

上皮间充质转化在后囊膜下混浊中的研究进展

于童¹, 王静^{1,2}, 张劲松^{1,2}

引用:于童,王静,张劲松.上皮间充质转化在后囊膜下混浊中的研究进展.国际眼科杂志 2019;19(8):1309-1312

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81870644)

作者单位:¹(110005)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第四医院眼科 辽宁省晶状体学重点实验室;²(110001)中国辽宁省沈阳市,沈阳爱尔卓越眼科医院

作者简介:于童,在读硕士研究生,研究方向:白内障的发生机制研究。

通讯作者:张劲松,硕士,教授,博士研究生导师,主任医师,研究方向:晶状体病的基础及临床研究.cmu4h-zjs@126.com

收稿日期:2018-12-21 修回日期:2019-07-02

摘要

白内障是我国首位致盲性眼病,也是世界上多数国家致盲的主要原因,目前手术是唯一有效的治疗方法。而后囊膜下混浊即后发性白内障(PCO)是白内障术后常见的并发症,也是导致术后视力下降的主要原因。研究表明,术后残留的晶状体上皮细胞(LECs)发生上皮间充质转化(EMT)在PCO的发生发展中起到了重要的作用。本文主要概述了近些年来EMT在PCO中的研究进展。

关键词:白内障;上皮间充质转化;后发性白内障;晶状体上皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.10

Research progress of epithelial - mesenchymal transformation in posterior subcapsular opacity

Tong Yu¹, Jing Wang^{1,2}, Jin-Song Zhang^{1,2}

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81870644)

¹Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University; the Key Lenticular Laboratory of Liaoning Province, Shenyang 110005, Liaoning Province, China; ²Shenyang Aier Excellence Eye Hospital, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jin - Song Zhang. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University; the Key Lenticular Laboratory of Liaoning Province, Shenyang 110005, Liaoning Province, China; Shenyang Aier Excellence Eye Hospital, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cmu4h-zjs@126.com

Received:2018-12-21 Accepted:2019-07-02

Abstract

• Cataract is the first blinding eye disease in China and the

main cause of blindness in most countries in the world. Currently, surgery operation is the only effective treatment. Posterior capsular opacification (PCO) is a common complication after cataract surgery, and it is also the crucial induction of vision decline. Studies have shown that epithelial - mesenchymal transition (EMT) of lens epithelial cells (LECs) remaining after surgery plays an important role in the occurrence and development of PCO. This article mainly summarizes the research progress of EMT in PCO in recent years.

• KEYWORDS: cataract; epithelial - mesenchymal transition; posterior capsular opacification; lens epithelial cells

Citation: Yu T, Wang J, Zhang JS. Research progress of epithelial-mesenchymal transformation in posterior subcapsular opacity. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(8):1309-1312

0 引言

上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞通过某些特定的程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。其在胚胎发育、多种纤维化疾病以及癌症转移中均发挥了重要的作用。1982年Greenburg等^[1]通过将晶状体上皮细胞在胶原凝胶中培养发现,上皮细胞具有了间质细胞的形态,由此提出了EMT的概念。后发性白内障(posterior capsular opacification, PCO)是白内障术后影响视觉质量的主要原因之一,其发生率在儿童高达100%。与后发性白内障形成有关的因素有许多,如手术术式的选择、植入IOL的材料、晶状体上皮细胞的生物活性等。后发性白内障形成的原理主要是在白内障术后,由术中造成的手术切口引起了炎症反应导致房水中各种炎症因子释放,从而刺激囊膜下残留的晶状体上皮细胞,使其发生增殖、迁移、转化等一系列生物学行为,最终导致后囊膜的混浊。YAG激光后囊切开术虽可有效地治疗术后发性白内障,但其导致的多种并发症如眼内炎、视网膜脱离、IOL偏位等仍一定程度地影响着患者的生活视觉质量^[2]。因此,探索后发性白内障的发生机制从而预防后发性白内障的产生并减少YAG激光后囊切开术的使用成为了研究热点之一。

1 EMT所致PCO的相关信号通路

TGF- β /Smad通路是EMT的经典通路。Smad2和Smad3在PCO的发生过程中共同发挥作用。其中Smad2介导EMT的发生并增加细胞的迁移能力,而Smad3主要参与诱导细胞凋亡和细胞外基质的积聚^[3]。ERK1/2信号在TGF- β 2诱导的HLECs的EMT中被激活,且独立于TGF- β /Smad信号通路而存在,ERK1/2信号通路与经典的TGF- β /Smad和Jagged/Notch信号通路交互作用,从而在LECs中介导EMT^[4]。研究者通过mTOR抑制剂雷帕

霉素处理 LECs,发现雷帕霉素可以显著抑制 LECs 发生 EMT^[5]。通过采用特异性抑制靶点的 shRNA 获得 mTOR 低表达的 HLECs 得到了相同的实验结果:细胞增殖减慢、周期延长,与 EMT 进程相反,从而发现 mTOR 通路也是介导细胞发生 EMT 的重要通路之一^[6-7]。此外,研究表明,在 TGF- β 诱导的 EMT 中,b-catenin/CBP 依赖型信号通路参与调控 fascin、MMP-9 和 α -SMA 的表达^[8]。Wnt3a、Wnts5a、5b、7b、8a、8b 也参与诱导 HLECs 的 EMT、迁移和增殖^[9-10]。TGF- β 还可通过 PI3K/Akt 信号通路诱导 LECs 上皮间质转化^[11]。

2 EMT 所致 PCO 的相关细胞因子

TGF- β 2 可以成功诱导 LECs 发生 EMT,且 TGF- β 2 处理的 LECs 可以作为 EMT 的细胞模型^[12]。已有研究证实,细胞骨架蛋白中的 Tpm 家族在调节和稳定肌动蛋白微丝(F-actin)中起作用,在 EMT 发生的肌动蛋白细胞骨架重构过程中,Tpm1/2 表达上调。Kubo 等^[13]在对鼠的研究中发现,TGF- β 2 引起的应力纤维的形成和 α SMA 的上调可以通过 siRNA 介导的 Tpm1/2 抑制逆转,而 TGF- β 2 诱导的 Tpm1/2 的表达和应力纤维的形成可被 FGF2 逆转。此外,FGF2 可通过活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路,使 TGF- β 处理的 LECs 受到干扰,随后增强 EMT。相反,MEK 抑制剂(PD98059)减少了 FGF2 介导的 Tpm1/2 和 α SMA 下调。但在 TGF- β 和 FGF 联合作用的刺激下,LECs 迁移能力增强。TGF- β 2 和 FGF2 在 EMT 的差异调控中存在独立和组合作用。研究表明,EGF 可激活 Myc。Myc 的过表达通过增加 HDAC3 抑制 miR-26b,进而诱导 EZH2 的表达,促进 HLECs 中 EMT 的进展^[14]。此外,骨形态发生蛋白 7(BMP-7)可在大鼠晶状体上皮细胞中抑制 TGF- β 2 诱导的 EMT^[15]。

结缔组织生长因子(CTGF)在 LECs 的表达主要位于细胞浆,其作为 TGF- β 2 的下游分子,在 TGF- β 2 诱导的 HLECs 的 EMT 过程中发挥重要的作用^[16]。它通过激活 ERK 信号通路促进 HLECs 的增殖、迁移,EMT 的特异性蛋白表达和 ECM 合成来促进 PCO 的发展。阻断 CTGF 可在大鼠体内有效抑制 PCO^[17]。此外,白介素-6(IL-6)可以促进 HLECs 中 Fn、COL-1、TGF- β 2、p-JAK2 p-STAT3 的表达^[18]。

3 EMT 所致 PCO 发生的表观遗传学调控

3.1 非编码 RNA 与 EMT 所致 PCO

已有文献报道,TGF- β 2 诱导的 EMT 中,有 775 个 lncRNA 和 935 个 mRNA 存在表达差异。其中有 325 个 lncRNA 上调,450 个 lncRNA 下调。329 个 mRNA 上调,606 个 mRNA 下调^[19]。在 TGF- β 2 作用下,miR-26b 的表达减少。且 miR-26b 可以通过直接沉默 Smad4 和 COX-2 来抑制 LECs 的增殖、迁移和 EMT,从而抑制 PCO 的发生^[20]。miR-181a 则通过直接沉默 c-Met、Slug 和 COX-2 的方式抑制 EMT^[21]。而 miR-486-5p 和 miR-204-5p 分别通过下调 Smad2 和 Smad4 的表达对 EMT 起抑制作用^[22-23]。lncRNA 对 EMT 诱导的 PCO 的影响还有待研究。在对兔进行的研究中表明,核因子 Kappa B(NF- κ B)小干扰(si)RNA 可以有效抑制细胞培养和囊袋模型的 LECs 的迁移和增殖。在家兔进行白内障手术后,通过该治疗手段也有效地减少了 PCO 的形成,且对眼部其他组织无毒性^[24]。整合素连接激酶

(ILK)也可以与 NF- κ B 相互作用介导 HELCs 的 EMT^[25]。以 snailsiRNA 为靶点也可抑制 TGF- β 2 诱发的 EMT^[26]。

3.2 组蛋白去乙酰化与 EMT 所致 PCO

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一个大的酶家族,其主要功能是去除组蛋白 N 端赖氨酸残基的乙酰基,促使染色质变得致密,抑制基因转录,与细胞周期调控和增殖分化密切相关。研究发现第 I 类和 II 类 HDAC 在 TGF- β 2 诱导的 EMT 中上调。HDAC 抑制剂曲古抑菌素 A(TSA)可通过细胞周期阻滞、PI3K/Akt、p38MAPK、ERK1/2 通路失活以及对 TGF- β /Smad2 和 Jagged/Notch 信号通路的封锁抑制细胞增殖^[27]。HDAC 抑制剂在猪的 LECs 中增强了组蛋白 3 和 4 的乙酰化作用。TSA 和 SAHA 可阻止晶状体外植体 EMT 的发生^[28]。TSA 通过表观遗传学调控降低组蛋白 H4 乙酰化水平来帮助抑制 EMT^[29]。因此,表观遗传修饰因子是白内障术后 PCO 治疗和预防的潜在靶点。

3.3 其他

3.3.1 缺氧诱导因子-1

缺氧诱导因子-1(HIF-1)是一种具有转录活性的核蛋白,由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚单位组成。其中 HIF-1 α 是 TGF- β 2 诱导的 LECs 发生 EMT 过程的重要因子之一。在 TGF- β 2 处理人晶状体上皮细胞后 HIF-1 α 和血管内皮生长因子 A(VEGF-A)水平升高,当用 HIF-1 α 转化抑制剂 KC7F2 处理细胞时则显著抑制了 TGF- β 2 诱导的 EMT,该过程伴随 ERK 磷酸化的减少和 Snail 和 Slug 水平下调^[30]。Notch1/Snail1/E-钙黏蛋白通路在细胞缺氧的情况下也通过 HIF-1 α 促进细胞 EMT 的发生^[31]。研究发现维生素 C 可通过增加野生型 HIF-1 α 的脯氨酸羟化,降低 HIF-1 α 的活性,从而抑制 HLECs 的迁移、增殖和 EMT 转录因子 TWIST 的表达^[32]。

3.3.2 晚期糖基化终末产物

晚期糖基化终末产物(AGE)是蛋白质、脂质或核酸等大分子在没有酶参与的情况下,自发地与葡萄糖或其他还原单糖反应所生成稳定的共价加成物。AGE 促进 TGF- β 2 诱导的 EMT,且基膜(BM)中的 AGE 可能与年龄及糖尿病相关的纤维化关系密切。AGE 与其受体的相互作用在 TGF- β 2 介导的 EMT 中发挥着重要作用,阻止 AGE 受体(RAGE)可抑制 EMT 发生^[33-34]。因此,AGE 可作为预防 PCO 和其他年龄相关性纤维化的潜在方案。

3.3.3 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是前囊下白内障(ASC)形成的上游信号。明胶酶和特异性的 MMP-9 在 TGF- β 诱导的 ASC 形成中起重要作用^[35]。MMP 抑制剂 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 和 II 均可有效抑制体外培养的 LECs 的移行,而且对细胞无明显的毒性作用,细胞仍可保持生长活性。其中 MMP-2/9 抑制剂 II 的抑制作用最强^[36]。蛋白酶体抑制剂 MG132 能强有效地抑制 HLECs 增殖、移行和分化,且蛋白酶体抑制不通过 TGF- β 2、FGF2 和 HGF,而在一定程度上由 p21 和 p27 蛋白介导^[37-38]。此外,研究表明蛋白酶体抑制通过下调 MMP-2 和 MMP-9 的活性减少了 LECs 的迁移,同时也降低了其他可能导致 PCO 的影响因素^[39]。

3.3.4 其他

已有文献报道,醛糖还原酶、玻璃体结合蛋白和纤连蛋白参与促进 PCO 的发生发展^[40-42]。Dickkopf-1(Dkk1)通过抑制 Wnt/b-catenin 信号通路抑制 wnt3a 诱导的 EMT 和 LECs 的迁移^[43]。TN64 通过 Wnt 和 FAK 信号通路抑制 EMT^[44]。此外,基质细胞相互作用的调节因子 SPARC^[45]、环氧合酶-2(COX-2)^[46]、 α V 整合素^[47]也

与 LECs 的 EMT 有关。高浓度的葡萄糖可以诱导 HLECs 上调 KLF6 基因的表达,并伴随下游一系列与 EMT 密切相关基因 TGFBI、TGFBR1、COL1A1、HSP47 转录表达的上调^[48]。某些物理因素如电场暴露也可能是白内障术后 LECs 发生 EMT 的重要影响因素。其部分可能通过激活整合素 $\beta 1$ -FAK 信号通路而发挥作用^[49]。通过 crispr-cas9 系统对小鼠进行 Tpm2 杂合敲除的研究中发现,PCO 过程中 Tpm2 表达升高^[50]。且在鼠和人的 LECs 中, Tpm1a 和 Tpm2b 蛋白促进了 EMT^[51]。此外,抑制 Bit1 的表达可抑制 LECs 的增殖、迁移和 EMT 的发生^[52]。而 Smac 基因可抑制 HLECs 的增生并促进细胞的凋亡^[53]。沉默 EDIL3 可通过 Smad 和非 Smad 通路抑制 LECs 的增殖、迁移和 EMT,因此 EDIL3 也是潜在的预防 PCO 的靶点^[54]。

4 EMT 所致 PCO 的预防

在疏水性丙烯酸酯 (Acrysof SA60AT) IOL、硅凝胶 (Crystalens) IOL、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) IOL 这三种常用材料的 IOL 中,疏水性丙烯酸酯的囊膜生物相容性最佳^[55]。通过体外实验将细胞黏附分子 (RGD 肽) 接种到传统的亲水丙烯酸材料上发现这种表面功能化的 IOL 提高了 LECs 的附着力,且在形态学及表达 EMT 生物标志物方面与疏水 IOL 材料相类似^[56]。Amoozgar 等^[57]以磺胺嘧啶为原料,通过 ATR-FTIR、XPS、TOF-SIMS 等方法对 PDMS 晶状体进行表面改性,发现磺胺嘧啶修饰的表面产生的 EMT 特异性标志物的水平降低。首次证明了抗生素具有 MMP 抑制作用。这两种方法均为预防术后 PCO 提供了新的思路。氯化锂 (LiCl) 是 LECs 表型的有效稳定剂,可有效阻止 α -SMA 的积聚并维持细胞极性^[58]。穿心莲内酯可通过调节 EMT 标志物和抑制 LECs 的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路来维持 LECs 的特性^[59]。此外,灯盏花素^[60]和 Src-家族酪氨酸激酶 (SFK) 抑制剂 PP1^[61]也能够抑制 PCO。

5 小结

目前,EMT 在 PCO 中的研究大多数集中于细胞及动物实验,且机制错综复杂,有待进一步的探究。明确 EMT 发生发展过程的具体分子机制,对靶向治疗和预防 PCO 至关重要,也从新的角度为预防 PCO 提供了思路。

参考文献

- Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol* 1982; 95(1): 333-339
- Ernest PH. Posterior capsule opacification and neodymium: YAG capsulotomy rates with AcrySof acrylic and PhacoFlex II silicone intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29(8): 1546-1550
- Li H, Yuan XY, Li J, et al. Implication of Smad2 and Smad3 in Transforming Growth Factor- β -induced Posterior Capsular Opacification of Human Lens Epithelial Cells. *Curr Eye Res* 2014; 40(4): 386-397
- Chen X, Ye S, Xiao W, et al. ERK1/2 pathway mediates epithelial-mesenchymal transition by cross-interacting with TGFbeta/Smad and Jagged/Notch signaling pathways in lens epithelial cells. *Int J Mol Med* 2014; 33(6): 1664-1670
- 葛茸茸, 沈炜. 雷帕霉素靶蛋白信号通路介导转化生长因子- $\beta 2$ 诱导的后发性白内障的分子机制研究. *海军医学杂志* 2016; 6: 497-501
- Zhang C, Liu J, Jin N, et al. SiRNA targeting mTOR effectively prevents the proliferation and migration of human lens epithelial cells. *PLoS One* 2016; 11(12): e167349

- 王逸涵. 慢病毒载体介导 mTOR 沉默对体外人晶状体上皮细胞作用的研究. 第二军医大学 2014
- Taiyab A, Korol A, Deschamps PA, et al. Beta - Catenin/CBP - Dependent signaling regulates TGF - beta - Induced epithelial to mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5736-5747
- Bao XL, Song H, Chen Z, et al. Wnt3a promotes epithelial - mesenchymal transition, migration, and proliferation of lens epithelial cells. *Mol Vis* 2012; 18: 1983-1990
- Chong CC, Stump RJ, Lovicu FJ, et al. TGFbeta promotes Wnt expression during cataract development. *Exp Eye Res* 2009; 88(2): 307-313
- Guo R, Meng Q, Guo H, et al. TGF - beta2 induces epithelial - mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells through activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016; 13(2): 1105-1110
- 朱艳, 朱玉广, 钟莹莹, 等. 转化生长因子 $\beta 2$ 对人晶状体上皮细胞 E-钙黏素和 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响. *中国组织工程研究* 2012; 46: 8636-8640
- Kubo E, Shibata S, Shibata T, et al. FGF2 antagonizes aberrant TGFbeta regulation of tropomyosin: Role for posterior capsule opacity. *J Cell Mol Med* 2017; 21(5): 916-928
- Dong N, Xu B, Xu J. EGF - Mediated overexpression of myc attenuates miR - 26b by recruiting HDAC3 to induce Epithelial - Mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7148023
- Shu DY, Wojciechowski MC, Lovicu FJ. Bone morphogenetic protein-7 suppresses TGFbeta2 - Induced Epithelial - Mesenchymal transition in the lens: Implications for cataract prevention. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(2): 781-796
- 张丽. CTGF 基因干扰对转化生长因子 $\beta 2$ 诱导的人晶状体上皮细胞间质转分化的调控研究. *浙江大学医学院* 2009
- Ma B, Jing R, Liu J, et al. CTGF Contributes to the Development of Posterior Capsule Opacification: An *in vitro* and *in vivo* study. *Int J Biol Sci* 2018; 14(4): 437-448
- Ma B, Yang L, Jing R, et al. Effects of Interleukin-6 on posterior capsular opacification. *Exp Eye Res* 2018; 172: 94-103
- Zhang B, Chen Y, Qiu M, et al. Long noncoding RNA expression profile in HLE B - 3 cells during TGF - beta2 - induced epithelial - mesenchymal transition. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 69
- Dong N, Xu B, Benya SR, et al. MiRNA - 26b inhibits the proliferation, migration, and epithelial - mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 396(1-2): 229-238
- Dong N, Tang X, Xu B. MiRNA - 181a inhibits the proliferation, migration, and epithelial - mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(2): 993-1001
- Liu B, Sun J, Lei X, et al. MicroRNA - 486 - 5p suppresses TGF - beta2 - induced proliferation, invasion and epithelial - mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Smad2. *J Biosci* 2017; 42(4): 575-584
- Wang Y, Li W, Zang X, et al. MicroRNA - 204 - 5p regulates epithelial - to - mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(1): 323-332
- Park HY, Kim IT, Lee KM, et al. Effects of nuclear factor - kappaB small interfering RNA on posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(9): 4707-4715
- Zhang Y, Huang W. Transforming growth factor beta1 (TGF - beta1) - Stimulated Integrin - Linked kinase (ILK) regulates migration and Epithelial - Mesenchymal transition (EMT) of human lens epithelial cells via nuclear factor kappaB (NF - kappaB). *Med Sci Monit* 2018; 24: 7424-7430

26 Li P, Jing J, Hu J, et al. RNA interference targeting snail inhibits the transforming growth factor beta 2 - Induced Epithelial - Mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 869101

27 Chen X, Xiao W, Chen W, et al. The epigenetic modifier trichostatin a, a histone deacetylase inhibitor, suppresses proliferation and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Cell Death Dis* 2013; 4: e884

28 Xie L, Santhoshkumar P, Reneker LW, et al. Histone deacetylase inhibitors trichostatin a and vorinostat inhibit TGFbeta2 - induced lens epithelial - to - mesenchymal cell transition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(8): 4731-4740

29 Ganatra DA, Rajkumar S, Patel AR, et al. Association of histone acetylation at the ACTA2 promoter region with epithelial mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Eye (Lond)* 2015; 29(6): 828-838

30 Nahomi RB, Nagaraj RH. The role of HIF-1alpha in the TGF-beta2-mediated epithelial-to-mesenchymal transition of human lens epithelial cells. *J Cell Biochem* 2018; 119(8): 6814-6827

31 Liu L, Xiao W. Notch1 signaling induces epithelial - mesenchymal transition in lens epithelium cells during hypoxia. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 135

32 Zhao L, Quan Y, Wang J, et al. Vitamin C inhibit the proliferation, migration and epithelial - mesenchymal - transition of lens epithelial cells by destabilizing HIF - 1alpha. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 15155-15163

33 Raghavan CT, Smuda M, Smith AJ, et al. AGEs in human lens capsule promote the TGFbeta2-mediated EMT of lens epithelial cells: Implications for age - associated fibrosis. *Aging Cell* 2016; 15(3): 465-476

34 Raghavan CT, Nagaraj RH. AGE - RAGE interaction in the TGFbeta2-mediated epithelial to mesenchymal transition of human lens epithelial cells. *Glycoconj J* 2016; 33(4): 631-643

35 Nathu Z, Dwivedi DJ, Reddan JR, et al. Temporal changes in MMP mRNA expression in the lens epithelium during anterior subcapsular cataract formation. *Exp Eye Res* 2009; 88(2): 323-330

36 刘冬梅, 李俊红. MMPs 抑制剂 GM6001、MMP-2/9 抑制剂 I 及 II 对人晶状体上皮细胞移行的抑制作用. *中华实验眼科杂志* 2015; 33(9): 811-815

37 Awasthi N, Wagner BJ. Suppression of human lens epithelial cell proliferation by proteasome inhibition, a potential defense against posterior capsular opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(10): 4482-4489

38 雷在枝. Mg132 抑制人晶状体上皮细胞增殖、移行和分化的实验研究. *山西医科大学* 2010

39 Awasthi N, Wang-Su ST, Wagner BJ. Downregulation of MMP-2 and -9 by proteasome inhibition: A possible mechanism to decrease LEC migration and prevent posterior capsular opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5): 1998-2003

40 Chang KC, Petrash JM. Aldose reductase mediates transforming growth factor beta2 (TGF-beta2)-Induced migration and Epithelial-To-Mesenchymal transition of Lens - Derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(8): 4198-4210

41 Chang KC, Shieh B, Petrash JM. Influence of aldose reductase on epithelial-to-mesenchymal transition signaling in lens epithelial cells. *Chem Biol Interact* 2017; 276: 149-154

42 Taliana L, Evans MD, Ang S, et al. Vitronectin is present in epithelial cells of the intact lens and promotes epithelial mesenchymal transition in lens epithelial explants. *Mol Vis* 2006; 12: 1233-1242

43 Liu T, Zhang L, Wang Y, et al. Dickkopf-1 inhibits Wnt3a-induced

migration and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells. *Exp Eye Res* 2017; 161: 43-51

44 Tiwari A, Ram J, Luthra-Guptasarma M. Targeting the fibronectin type III repeats in tenascin-C inhibits epithelial-mesenchymal transition in the context of posterior capsular opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 56(1): 272-283

45 Gotoh N, Perdue NR, Matsushima H, et al. An *in vitro* model of posterior capsular opacity: SPARC and TGF-beta2 minimize epithelial-to-mesenchymal transition in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4679-4687

46 Chandler HL, Barden CA, Lu P, et al. Prevention of posterior capsular opacification through cyclooxygenase - 2 inhibition. *Mol Vis* 2007; 13: 677-691

47 Mamuya FA, Wang Y, Roop VH, et al. The roles of alphaV integrins in lens EMT and posterior capsular opacification. *J Cell Mol Med* 2014; 18(4): 656-670

48 王洪涛, 鲍永珍. 高糖刺激对人晶状体上皮细胞中 KLF6 基因表达的影响. *中华实验眼科杂志* 2012; 30(2): 136-140

49 Liu J, Yan XL, Zheng XL, et al. Electric field exposure promotes epithelialmesenchymal transition in human lens epithelial cells via integrin beta1FAK signaling. *Mol Med Rep* 2017; 16(4): 4008-4014

50 Shibata T, Shibata S, Ishigaki Y, et al. Tropomyosin 2 heterozygous knockout in mice using CRISPR-Cas9 system displays the inhibition of injury-induced epithelial - mesenchymal transition, and lens opacity. *Mech Ageing Dev* 2018; 171: 24-30

51 Kubo E, Hasanova N, Fatma N, et al. Elevated tropomyosin expression is associated with epithelial - mesenchymal transition of lens epithelial cells. *J Cell Mol Med* 2013; 17(1): 212-221

52 Wu X, Ruan J, Ma B, et al. Bit1 - a potential positive regulator of epithelial - mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(7): 1311-1318

53 孔德倩. 下调 smac 通过内质网应激对人晶状体上皮细胞凋亡的影响研究. *郑州大学* 2017

54 Zhang R, Wei YH, Zhao CY, et al. EDIL3 depletion suppress epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells via transforming growth factor beta pathway. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(1): 18-24

55 Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG, et al. Biocompatibility of poly (methyl methacrylate), silicone, and AcrySof intraocular lenses: Randomized comparison of the cellular reaction on the anterior lens surface. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24(3): 361-366

56 Huang YS, Bertrand V, Bozukova D, et al. RGD surface functionalization of the hydrophilic acrylic intraocular lens material to control posterior capsular opacification. *PLoS One* 2014; 9(12): e114973

57 Amoozgar B, Morarescu D, Sheardown H. Sulfadiazine modified PDMS as a model material with the potential for the mitigation of posterior capsule opacification (PCO). *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 111: 15-23

58 Stump RJ, Lovicu FJ, Ang SL, et al. Lithium stabilizes the polarized lens epithelial phenotype and inhibits proliferation, migration, and epithelial mesenchymal transition. *J Pathol* 2006; 210(2): 249-257

59 Kayastha F, Johar K, Gajjar D, et al. Andrographolide suppresses epithelial mesenchymal transition by inhibition of MAPK signalling pathway in lens epithelial cells. *J Biosci* 2015; 40(2): 313-324

60 崔琨明, 张凤妍, 祈颖, 等. 灯盏花素对转化生长因子-beta2 诱导的人晶状体上皮细胞上皮-间质转化的影响. *中华实验眼科杂志* 2013; 31(10): 930-934

61 Walker JL, Wolff IM, Zhang L, et al. Activation of SRC kinases signals induction of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5): 2214-2223