CHAPITRE 9

Cicatrisation cornéenne

M. CAVAILLÉ, C. TOLOSA LEAL, E. GABISON

Introduction

La cicatrisation cornéenne est un processus hautement complexe et finement régulé visant à régénérer les tissus cornéens endommagés après une lésion. L'objectif principal est la reconstitution de l'épithélium et du stroma afin de rétablir la fonction barrière, de maintenir la transparence cornéenne et d'éviter la formation de cicatrices, de fibrose ou de néovascularisation [1]. Le stroma, qui constitue la majeure partie de l'épaisseur cornéenne, joue un rôle crucial dans la transparence et la mécanique de la cornée. Les lésions cornéennes peuvent affecter non seulement l'épithélium, mais aussi le stroma et parfois l'endothélium, compromettant ainsi l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la cornée. Plusieurs facteurs, tels que les traumatismes mécaniques, les interventions chirurgicales ou les infections, peuvent endommager ces différentes couches cornéennes, nécessitant une réponse cicatricielle coordonnée pour restaurer l'homéostasie tissulaire.

Cicatrisation physiologique de la cornée

ÉPITHÉLIUM

La première étape, après une lésion épithéliale, consiste à éliminer les cellules nécrotiques. Ce processus est facilité par l'action conjointe du film lacrymal et des mouvements des paupières [2, 3]. Quelques minutes après une petite blessure épithéliale de la cornée, les cellules situées au bord de la lésion forment un front de migration, interagissant avec les cellules épithéliales voisines et la matrice stromale sous-jacente. Elles migrent alors de manière centripète pour recouvrir rapidement la zone lésée à une vitesse de 60 à 80 µm par heure [4, 5]. Les hémidesmosomes, qui jouent un rôle important en homéostasie, sont désassemblés pendant la migration sous l'action de métalloprotéinases. Pendant la migration cellulaire, les cellules utilisent des mécanismes plus dynamiques comme les adhésions focales et des interactions modulées par les intégrines pour s'attacher au stroma. Les cellules migrent ainsi conjointement et de manière centripète via l'action de filaments d'actine ancrés par des jonctions adhérentes [6, 7].

Pour faciliter cette cicatrisation, une matrice extracellulaire (MEC) temporaire est produite et utilisée par les cellules épithéliales grâce à des adhésions focales et à des hémidesmosomes, médiés par des intégrines, leur permettant de migrer et de refermer la blessure (fig. 9-1a,b) [8]. Cette matrice est principalement composée de fibrine, de fibronectine et d'acide hyaluronique [9]. Les cellules avancent ainsi et forment une monocouche épithéliale. Une fois la couche cellulaire basale reformée, les cellules épithéliales prolifèrent pour produire les différentes couches de cellules de l'épithélium cornéen (fig. 9-2). En parallèle, les cellules s'attachent et produisent une nouvelle membrane basale, en synthétisant des protéines telles que les laminines 511 et 521. La membrane basale se reconstruit progressivement entre les attaches des hémidesmosomes reliant les cellules épithéliales au stroma. Finalement, les cellules forment une membrane basale continue [10]. Cette membrane basale est ensuite maturée conjointement avec les cellules stromales, qui produisent des composantes telles que d'autres laminines, le perlecan, les nidogènes et le collagène de type IV. Une membrane basale mature est retrouvée environ 6 semaines après la blessure [1].

Quatre facteurs sont essentiels pour la cicatrisation épithéliale : une membrane basale normale, la vitamine A, un film lacrymal normal et une innervation sensorielle intacte [2]. Il est à noter que la couche de Bowman n'est pas régénérée lors de la cicatrisation, sans pour autant entraîner de conséquences négatives apparentes.

STROMA

La cicatrisation du stroma peut être de deux types : fibrotique ou régénératif. Ce processus dépend directement de la cicatrisation de l'épithélium. En effet, l'interaction entre l'épithélium et le stroma durant la cicatrisation repose sur le flux de diverses cytokines, qui influencent la nature de la cicatrisation stromale et la formation d'une éventuelle opacité cornéenne.

La cicatrisation stromale suit trois étapes principales :

- une phase de destruction des tissus anormaux par les neutrophiles et macrophages, aidée par les collagénases et protéoglycanases produites par les cellules immunitaires, par les cellules épithéliales et par les fibroblastes stromaux ;

© 2025 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires

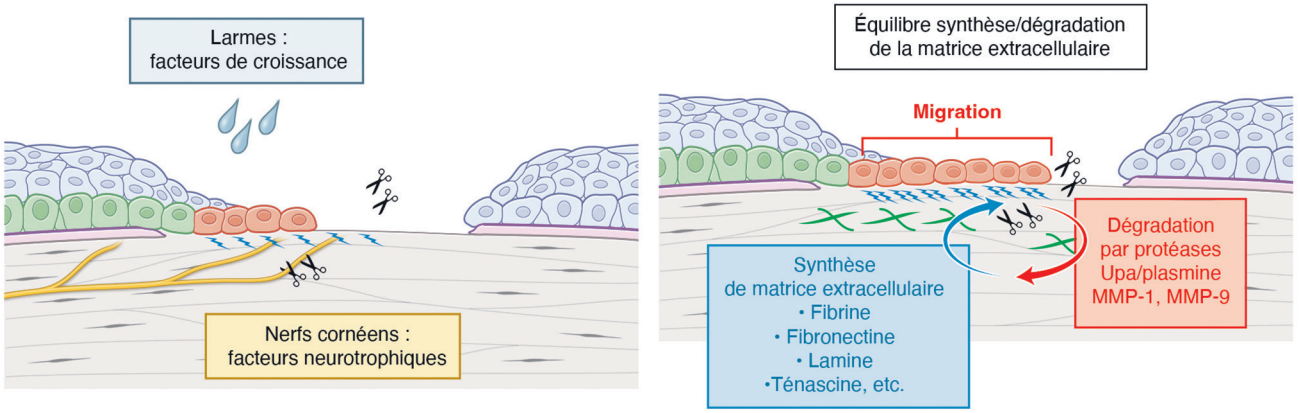


Fig. 9-1 ***Cicatrisation épithéliale physiologique.***
a. Rôle des facteurs de croissance. **b.** Rôle de la matrice extracellulaire transitoire. MMP : métalloprotéinases.
Source : dessins de Cyrille Martinet.

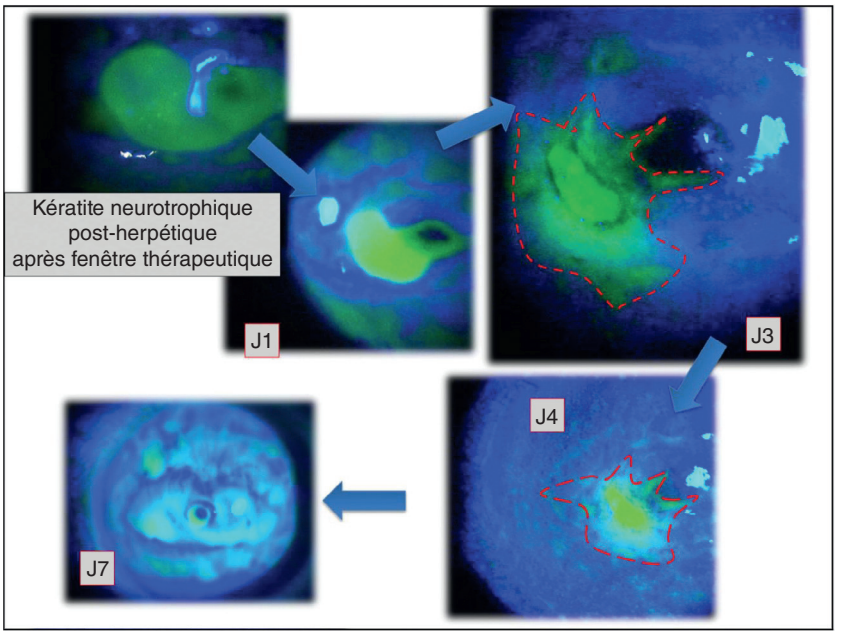


Fig. 9-2 ***Cicatrisation épithéliale : migration (diminution de la zone prenant la fluorescéine) et maturation épithéliale (la zone entourée en rouge autour de la zone de défect épithélial correspond à la zone de stratification épithéliale).***

• une phase de synthèse qui permet de refermer la blessure via le dépôt de nouvelles fibres de collagène et protéoglycanes par les fibroblastes stromaux ;
• et une phase de remodelage qui permet de réorganiser la MEC produite lors de la deuxième phase de manière à retrouver la transparence de la cornée [2].

Une lésion épithéliostromale entraîne la destruction partielle de la barrière épithéliale, ce qui permet l'infiltration de liquide lacrymal dans le stroma, qui est normalement déshydraté. Ce liquide provoque un œdème stromal et une perte temporaire de transparence. Lorsque la blessure survient, les cellules épithéliales libèrent des cytokines inflammatoires, comme l'interleukine 1 alpha et bêta (IL-1α et IL-1β), qui se lient aux récepteurs des kératocytes stromaux dans la zone touchée, induisant l'apoptose des kératocytes voisins [11]. Une zone acellulaire se forme alors à l'endroit de la lésion. D'autres facteurs, comme le TNFα et PAF, et la forme soluble de FasL libérés par l'épithélium et le film lacrymal contribuent également à cette apoptose [12].

Il existe ainsi une redondance des signaux capables d'induire l'apoptose des kératocytes proches de la lésion. Cette absence de cellules stromales pourrait empêcher un organisme pathogène, en particulier viral, d'envahir facilement le stroma. De plus, l'apoptose des kératocytes réduit le nombre de cellules pouvant se différencier en myofibroblastes. Cette séparation des compartiments cellulaires épithéliaux et stromaux servirait aussi à éviter les interactions épithéliostromales directes favorisant la lyse stromale.

Les kératocytes situés à proximité de la lésion, activés par l'IL-1 libérée par l'épithélium endommagé et par les débris des kératocytes apoptotiques, produisent des facteurs de croissance tels que l'HGF et le KGF [13], des protéines de la MEC telles que la fibronectine et les collagènes de types I et III, ainsi que des métalloprotéinases matricielles (MMP) et des collagénases, qui jouent un rôle clé dans le remodelage de la MEC cornéenne [14, 15]. Au cours de la cicatrisation physiologique, l'activité de dégradation de la MEC des MMP est rapidement inhibée par les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéines

(TIMP). Il existe donc un équilibre entre la synthèse et la dégradation de MEC.

Le processus de réparation des plaies cornéennes est intimement lié à une réponse inflammatoire complexe qui doit être précisément orchestrée. Les kératocytes activés par les facteurs épithéliaux introduits dans le stroma sécrètent des chémokines comme le MCAF et le GCSF, attirant des cellules immunitaires telles que les monocytes, macrophages et leucocytes [16, 17]. Les cellules épithéliales libèrent également des chémokines (IL-1, IL-6, TNF-α, MCP-1, etc.) qui se retrouvent alors dans le stroma, renforçant ainsi l'appel des cellules immunitaires. Si l'invasion des monocytes et macrophages est essentielle à la cicatrisation des plaies cutanées, l'infiltration excessive de monocytes et macrophages est considérée comme défavorable au niveau de la cornée.

Les neutrophiles sont les premières cellules immunitaires à infiltrer la zone, suivis des macrophages. Ces derniers ont une double fonction : ils participent à l'élimination des débris cellulaires résultant de la lésion et de l'apoptose des kératocytes, et sécrètent du TGF-β1, qui stimule l'activation des kératocytes et leur différenciation en fibroblastes, puis en myofibroblastes. Enfin, les cellules NK ou *natural killer* apparaissent dans la zone lésée. Il a été démontré expérimentalement que l'absence de ces cellules immunitaires après une blessure cornéenne ralentit la cicatrisation et inhibe la régénération des nerfs cornéens [18].

En parallèle de l'IL-1α et IL-1β, des facteurs de croissance présents dans les larmes (et dans l'humeur aqueuse lors d'une lésion endothéliale), comme le TGF-β1, le TGF-β2 et le PDGF, pénètrent dans le stroma. En temps normal, ces facteurs sont retenus à distance du stroma par les membranes basales épithéliales et endothéliales grâce à des composantes telles que le perlecan, le collagène IV et les nidogènes. L'absence de ces facteurs de croissance dans le stroma est cruciale pour maintenir la transparence de la cornée, car ils sont impliqués dans la transformation des kératocytes en myofibroblastes.

Des études sur des modèles murins ont montré que les cellules épithéliales produisent aussi des vésicules extracellulaires qui, lorsqu'elles traversent la barrière basale endommagée, pénètrent dans le stroma et, en fusionnant avec les cellules stromales, déclenchent la transformation des kératocytes en fibroblastes, puis en myofibroblastes [19]. Les kératocytes restants, n'ayant pas subi d'apoptose, se transforment en fibroblastes qui migrent vers la zone lésée dans les 24 heures suivant la blessure. Ces fibroblastes prolifèrent ensuite pour recoloniser la zone et finissent par se transformer en myofibroblastes sous l'influence du TGF-β et du PDGF. Chez l'homme, la transformation des kératocytes en myofibroblastes peut prendre de 1 à 4 mois. Cette durée permet une cicatrisation progressive et naturelle de la cornée après des blessures légères, évitant ainsi l'apparition prématurée de myofibroblastes, qui génèrent une MEC désorganisée pouvant entraîner une opacification cornéenne [7].

Les myofibroblastes, qui peuvent provenir à la fois des kératocytes cornéens et des fibrocytes de la moelle osseuse, se distinguent par l'expression d'αSMA (*alpha smooth muscle actin*), organisée en fibres de stress, leur conférant une grande capacité contractile et leur permettant de participer activement à la cicatrisation. Si, au cours de la transformation myofibroblastique, les niveaux de TGF-β chutent, les cellules entrent en apoptose. Les myofibroblastes et autres cellules stromales produisent aussi de l'IL-1α, dont l'effet apoptotique est neutralisé tant qu'il y a suffisamment de TGF-β1 dans leur micro-environnement. En cas de baisse du TGF-β, les cellules redeviennent sensibles à l'IL-1 et subissent l'apoptose. Ainsi, lors d'une cicatrisation cornéenne normale, la transformation des kératocytes en myofibroblastes commence, mais l'épithélium et sa membrane basale se reforment avant que cette transformation ne soit achevée. Les progéniteurs des myofibroblastes entrent alors en apoptose avant de devenir matures, permettant une cicatrisation sans opacité.

Cicatrisation pathologique

Retards de cicatrisation et fibrose cornéenne

En présence de certains facteurs de risque (sécheresse oculaire, kératopathie diabétique, déficit en cellules souches limbiques, lésions chimiques, kératopathie d'exposition et kératopathie neurotrophique), des défects épithéliaux peuvent survenir et aboutir à des retards de cicatrisation. Un défect épithélial persistant (DEP) fait généralement référence à une lésion épithéliale ne cicatrisant pas après une semaine. Ces DEP surviennent à la suite de lésions mécaniques, d'infections ou d'inflammations de la surface oculaire, ou d'une exposition à des agents toxiques. Les DEP sont associés à une morbidité clinique importante chez les patients, entraînant, en l'absence de cicatrisation, un amincissement du stroma conduisant ainsi à un ulcère de cornée.

Certains médicaments peuvent aussi ralentir la cicatrisation épithéliale ; c'est le cas de certains conservateurs présents dans les préparations ophtalmologiques (par exemple benzalkonium et polyquaternium-1), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'antibiotiques tels que les aminosides, des corticoïdes topiques et des anesthésiques locaux (par exemple propacaïne). Ces derniers inhibent la synthèse des fibres d'actine, ralentissant ainsi la migration des cellules épithéliales [20].

Un autre facteur pouvant retarder la cicatrisation épithéliale est l'intégrité de la membrane basale épithéliale. Des anomalies dans sa structure, secondaires à un traumatisme ou à une dystrophie (par exemple dystrophie de Cogan), peuvent conduire au ralentissement de la cicatrisation épithéliale et à la persistance d'érosions épithéliales [21]. Par ailleurs, une carence en cellules souches limbiques soit congénitale (par exemple aniridie), soit post-traumatique (par exemple après brûlure chimique) peut aboutir à des troubles du renouvellement et à des DEP. En effet, lors de la cicatrisation épithéliale, la population de cellules épithéliales est rétablie via un approvisionnement de cellules souches limbiques progénitrices. Dans certaines formes de retards de cicatrisation, des anomalies de la synchronisation entre prolifération et migration des cellules épithéliales surviennent. Le cas le plus typique correspond aux ulcérations dont les berges épithéliales sont « hyperplasiées », en relief par rapport au reste de l'épithélium cornéen. Cette stratification épithéliale prématurée doit être débridée pour permettre de nouveau une cicatrisation épithéliale (fig. 9-3).

En cas d'infection par le virus de l'herpès, les cellules infectées des berges de l'ulcère sont soumises à l'effet cytopathogène du virus et ne peuvent donc pas reformer leur système d'adhésion avec la membrane basale ou le stroma sous-jacent. Cliniquement, la fluorescéine pénètre sous les berges épithéliales, ce qui signe l'infection herpétique.

Si la blessure épithéliale ne cicatrise pas correctement ou persiste, la cicatrisation stromale devient fibrotique, avec une présence prolongée de myofibroblastes, empêchant ainsi une cicatrisation régénérative.

En cas de défaut persistant de fermeture épithéliale, les cellules stromales restent exposées aux facteurs de croissance

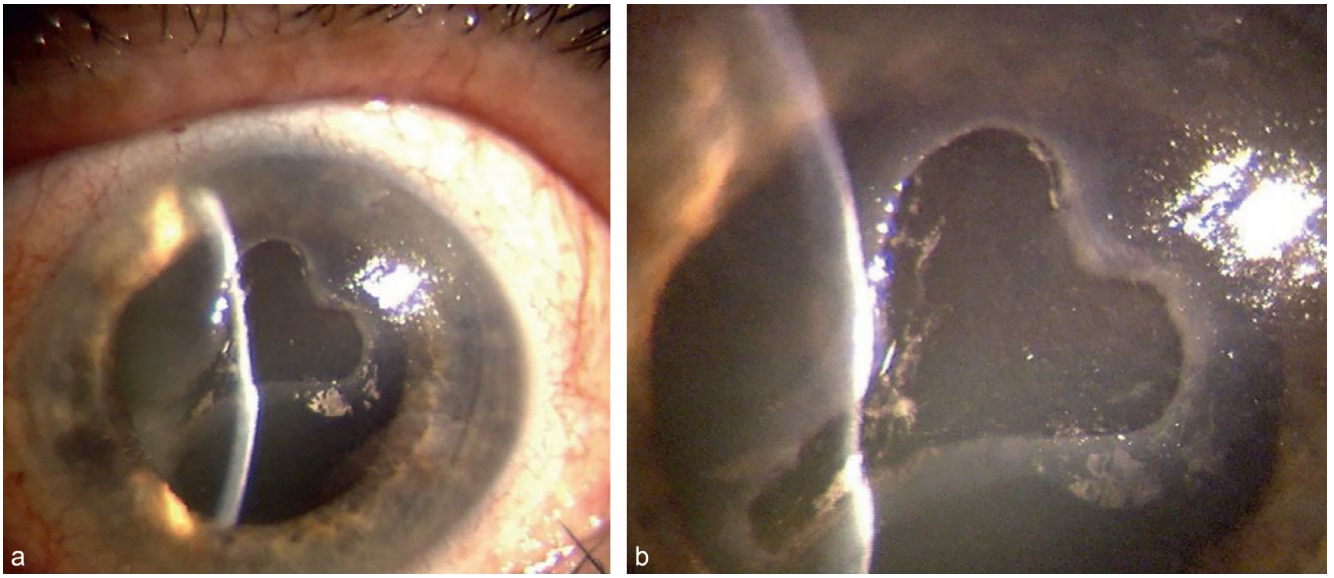


Fig. 9-3 ***a, b. Cicatrisation épithéliale pathologique : arrêt de la migration et stratification prématurée (hyperplasie épithéliale).***

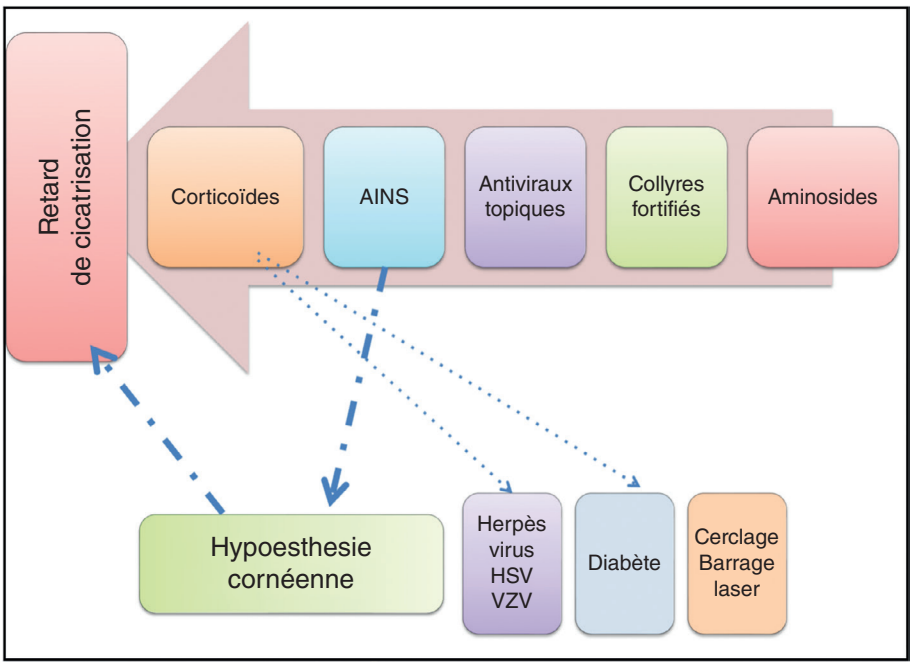


Fig. 9-4 ***Iatrogénie et retard de cicatrisation.***
La présence d'une hypoesthésie cornéenne est un facteur aggravant. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; HSV : virus herpès simplex; VZV : *varicella-zoster virus*.

produits par l'épithélium, tels que le TGF-β1, le TGF-β2 et le PDGF, entraînant une transformation complète des kératocytes en myofibroblastes matures. Ces myofibroblastes, présents en grande quantité près de la blessure, produisent une MEC désorganisée composée principalement de fibronectine, de collagène de type III, de ténascine et de glycosaminoglycanes (GAG).

En plus d'exprimer l'α-SMA, les myofibroblastes synthétisent aussi de la vimentine et de la desmine. Ces cellules et la MEC qu'elles produisent sont opaques. Ce processus conduit ainsi à une fibrose cornéenne, appelée *haze*. Si la membrane basale épithéliale finit par se reformer, les niveaux de TGF-β et de PDGF dans le stroma diminuent, entraînant l'apoptose des myofibroblastes. Les kératocytes peuvent alors recoloniser la zone affectée et réorganiser la MEC déposée, permettant ainsi une réduction, voire une disparition de l'opacité, un processus qui peut prendre plusieurs années. Toutefois, dans les cas de lésions sévères, même après la reformation de la membrane basale épithéliale, l'opacité engendrée par les myofibroblastes peut devenir permanente.

■ RETARDS DE CICATRISATION ET ULCÉRATIONS CORNÉENNES : INTERACTIONS ÉPITHÉLIOSTROMALES DIRECTES

En l'absence de cicatrisation, l'amincissement stromal ou même des perforations cornéennes peuvent survenir, d'autant plus rapidement que le terrain sous-jacent est inflammatoire ou que des agents iatrogènes sont utilisés (fig. 9-4). Ce retard persistant

de cicatrisation aboutit à une absence de maturation de la membrane basale épithéliale. L'interaction directe entre les cellules épithéliales et les kératocytes sous-épithéliaux devient possible par recolonisation des cellules stromales de la zone sous-épithéliale. Ces interactions épithéliostromales «directes» pathologiques sont en grande partie médiées par la glycoprotéine transmembranaire CD147 [19], responsable d'une induction dérégulée de MMP dans la zone sous-épithéliale (fig. 9-5 et fig. 9-6).

En cas de pathologie inflammatoire, une infiltration excessive de cellules immunitaires dans le stroma peut aussi altérer le processus de cicatrisation et potentialiser le déséquilibre entre synthèse et dégradation de la MEC. Des cellules comme les monocytes, macrophages et neutrophiles secrètent des MMP en excès et d'autres protéines indésirables pour la guérison des tissus. L'équilibre entre la synthèse et la dégradation de la MEC est donc rompu au profit de la collagénolyse, ce qui entraîne un amincissement du stroma cornéen. Certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde présentent de plus une déficience en TIMP, inhibiteurs naturels des MMP, qui s'ajoute à ce déséquilibre vers une dégradation excessive de la MEC par les MMP. Finalement, un cercle vicieux est créé, puisque les produits de dégradation du collagène libérés sous l'action des MMP sont chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles. Une nouvelle vague d'infiltration immunitaire a donc lieu dans le tissu lésé, accompagnée d'une libération supplémentaire de MMP, ce qui accentue la dégradation de la cornée.

Une cornée avasculaire : le privilège angiogénique cornéen et ses exceptions

La cornée est un tissu transparent distinctif qui constitue le principal élément de réfraction de l'œil. Son caractère avasculaire est crucial pour le maintien de la clarté optique et d'une fonction visuelle optimale. Ce «privilège angiogénique» est préservé par un équilibre délicat entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques au sein du micro-environnement cornéen. Les principaux inhibiteurs endogènes, notamment les récepteurs solubles du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (sVEGFR), les facteurs inductibles à l'hypoxie (HIF) tronqués, l'angiostatine, le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF) ou l'endostatine, jouent un rôle essentiel dans la prévention et/ou la suppression de la néovascularisation. Ces facteurs inhibent l'angiogenèse en séquestrant le VEGF, en régulant à la baisse les voies de signalisation pro-angiogéniques et en favorisant l'apoptose des cellules endothéliales, ou inhibent directement les intégrines, permettant la migration et la survie des cellules vasculaires endothéliales (angiostatine, endostatine). L'HIF tronqué identifié au niveau de la cornée limite la réponse angiogénique au cours des pathologies hypoxiques.

Malgré ces mécanismes de protection, diverses pathologies cornéennes peuvent perturber cet équilibre, entraînant une néovascularisation de la cornée. Des atteintes telles que la kératite infectieuse, les brûlures chimiques, les maladies inflammatoires et les situations hypoxiques dues au port excessif de lentilles de contact peuvent induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (fig. 9-7 et fig. 9-8). Cette néovascularisation non seulement compromet la transparence de la cornée, mais facilite également l'infiltration de cellules immunitaires, affaiblissant ainsi le privilège immunitaire de la cornée.

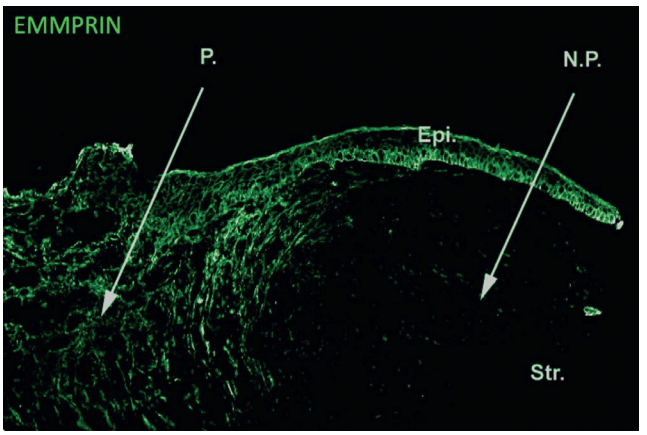


Fig. 9-6 ***Induction de l'inducteur de métalloprotéinases (CD147-EMMPRIN) dans la zone sous-épithéliale au cours des ulcérations de la cornée.***
NP : à distance de la perforation ; P : perforation.

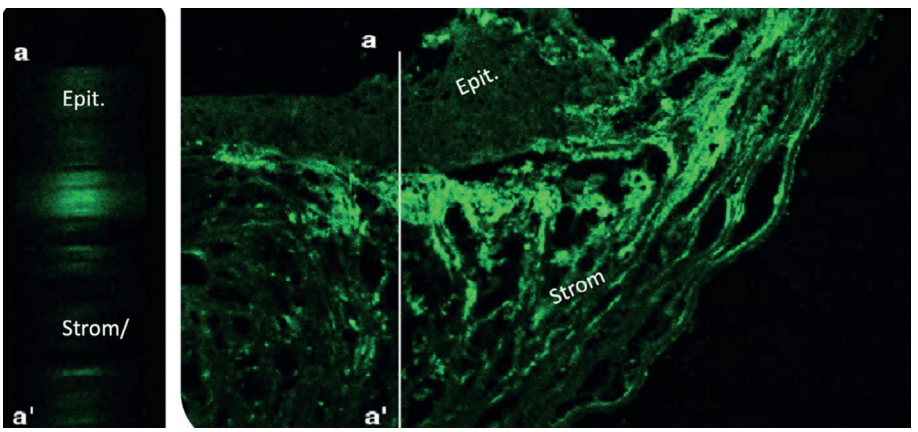


Fig. 9-5 ***Induction de métalloprotéinases dans la zone sous-épithéliale au cours des ulcérations de la cornée.***
En vert, immunohistochimie dirigée vers la MMP-3. La coupe a-a' souligne l'induction à l'interface entre l'épithélium et le stroma.

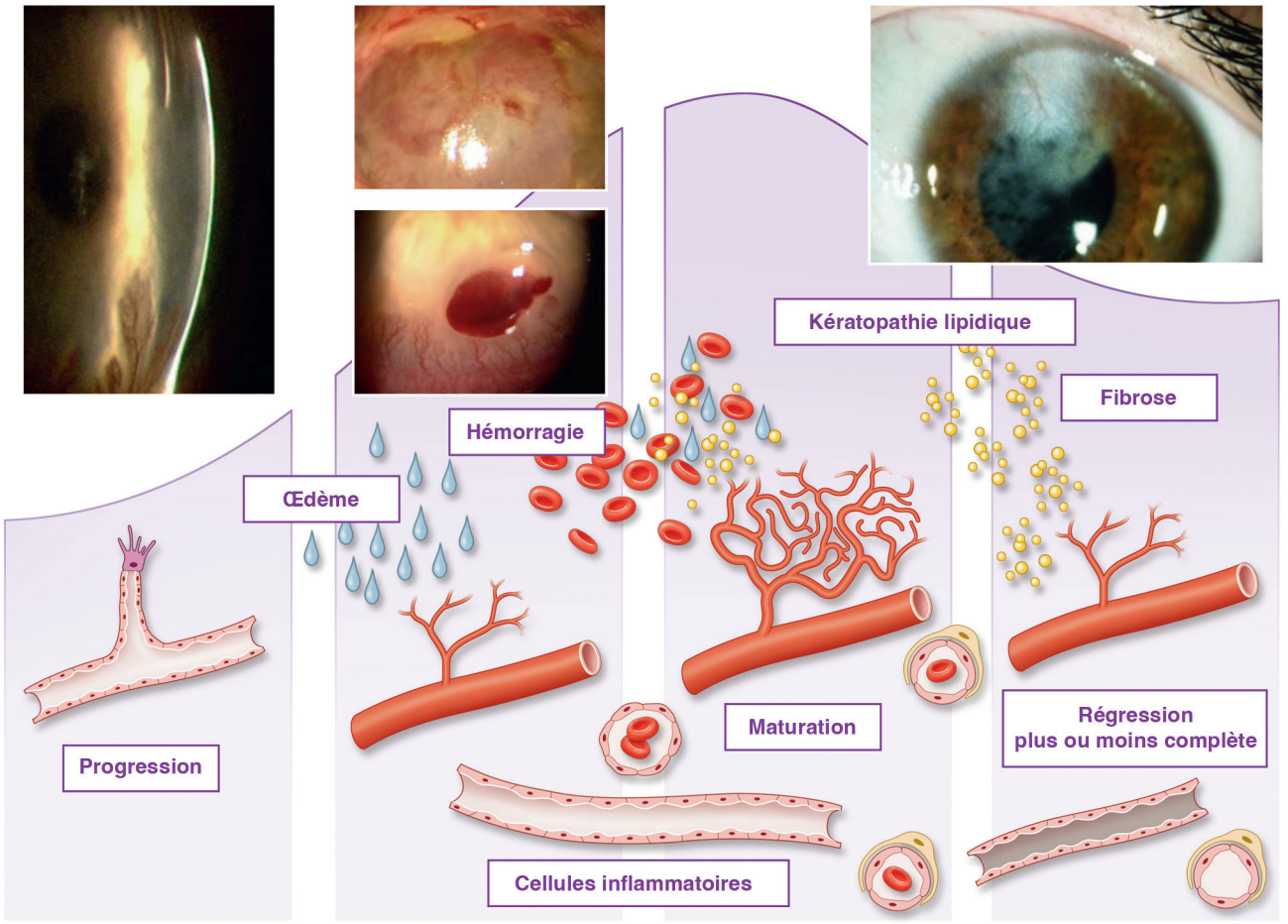


Fig. 9-7 ***Exception au privilège angiogénique cornéen, néovascularisation cornéenne.***
Source : dessin de Cyrille Martinet.

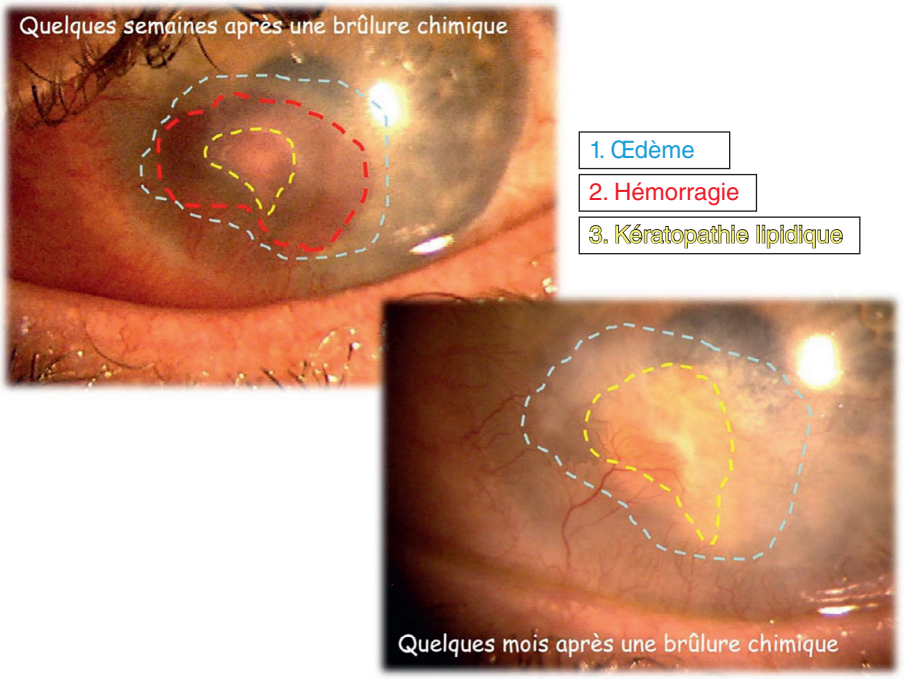


Fig. 9-8 ***Sémiologie des néovaisseaux stromaux.***
Œdème, hémorragie puis kératopathie lipidique et fibrose.

Points forts

- La cicatrisation cornéenne est un processus complexe impliquant l'interaction entre les cellules épithéliostromales, les larmes et le système immunitaire.
- Le maintien de l'homéostasie permet la transparence cornéenne et le rôle réfractif de la cornée.
- Les atteintes épithéliales aboutissent à une cascade de migrations cellulaires devant aboutir à une restitution rapide de la structure dans les 8 jours ; au-delà, il faut parler de retard de cicatrisation.
- Les atteintes stromales sont soumises à un équilibre entre réparation et dégradation des tissus altérés. Un cercle vicieux d'activation de protéinases peut rapidement aboutir à des perforations cornéennes sur certains terrains prédisposés. La cicatrisation stromale est lente et peut laisser des opacités définitives, ou pouvant régresser lentement sur plusieurs années.
- La néovascularisation cornéenne est un processus pathologique rompant le privilège angiogénique de la cornée lors des affections sévères de la surface oculaire.
- L'éviction des facteurs aggravants dans les processus de cicatrisation est un enjeu majeur dans la prise en charge initiale des lésions tissulaires cornéennes.

Bibliographie

[1] Amatu JB, Baudouin C, Trinh L, et al. Biomécanique de l'épithélium cornéen : résistance au stress et implications dans la cicatrisation et le remodelage. J Fr Ophtalmol 2023;46:287–99.
[2] Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea. 5th Ed. London: Elsevier; 2021.
[3] Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. Br J Ophthalmol 1994;78:401–8.
[4] Kamil S, Mohan RR. Corneal stromal wound healing : Major regulators and therapeutic targets. Ocul Surf 2021;19:290–306.
[5] Matsuda M, Ubels JL, Edelhauser HF. A larger corneal epithelial wound closes at a faster rate. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:897–900.
[6] Litjens SHM, de Pereda JM, Sonnenberg A. Current insights into the formation and breakdown of hemidesmosomes. Trends Cell Biol 2006;16:376–83.
[7] Wilson SE. Corneal wound healing. Exp Eye Res 2020;197, 108089.
[8] Stepp MA. Corneal integrins and their functions. Exp Eye Res 2006;83:3–15.
[9] Zieske JD. Extracellular matrix and wound healing. Curr Opin Ophthalmol 2001;12:237–41.
[10] Gipson IK. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium. Acta Ophthalmol 1992;Suppl:13–7.
[11] Wilson SE, Chaurasia SS, Medeiros FW. Apoptosis in the initiation, modulation and termination of the corneal wound healing response. Exp Eye Res 2007;85:305–11.
[12] Wilson SE. The Fas-Fas ligand system and other modulators of apoptosis in the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1582–92.
[13] Weng J, Mohan RR, Li Q, Wilson SE. IL-1 upregulates keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor mRNA and protein production by cultured stromal fibroblast cells : interleukin-1 beta expression in the cornea. Cornea 1997;16:465–71.
[14] Girard MT, Matsubara M, Fini ME. Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:2441–54.
[15] Kurpakus Wheater M, Kernacki KA, Hazlett LD. Corneal cell proteins and ocular surface pathology. Biotech Histochem 1999;74:146–59.
[16] Hong JW. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:2795–803.
[17] Yoon H, Choi SI, Kim EK. Uptake of cell debris and enhanced expression of inflammatory factors in response to dead cells in corneal fibroblast cells. Exp Eye Res 2020;194:108–17.
[18] Liu J. Impaired corneal wound healing response in CX3CR1 deficient mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:450–8.
[19] Han KY, Tran JA, Chang JH, et al. Potential role of corneal epithelial cell-derived exosomes in corneal wound healing and neovascularization. Sci Rep 2017;7:40548.
[20] Huet E. Extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147 promotes myofibroblast differentiation by inducing α-smooth muscle actin expression and collagen gel contraction : implications in tissue remodeling. FASEB J 2008;22:1144–54.
[21] Liu CY, Kao W. Corneal epithelial wound healing. Prog Mol Biol Transl Sci 2015;134:61–71.