

胶原蛋白在眼科疾病方面的研究新进展

陈星星,张兴儒,李青松,项敏泓,周桂贞

基金项目:上海市医学重点专科-眼科(No. ZK2012A33)

作者单位:(200062)中国上海市,上海中医药大学附属普陀医院眼科

作者简介:陈星星,上海中医药大学在读硕士研究生,研究方向:中西医结合眼病诊治。

通讯作者:张兴儒,教授,主任医师,博士研究生导师,中华中医药学会眼科分会常务委员,上海市中医药学会眼科分会副主任委员,上海市医学会眼科分会委员,上海市中西医结合学会眼科分会常务委员,上海中医药大学附属普陀医院副院长兼眼科主任,获得上海医学科技奖4项,2015年荣获全国五一劳动奖章、全国民族团结进步模范个人和首届“上海市仁心医师奖”等称号,研究方向:白内障、眼表泪液学. zhangxingru928@hotmail.com
收稿日期:2015-06-30 修回日期:2015-09-10

Research advance of collagen protein in eye diseases

Xing-Xing Chen, Xing-Ru Zhang, Qing-Song Li, Min-Hong Xiang, Gui-Zhen Zhou

Foundation item: Shanghai Key Medical Specialties-Department of Ophthalmology (No. ZK2012A33)

Department of Ophthalmology, Putuo Affiliated Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Correspondence to: Xing - Ru Zhang. Department of Ophthalmology, Putuo Affiliated Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China. zhangxingru928@hotmail.com

Received:2015-06-30 Accepted:2015-09-10

Abstract

• Collagen protein has special biological characteristics and physical properties, including quaternary structure, low immunogenicity, biocompatibility, biodegradability and hemostatic properties and so on, which are the foundation of collagen protein being widely used and it has important relationship with the occurrence and development of some eye diseases, such as keratoconus, conjunctivochalasis, high myopia, etc. This paper reviews the recent progress of collagen protein in eye diseases.

• KEYWORDS: collagen protein; ophthalmology; new development

Citation: Chen XX, Zhang XR, Li QS, et al. Research advance of collagen protein in eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(10):1745-1748

摘要

胶原蛋白(collagen)具有特殊的生物学特性及物理特性,包括四级结构、低免疫原性、生物相容性、生物可降解性、止血性能等,这些特性是其广泛应用的基础。胶原蛋白与眼科某些疾病的发生发展有重要关系,比如圆锥角膜、结膜松弛症、高度近视等。本文综述胶原蛋白在眼科疾病方面的研究进展。

关键词:胶原蛋白;眼科;新进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.18

引用:陈星星,张兴儒,李青松,等. 胶原蛋白在眼科疾病方面的研究新进展. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1745-1748

0 引言

胶原蛋白(也称为胶原)呈纤维状,是哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质,主要存在于结缔组织中,能与各种细胞结合构成功能不同的组织,例如皮肤、软骨、肌腱和骨骼。胶原是皮肤、骨、腱、软骨、血管和牙齿的主要纤维成分,而细胞骨架的重要成分也是胶原^[1]。在眼科方面,也有许多与胶原变化有关的疾病,比如圆锥角膜、结膜松弛症、近视等。这些疾病或与胶原的种类或与其结构变化分不开,已经有一些相关的基础和临床研究证实。作为生物体内的一种纤维蛋白,胶原占人体或其他动物体内总蛋白含量的25%~33%,其种类很多,大约二十余种,分布广泛。由于其特殊的生物学特性,眼科与其相关的疾病也很复杂,现就常见的相关疾病做一综述。

1 胶原蛋白的结构和分类及特性

1.1 结构 胶原的结构复杂,单体是原胶原,每个原胶原分子由三条 α 肽链组成, α 肽链自身为 α 螺旋结构,三条 α 肽链则以平行、右手螺旋形式缠绕成“草绳状”三股螺旋结构,电镜下测得直径为15A,长约280A,呈棒状结构,分子量近3000000。各种胶原蛋白分子是由三条同样或异型复合体 α 链组成,且每种胶原蛋白的三股螺旋分子重量有很大不同^[2]。胶原蛋白一般为白色、透明、无分支的原纤维,具有四级结构^[2]。

1.2 分类 胶原种类较多,目前发现的有20余种。常见的有I型、II型、III型、IV型、V型等,是机体内蛋白质体系的一个大家族。

1.3 物理化学性质^[3] 收缩温度、盐析与盐溶、酸和碱水解、酶解等理化性质是胶原特殊用途的基础。

1.4 基本生物学性能

1.4.1 低免疫原性 低免疫原性的生物材料在医学领域中有重要的临床价值。人们曾认为胶原不具有抗原性,但研究发现胶原具有低免疫原性,不含端肽时免疫原性尤其低。胶原有三种类型的抗原分子,第一类是胶原肽链非螺旋的端肽,第二类是胶原的三股螺旋的构象,第三类是 α 链螺旋区的氨基酸顺序。其中,第二类抗原分子仅存在于

天然胶原蛋白分子中,第三类只出现在变性胶原中,而第一类则在天然与变性的胶原中都存在^[4,5]。

1.4.2 生物相容性 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是基质结构中的组成成分,起一定的结构作用;同时作为一种完整的蛋白质分子在细胞中合成后再分泌到细胞外。根据这个标准,ECM大体可分为胶原蛋白、蛋白多糖、糖蛋白3大类。胶原蛋白是ECM中最丰富的结构成分,赋予ECM抗牵拉张力^[6]。它特有的三螺旋结构及其交联形成的纤维或网络对细胞起到锚定或支持作用,使其不管是作为新组织的骨架被吸收还是被宿主同化都表现出良好的生物相容性。

1.4.3 生物可降解性 作为一种蛋白质,胶原蛋白是可以被蛋白酶水解的,但只有在胶原酶的水解作用下才可以让肽链断开。可降解性提高了其利用率。

1.4.4 止血性能^[3] 在止血过程中,血小板聚集黏附的过程与胶原蛋白有密切关系。胶原蛋白与凝血因子相互作用,激活血小板止血功能,增强血小板聚集,止血作用显著^[7]。

1.4.5 细胞相互作用性能^[3] 胶原蛋白既是ECM的主要结构成分,也是细胞生长的依附和支架物,能诱导上皮细胞等增殖、分化和移行。

2 胶原蛋白与眼科疾病

2.1 胶原蛋白与角膜病的研究 角膜是位于眼球前部中央,呈向前凸的透明组织结构,约占纤维膜的1/6,具有无血管、胶原纤维排列规则、神经末梢无髓鞘结构等特点。角膜的透明性会影响物体在视网膜上的成像,而角膜透明性主要取决于基质层中胶原纤维的排列及其多糖共轭物的有序排列^[8],它的维持依赖于有规律的ECM转换^[2]。胶原纤维是角膜基质中最丰富的结构大分子,占角膜干重的71%^[9]。纤维蛋白与基质中特异性糖蛋白相互作用产生正常透明的基质,合成胶原纤维类型的改变及翻译后水平的差错均可导致角膜疾患^[2]。

2.1.1 胶原蛋白与圆锥角膜 圆锥角膜(keratoconus, KC)是以角膜扩张、中央变薄向前突出,呈圆锥形为特征的一种眼病。它常造成高度不规则近视散光,晚期会出现急性角膜水肿,形成瘢痕,视力显著下降。多于青春期发病,发展缓慢。角膜扩张前频繁变薄^[10]。除此之外也有报道KC总层数改变以及胶原纤维分布的不均匀主要发生在KC中央^[11]。尽管该病的发病机制一直未阐明,但它与胶原蛋白的异常有密切的关系。不同结构特点的胶原蛋白分布在角膜各层,行使着不同的功能,正常角膜基质的胶原蛋白成分也存在于KC的正常部位。KC的主要病理改变为角膜基质变薄、角膜前凸,这可能与胶原蛋白数量减少、结构变化造成的异常分布排列有关。胶原蛋白数量的减少或异常排列导致角膜的机械抵抗力降低,因而角膜前凸变薄。角膜基质的稳定性可能部分取决于不同类型胶原蛋白表达的比例^[2]。COL I对于建立和维持角膜支架有重要作用,它的减少会导致角膜的稳定性降低。有学者检测到在KC基质瘢痕区可见COL II、COL III呈斑块状不规则形的强阳性表达,分析它们在瘢痕区的增多可能与它们增加调节结缔组织中胶原蛋白束的组成作用有关^[12,13]。COL IV分布在角膜的前弹力层及后弹力层,主要由上皮来源的细胞合成表达或某些间质细胞合成,构成基膜的网状支架,调节着细胞的增殖与分化,而在细胞周围的COL IV可以保持细胞形态学稳定性^[2]。对角膜的透明

性起重要作用的COL VI对于建立和维持合适的胶原蛋白原纤维间隙有重要作用,COL VI的减少会导致纤维间隙的稳定性降低。不同类型胶原蛋白在组织中的特异分布及不同胶原蛋白类型的比例可能影响胶原蛋白的聚集,而这些主要胶原蛋白成分的改变可能会使角膜基质变的不稳定^[2]。

眼科同胞们一直在探索对KC治疗,McKay等^[14]实验研究发现用槲皮素可以改变KC组COL III的表达,在低浓度槲皮素时增加COL III的表达,而高浓度时则相反。Shetty等^[15]发现在KC中胶原蛋白基因的表达下降与疾病的严重程度相关。另外,他们的研究数据还显示,在KC的进展中随着赖氨酰氧化酶(LOX)转录水平的下降胶原蛋白表达也衰减。

2.1.2 胶原蛋白与角膜交联术 角膜交联术(corneal collagen cross-linking, CXL)是21世纪初应用于临床的最新的角膜成形术,由Wollensak等^[16]报道了人角膜核黄素/紫外线系统的临床疗效和生物相容性,开辟了临床试验之路。CXL以核黄素作为光敏剂,应用370nm紫外线对角膜进行局部照射,刺激胶原蛋白交联,增加角膜硬度^[17]。应用该技术,对于进展性圆锥角膜、难治性角膜溃疡、术后角膜扩张病等角膜病有了新突破。

CXL不仅是可以增加角膜厚度的创伤小的方法,而且是可以增加角膜组织生物力学稳定性和防止角膜水肿进展的手段。另外,也有相关证明其在阻止圆锥角膜进展中的有效性^[18]。就目前角膜交联术的协议来说,角膜厚度低于400 μm 是发生并发症的最危险因素。从安全角度考虑,为了阻止紫外线进入基质深层、角膜内皮层和晶状体内,在角膜上皮细胞移植后要求角膜基质厚度不得低于400 μm ,但大多数圆锥角膜和准分子激光术后角膜基质厚度是低于400 μm ,所以Hafezi等^[19]使用一种低渗性核黄素的方法来增加角膜基质。但是,在一个薄的进展性圆锥角膜病例中使用这种方法却失败了。Gu等^[20]为了进一步评价这种方法,观察了用低渗性核黄素治疗的薄角膜患者的角膜早期变化,他们在CXL术前增加角膜基质厚度后在术后3mo却发现角膜内皮细胞密度有显著下降,可能原因是紫外线光聚焦不正确引起的,其他无不良内皮细胞反应和内皮细胞相关炎症。但在一个角膜上皮移除后的角膜厚度为371 μm 的患者使用该种方法3mo后角膜厚度增加到412 μm ,他们猜测可能的原因是胶原蛋白直径的增加。由他们的结论得出,低渗性核黄素的CXL是一种有前途的治疗方法。

临床亦有CXL治疗失败的例子,Ucakan等^[21]用CXL治疗2例Fuchs'角膜内皮营养不良的患者却效果欠佳,与其他人用后的疗效有差别,他们认为可能与患者和手术的差异性有关。

使用CXL需要考虑几个问题,有文献报道^[22]治疗持续的时间不应太长、角膜的透明度应保持不变、交联的作用范围仅限于角膜。针对这些问题,治疗参数的选择如单线态氧、核黄素、紫外线光源等都需要慎重。已有核黄素/紫外线的治疗对圆锥角膜和角膜内皮细胞毒性的报道^[23-24],故要设定核黄素/紫外线的细胞毒性阈值。CXL的并发症,包括术后感染或溃疡、角膜混浊、内皮损伤等^[22]。

2.2 胶原蛋白与高度近视 人类巩膜的主要成分是胶原蛋白,大部分是I型胶原蛋白,胶原蛋白数量及空间结构

的改变会引起巩膜生物力学的变化,且巩膜胶原蛋白的各向异性导致不同位置的巩膜材料性能及生物力学特性都不同^[25],而巩膜生物力学在近视的发生发展中又起着重要的作用。很多研究认为近视的发生是巩膜 ECM 重建的结果^[26-27],以眼轴过长、巩膜变薄、胶原蛋白紊乱为特征^[28]。ECM 在结缔组织重建和生化改变中发挥重要作用^[29],而胶原和与胶原结合的整合素受体家族是 ECM 最重要的组成部分^[30]。有学者^[31]发现胶原蛋白会随着基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性的增高而被降解。此外,巩膜较大直径的胶原蛋白和较小直径的胶原蛋白的数量比例变化也导致近视眼巩膜生物力学的改变^[32]。可见,胶原蛋白的结构变化与近视的发生关系密切。

Wollensak 等^[33]认为,由于各自的生物力学的改变,圆锥角膜和近视的角膜、巩膜可能有相同的特征,可以用相似的治疗方法即使用核黄素/紫外线照射后增加它们的硬度。Zhao 等^[34]也认为可以通过 UVA 核黄素交联增加巩膜硬度阻止近视的进展,还研究了对光的扩散过程和饱和的判断并介绍了在交联治疗中核黄素的影响、直接紫外损伤、光化学损伤及预防副作用的影响。

2.3 胶原蛋白与晶状体疾病 国外 Danysh 等^[35]发现 COL IV 和层粘连蛋白是晶状体囊的主要成分。Cammass 等^[36]实验发现,整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)在 ECM 组成、纤维迁移和细胞存活中的作用。另外,ILK 缺失后 COLIV 和层粘连蛋白表达但不连续和扩散,这表示是一个杂乱无章的基底膜。研究结果还显示,ILK 是纤维蛋白基质的沉积和纤维形成所必须的。这说明胶原蛋白的改变与 ILK 的关系密切,晶状体混浊与胶原蛋白变化有关。

2.4 胶原蛋白与玻璃体疾病 玻璃体是眼球内最大的结构,占其 80% 的容积。玻璃体主要分子成分是胶原蛋白和透明质酸,其胶原蛋白中 80% 是 COL II, COLIV 交联于胶原蛋白纤维的表面, COL V/XI 组成玻璃体胶原蛋白的核心部分。COL II 是一种可溶性前体,在细胞内合成,一端是氨基酸肽,另一端是羧基前肽^[37]。在特殊蛋白酶的作用下,前体胶原蛋白两端的肽端分裂合成为胶原蛋白多肽^[38]。由于在人体中, COL II 主要存在于玻璃体和关节内,故在 Sticker 综合征会出现眼部和关节的 II 型胶原蛋白分子的转变^[39]。通过测量 COL II C-肽和透明质酸水平在黄斑裂孔玻璃体切除术后玻璃体和玻璃体液评估玻璃体代谢,得出患有黄斑裂孔的患者在玻璃体切除术前 COL II 可持续分泌到玻璃体腔。Itakura 等^[40]首次证明玻璃体切除前后 COL II C-肽以相似的水平分泌到玻璃体腔,他们推测玻璃体 COL II C-肽水平可能反映 II 型前胶原蛋白新的合成。

2.5 胶原蛋白与结膜松弛症 结膜松弛症(conjunctivochalasis, CCH)是由于球结膜过度松弛和(或)下睑缘张力高,造成松弛的球结膜堆积在眼球与下睑缘、内、外眦部之间形成皱褶,引起眼表泪液学微环境异常,并伴有眼部干涩、异物感、泪溢等不适等症状的眼病^[41]。在 98 年 Meller 等^[42]提出 CCH 的病理过程可能是由胶原纤维的融解、弹力纤维的减少导致的假说。张兴儒等^[43]通过对 CCH 的组织病理学观察发现在 CCH 固有层中弹力纤维染色显示弹力纤维明显减少,几乎消失。李轶捷等^[44]在实验中发现 CCH 球结膜固有层胶原蛋白原纤维

稀疏、紊乱、松散,可见局部点状变性、部分断裂,并出现局灶性融解消失,在 CCH 筋膜层胶原原纤维严重缺失。张兴儒等^[45]报道 CCH 患者的结膜组织在透射电镜下亦见固有层胶原原纤维稀疏、松散,局部点状变性,成纤维细胞坏死,周边胶原原纤维断裂、扭曲,排列稀疏、松散,部分缺失。张兴儒等^[46]临床收集了 17 例 CCH 松弛结膜组织,通过 HE 染色和 verhoeff 弹力纤维染色发现松弛结膜组织固有层中弹力纤维明显减少,又通过 Masson 氏三色染色和 Mallory 氏磷钨酸苏木素染色显示部分患者出现固有层胶原蛋白变性。所以,CCH 的形成与弹力纤维变性和胶原蛋白的融解交替出现有关。Watanabe 等^[47]从 44 例结膜松弛症患者的一部分眼睛结膜中揭示了有微观淋巴和弹性纤维;Elastica van Gieson (EVG)染色显示了稀疏的胶原蛋白组合。另有三张 100 μ m 高倍镜显示的 EVG 染色标本,一张是代表性的表达冗余的结膜松弛,显示弹性纤维分散和稀疏组合的胶原蛋白;一张是一位 32 岁女性的正常结膜,显示有少量弹性纤维分散和大量胶原蛋白;一张是一位 13 岁男孩的正常结膜,显示没有弹性纤维分散、有大量排列规则的胶原蛋白。可见,胶原蛋白、弹性纤维的数量和质量的改变与年龄相关的结膜松弛症的发生有一定的关系。

3 小结

胶原蛋白以其优良的生物特性和物理特性应用于医学各方面,研究者对其进行了大量的研究,取得很大进步。眼科中与胶原蛋白相关的疾病仍需进一步研究,明确其发病机制才能更好地为临床服务。

参考文献

- 周倩,罗志刚,何小维,等. 胶原蛋白的应用研究. 现代食品科技 2008;24(3):285-289
- 邓吕红,李伟力. 角膜胶原蛋白研究进展. 国际眼科杂志 2008;8(3):557-560
- 王沥浩,王文慧,郭咏昕,等. 胶原蛋白功能概述. 黑龙江农业科学 2014;3:150-156
- 林炜,穆畅道,王坤余,等. 皮革固体废弃物资源化 II-胶原的性质及其在医药和化妆品工业中的应用. 中国皮革 2001;30(15):8-11
- Lynn AK, Yannas IV, Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;71(2):343-354
- 赵长霖,彭琦,谢汉平,等. ECM, MMP 与角膜结构和角膜损伤修复. 国际眼科杂志 2006;6(1):173-177
- 王越,闵燕. 胶原在眼部的应用. 国外医学眼科学分册 2002;26(2):121-124
- Trelstad RL, Coulombre AJ. Morphogenesis of the collagenous stroma in the chick cornea. *J Cell Biol* 1971;50(3):840-858
- Fratze P, Daxer A. Structural transformation of collagen fibrils in corneal stroma during drying. An x-ray scattering study. *Biophys J* 1993;64(4):1210-1214
- Romero - Jiménez M, Santodomingo - Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33(4):157-166
- Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):1948-1956
- Tsuchiya S, Tanaka M, Konomi H, et al. Distribution of specific collagen types and fibronectin in normal and keratoconus corneas. *Jpn J Ophthalmol* 1986;30(1):14-31
- Newsome DA, Foidart JM, Hassel JR, et al. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20(6):738-750
- McKay TB, Lyon D, Sarker-Nag A, et al. Quercetin attenuates lactate

production and extracellular matrix secretion in keratoconus. *Sci Rep* 2015;5:9003

15 Shetty R, Sathyanarayanamoorthy A, Ramachandra RA, *et al.* Attenuation of lysyl oxidase and collagen gene expression in keratoconus patient corneal epithelium corresponds to disease severity. *Mol Vis* 2015; 21:12-25

16 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29(1):35-40

17 李婧,姜黎,沈政伟.角膜交联术新进展与临床运用. *国际眼科杂志* 2010;10(9):1713-1715

18 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-627

19 Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, *et al.* Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4):621-624

20 Gu SF, Fan ZS, Wang LH, *et al.* A short-term study of corneal collagen cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in keratoconic corneas. *Int J Ophthalmol* 2015;8(1):94-97

21 Ucakhan OO, Saglik A. Outcome of two corneal collagen crosslinking methods in bullous keratopathy due to Fuchs' Endothelial Dystrophy. *Case Rep Med* 2014; 2014:463905

22 Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol* 2015;8(2):407-418

23 Wollensak G, Spoerl E, Reber F, *et al.* Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment *in vitro*. *Ophthalmic Res* 2003; 35(6):324-328

24 Wollensak G, Spoerl E, Reber F, *et al.* Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment *in vitro*. *Eye(Lond)* 2004;18(7):718-722

25 丁美华,吴建峰,毕宏生.近视眼巩膜生物力学的研究进展. *眼科新进展* 2015;35(2):187-190

26 McBrien NA, Jobling AI, Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia; extracellular and cellular factors. *Optom Vis Sci* 2009;86(1): E23-30

27 Frost MR, Norton TT. Alterations in protein expression in tree shrew sclera during development of lens-induced myopia and recovery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):322-336

28 Rada JA, Nickla DL, Troilo D. Decreased proteoglycan synthesis associated with form deprivation myopia in mature primate eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(8):2050-2058

29 Schwartz MA, DeSimone DW. Cell adhesion receptors in mechanotransduction. *Curr Opin Cell Biol* 2008;20(5):551-556

30 Tian XD, Cheng YX, Liu GB, *et al.* Expressions of type I collagen, $\alpha 2$ integrin and $\beta 1$ integrin in sclera of guinea pig with defocus myopia and inhibitory effects of bFGF on the formation of myopia. *Int J*

Ophthalmol 2013;6(1):54-58

31 Guggenheim JA, McBrien NA. Form-deprivation myopia induces activation of scleral matrix metalloproteinase-2 in tree shrew. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(7):1380-1395

32 McBrien NA, Corneal LM, Gentle A. structural and ultrasructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2179-2187

33 Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit sclera after collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet A (UVA). *Acta Ophthalmol* 2009;87(2):193-198

34 Zhao X, Wang MM, Zhang FJ. Advanced research in the safety of UVA-riboflavin cross-linking for strengthening corneal and scleral tissue. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49(2):189-192

35 Danysh BP, Duncan MK. The lens capsule. *Exp Eye Res* 2009;88(2):151-164

36 Cammas L, Wolfe J, Choi SY, *et al.* Integrin-linked kinase deletion in the developing lens Leads to capsule rupture, impaired fiber migration and non-apoptotic epithelial cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(6):3067-3081

37 Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(3):323-344

38 Peltonen L, Halila R, Ryhänen L. Enzymes converting procollagens to collagens. *J Cell Biochem* 1985; 28(1):15-21

39 Richards AJ, Morgan J, Bearcroft PW, *et al.* Vitreoretinopathy with phalangeal epiphyseal dysplasia, a type II collagenopathy resulting from a novel mutation in the C-propeptide region of the molecule. *J Med Genet* 2002;39(9):661-665

40 Itakura H, Kishi S, Kotajima N, *et al.* Vitreous collagen metabolism before and after vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(10):994-998

41 Zhang XR, Li QS, Zou HD, *et al.* Assessing the severity of conjunctivochalasis in a senile population; a community-based epidemiology study in Shanghai, China. *BMC Public Health* 2011;11:198

42 Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis; literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43(3):225-232

43 张兴儒,蔡瑞霞,王宝华,等.结膜松弛症的组织病理学观察. *中华眼科杂志* 2004;40(1):37-39

44 李轶捷,张兴儒,项敏泓,等.结膜松弛症球结膜及筋膜组织的超微结构观察. *中华实验眼科杂志* 2012;30(7):638-640

45 张兴儒,俞彰,盛霞,等.结膜松弛症1例. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2012;12(5):306-309

46 张兴儒,项敏泓,李青松,等.结膜松弛症的发病机理研究. *国际眼科杂志* 2008;8(5):1001-1005

47 Watanabe A, Yokoi N, Kinoshita S, *et al.* Clinicopathologic study of conjunctivochalasis. *Cornea* 2004;23(3):294-298