

引文格式:石永伟,毕宏生,蒋文君.转化生长因子-β2与眼病关系的研究进展[J].眼科新进展,2023,43(5):407-411. doi:10.13389/j.cnki.rao.2023.0082

【文献综述】

转化生长因子-β2与眼病关系的研究进展[△]

石永伟 毕宏生 蒋文君

作者简介:石永伟(ORCID:0000-0001-5184-237X),男,1994年10月出生,山东潍坊人,在读硕士研究生。研究方向:眼科学基础。E-mail:SYW2020111301@163.com

通信作者:毕宏生(ORCID:0000-0002-6965-9626),男,1960年2月出生,山东莱芜人,博士,主任医师,教授。研究方向:眼科疾病临床与基础研究。E-mail:hongshengbi@163.com

通信作者:蒋文君(ORCID:0000-0002-9313-7000),女,1984年1月出生,湖南常德人,副研究员。研究方向:眼科学基础。E-mail:liz_jiang@139.com

收稿日期:2022-05-03

修回日期:2023-02-09

本文编辑:申蓝

△基金项目:国家重点研发计划(编号:2021YFC2702103,2019YFC1710204);国家自然科学基金项目(编号:82074498)

作者单位:250014 山东省济南市,山东中医药大学(石永伟);250002 山东省济南市,山东省中西医结合眼病防治重点实验室,山东省高校中西医结合眼病防治技术(强化)重点实验室,山东省眼病防治研究院,山东中医药大学附属眼科医院(毕宏生,蒋文君)

TGF-β受体(TGFBR)有I型、II型和III型三种形式,其中I型、II型受体均为糖蛋白,是丝氨酸/苏氨酸激酶受体,III型受体是一种蛋白聚糖,TGFBR3由于胞质结构域缺乏激酶活性,被认为仅通过向TGFBR2呈递TGF-β配体来发挥作用。有研究发现,TGFBR3能通过其胞质结构域选择性地结合磷酸化的TGFBR2来促进TGFBR2和TGFBR1复合物的形成和活化,随后从该复合物中解离出来^[6]。TGF-β2配体通过与靶细胞膜上的TGFBR2结合促进TGFBR1细胞内结构域中的GS区磷酸化激活TGFBR1激酶活性,使TGFBR1下游R-SMAD蛋白C末端SXS基序与CO-SMAD结合形成R-SMAD/CO-SMAD复合体转移并进入细胞核,从而启动经典Smad信号通路影响细胞增殖、迁移^[7]。同时,TGF-β2还能通过参与PI3K/AKT、PI3K/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Akt/mTOR、Jagged-1/Notch等信号通路,参与多种细胞氧化应激、EMT/ECM重塑,与青光眼、纤维化白内

障、增生性玻璃体视网膜病变等多种眼组织中均有表达,在眼组织细胞的增殖、分化和转移中发挥重要作用。近年来研究发现,TGF-β2可通过参与上皮-间充质转化和细胞外基质重塑等生物学进程参与疾病的发病进程,与青光眼、纤维化、白内障、角膜损伤、增生性玻璃体视网膜病变和近视等多种眼科疾病的发病密切相关。本文就TGF-β2在眼部疾病中的作用和机制进行综述。

【关键词】 TGF-β2;上皮细胞-间充质转化;细胞外基质;眼科疾病

【中图分类号】 R77

转化生长因子-β2(TGF-β2)属于转化生长因子家族,通过与其受体结合,在体内外具有诱导细胞增殖、分化和转移等多种生物学功能。研究发现,TGF-β2可通过调控Smad2/3、PI3K/AKT等信号通路的基因表达,促进晶状体上皮细胞和视网膜色素上皮细胞的上皮-间充质转化(EMT)和细胞外基质(ECM)的重塑,诱导眼组织纤维化,参与纤维化白内障、青光眼、增生性玻璃体视网膜病变等多种眼科疾病的发病进程^[1-3]。本文就TGF-β2的结构和功能及其与眼科疾病发生的关系进行综述。

1 TGF-β2的结构与功能

1987年,De Martin等^[4]首次从人类胶质母细胞瘤细胞中鉴定出一种细胞因子,称之为胶质母细胞瘤衍生的T细胞抑制因子(G-TSF),Cheifetz等^[5]在猪血小板中分离出该转化因子,结果发现,其与TGF-β1具有高度的同源性,并将其正式命名为TGF-β2。TGF-β2定位于1q41,由两个含112个氨基酸的亚单位经二硫键组成二聚体结构,每个亚单位分子量为12 720。TGF-β2编码的前体蛋白由成熟肽同源二聚体、潜在相关肽同源二聚体和潜伏期TGF-β结合蛋白组成,其前体蛋白经蛋白水解处理后产生一个潜在相关肽和一个成熟肽,成熟肽可由二硫键连接组成同源二聚体,转化为活性形式。

障、增生性玻璃体视网膜病变等疾病的纤维化发生密切相关。

2 TGF-β2与眼病的关系

2.1 TGF-β2与青光眼 青光眼作为一种慢性进行性视神经病变,是世界范围内致盲的主要原因之一^[8]。根据病因学,青光眼分为原发性青光眼、继发性青光眼和发育性青光眼。其中,原发性青光眼又按照房角的开放状态分为原发性开角型青光眼(POAG)和原发性闭角型青光眼,两者的发病机制不完全相同。在闭角型青光眼中,房水外流受阻多由虹膜向前弯曲致使房角狭窄或关闭引起,小梁网多为正常状态。研究发现,闭角型青光眼患者房水中的TGF-β2水平无明显差异^[9]。POAG是全球青光眼最常见的类型,约占所有青光眼病例的74%^[10]。目前,对POAG与TGF-β2的研究较为深入,相关机制研究已成为研究热点。有研究发现,在POAG患者

中,由于小梁网发生病理性纤维化改变,致使通过小梁网渠道的房水外流困难,导致高眼压。房水中的 TGF- β 2 在 POAG 中高表达,与小梁网病理性纤维化进程密切相关。青光眼类型中 POAG 的发病率最高,且发病相关机制研究较为透彻,TGF- β 2 与 POAG 的关系受到较多关注。POAG 是最常见的青光眼类型。Derakhshan 等^[11]通过对伊朗 112 名正常对照者和 112 例 POAG 患者的 TGF- β 2 rs991967 多态性进行分型发现,携带 TGF- β 2 rs991967 多态性的个体发生 POAG 的风险高于正常对照组,TGF- β 2 rs991967 多态性与 POAG 有显著相关性。有研究发现,房水和小梁网中的 TGF- β 2 能够通过影响小梁网 miRNAs 的表达、氧化应激水平、ECM 的降解和 Schlemm 管内皮-间充质转化(EndMT)增加房水流出阻力,加剧小梁网组织纤维化,升高眼压来诱导 POAG 的发生,还可以通过促进视盘的重塑来加重视神经损伤^[12],其主要的生物学途径包括以下 5 个方面:(1) ECM 的降解:TGF- β 2 可上调小梁网细胞中血小板反应蛋白-2(TSP-2)和纤维连接蛋白的表达,抑制 MMP-2 活性^[13],同时诱导 Src 支架蛋白 CASL 上调,激活小梁网细胞中 Src 激酶活性,抑制组织纤溶酶原激活物的表达和 ECM 的降解^[14];(2) 氧化应激反应:TGF- β 2 通过 Smad3 通路促进小梁网细胞内源性 NADPH 氧化酶 4(NOX4)表达上调,增强小梁网细胞的氧化应激反应,促进小梁网细胞合成和分泌纤维连接蛋白,增加小梁网组织中 ECM 的沉积,导致小梁网孔变小,使得房水流出阻力上升^[15];(3) 调节 miRNAs 的表达:Zhang 等^[16]研究发现,房水中的 miRNAs 被认为是青光眼的生物学标志物,TGF- β 2 能够上调小梁网细胞外囊泡(Evs)中 Hsa-miR-6087、Hsa-miR663a 和 Hsa-miR-6821-5p 的表达,下调 Hsa-miR-6800-3p、Hsa-miR-67163p 和 Hsa-let-7i-5p 的表达,miRNAs 相互作用影响 ECM 的代谢,但具体机制尚不清楚,经 TGF- β 2 处理的视盘筛板(LC)细胞中 miR-29c-3p 等多种 miRNAs 的表达下调,I 型胶原蛋白和 IV 型胶原蛋白合成增加^[17],提示 TGF- β 2 可能通过调控 miRNAs 表达影响 ECM 的产生,进而影响房水排出;(4) EMT:TGF- β 2 能够诱导 Schlemm 管内皮细胞发生 EMT,纤维标志物 α -平滑肌肌动蛋白、I 型胶原蛋白 α 1 和纤维连接蛋白的表达水平显著增加,细胞硬度增强,孔隙形成减少,房水外流困难^[18];(5) 视盘的重塑:研究发现,TGF- β 2 在 POAG 患者视盘中表达水平升高,通过结缔组织生长因子(CTGF/CCN2)促进星形胶质细胞中 ECM 蛋白表达水平及合成增加,并促进视盘的重塑进而加重视神经损伤^[12]。此外,Igarashi 等^[19]研究发现,TGF- β 2 可促进 PI3K 的磷酸化,激活下游 PI3K/哺乳动物 mTOR 信号通路,上调 mTOR 蛋白表达,mTOR 能够促进纤维化,增强小梁网细胞纤维化水平,使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素或 Torin1 能够明显抑制 TGF- β 2 诱导的小梁网细

胞纤维化反应,减少房水流出阻力,缓解青光眼的症状;核心蛋白聚糖可通过激活 pAKT/AKT 通路负调控 TGF- β 2 和 CTGF/CCN2,降低人视盘和小鼠视神经星形胶质细胞中的纤维连接蛋白和 IV 型胶原蛋白等 ECM 成分的表达,保护视盘星形胶质细胞,进而保护视神经^[12],提示抑制 TGF- β 2 可能成为治疗 POAG 的重要靶点。

TGF- β 2 还与小梁网术后滤过泡瘢痕化密切相关。Zhu 等^[20]研究发现,原发性闭角型青光眼患者小梁网切除术失败组房水中 TGF- β 2 和 TSP-1 水平明显升高,导致术后滤过泡纤维化和结膜瘢痕形成,增加了手术失败的风险。进一步研究发现,房水中 TGF- β 2 通过促进结膜成纤维细胞中 I 型胶原蛋白、纤维连接蛋白的迁移、增殖和表达以及促进结膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,加剧术后滤过通道瘢痕化,房水外流困难,致使手术失败^[21]。基于以上原理发现,应用 TGF- β 2 靶向反义寡核苷酸(ISTH0036)^[22]和萝卜硫素^[21]均可以抑制 TGF- β 2 水平,减轻患者术后滤过通道瘢痕化。动物实验研究显示,TGF- β 2 抗体(CAT-152)可以有效改善患者小梁网切除术后的纤维化进展,但 III 期临床试验结果表明,青光眼患者滤过术后应用 CAT-152 对预防滤过术失败患者无明显作用^[23],提示 TGF- β 2 抗体临床应用还需进一步临床研究与实验验证。

2.2 TGF- β 2 与纤维化白内障 白内障作为第一位致盲性眼病,与年龄增长、代谢障碍、氧化应激以及晶状体摘除术后晶状体上皮细胞增殖等密切相关^[24]。纤维化白内障,包括后囊膜混浊(PCO)和前囊下白内障(ASC)是造成患者视力损害的重要类型^[25]。TGF- β 2 是促进晶状体上皮细胞生长、迁移、纤维化及 EMT 的重要因子,对 PCO 和 ASC 的形成有重要作用。研究发现,TGF- β 2 可诱导长链非编码 RNA 核富集转录体 1(NEAT1)的表达,呈剂量和时间依赖性,TGF- β 2 通过 NEAT1/miR-34a/Snail1 和 NEAT1/miR-204/ZEB1 E 盒结合锌指蛋白 1(ZEB1)通路^[26]上调间质细胞标志物纤维连接蛋白的表达来抑制上皮分化标记物 E-钙黏蛋白表达,促进晶状体上皮细胞的 EMT。此外,体内外实验发现,TGF- β 2 通过 Smad2/3 信号在晶状体上皮细胞中激活 Jagged-1/Notch 通路、AKT/MTOR/p70S6K 信号通路促进晶状体上皮细胞增殖和迁移^[27-28]。miR-30a、辣椒素、柚皮苷等通过直接或间接抑制 Smad2/3 蛋白的磷酸化均能减少 TGF- β 2 介导的晶状体上皮细胞迁移和 EMT,提示 TGF- β 2 可能成为治疗 PCO 的重要靶点^[29-31]。CAT-152 作为 TGF- β 2 单克隆抗体可以抑制 TGF- β 2 的纤维化作用,然而还需进一步临床研究与实验验证。

2.3 TGF- β 2 与角膜损伤 角膜是一种高度特化的透明组织,在维持视功能和保护眼球方面起重要作用。目前,促进眼外伤、屈光手术和角膜移植术等导

致的角膜损伤的修复已成为研究热点^[32]。TGF- β 2对角膜EMT及内皮细胞的增殖、迁移具有重要调控作用,在受损的角膜组织中,TGF- β 2的上调可促进静止的角膜上皮细胞向肌成纤维细胞的转化,从而促进角膜伤口愈合,但同时也促进了随后的瘢痕形成。有研究发现,角膜损伤后基底膜破裂,TGF- β 2由角膜上皮细胞释放到角膜基质中,通过smad2/3蛋白诱导角膜基质细胞亚群转化为肌成纤维细胞,增强ECM沉积、抑制ECM降解,在促进角膜愈合过程中形成可直接导致患者视力损害的纤维性瘢痕^[33]。在角膜内皮伤口愈合过程中,受损的角膜内皮细胞是通过剩余角膜内皮细胞的扩大或迁移而不是通过增殖来修复的,角膜内皮细胞损伤中TGF- β 2可能通过阻断p27kip1的磷酸化以及诱导p27kip1核聚集来阻断内皮细胞G1期到S期的转变,抑制角膜内皮细胞增殖,并通过激活p38/MAPK和PI3K/Akt通路,促进角膜内皮细胞迁移诱导伤口愈合^[34-35]。TGF- β 2如何促进角膜伤口愈合又不引起瘢痕将是未来研究的重点。

2.4 TGF- β 2与增生性玻璃体视网膜病变 增生性玻璃体视网膜病变是一种纤维化改变过程,可导致继发性视网膜脱离,严重影响患者视力。研究发现,TGF- β 2能够通过氧化应激、促进纤维化基因翻译、转录、增强自噬,诱导视网膜色素上皮细胞增生和迁移以及EMT,在玻璃体和视网膜表面形成纤维化膜,最终导致牵拉性视网膜脱离并阻止视网膜复位^[36],诱导增生性玻璃体视网膜病变的发生。进一步研究发现,TGF- β 2能够促进视网膜色素上皮细胞中转录因子Snail和Slug的表达,上调纤维连接蛋白, α -平滑肌肌动蛋白等EMT标志物的表达,该作用可以被氧化应激反应中趋化因子CXCL1通过与受体CXCR2结合所增强^[37];TGF- β 2还可通过上调YAP蛋白的表达,增加YAP蛋白下游纤维化基因CTGF和CYR61的翻译和转录,并诱导视网膜色素上皮细胞角蛋白8(KRT8)的磷酸化增强,促进自噬小体-溶酶体的融合,增强视网膜色素上皮细胞的自噬进程,促进了EMT,进而促进视网膜色素上皮细胞纤维化,诱导增生性玻璃体视网膜病变发生^[38-39]。此外,有研究发现,青蒿琥酯和维替泊芬可通过抑制TGF- β 2/Smad信号通路干预TGF- β 2诱导的视网膜色素上皮细胞迁移以及EMT^[38,40-41],这表明TGF- β 2可以作为治疗增生性玻璃体视网膜病变的一个重要靶点。

2.5 TGF- β 2与近视 近视作为全球最常见的眼病之一,高度近视将增加其他眼病的患病风险,如近视黄斑病、视网膜脱离、白内障和青光眼等^[42]。上述并发症可导致患者不可逆的视力丧失。研究发现,在高度近视患者房水中TGF- β 2水平升高,且与眼轴长度呈正相关,提示TGF- β 2可能是眼轴增长的关键因子^[43]。Jia等^[44]研究发现,高度近视患者房水中基质金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)和TIMP-3

的升高与TGF- β 2水平的升高呈正相关,提示TGF- β 2增强了TIMP的细胞代偿反应,抑制基质金属蛋白酶可抑制ECM的强烈降解并延缓巩膜重塑。此外,还有研究发现,TGF- β 2在透镜诱导性近视豚鼠后极部巩膜中表达增加^[45],能促进巩膜成纤维细胞胶原合成增加^[46],然而也有研究发现,TGF- β 2对巩膜成纤维细胞具有抑制作用,可能通过减少ECM的合成参与近视巩膜重塑^[47]。因此,作为影响胶原合成与分解继而调控巩膜ECM代谢的重要因子,TGF- β 2的深入研究将有助于开发相关靶向药物,这将会为近视防控与治疗提供新途径。

3 小结与展望

综上所述,TGF- β 2作为一种转化生长因子,可通过促进小梁网细胞、晶状体上皮细胞、视网膜色素上皮细胞等细胞增殖以及EMT来促进纤维组织异常增生,并调控ECM合成进程进而导致多种眼病发生。上述研究对TGF- β 2与开角型青光眼、纤维化白内障、角膜损伤、增生性玻璃体视网膜病变等眼病的认识,并为开发相关靶向药物奠定了基础。然而眼病发生机制复杂,TGF- β 2在各种眼病中的具体机制研究尚未十分完善,还需进一步研究。

参考文献

- [1] SUN Y, XIONG L, WANG X, WANG L, CHEN B, HUANG J, et al. Autophagy inhibition attenuates TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118741.
- [2] IGARASHI N, HONJO M, YAMAGISHI R, KURANO M, YATOMI Y, IGARASHI K, et al. Crosstalk between transforming growth factor β -2 and autotaxin in trabecular meshwork and different subtypes of glaucoma [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 47.
- [3] DONG H, WANG M, LI Q. Exosomal mir-4488 and mir-1273g-5p inhibit the epithelial-mesenchymal transition of transforming growth factor β 2-mediated retinal pigment epithelial cells by targeting atp-binding cassette a4 [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9693-9706.
- [4] DE MARTIN R, HAENDLER B, HOFER-WARBINEK R, GAUGITSCH H, WRANN M, SCHLUSENER H, et al. Complementary dna for human glioblastoma-derived t cell suppressor factor, a novel member of the transforming growth factor-beta gene family [J]. *EMBO J*, 1987, 6(12): 3673-3677.
- [5] CHEIFETZ S, WEATHERBEE J A, TSANG M L, ANDERSON J K, MOLE J E, LUCAS R, et al. The transforming growth factor-beta system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors [J]. *Cell*, 1987, 48(3): 409-415.
- [6] 陈亚楠, 张学彦. 转化生长因子 β III型受体在人类肿瘤发生发展中的作用的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(10): 1907-1910.
- [7] CHEN Y N, ZHANG X Y. Research progress on the role of transforming growth factor β III receptor in the development of human tumors [J]. *J Mod. Oncol*, 2022, 30(10): 1907-1910.
- [8] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. Tgf- β signaling [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487.
- [9] MIETZNER R, BREUNIG M. Causative glaucoma treatment: promising targets and delivery systems [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1606-1613.
- [10] GUO T, GUO L, FAN Y, FANG L, WEI J, TAN Y, et al. Aqueous humor levels of tgf β 2 and sfrp1 in different types of glaucoma [J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 170.
- [11] ZUKERMAN R, HARRIS A, VERCELLIN A V, SIESKY B, PASQUALE L R, CIULLA T A. Molecular genetics of glauco-

- ma; subtype and ethnicity considerations [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 12(1):55.
- [11] DERAKHSHAN A, SADEGHI ALLAH ABADI J, TAVAKKOL-AFSHARI J, NIKPOOR A R, DANESHVAR R, SHOKOOHI RAD S, *et al.* Significant association and increased risk of primary open angle glaucoma with *tgfb2 rs991967* gene polymorphism in north eastern iranianpatients[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2019, 7(2):210-216.
- [12] SCHNEIDER M, DILLINGER A E, OHLMANN A, IOZZO R V, FUCHSHOFER R. Decorin-an antagonist of *tgf-β* in astrocytes of the optic nerve [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7660.
- [13] KENNEDY S M, SHERIDAN C, KEARNS V R, BILIR E K, FAN X, GRIERSON I. Thrombospondin-2 is up-regulated by *tgfb2* and increases fibronectin expression in human trabecular meshwork cells[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189:107820.
- [14] TSUKAMOTO T, KAJIWARA K, NADA S, OKADA M. Src mediates *tgf-β*-induced intraocular pressure elevation in glaucoma[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1730-1744.
- [15] RAO V R, STUBBS E B Jr. *Tgf-β2* promotes oxidative stress in human trabecular meshwork cells by selectively enhancing nadphoxidase 4 expression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(4):4.
- [16] ZHANG J, WANG Y. Altered expression of extracellular vesicles mirnas from primary human trabecular meshwork cells induced by transforming growth factor- β 2[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(7):988-997.
- [17] LOPEZ N N, RANGAN R, CLARK A F, TOVAR-VIDALES T. Mirna expression in glaucomatous and *tgfb2* treated lamina cribrosa cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6178.
- [18] KELLY R A, PERKUMAS K M, CAMPBELL M, FARRAR G J, STAMER W D, HUMPHRIES P, *et al.* Fibrotic changes to schlemm's canal endothelial cells in glaucoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9446.
- [19] IGARASHI N, HONJO M, AIHARA M. Mtor inhibitors potentially reduce *tgf-β2*-induced fibrogenic changes in trabecular meshwork cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):14111.
- [20] ZHU J D, XIE L L, LI Z Y, LU X H. The prognosis of trabeculectomy in primary angle-closure glaucoma patients[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(1):66-72.
- [21] LIU H R, XIA Z Y, WANG N L. Sulforaphane modulates *tgfb2*-induced conjunctival fibroblasts activation and fibrosis by inhibiting *pi3k/akt* signaling[J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(10):1505-1511.
- [22] PFEIFFER N, VOYKOV B, RENIERI G, BELL K, RICHTER P, WEIGEL M, *et al.* First-in-human phase I study of *isth0036*, an antisense oligonucleotide selectively targeting transforming growth factor beta 2 (*tgf-β2*), in subjects with open-angle glaucoma undergoing glaucoma filtration surgery [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188899
- [23] 朱晓燕, 李磊, 鲜光军, 李海军, 谭燕, 谢琳. 转化生长因子- β 2 诱导人 Tenon 囊成纤维细胞转化及其在瘢痕形成中的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(3):215-219.
- ZHU X Y, LI L, XIAN G J, LI H J, TAN Y, XIE L. Effects of transforming growth factor-132 on human tenon fibroblasts transformation and scarring after glaucoma filtration surgery [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(3):215-219.
- [24] 李晓萌, 于颖欣, 胡贵丽, 刘小菁, 毕宏生, 郭大东. *PI3K/Akt* 信号通路在眼科疾病发生发展过程中的调控作用研究进展 [J]. 眼科新进展, 2021, 41(6):588-592.
- LI X M, YU Y X, HU G L, LIU X J, BI H S, GUO D D. Research advance in the regulatory role of *pi3k/akt* signaling pathway in the occurrence and development of eye diseases [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2021, 41(6):588-592.
- [25] WANG X, WANG L, SUN Y, CHEN B, XIONG L, CHEN J, *et al.* *Mir-22-3p* inhibits fibrotic cataract through inactivation of *hdac6* and increase of α -tubulin acetylation[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(11):e12911.
- [26] DONG N. Long noncoding ma *neat1* regulates *tgf-β2*-induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells through the *mir-34a/snail* and *mir-204/zebl* pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8352579.
- [27] CHEN X, XIAO W, CHEN W, LIU X, WU M, BO Q, *et al.* *Mi-crona-26a* and *-26b* inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating *jagged-1/notch* signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8):1431-1442.
- [28] HUANG X, WANG Y, ZHANG P, ZOU H. A *hgf* derived peptide suppresses emtin human lens epithelial cells via the *tgf-β/smad* and *akt/mtor* signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1):551-558.
- [29] LI H, SONG H, YUAN X, LI J, TANG H. *Mir-30a* reverses *tgf-β2*-induced migration and emt in posterior capsular opacification by targeting *smad2* [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(4):3899-3907.
- [30] SUGIYAMA Y, NAKAZAWA Y, SAKAGAMI T, KAWATA S, NAGAI N, YAMAMOTO N, *et al.* Capsaicin attenuates *tgfb2*-induced epithelial-mesenchymal-transition in lens epithelial cells in vivo and in vitro [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 213:108840.
- [31] LI Q, LIU S, YANG G, LI M, QIAO P, XUE Q. Naringenin inhibits autophagy and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells by regulating the *smad2/3* pathway[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(2):389-396.
- [32] WILSON S E, TORRICELLI A A M, MARINO G K. Corneal epithelial basement membrane: structure, function and regeneration [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 194:108002.
- [33] FUJIMOTO S, HAYASHI R, HARA S, SASAMOTO Y, HARRINGTON J, TSUJIKAWA M, *et al.* *Klf4* prevents epithelial to mesenchymal transition in human corneal epithelial cells via endogenous *tgf-β2* suppression [J]. *Regen Ther*, 2019, 11:249-257.
- [34] ZHANG W, YU F, YAN C, SHAO C, GU P, FU Y, *et al.* *Pten* Inhibition accelerates corneal endothelial wound healing through increased endothelial cell division and migration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(8):19.
- [35] JOKO T, SHIRAIISHI A, KOBAYASHI T, OHASHI Y, HIGASHIYAMA S. Mechanism of proliferation of cultured human corneal endothelial cells [J]. *Cornea*, 2017, 36:S41-S45.
- [36] QIN D, JIN X, JIANG Y. Gremlin mediates the *tgf-β*-induced induction of profibrogenic genes in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):2353-2359.
- [37] YANG I H, LEE J J, WU P C, KUO H K, KUO Y H, HUANG M. Oxidative stress enhanced the transforming growth factor- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition through chemokine ligand 1 on arpe-19 cell [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4000.
- [38] 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.
- [39] MIAO Q, XU Y, YIN H, ZHANG H, YE J. *Krt8* phosphorylation regulates the epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells through autophagy modulation [J]. *Cell Mol Med*, 2020, 24(5):3217-3228.
- [40] WANG Z Y, ZHANG Y, CHEN J, WU L D, CHEN M L, CHEN C M, *et al.* Artesunate inhibits the development of pvr by suppressing the *tgf-β/smad* signaling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 213:108859.
- [41] WANG Z Y, ZHANG Y, WU L D, CHEN J, CHEN M L, CHEN C M, *et al.* Artesunate inhibits proliferation and migration of prc cells and *tgf-β2* mediated epithelial mesenchymal transition by suppressing *pi3k/akt* pathway [J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(2):197-204.
- [42] WANG W Y, CHEN C, CHANG J, CHIEN L, SHIH Y F, LIN L L K, *et al.* Pharmacotherapeutic candidates for myopia: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111092.
- [43] 徐福如, 蒋文君, 吴建峰, 毕宏生. 近视性巩膜重塑相关因子研究进展 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(9):877-881.
- XU F R, JIANG W J, WU J F, BI H S. Recent advance on cytokines associated with scleral remodeling in myopia [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39(9):877-881.
- [44] JIA Y, YUE Y, HU D N, CHEN J L, ZHOU J B. Human aqueous humor levels of transforming growth factor- β 2: association with matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of matrix metalloproteinases [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(6):573-578.
- [45] CHEN B Y, WANG C Y, CHEN W Y, MA J X. Altered *tgf-β2* and *bfgf* expression in scleral desmocytes from an experimentally-induced myopia guinea pig model [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(4):1133-1144.
- [46] ZHAO F, ZHOU H, CHEN W, ZHAO C, ZHENG Y, TAO Y, *et al.* Declines in *pde4b* activity promote myopia progression

through downregulation of scleral collagen expression[J].
Exp Eye Res, 2021, 212:108758.

- [47] 吕晓彤, 宋彦铮, 张丰菊. 近视眼相关 Lumican 基因突变对人巩膜成纤维细胞中 bFGF 和 TGF- β 2 的影响[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(4):277-283.

LÜ X T, SONG Y Z, ZHANG F J. Regulation of bFGF and TGF- β 2 in human scleral fibroblasts by the lumican gene mutation associated with myopia[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2021, 57(4):277-283.

Research progress in the relationship between transforming growth factor- β 2 and eye diseases

SHI Yongwei¹, BI Hongsheng², JIANG Wenjun²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China
2. Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases in Shandong, Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Institute of Ophthalmology Disease Prevention and Control of Shandong, Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Corresponding author: BI Hongsheng; E-mail: hongshengbi1@163.com; JIANG Wenjun; E-mail: liz_jiang@139.com

[Abstract] Transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) is expressed in many ocular tissues, including the cornea, sclera and retina and plays a vital role in the proliferation, differentiation and metastasis of ocular tissue cells. Recent research has shown that TGF- β 2 can participate in disease pathogenesis through biological processes such as epithelial-mesenchymal transition and extracellular matrix remodeling, and it is closely related to various eye diseases such as glaucoma, fibrotic cataracts, corneal injury, proliferative vitreoretinopathy, and myopia. This paper reviews the role and mechanism of TGF- β 2 in various eye diseases.

[Key words] transforming growth factor- β 2; epithelial-mesenchymal transition; extracellular matrix; eye diseases