

引文格式:宋惠欣,吴建峰,毕宏生.表皮生长因子在眼科疾病中的作用[J].眼科新进展,2017,37(5):484-487. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0123

【文献综述】

表皮生长因子在眼科疾病中的作用<sup>△</sup>

宋惠欣 吴建峰 毕宏生

作者简介:宋惠欣,女,1991年出生,山东青岛人,2015级在读硕士研究生。研究方向:屈光不正及白内障。联系电话:13173012178; E-mail: shx2811@126.com; ORCID: 0000-0002-7025-7018

About SONG Hui-Xin: Female, born in November, 1991. Postgraduate student. Tel: 13173012178; E-mail: shx2811@126.com; ORCID: 0000-0002-7025-7018

收稿日期:2016-12-29  
修回日期:2017-01-16  
本文编辑:方红玲

△基金项目:国家科技支撑计划项目(编号:2015BAI04B04);国家自然科学基金资助(编号:81603421);山东省自然科学基金资助(编号:ZR2014HQ024、2014ZRB14657);山东省科技重大专项和重点研发计划基金资助(编号:2014GGH219004、2015GSF118043)

作者单位:250014 山东省济南市,山东中医药大学(宋惠欣,吴建峰); 250002 山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院,山东中医药大学眼科研究所(毕宏生)

通讯作者:毕宏生, E-mail: hongshengbi@126.com; ORCID: 0000-0002-6965-9626

Received date: Dec 29, 2016  
Accepted date: Jan 16, 2017

Foundation item: National Science and Technology Support Program (No: 2015BAI04B04); National Natural Science Foundation of China (No: 81603421); National Natural Science Foundation of Shandong Province (No: ZR2014HQ024, 2014ZRB14657); Shandong Science and Technology Projects and Key Research and Development Program (No: 2014GGH219004, 2015GSF118043)

From the Shandong University of Traditional Chinese Medicine (SONG Hui-Xin, WU Jian-Feng), Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (BI Hong-Sheng), Jinan 250014, Shandong Province, China

Responsible author: BI Hong-Sheng, E-mail: hongshengbi@126.com; ORCID: 0000-0002-6965-9626

Role of epidermal growth factor in ocular diseases

SONG Hui-Xin, WU Jian-Feng, BI Hong-Sheng

【Key words】 epidermal growth factor; ocular diseases; cornea; retina; sclera

【Abstract】 Epidermal growth factor (EGF) is a multifunctional growth factor, which is widely expressed in most ocular tissues including cornea, retina and sclera. It may regulate the growth and proliferation of various ocular cells with the interaction of epidermal growth factor receptor in vitro or in vivo. This article reviews the role of EGF in pathological and physiological processes of ocular diseases, including corneal injury, retinal proliferative diseases, myopia, pterygium, glaucoma, cataract, and eye tumors.

【中图分类号】 R77

【关键词】 表皮生长因子;眼科疾病;角膜;视网膜;巩膜

【摘要】 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是一种多功能生长因子,通过与其受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合,在体内外对多种组织细胞生长和增殖具有明显的调节作用。研究证实,EGF在角膜、视网膜和巩膜均有表达,在眼球主动生长和结构重塑过程中起重要作用。EGF还与角膜损伤、视网膜增生性疾病、近视、翼状胬肉、青光眼、白内障、眼肿瘤等多种眼科疾病密切相关。本文就EGF在眼科疾病中的作用进行综述。

1962年COHEN<sup>[1]</sup>首次在小鼠的颌下腺中发现一种小分子蛋白,定名为表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)。EGF具有广泛的促丝裂增殖作用,以及多种生物学活性和丰富的临床应用前景,近年来对EGF及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的研究已成为临床研究的热点之一<sup>[2]</sup>。随着对EGF研究的不断深入,发现其在角膜、视网膜和巩膜的表达与多种眼科疾病密切相关。

1 EGF及其受体

1.1 EGF EGF是最早确立结构的一种多功能生长因子,通过与其受体结合,在体内外具有诱导细胞增殖、分化和迁移,维持上皮细胞正常新陈代谢的作用。EGF的缺乏或过度表达能够破坏组织细胞正常生理功能,最终导致疾病的发生。EGF通过与其受体结合在靶细胞中产生生物效应,酪氨酸激酶的激活是EGF发挥功能的第一步,激活ERK/MAPK通路启动信号转导使细胞内钙水平上升,糖酵解和蛋白质合成及特定基因的表达增加,最终引起DNA和细胞增殖<sup>[3]</sup>。EGF分布广泛,在人体各种组织和体液中均检测到EGF。在眼部,角膜内皮及泪液、视网膜和巩膜均有分布<sup>[4]</sup>。

1.2 EGFR EGFR是一种具有酪氨酸蛋白激酶活性的膜表面传感器,普遍表达于人体的表皮细胞和基质细胞,EGFR有6种不同的配体,它们是EGF、转化生长因子 $\alpha$ 和双调蛋白的唯一受体,并与其他C-erbB家族受体有共同的配体 $\beta$ -细胞素、肝素结合表皮生长因子(heparin-binding EGF, HB-EGF)、表皮调节因子。EGFR与其配体结合后,通过形成同源二聚体或异质二聚体,将信号转导到细胞内并启动一系列级联反应,使信息传达到核内。EGFR可激活多种下游信号路径,产生多种生物学效应,如促进细胞增生、移行、分化等<sup>[5]</sup>。

## 2 EGR与眼病

**2.1 角膜损伤** 角膜作为一种高度特化的透明组织,具有维持视功能和保护眼球的功能,如何促进眼外伤、屈光手术和角膜移植手术等导致的角膜损伤的修复已成为基础科学和临床研究的重要方向<sup>[6]</sup>。

有研究发现,EGF对促进角膜上皮细胞增殖具有正调控作用<sup>[7]</sup>,对修复角膜基质、增加角膜创口张力强度等也起重要作用<sup>[8]</sup>。角膜内皮细胞具有表达EGF及其受体的mRNA,EGF通过自分泌和旁分泌的方式与其受体结合调节内皮细胞生理功能<sup>[9]</sup>,李姝燕等<sup>[10]</sup>观察培养的兔角膜内皮细胞周期变化,发现EGF和层粘连蛋白均有促进角膜内皮细胞DNA合成并进入细胞增殖周期的生物学作用,且二者协同能够增加内皮细胞的增殖力。EGF促进角膜愈合过程中可减少基质新生血管生成,对角膜异物剔除术后、角膜炎、角膜外伤、糖尿病角膜病变效果良好<sup>[11]</sup>。基于EGF在角膜损伤修复中的重要作用,EGF制剂已经应用于临床,其中使用最广泛的为重组人表皮生长因子(rhEGF)。张静等<sup>[12]</sup>发现在乙醇烧灼兔及大鼠角膜滴rhEGF能够促进角膜损伤修复并缩短修复时间,进一步研究发现EGF是通过修复微绒毛形态加速上皮细胞分裂和生长的方式促进角膜上皮愈合。王一宁等<sup>[13]</sup>在rhEGF治疗外伤性角膜上皮缺损临床随机对照试验发现,治疗组角膜创面修复程度明显优于对照组,角膜创面修复完全、上皮覆盖均匀,说明rhEGF滴眼液能很好地促进角膜上皮细胞修复再生,缩短病程。

**2.2 视网膜增生性疾病** 近年来,视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)与视网膜增生性疾病的关系已引起人们的重视<sup>[14]</sup>。研究认为,EGF对细胞的增殖调控作用可能促进RPE细胞增生和移行,使增生组织长入玻璃体内,最终导致牵拉性视网膜脱离<sup>[15]</sup>。增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)的发生是多因素共同作用的结果,涉及多个细胞生长因子和多条信号通路,多项研究证实,EGF与EGFR在RPE细胞的迁移、增生过程中起重要作用,是促进RPE细胞发生迁移最终导致PVR的关键因素之一。DITHMER等<sup>[16]</sup>发现,局部病变细胞产生EGF,通过自分泌或者旁分泌促进RPE细胞增殖和移行,使RPE细胞将创面完全覆盖。闫峰等<sup>[17]</sup>发现,EGFR在PVR视网膜周边部表达呈阳性,EGFR主要存在于PVR病变早期,EGFR与其配体结合产生生物活性促进PVR的发生发展;使用EGF培养RPE细胞可使其形态变化、数量增多、细胞间隙增宽,EGF能够促进RPE细胞增生及移行,且有浓度依赖性。临床研究发现,PVR患者EGF与EGFR表达明显增高,且与PVR病情程度相关<sup>[18]</sup>。YAN等<sup>[19]</sup>取PVR患者的玻璃体液检测发现EGF的表达量显著增高。CHEN等<sup>[20]</sup>在PVR患

者视网膜RPE细胞发现整合素- $\alpha 5$  mRNA及蛋白表达增高,EGF可通过使整合素- $\alpha 5$ 高表达促进RPE细胞的增殖迁移来影响PVR的发生发展。也有研究发现肝细胞生长因子(HGF)、EGF或HB-EGF通过蛋白激酶C(PKC)和细胞外信号调节激酶(MAPK)信号通路诱导RPE细胞迁移,HGF与EGF和HB-EGF对细胞迁移的协同效应能增强激活PKC和ERK通路的能力<sup>[21]</sup>。ZHANG等<sup>[22]</sup>研究发现EGF能够诱导RPE细胞迁移,其信号通路为EGFR、PI3K/Akt,当抑制这条通路时RPE细胞迁移受阻,CHEN等<sup>[23]</sup>发现金诺芬可通过抑制EGFR、MAPK信号通路抑制RPE细胞异常增殖,这提示抑制EGF相关信号通路可能成为治疗PVR的新途径。

**2.3 近视** EGF在视网膜和巩膜上都有表达,可能通过影响视网膜—巩膜之间的信号通路,或直接参与近视巩膜重塑<sup>[24]</sup>。郑瑾等<sup>[25]</sup>用一定浓度的EGF体外培养大鼠巩膜成纤维细胞发现EGF对巩膜成纤维细胞的增殖有一定的促进作用。BARATHI等<sup>[26]</sup>发现应用不同剂量的卡巴胆碱作用于巩膜成纤维细胞后EGFR表达上调,提示阿托品的抗近视效应可能是由于EGFR激活了ERK-MAPK信号通路,调节巩膜成纤维细胞的增殖、分化,并进而影响了巩膜的重塑。

**2.4 翼状胬肉** 刘寨花等<sup>[27]</sup>对不同时期翼状胬肉患者患眼与对侧健康眼泪液中EGF的含量进行检测,发现进行期翼状胬肉患者泪液中EGF浓度明显高于静止期患者,研究者推测EGF可能促进翼状胬肉的发展。MAINI等<sup>[28]</sup>研究发现,EGFR在翼状胬肉成纤维细胞表面广泛表达,EGF刺激EGFR内化、ERK蛋白磷酸化和细胞内钙动员,最终激活翼状胬肉成纤维细胞。另有研究<sup>[29]</sup>发现经紫外线-B照射后翼状胬肉上皮细胞HB-EGF表达持续升高,邹晶等<sup>[30]</sup>通过分析切除的翼状胬肉标本中HB-EGF的表达发现,HB-EGF在翼状胬肉的初发与复发均高表达,因此推测HB-EGF是翼状胬肉病变过程中主要的作用因子。

**2.5 干眼症** 干眼发病机制较为复杂,泪液性质改变或者量减少均能导致泪膜不稳定和眼表异常,引起眼部不适。研究发现干眼疾病的发生和治疗与EGF有关,EGF主要参与泪液的产生,为泪液中有效的蛋白成分。近年来有研究提出M型胆碱能受体能够通过EGFR系统调节泪液分泌,EGF是泪液神经调节通路的重要环节之一,若阻断EGFR系统可能导致干眼发生<sup>[31]</sup>。杨春等<sup>[32]</sup>通过检测干眼患者泪液发现EGF含量下降明显,且泪液分泌不足与EGF含量下降互相促进,加重干眼疾病进程,该研究认为EGF可以作为干眼检测的可靠指标,有利于疾病诊断及预后评估。干眼治疗方法主要为补充泪液,但也可在病变部位使用外源性生长因子(如rhEGF滴眼液),提高EGF水平,促进泪液的产生,改善不良

症状<sup>[33]</sup>。临床联合应用 rhEGF 滴眼液与其他滴眼液已在治疗白内障术后干眼症中取得良好疗效<sup>[34-35]</sup>。

**2.6 白内障** EGF 是促进白内障术后晶状体上皮细胞生长的重要因子,对后发性白内障和后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO) 的形成有重要作用。陶津华等<sup>[36]</sup>发现 EGF 对人晶状体上皮细胞具有促进迁移的作用。蒋沁等<sup>[37]</sup>发现 EGF 能通过诱导 EGFR 磷酸化,激活 PI3K/AKT 通路,使 MMP2 过表达促进晶状体上皮细胞移行。HUANG 等<sup>[38]</sup>研究发现,EGFR 的 SiRNA 能够阻断 EGF-EGFR 信号通路,使人晶状体上皮细胞生长周期阻滞于 G1 期,有效预防 PCO 的发生。WERTHEIMER 等<sup>[39]</sup>研究选择性 EGFR 抑制剂厄洛替尼对 PCO 治疗作用发现,当 EGFR 被抑制,细胞运动发生复杂改变,对 PCO 有明显阻遏作用。杨学兵等<sup>[40]</sup>研究还发现白内障患者血清及房水中 EGF 表达均高于对照组,且不同疾病分期差异明显,EGF 可以作为白内障分期的检测手段之一。

**2.7 青光眼和视网膜母细胞瘤** 有文献报道,房水中 EGF 能促进细胞分裂和 DNA 合成,使小梁网细胞增殖显著增加,可能与原发性开角型青光眼的发病有关<sup>[41]</sup>。贺翔鸽等<sup>[42]</sup>通过斑点杂交和免疫组化的方法发现体外培养的正常人眼小梁网细胞能表达 EGF mRNA 及 EGFR。陈燕萍<sup>[43]</sup>研究证实原发性开角型青光眼小梁网细胞培养上清液中有 EGF 和 EGFR 的表达,并且 EGF 对小梁网细胞具有促增殖和减慢凋亡作用。

EGF 对视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 的发生具有重要作用。BÖSCH 等<sup>[44]</sup>检测 95 例 RB 患者的 EGFR,发现表达较高且扩增明显,推测可以用抗 EGFR 治疗部分 RB 患者。有研究发现 RB 患者癌组织标本中 EGFR 表达与视神经侵犯程度、肿瘤细胞侵袭和转移、预后较差和生存率较低相关<sup>[45]</sup>。

### 3 小结

EGF 及其受体在眼部表达广泛,参与多种眼科疾病发生发展,作为一种上皮细胞促生长因子,EGF 所导致的疾病位点多为上皮细胞层,如角结膜上皮、视网膜色素上皮、晶状体囊上皮等,诱导组织细胞生长、迁移,促分裂增殖作用,促进纤维组织增生形成异常组织致病。但是,疾病的发生是多因素共同作用的结果,对 EGF 诱发或治疗眼部疾病机制的认识仍然有限,今后可以通过基因敲除、体外干预等方式研究其上下游信号通路调控机制,尝试通过阻断信号通路来遏制疾病的进程。另外,目前对 EGF 与角膜疾病的关系研究较为成熟,从角膜 EGF 信号通路推导其他疾病发生的机制不失为一条可行的道路。

### 参考文献

[1] COHEN S. Purification of a nerve-growth promoting protein

from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum[J]. *PNatl Acad Sci USA*, 1960, 46(3):302-311.

[2] 赵瑞莲,沈红梅. 表皮生长因子临床研究进展[J]. 云南医药, 2012, 33(5):476-479.

ZHAO RL, SHEN HM. Clinical research progress of epidermal growth factor[J]. *Med Pharm Yunnan*, 2012, 33(5):476-479.

[3] CARPENTER G, COHEN S. Epidermal growth factor[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(14):7709-7712.

[4] 赵靖,谢立信,史伟云,臧新杰. 表皮生长因子对人角膜内皮细胞损伤修复的影响[J]. 眼科新进展, 2002, 22(3):170-172.

ZHAO J, XIE LX, SHI WY, ZANG XJ. Effects of epidermal growth factor on wound healing in human corneal endothelial cells culture[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2002, 22(3):170-172.

[5] BERGSTRÖM JD, WESTERMARK B, HELDIN NE. Epidermal growth factor receptor signaling activates met in human anaplastic thyroid carcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2000, 259(1):293-299.

[6] 樊廷俊,白苏冉. 角膜基质创伤愈合的研究进展[J]. 山东大学学报(理学版), 2016, 51(3):1-10.

FAN TJ, BAI SR. Research progress of corneal stromal wound healing[J]. *J Shandong Univ(Nat Sci)*, 2016, 51(3):1-10.

[7] 王瑞鑫,樊廷俊. 角膜上皮细胞体外培养技术的研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(6):31-37.

WANG RX, FAN TJ. Research advances in vitro culture techniques of corneal epithelial cells[J]. *J Shandong Univ (Med Sci)*, 2012, 50(6):31-37.

[8] YAN L, WU W, WANG Z, LI C, LU X, DUAN H, et al. Comparative study of the effects of recombinant human epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor on corneal epithelial wound healing and neovascularization in vivo and in vitro[J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 49(3):150-160.

[9] HONGO M, ITOI M, YAMAGUCHI N, IMANISHI J. Distribution of epidermal growth factor (EGF) receptors in rabbit corneal epithelial cells, keratocytes and endothelial cells, and the changes induced by transforming growth factor-beta1[J]. *Exp Eye Res*, 1992, 54(1):9-16.

[10] 李姝燕,吴静,郝念,徐锦堂,赵松滨. 层粘连蛋白和表皮生长因子对兔角膜内皮细胞周期的影响[J]. 眼科新进展, 2004, 24(1):9-11.

LI SY, WU J, HAO N, XU JT, ZHAO SB. Influences of laminin and epidermal growth factor on cell cycle of cultured rabbit's corneal endothelium[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2004, 24(1):9-11.

[11] 陈奔. 生长因子在糖尿病角膜病变的作用[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(9):1457-1462.

CHEN B. Role of growth factor in diabetic keratopathy[J]. *J Clin Pathol Res*, 36(9):1457-1462.

[12] 张静,亓晓琳,史伟云,宫华青. 重组人表皮生长因子促进动物角膜上皮修复的作用[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(9):1660-1664.

ZHANG J, QI XL, SHI WY, GONG HQ. Effect of recombinant human epidermal growth factor on the repair of corneal epithelium[J]. *Int Eye Sci*, 2009, 9(9):1660-1664.

[13] 王-宁. 重组人表皮生长因子促进外伤性角膜上皮缺损修复的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 22(6):28-29.

WANG YN. Clinical observation of recombinant human epidermal growth factor on the repair of traumatic corneal epithelial defect[J]. *Chin J Mod Drug*, 2012, 22(6):28-29.

[14] 李筠萍. 生长因子与视网膜色素上皮细胞[J]. 眼科研究, 2003, 21(6):654-656.

LI YP. Growth factors and retinal pigment epithelial cells[J]. *Chin Ophthalmol Res*, 2003, 21(6):654-656.

[15] 陈臻,杨峥嵘,倪宁华. 增殖性玻璃体视网膜病变发生机制及治疗进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2016, 41(4):74-80.

CHEN Z, YANG ZR, NI NH. Mechanism and treatment of hyperplastic vitreousretinopathy[J]. *J Kunming Univers Sci Technol (Nat Sci)*, 2016, 41(4):74-80.

[16] DITHMER M, FUCHS S, SHI Y, SCHMIDT H, RICHERT E, ROIDER J, et al. Fucoidan reduces secretion and expression of vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium and reduces angiogenesis in vitro[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89150.

[17] 闫峰,惠延年,王雨生,郭长梅. 表皮生长因子对人视网膜色素

- 上皮细胞增生及移行的影响[J]. 眼科新进展, 2004, 24(6): 417-421.
- YAN F, HUI YN, WANG YS, GUO CM. Effects of epidermal growth factor on the proliferation and migration of cultured human retinal pigment epithelial cells[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2004, 24(6): 417-421.
- [18] 张磊, 孙晓东. 表皮生长因子及受体与增生性玻璃体视网膜病变[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(1): 132-134.
- ZHANG L, SUN XD. EGF/EGFR and proliferative vitreo retinopathy[J]. *Int Eye Sci*, 2009, 9(1): 132-134.
- [19] YAN L, HUI Y. Epidermal growth factor receptor exists in the early stage of proliferative vitreoretinopathy[J]. *Can J Ophthalmol*, 2012, 47(5): 24-25.
- [20] CHEN Z, CHEN CZ, GONG WR, LI JP, XING YQ. Integrin- $\alpha$ 5 mediates epidermal growth factor-induced retinal pigment epithelial cell proliferation and migration[J]. *Pathobiology*, 2010, 77(2): 88-95.
- [21] CHEN YJ, TSAI RK, WU WC, HE MS, KAO YH, WU WS. Enhanced PKC $\delta$  and ERK signaling mediate cell migration of retinal pigment epithelial cells synergistically induced by HGF and EGF[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44937.
- [22] ZHANG L, WANG F, JIANG Y, XU S, LU F, WANG W, et al. Migration of retinal pigment epithelial cells is EGFR/P13K/AKT dependent[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2013, 5(5): 661-671.
- [23] CHEN X, TZEKOV R, SU M, HONG H, MIN W, HAN A, et al. Auranofin inhibits retinal pigment epithelium cell survival through reactive oxygen species-dependent epidermal growth factor receptor/ mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166386.
- [24] 陈艳艳, 尹忠贵. 近视发生发展影响因素的研究进展[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2013, 21(3): 45-48.
- CHEN YY, YI ZG. Recent advances on influence factors of the occurrence and the development of myopia[J]. *Chin J Strabismus Pediatric Ophthalmol*, 2013, 21(3): 45-48.
- [25] 郑瑾, 余振珏, 周国民. EGF与bFGF对体外大鼠视网膜成纤维细胞增殖的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2006, 33(3): 301-304.
- ZHENG J, SHE ZY, ZHOU GM. Effect of EGF and bFGF on scleral fibroblasts proliferation *in vitro*[J]. *J Fudan Univ (Med Sci)*, 2006, 33(3): 301-304.
- [26] BARATHI VA, WEON SR, BEUERMAN RW. Expression of muscarinic receptors in human and mouse sclera and their role in the regulation of scleral fibroblasts proliferation[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 1277-1293.
- [27] 刘寒花, 王万辉. 翼状胬肉患者泪液中表皮生长因子的含量分析[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2010, 18(1): 21-23.
- LIU ZH, WANG WH. The analysis of the levels of EGF in tears of pterygium patients[J]. *Chin J Strabismus Pediatric Ophthalmol*, 2010, 18(1): 21-23.
- [28] MAINI R, COLLISON DJ, MAIDMENT JM, DAVIES PD, WORMSTONE IM. Pterygial derived fibroblasts express functionally active histamine and epidermal growth factor receptors[J]. *Exp Eye Res*, 2002, 74(2): 237-244.
- [29] 李淑琳. 翼状胬肉发病机制的研究进展[J]. 眼科研究, 2009, 27(3): 248-252.
- LI SL. The advancement of pathogenesis of pterygium[J]. *Chin Ophthalmol Res*, 2009, 27(3): 248-252.
- [30] 邹晶, 喻理, 许博涵, 邵毅, 易敬林. 肝素结合性表皮生长因子在翼状胬肉中的表达及意义[J]. 眼科新进展, 2015, 35(3): 214-217.
- ZOU J, YU L, XU BH, SHAO Y, YI JL. Expression of HB-EGF in human pterygium and its significance[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(3): 214-217.
- [31] 盛敏杰. 干眼的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2008, 29(4): 1-5.
- SHENG MJ. The progress of dry eye research[J]. *J Tongji Univ (Med Sci)*, 2008, 29(4): 1-5.
- [32] 杨春, 张延军, 孙士章. 干眼症患者泪液中 EGF 放射免疫分析的价值[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3666.
- YANG C, ZHANG YJ, SUN SZ. The value of EGF radioimmunoassay in tears of patients with dry eye[J]. *J Pract Med*, 2011, 27(20): 3666.
- [33] 帕尔扎提·吐尔地, 王艳春. 重组人表皮生长因子衍生物滴眼剂在治疗干眼中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 117-119.
- PAERZHATI T, WANG YC. Application effect of recombinant human epidermal growth factor derivative Eye drops in treatment of dry eye[J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15(1): 117-119.
- [34] 陈志丽, 王红霞. 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的疗效分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(6): 767-769.
- CHEN ZL, WANG HX. Analysis on effect of sodium hyaluronate combined with rhEGF eye drops in treating tear film of dry eye after cataract surgery[J]. *Chongqing Med*, 2016, 45(6): 767-769.
- [35] 黄德磊, 刘英豪, 傅宏, 段惠静, 林柏松. 羧甲基纤维素钠眼液联合 rhEGF 治疗白内障术后干眼症[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(12): 2247-2249.
- HUANG DL, LIU YH, FU H, DUAN HJ, LIN BS. Clinical study of carboxymethylcellulose sodium eye drops and rhECF in treating dry eye after cataract surgery[J]. *Int Eye Sci*, 2016, 16(12): 2247-2249.
- [36] 陶津华, 安小玲, 孔郡, 张瑞君, 张劲松. EGF 体外对人晶状体上皮细胞迁移的影响[J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(1): 68-71.
- TAO JH, AN XL, KONG J, ZHANG RJ, ZHANG JS. The effect of epidermal growth factor on human lens epithelial cells transference[J]. *Int Eye Sci*, 2006, 6(1): 68-71.
- [37] 蒋沁, 万寅生, 毕志刚, 姚进. EGF 通过 PI3K/AKT 通路诱导人晶状体上皮细胞移行[J]. 眼科新进展, 2007, 27(5): 344-348.
- JIANG Q, WAN YS, BI ZG, YAO J. Human lens epithelial cells migration induced by epidermal growth factor through PI3K/AKT pathways[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2007, 27(5): 344-348.
- [38] HUANG WR, FAN XX, TANG X. siRNA targeting EGFR effectively prevents posterior capsular opacification after cataract surgery[J]. *Mol Vis*, 2011, 17(10): 2349-2355.
- [39] WERTHEIMER C, LIEGL R, KERNT M, DOCHEVA D, KAMPIK A, EIBL-LINDNER KH. EGFR-blockade with erlotinib reduces EGF and TGF- $\beta$ 2 expression and the actin-cytoskeleton which influences different aspects of cellular migration in lens epithelial cells[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(10): 1000-1012.
- [40] 杨学兵, 周海川. 白内障患者血清及房水氧化应激及 EGF、FGF、NO、TNF- $\alpha$  的变化[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(1): 102-104.
- YANG XB, ZHOU HC. Study on the change of serum and aqueous humor oxidative stress and EGF, FGF, NO, TNF- $\alpha$  in patients with cataract[J]. *J Hainan Med Univ*, 2016, 22(1): 102-104.
- [41] 颜紫斌, 李树宁, 刘克高, 卢清君, 王宁利. 影响房水排出因素的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志, 2012, 48(3): 175-178.
- YAN FC, LI SN, LIU KG, LU QJ, WANG NL. Research progress on influence factors of aqueous humor pathways[J]. *Chin J Ophthalmol Med*, 2012, 48(3): 175-178.
- [42] 贺翔鸽, 李美玉. 人眼小梁网细胞体外表达表皮生长因子 mRNA 和表皮生长因子受体[J]. 中华眼科杂志, 1997, 33(6): 406-409.
- HE XG, LI MY. The expression of EGF mRNA and EGF receptors in human trabecular meshwork cells *in vitro*[J]. *Chin J Ophthalmol*, 1997, 33(6): 406-409.
- [43] 陈燕萍. 表皮生长因子对 POAG 小梁网细胞增殖和凋亡的影响及其与高眼压形成的关系[D]. 福建医科大学, 2011.
- CHEN YP. Effect of epidermal growth factor on proliferation and apoptosis in cultured POAG trabecular meshwork cells and its relationship with the high intraocular pressure[D]. Fujian Medical University, 2011.
- [44] BÖSCH D, PACHE M, SIMON R, SCHRAML P, GLATZ K, MIRLACHER M, et al. Expression and amplification of therapeutic target genes in retinoblastoma[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243(2): 156-162.
- [45] 吴王伟. 视网膜母细胞瘤中表皮生长因子受体的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 山东医药, 2012, 52(29): 83-84.
- WU YW. Epidermal growth factor receptor in retinoblastoma expression and its relationship with clinicopathological features[J]. *Shandong Med J*, 2012, 52(29): 83-84.