

· 临床研究 ·

# 糖尿病视网膜病变房水中细胞因子的检测及其临床意义

滕月<sup>1</sup> 曾筱婷<sup>2</sup> 罗英子<sup>1</sup> 张汝婷<sup>1</sup> 李君慧<sup>1</sup> 刘红<sup>1</sup> 阳艳<sup>1</sup> 俞晓艺<sup>1</sup><sup>1</sup>广州中医药大学第一附属医院眼科, 广州 510405; <sup>2</sup>广东省第二中医院眼科, 广州 510095

张汝婷现在中南大学爱尔眼科学院, 长沙 410083; 李君慧现在青岛新视界眼科医院, 青岛 266000

通信作者: 俞晓艺, Email: 13533889200@139.com

**【摘要】** 目的 应用 Luminex 液相芯片检测糖尿病视网膜病变(DR)患者房水中多种细胞因子浓度, 分析这些因子与糖尿病视网膜病变发生和发展的关系。方法 采用横断面研究方法, 纳入 2019 年 3 月 1 日—12 月 31 日在广州中医药大学第一附属医院眼科行抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗的 DR 患者 63 例 97 眼作为 DR 组, 其中 NPDR 组 38 眼、PDR 组 59 眼; 光凝组 39 眼、非光凝组 58 眼。收集同期住院行白内障手术的患者 27 例 31 眼作为对照组。抽取受检者房水, 采用 Luminex 液相芯片检测血管内皮生长因子 A(VEGF-A)、胎盘生长因子(PLGF)、血小板源性生长因子(PDGF)-AA、PDGF-BB、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 11 种细胞因子的质量浓度。统计比较各组间房水中各细胞因子的浓度, 并采用 Spearman 秩相关分析各房水细胞因子间的相关性。结果 DR 组 VEGF-A、PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、MCP-1 和 ICAM-1 质量浓度明显高于对照组, IL-1 $\beta$  质量浓度明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $Z = -4.747, -5.164, -3.373, -8.062, -4.535, -5.954, -5.098, -3.228, -5.954$ , 均  $P < 0.01$ )。光凝组和非光凝组房水 VEGF-A、PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、MCP-1 质量浓度均高于对照组, IL-1 $\beta$  质量浓度低于对照组, 光凝组 ICAM-1 质量浓度高于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.017$ )。PDR 组房水 PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4 质量浓度较 NPDR 组高, 差异均有统计学意义( $Z = -2.291, -3.396, -2.276$ , 均  $P < 0.05$ )。VEGF-A 与除 ICAM-1 外其他各细胞因子均呈正相关( $r_s = 0.237 \sim 0.540$ , 均  $P < 0.05$ ); ANGPTL4 与除 IL-1 $\beta$  外其他各细胞因子均呈正相关( $r_s = 0.361 \sim 0.733$ , 均  $P < 0.01$ )。结论 DR 的发生和发展与 VEGF 家族、PDGF 家族、ANGPTL 家族及炎症因子密切相关。PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4 在 PDR 患眼房水中浓度更高; DR 患者眼内多种细胞因子之间存在着紧密且复杂的联系。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变; 房水; 细胞因子; Luminex 液相芯片

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-YK003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201203-00817

## Detection of aqueous humor cytokines in diabetic retinopathy and its clinical significance

Teng Yue<sup>1</sup>, Zeng Xiaoting<sup>2</sup>, Luo Yingzi<sup>1</sup>, Zhang Ruting<sup>1</sup>, Li Junhui<sup>1</sup>, Liu Hong<sup>1</sup>, Yang Yan<sup>1</sup>, Yu Xiaoyi<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Guangdong Provincial Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China

Zhang Ruting is now working at Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410083; Li Junhui is now working at Qingdao Xinshijie Ophthalmology Hospital, Qingdao 266000

Corresponding author: Yu Xiaoyi, Email: 13533889200@139.com

**[Abstract]** **Objective** To detect the concentration of various cytokines in aqueous humor of patients with diabetes retinopathy (DR) with Luminex liquid chip, and analyze the relationship between the cytokines and the occurrence and development of DR. **Methods** A cross-sectional study was conducted. Sixty-three DR patients (97 eyes) treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in the First Affiliated Hospital of

Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from March 1, 2019 to December 31, 2019 were enrolled as DR group, including 38 nonproliferative DR (NPDR) eyes in NPDR group and 59 proliferative DR (PDR) eyes in PDR group, 39 eyes in photocoagulation group and 58 eyes in non-photocoagulation group. Twenty-seven patients (31 eyes) hospitalized for cataract surgery at the same time were collected as the control group. Aqueous humor was extracted during the operation, and Luminex liquid chip was used to detect the concentrations of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), placental growth factor (PLGF), platelet-derived growth factor (PDGF)-AA, PDGF-BB, angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4), interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-1 $\beta$ , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in aqueous humor. The concentrations of various cytokines of different groups were compared, and the correlation among various aqueous humor cytokines was analyzed by Spearman rank correlation analysis. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (No. Y[2019]230). Written informed consent was obtained from each patient.

**Results** The concentrations of VEGF-A, PLGF, PDGF-AA, ANGPTL4, IL-6, IL-8, MCP-1 and ICAM-1 in DR group were significantly higher and the concentration of IL-1 $\beta$  was significantly lower than those of control group ( $Z = -4.747, -5.164, -3.373, -8.062, -4.535, -5.954, -5.098, -3.228, -5.954$ , all at  $P < 0.01$ ). The concentrations of VEGF-A, PLGF, PDGF-AA, ANGPTL4, IL-6, IL-8 and MCP-1 of the photocoagulation and non-photocoagulation groups were higher and the concentration of IL-1 $\beta$  was significantly lower than those in the control group (all at  $P < 0.017$ ). The concentration of ICAM-1 in the photocoagulation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.017$ ). The concentrations of PLGF, PDGF-AA and ANGPTL4 of PDR group were higher than those of NPDR group, and the differences were statistically significant ( $Z = -2.291, -3.396, -2.276$ , all at  $P < 0.05$ ). VEGF-A was positively correlated with the other cytokines except ICAM-1 ( $r_s = 0.237 - 0.540$ , all at  $P < 0.05$ ). ANGPTL4 was positively correlated with the other cytokines except IL-1 $\beta$  ( $r_s = 0.361 - 0.733$ , all at  $P < 0.01$ ).

**Conclusions** The occurrence and development of DR are closely related to VEGF family, PDGF family, ANGPTL family and inflammatory factors. The concentrations of PLGF, PDGF-AA and ANGPTL4 are higher in PDR eyes. There are close and complex relationships among a variety of cytokines in the eyes of DR patients.

[Key words] Diabetic retinopathy; Aqueous humor; Cytokines; Luminex liquid chip

**Fund program:** Evidence-Based Capacity Building Project of Traditional Chinese Medicine of State Administration of Traditional Chinese Medicine (2019XZZX-YK003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201203-00817

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的严重并发症之一。在病程超过 20 年的糖尿病患者中,有 5%~8%因 DR 而致盲<sup>[1]</sup>,2015 年全世界糖尿病患者达 4.15 亿人,2040 年将增至 6.42 亿人,糖尿病视网膜病变的防治已成为全世界防盲工作中的突出问题<sup>[2]</sup>。DR 以视网膜微血管瘤、出血、渗出为主要眼底表现,后期可因新生血管生长及纤维增生膜牵拉造成玻璃体积血和视网膜脱离而出现视力突然下降。DR 病理过程十分复杂,近年来的研究认为 DR 的发生与视网膜内各种生长因子和抑制因子的不平衡进而导致细胞增生及新生血管的形成有关<sup>[3-4]</sup>。细胞因子是一类多功能细胞生长调节因子,具有很强的生物学活性,通过与靶细胞表面的特异性受体结合单独或协同发挥其生物学效应<sup>[5]</sup>。房水中的细胞因子由视网膜产生并通过多种途径进入到房水循环中,可在一定程度上反映其在眼内组织的表达情况。受到房水采样容量的限制,目前大部分研究采用酶联免疫吸附

测定法检测房水细胞浓度<sup>[6]</sup>。Luminex 液相芯片检测具有操作简便、灵敏度高、特异性强等优势,仅需 25  $\mu$ l 样品即可同时检测几十种细胞因子,能为临床提供更精准、更具体的信息<sup>[6]</sup>。此外,目前关于不同阶段 DR 患眼多种细胞因子浓度差异对比的研究较少。本研究拟应用 Luminex 液相芯片检测不同分期 DR 患者房水中多种细胞因子质量浓度,并分析这些细胞因子与 DR 发生和发展的关系,以期指导临床上 DR 的诊疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用横断面研究方法,纳入 2019 年 3 月 1 日—12 月 31 日在广州中医药大学第一附属医院眼科行抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗的 DR 患者 63 例 97 眼作为 DR 组,其中男 39 例 56 眼,女 24 例 41 眼;收集同期需行白内障手术

的患者 27 例 31 眼作为对照组,其中男 11 例 14 眼,女 16 例 17 眼。DR 组纳入标准:(1)根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准<sup>[7]</sup>确诊为 2 型糖尿病患者;(2)按照 2002 年美国眼科协会和国际眼病学会发布的《糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准》<sup>[8]</sup>由同一眼科医师确诊 DR 并做出分期诊断;(3)需要行抗 VEGF 治疗且 3 个月内未行抗 VEGF 治疗或糖皮质激素眼内注射治疗者。排除标准:(1)伴有其他眼部血管性疾病和炎症性疾病者,包括视网膜动静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、息肉样脉络膜新生血管病变、葡萄膜炎等;(2)瞳孔难以扩大到直径 8 mm 以上,前房中轴深度小于 2.5 mm,角膜内皮细胞数量小于 2 000 者;(3)伴有角膜病变者,包括翼状胬肉超过角膜缘 2 mm、角膜新生血管等;(4)伴有严重的器质性病变患者,如严重的心脏病、肝肾功能衰竭、肿瘤;(5)送检房水因样本含量过少,检测结果欠准确。对照组纳入标准:因晶状体混浊影响生活需要行晶状体超声乳化+人工晶状体植入手术的非糖尿病患者。排除标准:(1)糖尿病患者,或血糖异常患者;(2)同时伴有其他眼部疾病者,包括视网膜动静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、高度近视、息肉样脉络膜新生血管病变、青光眼、葡萄膜炎等;(3)有玻璃体切割手术史者;(4)曾行视网膜激光光凝术者;(5)曾行抗 VEGF 治疗或糖皮质激素眼内注射治疗者;其他同 DR 组排除标准(2)~(5)。2 个组患者性别构成比比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.429$ ,  $P = 0.064$ );2 个组患者年龄比较差异有统计学意义( $t = -5.963$ ,  $P < 0.001$ ) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(批文号:Y[2019]230),患者均知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 个组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of demographics between two groups

组别	例数	性别构成比 (男/女, n)*	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)#
对照组	27	11/16	68.70 $\pm$ 7.23
DR 组	63	39/24	56.41 $\pm$ 12.07
$\chi^2/t$ 值		3.429	-5.963
$P$ 值		0.064	<0.001

注:(\* : $\chi^2$  检验;#:独立样本  $t$  检验) DR:糖尿病视网膜病变Note:(\* : $\chi^2$  test;#:Independent samples  $t$  test) DR:diabetic retinopathy

## 1.2 方法

### 1.2.1 患者分组

根据《糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准》<sup>[7]</sup>,将 DR 组患者分为非增生性 DR

(nonproliferative DR, NPDR) 组 38 眼和增生性 DR (proliferative DR, PDR) 组 59 眼,根据既往是否行视网膜激光光凝治疗,分为光凝组 39 眼和非光凝组 58 眼。

### 1.2.2 眼科检查

术前、术后检查患者视力、眼压、眼前节及眼底等情况并做记录。治疗前后均由同一人采用早期糖尿病视网膜病变治疗研究(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) 视力表检查最佳矫正视力。由同一人使用拓普康 CT-1 非接触电脑眼压计测量眼压,取 3 次结果的平均值。采用裂隙灯显微镜联合 VOLK+90D 前置镜行眼前节及眼底检查。眼底视网膜检查包括眼底照相(激光扫描检眼镜 Daytona P200T,英国 OPTOS 公司)、光相断层扫描仪(Cirrus HD-OCT 5000,德国 Zeiss 公司)及荧光素眼底血管造影(眼底照相机 TRC-50DX,日本 Topcon 公司)。

### 1.2.3 房水样本采集

(1)DR 患者房水采集 在手术室无菌条件下,复方托吡卡胺滴眼液点术眼扩瞳,盐酸丙美卡因滴眼液点眼连续 3 次,间隔 5 min 行局部麻醉;取样前采用 0.5% 聚维酮碘溶液消毒眼周皮肤、眼睑,常规铺巾,贴一次性薄膜,置开睑器,0.1% 安尔碘溶液冲洗结膜囊。用胰岛素注射器由角膜缘内 1.0 mm 小心穿刺进入前房,不触及晶状体、虹膜、角膜内皮,抽取 0.1 ml 房水,并移至无菌管后立即存放在液氮罐中保存备用;常规行玻璃体腔注药术,术后妥布霉素地塞米松滴眼液点眼,并涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布包封术眼。(2)对照组房水采集 在手术室无菌条件下,常规眼部消毒铺巾;在白内障超声乳化手术时,用 15° 刀在 2 点钟方位做侧切口后,用胰岛素注射器由侧切口处进入前房,避免触及晶状体、虹膜、角膜内皮,抽取 0.1 ml 房水,并移至无菌管后立即存放在液氮罐中保存备用。

### 1.2.4 Luminex 法检测房水中各细胞因子质量浓度

采用 Luminex 液相芯片检测房水中血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)-AA、PDGF-BB、血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子表达。检测步骤如下:(1)标准品及样本处理 取房水,10 000 r/min (9 503 $\times$ g) 离心 10 min,取上清,取 50  $\mu$ l 上清液进行检测;同时按说明预混标准品得到 S1,涡旋 30 s 混合,

静置 5 min, 用 Calibrator Diluent RD6-52 (Luminex Human Magnetic Assay, 加拿大 R&D Systems 公司) 说明书方法 3 倍体积稀释标准品 S1-S7, 将标准品稀释液作为空白对照。(2) 样品孵育及显色 取微珠在振荡器 (Vortex 2 型 IKA 涡旋振荡器) 上振荡 30 s (2 500 r/min), 超声 30 s, 使用 Assay Diluent RD2-1 11 倍稀释微珠, 振荡 30 s, 超声 30 s, 按每孔 50  $\mu$ l 加入 96 孔板中, 使用洗板机洗涤 3 次; 取 50  $\mu$ l 准备好的标准品、样品和空白对照加入 96 孔板中, 贴上封口膜, 放置在平板振荡器上室温避光 800 r/min 振荡 30 min。弃去样品, 洗涤 3 次, 每孔加入 50  $\mu$ l 稀释好的 Detection Antibody (稀释倍数 11 倍), 贴上封口膜, 放置在平板摇床上室温避光 800 r/min 振荡 60 min。弃去检测抗体, 洗涤 3 次, 每孔加入 50  $\mu$ l 稀释好的 Streptavidin-PE (稀释倍数 25.3 倍), 贴上封口膜, 放置在平板摇床上室温避光 850 r/min 振荡 30 min; 洗涤 3 次, 每孔加入 100  $\mu$ l Wash Buffer 重悬, 贴上封口膜, 放置在平板摇床上室温避光 850 r/min 振荡 2 min; 送入已校正的 Luminex 200 机器进行检测。(3) 数据采集 样品与标准品经 Luminex 200 检测仪检测后, 获得的荧光值由软件自动计算与优化, 形成 Excel 格式的输出文件, 将每例样品检测的原始荧光值代入标准曲线公式, 计算获得样品浓度, 浓度单位为 pg/ml。本次实验中, 试剂盒提供的实际检测值与试剂盒提供的期望值比值为 80% ~ 120%, 符合试剂盒要求。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 呈正态分布的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 个组间差异比较采用独立样本 *t* 检验; 不服从正态分布数据以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 2 个组间差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 多个组间差异比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 组间两两比较采用 Bonferroni 校正。计数资料数据以例数表示, 2 个组间差异比较采用  $\chi^2$  检验。各细胞因子相关性分析用 Spearman 秩相关分析。为控制纳入双眼病例造成的混杂影响, 采用广义估算方程将各房水细胞因子水平纳入进行敏感性分析, 本研究中各房水因子的显著性水平均  $P > 0.05$ , 认为纳入同一患者双眼并不能显著影响研究结果。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 两两比较检验水准为 0.017。

## 2 结果

### 2.1 DR 组与对照组间房水细胞因子质量浓度比较

DR 组 VEGF-A、PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、MCP-1 和 ICAM-1 质量浓度高于对照组, IL-1 $\beta$  质量浓度低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $Z = -4.747, -5.164, -3.373, -8.062, -4.535, -5.954, -5.098, -3.228, -5.954$ , 均  $P < 0.01$ ) (表 2)。

### 2.2 光凝组、非光凝组和对照组间房水细胞因子质量浓度比较

光凝组、非光凝组和对照组 VEGF-A、PLGF、

表 2 DR 组与对照组房水细胞因子质量浓度比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ , pg/ml]

Table 2 Comparison of aqueous cytokine mass concentrations between control and DR groups ( $M[Q_1, Q_3]$ , pg/ml)

组别	眼数 ( <i>n</i> )	不同房水细胞因子质量浓度					
		VEGF-A	PLGF	PDGF-AA	PDGF-BB	ANGPTL4	TNF- $\alpha$
对照组	31	68.56(52.98, 94.86)	1.78(1.27, 2.71)	18.77(13.79, 23.98)	0.33(0.13, 1.36)	1 718.50( 1 107.17, 3 770.15)	0.09(0.00, 0.24)
DR 组	97	132.20(76.76, 215.80)	4.24(2.42, 10.66)	26.85(18.97, 37.35)	0.33(0.13, 0.64)	29 514.50(14 757.22, 58 154.63)	0.12(0.09, 0.20)
Z 值		-4.747	-5.164	-3.373	-0.551	-8.062	-1.664
P 值		<0.001	<0.001	0.001	0.581	<0.001	0.096

  

组别	眼数 ( <i>n</i> )	不同房水细胞因子质量浓度				
		IL-6	IL-8	IL-1 $\beta$	MCP-1	ICAM-1
对照组	31	8.21( 2.53, 54.17)	9.06( 5.40, 14.56)	1.50(1.02, 1.74)	910.07( 668.40, 1 373.60)	1 869.20(1 023.00, 2 293.74)
DR 组	97	86.82(22.00, 606.74)	40.32(17.57, 100.63)	0.87(0.44, 1.43)	2 207.78(1 235.42, 5 064.74)	2 413.67(1 473.81, 4 176.16)
Z 值		-4.535	-5.954	-3.274	-5.098	-3.228
P 值		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001

注: (Wilcoxon 秩和检验) DR: 糖尿病视网膜病变; VEGF: 血管内皮生长因子; PLGF: 胎盘生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子; ANGPTL: 血管生成素样蛋白; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白细胞介素; MCP: 单核细胞趋化蛋白; ICAM: 细胞间黏附分子

Note: (Wilcoxon rank sum test) DR: diabetic retinopathy; VEGF: vascular endothelial growth factor; PLGF: placental growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; ANGPTL: angiopoietin-like protein; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; MCP: monocyte chemotactic protein; ICAM: intercellular cell adhesion molecule

PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、IL-1β、MCP-1 和 ICAM-1 质量浓度比较差异均有统计学意义 ( $Z = 23.486$ 、 $29.164$ 、 $11.398$ 、 $65.571$ 、 $20.885$ 、 $35.782$ 、 $12.073$ 、 $28.257$ 、 $14.286$ ，均  $P < 0.05$ )；PDGF-BB 和 TNF-α 质量浓度比较差异均无统计学意义 ( $Z = 0.355$ 、 $3.709$ ，均  $P > 0.05$ )；其中光凝组和非光凝组房水 VEGF-A、PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、MCP-1 质量浓度均高于对照组，IL-1β 质量浓度低于对照组，光凝组房水 ICAM-1 质量浓度高于对照组，差异均有统计学意义

(均  $P < 0.017$ ) (表 3)。

**2.3 NPDR 组与 PDR 组间房水细胞因子质量浓度比较**  
PDR 组 PLGF、PDGF-AA 和 ANGPTL4 质量浓度高于 NPDR 组，差异均有统计学意义 ( $Z = -2.291$ 、 $-3.396$ 、 $-2.276$ ，均  $P < 0.05$ )；2 个组间房水 VEGF-A、PDGF-BB、TNF-α、IL-6、IL-8、IL-1β、MCP-1、ICAM-1 质量浓度比较差异均无统计学意义 ( $Z = -1.914$ 、 $-0.644$ 、 $-0.613$ 、 $-0.074$ 、 $-0.842$ 、 $-0.507$ 、 $-1.049$ 、 $-1.631$ ，均  $P > 0.05$ ) (表 4)。

表 3 光凝组、非光凝组和对照组间房水细胞因子质量浓度比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ , pg/ml]

Table 3 Comparison of aqueous cytokine mass concentrations among photocoagulation, non-photocoagulation and control groups ( $M[Q_1, Q_3]$ , pg/ml)

组别	眼数 (n)	不同房水细胞因子质量浓度					
		VEGF-A	PLGF	PDGF-AA	PDGF-BB	ANGPTL4	TNF-α
对照组	31	68.56(52.98, 94.86)	1.78(1.27, 2.71)	18.77(13.79, 23.98)	0.33(0.13, 1.36)	1 718.50( 1 107.17, 3 770.15)	0.09(0.00, 0.24)
光凝组	39	124.71(79.59, 181.72) <sup>a</sup>	3.18(2.16, 8.75) <sup>a</sup>	28.10(20.92, 34.74) <sup>a</sup>	0.33(0.18, 0.64)	37800.93(15 157.64, 83 469.87) <sup>a</sup>	0.18(0.09, 0.20)
非光凝组	58	140.00(73.52, 240.04) <sup>a</sup>	4.93(2.64, 11.24) <sup>a</sup>	26.82(18.75, 42.63) <sup>a</sup>	0.33(0.12, 0.66)	28 903.16(13 695.82, 46 903.16) <sup>a</sup>	0.12(0.08, 0.24)
Z 值		23.486	29.164	11.398	0.355	65.571	3.709
P 值		<0.001	<0.001	0.003	0.838	<0.001	0.157

组别	眼数 (n)	不同房水细胞因子质量浓度				
		IL-6	IL-8	IL-1β	MCP-1	ICAM-1
对照组	31	8.21( 2.53, 54.17)	9.06( 5.40, 14.56)	1.50(1.02, 1.74)	910.07( 668.40, 1 373.60)	1 869.20(1 023.00, 2 293.74)
光凝组	39	94.03(27.59, 540.37) <sup>a</sup>	42.39(22.30, 86.24) <sup>a</sup>	0.71(0.39, 1.35) <sup>a</sup>	2 495.76(1 922.30, 4 418.36) <sup>a</sup>	2 866.06(1 869.20, 4 487.64) <sup>a</sup>
非光凝组	58	78.60(14.05, 679.55) <sup>a</sup>	36.39(15.89, 150.18) <sup>a</sup>	0.93(0.61, 1.64) <sup>a</sup>	1 700.00(1 100.57, 6 570.24) <sup>a</sup>	1 862.73(1 326.04, 4 037.50)
Z 值		20.885	35.782	12.073	28.257	14.286
P 值		<0.001	<0.001	0.002	<0.001	0.001

注：与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.017$  (Kruskal-Wallis  $H$  检验, Bonferroni 校正) VEGF: 血管内皮生长因子; PLGF: 胎盘生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子; ANGPTL: 血管生成素样蛋白; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白细胞介素; MCP: 单核细胞趋化蛋白; ICAM: 细胞间黏附分子

Note: Compared with control group, <sup>a</sup> $P < 0.017$  (Kruskal-Wallis  $H$  test, Bonferroni correction) VEGF: vascular endothelial growth factor; PLGF: placental growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; ANGPTL: angiopoietin-like protein; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; MCP: monocyte chemotactic protein; ICAM: intercellular cell adhesion molecule

表 4 NPDR 组与 PDR 组房水细胞因子质量浓度比较 ( $M[Q_1, Q_3]$ , pg/ml)

Table 4 Comparison of aqueous cell cytokine mass concentrations between NPDR and PDR groups ( $M[Q_1, Q_3]$ , pg/ml)

组别	眼数 (n)	不同房水细胞因子质量浓度					
		VEGF-A	PLGF	PDGF-AA	PDGF-BB	ANGPTL4	TNF-α
NPDR 组	38	112.96(67.13, 186.55)	2.76(2.07, 7.26)	22.73(17.22, 27.16)	0.39(0.15, 0.60)	23 749.05( 9 149.83, 43 005.06)	0.13(0.09, 0.21)
PDR 组	59	145.81(95.88, 241.25)	5.19(2.77, 13.37)	30.62(22.05, 44.89)	0.29(0.12, 0.66)	36 772.74(20 658.61, 80 259.98)	0.12(0.09, 0.20)
Z 值		-1.914	-2.291	-3.396	-0.644	-2.276	-0.613
P 值		0.056	0.022	0.001	0.520	0.023	0.540

组别	眼数 (n)	不同房水细胞因子质量浓度				
		IL-6	IL-8	IL-1β	MCP-1	ICAM-1
NPDR 组	38	79.95(25.30, 547.00)	42.06(9.08, 109.09)	0.93(0.44, 1.64)	1 902.76(1 151.04, 4 154.83)	1 869.20(1 147.05, 3 710.86)
PDR 组	59	92.05(17.15, 616.47)	36.58(20.35, 94.18)	0.87(0.39, 1.35)	2 463.46(1 272.29, 5 112.48)	2 688.91(1 652.82, 4 747.95)
Z 值		-0.074	-0.842	-0.507	-1.049	-1.631
P 值		0.941	0.400	0.612	0.294	0.103

注：(Wilcoxon 秩和检验) 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; VEGF: 血管内皮生长因子; PLGF: 胎盘生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子; ANGPTL: 血管生成素样蛋白; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白细胞介素; MCP: 单核细胞趋化蛋白; ICAM: 细胞间黏附分子

Note: (Wilcoxon rank sum test) NPDR: nonproliferative diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy; VEGF: vascular endothelial growth factor; PLGF: placental growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; ANGPTL: angiopoietin-like protein; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; MCP: monocyte chemotactic protein; ICAM: intercellular cell adhesion molecule

## 2.4 DR 患眼各房水细胞因子之间的相关性分析

Spearman 秩相关性分析结果显示, DR 患者房水中 VEGF-A 与 PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、MCP-1 呈正相关 ( $r_s = 0.311 \sim 0.540$ , 均  $P < 0.05$ ), PLGF 与 PDGF-AA、ANGPTL4 呈正相关 ( $r_s = 0.299$ 、 $0.414$ , 均  $P < 0.05$ ), PDGF-AA 与 ANGPTL4、ICAM-1 呈正相关 ( $r_s = 0.387$ 、 $0.224$ , 均  $P < 0.05$ ), ANGPTL4 与 IL-6、IL-8、MCP-1、ICAM-1 呈正相关 ( $r_s = 0.361 \sim 0.733$ , 均  $P < 0.05$ ), IL-6 与 IL-8、MCP-1、ICAM-1 呈正相关 ( $r_s = 0.207 \sim 0.776$ , 均  $P < 0.05$ ), IL-8 与 MCP-1、ICAM-1 呈正相关 ( $r_s = 0.802$ 、 $0.451$ , 均  $P < 0.05$ ), MCP-1 与 ICAM-1 呈正相关 ( $r_s = 0.399$ ,  $P < 0.05$ ) (表 5)。

表 5 DR 患者各房水细胞因子相关系数矩阵  
Table 5 Correlation coefficient matrix for aqueous humor cytokines in DR patients

	PLGF	PDGF-AA	ANGPTL4	IL-6	IL-8	IL-1 $\beta$	MCP-1	ICAM-1
VEGF-A	0.498 <sup>a</sup>	0.471 <sup>a</sup>	0.540 <sup>a</sup>	0.311 <sup>a</sup>	0.364 <sup>a</sup>	0.237 <sup>a</sup>	0.407 <sup>a</sup>	0.128
PLGF		0.299 <sup>a</sup>	0.414 <sup>a</sup>	-0.089	0.185	0.136	0.091	0.188
PDGF-AA			0.387 <sup>a</sup>	0.023	0.035	0.162	0.151	0.224 <sup>a</sup>
ANGPTL4				0.361 <sup>a</sup>	0.733 <sup>a</sup>	0.024	0.587 <sup>a</sup>	0.504 <sup>a</sup>
IL-6					0.636 <sup>a</sup>	0.107	0.776 <sup>a</sup>	0.207 <sup>a</sup>
IL-8						-0.026	0.802 <sup>a</sup>	0.451 <sup>a</sup>
IL-1 $\beta$							0.057	0.049
MCP-1								0.399 <sup>a</sup>

注: (Spearman 秩相关分析,  $n = 97$ ) DR: 糖尿病视网膜病变; PLGF: 胎盘生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子; ANGPTL: 血管生成素样蛋白; IL: 白细胞介素; MCP: 单核细胞趋化蛋白; ICAM: 细胞间黏附分子; VEGF: 血管内皮生长因子 表中为相关系数  $r_s$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$

Note: (Spearman rank correlation analysis,  $n = 97$ ) DR: diabetic retinopathy; PLGF: placental growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; ANGPTL: angiopoietin-like protein; IL: interleukin; MCP: monocyte chemoattractant protein; ICAM: intercellular cell adhesion molecule; VEGF: vascular endothelial growth factor Related coefficient  $r_s$  was displayed, <sup>a</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

本研究选取的房水细胞因子大致可以分为 4 类, 分别是 VEGF 家族类, 包括 VEGF-A 和 PLGF; PDGF 家族, 包括 PDGF-AA 和 PDGF-BB; ANGPTL4 家族; 炎症因子, 包括 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、MCP-1、ICAM-1 和 TNF- $\alpha$ 。DR 组与对照组的 VEGF-A、PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4、IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、MCP-1 和 ICAM-1 浓度存在显著差异, 可见上述细胞因子均参与了 DR 的病理过程, 提示 DR 的发生和发展与细胞因子中的 VEGF 家族、PDGF 家族、ANGPTL 家族及炎症因子密切相关。

IL-1 以 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  形式存在, IL-1 $\beta$  被认为是 IL-1 中的主要致炎因子, 与各种急慢性炎症性疾病有

关<sup>[9]</sup>。周奕莉等<sup>[10]</sup>研究发现糖尿病患者房水中 IL-1 $\beta$  浓度高于对照组。李宝华等<sup>[11]</sup>研究发现糖尿病组大鼠血清中 IL-1 $\beta$  质量浓度高于对照组大鼠, 房水中 IL-1 $\beta$  质量浓度与对照组没有明显差异。而本研究中发现 DR 组房水中 IL-1 $\beta$  质量浓度明显低于对照组, 与以上研究结果不一致, 其原因有待进一步研究。

本研究结果显示, PDR 组房水中 PLGF、PDGF-AA、ANGPTL4 浓度明显高于 NPDR 组。PLGF 属于 VEGF 家族, 是一种对生理性血管生成影响不大而对病理性新生血管起关键作用的细胞因子, 可以促进新生血管生长、成熟, 促进炎症反应, 募集血管内皮细胞迁移至缺氧的视网膜中<sup>[12]</sup>。Khaliq 等<sup>[13]</sup>对 DR 患者术中切除的纤维增生膜进行免疫组织化学染色分析, 发现 PLGF 集中分布在增生膜中的血管内皮和临近血管区域, 而在没有新生血管迹象的视网膜中不表达或表达很弱。

PDGF 作为一种多功能细胞因子, 与纤维化、新生血管生成等多种疾病相关<sup>[14]</sup>。本研究结果显示 DR 组房水中 PDGF-AA 质量浓度明显高于对照组, 且 PDR 组房水中 PDGF-AA 质量浓度明显高于 NPDR 组, Praidou 等<sup>[15]</sup>研究也发现 PDR 患者血清和玻璃体液的 PDGF-AA 含量明显高于 NPDR 患者, 与本研究结果一致。

ANGPTL4 由视网膜色素上皮细胞、Müller 细胞、血管内皮细胞分泌生成, Yokouchi 等<sup>[16]</sup>通过体外细胞培养发现高糖情况下视网膜色素上皮细胞中 ANGPTL4 表达升高, 且在视网膜内皮细胞中表现出促血管生成作用。本研究中结果显示, DR 组患眼房水中 ANGPTL4 质量浓度明显高于对照组, 且 PDR 组 ANGPTL4 质量浓度明显高于 NPDR 组。

视网膜激光光凝术是治疗 DR 的主要方法之一, 激光的凝固效应可封闭渗漏的微血管, 并可通过有效破坏视网膜外层组织而减少其需氧量, 促进新生血管消退。陈荣等<sup>[17]</sup>研究发现光凝组术后 1 d 房水中 VEGF 和参与眼内异常血管生成的基质细胞衍生因子 1 表达水平显著低于术前。而本研究中光凝组和非光凝组之间各因子差异不明显, 可能是由于许多患者行视网膜光凝时间较长, 2 个组眼内液中各因子质量浓度趋于一致。

本研究中发现 VEGF-A、ANGPTL4 与 PLGF、PDGF 家族和炎症因子之间均存在显著相关性。既往研究显示, VEGF 在高血糖环境以及缺氧条件下表达上调, 是由于 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和生长因子等细胞因子调节的促炎介质, 最终出现血管通透性下降(糖尿病黄斑水肿)和/或病理性血管生成(PDR)<sup>[18]</sup>。对于血管通透性改变和血管生成相关疾病, 以及炎症信号传导的相关疾病, ANGPTL4 具有一定的调节作用<sup>[19]</sup>。有研究发现 ANGPTL4 作为一种促血管生成因子, 可能成为 PDR 新的治疗靶点<sup>[20]</sup>。

研究表明 IL-6 可以诱导 IL-8 产生, IL-6 也可以诱导 VEGF 产生, 从而促进新生血管形成<sup>[21]</sup>。VEGF 和 ICAM-1 在视网膜血管内皮中的表达密切相关, 协同上调以促进糖尿病眼的白细胞稳定<sup>[3]</sup>; 也有研究显示, VEGF 诱导大脑微血管内皮 ICAM-1 表达上调<sup>[22]</sup>。本研究中结果也显示, DR 患眼房水中各炎症因子 IL-6、IL-8、MCP-1 和 ICAM-1 两两之间存在显著正相关。

本研究虽然发现一些房水细胞因子对 DR 的发生和发展有一定的影响, 但由于房水采样有一定的难度, 临床可操作性有待商榷。对此, 本团队已开展 DR 患者房水与血清中各因子之间的相关性研究, 以期通过分析采样血清即可对 DR 的诊断提供指导。本研究中各房水细胞因子之间关系错综复杂, 共同影响着 DR 的发生和发展, 可为后续研究眼内各细胞因子相互作用机制提供一定的依据, 并为 DR 的诊断和新药开发提供理论支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 滕月: 构思和设计研究方案、纳入病例、标本采集、分析处理数据及文章撰写; 曾筱婷: 参与论文撰写, 数据分析; 罗英子: 酝酿和设计试验; 张汝婷、李君慧: 纳入病例, 协助采样, 数据采集; 刘红、阳艳: 对文章的知识性内容作批评性审阅; 俞晓艺: 确定选题、设计试验、文章定稿

## 参考文献

- [1] 张承芬. 眼底病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 261.
- [2] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2017. 03. 024.
- [3] Wu J, Zhong Y, Yue S, et al. Aqueous humor mediator and cytokine aberrations in diabetic retinopathy and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 6928524[2021-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31871502>. DOI: 10. 1155/2019/6928524.
- [4] Youngblood H, Robinson R, Sharma A, et al. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4755[2021-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31557880>. DOI: 10. 3390/ijms20194755.
- [5] Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(4): 382-388. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2018. 0179.
- [6] 张勇, 杨钦媚, 郭凤, 等. 基于 Luminex 液相芯片检测原发性开角型青光眼房水中多种细胞因子[J]. *眼科*, 2018, 27(4): 281-285. DOI: 10. 13281/j. cnki. issn. 1004-4469. 2018. 04. 008.
- [7] Zhang Y, Yang QM, Guo F, et al. Determination of multiple cytokines in aqueous humor of primary open angle glaucoma based on Luminex multiplex immunoassay[J]. *Ophthalmol CHN*, 2018, 27(4): 281-285. DOI: 10. 13281/j. cnki. issn. 1004-4469. 2018. 04. 008.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 01. 003.
- [8] Chinese Diabetes Society. Chinese guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2017 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 01. 003.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 04. 001.
- [8] Chinese Diabetes Society Retinopathy Group. Expert consensus on prevention and treatment of diabetic retinopathy [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(4): 241-247. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 04. 001.
- [9] 洪伟祎, 孙旭芳. 糖尿病黄斑水肿眼内液的炎症因子研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(9): 864-868. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200610-00417.
- [9] Hong YY, Sun XF. Research progress of inflammatory factors in intraocular fluid of diabetes with macular edema [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(9): 864-868. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200610-00417.
- [10] 周奕莉, 张红. 飞秒激光辅助的白内障手术对 2 型糖尿病患者术中房水细胞因子表达的影响[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(8): 786-789. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2018. 0186.
- [10] Zhou YL, Zhang H. Effects of femtosecond laser assisted cataract surgery on the expression of aqueous cytokine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(8): 786-789. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2018. 0186.
- [11] 李宝华, 刘平, 王新.  $\beta$ -榄香烯影响糖尿病大鼠视网膜中 IL-1 $\beta$ 、ICAM-1 表达分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 111-114. DOI: 10. 6040/j. issn. 1673-3770. 0. 2017. 442.
- [11] Li BH, Liu P, Wang X. Effect of beta elemene on the expression of IL-1 beta and ICAM-1 in the retina of diabetics [J]. *J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ*, 2019, 33(2): 111-114. DOI: 10. 6040/j. issn. 1673-3770. 0. 2017. 442.
- [12] Van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69: 116-136. DOI: 10. 1016/j. pretyeres. 2018. 10. 006.
- [13] Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Lab Invest*, 1998, 78(1): 109-116.
- [14] Muhiddin HS, Kamaruddin MI, Ichsan AM, et al. Vitreous and serum concentrations of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 1547-1552. DOI: 10. 2147/OPHT. S248812.
- [15] Praidou A, Papakonstantinou E, Androudi S, et al. Vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor and their correlation in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macula oedema [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(3): 248-254. DOI: 10. 1111/j. 1755-3768.

2009. 01661. x.
- [16] Yokouchi H, Eto K, Nishimura W, et al. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) is induced by high glucose in retinal pigment epithelial cells and exhibits potent angiogenic activity on retinal endothelial cells [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(4): e289-e297 [2021-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387337>. DOI: 10.1111/aos.12097.
- [17] 陈荣, 孙会清, 陈岚. 视网膜光凝术联合康柏西普对 DR 患者房水 VEGF、SDF-1 的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(7): 1178-1181. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.22.
- Chen R, Sun HQ, Chen L. Effect of retinal photocoagulation combined with Conbercept on the levels of vascular endothelial growth factor and SDF-1 in aqueous humor of DR patients[J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(7): 1178-1181. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.22.
- [18] Capitão M, Soares R. Angiogenesis and inflammation crosstalk in diabetic retinopathy[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(11): 2443-2453. DOI: 10.1002/jcb.25575.
- [19] Guo L, Li SY, Ji FY, et al. Role of Angptl4 in vascular permeability and inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 13-22. DOI: 10.1007/s00111-013-0678-0.
- [20] Babapoor-Farrokhran S, Jee K, Puchner B, et al. Angiopoietin-like 4 is a potent angiogenic factor and a novel therapeutic target for patients with proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(23): E3030-E3039 [2021-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039997>. DOI: 10.1073/pnas.1423765112.
- [21] Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(1): 33-36. DOI: 10.4103/0301-4738.151464.
- [22] Radisavljevic Z, Avraham H, Avraham S. Vascular endothelial growth factor up-regulates ICAM-1 expression via the phosphatidylinositol 3 OH-kinase/AKT/nitric oxide pathway and modulates migration of brain microvascular endothelial cells[J/OL]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20770-20774 [2021-10-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10787417>. DOI: 10.1074/jbc.M002448200.

(收稿日期: 2022-01-28 修回日期: 2022-12-22)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件: (1) 参与课题的选题和实验设计, 参与实验资料的收集、分析和论证。(2) 参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3) 能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修, 能够答辩并承担责任。(4) 对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者, 应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位, 于文末列出论文整理者的姓名, 并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方, 每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定, 则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定, 在编排过程中不宜变更或增减, 尤其是通信作者和前三名作者, 若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音, 列于英文文题之下。

## 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 3~8 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《医学主题词注释表》还原为全称, 每个关键词之间用“;”分隔。

## 本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所 河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊, 月刊, 每月 10 日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果, 主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等, 学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章, 欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)