

## 补体功能失调对糖尿病视网膜病变的影响

廖烽<sup>1</sup> 综述 陈华<sup>2</sup> 审校

<sup>1</sup>厦门大学眼科研究所 福建省眼科学与视觉科学重点实验室 厦门大学医学院, 厦门 361102; <sup>2</sup>福建医科大学公共卫生学院, 福州 350108

通信作者: 陈华, Email: gwyb2@fjmu.edu.cn

**【摘要】** 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的神经和微血管并发症之一,也是20~74岁人群发生视力障碍的主要原因之一。DR的发病机制至今仍未完全阐明,近年来补体功能失调在DR中的作用受到关注。补体因子及补体调节蛋白异常影响视网膜血管周细胞、内皮细胞、神经细胞及胶质细胞的命运和功能,因而可能作为DR治疗的新靶点。就眼内补体的特点,DR与补体功能失调关系的研究进展,DR中补体基因的多态性和靶向补体分子的探索性治疗成果进行综述,为开展相关研究提供新的思路。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变; 炎症; 补体

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81700864); 福建省自然科学基金面上项目(2016J01412); 福建省中青年教育科研项目(JAT160011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.014

### Effects of complement dysfunction on diabetic retinopathy

Liao Yi<sup>1</sup>, Chen Hua<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eye Institute of Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China; <sup>2</sup>School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China

Corresponding author: Chen Hua, Email: gwyb2@fjmu.edu.cn

**【Abstract】** Diabetic retinopathy (DR) is one of the common neuronal and microvascular complications of diabetes, and it is the key cause of blindness in the populations aged from 20 to 74. The pathogenesis of DR remains elusive, and the role of complement in DR has attracted intensive attentions in recent years. The dysregulation of complement factors and regulatory proteins could affect the fate and functions of pericytes, endothelial cells, neuronal cells and glia cells in retina, which may be novel targets for anti-DR therapy. Advances regarding the characteristics of complement in the eye, the relationship between complement dysfunction and DR, complement gene polymorphism in DR and recent therapy explorations targeting complement pathways were reviewed, so as to providing new clues for the related research in the future.

**【Key words】** Diabetic Retinopathy; Inflammation; Complement

**Fund Program:** National Natural Science Foundation of China (81700864); Natural Science Foundation of Fujian Province (2016J01412); Research Grant for Young and Mid-aged Teachers of Fujian Province (JAT160011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.014

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种以损害视网膜血管和神经为主要特征的可影响视力,甚至致盲的慢性进行性疾病。1型糖尿病患者和2型糖尿病患者的DR患病率分别为86.0%和40.3%,其中威胁视力的DR分别占42.0%和8.0%<sup>[1]</sup>。中国糖尿病患者中DR患病率为24.7%~37.5%,其中严重影响视功能的增生性DR占3.3%~7.0%<sup>[1]</sup>。DR发生机制复杂,是多因素共同作用的结果,目前提出的病理机制假说主要包括慢性炎症学说、视网膜血流动力学改变学说、氧化应激学说、基因多态性和神经退行性改变学说等。炎症是诱导

DR关键病理特征,即视网膜病理性新生血管形成的重要原因,视网膜中的炎症反应及免疫应答对DR的发生及发展具有重要影响<sup>[2-3]</sup>。补体系统是机体固有免疫和抗体发挥免疫效应的重要部分。近年来,补体功能失调在DR中的作用受到关注。本文就补体功能障碍与DR关系的研究进展进行综述,为进一步开展相关研究提供新的思路。

### 1 补体系统与眼内补体的特点

#### 1.1 补体系统概述

补体系统是机体免疫系统的重要组成部分,在体内有着广泛的生物学作用。补体系统可通过经典途径、旁路(替代)途径和凝集素途径 3 条途径激活。补体激活途径的中心轴是 C3 经 C3 转化酶激活, C3b 结合相关因子转化成 C5 转化酶,启动一系列丝氨酸蛋白酶的级联酶解反应,最终生成 C5b-9 攻膜复合物(membrane attack complex, MAC)。MAC 参与组织炎症反应、细胞溶解和细胞凋亡。补体系统的激活受到补体调节蛋白(complement regulatory proteins, CRP)严格调控。CRP 可分为膜结合 CRP 和溶解性 CRP。膜结合 CRP 主要包括衰变加速因子(decay-accelerating factor, DAF/CD55)、膜辅蛋白(membrane cofactor protein, MCP/CD46)、补体受体 1(complement receptor 1, CR1/CD35)和膜反应性溶解抑制因子(membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL/CD59);溶解性 CRP 主要包括 H 因子(complement factor H, CFH)、B 因子(complement factor B, CFB)、C1 抑制因子(C1 inhibitor, C1INH)和 C4 结合蛋白(C4-binding protein, C4bp)。一方面,补体系统活化参与了机体的天然免疫和获得性免疫应答,在机体抗感染防御和免疫调节中发挥重要作用;另一方面,补体成分或补体调节蛋白的遗传缺陷、补体活化的异常,可导致补体功能紊乱,引起免疫病理反应,引发严重的病理后果<sup>[4]</sup>。

### 1.2 眼内补体的特点

由于血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)将眼与体内的免疫系统隔绝,外源病原体、体循环中的免疫细胞和大分子物质等不能自由进入视网膜,并且眼内没有淋巴及淋巴回流系统,因此眼是机体的“免疫豁免”器官。通过定量 PCR 研究发现人视网膜拥有自身的补体系统,可以自主参与免疫应答,并与 DR、年龄相关性黄斑变性和青光眼等疾病密切相关<sup>[5-6]</sup>。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)和小胶质细胞是表达补体分子的主要来源。进一步的研究表明,原代小鼠 RPE 细胞、小鼠 RPE 细胞系 B6-RPE07 和视网膜可以表达多种补体成分,包括经典途径的 C1q、C1r、C2、C4,旁路途径的 CFB、CFH 和 C3 等<sup>[7]</sup>。生理条件下,眼内补体旁路途径保持低水平的活化状态以保护眼组织免受内外危险因素的侵害。视网膜免疫相关细胞,如 RPE 细胞、神经节细胞、感光细胞等,可表达 MCP/CD46、DAF/CD55、MIRL/CD59、I 因子(complement factor I, CFI)、CR1 和 CFH 等 CRP,严格控制补体系统的过度激活,抑制免疫和炎症异常反应,以保证眼内的免疫稳态<sup>[5-8]</sup>。感染、损伤、免疫复合物、脂质氧化产物和异常代谢产物堆积等危险因素持续存在可引起视网膜组织中应激细胞的补体过度激活,诱导免疫细胞趋化聚集于局部组织,产生慢性炎症,破坏 BRB,增加视网膜血管通透性,并进一步募集大量炎症细胞因子、趋化因子激活相关通路,活化效应器免疫细胞,导致视网膜新生血管生成和神经细胞死亡,最终破坏视网膜免疫豁免状态并导致视网膜的免疫失调。补体系统的激活和细胞因子、趋化因子的释放,加剧免疫系统失调,并进一步加重视网膜血管和神经元的损害<sup>[2-4]</sup>。

## 2 补体功能失调与 DR

糖尿病微血管病变的首要危险因素为慢性高血糖症<sup>[9]</sup>。

持续高血糖环境引起视网膜微血管病变,导致毛细血管阻塞、基底膜增厚、微血管壁周细胞丢失、内皮细胞凋亡、血管通透性增加和 BRB 受损,引起一系列眼底病变。临床上将 DR 分为非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。根据严重程度可将 NPDR 分为 3 期,表现为微血管瘤、斑点状视网膜出血、硬性渗出、棉絮斑或静脉串珠等<sup>[1]</sup>。出现视网膜新生血管标志着 DR 进入 PDR 阶段。PDR 也分为 3 期,分别出现视网膜或视盘的新生血管,纤维膜、视网膜前出血、玻璃体积血或牵拉性视网膜脱离,引起严重视力障碍<sup>[1]</sup>。同时,糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)会导致 1%~3% 患者视力受损<sup>[1]</sup>。

### 2.1 补体功能失调与 NPDR

在高糖环境下,堆积的脂质代谢产物、糖基化终末产物、活性氧中间产物等持续刺激因素使得视网膜炎症难以缓解,出现非可控性炎症<sup>[10]</sup>。研究发现,补体系统和 CRP 与糖尿病并发症的发生密切相关<sup>[11]</sup>。周细胞的丢失和死亡是糖尿病视网膜微血管病变的重要表现,糖尿病患者的视网膜血管周细胞含量在早期即明显下降。Li 等<sup>[12]</sup>研究表明,高糖条件下周细胞产生自身抗体 CD38,补体异常激活,从而导致周细胞死亡。Zhang 等<sup>[13]</sup>研究发现,DR 患者体循环中出现抗周细胞表面抗原的自身抗体,并在患者血清中检测到 C3a 和 C5a 水平显著升高,推测 DR 患者视网膜中抗周细胞自身抗体识别结合周细胞表面抗原,激活补体,导致周细胞损伤。Gerl 等<sup>[14]</sup>报道,与正常对照组比较,DR 患者脉络膜血管层广泛检出 C5b-9 和 C3 切割终末产物 C3d 沉积。由于 CRP、甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)、C1、C4 在组织染色中结果呈阴性,提示在 DR 中补体可能通过替代途径激活,并引起一系列后续眼病理损伤<sup>[14]</sup>。CD59 是直接抑制 MAC 形成的主要膜表面调节蛋白。高糖环境中,CD59 被糖基化修饰而失活,降低其抑制 MAC 的功能<sup>[15]</sup>。在糖尿病肾病及神经病变组织中,糖基化的 CD59 与沉积的 MAC 共定位,提示糖基化修饰失活补体调节蛋白可能是引起糖尿病血管并发症中补体过度激活的原因<sup>[15]</sup>。在糖尿病患者和链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱发的糖尿病大鼠模型中,视网膜中的 CD55 和 CD59 的表达水平明显下降,并伴随着视网膜血管壁上 MAC 的沉积,表明 CRP 表达异常和补体激活可能是 DR 中的早期事件,出现于视网膜微血管病变的各项疾病表征之前<sup>[16]</sup>。

除了直接作用于视网膜血管外,补体也可能通过胶质细胞间接导致 DR 的发生。在糖尿病视网膜组织中,糖含量和前列腺素 E2 水平上升,二者协同作用于 Müller 细胞时,可以持续上调 C5aR 的表达<sup>[17]</sup>。通过 C5aR 的信号转导, Müller 细胞分泌炎症相关细胞因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),促进血管内皮细胞增生并增加血管通透性<sup>[17]</sup>。

### 2.2 补体功能失调与 PDR

根据 DR 的临床分级标准,扩瞳眼底检查时观察到视网膜新生血管形成、玻璃体积血和视网膜前出血 3 项指征的中的 1

项或多项即可诊断为 PDR。PDR 是 DR 进展到中晚期的临床表现,也是导致严重视功能损害的主要类型。对于补体功能异常在 PDR 中的作用研究目前较多是利用蛋白质组学技术寻找 PDR 患者玻璃体和/或房水中的差异蛋白,筛选 PDR 相关的补体异常表达蛋白。Muramatsu 等<sup>[18]</sup>比较 PDR 患者和黄斑疾病非 PDR 患者玻璃体中补体成分和炎症相关细胞因子 VEGF 及单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemo-attractant protein-1, MCP-1)水平发现,PDR 患者玻璃体中 C5a 水平显著升高,并与 VEGF 和 MCP-1 水平具有相关性,表明 C5a、VEGF 和 MCP-1 可能共同作用引起视网膜病理性血管生成。Balaiya 等<sup>[19]</sup>应用 LC-MS/MS 比较 PDR 患者和对照人群玻璃体和房水中蛋白表达谱差异,在 PDR 患者玻璃体中检测到 16 种对照组没有的独特蛋白质,主要与补体系统、凝血系统和激肽系统相关,其中补体调节蛋白 CFI 仅在 PDR 患者玻璃体中被检测到。蛋白质组学研究发现了 PDR 患者玻璃体中补体和凝血蛋白级联通路被特征性地富集和上调<sup>[20-22]</sup>。应用定量蛋白质组学技术比较分析 PDR 患者与特发性黄斑裂孔患者玻璃体中的蛋白,通过 KEGG 通路分析也证实补体和凝血蛋白级联通路在 PDR 患者玻璃体中明显上调,上调的补体分子包括 C2、C4BPA、D 因子 (complement factor D, CFD) 和 CFH<sup>[23]</sup>。采用不同的蛋白质组学研究方法分析也发现,与未患糖尿病的对照组比较,PDR 患者玻璃体中 C3、CFI、CFB、C4b 和 C9 水平升高,提示补体激活的旁路途径及经典途径均可能参与 PDR 的进展<sup>[24-25]</sup>。Manoharan 等<sup>[26]</sup>研究发现,PDR 组玻璃体中 CFD 水平显著高于视网膜脱离组,视网膜脱离组显著高于对照组,同时,PDR 患者玻璃体中 C9 水平也显著升高,表明氧化应激可能是导致 PDR 患者眼内的补体功能失调及旁路途径补体水平上调的原因。在小鼠视网膜下腔注射腺病毒包装的 C3 可引起补体异常激活,导致视网膜血管通透性增加,内皮细胞增生和迁移,RPE 死亡,感光细胞外节丢失,反应性胶质增生和视网膜脱离,部分模拟了 PDR 的疾病表型<sup>[27]</sup>。

伦理问题阻碍了对人类慢性疾病,如糖尿病并发症机制的深入研究,而动物模型和体外模型的匮乏也极大限制了补体级联反应不同环节在 DR 发生和发展中作用的研究。在 PDR 中,补体异常活化如何影响周细胞及内皮细胞的命运、CRP 的表达变化与翻译后修饰是否参与 PDR 的疾病进程、补体失调在 PDR 和 NPDR 中是否扮演不同的“角色”等问题仍有待进一步探索。

### 3 补体基因多态性与 DR

流行病学研究发现,DR 具有明显的种族和性别差异以及家族聚集性<sup>[28-29]</sup>。在临床上,部分糖尿病患者在严格控制血糖后仍发生严重 DR,也有部分长期糖尿病患者不发生 DR,提示 DR 可能是环境和遗传共同作用所致<sup>[30-31]</sup>。Yang 等<sup>[32]</sup>调查了中国汉族人群 2 型糖尿病 PDR 患者 C5 基因多态性,发现 C5 基因 rs17611 位点多态性与 DR 相关联,其中 PDR 患者中 rs17611 位点 G 等位基因和 GG 纯合子的频率显著低于对照组,rs17611 和 rs1548782 AA 单倍型携带者显著易感 PDR。进

一步临床资料研究显示,携带保护性 C5 rs17611 GG 基因型的糖尿病患者发生 PDR 的时间为 (9.3±6.4) 年,比携带 AA 基因型患者的 (7.0±5.5) 年明显延迟,差异有统计学意义<sup>[32]</sup>。另一项研究发现,在中国汉族人群 2 型糖尿病 DR 患者中 C5 基因 rs2269067 GG 基因型是发生 PDR 的风险基因型,这可能与 C5 mRNA 表达升高及 IL-6 合成增加有关<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>调查了补体 *Cfh* 和 *Cfb* 基因多态性与 DR 的关系,结果显示 2 型糖尿病 DR 患者 *Cfb* rs1048709 位点 AA 基因型频率显著高于对照组,而 *Cfh* rs800292 位点 AA 基因型频率则显著低于对照组,*Cfh* rs800292AA 基因型携带者 DR 病情进展相对延缓。研究发现,1 型糖尿病患者 *Cfh* 基因 rs1410996 多态性与 PDR 的发生相关联<sup>[35]</sup>。近十多年来,关于遗传因素与 DR 相互关系的研究取得了较大进展,如 VEGF 基因、醛糖还原酶、内皮型一氧化氮、晚期糖基化终产物受体和促红细胞生成素基因中的单核苷酸变异均在 DR 发病机制中起一定作用。与之相比,补体基因多态性与 DR 发生和发展关系的研究相对局限,需更多相关研究验证。

### 4 DR 的补体分子靶向治疗和展望

DR 作为一种慢性炎症性疾病,补体功能失调是其重要的分子事件之一。研究表明,在 DR 的发生和发展中补体系统过度活化导致视网膜血管周细胞、内皮细胞和神经元细胞的凋亡,补体因子及补体调节蛋白的异常表达也与 PDR 的发生相辅相成<sup>[11]</sup>。因此,将血糖控制与调控补体功能的药物结合应用将可能有益于 DR 的预防和治疗<sup>[36]</sup>。目前,抗 VEGF 的单抗类药物已广泛应用于 DR 治疗中。Zou 等<sup>[37]</sup>采用蛋白质组学方法研究 PDR 患者眼内注射抗 VEGF 药物康柏西普后玻璃体内蛋白质表达谱的变化,通过 GO 注释和 REACTOME 通路分析发现,补体相关蛋白变化显著,提示抗 VEGF 药物还可能通过调节补体通路发挥 DR 治疗作用。Adhi 等<sup>[38]</sup>应用 STZ 诱发的小鼠 DR 动物模型研究基因治疗导入可溶性 CD59 (soluble CD59, sCD59) 对于 DR 的治疗作用,结果显示在 STZ 小鼠模型中,通过玻璃体腔内注射转染 AAV2/8-sCD59 病毒,可减少 40% 的 MAC 形成率和 20% 的神经节细胞凋亡,并降低 60% 的视网膜血管渗漏,进一步支持抑制补体过度活化在 DR 中的保护作用。研究显示,在糖尿病患者和 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中,外周血中的外泌体数量上升,并作为载体运输 IgG 引起视网膜内补体经典途径的异常活化,导致新生血管的形成<sup>[39]</sup>。在不能合成 IgG 的基因突变 *Ighm*<sup>tm1cgn</sup>/J 小鼠中,补体活化被抑制,视网膜血管损伤也随之减轻,为靶向补体药物治疗 DR 提供了又一有力证据<sup>[39]</sup>。同时,也必须认识到 DR 的发病机制涉及多个因素、多个环节,错综复杂,补体激活作为疾病进展过程的中间环节,靶向补体分子药物虽然在体外或动物实验中有效可行,其临床效果的有效性尚缺乏大型临床试验支持<sup>[40]</sup>。因此,进一步深化补体系统在 DR 中的作用机制以及相关风险基因的研究,有助于研发更有效的 DR 治疗方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50: 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [2] Chrzanoska M, Modrzejewska A, Modrzejewska M. New insight into the role of the complement in the most common types of retinopathy-current literature review[J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(11): 1856-1864. DOI: 10.18240/ijo.2018.11.19.
- [3] Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot[J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(1): 65-74. DOI: 10.1007/s00281-017-0649-6.
- [4] Liszewski MK, Java A, Schramm EC, et al. Complement dysregulation and disease: insights from contemporary genetics[J]. Annu Rev Pathol, 2017, 12: 25-52. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044145.
- [5] Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited[J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(2): 95-112. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.003.
- [6] Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 787: 94-104. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.03.001.
- [7] Luo C, Chen M, Xu HP. Complement gene expression and regulation in mouse retina and retinal pigment epithelium/choroid[J]. Mol Vis, 2011, 17: 1588-1597.
- [8] Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ, et al. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(11): 3492-3502.
- [9] Barrett EJ, Liu ZQ, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement[J]. J Clin Endocr Metab, 2017, 102: 4343-4410.
- [10] 刘巨平, 李筱荣. 糖尿病视网膜病变: 一种非可控性炎症[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(1): 94-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.01.019.
- Liu JP, Li XR. Diabetic retinopathy: a nonresolving inflammation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(1): 94-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.01.019.
- [11] Ghosh P, Sahoo R, Vaidya A, et al. Role of Complement and complement regulatory proteins in the complications of diabetes[J]. Endocr Rev, 2015, 36: 272-288.
- [12] Li Y, Smith D, Li Q, et al. Antibody-mediated retinal pericyte injury: implications for diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5520-5526. DOI: 10.1167/iovs.12-10010.
- [13] Zhang L, Li Y, Payne J, et al. Presence of retinal pericyte-reactive autoantibodies in diabetic retinopathy patients[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 20341. <https://www.nature.com/articles/srep20341/email/correspondent/cl/new>. DOI: 10.1038/srep20341.
- [14] Gerl VB, Bohl J, Pitz S, et al. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43: 1104-1108.
- [15] Qin X, Goldfine A, Krumrei N, et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes[J]. Diabetes, 2004, 53(10): 2653-2661. DOI: 10.2337/diabetes.53.10.2653.
- [16] Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2002, 51(12): 3499-3504. DOI: 10.2337/diabetes.51.12.3499.
- [17] Cheng L, Bu H, Portillo JA, et al. Modulation of retinal Müller cells by complement receptor C5aR[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(13): 8191-8198. DOI: 10.1167/iovs.13-12428.
- [18] Muramatsu D, Wakabayashi Y, Usui Y, et al. Correlation of complement fragment C5a with inflammatory cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(1): 15-17. DOI: 10.1007/s00417-012-2024-6.
- [19] Balaiya S, Zhou Z, Chalam KV. Characterization of vitreous and aqueous proteome in humans with proliferative diabetic retinopathy and its clinical correlation[J/OL]. Proteomics Insights, 2017, 8: 1178641816686078[2019-03-02]. <https://journals.sagepub.com/doi/full/>. DOI: 10.1177/1178641816686078.
- [20] Loukovaara S, Nurkkala H, Tamene F, et al. Quantitative proteomics analysis of vitreous humor from diabetic retinopathy patients[J]. J Proteome Res, 2015, 14(12): 5131-5143. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00900.
- [21] Schori C, Trachsel C, Grossmann J, et al. The proteomic landscape in the vitreous of patients with age-related and diabetic retinal disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(4): 31-40. DOI: 10.1167/iovs.18-24122.
- [22] Wang H, Feng L, Hu J, et al. Differentiating vitreous proteomes in proliferative diabetic retinopathy using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry[J/OL]. Exp Eye Res, 2013, 108: 110-119. DOI: 10.1016/j.exer.2012.11.023.
- [23] Li J, Lu Q, Lu P. Quantitative proteomics analysis of vitreous body from type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 151[2019-02-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020172/>. DOI: 10.1186/s12886-018-0821-3.
- [24] Gao BB, Chen X, Timothy N, et al. Characterization of the vitreous proteome in diabetes without diabetic retinopathy and diabetes with proliferative diabetic retinopathy[J]. J Proteome Res, 2008, 7(6): 2516-2525. DOI: 10.1021/pr800112g.
- [25] García-Ramírez M, Canals F, Hernández C, et al. Proteomic analysis of human vitreous fluid by fluorescence-based difference gel electrophoresis (DIGE): a new strategy for identifying potential candidates in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy[J]. Diabetologia, 2007, 50(6): 1294-1303. DOI: 10.1007/s00125-007-0627-y.
- [26] Manoharan N, Patnaik JL, Olson JL. Increased complement levels in human vitreous aspirates of proliferative diabetic retinopathy and retinal detachment eyes[J]. Retina, 2019, 39(11): 2212-2218. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002288.
- [27] Cashman SM, Desai A, Ramo K, et al. Expression of complement component 3 (C3) from an adenovirus leads to pathology in the murine retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3436-3445. DOI: 10.1167/iovs.10-6002.
- [28] Yang QH, Zhang Y, Zhang XM, et al. Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(2): 302-311. DOI: 10.18240/ijo.2019.02.19.
- [29] Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008[J]. JAMA, 2010, 304: 649-656.
- [30] Sobrin L, Green T, Sim X, et al. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Candidate gene Association Resource (CARE)[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(10): 7593-7602. DOI: 10.1167/iovs.11-7510.
- [31] Xu J, Xu L, Du KF, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy[J]. Ophthalmology, 2013, 120(10): 2023-2028. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.009.
- [32] Yang MM, Wang J, Ren H, et al. Genetic investigation of complement pathway genes in type 2 diabetic retinopathy: an inflammatory perspective[J/OL]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 1313027[2019-03-02]. <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/1313027/>. DOI: 10.1155/2016/1313027.
- [33] Xu D, Yi H, Yu S, et al. Association of complement C5 gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy of type 2 diabetes in a Chinese Han population[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149704[2019-03-02]. <https://journals.plos.org/plosone/article/>

- id = 10.1371/journal.pone.0149704. DOI: 10.1371/journal.pone.0149704.
- [34] Wang J, Yang MM, Li YB, et al. Association of CFH and CFB gene polymorphisms with retinopathy in type 2 diabetic patients [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013 : 748435 [2019-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864767>. DOI: 10.1155/2013/748435.
- [35] Toni M, Hermida J, Toledo E, et al. Role of CFH and ARMS2 polymorphisms in retinopathy and coronary artery disease in type 1 diabetes [J]. *An Sist Sanit Navar*, 2012, 35 (3) : 425-432. DOI: 10.23938/ASSN.0098.
- [36] Agarwal A, Ingham SA, Harkins KA, et al. The role of pharmacogenetics and advances in gene therapy in the treatment of diabetic retinopathy [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17 (3) : 309-320. DOI: 10.2217/pgs.15.173.
- [37] Zou C, Zhao M, Yu J, et al. Difference in the vitreal protein profiles of patients with proliferative diabetic retinopathy with and without intravitreal conbercept injection [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2018, 2018 : 7397610 [2019-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29850212>. DOI: 10.1155/2018/7397610.
- [38] Adhi M, Cashman SM, Kumar-Singh R. Adeno-associated virus mediated delivery of a non-membrane targeted human soluble CD59 attenuates some aspects of diabetic retinopathy in mice [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e79661 [2019-03-02]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079661>. DOI: 10.1371/journal.pone.0079661.
- [39] Huang C, Fisher KP, Hammer SS, et al. Plasma exosomes contribute to microvascular damage in diabetic retinopathy by activating the classical complement pathway [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (8) : 1639-1649. DOI: 10.2337/db17-1587.
- [40] Akhtar-Schäfer I, Wang L, Krohne TU, et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10 (10) : e8259 [2019-03-02]. <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201708259>. DOI: 10.15252/emmm.201708259.

(收稿日期:2019-05-06 修回日期:2019-11-30)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

## 眼科常用英文缩略语名词解释

- |   |   |
|---|---|
| AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)                 | MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)                       |
| ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)                     | NF: 核转录因子 (nuclear factor)  |
| BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)                           | OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)                       |
| DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)                               | OR: 优势比 (odds ratio)  |
| EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)               | PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)                  |
| EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)                             | PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)                          |
| ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immuno sorbent assay)              | RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)                             |
| ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)                                    | POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)                     |
| FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)                   | RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)                                      |
| FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)                         | RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)                         |
| GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)                           | RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)                         |
| IFN- $\gamma$ : $\gamma$ 干扰素 (interferon- $\gamma$ )              | RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)                                |
| IL: 白细胞介素 (interleukin)   | S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)                                 |
| IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)                                     | shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)                                |
| IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein) | siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)                            |
| LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomi leusis)               | $\alpha$ -SMA: $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin) |
| ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)                    | TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)                  |
| LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)                             | TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)                          |
| miRNA: 微小 RNA (microRNA)  | TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)                               |
| MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)                           | UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)                           |
| mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)                | VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)               |
|   | VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)                             |

## 本期英文缩略语名词解释

- |  |   |
|--|---|
| EURETNIA: 欧洲视网膜专家学会 (European Society of Retina Specialists) | MeCP: 甲基化 CpG 集合蛋白 (methyl-CpG-binding protein) |
|  | LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)           |

(本刊编辑部)