

· 综 述 ·

整合素连接激酶在白内障发病过程中的作用

俞晶晶 综述 郑志 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:郑志, Email: zhengzhi139@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.021

【摘要】 整合素是一种在哺乳动物体内广泛表达的细胞表面受体,整合素连接激酶(ILK)是整合素信号通路的关键激酶,其与整合素结合进行细胞与细胞外基质(ECM),甚至细胞与细胞之间的信号传导。目前的研究发现,ILK及其整合素信号通路的活化可以激活磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)和转化生长因子 β /Smad蛋白(TGF- β /Smad)介导的细胞增生、黏附和迁移,引起晶状体上皮细胞异常增生和纤维化,还能激活糖原合成酶激酶3 β / β -链蛋白(GSK3 β / β -catenin)等信号通路,介导水通道蛋白(AQPs)调节水转运过程,最终导致晶状体内囊泡运输受限,渗透压改变,从而引起白内障。白内障是世界主要的致盲眼病之一,其主要由于老化、遗传、代谢异常、外伤、辐射、中毒和局部营养不良等引起的晶状体囊膜损坏,使其渗透性增加,丧失屏障作用,或导致晶状体代谢紊乱,使晶状体蛋白发生变性,形成混浊,但其发病机制尚未完全阐明。ILK可以通过多种信号通路介导晶状体上皮细胞的移行、黏附、增生和凋亡,因此深入研究ILK在白内障发病中的作用对白内障的预防和治疗有重要意义。本文就近年来ILK在白内障发病中的作用进行综述。

【关键词】 整合素连接激酶;整合素;水通道蛋白;白内障;发病机制

The role of integrin-linked kinase in the pathogenesis of cataract Yu Jingjing, Zheng Zhi

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zheng Zhi, Email: zhengzhi139@163.com

【Abstract】 Integrin is a cell surface receptor that is widely expressed in mammals. Integrin-linked kinase (ILK) is a key kinase of the integrin signaling pathway which combines with integrins to communicate cell and extracellular matrix. Recent studies have shown that ILK can activate phosphatidylinositol-3-kinase/serine protein kinase (PI3K/AKT) and transforming growth factor beta/Smad (TGF- β /Smad) signaling pathways, which can promote cell proliferation, adhesion and migration of lens epithelial cells. It also can activate glycogen synthase kinase 3 β / β -catenin (GSK3 β / β -catenin) and other signaling pathways mediate aquaporins to regulate the water transport process. Eventually these changes can affect osmotic pressure of lens and lead to the formation of cataract. Cataract is a leading cause of visual impairment worldwide. It is a multi-factorial optic disorder associated with various risk factors such as aging, genetic, metabolic abnormalities, trauma, ultraviolet light exposure, poisoning and malnutrition. But the pathogenesis of cataract is not fully understood. ILK can mediate the migration, adhesion, proliferation and apoptosis of human lens epithelial cells through a variety of signaling pathways. Therefore, it is very important to study the role of ILK in the pathogenesis of cataract in the prevention and treatment of cataract. In this article, we reviewed the role of ILK in the pathogenesis of cataract from recent years.

【Key words】 Integrin-linked kinase; Integrin; Aquaporin; Cataract; Pathogenesis

白内障是全球可逆性盲的主要原因之一^[1]。随着人口的老齡化,白内障的发病率越来越高,防止白内障的发生非常重要,然而白内障的发病机制尚不完全明确。近年来,整合素信号通路的关键激酶整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)在白内障发病中的作用引起了国内外学者的关注。

1 整合素信号通路与白内障发病的关系

整合素是与细胞外基质蛋白结合的细胞表面的主要受体,这些受体形成了主要的信号传导中心,在细胞和内环境之间进行双向的信息传导^[2]。整合素是由 α 和 β 亚基组成的异二聚体^[3]。目前已知整合素家族中至少有14种 α 亚单位和8种 β

亚单位,每种 β 亚基可以结合不同的 α 亚基。 $\beta 1$ 整合素受体家族的主要作用是维持晶状体上皮细胞的形态并且在晶状体纤维细胞分化过程中作为重要的信号分子,然而 α 整合素受体家族的作用还有待进一步的研究分析^[2]。目前已发现在正常晶状体前囊膜均表达整合素 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 亚单位^[4-5],在白内障前囊膜还发现了在正常晶状体上皮细胞上不表达的整合素 $\beta 2$ 和 $\beta 6$ 亚单位,且在晶状体摘出术后,残余的晶状体上皮细胞即刻表达整合素 $\alpha V\beta 6$ ^[6-7]。这说明整合素 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 亚单位可能参与晶状体上皮细胞的正常生理过程, $\beta 2$ 和 $\beta 6$ 亚单位可能在白内障的形成中起一定作用。Mamuya 等^[8]发现, αV 整合素有潜在的激活转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 的作用,从而促进 Smad 蛋白 3 (sophila mothers against decapentaplegic protein-3, Smad-3) 磷酸化形成 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA),引起晶状体上皮细胞增生及纤维化,最终形成白内障。Nebe 等^[9]发现 T 型钙通道阻滞剂米贝拉可以减少晶状体上皮细胞内整合素的表达,并降低细胞分化及去极化能力,从而诱导人晶状体上皮细胞的凋亡,诱发白内障。最近的研究表明, $\alpha V\beta 5$ 可以介导相关的吞噬作用,清除凋亡细胞的碎片以减少毒性物质的堆积,而紫外线的照射会破坏 $\alpha V\beta 5$,导致相关吞噬作用的减弱,甚至消失,毒性物质开始堆积,引起白内障发生^[10]。近年学者发现,ILK 是整合素信号通路中一个关键信号传导激酶,因此,研究 ILK 与白内障发病的关系成为新的研究热点。

2 ILK 的结构与功能

2.1 ILK 的结构

ILK 是一种在哺乳动物体内广泛表达的通过发送外信号来调节细胞活动的多功能细胞内衔接蛋白,调节包括细胞外基质黏附、细胞形状的改变及细胞的移行、分化和存活^[11]。ILK 是一个由 452 个氨基酸组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[12],它在全身多种组织中高表达,蛋白结构域分析提示,ILK 包含一个 N 端锚蛋白重复结构 (ankyrin repeat domain, ARD) 和一个 C 末端与整合素胞质尾部结合的激酶样结构域^[11]。ILK 的 C 端不仅参与整合素的作用,且是其定位到黏着斑所必需。ILK N 端的 ARD 介导了与接头蛋白 PINCH (particularly interesting new cysteinehistidinerich protein) 的相互作用,另外 ARD 对 ILK 定位到黏着斑也有调控作用,ILK 中间的磷脂酰肌醇结合结构域能结合蛋白激酶 PI(3)K 的产物 PI(3,4,5)P3,而与后者的结合则可使 ILK 得以充分激活,ILK 能磷酸化 $\beta 1$ 整合素的胞质结构域、PKB/AKT 的 Ser-473 和 GSK3 β ^[3]。荧光原位杂交染色定位表明,ILK 基因定位于 11p15.5-p15.4^[13]。

2.2 ILK 的功能

首先,无论是脊椎动物还是无脊椎动物,一旦缺失 ILK 就会导致细胞与细胞外基质无法黏附、迁移和细胞骨架的活动障碍,这表明 ILK 是进化保守的整合素肌动蛋白网络的基本骨架,是与细胞外基质形成黏附的必备条件^[11]。其次,ILK 作为一个假性激酶通过其假性位点调节 AKT 和 GSK-3 β 信号通路介导细胞活动的多样性。如 ILK 在角质细胞的囊泡运输中,

ILK 通过结合并招募 IQGAP1 (IQ motif containing GTPase activating protein 1) 结合到新生细胞皮质的黏着斑,从而稳定微管并促进囊泡运输到质膜,这与水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 的囊泡穿梭机制十分相似^[14]。另外,ILK 还与有丝分裂的中心体有关,调节有丝分裂纺锤体和中心体在癌细胞的聚集^[15],ILK 还有一小部分可以定位于细胞核调节基因的表达^[16]。

3 ILK 与白内障发病的关系

3.1 ILK 可以通过 PKB/AKT 通路促进晶状体上皮细胞的增生

晶状体上皮细胞的异常增生是白内障发生的主要特点。杜倩等^[17]首先在蛋白水平发现,在高糖刺激下人晶状体上皮细胞内的 ILK 含量显著升高。后来,储昭节等^[18]利用 RNA 干扰沉默 ILK 基因后发现在高浓度葡萄糖刺激下细胞的增生指标细胞增生核抗原及上皮间质转分化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 指标 α -SMA 和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 均受到明显抑制,提示 ILK 是细胞增生和 EMT 等效应的上游关键因子。最近,Zhang 等^[19]研究发现,高糖状态下 ILK 蛋白合成增加,与整合素受体结合激活 PKB/AKT 通路,引起表皮生长因子、成纤维细胞生长因子增加,细胞增生加快,凋亡减少。Teo 等^[20]在非高糖状态下也证实了 ILK 介导 PI3K/AKT 信号通路是晶状体上皮细胞存活、增生和分化不可或缺的关键因子。因此推测,ILK 通过 PKB/AKT 通路促进晶状体上皮细胞的增生。

3.2 ILK 通过 TGF- β /Smad 蛋白依赖途径促进晶状体上皮细胞的纤维化

已知晶状体上皮细胞的增生和 EMT 在 PCO 的发生和发展中起重要作用,而细胞和细胞外基质的黏附是其生存和增生的基础^[21]。de Iongh 等^[22]研究表明,TGF- β 诱导的 EMT 是晶状体上皮细胞伤后修复反应,此过程中大量的细胞外基质蛋白被诱导表达,并揭示其信号通路主要涉及 Smad 蛋白依赖途径,晶状体损伤后修复,引起活化的 ILK 与整合素受体结合,激活 TGF- β ,由此 TGF- β 结合表面受体激活 Smad/Smad4 复合物,从而引发大量细胞外基质蛋白的表达,包括层粘连蛋白、胶原蛋白、腱生蛋白、纤连蛋白和蛋白聚糖,中间丝 (结蛋白和 α -SMA),各种整合素 ($\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 1B$)、配对盒基因 6 (paired box 6, Pax6)、间隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 基因、外壳蛋白 49 (coat protein49, CP49) 基因、 α 晶状体蛋白基因、钙粘连蛋白基因等上皮基因的缺失。这些蛋白可以促进晶状体上皮细胞的增生,同时促进晶状体上皮细胞向肌纤维细胞转化,抑制细胞迁移,促进白内障形成。ILK 作为 TGF- β 的上游调控因子,在白内障的发生和发展中起着重要作用。由此推测 ILK 参与了 PCO 的发生和发展,其通过 TGF- β 诱导 α -SMA 纤维的形成来促进上皮细胞的纤维化,从而引起囊膜混浊。

3.3 ILK 通过 GSK3 β / β -catenin/AQPs 影响细胞骨架的改变,抑制水转运

AQPs 主要介导细胞膜对水的跨膜转运。很早以前就有学者发现,晶状体上主要有 2 种 AQPs,晶状体上皮细胞表达的 AQP1 和晶状体纤维细胞表达的 AQP0,它们共同调节晶状体中

水代谢,维持晶状体的生理功能及透明性,其异常表达可导致白内障的发生^[23]。研究发现,晶状体上存在其他的 AQP,包括 AQP4 和 AQP5 等^[24],与 AQP1、AQP0 共同调节晶状体的水代谢。2010 年,Sindhu 等^[25]发现了在高糖环境下 AQP5 基因的敲除将导致晶状体细胞水分的积聚,从而引发糖尿病患者的白内障,最近,Cano-peñalver 等^[26]研究发现,在糖尿病患者肾脏集合管内 ILK 的上调可以调节 AQP2,从而影响水的重吸收,引起肾性尿崩症。因此,ILK 是否通过调节 AQP 在白内障发病中发挥作用引起了人们的关注。目前的研究发现,AQP 调节机制一般有 2 种:一是通过调节 AQP 的活性来调节其功能^[27]。此外,某些 AQP 如 AQP1、AQP2、AQP5 和 AQP8 在糖皮质激素或其他试剂的作用下,可直接调用现有库中的蛋白,可进行重新分布,这种调节方式主要通过胞吐及内吞作用使 AQP 在胞内贮存囊泡与细胞膜之间不断地循环,即膜-囊泡穿梭机制,从而调节细胞膜对水的通透性^[28]。在白内障形成过程中,ILK 与整合素受体结合激活 PI3K/AKT 通路,引起 GSK3 β 合成减少,相应的 β -catenin 也减少,导致细胞骨架不易改变,囊泡穿梭机制受到抑制,水分积聚,引起白内障^[29]。其发现初步阐明了 ILK/AQP 在白内障发生中的作用,也揭示了 ILK 和 AQP 将成为白内障发生过程中新的防治靶点。

3.4 ILK 与 SPARC 结合介导晶状体上皮细胞的存活

富含半胱氨酸的酸性分泌性蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 对晶状体上皮细胞的正常发育和存活起着至关重要的作用,缺乏 SPARC 会导致动物晶状体上皮细胞的基底膜的重排和晶状体纤维形态的改变,从而引起白内障^[30]。Weaver 等^[31]研究发现,SPARC 的铜结合结构域通过与整合素 β 1 及活化的 ILK 结合,介导晶状体上皮细胞的存活,抑制 ILK 与整合素 β 1 或 SPARC 的结合会造成晶状体上皮细胞的凋亡增加。

ILK 与整合素受体结合激活 PI3K/AKT、TGF- β /Smad、GSK3 β / β -catenin 等通路,从而引起生长因子等增加、细胞外基质蛋白的生成和细胞骨架的改变,导致晶状体上皮细胞的异常增生、晶状体细胞纤维化和囊泡运输受限等,与白内障发生密切相关。但 ILK 在白内障的发生中究竟起多大作用,针对 ILK 为靶点进行干预是否可有效抑制白内障发生等仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Nagy ZZ. New technology update: femtosecond laser in cataract surgery [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 1157-1167. DOI: 10.2147/OPTH.S36040.
- [2] Walker J, Menko AS. Integrins in lens development and disease [J]. Exp Eye Res, 2009, 88(2): 216-225. DOI: 10.1016/j.exer.2008.06.020.
- [3] Wederell ED, de Iongh RU. Extracellular matrix and integrin signaling in lens development and cataract [J]. Semi Cell & Develop Bio, 2006, 15: 759-776.
- [4] Zhang XH, Ji J, Zhang H, et al. Detection of integrins in cataract lens epithelial cells [J]. J Cataract Refract Surg, 2000, 26(2): 287-291.
- [5] Beck R, Nebe B, Guthoff R, et al. Inhibition of lens epithelial cell adhesion by the calcium antagonist Mibefradil correlates with impaired integrin distribution and organization of the cytoskeleton [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2001, 39(6): 452-458.
- [6] Mathew MR, McLean SM, Murray SB, et al. Expression of CD18, CD49b, CD49c and CD49e on lens anterior capsules in human cataracts [J]. Eye (Lond), 2003, 17(4): 473-477.
- [7] Sporer U, Pieh S, Soleiman A, et al. Upregulation of α v β 6 integrin, a potent TGF- β 1 activator, and posterior capsule opacification [J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(3): 595-606.
- [8] Mamuya FA, Wang Y, Roop VH, et al. The roles of α V integrins in lens EMT and posterior capsular opacification [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(4): 656-670. DOI: 10.1111/jcmm.12213.
- [9] Nebe B, Kunz F, Peters A, et al. Induction of apoptosis by the calcium antagonist mibefradil correlates with depolarization of the membrane potential and decreased integrin expression in human lens epithelial cells [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, 42(7): 597-604.
- [10] Chausse D, Brennan LA, Bakina O, et al. Integrin α V β 5-mediated removal of apoptotic cell debris by the eye lens and its inhibition by UV light exposure [J]. J Biol Chem, 2015, 290(51): 30253-30266. DOI: 10.1074/jbc.M115.688390.
- [11] Qin J, Wu C. ILK: a pseudokinase in the center stage of cell-matrix adhesion and signaling [J]. Curr Opin Cell Biol, 2012, 24(5): 607-613. DOI: 10.1016/j.ccb.2012.06.003.
- [12] Ohnishi M, Hasegawa G, Yamasaki M, et al. Integrin-linked kinase acts as a pro-survival factor against high glucose-associated osmotic stress in human mesangial cells [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(7): 1786-1793.
- [13] Sedgwick SG, Smerdon SJ. The ankyrin repeat: a diversity of interactions on a common structural framework [J]. Trends Biochem, 1999, 24(8): 311-316.
- [14] Wickström SA, Lange A, Hess MW, et al. Integrin-linked kinase controls microtubule dynamics required for plasma membrane targeting of caveolae [J]. Dev Cell, 2010, 19(4): 574-588. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.09.007.
- [15] Fielding AB, Dobrev I, McDonald PC, et al. Integrin-linked kinase localizes to the centrosome and regulates mitotic spindle organization [J]. J Cell Biol, 2008, 180(4): 681-689. DOI: 10.1083/jcb.200710074.
- [16] Fielding AB, Lim S, Montgomery K, et al. A critical role of integrin-linked kinase, γ -TOG and TACC3 in centrosome clustering in cancer cells [J]. Oncogene, 2011, 30(5): 521-534. DOI: 10.1038/nc.2010.431.
- [17] 杜倩, 周健, 惠延年, 等. 高浓度葡萄糖体外对晶状体上皮细胞整合素连接激酶表达的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(4): 676-678. Du Q, Zhou J, Hui YN, et al. Effects of high glucose on the expression of integrin-linked kinase in human lens epithelial cells [J]. Inter J Ophthalmol, 2008, 8(4): 676-678.
- [18] 储昭节, 周健, 惠延年. ILK siRNA 对高浓度葡萄糖诱导的人 LECs 增生和上皮向间质转化的抑制作用 [J]. 眼科研究, 2009, 27(5): 353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2009.05.001. Chu ZJ, Zhou J, Hui YN. Effects of ILKs siRNA on high-glucose-induced proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition in human LECs [J]. Chin Ophthal Res, 2009, 27(5): 353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2009.05.001.
- [19] Zhang P, Xing K, Randazzo J, et al. Osmotic stress, not aldose reductase activity, directly induces growth factors and MAPK signaling changes during sugar cataract formation [J]. Exp Eye Res, 2012, 101: 36-43. DOI: 10.1016/j.exer.2012.05.007.
- [20] Teo ZL, McQueen-Miscamble L, Turner K, et al. Integrin linked kinase (ILK) is required for lens epithelial cell survival, proliferation and differentiation [J]. Exp Eye Res, 2014, 121: 130-142. DOI: 10.1016/j.exer.2014.01.013.
- [21] 叶盼盼, 姚克, 谭健, 等. TGF- β 2 对晶状体上皮细胞增生和上皮间质转分化的实验研究 [J]. 眼科研究, 2007, 25(11): 809-813. Ye PP, Yao K, Tan J, et al. Effect of TGF- β 2 on proliferation and epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells [J]. Chin Ophthal Res, 2007, 25(11): 809-813.

- [22] de Jongh RU, Wederell E, Lovicu FJ, et al. Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens: a model for cataract formation[J]. Cells Tissues Organs, 2005, 179(1-2): 43-55.
- [23] Kulandaiappan V, Sindhu SK, Richard TM, et al. Functional expression of aquaporins in embryonic, postnatal, and adult mouse lenses [J]. Developmental Dynamics, 2007, 236: 1319-1328. DOI:10.1002/dvdy.21125.
- [24] Verkman AS, Ruiz-Ederra J, Levin MH. Functions of aquaporins in the eye[J]. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(4): 420-433. DOI:10.1002/dvdy.21125.
- [25] Sindhu Kumari S, Varadaraj K. Aquaporin 5 knockout mouse lens develops hyperglycemic cataract[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 441(2): DOI:10.1016/j.bbrc.2013.10.058.
- [26] Cano-Peñalver JL, Grier M, Serrano I, et al. Integrin-linked kinase regulates tubular aquaporin-2 content and intracellular location: a link between the extracellular matrix and water reabsorption[J]. FASEB J, 2014, 28(8): 3645-3659. DOI:10.1096/fj.13-249250.
- [27] Monzani E, Bazzotti R, Perego C, et al. AQP1 is not only a water channel: it contributes to cell migration through Lin7/beta-catenin [J/OL]. PLoS One, 2009, 4(7): e6167 [2016-05-07]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006167. DOI:10.1371/journal.pone.0006167.
- [28] Gradilone SA, Garcia F, Huebert RC, et al. Glucagon induces the plasma membrane insertion of functional aquaporin-8 water channels in isolated rat hepatocytes[J]. Hepatology, 2003, 37(6): 1435-1441.
- [29] Ryu JM, Han HJ. Axis regulates hMSC migration by adherent junction disruption and cytoskeletal rearrangement via LPAR1/3-dependent PKC/GSK3 β / β -catenin and PKC/Rho GTPase pathways [J]. Stem Cells, 2015, 33(3): 819-832. DOI:10.1002/stem.1882.
- [30] Yan Q, Blake D, Clark JI, et al. Expression of the matrix protein SPARC in murine lens: SPARC is necessary for the structural integrity of the capsular basement membrane[J]. Histochem J, 2003, 35(4): 503-511.
- [31] Weaver MS, Workman G, Sage EH. The copper binding domain of SPARC mediates cell survival in vitro via interaction with integrin β 1 and activation of integrin-linked kinase [J]. Biol Chem, 2008, 283(33): 22826-22837. DOI:10.1074/jbc.M706563200.

(收稿日期:2016-12-05)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消 息

《Mechanical Ocular Trauma • Current Consensus and Controversy》 一书在国际出版发行

由天津医科大学总医院颜华教授主编的英文版专著《Mechanical Ocular Trauma • Current Consensus and Controversy》一书于 2016 年底由国际著名科技出版集团斯普林格正式全球出版发行。

该书汇集多名国际著名眼外伤领域专家,就当前国际上有关机械性眼外伤诊治的热点和争议问题进行了详细的讨论和阐述。该书包括了机械性眼外伤的分类、分区和评分;眼前节和后节复杂外伤、眼内异物、眼内炎、儿童机械性眼外伤以及严重眼外伤无光感眼等治疗的新概念。全书展示了大量的临床案例,图文并茂,高度精炼。

近年来颜华教授作为亚太眼外伤学会副主席、中华医学会眼科学分会眼外伤学组组长、眼外伤专业的领军专家,在该领域做了诸多创新性的临床与基础研究,受到国际同行的高度关注与认可。

(张静楷)

广告目次

拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

普诺明(肝素非球面散光矫正型人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页

普南扑灵(0.1% 普拉洛芬滴眼液) 深圳市瑞霖医药有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 武汉市威康药品有限责任公司……前插页

博士伦治疗用绷带镜 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页

递法明片(花青素药用制剂) 惠州市百吉瑞医药有限公司……前插页

普诺明(高次非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页

见康(拉坦前列素滴眼液) 华润紫竹药业有限公司……前插页

施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液) 深圳市康哲药业有限公司……前插页

泰普罗斯(全新结构前列腺素滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底