

· 综 述 ·

富含半胱氨酸蛋白 61 在新生血管性眼底病中的作用

郭家贤 综述 孙晓东 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.020

【摘要】 富含半胱氨酸蛋白 61 (CYR61) 是一种分泌性蛋白, 具有 4 个不同的结构域, 为其在多种细胞生命活动中发挥重要作用提供了结构基础。CYR61 可调控多种细胞因子表达及信号通路, 参与细胞的增生、迁移、黏附、血管新生、炎症介质调控、胚胎发育、骨及软骨的形成等过程, 因其具有能显著促进新生血管形成的重要功能而受到广泛关注。本文对 CYR61 在新生血管性眼底病, 如糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、湿性年龄相关性黄斑变性中的作用做一综述, 为理解新生血管性眼底病发病机制及治疗策略提供新的思路。

【关键词】 富含半胱氨酸蛋白 61; 新生血管形成; 眼底疾病

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81271030); 上海市科技创新行动项目 (1341195400)

Role of cysteine-rich protein 61 in ocular neovascular disease Guo Jiaxian, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Cysteine-rich protein 61 (CYR61) is a secreted protein. It consists of four different structural domains and plays an important role in all kinds of cell life activities, such as proliferation, migration, adhesion, angiogenesis, inflammation regulation, embryogenesis and cartilage formation, by the means of controlling variety of cytokines and signaling pathways. Meanwhile, it also has been widely concerned because of its critical function in neovascularization. In this paper, we present the research progress in CYR61 and its application in ocular fundus neovascular disease, such as diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity and wet age-related macular degeneration, in the structure of review, so as to provide a new perspective on the pathogenesis and therapy of ocular fundus neovascular disease.

【Key words】 Cysteine-rich protein 61; Neovascularization; Ocular fundus disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271030); Shanghai Science and Technology Innovation Project (1341195400)

富含半胱氨酸蛋白 61 (cysteine-rich protein 61, CYR61) 是一种分泌性蛋白, 也是细胞外基质的重要组成部分, 参与多种生物学功能的信号传递和调控, 影响细胞的增生、迁移、黏附、血管新生、胚胎发育、骨及软骨的形成等过程, 因其具有能显著促进新生血管形成的重要功能而受到广泛关注^[1-2]。本文对 CYR61 在新生血管性眼底病, 如糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 中的作用做一综述, 为理解新生血管性眼底病的发病机制及治疗策略提供新的思路。

1 CYR61 概述

1.1 CYR61 蛋白分子结构

CYR61 是最早被发现, 也是第一个被克隆的 CCN 家族蛋白, 最初是由血清或成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 刺激静止的小鼠成纤维细胞而诱导产生^[3]。人类 CYR61 基因定位在 1 号染色体 p22 ~ p31 的位置, 含有 381 个氨基酸残基, 相对分子质量为 42 000^[4]。与其他 CCN 家族蛋白一样, CYR61 由镶嵌型的 4 个结构域构成, 分别是 IGFBP (insulin-like growth factor binding protein-like module)、vWC (von Willebrand factor type C repeat module)、TSP-1 (thrombospondin type-1 repeat module) 和 CT (cysteine-knot-containing module), 其中 vWC 和 TSP-1 结构域之间有高度可变的铰链连接, 易被蛋白酶水解断裂。4 个结构域分别具有不同的特性, 为 CYR61 发挥不同的生物学作用提供了结构基础^[3,5] (表 1)。

表 1 CYR61 的结构域及相关生物学作用

结构域	与本结构域相互作用的分子	功能
IGFBP	胰岛素样生长因子、连接蛋白 43、酪氨酸激酶受体 A	细胞周期循环、增生、死亡、分化、激素和神经递质的分泌、趋化作用等
vWC	骨形态生成蛋白、转化生长因子 β 、整合素	调控骨形态生成蛋白、转化生长因子 β 下游信号通路,影响骨和软骨的生长,某些器官的形成等
TSP-1	血管内皮生长因子、整合素、低密度脂蛋白受体蛋白、胶原蛋白 V、纤维连接蛋白、转化生长因子 β	细胞黏附位点,生长因子及其他细胞因子相互作用的黏附位点等
CT	整合素、硫酸乙酰肝素蛋白多糖、血管内皮生长因子、Notch、FGF- β 、细胞外基质蛋白	与细胞外基质相互作用,细胞黏附、细胞分化和有丝分裂等

注:CYR61:富含半胱氨酸蛋白 61;IGFBP:insulin-like growth factor binding protein-like module;vWC: von Willebrand factor type C repeat module;TSP-1: thrombospondin type-1 repeat module;CT: cysteine-knot-containing module;FGF:成纤维细胞生长因子

1.2 CYR61 的诱导因子及受体和相应的生理功能

CYR61 除了由血清或成 FGF 刺激产生外,血小板衍生因子(platelet derived growth factor,PDGF)、FGF、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)、生长激素、cAMP、维生素 D3、雌激素和孕激素、血管紧张素 II、缺氧、紫外线、机械牵拉等也可刺激 CYR61 基因的活化表达^[6],其中缺氧对 CYR61 的诱导作用尤为明显。研究发现,缺氧对于 CYR61 的诱导作用是通过 2 条不同的途径实现的,分别是缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 途径和 c-Jun/AP-1 途径^[7],正是由于这个发现,进一步确立了 CYR61 在新生血管调控中的重要作用。

CYR61 需通过其结构域与细胞表面受体整合素和硫酸乙酰肝素蛋白多糖结合才能发挥调控作用,目前我们已知的整合素至少有 $\alpha_6\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_M\beta_2$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 5 种可作为 CYR61 受体。在不同种类的细胞表面,CYR61 与不同种类的整合素相结合,从而产生不同的生物学功能^[8-10](表 2)。

表 2 CYR61 的受体

整合素	在结构域上的结合点	诱导的生物学作用
$\alpha_v\beta_3$	vWC CT	内皮细胞黏附、迁移,细胞 DNA 合成,细胞存活;成纤维细胞 DNA 合成等
$\alpha_v\beta_5$	vWC	成纤维细胞的迁移,与 TNF- α 的协同作用等
$\alpha_6\beta_1$	TSP-1 CT	成纤维细胞的黏附、凋亡,血管平滑肌细胞的黏附、迁移,与 TNF- α 的协同作用等
$\alpha_M\beta_2$	CT	单核细胞的黏附
$\alpha_{IIb}\beta_3$	vWC	血小板的黏附

注:CYR61:富含半胱氨酸蛋白 61;vWC: von Willebrand factor type C repeat module;CT: cysteine-knot-containing module;TSP-1: thrombospondin type-1 repeat module;TNF:肿瘤坏死因子

2 CYR61 参与新生血管性眼底病形成的生物学作用

新生血管形成是很多眼部疾病的共同病理改变,也是重要的致盲原因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A 是其最重要的刺激因子,玻璃体腔注射抗 VEGF-A 药物取得了巨大成功,如何进一步提高其临床疗效成为目前世界范围内眼底病研究的热点。CYR61 因其促进新生血管形成的重要生物学作用逐渐引起广泛关注,现将其参与新生血管性眼底病形成的生物学作用简要介绍如下。

2.1 介导血管内皮细胞的增生、黏附和迁移

新生血管形成需要经过 4 个过程:原有血管舒张、通透性增加,血管基底膜降解;内皮细胞活化、移行,进入血管周围基质;血管内皮细胞在新的位置增生,形成新生血管芽并形成管腔;新生血管成熟,互相吻合^[11]。CYR61 介导血管内皮细胞增生、黏附、迁移的生物学功能是其促进新生血管形成的基础。研究表明,纯化的 CYR61 蛋白可以通过整合素 $\alpha_v\beta_3$ 依赖的信号通路刺激人类微血管内皮细胞的黏附和定向迁移^[1]。Zhang 等^[2]也进一步证明,CYR61 可以促进 RF/6A 细胞的增生、黏附、迁移及管状结构的形成,并且随着 CYR61 浓度的增加,其促进作用也明显增强。抑制 CYR61 的表达可能减少血管内皮细胞的增生、黏附、迁移,对控制各种新生血管性眼底病的发生具有重要意义。

2.2 促进新生血管形成

CYR61 促进新生血管形成的作用与其介导血管内皮细胞增生、黏附、迁移及管状结构形成的功能密切相关,除此之外,CYR61 还可以通过调控血管生成因子,如 VEGF、bFGF 及细胞外基质完整性分子,如胶原蛋白、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)来促进血管新生^[12]。

研究发现,缺氧可以显著诱导 CYR61 mRNA 的生成和蛋白的表达,且 CYR61 可以诱导 VEGF 的表达^[13],而 CYR61 缺失可以显著减少尿囊中胚层 VEGF-C 的表达,这也从反面证实了 CYR61 对于 VEGF-C 的表达具有调控作用^[14]。Kuiper 等^[15]则通过向玻璃体腔注射 VEGF 发现,视网膜 CYR61 转录产物及蛋白质的表达均有增加。以上实验结果证明,CYR61 与 VEGF 可以互相诱导产生,关系密切。目前的研究表明,VEGF 诱导产生 CYR61 还是 CYR61 诱导产生 VEGF 是由细胞类型决定的,在成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞中,CYR61 诱导 VEGF 产生;在成骨细胞、内皮细胞、周细胞等中,VEGF 则诱导 CYR61 的产生^[13]。VEGF 和 CYR61 各自的受体也可以产生协同作用,这种协同作用可能源自 2 种受体的共聚集,整合素诱导的信号通路可以放大 VEGF 的效应,使原本的生长效应达到最大化,与此同时,VEGF 可以刺激整合素 β_3 区域的磷酸化,从而形成 $\alpha_v\beta_3$ 和 VEGFR 复合物,活化 PI3K 通路,共同促进血管新生^[16]。虽然 CYR61 可以产生类似于 VEGF 对新生血管的调控作用,但是其作用与 VEGF 有所不同,缺失 CYR61 会导致在尿囊绒毛膜连接处血管分叉的缺陷,而不影响新生血管的出芽形成^[14]。

除了视网膜新生血管外,纯化的 CYR61 蛋白通过与 $\alpha_v\beta_3$ 结合可诱导大鼠角膜的新生血管形成^[1]。此外,在小鼠玻璃体腔注射抗 CYR61 抗体可以显著减少新生血管形成^[13],进一步证实 CYR61 在新生血管形成中的重要作用。

2.3 调控炎症介质

近年的研究发现,CYR61 在炎症反应调控中具有重要作用,例如 CYR61 可以刺激白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)产生,诱导 Th17 细胞分化,同时增加局部的 IL-8 浓度,介导中性粒细胞向关节部位的趋化,在类风湿关节炎炎症启动中发挥重要作用^[17-18]。CYR61 对炎症因子的诱导及其与炎症因子的相互作用均为本领域的研究热点,而炎症反应在新生血管形成过程中也具有举足轻重的作用。因此,除了对新生血管形成的直接调控外,CYR61 还可能通过调控炎症介质进一步发挥促进新生血管形成的作用。Bai 等^[19]通过研究证实,CYR61 与整合素 $\alpha_M\beta_2$ 和 syndecan-4 结合促进巨噬细胞向炎症部位的黏附,活化核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导的转录使巨噬细胞出现 M1 极化,参与 Th1 应答。CYR61 可调控促炎性基因的表达,上调一些细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12b 及一些趋化因子,如巨噬细胞炎症蛋白 1 α 、单核细胞趋化蛋白 3、干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein-10, IP-10)等的表达;同时也调节氧化应激和补体的表达;另外,CYR61 也下调一些特定的受体,如 TLR4、IL-10r β 及抗炎性因子,如 TGF- β_1 的表达,而这些生物学作用是通过 2 条途径实现的:一条是早期即刻反应,NF- κ B 通路的活化导致细胞因子合成,如 TNF- α 和 IP-10;另一条是延迟反应,是由 CYR61 诱导产生的 TNF- α 通过旁分泌或自分泌进一步活化产生,如 IL-1 β 和 IL-6。深入探讨 CYR61 参与调控炎症介质的表达及调控新生血管形成的作用机制对于了解新生血管性眼底病的发生有重要意义,并有可能为临床诊疗及预后判断提供新的思路。

3 CYR61 与新生血管性眼底病的关系

3.1 CYR61 与 DR

CYR61 在 DR 中的作用机制研究较为广泛,它可能作为糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)和高血糖的下游效应分子在 DR 中发挥重要作用。研究发现,对糖尿病小鼠输入外源性 AGE, CYR61 在视网膜中的表达增加 4 倍,在 6 周时出现明显升高,推测 CYR61 可能是 AGE 的下游信号分子,参与 DR 微血管病变的发生^[20]。同时, CYR61 还参与了 DR 中血管周细胞缺失的调控,大鼠视网膜周细胞暴露于 AGE 会增加 CYR61 的表达水平,并伴随有细胞凋亡,失去与细胞外基质之间的联系,出现视网膜周细胞的缺失^[21],这可能成为促进 DR 发生和发展的一种新机制。此外,Zhang 等^[2]的研究证实, CYR61 在增生性 DR 中表达上调,促进细胞增生、迁移及管腔的形成,并且可以被 CYR61 抗体抑制。大量研究证实, CYR61 可能是参与 DR 发生和发展的一个重要因素,有可能成为未来治疗 DR 的靶点。

3.2 CYR61 与 ROP

CYR61 在 ROP 中的表达还是未知的,具体作用不明。高氧诱导视网膜病变小鼠较对照组小鼠 CYR61 mRNA 的表达明显升高,在小鼠玻璃体腔注射 CYR61 干扰 RNA,特异性抑制 CYR61 可以显著减少其表达,且小鼠视网膜新生血管的密度减少,新生血管内皮核数也有明显下降,可见 CYR61 的异常表达可能与视网膜新生血管密切相关,特异性抑制 CYR61 可有效抑制视网膜新生血管的发生^[22]。更有意义的是,在 ROP 血管闭塞和血管增生患儿中, CYR61 基因的表达是有变化的^[23],更进一步证实其在 ROP 中作用,但是其确切作用还有待于进一步研究证实。

3.3 CYR61 与 AMD

AMD 是老年人致盲的主要原因之一, VEGF 过量产生诱导新生血管的形成是 AMD 病理过程的关键环节,与此同时,炎症反应也在其发生和发展中发挥重要作用^[24]。C 反应蛋白过量升高,补体系统异常激活导致 CFH、C3、C5 异常表达,巨噬细胞浸润并释放多种因子,如 TNF- α 、MMP、VEGF 等,局部微环境中炎症因子,如 IL-8、IL-1 β 、IL-10 表达上调均参与湿性 AMD 的发生^[25-27]。目前, CYR61 在 AMD 发病机制中的作用研究较少,但它不仅具有直接调控血管新生的生物学功能,而且可以通过调控巨噬细胞、补体、IL 等炎症介质间接参与新生血管的发生,因此推测 CYR61 可能参与湿性 AMD 的发病机制。也有研究证明, CYR61 可能导致血管内皮细胞的不规则增生,对 CYR61 的抑制可能减少脉络膜新生血管损害的范围及脉络膜新生血管的纤维化。因此, CYR61 在 AMD 发病中的具体作用机制值得进一步探索,是未来治疗研究的热点,也可能成为联合抗 VEGF 治疗的潜在靶点。

4 展望

随着对 CYR61 研究的日益深入,发现 CYR61 通过与特定受体结合可在不同的细胞微环境中发挥不同的作用,而在胚胎发育、肿瘤形成与发展、炎症反应等过程中的作用在一定程度上均依赖于其促进新生血管形成的作用^[28]。现有的研究证实,由于 CYR61 对炎症和血管新生的双重调控作用,其在各种新生血管性眼底病发病机制中均发挥重要作用。进一步深入研究 CYR61 在新生血管性眼底病发病中的作用对于理解其发病机制、寻找新的治疗潜在靶点均具有重要意义。

参考文献

- [1] Babic AM, Kireeva ML, Kolesnikova TV, et al. CYR61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes angiogenesis and tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(11): 6355-6360.
- [2] Zhang X, Yu W, Dong F. Cysteine-rich 61 (CYR61) is up-regulated in proliferative diabetic retinopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(5): 661-668. DOI: 10.1007/s00417-011-1882-7.
- [3] O'Brien TP, Yang GP, Sanders L, et al. Expression of cyr61, a growth factor-inducible immediate-early gene[J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(7): 3569-3577.
- [4] Jay P, Bergé-Lefranc JL, Marsollier C, et al. The human growth factor-inducible immediate early gene, CYR61, maps to chromosome 1p[J]. Oncogene, 1997, 14(14): 1753-1757. DOI: 10.1038/sj.onc.1200986.

- [5] Holbourn KP, Acharya KR, Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships[J]. Trends Biochem Sci, 2008, 33(10): 461-473. DOI:10.1016/j.tibs.2008.07.006.
- [6] Lau LF. CCN1/CYR61: the very model of a modern matricellular protein[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(19): 3149-3163. DOI:10.1007/s00018-011-0778-3.
- [7] You JJ, Yang CM, Chen MS, et al. Regulation of Cyr61/CCN1 expression by hypoxia through cooperation of c-Jun/AP-1 and HIF-1 α in retinal vascular endothelial cells[J]. Exp Eye Res, 2010, 91(6): 825-836. DOI:10.1016/j.exer.2010.10.006.
- [8] Chen CC, Lau LF. Functions and mechanisms of action of CCN matricellular proteins[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(4): 771-783. DOI:10.1016/j.biocel.2008.07.025.
- [9] Kireeva ML, Lam SC, Lau LF. Adhesion of human umbilical vein endothelial cells to the immediate-early gene product Cyr61 is mediated through integrin α 5 β 1[J]. J Biol Chem, 1998, 273(5): 3090-3096.
- [10] Schober JM, Chen N, Grzeszkiewicz TM, et al. Identification of integrin α 5(1) β 1(2) as an adhesion receptor on peripheral blood monocytes for Cyr61 (CCN1) and connective tissue growth factor (CCN2): immediate-early gene products expressed in atherosclerotic lesions[J]. Blood, 2002, 99(12): 4457-4465.
- [11] Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease[J]. Prog Retin Eye Res, 2003, 22(1): 1-29.
- [12] Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61)[J]. Angiogenesis, 2002, 5(3): 153-165.
- [13] You JJ, Yang CH, Chen MS, et al. Cysteine-rich 61, a member of the CCN family, as a factor involved in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(7): 3447-3455. DOI:10.1167/iovs.08-2603.
- [14] Mo FE, Muntean AG, Chen CC, et al. CYR61 (CCN1) is essential for placental development and vascular integrity[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(24): 8709-8720.
- [15] Kuiper EJ, Hughes JM, Van Geest RJ, et al. Effect of VEGF-A on expression of profibrotic growth factor and extracellular matrix genes in the retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(9): 4267-4276. DOI:10.1167/iovs.06-0804.
- [16] Soung YH, Clifford JL, Chung J. Crosstalk between integrin and receptor tyrosine kinase signaling in breast carcinoma progression[J]. BMB Rep, 2010, 43(5): 311-318.
- [17] Lin J, Zhou Z, Huo R, et al. Cyr61 induces IL-6 production by fibroblast-like synoviocytes promoting Th17 differentiation in rheumatoid arthritis[J]. J Immunol, 2012, 188(11): 5776-5784. DOI:10.4049/jimmunol.1103201.
- [18] Zhu X, Xiao L, Huo R, et al. Cyr61 is involved in neutrophil infiltration in joints by inducing IL-8 production by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J/OL]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): R187 [2015-09-10]. <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4377>. DOI:10.1186/ar4377.
- [19] Bai T, Chen CC, Lau LF. Matricellular protein CCN1 activates a proinflammatory genetic program in murine macrophages[J]. J Immunol, 2010, 184(6): 3223-3232. DOI:10.4049/jimmunol.0902792.
- [20] Hughes JM, Kuiper EJ, Klaassen I, et al. Advanced glycation end products cause increased CCN family and extracellular matrix gene expression in the diabetic rodent retina[J]. Diabetologia, 2007, 50(5): 1089-1098. DOI:10.1007/s00125-007-0621-4.
- [21] Liu H, Yang R, Tinner B, et al. Cysteine-rich protein 61 and connective tissue growth factor induce deadhesion and anoikis of retinal pericytes[J]. Endocrinology, 2008, 149(4): 1666-1677. DOI:10.1210/en.2007-1415.
- [22] 底煜, 张轶欧, 陈晓隆. 特异性抑制富含半胱氨酸蛋白 61 干扰 RNA 对小鼠视网膜新生血管形成的抑制作用观察[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(1): 72-76. DOI:10.3760/cma.j.1005-1015.2015.01.018.
- Di Y, Zhang YO, Chen XL. Cysteine-rich 61 siRNA reduces retinal neovascularization of mice[J]. Chin J Ocul Fund Dis, 2015, 31(1): 72-76. DOI:10.3760/cma.j.1005-1015.2015.01.018.
- [23] Yan L, Chaqour B. Cysteine-rich protein 61 (CCN1) and connective tissue growth factor (CCN2) at the crosshairs of ocular neovascular and fibrovascular disease therapy[J]. J Cell Commun Signal, 2013, 7(4): 253-263. DOI:10.1007/s12079-013-0206-6.
- [24] Tuo J, Grob S, Zhang K, et al. Genetics of immunological and inflammatory components in age-related macular degeneration[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2012, 20(1): 27-36. DOI:10.3109/09273948.2011.628432.
- [25] Martine JJ, Ho L, Ly LV. 炎症和老化在年龄相关性黄斑变性和葡萄膜黑色素瘤中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(1): 1-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.
- Martine JJ, Ho L, Ly LV. The role of inflammation and aging in age-related macular degeneration and uveal melanoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(1): 1-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.
- [26] Balasubramanian SA, Krishna KK, Baird PN. The role of proteases and inflammatory molecules in triggering neovascular age-related macular degeneration: basic science to clinical relevance[J]. Transl Res, 2014, 164(3): 179-192. DOI:10.1016/j.trsl.2014.04.005.
- [27] Colak E, Majkic-Singh N, Zoric L, et al. The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration[J]. Biochem Med (Zagreb), 2012, 22(1): 39-48.
- [28] 张潇, 董方田. 富含半胱氨酸蛋白 61 的研究进展及其在眼科的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(7): 667-672. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.07.023.
- Zhang X, Dong FT. Current research on cysteine-rich 61 and their application in ocular diseases[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(7): 667-672. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.07.023.

(收稿日期:2016-07-29)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者·作者·编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊、中国中文核心期刊和中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,96面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局或直接与本刊编辑部联系订阅。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)