

后发性白内障相关细胞因子及其信号通路研究进展

胡亚茹^{1,2}, 谢尚论^{2*}, 王剑锋^{1*}

¹蚌埠医学院第一附属医院眼科, 安徽 蚌埠

²蚌埠医学院生命科学院, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2022年6月9日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月28日

摘 要

后发性白内障又称后囊膜混浊(posterior capsular opacification, PCO), 是白内障患者手术后最常见的并发症。白内障囊外摘除、人工晶体植入术后残留部分晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)发生增殖, 并逐渐向后囊膜迁移, 由上皮表型转化为间充质表型(epithelial mesenchymal transformation, EMT), 同时产生大量的胶原和纤连蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 最终导致后囊膜混浊和纤维化。PCO的发生和发展与多种细胞因子的调节有关, 其中研究最广泛的参与诱导PCO的细胞因子是TGF- β 。本文就这些细胞因子及其参与的信号调控通路进行综述, 以期临床防治PCO提供新型分子生物学研究靶点, 探寻更有效的防治方法, 展望更广阔的研究前景。

关键词

后发性白内障, 晶状体上皮细胞, 细胞因子及其相关信号通路

Advances in the Study of Cytokines and Their Signaling Pathways Associated with Posterior Cataract

Yaru Hu^{1,2}, Shanglun Xie^{2*}, Jianfeng Wang^{1*}

¹Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

²Department of Life Sciences, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Received: Jun. 9th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 28th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 胡亚茹, 谢尚论, 王剑锋. 后发性白内障相关细胞因子及其信号通路研究进展[J]. 眼科学, 2022, 11(2): 193-200. DOI: 10.12677/hjo.2022.112027

Abstract

Posterior capsular opacification (PCO) is the most common reason of postoperative visual loss in cataract patients. After surgery of extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation, the remained LECs proliferate, migrate into posterior capsular, and the epithelial phenotype of lens epithelial cells gradually turns into mesenchymal phenotype (epithelial mesenchymal transformation, EMT). At the same time, a large amount of extracellular matrix (ECM) such as collagen and fibronectin is produced, resulting in posterior capsular opacity and fibrosis. The occurrence and development of PCO are related to the regulation of various cytokines, of which TGF- β is the most widely studied factor involved in PCO induction. In this review, we reviewed the cytokines and regulatory pathways related to PCO. In order to provide new molecular biological research targets for the clinical control of PCO, to explore more effective control methods, and to look forward to a broader research prospect.

Keywords

Posterior Cataract, Lens Epithelial Cells, Cytokines and Their Related Signaling Pathways

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

后发性白内障(posterior capsular opacification, PCO)是白内障患者术后残余少量的 LECs 发生增殖、迁移和转分化造成的后囊膜混浊,瞳孔周边出现半透明的膜,也是导致白内障患者术后视力下降最常见的原因。PCO 患者通常会出现视力下降、对比敏感度降低、屈光改变、色觉改变等症状,还可能伴有眼压升高、黄斑囊样水肿、视网膜脱离等并发症,对患者的身体健康和生活质量有很大的影响[1]。白内障术后 2~5 年内,成人的发病率为 12%~67%,儿童的发病率接近 100% [2]。近年来的研究证明,多种细胞因子及其相关信号通路参与了 PCO 的形成,本文就这些细胞因子及其发挥功能的信号通路进行综述。

2. 后发性白内障的发生过程

白内障手术过程中各种机械刺激可能会损伤组织、破坏血-房水屏障,导致血浆中的多种炎性细胞因子渗漏入房水中,激活炎症介质释放,细胞因子、生长因子与细胞表面受体结合,激活细胞内的信号级联转导,活化细胞核内基因转录,诱发细胞生物学改变,引起术后炎症反应。残留在晶状体前囊内侧和赤道部的 LECs 发生增殖、迁移、转分化、胶原沉积及晶状体纤维化等过程,同时手术导致的创伤愈合反应及对植入的人工晶状体产生的异物反应造成晶状体囊膜的纤维化状态,因此晶状体一般被认为是一种器官纤维化的模型。因此,PCO 的发生可能与炎症反应所引起的 ECM 成分和生长因子的变化有关系,但引起 LECs 增殖的确切机制目前尚不清楚。白内障摘除术后 3~4 天内 LECs 增殖速度最快,且与患者年龄有一定关系,年轻的患者 LECs 增殖速度较快,发生 PCO 的风险更高。LECs 向后囊膜的迁移是由于细胞内粘附分子-1 (intracellular adhesion molecules, ICAM-1)、多种整合配体和 CD44 等的形成和破坏累及视轴区域所致。除上述两个过程以外,在 PCO 形成的整个进程中,LECs 发生了转分化,赤道的

LECs 分化为类似于正常晶状体纤维的细胞[3], 前囊的 LECs 可转分化为肌成纤维细胞[4], 导致 PCO。

3. PCO 的发病机制和相关细胞因子及其信号通路

3.1. 上皮向间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)机制

EMT 可分为 3 型, PCO 中发生的 EMT 是白内障术后残留的 LECs 对创面的愈合反应所致, 属于 2 型 EMT, LECs 由上皮表型转化为间充质表型。白内障术后炎症反应是 PCO 发生发展的重要诱因[5] [6], LECs 的 EMT 则是 PCO 发生发展的细胞学基础。PCO 中 LECs 发生 EMT 的主要特征: 晶状体由立方形的上皮细胞向梭形的肌成纤维细胞转变, LECs 极性丧失, 细胞角蛋白、E-钙黏着蛋白、Pax6、ZO-1、Cx-43、 γ -晶状体蛋白等上皮标志物丢失; 而 α -SMA、纤连蛋白、胶原蛋白 I 等间质标记物增加; 转录因子 Snail、Slug 和 Twist 表达增加; 发生 EMT 的 LECs 与周围细胞和基质的接触减少, 细胞的迁移和运动能力增强, 伴随着细胞外基质的大量积聚, 最终导致晶状体后囊膜混浊以及纤维化形成。

在 EMT 的一般过程被揭示之后, 许多生长因子和信号分子陆续被发现参与了 PCO 的发生发展过程中 LECs 的 EMT 反应, 为 LECs 发生 EMT 的机制提供了重要解释。许多动物研究表明[7], 在年龄相关性白内障及糖尿病性白内障的 EMT 过程中 Sirt1 发挥着重要的作用。由此推测 Sirt1 有可能对 PCO 的 EMT 过程中也发挥着作用。毕雪等[8]指出 Sirt1 的生物学作用主要通过 miR-34a、miR-211、miR-204 等途径调节 LECs 的凋亡过程, 参与白内障的形成。然而, 目前关于 Sirt1 对 PCO 发生发展的体内、外相关研究较少, Sirt1 有可能成为防治 PCO 新的靶点。

3.2. 细胞外基质(ECM)形成机制

ECM 是一种高度动态的结构网络, 调控细胞的多种功能, 如增殖、迁移和转分化、炎症和血管生成等, 对维持正常的内环境稳态至关重要。ECM 的组成和结构的失调与多种病理条件的发展有关。ECM 形成是 PCO、前囊下白内障、翼状胬肉、青光眼等多种眼部疾病进展的主要原因[9] [10] [11], 也是眼部手术后伤口愈合的主要过程。有研究表明: ECM 的参与可以影响 1 年甚至更为远期 LECs 的行为[12], 导致临床上难以防治的迟发性 PCO。

眼内的 ECM 主要有两个来源: 1) 白内障手术过程中短暂的血-眼屏障的破坏, 导致血浆内成分直接进入有 LECs 残余的囊袋内; 2) 由 LECs 自身所产生[13]。PCO 患者 LECs 发生 EMT 的同时产生大量的 ECM。参与 PCO 形成的细胞外基质主要包括层粘连蛋白、纤维连接蛋白、胶原蛋白 I、骨桥蛋白、透明质酸等, 引起组织损伤愈合、细胞增殖、迁移、转分化等, 最终导致后囊膜混浊和纤维化。其中层粘连蛋白以及纤维连接蛋白具有特殊意义, 在体外实验中能够与 TGF- β 协同促进细胞 EMT 的进程[14]。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种分泌型多功能的磷酸化糖蛋白[15], 可与特异性整合素受体或 CD44 结合, 使多种激酶磷酸化激活, 参与调控细胞黏附、迁移、免疫反应和 ECM 结构的改变, 具有促进肿瘤细胞的趋化、黏附和迁移的作用。前囊下白内障患者 LECs 中 OPN 有阳性表达, 而正常晶状体中无表达, OPN 在眼部疾病中的作用越来越受到重视。MENG 等的研究提示 OPN 可通过影响 TGF- β 相关信号通路导致 LECs 的病理性纤维化[16], 参与 PCO 的发生。另外, OPN 还可通过 Snail、Twist、ZEB 等相关信号途径调控 PCO 的 EMT 过程[17], 眼内高水平的 OPN 促进了 PCO 的病变进程[18], 检测 OPN 水平有助于预测 PCO 的发生和发展。

另一种较常见的细胞外基质非细胞成分是透明质酸(hyaluronic acid, HA), 广泛存在于细胞间的一种天然保湿剂, 一方面可以作为 LECs 和成纤维细胞的支架, 另一方面还能促进 LECs 增殖、迁移和黏附, 促进晶状体囊膜混浊和纤维化。CD44 是 HA 的受体, Saika 等利用免疫组化技术确定了在白内障手术中获得的人前囊膜中 LECs 细胞表达表面抗原 CD44 和 HA [19], 可能在 PCO 的发展中起重要作用。研究表

明, CD44/HA 通路与 TGF- β 信号通路相关[20], 也可与其他生长因子和基质金属蛋白酶相互作用。有研究利用不同浓度 HA 处理犬 LECs [21], 结果显示剂量依赖性的 CD44 表达增加和 LECs 迁移增加, 这表明 CD44 和 HA 可能参与了 LECs 的迁移过程。白内障手术中使用的粘弹性材料几乎都含有 HA, 在手术过程中, LECs 和粘弹剂会有接触, 一些粘弹剂可能会留在晶状体囊内。因此, 这也可能是未来预防 PCO 需要考虑的一个因素。

综上, 在 PCO 形成过程中 ECM 不仅发挥细胞间的机械支持和连接作用, 也是细胞间信号传递的桥梁, 是参与 PCO 发生发展的重要大分子物质, 多种 ECM 成分的协同作用导致 PCO 形成。

3.3. 细胞生长因子、转化因子的调节及相关信号通路

白内障手术创伤引起的一系列的愈合反应和炎症反应导致 LECs 的增殖、迁移及转分化, 这些改变主要是通过细胞生长因子、转化因子的调节及相关信号通路的调节实现的。多种细胞因子的异常表达都可触发 EMT, 这些细胞因子之间、细胞因子与 LECs 之间以及 LECs 与 ECM 之间均存在相互作用, 通过一系列复杂反应, 刺激 LECs 向肌成纤维细胞转化, 促进 ECM 的合成与分泌, 最终导致 PCO 的形成。

3.3.1. 转化生长因子- β (Transforming Growth Factor, TGF- β)

TGF- β 超家族包含 TGF- β s、活化素、抑制素、骨形态发生蛋白等 30 多种 TGF- β 相关成员, 参与调节细胞增殖、迁移、转分化、黏附和 ECM 产生等。晶状体前囊通常被六角形的 LECs 所覆盖, 囊袋内 TGF- β 信号转导可诱导 ECM 蛋白的表达, 如层粘连蛋白、纤连蛋白、玻璃体结合蛋白、蛋白多糖、collagen I、collagen III 和腱生蛋白等。有研究显示[22], 在 PCO 形成过程中, TGF- β 的激活受 SPARC (一种酸性的分泌蛋白、富含半胱氨酸)影响, 它可以调节基质与细胞的相互作用。

TGF- β 有不同的亚型, 除了 TGF- β 2 外, 晶状体组织还可以表达 TGF- β 1 和 TGF- β 3, 其中 TGF- β 2 在晶状体组织和房水中表达最高。TGF- β 在 PCO 中起着首要作用[10], 是一种多功能的生长因子, 是 EMT 过程的中心介质, 被认为是最强的 EMT 诱导剂, 主要通过调节 Smad 蛋白信号传导, 最终诱导梭形肌成纤维细胞的形成。

TGF- β /Smad 是 TGF- β 在 EMT 过程中研究最广泛的信号通路, 其中 Smad3 是该信号通路的关键靶点, 阻断 Smad3 可以干扰该信号通路, 抑制 LECs 发生 EMT 过程中转录因子、细胞外基质的表达, 从而减轻晶状体上皮间质转化, 进而抑制 PCO 形成。Smad3 可能作为治疗 PCO 的一个药物靶点。除了 Smad 依赖的信号通路, 最近的证据表明[23] [24] [25], 多种独立于 Smad 通路之外的其他信号通路也参与了 TGF- β 信号在 LECs 中的传递, 参与 PCO 的发生、发展过程, 如: Rho/Rock、PI3K/AKT、MAPK、Wnt、Notch 及整合素信号转导通路等。TGF- β 在 LECs 信号转导中的广泛影响以及所涉及的信号通路的多样性, 使其成为防治 PCO 极具潜力的靶点。

在很多研究中, 特别是在癌细胞侵袭方面[26], 证实骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)信号通路可以对抗 TGF 所致的细胞 EMT。最新研究发现[27] [28], 过表达 BMP-7 可以通过 Wnt3/ β -catenin 信号通路对抗 TGF- β 所致的 EMT。因此推测阻断 BMP 信号通路可导致 EMT, 可以作为未来 PCO 防治的又一靶点。

3.3.2. 其他生长因子

除 TGF- β 外, 其他信号分子也参与了 PCO 的发展。Iyengar 等人对 FGF-2、EGF、IGF-I 和 PDGF-A 进行了比较研究[29], 发现诱导 LECs 增殖是多个生长因子的组合作用, 而 FGF 是一个关键的调节因子。

1) 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF): FGF 家族成员在建立和维持正常的晶状体结构和功能方面发挥着重要作用, 其中 FGF-2 在体外对正常 LECs 的增殖、迁移和纤维分化均有影响。既

往研究表明,FGF-2 通过促进 LEC 增殖和诱导 EMT 标志蛋白(α -SMA、I 型胶原和纤连蛋白等)表达在 PCO 中发挥作用。此外, FGF-2 已经被证明能够抵消 TGF- β 单独作用于 LECs 时对其增殖所产生的抑制作用[30], FGF-2 可刺激 LECs 的增殖加快。这表明了信号系统的复杂性, 并提出假设: 单独靶向 TGF- β 是否能够完全防止 PCO 的形成。

2) 肝细胞生长因子(HGF): Choi 等确定了 HGF 在 LECs 增殖过程中的体外诱导作用[31], 由 cyclin D1 蛋白引起, 并受 MAPK 和 PI3K/AKT 通路调控。HGF 的成熟形式可与肝素结合成糖胺聚糖肝素[32], 从而抑制 LECs 的增殖, 这可能是由于它与生长因子有一定的亲和力。

3) 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF): 多个研究表明, EGFR 在 PCO 形成中起着重要的作用, 阻碍 EGFR 信号通路能有效抑制 LECs 增殖。黄等人通过在体外使用靶向 EGFR 的小干扰 RNA (siRNA) 抑制了 LECs 的增殖[33], 证实 EGF 对 LECs 的影响。通过对大鼠 LECs 的研究发现 EGF 单独或与 TGF- β 协同可加快 Smad、ERK 和 EGFR 磷酸化水平的速度[34], 并改变下游靶基因的表达水平从而增强 LECs 的 EMT。

另外, EGFR 是热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90)的直接靶向蛋白, 其相关信号通路受 HSP90 的调控作用。在 PCO 发生过程中 HSP90 的表达升高, EGFR 信号通路上调, 并参与囊袋残留上皮细胞增生。研究发现[35], HSP90 特异性抑制剂 17AAG 能有效抑制 LECs 的增殖, 且有时间和浓度依赖性。17AAG 通过抑制 HSP90-EGFR 信号通路抑制大鼠和兔晶状体囊袋残留 LECs 增殖过程。因此认为 HSP90 可能是预防 PCO 的一个新的靶向分子。

4) 血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF): 综合相关文献发现, PDGF 对白细胞及成纤维细胞具有同一趋化性, 可直接刺激成纤维细胞胶原化、促进细胞分裂。一项研究发现[36], PDGF 可通过 PI3K/Akt 信号通路诱导 LECs 发生迁移; 另外一项研究表明[18] [37], 血小板衍生生长因子-A (PDGF-A)通过介导炎症反应诱导 LECs 发生增殖和转分化。WU 等的研究显示[38], PDGF-A 阳性表达率在先天性白内障患儿术后房水中显著降低, 其水平与术后 PCO 的严重程度呈正相关, 故可用于临床评价 PCO 患者的病情进程。

5) 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF): 研究表明[28], CTGF 为 TGF- β 2 的效应基因, 最近被发现可通过 Smad 信号通路参与人 LECs 中 EMT 相关的 ECM 重塑。CTGF 可诱导 R-Smads 激活, 而沉默 CTGF 则抑制了 TGF- β 2 诱导的 R-Smads 的磷酸化。

6) 氧化应激和炎症因子: 白内障手术产生的氧化应激和炎症反应对 PCO 也起着关键作用, 糖醛还原酶的增加以及谷胱甘肽水平的持续下降使前房内活性氧远高于正常, 促进 LECs 的增殖和 EMT 进程。缺氧诱导因子为缺氧、炎症、代谢适应和肿瘤进展之间的重要交汇点, 同时也参与纤维化的进展过程, 缺氧诱导的 EMT 需要功能性的 Notch 信号转导来驱动。从治疗的角度来看, 细胞缺氧反应和 Notch 信号传导都涉及一系列病理过程和治疗靶点[39], 特别是 EMT 相关疾病。EMT 过程可由炎症反应引起, 确切机制尚未完全清楚。朱晓华等研究发现转化生长因子- β [40], 核因子- κ B 和溴结构域蛋白 4 等多种细胞因子及信号通路参与了哮喘患者气道重塑 EMT 过程的分子调控, 证实了炎症因子与 EMT 之间的关系。白内障手术可早期激活 LECs 中的 EGR1 [41], 激活的 EGR1 参与调控 LECs 的炎症反应和 EMT, 敲除 EGR1 可以减轻上述炎症反应和 EMT。一项在小鼠的体内实验中发现[42], 白内障术后房水中炎症因子的上调早于活化的 TGF- β 含量的升高, 并且与 TGF- β 的信号传递正相关, 提示有可能炎症因子作为启动环节激活了 TGF- β 。Ma 等提出白细胞介素-6 可促进人 LECs 中 FN、TGF- β 、JAK2/STAT3 信号通路的表达[43], 进而促进 PCO 的发展, 抑制 JAK/STAT3 信号转导能有效地防止大鼠晶状体囊中 ECM 的合成。Zhang 等人证实了肿瘤坏死因子- α 诱导 IV 型胶原的转录和翻译[2], IV 型胶原存在于正常晶状体中, 但也可能与 EMT 相关的 ECM 沉积有关, 但其参与 PCO 的具体作用机制尚不清楚。综上, 某些炎症因子

及其相关信号通路参与了 PCO 发生过程中 LECs 的增殖、EMT 及 ECM 沉积等。

3.3.3. 组蛋白脱乙酰酶(Histone Deacetylase, HDAC)

HDAC 介导的表观遗传机制在细胞周期调控中发挥核心作用,最近被发现参与了 LECs 的 EMT 过程 [44],抑制 HDACs 可通过抑制 P13K/Akt、MAPK 和 ERK1/2 通路抑制 Smad2 磷酸化和 LECs 增殖,表明 HDAC 抑制剂在 PCO 预防中发挥一定的作用。目前对表观遗传机制背后的过程知之甚少,到目前为止,已经描述了 18 种 HDAC 亚型,可分为 4 类。在 TGF- β 诱导的 LECs EMT 中, I 类和 II 类 HDACs 的亚型被发现上调。

综上所述,多种细胞因子通过多种信号通路对 PCO 发病产生影响,一种细胞因子在 PCO 发生不同阶段中的所起到的作用也不相同。比如, TGF- β 在 PCO 发生机制中起着首要作用,关键在于其诱导 LECs 发生 EMT,同时 EGF、CTGF、HDACs、炎症因子等均可协同参与 EMT 相关的 ECM 重塑,但 BMPs 却可以对抗 TGF 所致的 EMT。TGF- β 在 LECs 增殖方面起着抑制作用,这种抑制作用可以被 FGF-2、HGF、EGF、HDACs、HSP90、PDGF-A 等抵消,加速囊袋残留上皮细胞增生。另外, PDGF 等还能诱导 LECs 发生迁移。PCO 发生过程中 LECs 的增殖、迁移、EMT 及 ECM 沉积等是多种细胞因子共同参与的结果,不同细胞因子在 PCO 进程中所起作用也不相同,其机制还有待研究和探索。

4. 总结及未来展望

综上所述, PCO 是白内障术后常见的并发症, PCO 的发展主要包括残留 LECs 的增殖、迁移、EMT 及 ECM 沉积等过程。自 EMT 过程被认识以来,多种细胞因子、多种信号转导通路及信号分子被发现参与了 PCO 的形成,其中 TGF- β 扮演着最重要的角色。对细胞因子及信号通路的研究为 PCO 的预防提供了可能的靶点。由于信号系统及其相互作用的复杂性,仅针对某一因素很难找到解决 PCO 的方法,需要结合多种致病因素在 PCO 发生发展过程中所起的作用,为后发性白内障的防治提供新的思路。我们期望在未来的研究中,针对 PCO 发生的基础生物过程研发出的新型治疗技术可以在 PCO 的预防上有更大的应用前景。

致 谢

感谢学校及导师的支持。

基金项目

安徽高校研究生科学研究项目(No.YJS20210543); 安徽高校自然科学研究项目(No.KJ2021A0718); 蚌埠医学院自然科学重点项目(No.BYKY2019021ZD)。

参考文献

- [1] 梁燕华, 罗莉霞. 后发性白内障防治的研究新进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(9): 1659-1662. <https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.13>
- [2] Zhang, X.H., Sun, H.M. and Yuan, J.Q. (2001) Extracellular Matrix Production of Lens Epithelial Cells. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 27, 1303-1309. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(00\)00833-6](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(00)00833-6)
- [3] McLean, S.M., Mathew, M.R., Kelly, J.B., Murray, S.B., Bennett, H.G., Webb, L.A., Esakowitz, L. and McLean, J.S. (2005) Detection of Integrins in Human Cataract Lens Epithelial Cells and Two Mammalian Lens Epithelial Cell Lines. British Journal of Ophthalmology, 89, 1506-1509. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.071886>
- [4] de Iongh, R.U., Wederell, E., Lovicu, F.J. and McAvoy, J.W. (2005) Transforming Growth Factor- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in the Lens: A Model for Cataract Formation. Cells, Tissues, Organs, 179, 43-55. <https://doi.org/10.1159/000084508>
- [5] Nibourg, L.M., Gelens, E., Kuijter, R., Hooymans, J.M., van Kooten, T.G. and Koopmans, S.A. (2015) Prevention of

- Posterior Capsular Opacification. *Experimental Eye Research*, **136**, 100-115.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.03.011>
- [6] 杜文文, 张凤妍. 后发性白内障与相关信号通路的研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2016, 40(3): 170-178.
 - [7] Jin, S.L., Guo, H.K. and Chen, Z.H. (2015) Preliminary Study on Expression of SIRT1 Gene in Lens Epithelial Cells of Diabetic Cataract Patient. *International Eye Science*, **15**, 968-971.
 - [8] 毕雪, 李轩. Sirt1 治疗后发性白内障的研究进展[J]. 眼科新进展, 2020, 40(7): 686-690.
 - [9] 景瑞花, 齐甜甜, 张明, 岳嘉琦, 王光妍, 裴澄, 马波. TGF- β 2 诱导晶状体上皮细胞凋亡的机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(5): 728-731.
 - [10] Wernecke, L., Keckeis, S., Reichhart, N., Strauss, O. and Salchow, D.J. (2018) Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation in Pediatric Lens Epithelial Cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **59**, 5785-5794.
<https://doi.org/10.1167/iovs.18-23789>
 - [11] Kyriakis, J.M. and Avruch, J. (2001) Mammalian Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathways Activated by Stress and Inflammation. *Physiological Reviews*, **81**, 807-869.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.807>
 - [12] VanSlyke, J.K., Boswell, B.A. and Musil, L.S. (2018) Fibronectin Regulates Growth Factor Signaling and Cell Differentiation in Primary Lens Cells. *Journal of Cell Science*, **131**, jcs217240. <https://doi.org/10.1242/jcs.217240>
 - [13] Boswell, B.A., Korol, A., West-Mays, J.A. and Musil, L.S. (2017) Dual Function of TGF- β in Lens Epithelial Cell Fate: Implications for Secondary Cataract. *Molecular Biology of the Cell*, **28**, 907-921.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e16-12-0865>
 - [14] Zukin, L.M., Pedler, M.G., Chyung, K., Seiwald, S., Lenhart, P., Shieh, B. and Petrash, J.M. (2019) Aldose Reductase Inhibition Enhances Lens Regeneration in Mice. *Chemico-Biological Interactions*, **307**, 58-62.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.04.021>
 - [15] Xia, W.Y., Xia, H. and Sang, S.G. (2018) The Value of Serum Osteopontin, Matrix Metalloproteinase and Vascular Endothelial Growth Factor in the Evaluation of the Therapeutic Effect of Elderly Patients with Liver Cancer. *Chinese Journal of Gerontology*, **38**, 3124-3127.
 - [16] Meng, F., Li, J., Yang, X., Yuan, X. and Tang, X. (2018) Role of Smad3 Signaling in the Epithelial-Mesenchymal Transition of the Lens Epithelium Following Injury. *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 851-860.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3662>
 - [17] 刘菊华, 何成诗. 骨桥蛋白调控上皮间质转化的研究进展[J]. 生理科学进展, 2020, 51(5): 353-356.
 - [18] 韩梅, 苏晓明, 杜建英. 白内障术后房水 OPN 和 PDGF-A 水平检测与后发性白内障的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 46-48. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.014>
 - [19] Acharya, P.S., Majumdar, S., Jacob, M., Hayden, J., Mrass, P., Weninger, W., Assoian, R.K. and Pure, E. (2008) Fibroblast Migration Is Mediated by CD44-Dependent TGF Beta Activation. *Journal of Cell Science*, **121**, 1393-1402.
<https://doi.org/10.1242/jcs.021683>
 - [20] Shizuya, S., Yoshiji, K., Takeshi, M., Yuka, O., Sai-ichi, T., Osamu, Y., Yoshitaka, O., Akira, O. and Akio, Y. (1998) Immunolocalization of Hyaluronan and CD44 in Quiescent and Proliferating Human Lens Epithelial Cells. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **24**, 1266-1270. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(98\)80025-4](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(98)80025-4)
 - [21] Chandler, H.L., Haeussler Jr., D.J., Gemensky-Metzler, A.J., Wilkie, D.A. and Lutz, E.A. (2012) Induction of Posterior Capsule Opacification by Hyaluronic Acid in an ex Vivo Model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **53**, 1835-1845. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8735>
 - [22] Gotoh, N., Perdue, N.R., Matsushima, H., et al. (2007) An in Vitro Model of Posterior Capsular Opacity: SPARC and TGF-Beta2 Minimize Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Lens Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **48**, 4679-4687. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0091>
http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=6f982f17fcb12a5d1d24024bad1f9f4d
 - [23] Tsapara, A., Luthert, P., Greenwood, J., et al. (2010) The RhoA Activator GEF-H1/Lfc Is a Transforming Growth Factor- β Target Gene and Effector that Regulates α -Smooth Muscle Actin Expression and Cell Migration. *Molecular Biology of the Cell*, **21**, 860-870. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-07-0567>
 - [24] Yao, K., Ye, P.P., Tan, J., et al. (2008) Involvement of PI3K/Akt Pathway in TGF-Beta2-Mediated Epithelial Mesenchymal Transition in Human Lens Epithelial Cells. *Ophthalmic Research*, **40**, 69-76.
<https://doi.org/10.1159/000113884>
 - [25] 崔艺蕾. TGF- β 2 通过自噬调控 EMT 在后发性白内障中的作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2020.
 - [26] Ning, J., Zhao, Y., Ye, Y. and Yu, J. (2019) Opposing Roles and Potential Antagonistic Mechanism between TGF- β

- and BMP Pathways: Implications for Cancer Progression. *eBioMedicine*, **41**, 702-710. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.033>
- [27] Shu, D.Y., Wojciechowski, M.C. and Lovicu, F.J. (2017) Bone Morphogenetic Protein-7 Suppresses TGF β 2-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in the Lens: Implications for Cataract Prevention. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **58**, 781-796. <https://doi.org/10.1167/iops.16-20611>
- [28] Song, Y., Lv, S., Wang, F., et al. (2020) Overexpression of BMP-7 reverses TGF- β 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition by Attenuating the Wnt3/ β -Catenin and TGF- β 1/Smad2/3 Signaling Pathways in HK-2 Cells. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 833-841. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10875>
- [29] Iyengar, L., Patkunanathan, B., McAvoy, J.W. and Lovicu, F.J. (2009) Growth Factors Involved in Aqueous Humour-Induced Lens Cell Proliferation. *Growth Factors*, **27**, 50-62. <https://doi.org/10.1080/08977190802610916>
- [30] Tanaka, T., Saika, S., Ohnishi, Y., Ooshima, A., McAvoy, J.W., Liu, C., Azhar, M., Doetschman, T. and Kao, W.W. (2004) Fibroblast Growth Factor 2: Roles of Regulation of Lens Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Response to Injury. *Molecular Vision*, **10**, 462-467.
- [31] Choi, J., Park, S.Y. and Joo, C. (2004) Hepatocyte Growth Factor Induces Proliferation of Lens Epithelial Cells through Activation of ERK1/2 and JNK/SAPK. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **45**, 2696-2704. <https://doi.org/10.1167/iops.03-1371>
- [32] Xie, L., Sun, J. and Yao, Z. (2003) Heparin Drug Delivery System for Prevention of Posterior Capsular Opacification in Rabbit Eyes. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **241**, 309-313. <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0645-5>
- [33] Huang, W.R., Fan, X.X. and Tang, X. (2011) SiRNA Targeting EGFR Effectively Prevents Posterior Capsular Opacification after Cataract Surgery. *Molecular Vision*, **17**, 2349-2355.
- [34] Guo, L., Zhang, X. and Zhang, S. (2002) [An Experimental Study of Inhibition of Tetrandrine on Posterior Capsular Opacification in Rabbits]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, **38**, 235-238.
- [35] 李梦园. HSP90 靶向治疗后发性白内障的抑制研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2018: 1-71.
- [36] Xiong, W., Xiong, W., Cheng, B., Cheng, B., Jia, S., Jia, S., Tang, L. and Tang, L. (2010) Involvement of the PI3K/Akt Signaling Pathway in Platelet-Derived Growth Factor-Induced Migration of Human Lens Epithelial Cells. *Current Eye Research*, **35**, 389-401. <https://doi.org/10.3109/02713680903584686>
- [37] 李钰洁, 侯旭, 胡丹. 新生血管性青光眼患者房水中血小板源性生长因子-C 和血管内皮生长因子水平的测定和分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(7): 619-623.
- [38] Wu, X., Liu, Z., Wang, D., Lin, D., Long, E., Lin, Z., Chen, J., Cao, Q., Zhu, Y., Chen, C., Li, X., Liu, Z., Lin, H., Chen, W. and Liu, Y. (2018) Preoperative Profile of Inflammatory Factors in Aqueous Humor Correlates with Postoperative Inflammatory Response in Patients with Congenital Cataract. *Molecular Vision*, **24**, 414-424.
- [39] 王王萍, 李铁刚. 缺氧诱导因子和 Notch 信号通路在上皮间质转化(EMT)疾病间的作用机制[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(10): 1104-1108.
- [40] 朱晓华, 李秋根. 哮喘气道重塑中上皮间质转化及其分子调控[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(5): 566-570.
- [41] 姚飞, 夏晓波, 蒋剑. EGR1 对晶状体上皮细胞炎症反应及 EMT 的早期调控作用[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020, 22(9): 676-682.
- [42] Jiang, J., Shihan, M.H., Wang, Y. and Duncan, M.K. (2018) Lens Epithelial Cells Initiate an Inflammatory Response Following Cataract Surgery. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **59**, 4986-4997. <https://doi.org/10.1167/iops.18-25067>
- [43] Ma, B., Yang, L., Jing, R., Liu, J., Quan, Y., Hui, Q., Li, J., Qin, L. and Pei, C. (2018) Effects of Interleukin-6 on Posterior Capsular Opacification. *Experimental Eye Research*, **172**, 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.03.013>
- [44] Chen, X., Xiao, W., Chen, W., Luo, L., Ye, S. and Liu, Y. (2013) The Epigenetic Modifier Trichostatin A, a Histone Deacetylase Inhibitor, Suppresses Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition of Lens Epithelial Cells. *Cell Death & Disease*, **4**, e884. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.416>