGF- β_2 染色与 α -SMA 染色一致,故推测 TGF- β_2 激发肌成纤维细胞表型的出现,在肌成纤维细胞转化中发挥重要作用。TGF- β_3 仅

表达于伤后1 d及3 d上皮基底细胞胞浆中,始终未出现在基质层和内皮层,表明TGF- β_3 不参与这两层的损伤修复。

3 TGF- β 三亚型在角膜损伤修复过程中的相互联系

在角膜损伤修复时,无论BM是否完整,TGF- β_1 都是首先发生反应的TGF- β 亚型,调控损伤修复早期的细胞迁移,并能激发TGF- β 的信号传递,还刺激TGF- β_2 的自分泌循环,从而使迁移至基质的细胞TGF- β_2 表达上调。早期的TGF- β_1 沉积在损伤区域对初期的瘢痕形成来说至关重要,而之后胶原基质的不断重塑则是TGF- β_1 与TGF- β_2 协同作用的结果。TGF- β_2 则主要负责上皮层与内皮层细胞的迁移和增殖,并促进肌成纤维细胞的转化。TGF- β_3 则在损伤修复后期大量表达,促进上皮细胞增殖与分层^[28]。

虽然体内研究表明TGF- β_3 不参与角膜基质层与内皮层的损伤修复,但体外实验却证明TGF- β_3 能逆转TGF- β_1 引起的角膜纤维化^[26]。而且TGF- β_3 主导胎儿损伤修复,TGF- β_1 则是成人损伤修复的主要亚型。曾经有研究将外源性TGF- β_1 加入胎儿损伤部位,从而将无瘢痕修复转化为瘢痕修复,这表明无瘢痕修复也许与TGF- β_1 和TGF- β_3 的比值有关^[43-44]。

4 展望

角膜瘢痕已成为全球三大致盲疾病之一,研究TGF- β 在角膜损伤修复中的时间、空间变化对于早期控制纤维化反应从而减少角膜瘢痕形成具有重大意义。目前来看,角膜损伤修复最早期的事件可能对预后有着重要影响,因此,如能清楚了解TGF- β 亚型的时空分布情况,并合理应用针对TGF- β 亚型的抑制因素,就能有效控制角膜损伤后成纤维细胞的过度增生及新生胶原的合成,以减少角膜损伤后角膜瘢痕的发生。

参考文献

[1] 李金瑛,肖诗艺,傅培. TGF- β_2 反义寡核苷酸对兔角膜基质创伤修复的影响[J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(2): 1016-1018.
LI JY, XIAO SY, FU P. Influence of the fibroblast activity by TGF- β_2 antisense oligonucleotide in corneal stroma injury of rabbit[J]. *Int J Ophthalmol*, 2006, 6(2): 1016-1018.

[2] 李婧,沈政伟. 角膜TGF- β 与屈光手术损伤愈合的关系[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(11): 1935-1937.
LI J, SHEN ZW. Relationship of TGF- β and corneal wound healing for excimer laser refractive surgery[J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 11(11): 1935-1937.

[3] 韩治华,杨淑,郭卫民,刘喜燕. TGF- β 介导的Smad信号通路增生型糖尿病视网膜病变中的作用和意义[J]. 眼科新进展, 2016, 36(10): 957-960.
HAN ZH, YANG S, GUO WM, LIU XY. Role and significance of TGF- β mediated Smad signaling pathways in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(10): 957-960.

[4] 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.
JIN H, LI X. Role of TGF- β in corneal stromal scarring and

scar-free wound healing[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(11): 1087-1090.

[5] ROBERTS AB. Molecular and cell biology of TGF-beta[J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1998, 24(2-3): 111-119.

[6] CHIN D, BOYLE GM, PARSONS PG, COMAN WB. What is transforming growth factor-beta (TGF- β) [J]? *Br J Plast Surg*, 2004, 57(3): 215-221.

[7] CORDEIRO MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and wound healing[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(1): 75-89.

[8] WILSON SE, CHEN L, MOHAN RR, LIANG Q, LIU J. Expression of HGF, KGF, EGF and receptor messenger RNAs following corneal epithelial wounding[J]. *Exp Eye Res*, 1999, 68(4): 377-397.

[9] IMANISHI J, KAMIYAMA K, IGUCHI I, MASAKAZU K, CHIE S, SHIGERU K. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2000, 19(1): 113-129.

[10] BLOBE GC, SCHIEMANN WP, LODISH HF. Role of transforming growth factor beta in human disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1350-1358.

[11] SHARMA G, HE J, BAZAN HE. P38 and ERK1/2 coordinate cellular migration and proliferation in epithelial wound healing: evidence of cross-talk activation between MAP kinase cascades[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(24): 21989-21997.

[12] SAIKA S. TGF-beta pathobiology in the eye[J]. *Lab Invest*, 2006, 86(2): 106-115.

[13] SHARMA A, THAKKAR M, VIJ N, SINHA S, MOHAN RR. PDGF-driven proliferation, migration, and IL8 chemokine secretion in human corneal fibroblasts involve JAK2-STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 1020-1027.

[14] LAIHO M, SAKSELA O, KESKIOJA J. Transforming growth factor-beta induction of type-1 plasminogen activator inhibitor. Pericellular deposition and sensitivity to exogenous urokinase[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(36): 17467-17474.

[15] STREULI CH, SCHMIDHAUSER C, KOBRIN M, BISSELL MJ, DERYNCK R. Extracellular matrix regulates expression of the TGF-beta1 gene[J]. *J Cell Biol*, 1993, 120(1): 253-260.

[16] WILSON SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 99(1): 78-88.

[17] CARRINGTON LM, ALBON J, ANDERSON I, KAMMA C, BOULTON M. Differential regulation of key stages in early corneal wound healing by TGF-beta isoforms and their inhibitors[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(5): 1886-1894.

[18] TUOMINEN IS, TERVO TM, TEPPU AM, VALLE TU, GRONHAGEN-RISKA C, VESALUOMA MH. Human tear fluid PDGF-BB, TNF-alpha and TGF-beta1 vs corneal haze and regeneration of corneal epithelium and subbasal nerve plexus after PRK[J]. *Exp Eye Res*, 2001, 72(6): 631-641.

[19] SONG QH, KLEPEIS VE, NUGENT MA, TRINKAUS-RANDALL V. TGF-beta1 regulates TGF-beta1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing[J]. *Mol Pathol*, 2002, 55(3): 164-176.

[20] JAMIN-MANIFICAT H, ROVERE MR, GALIACY SD, MALECAZE F, HULMES DJ, MOALI C, et al. Development of *ex vivo* organ culture models to mimic human corneal scarring[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 2896-2908.

[21] STRISSEL KJ, RINEHART WB, FINI ME. A corneal epithelial inhibitor of stromal cell collagenase synthesis identified as TGF-beta 2[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36(1): 151-162.

[22] FINI ME, STRAMER BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes[J]. *Cornea*, 2005, 24(8 Suppl): S2-S11.

[23] JOKO T, SHIRAIISHI A, AKUNE Y, TOKUMARU S, KOBAYASHI T, MIYATA K, et al. Involvement of P38MAPK in human corneal endothelial cell migration induced by TGF-beta2[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108(1): 23-32.

[24] ANSCHER MS. Targeting the TGF-beta1 pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy[J]. *Oncologist*, 2010, 15(4): 350-359.

[25] KARAMICHOS D, HUTCHEON AEK, 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-e238.

- [26] KARAMICHOS D, HUTCHEON AEK, ZIESKE JD. Reversal of fibrosis by TGF-beta3 in a 3D *in vitro* model[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 124(1):31-36.
- [27] 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.
- [28] HUH MI, KIM YH, PARK JH, BAE EW, KIM MH, CHANG YM, et al. Distribution of TGF-beta isoforms and signaling intermediates in corneal fibrotic wound repair[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(2):476-488.
- [29] 盖小雄, 周启璠, 陈国良. 转化生长因子- β 抑制剂研究进展[J]. *药学报*, 2015, 50(4):413-418.
- [29] GAI XX, ZHOU QF, CHEN GL. Advances of transforming growth factor- β inhibitors[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2015, 50(4):413-418.
- [30] TANDON A, TOVEY JCK, 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.
- [31] PASQUALE LR, DORMANPEASE ME, LUTTY GA, QUIGLEY HA, JAMPEL HD. Immunolocalization of TGF-beta1, TGF-beta2, and TGF-beta3 in the anterior segment of the human eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(1):23-30.
- [32] CHEN J, CHEN Y, HAN SN, ZOU YP, ZOU XL. Transforming growth factor- β_1 level in tears and corneal haze formation following flap-on or flap-off Epi-LASIK[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33(5):631-634.
- [33] TORRICELLI AA, VIVEK S, SANTHIAGO MR, WILSON SE. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(9):6390-6400.
- [34] BALDWIN HC, MARSHALL J. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: A review[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, 80(3):238-247.
- [35] WILSON SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 99(1):78-88.
- [36] GABISON EE, HUTE E, BAUDOUIN C, MENASHI S. Direct epithelial-stromal interaction in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(1):19-33.
- [37] LEE JB, CHOE CM, KIM HS, SEO KY, SEONG GJ, KIM EK. Comparison of TGF-beta1 in tears following laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy[J]. *J Refract Surg*, 2002, 18(2):130-134.
- [38] STRAMER BM, ZIESKE JD, JUNG JC, AUSTIN JS, FINI ME. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10):4237-4246.
- [39] NAKAMURA K, KUROSAKA D, BISSENMIAJIMA H, TSUBOTA K. Intact corneal epithelium is essential for the prevention of stromal haze after laser assisted in situ keratomileusis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85(2):209-213.
- [40] CHAURASIA SS, KAUR H, MEDEIROS FWD, SMITH SD, WILSON SE. Dynamics of the expression of intermediate filaments vimentin and desmin during myofibroblast differentiation after corneal injury[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(2):133-139.
- [41] SINGH V, SANTHIAGO MR, BARBOSA FL, AGRAWAL V, SINGH N, AMBATI BK, et al. Effect of TGF- β and PDGF-B blockade on corneal myofibroblast development in mice[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(6):810-817.
- [42] TULI SS, LIU R, CHEN C, BLALOCK TD, GOLDSTEIN M, SCHULTZ GS. Immunohistochemical localization of EGF, TGF- α , TGF- β , and their receptors in rat corneas during healing of excimer laser ablation[J]. *Curr Eye Res*, 2006, 31(9):709-197.
- [43] O' KANE S, FERGUSON MW. Transforming growth factor beta s and wound healing[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(1):63-78.
- [44] KRUMMEL TM, MICHNA BA, THOMAS BL, SPORN MB, NELSON JM, SALZBERG AM, et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) induces fibrosis in a fetal wound model[J]. *J Pediatr Surg*, 1988, 23(7):647-652.

关于我刊文后参考文献引用和著录新标准的说明

为了正确执行国家标准 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》，自 2016 年 1 月起，我刊文后参考文献的引用和著录执行以下新标准。

1 不同文献类型的引用和著录格式

1.1 阅读型参考文献 (reading reference) 著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源，或供读者进一步阅读的信息资源。著录时需要标注文章的起始页。

1.2 引文参考文献 (cited reference) 著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。页码只需著录引用信息所在页。

著录格式示例如下：

阅读型参考文献：邵毅，余静，余瑶，高桂平，杨继玲，裴重刚，等. 无缝线骨髓间充质干细胞羊膜移植预防角膜缘干细胞缺乏的实验研究[J]. *眼科新进展*, 2013, 33(11):1011-1015.

SHAO Y, YU J, YU Y, GAO GP, YANG JL, PEI ZG, et al. Novel sutureless bone marrow mesenchymal stem cells with amniotic membrane transplantation for corneal limbus stem cells defect in rabbit model[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2013, 33(11):1011-1015.

引文参考文献：杨秀梅，王雨生. MEK/ERK 参与大鼠脉络膜新生血管基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的表达调控[J]. *眼科新进展*, 2015, 25(6):504.

YANG XM, WANG YS. Contribution of MEK/ERK pathway

in regulation of MMP-2 and MMP-9 expression in rat choroidal neovascularization[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 25(6):504.

2 著者的著录新规则

著者的著录时要求其姓全部著录，字母全大写，名可缩写为首字母，缩写名后省略缩写点。

著录格式示例如下：

[1] COOKE CA, LUM DJ, WHEELDON CE, TEOH H, MCGHEE CN. Surgical approach, histopathology, and pathogenesis in cataract associated with true lens exfoliation[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2007, 33(4):735-738.

3 标识符号

论文正文和文献表中的序号均要使用“[]”括起，正文中连续序号和文献表中连续页码间用短横线连接。

需要注意的是，国家新标准新增了 4 个文献类型及其标识：(1) 档案，A：分类保存以备查考的文件和材料，如人事档案、科技档案、法律法规、政府文件等。(2) 舆图，CM：世界、国家、区域的地图。(3) 数据集，DS：一种由数据所组成的集合，又称为资料集、数据集合或资料集合。(4) 其他，Z：凡是归不进前面 15 个类型的文献，均可放到“Z”中。

本刊编辑部