

## 息肉状脉络膜血管病变相关蛋白的研究进展

张亚芳 综述 李岱 审校

437100 湖北省咸宁市,湖北科技学院药学院(张亚芳);437100 湖北省咸宁市,湖北科技学院附属咸宁爱尔眼科医院五官科(李岱)

通信作者:李岱,Email:lidai008@21cn.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.03.019

**【摘要】** 息肉状脉络膜血管病变(PCV)是一种可引起严重视力损害甚至致盲的特殊性眼底疾病。PCV的发生可能与某些蛋白有关,如血管生成刺激因子和抑制因子的表达失衡而导致脉络膜血管异常,从而促进PCV形成。MMP和组织金属蛋白酶抑制剂通过调控细胞外基质的代谢来调节脉络膜新生血管的形成。氧化型低密度脂蛋白可通过打破MMP和组织金属蛋白酶抑制剂的平衡及改变一些因子水平,从而促进脉络膜新生血管形成。弹性蛋白减少可使血管壁受损扩张,促进脉络膜新生血管形成,同时一些炎性因子,如TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6及单核细胞趋化蛋白-1等也与脉络膜新生血管形成有关。此外,PCV患者体内C反应蛋白、补体因子及硫氧还原蛋白水平增高,一些其他细胞因子或炎性介质也证实与其有关。本文就近年来在PCV发病过程中相关蛋白的研究进展进行综述。

**【关键词】** 息肉状脉络膜血管病变; 脉络膜新生血管; 年龄相关性黄斑变性; 蛋白质

**基金项目:** 湖北省卫生厅项目(2013Z-B07); 湖北科技学院项目(PY1015); 爱尔眼科医院集团科研基金项目(AF141D)

**Current researches on proteins associated with polypoidal choroidal vasculopathy** Zhang Yafang, Li Dai

Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China (Zhang YF); Xianning Aier Eye Hospital (Li Dai), Xianning 437100, China

Corresponding author: Li Dai, Email: lidai008@21cn.com

**【Abstract】** Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) is one of the ocular fundus diseases and can cause severe visual impairment or blindness. The occurrence of PCV may be related to certain proteins. The imbalance between angiogenesis stimulating factors and inhibiting factors can cause choroid vascular abnormalities, which promotes PCV formation. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases can regulate extracellular matrix metabolism and subsequently regulate the choroid neovascularization. Increase of oxidized low density lipoprotein can break down the balance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases, which promotes the choroid neovascularization. The decrease of elastin can lead to damage and expansion of blood vessel walls, and promote the choroid neovascularization. Some inflammatory factors, such as TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , IL-6 and monocyte chemo attractant protein-1 etc, are also associated with the choroid neovascularization. In addition, it was also found that the expression levels of C-reactive protein, complement factors and thioredoxin in PCV patients are higher than those in the normal control. This article reviewed research progression in the related proteins during the process of PCV.

**【Key words】** Polypoidal choroidal vasculopathy; Choroidal neovascularization; Age-related macular degeneration; Protein

**Fund program:** Hubei Province Health Department Project (2013Z-B07); Hubei University of Science and Technology Project (PY1015); Science Research Foundation of Aier Eye Hospital Group (AF141D)

息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)以视网膜下橘红色结节样病灶和异常分支状脉络膜血管网及其末梢的息肉状脉络膜血管扩张灶为特征<sup>[1]</sup>,好发于有色人种,亚洲人发病率较高,可导致黄斑区的反复性出血、渗出性

色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)等与AMD相似的眼底表现,故有些学者将湿性AMD分为新生血管性AMD(neovascular AMD, nAMD)和PCV<sup>[2]</sup>。随着对湿性AMD及PCV的深入研究,目前已发现PCV在流行病学、组织病理学以及对

治疗的反应性等方面都有异于湿性 AMD,一些学者提出 PCV 是有别于湿性 AMD 的一种新的疾病,ICGA 及 OCT 等影像学检查有助于鉴别诊断<sup>[3]</sup>。目前 PCV 的发病机制尚未明确,主要存在 2 种理论,一种是将 PCV 归为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),另一种理论认为 PCV 为畸形脉络膜血管<sup>[4-5]</sup>。研究表明,PCV 的病理机制是脉络膜血管透明样变,如动脉硬化和息肉灶血管壁的弹性蛋白功能受损,近年研究结果大多倾向于后者或者是两者的结合<sup>[6-7]</sup>。Rishi 等<sup>[8]</sup>发现 PCV 患者的黄斑区脉络膜比 AMD 患者增厚,显示 PCV 患者的脉络膜不仅有新生血管产生,还伴随边缘区囊状毛细血管的扩张。蛋白质参与调节机体的多种重要生理功能,人体器官的病理变化可导致蛋白质在结构和数量上的改变,因此 PCV 的发生可能与蛋白质等分子生物学因素有关。本文就 PCV 发病过程中一些相关蛋白的研究进展进行综述。

### 1 血管内皮生长因子

生理性血管的形成是血管生成刺激因子与血管生成抑制因子共同作用的结果,二者表达失衡可引起病理性血管的形成。目前在体内发现的 20 多种血管生成因子中,VEGF 是最重要的血管生成刺激因子,能选择性地促进血管内皮细胞的有丝分裂,从而刺激内皮细胞增生,促进血管形成,升高血管,尤其是微血管的通透性,使血浆中大分子物质沉积于血管外基质中,为新生血管的形成提供条件。VEGF 在眼部主要是由血管内皮细胞和 RPE 细胞合成,可直接作用于血管内皮,促进血管的生成。而关于 VEGF 在 PCV 中表达的研究尚存在争议。Lee 等<sup>[9]</sup>发现 PCV 患者机体中 VEGF 的表达明显升高,但 Nakashizuka 等<sup>[6]</sup>研究表明在 PCV 的血管内皮细胞中缺乏 VEGF 表达。另外,Tong 等<sup>[10]</sup>发现,尽管与正常人相比 PCV 患者房水中的 VEGF 表达量有所升高,但是仍明显低于 nAMD 患者。Kang 等<sup>[11]</sup>研究显示,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物对 PCV 患者有一定的疗效,推测 VEGF 在 PCV 发病过程中起重要作用。

### 2 色素上皮衍生因子

色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族。PEDF 在眼部主要由 RPE 细胞合成,是一种神经营养因子,具有营养神经及维持神经活性、调控神经细胞及色素上皮细胞分化等作用,同时可作为内源性血管抑制因子,抑制活化的内皮细胞活性,阻止内皮细胞增生、移行,抑制新生血管形成等。研究表明,PEDF 表达不足可能是 CNV 形成的主要原因,VEGF 与 PEDF 表达失衡可能在 CNV 形成过程中起重要调控作用<sup>[12]</sup>。

### 3 MMPs

MMPs 是一类离子依赖型蛋白水解酶家族,根据其结构及作用的不同分为不同的亚型。在新生血管形成过程中,MMPs 是参与基膜降解、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)溶解及重建、内皮细胞迁移等过程的重要酶类。Zeng 等<sup>[13]</sup>通过比较

PCV 患者、nAMD 患者及正常人血清中 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9 的浓度,发现在 PCV 患者血清中 MMP-2 和 MMP-9 表达增多,而 nAMD 患者血清与正常人无明显差异。研究表明 MMPs 主要通过降解 ECM,破坏 CNV 形成的物理屏障而为新生血管形成提供必需条件,是 CNV 初始阶段所必需的<sup>[14]</sup>,可通过调节 VEGF 和 PEDF 的表达调控 CNV 的形成<sup>[15]</sup>。

### 4 组织金属蛋白酶抑制剂

组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)是 MMPs 的特异性抑制剂,广泛分布于机体的组织和体液中,一方面通过与未活化的 MMPs 酶原形成稳定的复合物而抑制 MMPs 酶原的自我激活;另一方面可与活化的 MMPs 形成紧密的受体复合物,从而特异性抑制其活性。目前已发现的 TIMPs 有 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 及 TIMP-4 4 个家族,其中 TIMP-3 是不可溶性蛋白,也是唯一可与 ECM 结合的家族,而其余 3 个家族是可溶性蛋白,存在于各种体液中。在正常情况下,MMPs 和 TIMPs 相互作用,使 ECM 处于动态平衡中,MMPs 活性增强或 TIMPs 活性降低都会破坏 ECM 的平衡。Ebrahim 等<sup>[16]</sup>研究显示,TIMP-3 基因敲除小鼠在一定的刺激条件下更容易发生 CNV,推测 TIMP-3 在抑制 CNV 形成过程中起主要作用。Qi 等<sup>[17]</sup>研究显示,TIMP-3 可抑制 VEGF 与其受体结合,从而抑制 CNV 形成,可作为减少眼底新生血管的潜在治疗方法。

### 5 氧化型低密度脂蛋白

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是血浆胆固醇的主要载体,可将胆固醇从肝脏运至全身各组织。LDL 在体内经过金属离子、髓过氧化物酶等氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)。血液循环中的 ox-LDL 抑制巨噬细胞活化及抗氧化应激途径,在动脉粥样硬化形成中起重要作用。研究显示,CNV 形成过程中的病理改变及生物化学特点与动脉粥样硬化部分相同,如内皮细胞受损及功能改变、单核巨噬细胞聚积、病灶处脂蛋白氧化、局部黏附分子、生长因子和细胞因子表达增多等<sup>[18]</sup>。此外 ox-LDL 能破坏 MMPs/TIMPs 之间的动态平衡,如上调 MMP-9 表达且提高其活性、下调 TIMP-1 表达,促进 ECM 降解,破坏血管壁基底膜及 Bruch 膜,有利于血管内皮迁移,促进 CNV 形成<sup>[19]</sup>。Nakata 等<sup>[20]</sup>对日本 81 例 PCV 患者及 793 名对照者血液中胆固醇转运蛋白相关基因进行研究,发现胆固醇蛋白基因变异与 PCV 发病风险存在一定的相关性。研究发现,激光诱导 CNV 模型中,ox-LDL 受体 1 缺乏的小鼠体内的 MMP-2、MMP-9 及 VEGF 水平低于野生型小鼠,能明显抑制 CNV 形成<sup>[21]</sup>。

### 6 弹性蛋白

弹性蛋白是使组织具有伸缩性的一种连接蛋白,是 ECM 及 Bruch 膜的主要成分之一。眼部弹性蛋白还存在于脉络膜血管中,维持血管壁的形态。弹性蛋白可被 MMPs 水解,使 Bruch 膜中弹性纤维层变薄甚至断裂,Bruch 膜抗 CNV 形成的物理屏障作用减弱或消失,使脉络膜血管内皮细胞更易迁移,

也使脉络膜血管壁弹性蛋白受损形成囊样扩张。研究显示,弹性蛋白水解后释放可溶性的弹性蛋白衍生肽 (elastin-derived peptides, EDPs), 在 CNV 形成过程中起重要作用<sup>[22]</sup>。也有研究表明, EDPs 可与作用于血管的生长因子和细胞因子相互作用, 刺激内皮细胞增生<sup>[23]</sup>。Kondo 等<sup>[24]</sup>对 nAMD 和 PCV 患者的 5 个弹性蛋白基因单核苷酸多态位点 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 的相关性进行研究, SNP 位点使 PCV 的患病风险增加 7.5 倍, 而这些位点均与 nAMD 患病率无关。

## 7 C 反应蛋白

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 在机体受到感染或组织受到损伤时其血浆浓度急剧上升, 通过补体和吞噬细胞等途径清除相应的病原微生物及异常的组织细胞, 对机体起到保护作用。CRP 在炎症发生后数小时开始升高, 升高的程度可反映炎症范围的大小及活动性, 一般在炎症发生后 48 h 可达峰值, 并随着病变消退以及组织、结构和功能的恢复降至正常水平。研究显示, PCV 患者血浆中 CRP 浓度略高于正常对照组<sup>[25]</sup>。Kikuchi 等<sup>[26]</sup>对 PCV 及 nAMD 患者血浆中 CRP 进行研究, 发现随着这些疾病患病风险的增加, CRP 浓度也增加, 推测这些疾病的发生与炎症存在一定的联系, 可能与血管中炎性细胞浸润导致 Bruch 膜厚度及完整性受到破坏, 促进 CNV 的形成有关。Colak 等<sup>[27]</sup>研究显示, 眼底血管病变的发病机制可能与高水平的 CRP 有关。

## 8 补体系统

补体系统是一组由巨噬细胞、肝细胞及肠黏膜上皮细胞等细胞分泌的具有酶活性的蛋白质, 存在于组织液、血液及细胞膜表面, 主要由 3 组非特异性球蛋白组成, 每组由多种补体因子组成。补体因子激活后产生裂解片段, 与免疫细胞表面受体特异性结合而发挥其生物学活性, 如调理作用、免疫黏附、细胞溶解、清除免疫复合物及炎性介质等。补体因子 C3a 和 C5a 存在于 AMD 玻璃膜疣中, 推测它们可促进 VEGF 的表达而诱发 CNV 的形成<sup>[28]</sup>。Tanaka 等<sup>[29]</sup>研究发现补体因子 B 和 C2 基因发生突变可导致转录翻译异常, 引起补体因子 B 和 C2 的功能异常, 与 PCV 的发病有关, 韩若安等<sup>[30]</sup>研究发现补体因子 H 基因与 PCV 的发病存在一定的关系。

## 9 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  是一种可由体内多种细胞分泌的多功能蛋白质, 可以影响多种细胞的生长、分化、细胞凋亡及免疫调节等功能, 可分为活化型和非活化型。活化的 TGF- $\beta$  可与细胞膜上的受体结合, 从而刺激内皮细胞增生、迁移, 导致 CNV 的形成<sup>[31]</sup>。Zarranz-Ventura 等<sup>[32]</sup>探讨 TGF- $\beta$  抑制剂 P17 和 P144 肽对激光诱导小鼠 CNV 的治疗效果, 发现给予 TGF- $\beta$  抑制剂 P17 和 P144 肽的小鼠 CNV 减少甚至消失, 同时小鼠体内 VEGF、IL-6、MMP-2、MMP-9 和 TNF- $\alpha$  等表达也较未治疗小鼠有所下降。

## 10 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  是由单核细胞和巨噬细胞产生的一种小分子

蛋白质。TNF- $\alpha$  可通过增加血管生长因子, 如 VEGF 及 IL-8 等, 促进新生血管形成, 还参与炎症反应和细胞凋亡过程。Semkova 等<sup>[33]</sup>研究显示, TNF- $\alpha$  与其受体结合, 导致炎性细胞数量增多及浸润增强, 促进 CNV 形成。石璇等<sup>[34]</sup>研究显示, 在 CNV 发病过程中 TNF- $\alpha$  的表达增多, 给予 TNF- $\alpha$  抑制剂后能抑制激光诱导小鼠 CNV 的形成, 同时可减少渗漏的范围。

## 11 IL-6

IL-6 是一种细胞因子, 属于 IL 的一种, 它主要由单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及上皮细胞等产生, 能够刺激参与免疫反应的细胞发生增生、分化并提高其功能, 也可参与炎症反应。Izumi 等<sup>[35]</sup>认为 IL-6 与其受体结合, 通过细胞信号传导, 促进 CNV 的发生。Fukuhara 等<sup>[36]</sup>也认为 IL-6 通过信号转导和转录激活等途径, 导致眼部组织发生炎症, 在 CNV 的病理机制中起重要作用。该研究还发现给予组织激肽释放酶后导致 VEGF 的降解, IL-6 表达降低, 并达到治疗 CNV 的效果。

## 12 单核细胞趋化蛋白-1

单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 属于趋化细胞因子家族中的  $\beta$  家族, 即 C-C 亚家族成员之一, 由血管内皮细胞、巨噬细胞及单核细胞等分泌的一种趋化作用很强的单核细胞趋化因子, 也是一种重要的炎性因子。MCP-1 特异性促使单核细胞迁移至血管内皮, 是动脉粥样硬化等血管性或炎症性疾病发生和发展的重要机制, 故眼部 MCP-1 的表达增高可能导致脉络膜血管硬化等病理改变。高小燕等<sup>[37]</sup>对氦激光诱导的大鼠 CNV 进行研究, 结果显示 MCP-1 的浓度随 CNV 面积及荧光素渗漏量的增加而升高, 由此推断 MCP-1 可能在 CNV 形成及发展过程中起重要作用。

## 13 硫氧还原蛋白

硫氧还原蛋白 (thioredoxin, TRX) 是具有氧化还原活性的酸性小分子蛋白质, 具有调节抗氧化作用、免疫应答、细胞凋亡等多种生物学效应。Inomata 等<sup>[38]</sup>研究 TRX-1 对激光诱导 CNV 形成的影响发现, 血浆中 TRX-1 通过与补体因子 H 之间相互作用, 调节补体活动, 抑制 CNV 的形成及发展。

综上所述, 机体中蛋白质种类繁多, 成分、结构及功能非常复杂。某些蛋白在 PCV 中的作用越来越受到重视, 但由于 PCV 的病因及发病机制尚未明确, 目前的治疗方法, 如激光光凝、光动力疗法及玻璃体腔注射抗 VEGF 药物等, 或多或少存在并发症多、价格昂贵、治疗不彻底、易复发等缺点。从蛋白质水平进一步探讨 PCV 发病机制可为 PCV 的诊断和治疗提供新的靶点。

## 参考文献

- [1] 刘刚, 孙勇, 秦艳丽. 有关息肉状脉络膜血管病变的临床特征分析[J]. 临床眼科杂志, 2012, 20(6): 503-507. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2012.06.006.
- Liu G, Sun Y, Qin YL. The clinical features of polypoidal choroidal vasculopathy[J]. J Clin Ophthalmol, 2012, 20(6): 503-507. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2012.06.006.

- [2] 黎晓新. 普及推广“中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径”, 规范老年性黄斑变性的诊断治疗[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(4): 341-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.04.001.  
Li XX. Promotion and implementing Chinese clinical pathway of age-related macular degeneration to standardize the diagnosis and treatment practices of age-related macular degeneration in China[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2013, 29(4): 341-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.04.001.
- [3] Laude A, Cackett PD, Vithana EN, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? [J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(1): 19-29. DOI:10.1016/j.preteyeres.2009.10.001.
- [4] Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition[J]. Ophthalmologica, 2013, 35(6): 259-264. DOI:10.1159/000355488.
- [5] Su Y, Zhang X, Zuo C, et al. Three variants of or near VEGF-A gene are not associated with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Han Chinese population[J]. Ophthalmic Genet, 2015, 36(3): 218-223. DOI:10.3109/13816810.2013.858753.
- [6] Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(11): 4729-4737. DOI:10.1167/iovs.08-2134.
- [7] Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, et al. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(6): e474-e481 [2015-10-10]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12110>. DOI:10.1111/aos.12110.
- [8] Rishi P, Rishi E, Mathur G, et al. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy, wet-age-related macular degeneration, and normals[J]. Eye (Lond), 2013, 27(9): 1038-1043. DOI:10.1038/eye.2013.106.
- [9] Lee MY, Lee WK, Baek J, et al. Photodynamic therapy versus combination therapy in polypoidal choroidal vasculopathy: changes of aqueous vascular endothelial growth factor [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156(2): 343-348. DOI:10.1016/j.ajo.2013.04.001.
- [10] Tong JP, Chan WM, Liu DT et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(3): 456-462. DOI:10.1016/j.ajo.2005.10.012.
- [11] Kang HM, Koh HJ. Two-year outcome after combination therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: comparison with photodynamic monotherapy and anti-vascular endothelial growth factor monotherapy[J]. Ophthalmologica, 2014, 231(2): 86-93. DOI:10.1159/000354546.
- [12] 崔平, 叶存喜, 李军会, 等. 大鼠脉络膜新生血管色素上皮衍生因子、血管内皮因子、血管生成素-2 的表达[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 775-777. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.04.049.  
Cui P, Ye CX, Li JH, et al. The expression of pigment epithelium derived factor, vascular endothelial growth factor, and angiogenin-2 in rat's choroid neovascularization [J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(4): 775-777. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.04.049.
- [13] Zeng R, Wen F, Zhang X, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 elevated in polypoidal choroidal vasculopathy but not in age-related macular degeneration[J]. Mol Vis, 2013, 19: 729-736.
- [14] 曾仁攀, 文峰. 基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂在年龄相关性黄斑变性发病中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(8): 792-797. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.08.020.  
Zeng RP, Wen F. Current progression in effects of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases on age-related macular degeneration[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(8): 792-797. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.08.020.
- [15] Samtani S, Amaral J, Campos MM, et al. Doxycycline-mediated inhibition of choroidal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(11): 5098-5106. DOI:10.1167/iovs.08-3174.
- [16] Ebrahim Q, Qi JH, Sugimoto M, et al. Increased eovascularization in mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(9): 6117-6123. DOI:10.1167/iovs.10-5899.
- [17] Qi JH, Ebrahim Q, Ali M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 peptides inhibit angiogenesis and choroidal neovascularization in mice [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(3): e55667 [2015-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585964>. DOI:10.1371/journal.pone.0055667.
- [18] 董子献, 唐罗生. 氧化型低密度脂蛋白与脉络膜新生血管[J]. 中国实用眼科杂志, 2009, 7(1): 11-15. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2009.01.005.  
Dong ZX, Tang LS. Oxidized low density lipoprotein and choroid neovascularization[J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2009, 7(1): 11-15. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2009.01.005.
- [19] Hoffman S, He S, Ehren M, et al. MMP-2 and MMP-9 secretion by RPE is stimulated by angiogenic molecules found in choroidal neovascular membranes [J]. Retina, 2006, 26(4): 454-461. DOI:10.1097/OI.iae.0000238549.74626.33
- [20] Nakata I, Yamashiro K, Kawaguchi T, et al. Association between the cholesteryl ester transfer protein gene and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(9): 6068-6073. DOI:10.1167/iovs.13-11605.
- [21] Inomata Y, Fukushima M, Hara R, et al. Suppression of choroidal neovascularization in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor type 1-deficient mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(8): 3970-3976. DOI:10.1167/iovs.07-1177.
- [22] Gunda V, Verma RK, Sudhakar YA. Inhibition of elastin peptide-mediated angiogenic signaling mechanism (s) in choroidal endothelial cells by the  $\alpha 6$ (IV)NC1 collagen fragment [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(13): 7828-7835. DOI:10.1167/iovs.12-10870.
- [23] Anderson CR, Ponce AM, Price RJ. Immunohistochemical identification of an extracellular matrix scaffold that microguides capillary sprouting in vivo [J]. J Histochem Cytochem, 2004, 52: 1063-1072. DOI:10.1369/jhc.4A6250.2004.
- [24] Kondo N, Honda S, Ishibashi K, et al. Elastin gene polymorphisms in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(3): 1101-1105. DOI:10.1167/iovs.07-1145.
- [25] Cheng HC, Liu JH, Lee SM, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: a case control study [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): 1-6 [2015-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206435>. DOI:10.1371/journal.pone.0110818.
- [26] Kikuchi M, Nakamura M, Ishikawa K, et al. Elevated C-reactive protein levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2007, 114: 1722-1727. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.12.021.
- [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. DOI:10.11613/BM.2012.005.
- [28] 文峰, 吴崑芳. 新生血管性年龄相关性黄斑变性和息肉状脉络膜血管病变的分子生物学研究现状及存在问题[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(4): 289-292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.001.  
Wen F, Wu KF. Current researches and existing problems of molecular

- biology in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29 (4): 289-292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.001.
- [29] Tanaka K, Nakayama T, Mori R, et al. Associations of complement factor B and complement component 2 genotypes with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2014, 14: 83 [2015-10-22]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/14/83>. DOI: 10.1186/1471-2415-14-83.
- [30] 韩若安, 陈有信. 息肉状脉络膜血管病变的遗传基因研究进展 [J]. 国际眼科纵览, 2011, 35 (3): 155-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2011.03.003.
- Han RA, Chen YX. Progress in the genetic study of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Int Rev Ophthalmol, 2011, 35 (3): 155-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2011.03.003.
- [31] Bai Y, Liang S, Yu W, et al. Semaphorin 3A blocks the formation of pathologic choroidal neovascularization induced by transforming growth factor beta [J]. Mol Vis, 2014, 20: 1258-1270.
- [32] Zarranz-Ventura J, Fernández-Robredo P, Recalde S, et al. Transforming growth factor-beta inhibition reduces progression of early choroidal neovascularization lesions in rats: P17 and P144 peptides [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (5): e65434 [2015-10-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669249>. DOI: 10.1371/journal.pone.0065434.
- [33] Semkova I, Muether PS, Kuebbeler M. Recruitment of blood-derived inflammatory cells mediated via tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1b exacerbates choroidal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (9): 6101-6108. DOI:10.1167/iovs.10-5996.
- [34] 石璇, Semkova I, Kociok N, 等. 肿瘤坏死因子抑制剂对激光诱导脉络膜新生血管的影响 [J]. 中华眼科杂志, 2008, 44 (3): 200-206. DOI:10.3321/j.issn.0412-4081.2008.03.003.
- Shi X, Semkova I, Kociok N, et al. Effect of anti-TNF- $\alpha$  on laser-induced choroidal neovascularization [J]. Chin J Ophthalmol, 2008, 44 (3): 200-206. DOI:10.3321/j.issn.0412-4081.2008.03.003.
- [35] Izumi Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, et al. Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization [J]. Am J Pathol, 2007, 170 (6): 2149-2158. DOI:10.2353/ajpath.2007.061018.
- [36] Fukuhara J, Noda K, Murata M, et al. Tissue kallikrein attenuates choroidal neovascularization via cleavage of vascular endothelial growth factor [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (1): 274-279. DOI: 10.1167/iovs.12-10512.
- [37] 高小燕, 何守志, 张新秀. 单核细胞趋化蛋白-1 在大鼠脉络膜新生血管中的表达 [J]. 眼科研究, 2010, 28 (8): 707-711. DOI:10.3969/j.issn.1003-0808.2010.08.006.
- Gao XY, He SZ, Zhang XX. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental choroidal neovascularization [J]. Chin Ophthalm Res, 2010, 28 (8): 707-711. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.08.006.
- [38] Inomata Y, Tanihara H, Tanito M, et al. Suppression of choroidal neovascularization by thioredoxin-1 via interaction with complement factor H [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (11): 5118-5125. DOI:10.1167/iovs.07-1659.

(收稿日期:2015-11-05)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

## 本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~5 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

## 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版的稿件,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)