

汉族与哈萨克族 PACG 患者房水及小梁网中 TGF-β2 的表达与滤过泡形成的研究

王媛媛^{1,2}, 张奕霞², 罗远湘², 赵新荣², 高云仙³, 杨 炜²

引用:王媛媛,张奕霞,罗远湘,等. 汉族与哈萨克族 PACG 患者房水及小梁网中 TGF-β2 的表达与滤过泡形成的研究. 国际眼科杂志 2020;20(7):1143-1147

作者单位:¹(832000)中国新疆维吾尔自治区石河子市,石河子大学医学院;²(832000)中国新疆维吾尔自治区石河子市,石河子大学医学院第一附属医院眼科;³(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区中医医院眼科

作者简介:王媛媛,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼。

通讯作者:杨炜,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病、白内障. yangwei1959@126.com

收稿日期:2019-11-10 修回日期:2020-06-05

摘要

目的:评估汉族和哈萨克族原发性闭角型青光眼(PACG)患者房水及小梁组织中转化生长因子 β2(TGF-β2)表达水平及小梁切除术后滤过泡形成情况。

方法:前瞻性研究。选取 2018-07/2019-04 在石河子大学医学院第一附属医院眼科就诊的 PACG 患者 46 例 49 眼,其中汉族 25 例 26 眼,哈萨克族 21 例 23 眼,均于小梁切除术中采集房水和小梁组织,采用 ELISA 法检测房水总 TGF-β2(tTGF-β2)和活化 TGF-β2(aTGF-β2)含量,并通过免疫组化和免疫荧光法检测小梁组织中 TGF-β2 的表达。

结果:免疫组化和免疫荧光染色结果显示,汉族患者小梁组织中 TGF-β2 表达明显高于哈萨克族患者。ELISA 定量分析显示,汉族和哈萨克族患者房水中 aTGF-β2 含量(172.015±79.367、83.436±41.743pg/mL)有明显差异($t=4.794, P<0.001$),且年龄≥70 岁的两民族患者房水中 tTGF-β2 含量(480.124±152.997、338.858±72.497pg/mL)有差异($t=2.421, P=0.026$)。术后两民族患者眼压均较术前明显降低,但术后 6mo 汉族和哈萨克族患者功能性滤过泡(I、II 型滤过泡)形成情况有明显差异(50% vs 78%; $\chi^2=4.841, P=0.028$)。

结论:汉族与哈萨克族 PACG 患者房水及小梁组织中 TGF-β2 的表达具有差异性,哈萨克族患者房水和小梁组织中 TGF-β2 呈明显低表达,可能减少术后滤过泡瘢痕化,促进功能性滤过泡形成。

关键词:原发性闭角型青光眼;哈萨克族;房水;小梁组织;转化生长因子-β2;滤过泡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.06

Expression and filtering of TGF-β2 in aqueous humor and trabecular meshwork of Han and Kazakh patients with PACG

Yuan-Yuan Wang^{1,2}, Yi-Xia Zhang², Yuan-Xiang Luo², Xin-Rong Zhao², Yun-Xian Gao³, Wei Yang²

¹Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei Yang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. yangwei1959@126.com

Received:2019-11-10 Accepted:2020-06-05

Abstract

• **AIM:** To evaluate the expression level of transforming growth factor β2 (TGF-β2) in the aqueous humor and trabecular tissue of patients with primary angle-closure glaucoma (PACG) of Han and Kazakh ethnic groups and the formation of filter bleb after trabeculectomy.

• **METHODS:** Prospective research. Between July 2018 to April 2019, 46 PACG patients (49 eyes) underwent trabeculectomy in our hospital, including 25 Han nationality (26 eyes) and 21 Kazakh nationality (23 eyes). Aqueous humor and trabecular tissue were obtained through trabeculectomy. ELISA method was used to detect the content of total aqueous TGF-β2 (tTGF-β2) and activated TGF-β2 (aTGF-β2). And the expression of TGF-β2 in trabecular tissue was detected by immunohistochemistry and immunofluorescence.

• **RESULTS:** Immunohistochemical staining and immunofluorescence staining showed that the expression of TGF-β2 in the trabecular meshwork of Han patients was significantly higher than that of Kazakh patients. ELISA quantitative analysis showed that the aTGF-β2 content of Han and Kazakh patients were 172.015±79.367 pg/mL and 83.436±41.743pg/mL, respectively, the difference was statistically significant ($t=4.794, P<0.001$). In patients ≥70 years old, the content of tTGF-β2 in the aqueous humor of patients of the two nationalities was

480.124±152.997 and 338.858±72.497pg/mL, respectively, the difference was statistically significant ($t = 2.421, P = 0.026$). In the comparison between preoperative and postoperative, there were time differences and interaction effects in intraocular pressure between Han and Kazak patients. At 6mo postoperatively, the formation of type I and II filter blebs in Han and Kazak patients was different, and the difference was statistically significant (50% vs 78%; $\chi^2 = 4.841, P = 0.028$).

• **CONCLUSION:** The expression of TGF- β 2 in the aqueous humor and trabecular meshwork of patients with PACG in the two ethnic groups is different. The expression of TGF- β 2 in the aqueous humor and trabecular meshwork of Kazakh patients is significantly lower, which reduces the promotion of postoperative filtering scar Functional filtration filtration bleb.

• **KEYWORDS:** primary angle - closure glaucoma; Kazakhs; aqueous humor; trabecular meshwork; transforming growth factor- β 2; filtration bleb

Citation: Wang YY, Zhang YX, Luo YX, et al. Expression and filtering of TGF- β 2 in aqueous humor and trabecular meshwork of Han and Kazakh patients with PACG. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1143-1147

0 引言

青光眼是全球不可逆失明的首位原因^[1]。2020年全球青光眼患者约7600万,预计到2040年将增至1.118亿^[2]。原发性闭角型青光眼(primary angle - closure glaucoma, PACG)是我国致盲眼病之一,哈萨克族是新疆第二大少数民族,2006年李宏科等^[3]对哈萨克族门诊首诊病例进行调查发现,哈萨克族青光眼发病以闭角型青光眼为主,占比约72%,急性闭角型青光眼患者及时就诊率较低,慢性青光眼患者在发病早期缺乏足够重视,单眼青光眼失明病例占29%,双眼青光眼失明病例占51%,明显高于国内其他地区青光眼失明率。加之新疆哈萨克族大多居住在边远牧区,患者对青光眼认识不足,直至病情严重影响日常生活才到医院就诊检查,往往需要实行手术治疗^[4]。

小梁切除术是目前治疗PACG的经典手术方式^[5-6],其目的是制作一个巩膜瓣,通过切除巩膜小梁组织,使房水从前房流入球结膜下,房水的水流受机械应力的影响积蓄在术区结膜下,构成有功能滤过泡。此过程涉及复杂的动态级联反应,手术破坏血-房水屏障,损伤球结膜、巩膜等周边组织,触发炎症反应,从而释放出转化生长因子 β 2(TGF- β 2)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素生长因子(IGF)-1等因子,促使成纤维细胞(Tenon's capsule fibroblasts, Tfb)迁移至损伤处分化为肌纤维细胞,最终导致滤过泡瘢痕形成^[7-8]。当滤过通道受阻,可使有功能滤过泡损伤,导致其塌陷、扁平进而使眼压控制不佳^[9]。青光眼小梁切除术后2a内复发率为15%~30%^[10]。研究发现,TGF- β 2在滤过泡纤维瘢痕化形成过程中起重要作用,被公认为是滤过泡、伤口愈合和细胞外基质(ECM)合成的关键中介^[11-12]。目前有关哈萨克族PACG患者术后临床随访研究甚少。本研究通过检测汉族与哈萨克族PACG患者房水与小梁网中TGF- β 2水平差异,探讨其对

PACG术后滤过泡瘢痕形成及滤过泡形态的影响,旨在为汉族与哈萨克族PACG患者小梁切除术后临床随访结果提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 **对象** 前瞻性研究。选取2018-07/2019-04在石河子大学医学院第一附属医院眼科就诊的PACG患者46例49眼,年龄40~85岁,汉族患者25例26眼,其中男11例,女14例,平均年龄65.650±9.529岁;哈萨克族患者21例23眼,其中男5例,女16例,平均年龄59.910±10.996岁。纳入标准:(1)符合PACG的诊断标准,Goldmann眼压计压平记录的眼内压>21mmHg,房角镜下检查房角粘连 $\geq 1/2$,存在视野缺损、视盘改变(筛板变薄,视杯加深);(2)拟首次行小梁切除术的汉族或哈萨克族患者。排除标准:(1)继发性青光眼,如晶状体源性青光眼、新生血管性青光眼、虹膜睫状体炎继发青光眼等;(2)原发性开角型青光眼、先天性或发育性青光眼;(3)合并视网膜或视神经疾病;(4)既往有内眼手术史者。汉族和哈萨克族患者性别构成比、年龄差异均无统计学意义($\chi^2 = 2.051, P = 0.152; t = 1.958, P = 0.056$)。本研究通过石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会同意,所有患者及其家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 **样本采集** 所有患者均由同一位具有丰富临床经验的术者行巩膜下小梁切除术。结膜下注射利多卡因局部麻醉,悬吊上直肌,打开穹窿部结膜,制作结膜瓣,充分暴露手术区域的角巩膜部分,以此为基底做3mm×4mm梯形巩膜瓣至角膜缘,沿结膜切口向后及向两侧尽量分离球周间隙,颞侧角膜缘11:00位进针做前房穿刺,抽取房水0.1mL,后进行小梁切除1mm×2mm,做周边虹膜切除,缝合巩膜,适当调节切口松紧度,由侧穿口注入前房灌注液,仔细观察巩膜瓣水密性、前房的稳定性,随后将结膜瓣对合,并用8-0可吸收缝线将两端结膜缝合固定在角膜缘处。抗生素冲洗结膜囊,涂抗生素及阿托品眼膏,包扎术眼。术中均不使用5-氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素(MMC)干预。术中抽取房水0.1mL,4000g离心20min,取上清液置于Eppendorf管中,-80℃冻存备用;术中采集小梁组织,立即常温下4%多聚甲醛液中固定24h备用。

1.2.2 **免疫组化法检测小梁组织中TGF- β 2表达** 术中取下小梁组织后立即放入4%多聚甲醛液中固定24h,常规石蜡包埋切片、烤片、抗原修复。免疫组织化学检测采用常规方法,分步滴加TGF- β 2一抗(武汉三鹰生物技术有限公司,货号19999-1-AP),工作浓度1:100,4℃湿盒中孵育过夜(15h)。PBS漂洗3min×3次,滴加HRP标记的山羊抗兔/小鼠二抗(武汉博士德生物工程有限公司,货号BA1034),37℃孵育20min。室温显色,镜下控制反应时间(胞浆呈棕黄色为阳性),蒸馏水充分冲洗,苏木素复染1min,梯度脱水,中性树脂封片。光学显微镜观察结果,阳性效应产物为棕黄色颗粒,位于细胞浆中。

1.2.3 **免疫荧光法观察小梁组织中TGF- β 2表达** 术中取下小梁组织后立即放入4%多聚甲醛液中固定24h,常规石蜡包埋、切片。切片脱蜡,抗原修复,血清封闭,加TGF- β 2一抗(武汉三鹰生物技术有限公司,货号19999-1-AP),工作浓度1:100,于4℃湿盒中孵育过夜。滴加CY3羊抗兔IgG二抗(武汉博士德生物工程有限公司,

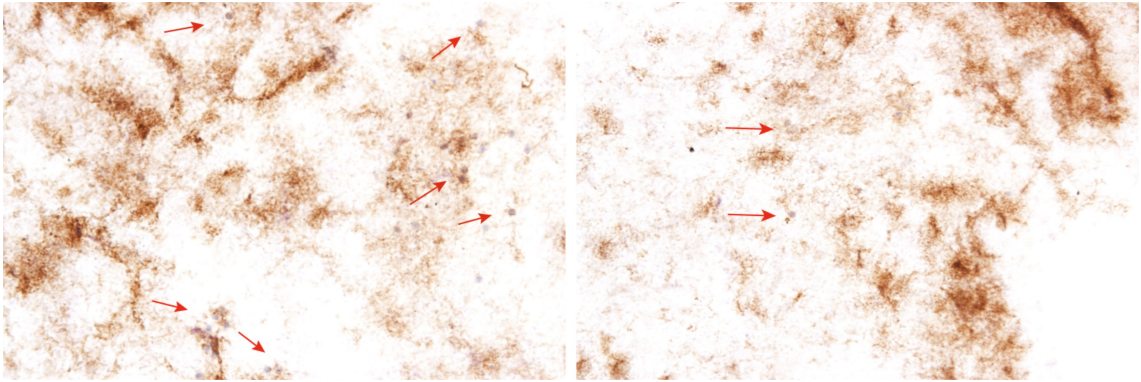


图1 免疫组化法观察 PACG 患者小梁组织中 TGF-β2 的表达 (IHC×400) A:汉族 PACG 患者;B:哈萨克族 PACG 患者。红色箭头示 TGF-β2 阳性细胞。

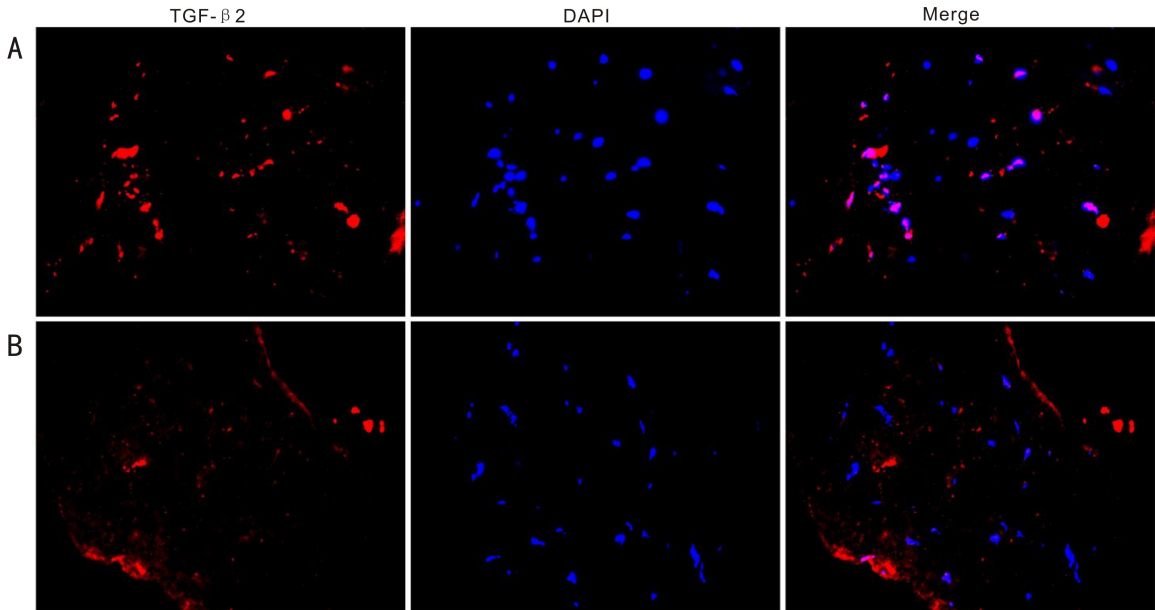


图2 免疫荧光法观察 PACG 患者小梁组织中 TGF-β2 的表达 (IF×400) A:汉族 PACG 患者;B:哈萨克族 PACG 患者。红色示 TGF-β2 表达阳性,蓝色示细胞核。

货号 BA1032),工作浓度 1:100,湿盒中 20℃~37℃ 孵育 1h,PBST 洗片 3min×4 次;滴加 DAPI 避光孵育 5min 进行核染色,PBST 洗片 5min×4 次,抗荧光淬灭剂封片,荧光显微镜下观察结果。

1.2.4 ELISA 法检测 房水中 TGF-β2 含量参考 Human TGF-β2 ELISA Kit (Elabscience,货号 E-EL-H1587c)说明书操作,分别检测房水中总 TGF-β2(total TGF-β2,tTGF-β2)含量及活化 TGF-β2(active TGF-β2,aTGF-β2)含量。

1.2.5 术后眼压和滤过泡形态 所有患者分别于术后 1、3、7d,3、6mo 利用非接触式眼压计测量眼压,重复测量 3 次取平均值,对于眼压高于 30mmHg 的患者利用 Goldmann 接触式眼压计复测,并进行校正。随访至术后 6mo,观察患者的滤过泡形态,并参照 Vanbuskirk 法进行分型^[13]:I 型(微囊状泡):微囊、缺血、壁薄;II 型(平坦弥散泡):弥散、透明液腔、壁较厚;III 型(瘢痕泡):扁而平、加压无隆起;IV 型(包裹囊状泡):囊泡样、界清、壁厚。I 型、II 型滤过泡均表明结膜下有外滤过的房水存在,称为功能性滤过泡;III 型和 IV 型为非功能性滤过泡,IV 型滤过泡虽有房水外引流,但被包裹的囊腔限制了结膜的吸收面积,只能视为做前房的有效通道,对增加房水吸收并无益处^[14]。

统计学分析:采用 SPSS 24.0 软件包处理数据。符合

正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;重复测量数据采用重复测量数据的方差分析。计数资料采用 *n* 表示,组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PACG 患者小梁组织中 TGF-β2 的表达 免疫组化检测结果显示,汉族患者小梁组织细胞中 TGF-β2 表达阳性细胞数明显增多(图 1A 红色箭头示),哈萨克族患者小梁组织细胞中 TGF-β2 阳性细胞数相对较少(图 1B 红色箭头示)。免疫荧光检测结果显示,汉族患者小梁组织细胞中 TGF-β2 呈现明显高表达(图 2A),哈萨克族患者小梁组织细胞中 TGF-β2 呈现低表达(图 2B)。

2.2 PACG 患者房水中 TGF-β2 水平 ELISA 检测结果显示,汉族和哈萨克族 PACG 患者房水中 tTGF-β2 含量分别为 448.917 ± 135.221 、 425.822 ± 146.122 pg/mL,差异无统计学意义($t = 0.575, P = 0.568$),aTGF-β2 含量分别为 172.015 ± 79.367 、 83.436 ± 41.743 pg/mL,差异具有统计学意义($t = 4.794, P < 0.001$),见图 3。

既往研究发现,PACG 在 70 岁以上青光眼患者中占比最高^[15]。本研究纳入患者中,≥70 岁者 31 例 34 眼,其中汉族患者 18 例 19 眼,哈萨克族患者 13 例 15 眼,汉族患者房水中 tTGF-β2 含量(480.124 ± 152.997 pg/mL)明显

表1 PACG患者手术前后眼压情况

民族	术前	术后1d	术后3d	术后7d	术后3mo	术后6mo
汉族	43.27±11.08	15.15±4.96	14.15±4.67	14.92±4.53	16.69±5.12	17.46±4.46
哈萨克族	61.83±20.70	17.35±5.03	14.61±4.05	14.70±2.803	13.91±2.95	12.17±2.50

($\bar{x} \pm s$, mmHg)

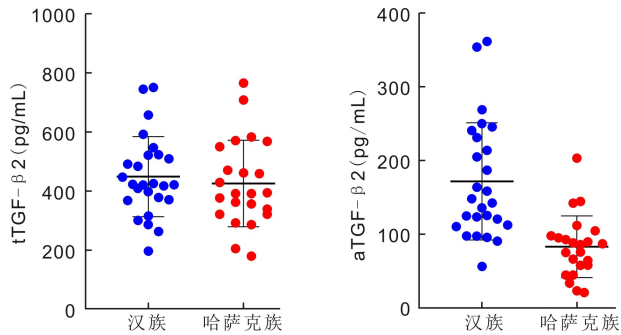


图3 PACG患者房水中TGF-β2水平 A: tTGF-β2; B: aTGF-β2。

表2 PACG患者术后6mo滤过泡形态

民族	眼数	I型	II型	III型	IV型
汉族	26	7	6	9	4
哈萨克族	23	16	2	3	2

高于哈萨克族(338.858±72.497pg/mL),差异有统计学意义($t=2.421, P=0.026$); <70岁者15例15眼,其中汉族患者7例7眼,哈萨克族患者8例8眼,两民族患者房水中tTGF-β2含量分别为422.159±116.985、472.203±155.878pg/mL,差异无统计学意义($P=0.340$)。

2.3 手术前后眼压情况 手术前后,汉族和哈萨克族患者眼压无组间差异性($F_{\text{组间}}=1.146, P_{\text{组间}}=0.290$),但有时间差异性和交互效应($F_{\text{时间}}=2.448, P_{\text{时间}}=0.048; F_{\text{交互}}=13.495, P_{\text{交互}}<0.001$),两民族患者术后眼压均较术前明显下降,见表1。

2.4 术后滤过泡形态 术后6mo,汉族患者形成功能性滤过泡者占50%(13/26),哈萨克族患者形成功能性滤过泡者占78%(18/23),差异具有统计学意义($\chi^2=4.841, P=0.028$),见表2。

3 讨论

PACG是我国致盲眼病之一,眼压升高是患者视力损伤的重要因素。目前有研究表明PACG急性发作时眼前段炎症反应引起的高眼压可刺激TGF-β2在房水中表达升高^[16]。本研究通过对汉族和哈萨克族患者房水检测发现,汉族患者房水中aTGF-β2表达量高于哈萨克族,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。基础实验证明,TGF-β2可能导致眼内压增高,在眼内注射能够编码具有生物活性形式的TGF-β2腺病毒载体,可增加大鼠和小鼠眼内压^[17-19]。Guo等^[16]研究将急性闭角型青光眼(AACG)患者分为高眼压组和正常眼压组,眼压高(>21mmHg)的AACG患者房水TGF-β2显著高于眼压正常的患者,表明TGF-β2在青光眼眼压调节中起重要作用。

小梁切除术是目前抗青光眼手术的主要方式,而手术的成功标志是生成功能性滤过泡。李静等^[20]研究发现,青光眼小梁切除术后滤过泡形态与眼压关系密切,且证明滤过通道的通畅性和有效滤过空间是维持功能性滤过泡形成的条件。小梁切除手术早期发现,前房炎症反应、分

泌房水的睫状体功能恢复、滤过通道的重塑及术后并发症均可对眼压产生影响,滤过术后眼压的正常维持需要并依赖于功能性滤过泡的形成,当滤过泡瘢痕形成,滤过通道受阻,可使有功能的滤过泡损伤,导致其塌陷、扁平进而使眼压控制不佳^[9]。本研究发现,汉族和哈萨克族患者小梁切除术后6mo功能性滤过泡形成情况有差异($P<0.05$)。

TGF-β2是人眼内广泛存在的生长因子,眼内多种细胞(如小梁细胞、晶状体细胞、色素上皮细胞等)均可分泌,且眼内TGF-β2浓度高于血清,该因子参与眼内炎症细胞趋化、调节细胞增生、转化、凋亡、ECM合成和损伤修复等多种生理病理过程^[21-23]。小梁切除手术造成血-房水屏障破坏及术区的炎症反应,血浆及血小板分泌的TGF-β2主要分布在切口周围^[24],TGF-β2可以促进ECM在小梁网沉积,其中活化的Tfβ在ECM中积聚,最终促进滤过泡瘢痕的形成,导致手术失败。Picht等^[25]对PACG患者房水中TGF-β2浓度进行检测并在术后进行长期随访发现,存在高浓度TGF-β2的术眼术后滤过瘢痕化发生率明显提高。Cordeiro等^[26]发现单克隆抗TGF-β2抗体可抑制成纤维细胞增殖,延长兔眼内功能性滤过泡的维持时间。Burgos-Blasco等^[27]和Metelli等^[28]研究发现,房水中潜在的TGF-β2被房水中特异性蛋白酶(如细胞膜表面的唾液酸酶)水解,转化为aTGF-β2。本研究术后6mo随访显示,汉族与哈萨克族患者术后功能性滤过泡形成情况具有差异,推测可能是两民族患者自身具有不同的分泌TGF-β2的能力,在手术的刺激下,房水中潜在的TGF-β2被房水中特异性蛋白酶水解,转化为的aTGF-β2与损伤部位释放的TGF-β2共同发挥其生物学效应,促进伤口愈合及瘢痕化的发生。我们发现,汉族患者房水中tTGF-β2、aTGF-β2的表达均高于哈萨克族,两民族患者房水中aTGF-β2含量差异具有统计学意义;汉族患者小梁组织中也呈现TGF-β2高表达,表明TGF-β2可能在滤过瘢痕形成过程中起重要作用。另有研究表明,PACG存在年龄差异性,其在70岁以上青光眼患者中占比最高^[12]。本研究发现,两民族患者中年龄在70岁以上的患者房水中tTGF-β2表达存在差异,表明年龄可能与TGF-β2表达有关。

综上所述,汉族和哈萨克族PACG患者房水及小梁组织中TGF-β2的表达具有差异性。TGF-β2在PACG的早期及预后扮演重要角色,哈萨克族PACG患者房水及小梁组织中TGF-β2的低表达可能减缓眼内Tfβ活化增生和分泌ECM,减少滤过泡瘢痕形成从而控制眼压,并促进功能性滤过泡形成。但由于本研究的样本量较小,研究结论还需更进一步验证。

参考文献

1 Kyari F, Entekume G, Rabi M, et al. A Population-based survey of the prevalence and types of glaucoma in Nigeria; results from the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 176
 2 孔亚男, 陆宏, 陈颖, 等. 青光眼滤过术后瘢痕形成机制及抗瘢痕

- 化研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(10): 1688-1691
- 3 李宏科, 张洪勋, 刘毅. 哈萨克族牧民青光眼门诊病例分析. 国际眼科杂志 2006; 6(6): 1368
- 4 宋林, 马建州, 姚春华, 等. 哈萨克族牧民慢性闭角型青光眼前房角组织病理研究及临床意义. 国际眼科杂志 2011; 11(2): 356-357
- 5 Cairns JE. Trabeculectomy: preliminary report of a surgical method of reducing intra-ocular pressure in chronic simple glaucoma without sub-conjunctival drainage of aqueous humor. *Bibl Ophthalmol* 1970; 81: 143-153
- 6 CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group, Khaw P, Grehn F, et al. A Phase III Study of Subconjunctival Human Anti-Transforming Growth Factor 2 Monoclonal Antibody (CAT-152) to Prevent Scarring after First-Time Trabeculectomy. *Ophthalmology* 2007; 114(10): 1822-1830
- 7 Bayoumi NH. Mitomycin C in Filtering Surgery for Primary Congenital Glaucoma: A Comparison of Exposure Durations. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018; 55(3): 164-170
- 8 Van de Velde S, Van Bergen T, Vandewalle E, et al. Modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2015; 221: 319-334
- 9 梁亚, 袁志兰, 牟新霞, 等. 小梁切除术后白内障患者行超声乳化白内障吸除术致眼压失控的临床分析. 临床眼科杂志 2018; 26(5): 397-400
- 10 李媛, 王涛, 崔月玲, 等. TGF- β 2 诱导人眼结膜下筋膜囊成纤维细胞 Survivin 表达变化. 遵义医学院学报 2017; 40(6): 646-649
- 11 Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(5): 349-363
- 12 Fleener DL, Shepard AR, Hellberg PE, et al. TGF β 2 - induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2006; 47(1): 226-234
- 13 Hunter TG, Chong GT, Asrani S, et al. Simultaneous bilateral angle closure glaucoma in a patient with giant cell arteritis. *J Glaucoma* 2010; 19(2): 149-150
- 14 Xie L, Zhu XM. Which Is Better for Anti - Glaucoma Surgery, Filtering Bleb Dependence or Non - Dependence. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2018; 54(11): 806-810
- 15 谢华. 十年间 1458 例青光眼住院患者构成及变化趋势分析. 山东大学 2014
- 16 Guo T, Guo L, Fan YC, et al. Aqueous humor levels of TGF β 2 and SFRP1 in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 170
- 17 Shepard AR, Millar JC, Pang IH, et al. Adenoviral gene transfer of active human transforming growth factor - beta 2 elevates intraocular pressure and reduces outflow facility in rodent eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(4): 2067-2076
- 18 McDowell CM, Tebow HE, Wordinger RJ, et al. Smad3 is necessary for transforming growth factor-beta2 induced ocular hypertension in mice. *Exp Eye Res* 2013; 116: 419-423
- 19 Swaminathan SS, Oh DJ, Kang MH, et al. TGF- β 2 mediated ocular hypertension is attenuated in sparc-null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(7): 4084-4097
- 20 李静, 朱德军, 哈少平. UBM 检查对抗青光眼外滤过术后滤过泡形态与眼压关系的观察及分析. 宁夏医学杂志 2015; 37(5): 428-430
- 21 Gallego - Muñoz P, Ibáñez - Frías L, Valsero - Blanco MC, et al. Effects of TGF β 1, PDGF-BB, and bFGF, on human corneal fibroblasts proliferation and differentiation during stromal repair. *Cytokine* 2017; 96(5): 94-101
- 22 Meng XM, Nikolic - Paterson DJ, Lan HY. TGF - β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(6): 325-338
- 23 Tsukamoto T, Kajiura K, Nada S, et al. Src mediates TGF - β - induced intraocular pressure elevation in glaucoma. *J Cell Physiol* 2019; 234(2): 1730-1744
- 24 凌佼佼, 李平华. 转化生长因子- β 及其抑制在青光眼滤过泡瘢痕形成中的作用. 广东医学 2012; 33(6): 867-870
- 25 Picht G, Welge - Luessen U, Grehn F, et al. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(3): 199-207
- 26 Cordeiro MF, Mead A, Ali RR, et al. Novel antisense oligonucleotides targeting TGF-beta inhibit *in vivo* scarring and improve surgical outcome. *Gene Ther* 2003; 10(1): 59-71
- 27 Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta ophthalmol* 2020[Online ahead of print]
- 28 Metelli A, Salem M, Wallace CH, et al. Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF- β in inflammation and cancer. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 24