

晶状体内糖基化终末产物含量与糖尿病视网膜病变程度的关联分析

王卓实 张倩茹 朱平利 安良宝 何伟

110034 沈阳何氏眼科医院

通信作者:何伟,Email:sh101130@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.015

【摘要】 背景 糖基化终末产物(AGEs)在晶状体中沉积是糖尿病并发症发生的危险因素,研究发现 AGEs 与晶状体自发荧光有关,且晶状体蛋白为长寿蛋白,其中 AGEs 的蓄积与糖尿病视网膜病变(DR)程度的关系值得研究。目的 探讨并分析晶状体中 AGEs 自发荧光强度变化是否对糖尿病严重程度有预测作用。方法 采用横断面研究设计,对 2015 年 9—12 月在沈阳何氏眼科医院就诊的白内障患者 100 例 100 眼进行分析,按照患者有无糖尿病分为非糖尿病组 40 例 40 眼和糖尿病组 60 例 60 眼,糖尿病组患者再根据眼部并发症情况分为非 DR 组(NDR 组)、非增生期 DR 组(NPDR 组)和增生期 DR 组(PDR 组),每个亚组均为 20 例 20 眼。所有患者均评估接受血浆糖化血红蛋白(HbA1c)和餐前血糖(FBG)测定,并采用晶状体荧光显微镜(Clearpath DS120)测定受检眼晶状体自发荧光强度,分析糖尿病患者晶状体自发荧光强度值与 HbA1c 水平和糖尿病程度的关系。结果 非糖尿病组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组间年龄和糖尿病病程总体比较差异均无统计学意义($F=2.587, 2.899$, 均 $P>0.05$);NDR 组、NPDR 组和 PDR 组患者 FBG 和 HbA1c 水平均明显高于非糖尿病组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。非糖尿病组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组受检眼晶状体自发荧光强度值分别为(0.159±0.032)、(0.256±0.024)、(0.319±0.013)和(0.394±0.035) cd,总体比较差异有统计学意义($F=90.265, P=0.000$),其中 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组晶状体自发荧光强度值均明显高于非糖尿病组,且 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组随着病情的加重晶状体自发荧光强度值逐渐增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。糖尿病患者晶状体自发荧光强度值与血 HbA1c 水平呈中等线性正相关($r=0.654, P<0.05$)。结论 糖尿病患者晶状体自发荧光强度值与 DR 严重程度和血 HbA1c 水平均有一定关联,在一定条件下可作为 DR 早期评估的指标之一。

【关键词】 晚期糖基化终末产物/代谢;糖尿病/并发症;晶状体自发荧光;糖尿病视网膜病变

Association analysis of advanced glycation end-products in lens with diabetic retinopathy severity Wang

Zhuoshi, Zhang Qianru, Zhu Pingli, An Liangbao, He Wei

Shenyang He Eye Hospital, Shenyang 110034, China

Corresponding author: He Wei, Email: sh101130@163.com

[Abstract] **Background** The deposition of advanced glycation end products (AGEs) in lens is the risk factor of diabetic complications. Researches revealed that AGEs has autofluorescence. Crystallin is a longevity protein. AGEs accumulation is probably associated with diabetic retinopathy (DR). **Objective** This study was to evaluate the association of AGEs autofluorescence intensity with diabetes and with DR. **Methods** A cross-sectional study was carried out under the approval of Ethic Committee of Shenyang He Eye Hospital and informed consent of each patient. One hundred eyes of 100 patients with age-related cataract aged 50–70 years were included in He Eye Hospital from September to December 2015. The patients were divided into non-diabetes group (40 patients) and diabetes group (60 patients), and then the patients in diabetes group were subdivided into non-DR (NDR) group, non-proliferating DR (NPDR) group and proliferating DR (PDR) group according to the DR grading criteria, 20 patients for each. Glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) and fasting plasma glucose (FPG) were detected for each

subject, and the lens autofluorescence was assayed with lens fluorescence biomicroscope (Clearpath DS120). The association of lens autofluorescence intensity with serum HbA1c level or DR severity was analyzed. **Results** The age and diabetes course were matched among the non-diabetes group, NDR group, NPDR group and PDR group ($F=2.587, 2.899$, both at $P>0.05$), and the FBS and HbA1c level were evidently higher in the NDR group, NPDR group and PDR group than those in the non-diabetes group (all at $P<0.01$). The autofluorescence intensity of lens was (0.159 ± 0.032), (0.256 ± 0.024), (0.319 ± 0.013) and (0.394 ± 0.035) cd in the non-diabetes group, NDR group, NPDR group and PDR group, respectively, showing a significant difference among the groups ($F=90.265$, $P=0.000$). The autofluorescence intensity of lens in the NDR group, NPDR group and PDR group was significantly increased in comparison with the non-diabetes group and the autofluorescence intensity of lens was gradually increased with the severity of DR (all at $P<0.01$). A positive linear correlation was found between autofluorescence intensity of lens and serum HbA1c level in diabetes patients ($r=0.654$, $P<0.05$). **Conclusions** The autofluorescence intensity of AGEs in lens appears to be associated with the severity of DR and HbA1c. The autofluorescence intensity of AGEs in the lens of diabetes patient is probably one of the evaluation indexes of early stage of DR.

[Key words] Glycosylation end products, advanced/metabolism; Diabetes mellitus/complications; Autofluorescence, lens; Diabetic retinopathy

晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 是指体内蛋白质与还原糖反应并交联, 最终形成的稳定、不可逆的一类物质^[1]。AGEs 通过损伤血管内皮、增加血液黏稠度、促进白细胞黏附等机制导致动脉硬化和微血管病变^[2]。体内 AGEs 含量的多寡取决于血糖、蛋白质的半衰期及蛋白质中所含赖氨酸或羟赖氨酸的量。晶状体蛋白是一种长寿命蛋白, 其对于葡萄糖的摄取不受胰岛素的调控, 因此, 晶状体蛋白更易成为糖基化反应的载体。研究表明, AGEs 在晶状体中沉积可致晶状体蛋白变性, 是糖尿病性白内障可能的发病机制之一, 测定晶状体内的 AGEs 含量可能有助于对糖尿病及其并发症的早期评估^[3-5]。研究发现 AGEs 与晶状体自发荧光有一定相关性^[4-6], AGEs 中的某些成分具有自发荧光的特性, 如糖基化胶原蛋白、咪唑酮和精氨酸等^[7-10], 我们推测测定晶状体中 AGEs 含量可能有助于糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的评估。本研究首次探讨了晶状体中糖基化水平与 DR 程度的相关性, 通过测定晶状体的自发荧光强度, 进而评估 AGEs 水平, 分析其与 DR 程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究设计方法, 纳入 2015 年 9—12 月就诊于沈阳何氏眼科医院的白内障患者 100 例 100 眼。纳入标准: (1) 年龄为 50~70 岁; (2) 按晶状体混浊分类系统 (Lens Opacities Classification System, LOCS) III 对晶状体混浊程度进行分级^[11], 晶状体混浊程度均处于皮质型 (C0~C3), 或核型 (N0~N1), 或后

囊下型 (P0~P1) 且混浊程度不影响眼底观察; (2) 晶状体囊膜完整。排除标准: (1) 晶状体脱位者; (2) 有白内障手术史者; (3) 外伤、炎症、药物等因素所致的晶状体混浊者; (4) 患有其他影响屈光间质透明性的眼部疾病者; (5) 有全身免疫系统疾病史者; (6) 有吸烟史者; (7) 1 年内接受过眼底荧光素血管造影、吲哚青绿血管造影、角膜荧光染色检查及接受光动力疗法者。本研究严格遵循赫尔辛基宣言, 研究方案通过沈阳何氏眼科医院伦理委员会审核。

根据 2 型糖尿病诊断标准^[8] 将患者分为糖尿病组 60 例与非糖尿病组 40 例。记录糖尿病患者病程, 排除未明确诊断或糖尿病病程未及 1 年者。根据 DR 临床分级标准^[9] 将糖尿病组分为非 DR (non DR, NDR) 组、非增生性 DR (non proliferative DR, NPDR) 组和增生性 DR (proliferative DR, PDR) 组, 每组 20 例 20 眼。

1.2 方法

1.2.1 患者一般情况检查 所有糖尿病患者填写调查问卷, 测量血压、餐前血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。

1.2.2 患者眼部相关检查 采用 Sullen 视力表检查双眼裸眼视力和最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 采用拓普康 CT80 眼压计测定眼压, 采用裂隙灯显微镜检查眼前节情况, 采用间接检眼镜扩瞳后检查眼底, 根据 DR 分级标准 (2002 年国际临床分级) 对所有患者眼底情况进行评估分级, 所有眼部检查均由同一名医师进行评定。

1.2.3 患者晶状体自发荧光检测 患者取坐位, 检查者手持推动 DS120 晶状体荧光显微镜 (加拿大

Clearpath 公司)对晶状体进行扫描,每例患者测定 3 次,读取数值(单位:cd),取平均值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。本研究中检测指标的数据资料经单个样本的 Kolmogorow-Smirnov 检验均符合正态分布(年龄: $P=0.176$,糖尿病病程: $P=0.314$,HbA1c: $P=0.191$,晶状体自发荧光强度: $P=0.236$)。采用均衡分组 4 水平研究设计,非糖尿病组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组间年龄、糖尿病病程、FBG、HbA1c 和晶状体自发荧光强度值的总体差异比较均采用单因素方差分析,组间多重比较采用 SNK- q 检验。采用双尾检测法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。晶状体自发荧光强度值与 HbA1c 值间的关系评估采用 Pearson 线性相关分析,对相关系数进行假设检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的人口基线特征

各组患者年龄和糖尿病病程比较,差异均无统计学意义($F=2.587, 2.899$,均 $P>0.05$)(表 1)。

表 1 各组患者人口基线特征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	FPG(mmol/L)	HbA1c(mg/dl)
非糖尿病组	40	62.13±4.730	0	5.516±0.780	5.485±0.803
NDR 组	20	61.95±4.785	7.55±6.11	7.889±2.496	6.995±1.437 ^a
NPDR 组	20	60.60±5.103	12.00±8.17	8.787±2.448	7.605±1.073 ^a
PDR 组	20	58.45±6.039	12.55±7.18	9.950±3.379	8.450±1.718 ^{ab}
F 值		2.587	2.899	59.345	54.954
P 值		0.058	0.063	0.000	0.000

注:与各自的非糖尿病组比较,^a $P<0.01$;与各自的 NPDR 组比较,^b $P<0.01$ FPG:餐前血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;NDR:非糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生性糖尿病视网膜病变;PDR:增生性糖尿病视网膜病变(单因素方差分析,SNK- q 检验)

2.2 各组间晶状体自发荧光强度值的比较

非糖尿病组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组年龄相关性白内障晶状体自发荧光强度值依次增加,组间总体比较差异有统计学意义($F=90.265, P=0.000$),其中 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组晶状体自发荧光强度值明显高于非糖尿病组,NPDR 组和 PDR 组晶状体自发荧光强度值均明显高于 NDR 组,PDR 组晶状体自发荧光强度值明显高于 NPDR 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)(表 2)。

表 2 各组受检眼晶状体自发荧光强度值比较($\bar{x}\pm s, cd$)

组别	眼数	晶状体自发荧光强度值
非糖尿病组	40	0.159±0.032
NDR 组	20	0.256±0.024 ^a
NPDR 组	20	0.319±0.013 ^{ab}
PDR 组	20	0.394±0.035 ^{abc}
F 值		90.265
P 值		0.000

注:与各自的非糖尿病组比较,^a $P<0.01$;与各自的 NDR 组比较,^b $P<0.01$;与各自的 NPDR 组比较,^c $P<0.01$ (单因素方差分析,SNK- q 检验) NDR:非糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生性糖尿病视网膜病变;PDR:增生性糖尿病视网膜病变

2.3 受检眼晶状体自发荧光强度值与 HbA1c 水平的关系

受检眼晶状体自发荧光强度值与患者血 HbA1c 水平呈中等正相关($r=0.654, P<0.05$)(图 1)。

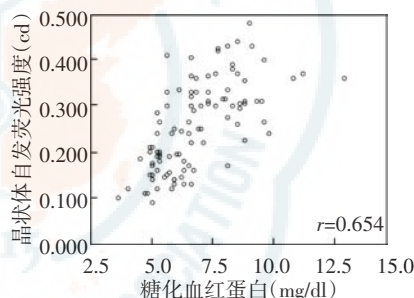


图 1 受检眼晶状体自发荧光强度值与血 HbA1c 水平关系的散点图 受检眼晶状体自发荧光强度值与血 HbA1c 水平呈中等正相关($r=0.654, P<0.05$)(Pearson 线性相关分析, $n=100$)

3 讨论

研究证明,AGEs 形成过程多发生在半衰期较长的蛋白质分子上,如晶状体蛋白、血红蛋白等^[12-16]。Burd 等^[17]对 21~50 岁的非糖尿病患者进行晶状体自发荧光检测,发现晶状体自发荧光强度随年龄的升高而升高,50 岁以后 AGEs 自发荧光强度进入相对平台期,随年龄变化而改变的趋势不明显。本研究中纳入的患者年龄在 50~70 岁,是糖尿病的高发年龄,此时晶状体的自发荧光强度与年龄无明显关联,本研究分析也表明年龄为非显著因素;此外,本研究中严格控制入组患眼晶状体混浊程度,排除了晶状体混浊程度对检测值的影响,因此可认为本研究分析的晶状体自发荧光强度变化与糖尿病病程及血糖控制的关系存在一定关联。

AGEs 在 DR 形成过程中发挥重要作用^[18],在视网膜循环中,AGEs 可导致微血管内皮损伤和周细胞功能障碍,诱发微血管瘤的形成及血管旁渗出,形成微血管闭塞,进而可致局部视网膜无灌注,局部视网膜缺血缺氧而形成增生性视网膜病变,糖尿病越严重则

AGEs 累积越多,糖尿病并发症的血管病变越重,因此 AGEs 与 DR 进展相关。本研究中发现,NDR、NPDR 和 PDR 患者随着病变程度的加重,晶状体中 AGEs 自发荧光值也逐渐升高,提示 AGEs 在糖尿病患者体内的累积量逐渐增加,而 AGEs 的累积量与 DR 程度相关也提示晶状体 AGEs 自发荧光强度一定程度上可作为预测 DR 程度的一个指标。

晶状体蛋白是长寿蛋白,其中 α -晶状体蛋白是晶状体的主要成分^[19]。糖尿病患者的晶状体长期处于高糖环境中, α -晶状体蛋白易发生糖基化而产生和积蓄 AGEs^[20]。晶状体、皮肤组织、血清中的 AGEs 自发荧光检测值均可代表糖尿病患者某一时期的血糖水平^[21-25]。皮肤和血清中的蛋白质是非长寿蛋白,蛋白质半衰期短,表皮组织的代谢周期为 28~45 d,红细胞寿命为 120 d,而糖尿病并发症的发展是个长期的过程,因此通过测定皮肤及血液中 AGEs 的自发荧光来评估糖尿病情况有一定的局限性,而晶状体 AGEs 自发荧光强度的测定可能是更为准确的评估指标。本研究结果表明,不同程度的 DR 组患者血 HbA1c 水平均明显高于非糖尿病组,与 Smit 等^[25]的研究结果一致,而 NDR 组与 NPDR 组以及 NPDR 组与 PDR 组之间患者血 HbA1c 水平差异无统计学意义,说明用血 HbA1c 水平来评估 DR 严重程度并不准确。同时本研究发现血 HbA1c 水平与糖化晶状体蛋白自发荧光强度间存在线性相关,说明晶状体自发 AGEs 荧光的检测一定程度上可以提示受检者的血 HbA1c 水平,但血浆中血红蛋白的半衰期较短,而晶状体蛋白的半衰期很长,因此二者之间的相关性不是很强。

本研究中糖尿病各亚组患者的病程并非真实病程,而是从患者确诊起计算的年限,因此糖尿病病程在各个亚组之间的差异并不明显。此外本研究纳入患者时还排除了吸烟史及免疫疾病等影响因素,因为吸烟者其体内氧化作用强,各组织中 AGEs 的蓄积更多,可加速体内的糖基化反应而影响 AGEs 的检测^[26-28]。全身免疫系统疾病的患者体内会产生较大量的对抗 AGEs 的 IgM 抗体,是影响研究结果的混杂因素^[29-30]。

本研究结果发现,不同程度糖尿病组患者晶状体 AGEs 自发荧光强度值明显高于非糖尿病组患者,晶状体 AGEs 自发荧光强度值不仅与 DR 严重程度呈线性正相关,而且与 HbA1c 也有一定相关性。因此本研究认为晶状体自发荧光检测作为无创检查方法,在一定条件下用于糖尿病及 DR 程度的早期评估可能具有较好的临床意义,但该方法在实际应用过程中会受一些因素的影响,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, et al. Diabetes and advanced glycooxidation end products[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1420-1432. DOI: 10. 2337/dc05-2096.
- [2] Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(4): 546-551. DOI: 10. 4103/2230-8210. 183480.
- [3] Mark A, Phomas F, Francesco C, et al. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I [J]. *Circulation*, 2003, 1(8): 1527-1532. DOI: 10. 1007/s001250050608.
- [4] Hashim Z, Zarina S. Advanced glycation end products in diabetic and non-diabetic human subjects suffering from cataract [J]. *Age (Dordr)*, 2011, 33(3): 377-384. DOI: 10. 1007/s11357-010-9177-1.
- [5] 王卓实, 杨霞霞, 徐玲, 等. 晶状体糖基化终末产物与糖尿病视网膜病变的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(1): 64-68. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 01. 013.
- [6] Wang ZS, Yang XX, Xu L, et al. Relationship of lens advanced glycosylation end products with diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(1): 64-68. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 01. 013.
- [7] Abiko T, Abiko A, Ishiko S, et al. Relationship between autofluorescence and advanced glycation end products in diabetic lenses [J]. *Exp Eye Res*, 1999, 68(3): 361-366. DOI: 10. 1006/exer. 1998. 0615.
- [8] Koefoed TP, Hansen T, Larsen M, et al. Lens autofluorescence is increased in newly diagnosed patients with NIDDM [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(12): 1524-1527.
- [9] Araszkievicz A, Naskret D, Niedzwiecki P, et al. Increased accumulation of skin advanced glycation end products is associated with microvascular complications in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(8): 837-842. DOI: 10. 1089/dia. 2011. 0043.
- [10] 赵堪兴, 杨培增 [M]. *眼科学*. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 206.
- [11] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682. DOI: 10. 1016/S0161-6420(03)00475-5.
- [12] Davison JA, Chylack LT. Clinical application of the lens opacities classification system III in the performance of phacoemulsification [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(1): 138-145.
- [13] Herold K, Moser B, Chen Y, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in a dash to the rescue: inflammatory signals gone away in the primal response to stress [J]. *Leukoc Biol*, 2007, 82(2): 204-212. DOI: 10. 1189/jlb. 1206751.
- [14] Bleeker JC, van Best JA, Vrij L, et al. Autofluorescence of the lens in diabetic and healthy subjects by fluorophotometry [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986, 27(5): 791-794.
- [15] van Wirdum E, Mota MC, van Best JA, et al. Lens transmission and autofluorescence in renal disease [J]. *Ophthalmic Res*, 1988, 20(5): 317-326.
- [16] Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging [J]. *Drugs Aging*, 1996, 9(2): 69-77.
- [17] Karumanchi DK, Gaillard ER, Dillon J. Early diagnosis of diabetes through the eye [J]. *Photochem Photobiol*, 2015, 91(6): 1497-1504. DOI: 10. 1111/php. 12524.
- [18] Burd J, Lum S, Cahn F, et al. Simultaneous noninvasive clinical measurement of lens autofluorescence and rayleigh scattering using a fluorescence biomicroscope [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2012, 6(6): 1251-1259. DOI: 10. 1177/193229681200600603.
- [19] Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, et al. Inhibitory effect of crocin(s) on lens α -crystallin glycation and aggregation, results in the decrease of the risk of diabetic cataract [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 143. DOI: 10. 3390/molecules21020143.

- [19] Horwitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89 (3) : 10449-10453. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00134-2.
- [20] Bloemendal H, de Jong W, Jaenicke R, et al. Aging and vision: structure, stability and function of lens crystallins[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2004, 86(3) : 407-485. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2003.11.012.
- [21] Yan H, Willis AC, Harding JJ. Gamma III-crystallin is the primary target of glycation in the bovine lens incubated under physiological conditions[J]. Biochem J, 2003, 374 (Pt 3) : 677-685. DOI: 10.1042/BJ20030542.
- [22] Ranjan M, Nayak S, Rao BS. Immunochemical detection of glycated beta-and gamma-crystallins in lens and their circulating autoantibodies (IgG) in streptozocin induced diabetic rat [J]. Mol Vis, 2006, 12 : 1077-1085.
- [23] Genuth S, Sun W, Cleary P, et al. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2005, 54(11) : 3103-3111.
- [24] Samborski P, Naskręć D, Araszkievicz A, et al. Assessment of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end product accumulation in type 1 diabetes[J]. Pol Arch Med Wewn, 2011, 121(3) : 67-72.
- [25] Smit AJ, Lutger HL. The clinical relevance of advanced glycation end-products (AGE) and recent developments in pharmaceuticals to reduce AGE accumulation [J]. Curt Med Chem, 2004, 11 (20) : 2767-2784. DOI: 10.2174/0929867043364342.
- [26] Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, et al. Hemoglobin-AGE; a circulating marker of advanced glycation [J]. Science, 1992, 258 (5082) : 651-658. DOI: 10.1126/science.1411574.
- [27] Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, et al. Increased levels of advanced glycation endproducts in the lenses and blood vessels of cigarette smokers[J]. Mol Med, 1998, 4(9) : 594-601.
- [28] Basta G, Schmidt AM, de Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes[J]. Cardiovasc Res, 2004, 63(4) : 582-592. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.05.001.
- [29] Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications[J]. N Engl J Med, 1988, 318 (20) : 1315-1321. DOI: 10.1056/NEJM198805193182007.
- [30] Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, et al. Multispecificity of immunoglobulin M antibodies raised against advanced glycation end products: involvement of electronegative potential of antigens[J]. J Biol Chem, 2013, 288 (19) : 13204-13214. DOI: 10.1074/jbc.M113.452177.

(收稿日期:2017-05-18 修回日期:2017-10-10)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

投稿请登录中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>),登录后点击“业务中心”,经中华医学会远程稿件处理系统(<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>)或中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn/>),根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中署录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再评的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)