

## RNA 干扰技术干扰信号通路在后发性白内障防治中的应用

席亚慧 综述 刘红玲 审校

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科

通信作者:刘红玲,Email:hydliuhl@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.014

**【摘要】** 后发性白内障即后囊膜混浊(PCO),是白内障超声乳化摘出联合人工晶状体植入术后常见的并发症。白内障术后残留的晶状体上皮细胞(LECs)向后囊膜表面移行、增生及上皮-间质转化(EMT)等细胞生物学行为的改变可引起 LECs 纤维化、PCO 及囊袋皱缩。转化生长因子  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ) 是目前已知的参与诱导 LECs 的 EMT 及组织病理性纤维化关键的细胞因子,它可通过 Smad 经典通路参与诱导 LECs 的 EMT 过程。除此之外,PI3K/AKT/mTOR 信号通路也参与了 TGF- $\beta 2$  诱导的 EMT 过程。RNA 干扰(RNAi)技术作为基因调控手段之一,在通过干扰信号通路而抑制 LECs 的纤维化及增生、迁移等生物学行为中有一定的应用前景。本文就 RNAi 技术通过干扰 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和 TGF- $\beta 2$ /Smad 信号通路对 LECs 的生物学行为的影响,及其在 PCO 防治中的作用进行综述。

**【关键词】** 晶状体上皮细胞; 后发性白内障; RNA 干扰; 转化生长因子  $\beta 2$

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81301325)

### Application of RNA interference in posterior capsule opacification by interfering signaling pathway Xi

Yahui, Liu Hongling

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Hongling, Email: hydliuhl@163.com

**【Abstract】** Posterior capsule opacification (PCO) is a common complication after cataract phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation. The mechanism of lens epithelial cells (LECs) fibrosis, PCO and capsular wrinkle is mainly related with residual LECs migration, proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT) after cataract surgery. Transforming growth factor  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ) has been proposed as the most important factor driving the EMT and pathologic fibrosis of LECs, TGF- $\beta 2$  induces LECs EMT by the Smad signaling pathway. Besides, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway was studied to participate in TGF- $\beta 2$  induced EMT. As one of the gene regulation methods, RNA interference (RNAi) technology shows an important application prospect in inhibiting LECs fibrosis and proliferation by interfering signaling pathway. This review highlights RNAi effects on LECs biological behavior by interfering PI3K/AKT/mTOR and TGF- $\beta 2$ /Smad signaling pathways.

**【Key words】** Lens epithelial cells; Posterior capsule opacification; RNA interference; Transforming growth factor  $\beta 2$

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81301325)

后发性白内障即后囊膜混浊 (posterior capsule opacification, PCO), 是白内障术后常见的并发症, 也是白内障术后视力再次下降的主要原因<sup>[1-2]</sup>。虽然现代白内障超声乳化术采用微切口, 连续环形撕囊/飞秒激光辅助完成等技术不断进步, 但 PCO 的发生率依然居高不下。目前, PCO 的治疗主要采用 Nd:YAG 激光后囊膜切开术, 此方法操作简便, 但仍不可避免严重的并发症, 如视网膜脱离、前房积血、黄斑水肿、晶状体损伤、眼压升高及玻璃体漂浮等的发生<sup>[3]</sup>。白内障术后发生 PCO 不仅再次影响视力, 而且为家庭及社会带来巨大的经济负担。目前, 对于 PCO 的研究, 主要应用药物抑制晶状体上皮细

胞 (lens epithelial cells, LECs) 的增生及生长, 但药物本身的不良反应给研究及治疗带来很大的困难。RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 技术作为现代生物学的一项重大突破, 从基因水平沉默特定基因, 改变细胞的生物学行为<sup>[4]</sup>。目前, RNAi 技术已成功应用于抑制病毒复制、肿瘤治疗、功能基因组学、遗传性疾病致病基因发现等方面<sup>[5]</sup>, 近几年, 在眼科疾病的研究中也逐渐受到广泛关注, 尤其在 PCO 的研究中, 许多学者试图应用 RNAi 技术靶向基因沉默特定基因, 通过促进 LECs 的凋亡, 抑制其增生、迁移及分化等生物学行为, 降低 PCO 的发生率, 为 PCO 的防控提供了新的治疗手段。

## 1 PCO 的发生机制

目前,PCO 的发生机制尚不明确,可能的发生机制为:(1)LECs 的生物行为变化 白内障术后残留于赤道及前囊部的单层 LECs 增生、迁移至后囊膜并分化为晶状体纤维细胞,或发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)转化为肌纤维母细胞<sup>[6-7]</sup>。EMT 是上皮细胞失去正常的分化能力,通过转录调控改变其细胞形态的病理变化过程。经过 EMT 后,LECs 可转分化为纤维细胞,促使囊袋皱缩,当皱缩侵袭到视轴则会导致视力下降。在 EMT 过程中, $\alpha$ -平滑肌蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的表达上调,而 E-钙黏连蛋白(E-cadherin)及 connexin 43 的表达下降,这一反应可能与转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 2 相关<sup>[8]</sup>。(2)细胞因子参与创伤修复过程 白内障术后可视为创伤后的修复反应,这一修复过程中激活的许多细胞因子由 LECs 产生并存在于房水中,如 TGF- $\beta$ 2、成纤维细胞生长因子-2、肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)等<sup>[9]</sup>。TGF- $\beta$ 2 是 TGF- $\beta$  家族的主要成员,它广泛存在于正常的眼内组织,但主要表达在房水中,当创伤、免疫及压力改变发生时,TGF- $\beta$ 2 可被大量激活并病理性表达其生物学行为。研究表明,TGF- $\beta$ 2 可以诱导细胞外基质蛋白,如层黏连蛋白、纤维蛋白、玻连蛋白、胶原蛋白 I 及胶原蛋白 III 等的表达,也可诱导一些微细纤维蛋白 $\alpha$ -SMA 及原肌球蛋白等蛋白的表达<sup>[10]</sup>。手术创伤时,大量的 TGF- $\beta$ 2 被激活,通过不同的信号通路及机制促进细胞的 EMT 转化及其他生物学行为。(3)细胞-细胞之间或者细胞-基质之间连接接触性抑制破坏引起细胞黏附能力的变化,促使 LECs 沿赤道部向后囊迁移。

## 2 RNAi 技术的基本理论与特点

RNAi 是 Fire 等<sup>[11]</sup>于 1998 年在秀丽隐杆线虫中发现的可基因沉默双链 RNA 的干扰现象,并将这种现象命名为 RNAi。RNAi 是一种经典的基因表达调控机制,其主要生理作用为在转录水平上阻断基因,是内外源性双链 RNA 在生物体内通过特异性诱导同源靶基因 mRNA 的降解而引起转录后的基因沉默现象。RNAi 对基因的抑制过程可由多种分子类型的 RNA 介导,如双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)、小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)、微小 RNA(micro RNA, miRNA)、短发卡 RNA(short-hairpin RNA, shRNA)等<sup>[12]</sup>。RNAi 的发生是由 21~23 个核苷酸长度的 siRNA 启动的,siRNA 由能识别特异性 dsRNA 片段的核酸内切酶 Dicer(ribonuclease III)切割细胞内的 dsRNA 生成<sup>[4]</sup>,siRNAs 被 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)解旋成单链,正义链由 RISC 释放,但反义链通过诱导 RISC 结合到 mRNA 的互补链上,表现出基因沉默现象。成熟的 miRNAs 是由初级 miRNAs(primary-miRNAs, pri-miRNAs)经过一系列加工产生的,pri-miRNAs 是由约 70 个碱基对的茎环结构组成,当 pri-miRNAs 被运输到细胞质后,活跃的内切酶将茎环结构切开,生成约 22 个碱基对的成熟 miRNAs<sup>[13]</sup>,成熟的 miRNAs 可通过促

进目的 mRNA 的降解或者与目的 mRNA 的 3' 非翻译区结合而阻止转录的进行,进而达到基因沉默的效应。

## 3 RNAi 技术通过干扰信号通路影响 PCO 的发生

TGF- $\beta$ /Smads 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是真核生物细胞内常见的 2 条信号通路,影响着细胞内蛋白质的合成、代谢和凋亡等功能。LECs 内也存在以上 2 条信号通路,通过 RNAi 技术改变信号通路的效应分子,可能对 LECs 的一系列生物学行为产生影响。

### 3.1 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路

TGF- $\beta$  超级家族通过调控基因的转录控制细胞的增生、分化、凋亡及迁移,在胚胎发育及维持成人体内稳态中扮演着重要角色。TGF- $\beta$  有 5 种异构体形式,哺乳动物体内主要存在 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 3 种异构体,在晶状体中均有表达<sup>[14]</sup>,尤其 TGF- $\beta$ 2 的表达最为显著,且易受眼内环境的影响。Smads 蛋白是 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路关键的作用底物,能将 TGF- $\beta$  信号从细胞外传递到细胞核中并参与 TGF- $\beta$  靶基因的调节,是该信号通路中的关键步骤,Smad 蛋白家族主要可以分为受体活化型(receptor-activated Smads, R-Smad)、共同通路型(commonmediator Smads, Co-Smad)和抑制型(inhibitory Smads, I-Smad)3 个亚家族。因为 Smad4 与 R-Smads 结合的三聚体参与 TGF- $\beta$  超级家族的大部分基因调控,因此 Smad4 也被称为 Co-Smad<sup>[15]</sup>。由 1 个 Smad4 分子和 2 个磷酸化的 R-Smad 受体分子形成的三聚体是 TGF- $\beta$  转录调控过程中的主要效应器。I-Smads 的主要功能是抑制 TGF- $\beta$  信号通路。

白内障术后眼内的内环境改变,TGF- $\beta$  作为一种重要的转化生长因子,其分泌量增加,并且处于激活状态,激活状态的 TGF- $\beta$  可通过经典的 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路诱导 LECs 的病理性生长及纤维化等生物学行为,主要机制为 TGF- $\beta$  与细胞膜受体结合,激活细胞内的 Smads 蛋白,将信号从细胞膜传导至细胞核内,并协同多种转录因子调节目的基因的表达,目的基因表达的上调可促进 LECs 蛋白的合成、细胞的增生及分化等生物学行为,进而参与诱发 PCO 的发展。

### 3.2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是白内障术后参与 LECs 异常代谢活动的一条重要传导通路。该通路不仅与多种恶性肿瘤的发生、发展和预后相关,在 PCO 的发生和发展中也扮演着重要角色,故该信号通路各靶点抑制剂的研究逐渐成为人们关注的热点。当 PI3K 受胰岛素及胰岛素样生长因子等刺激因素激活后促使细胞膜内表面的磷酸肌醇二磷酸[phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP2]转化为 PIP3,PIP3 的激活通过使 Akt 磷酸化而充分激活 Akt<sup>[16]</sup>,活化的 Akt 进一步激活其下游的雷帕霉素敏感的复合物 1(mammalian target of rapamycin C1, mTORC1),在营养充足的条件下,mTORC1 可磷酸化其下游的靶蛋白而促进蛋白合成和细胞生长,活化的 mTORC1 磷酸化并激活核糖体 S6 激酶 1,后者接着作用于核糖体并激活核糖体蛋白和/或延长因子的编码,进而刺激蛋白质的合成<sup>[17]</sup>。eIF4E 结合蛋白 1(eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1)基因编码的 eIF4E

多肽为帽结合蛋白,是真核细胞翻译起始因子。活化的 mTORC1 磷酸化并激活 4E-BP1 后,其与结合因子 eIF4E 的亲合力下降而使其与 eIF4E 解离,促使翻译起始复合物的形成,加速蛋白质的合成。当 mTOR 抑制剂存在时,此信号通路无法激活而抑制翻译的起始,进而抑制蛋白质的合成。

在复杂的细胞信号转导通路中,TGF- $\beta$  很可能协同体内的多种生长因子和信号传导复合物,共同参与到 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。Guo 等<sup>[18]</sup> 向体外培养的人 LECs 中加入 TGF- $\beta$ 2,发现 connexin 43 和 fibronectin 蛋白表达下调,AKT 及 mTOR 的蛋白表达增加;PI3K 抑制剂 LY294002 不仅抑制了 AKT 及 mTOR 的蛋白表达,还可抑制 TGF- $\beta$ 2 诱导的人 LECs 的 EMT。该研究进一步证实 TGF- $\beta$ 2 参与了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导体外培养的人 LECs 的 EMT 过程。

白内障术后,活化的细胞因子及复合物自磷酸化后可激活 PI3K,磷酸化的 PI3K 沿 PI3K/AKT/mTOR 信号通路逐个激活下游靶点,最终将信号传递至靶基因,靶基因表达的上调可促进 LECs 的生长、迁移及分化,LECs 的上述生物学行为改变可推进晶状体囊袋的混浊及皱缩而诱发 PCO。

### 3.3 RNAi 技术干扰信号通路对 LECs 生物学行为的影响

应用 RNAi 技术针对与 PCO 发生有关的 2 条通路中相关因子特异的沉默转录基因的表达,有望成为治疗 PCO 的一种新的高效、特异的治疗方法。

**3.3.1 RNAi 技术干扰 TGF- $\beta$ /Smads 通路对 LECs 生物学行为的影响** 应用 RNAi 技术通过干扰 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路而影响 LECs 的生物学行为。Li 等<sup>[19]</sup> 研究发现,用 Smad3-siRNA 体外转染人 LECs 细胞系 HLE-B3 后可抑制 TGF- $\beta$ 2 诱导的 HLE-B3 增生以及纤维连接蛋白和 I 型胶原纤维的生成。应用 siRNA 基因沉默 HLE-B3 Smad2 后可以抑制 TGF- $\beta$ 2 诱导的 HLE-B3 的迁移及  $\alpha$ -SMA 生成,应用 siRNA 同时基因沉默 Smad2 及 Smad3 后,可有效抑制 TGF- $\beta$ 2 诱导的 HLE-B3 的增生、迁移及细胞外基质的生成。由于 Smad2 和 Smad3 都是 TGF- $\beta$ 2 信号通路中的关键因子,通过抑制 TGF- $\beta$ 2/Smad2&Smad3 信号通路而抑制 PCO 的发生是有可能的。Wang 等<sup>[20]</sup> 应用 Western blot 技术检测 PCO 患者及正常人晶状体囊袋中  $\alpha$ -SMA、E-cadherin 及 vimentin 蛋白的表达,发现 PCO 患者的晶状体囊袋组织中 E-cadherin 蛋白表达呈阴性,而  $\alpha$ -SMA 及 vimentin 表达明显上调,采用免疫组织化学检测也得出相同的结果,二者作为参与 EMT 的经典标志物,参与 PCO 的发展过程。向培养 3 d 后的晶状体囊袋中加入 TGF- $\beta$ 2,然后应用 Smad4-siRNA 基因沉默 Smad4,与对照组相比,Smad4-siRNA 作用后 Smad4、vimentin 以及  $\alpha$ -SMA 的蛋白表达均下降,而 E-cadherin 的蛋白表达上调,从而证实采用 RNAi 技术可通过干扰 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路上的 Smad4 表达影响 EMT 的过程,进而阻断 PCO 的发展。

**3.3.2 RNAi 技术干扰 PI3K/AKT/mTOR 通路对 LECs 生物学行为的影响** 应用 RNAi 技术也可以通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路信号因子影响 LECs 的生物学行为。王逸涵等<sup>[21]</sup> 将合成特异性抑制 mTOR 的 shRNA 重组质粒转染至人的 LECs

后,发现其可抑制人 LECs 中 mTOR 的表达,并且特异性抑制 mTOR 后可以在一定程度上逆转人 LECs 中 EMT 的进程,同时可以减缓细胞增生,延长细胞周期。Tian 等<sup>[22]</sup> 应用 siRNA 转染 LECs 基因沉默 AKT 的同时,采用 mTOR 的特异性抑制剂雷帕霉素作用于细胞,观察细胞凋亡情况。研究发现,当 AKT 被基因沉默后,应用雷帕霉素可增强 HGF 诱导的 LECs 的凋亡,但当增强 AKT 的表达后,尽管有雷帕霉素的作用,但对 LECs 的凋亡是抑制的。由此证明了 AKT 在 LECs 的凋亡中扮演了重要角色,并且抑制 AKT 信号通路可以促进 LECs 的凋亡。因此 RNAi 技术也可应用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,通过干扰 LECs 的生长、迁移和分化等行为起到阻断 PCO 病理进程的作用。

### 3.4 RNAi 技术在 PCO 防治研究中的应用

PCO 的发生与许多信号通路的激活密切相关,活化的信号通路可将信号刺激传导至下游,通过调控下游靶基因的表达而调节 LECs 的生长及分化。所以信号通路各靶点的阻断为 PCO 的防治研究提供了新的思路。综上所述,TGF- $\beta$ /Smads 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路很可能参与到 LECs 的增生、代谢等生物学活动中,应用 RNAi 技术特异性基因沉默上述 2 条信号通路的基因靶点,高效而专一地阻断信号传导,通过抑制其靶基因的表达而抑制 LECs 的生长、代谢、分化和迁移等生物学行为,进而抑制或推迟 PCO 的发生。

## 4 小结与展望

随着基因学技术越来越广泛地应用于医学研究,RNAi 技术不仅避免了药物的毒性作用和不良反应,而且因其较高的特异性及灵敏度,在 PCO 的预防及治疗中逐渐成为近年的研究热点。虽然 RNAi 在实际运用中面临许多问题,但随着基因研究的不断发展,基因组学的不断完善,基因治疗灵活性与安全性的不断提高,RNAi 技术在临床中的应用将会逐渐完善。应用 RNAi 技术通过干扰细胞内的 TGF- $\beta$ 2/Smad 和 PI3K/AKT/mTOR 两大信号通路而抑制 LECs 的生长及分化为 PCO 的研究及应用开辟了新的方法,如能探索一种存在于眼内无毒且能特异性抑制残留 LECs 增生与分化的技术,将为 PCO 的研究及患者带来福音。

## 参考文献

- [1] Eldred JA, Dawes LJ, Wormstone IM. The lens as a model for fibrotic disease[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011, 366 (1568) : 1301-1319. DOI:10.1098/rstb.2010.0341.
- [2] Wormstone IM, Wang L, Liu CS. Posterior capsule opacification [J]. Exp Eye Res, 2009, 88 (2) : 257-269. DOI:10.1016/j.exer.2008.10.016.
- [3] Magin CM, May RM, Drinker MC, et al. Micropatterned protective membranes inhibit lens epithelial cell migration in posterior capsule opacification model [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2015, 4 (2) : 9 [2016-10-27]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378322/. DOI:10.1167/tvst.4.2.9.
- [4] Reshi ML, Wu JL, Wang HV, et al. RNA interference technology used for the study of aquatic virus infections [J]. Fish Shellfish Immunol, 2014, 40 (1) : 14-23. DOI:10.1016/j.fsi.2014.06.008.
- [5] 秦贤杰,彭燕一. RNA 干扰技术与眼科疾病 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14 (5) : 849-851. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.05.17. Qin XJ, Peng YY. RNA interference technology and ophthalmic diseases [J]. Int Eye Sci, 2014, 14 (5) : 849-851. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.05.17.

- [6] Raj SM, Vasavada AR, Kaid JS, et al. Post-operative capsular opacification [J]. Nepal J Ophthalmol, 2009, 1(1): 43-59.
- [7] Mamuya FA, Wang Y, Roop VH, et al. The roles of  $\alpha V$  integrins in lens EMT and posterior capsular opacification [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(4): 656-670. DOI: 10.1111/jcmm.12213.
- [8] Zhu FQ, Chen MJ, Zhu M, et al. Curcumin suppresses epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells through the inhibition of Akt/mTOR pathway [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(1): 17-24. DOI: 10.1248/bpb.b16-00364.
- [9] Awasthi N, Wagner BJ. Suppression of human lens epithelial cell proliferation by proteasome inhibition, a potential defense against posterior capsular opacification [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(10): 4482-4489. DOI: 10.1167/iovs.06-0139.
- [10] Nibourg LM, Gelens E, Kuijter R, et al. Prevention of posterior capsular opacification [J]. Exp Eye Res, 2015, 136: 100-115. DOI: 10.1016/j.exer.2015.03.011.
- [11] Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nature, 1998, 391(6669): 806-811. DOI: 10.1038/35888.
- [12] Gottumukkala SN, Dwarakanath CD, Sudarshan S. Ribonucleic acid interference induced gene knockdown [J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(4): 417-422. DOI: 10.4103/0972-124X.118309.
- [13] Koscianska E, Starega-Roslan J, Krzyzosiak WJ. The role of Dicer protein partners in the processing of microRNA precursors [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(12): e28548 [2016-11-04]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028548. DOI: 10.1371/journal.pone.0028548.
- [14] de Jongh RU, Gordon-Thomson C, Chamberlain CG, et al. TGF- $\beta$  receptor expression in lens: implications for differentiation and cataractogenesis [J]. Exp Eye Res, 2001, 72(6): 649-659. DOI: 10.1006/exer.2001.1001.
- [15] Macias MJ, Martin-Malpartida P, Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF- $\beta$  signaling [J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(6): 296-308. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012.
- [16] Li T, Wang G. Computer-aided targeting of the PI3K/Akt/mTOR pathway: toxicity reduction and therapeutic opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(10): 18856-18891. DOI: 10.3390/ijms151018856.
- [17] Tang H, Hornstein E, Stolovich M, et al. Amino acid-induced translation of TOP mRNAs is fully dependent on phosphatidylinositol 3-kinase-mediated signaling, is partially inhibited by rapamycin, and is independent of S6K1 and rpS6 phosphorylation [J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(24): 8671-8683. DOI: 10.1128/MCB.21.24.8671-8683.2001.
- [18] Guo R, Meng Q, Guo H, et al. TGF- $\beta$ 2 induces epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells through activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1105-1110. DOI: 10.3892/mmr.2015.4645.
- [19] Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- $\beta$ 2/Smad2 and TGF- $\beta$ 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line [J]. Exp Eye Res, 2011, 92(3): 173-179. DOI: 10.1016/j.exer.2011.01.009.
- [20] Wang Y, Li W, Zang X, et al. MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 323-332. DOI: 10.1167/iovs.12-10904.
- [21] 王逸涵, 柳林. 慢病毒载体介导雷帕霉素靶蛋白沉默对体外人晶状体上皮细胞增生的抑制作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(4): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.008. Wang YH, Liu L. Suppression of lentiviral vector-mediated mTOR gene silencing on growth of human lens epithelial cell *in vitro* [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(4): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.008.
- [22] Tian F, Dong L, Zhou Y, et al. Rapamycin-Induced apoptosis in HGF-stimulated lens epithelial cells by AKT/mTOR, ERK and JAK2/STAT3 pathways [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(8): 13833-13848. DOI: 10.3390/ijms150813833.

(收稿日期: 2017-04-15 修回日期: 2017-11-04)

(本文编辑: 刘艳)

## 消 息

## 第十八届国际眼科学学术会议和第十八届国际视光学学术会议 (COOC2018) 通知

由上海市医学会眼科分会、全国十省医学会眼科分会、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、温州医科大学眼视光学院、中国研究型医院学会眼科学与视觉科学专委会和上海赛诺瑞会展有限公司共同主办的第十八届国际眼科学学术会议和第十八届国际视光学学术会议 (COOC2018) 将于 2018 年 3 月 23—25 日在上海跨国采购会展中心 (上海市普陀区光复西路 2739 号) 举行。届时, 来自中国、美国、亚欧部分国家的眼科学领域和视光学领域的专家、学者和知名厂商将云集上海出席本届会议。注册本届会议并符合相关要求的参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 8 分, 参加眼科继续教育学习班者可获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。同期将举行第五届国际角膜塑形学术论坛。

## 1 投稿要求

论文投稿只需提供论文摘要。摘要要求: 500 字以内的规范格式书写; 结构式摘要, 包括目的、方法、结果和结论。投稿方式: 在线投稿。论文投稿截止日期为 2018 年 2 月 24 日。

## 2 注册费标准

日期	常规代表	团体 同一单位 5 人以上	全日制在读学生 (凭有效学生证)
2018 年 3 月 10 日前	900 元/人	720 元/人	450 元/人
2018 年 3 月 10 日以后及现场	1 200 元/人	1 000 元/人	600 元/人

## 3 大会秘书处

## 3.1 参会联络

联系人: 仇先生; 电话: 021-52668178; 邮箱: realexp@cooc.org.cn。

## 3.2 参展联络

联系人: 陈小姐; 电话: 021-52665938。联系人: 周小姐; 电话: 021-52662368; 邮箱: realexp@sh163.net。

更多大会信息欢迎浏览大会官网。PC 端: www.cooc.org.cn; 手机端: http://cooc2018.medmeeting.org/。

(会务组)