

Fractalkine/cx3cr1 与小胶质细胞在眼底疾病中的研究进展

李娟娟 综述 李燕 审校

【摘要】 Fractalkine(Fkn)是趋化因子 CX3C 亚家族中目前发现的唯一成员,cx3cr1 是其特异性受体。Fkn/cx3cr1 参与炎症、肿瘤、自身免疫疾病、变态反应、获得性免疫缺陷综合征等多种疾病,同时多种病理生理作用是通过小胶质细胞来完成的。本文就 Fkn/cx3cr1 与小胶质细胞在年龄相关性黄斑病变、急性光损伤疾病、视网膜新生血管性疾病、糖尿病视网膜疾病、葡萄膜炎等眼底疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 Fractalkine; Cx3cr1; 小胶质细胞; 视网膜

Research progression of Fractalkine/cx3cr1 and microglia in retina diseases Li Juanjuan, Li Yan. Department of Ophthalmology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, China
Corresponding author: Li Yan, Email: liyanr@hotmail.com

【Abstract】 Fractalkine (Fkn) is the only member of CX3C subfamily of chemokine currently found, cx3cr1 is its specific receptor. Fkn/cx3cr1 is involved in inflammation, cancer, autoimmune diseases, allergy, acquired immune deficiency syndrome and other diseases, while its variety of pathophysiological role is accomplished by microglia. Functions of Fkn/cx3cr1 and microglia in age-related macular degeneration, acute light damage disease, retinal vascular disease, diabetic retinopathy disease, uveitis and other retina disease were reviewed in this article.

【Key words】 Fractalkine; Cx3cr1; Microglia; Retina

Fractalkine(Fkn)是趋化因子 CX3C 亚家族中目前发现的唯一成员,cx3cr1 是其特异性受体。Fkn/cx3cr1 在机体发挥着诱导炎症细胞趋化、黏附,诱导自然杀伤细胞产生细胞毒性等生理和病理功能,参与炎症、肿瘤、自身免疫疾病、变态反应、获得性免疫缺陷综合征等多种疾病,成为目前研究的热点^[1]。在中枢神经系统中,Fkn 主要表达于神经元,而 cx3cr1 则主要表达于小胶质细胞,因此 Fkn/cx3cr1 成为神经元与小胶质细胞之间重要的信号传导通路^[2-3]。Fkn/cx3cr1 通过调控小胶质细胞的活性对神经元起作用,这种作用已在多种脑部疾病的研究中得到证实^[4-5]。视网膜神经元与小胶质细胞也有 Fkn/cx3cr1 的高表达,Fkn/cx3cr1 是否也能通过调控视网膜小胶质细胞而在各类视网膜疾病中发挥作用?就 Fkn/cx3cr1 与小胶质细胞在多种视网膜疾病中的研究进展进行综述。

1 Fkn/cx3cr1 简介

Fkn 是 1997 年发现并命名的一种细胞趋化因子,目前是趋化因子 CX3C 亚家族所发现的唯一成员^[6]。Fkn 基因定位于 16q13,以 2 种形式存在:一种是与膜相结合的完整分子,另一种是可溶性的相对分子质量为 95 000 的糖蛋白。Fkn 由 4 部分

组成,趋化功能区、黏蛋白样茎、跨膜区和胞内区^[7]。Cx3cr1 基因位于 3p21,是 Fkn 特异的、高亲和力的受体,其典型的结构具有 7 个跨膜区,胞内区有与 G 蛋白结合的结构,并在 C 末端含丝氨酸/苏氨酸,可产生磷酸化,参与信号转导^[8]。Fkn 最初被发现在脑组织中的神经原及胶质细胞上有表达,此后发现在肾脏、皮肤、肠道及扁桃体也有表达,cx3cr1 则在神经组织、淋巴组织及髓细胞系等系统表达^[9]。Fkn/cx3cr1 已成为多种疾病新的治疗介入点。

2 Fkn/cx3cr1 与小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统中(包括视网膜在内)的一类特殊单核巨噬细胞,在正常的组织中表现为静息状态,处于静息状态的小胶质细胞通过宿主监测、组织修复发挥维持自身平衡稳定的重要作用。当中枢神经系统发生代谢异常、外伤、炎症时,小胶质细胞转变为活化状态。活化的小胶质细胞形态发生显著改变:突起缩短、细胞胞体肥大,被称为“变形虫样”形态^[10]。小胶质细胞表面高表达 cx3cr1,在多种疾病中发现 Fkn/cx3cr1 与小胶质细胞关系密切。

目前的研究结果显示,Fkn/cx3cr1 对小胶质细胞的作用表现出疾病及器官特异性,即在不同的疾病模型或不同的致病机制中,它表现出不同甚至是相反的作用。如在外伤、炎症等急性损伤性疾病中,Fkn/cx3cr1 诱导小胶质细胞激活,发挥脑组织内吞噬细胞的毒性作用,并促使其迁移到炎症区域,引起多种炎症因子,包括自由基、一氧化氮、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.021

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项项目

作者单位:650021 昆明医科大学第四附属医院 云南省第二人民医院眼科(李娟娟);650032 昆明医科大学第一附属医院眼科(李燕)

通信作者:李燕,Email:ljyanr@hotmail.com

1 β)的分泌,造成神经元损伤^[11]。另一方面,在某些退行性疾病中 Fkn/cx3cr1 又表现出维持小胶质细胞抑制状态,发挥对神经元的保护作用^[12]。因此,Fkn/cx3cr1 与小胶质细胞的功能要在具体的疾病模型中进行具体分析。

3 在视网膜疾病中 Fkn/cx3cr1 对小胶质细胞的调控

3.1 年龄相关性黄斑变性

Fkn/cx3cr1、小胶质细胞与年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的研究是目前开展数量最多的领域。Tuo 等^[13]制作了 *cx3cr1* 基因敲除的小鼠模型,随着年龄的增长,小鼠出现局灶性的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)及光感受器的萎缩。*Cx3cr1* 基因敲除小鼠模型已成为 AMD 经典动物模型的基础,被多位学者使用并发展。Vessey 等^[14]观察到 *cx3cr1* 基因敲除的小鼠表现出光感受器萎缩等退行性病变,但并不会出现典型湿性、进行性 AMD 的表现。Chen 等^[15]将 *cx3cr1* 基因敲除鼠暴露于光损伤的环境中,观察到慢性光损伤刺激更易导致视网膜出现 AMD,同时观察到 TNF- α 等炎症因子表达上调。这些研究证实抑制 *cx3cr1* 可诱导视网膜光感受器及 RPE 萎缩,并能在光损伤等外界因素的影响下,使病加重。

Combadière 等^[16]在 *cx3cr1* 基因敲除鼠的视网膜中,检测到大量活化小胶质细胞的堆积,并发现这些活化的小胶质细胞推进病情的发展。Raoul 等^[17]在 AMD 动物模型病变部位观察到玻璃膜疣(drusen)样病变,其实质为肿胀变性的活化小胶质细胞,并检测到脱落的光感受器外节盘膜,因此认为 drusen 的形成与活化的小胶质细胞密切相关。以上研究证明了小胶质细胞在 AMD 中的重要作用,并认为其发病机制为 *cx3cr1* 被抑制后促进了视网膜小胶质细胞活化、炎症因子表达上调,引起视网膜在光损伤的外界因素作用下出现进行性改变;同时也证明了在 AMD 模型中,*cx3cr1* 具有抑制小胶质细胞活化,保护神经元的积极作用。

在成熟动物模型的基础上,开展了众多针对作用机制及治疗靶点的研究。Chan 等^[18]在 AMD 模型中进行 Fkn 多态性的研究。Shen 等^[19]发现纳洛酮可干扰小胶质细胞活化,抑制其产生的多种炎症介质,从而对视网膜光感受器的退行性变产生保护作用。Cao 等^[20]发现使用槲皮素等抗氧化剂可对 AMD 模型中的 RPE 细胞产生保护作用。以上 2 项研究仅阐述了纳洛酮、槲皮素对小胶质细胞的作用,而其是否对 Fkn/cx3cr1 产生影响并未进行研究。

3.2 急性视网膜光损伤性疾病

为研究 Fkn/cx3cr1 与视网膜小胶质细胞在急性视网膜光损伤中的作用,Zhang 等^[21]在体内实验中,将 SD 大鼠暴露于蓝光中 24 h 后以制作视网膜光损伤模型;在体外实验中,视网膜小胶质细胞与光感受器细胞共同培养后,蓝光照射 5 h,结果显示蓝光损伤后,Fkn 表达明显上调,主要定位于光感受器细胞;神经节细胞的损伤程度与小胶质细胞的活化和 Fkn 的上调程度呈正相关性,与对照组相比,抗 *cx3cr1* 抗体干预组的炎症细胞 IL-1 β 和 TNF- α 表达明显下调,光感受器细胞凋亡减轻,活

化的小胶质细胞数量减少,因此认为 Fkn/cx3cr1 在急性光损伤过程中,诱导小胶质细胞活化,发挥其神经损伤作用,同时趋化多种炎性细胞,诱导过度的炎症反应,从而加重光损伤造成的光感受器细胞凋亡,因此抗 *cx3cr1* 表达可对光感受器产生保护作用,作为抗光损伤疾病的一个治疗靶点。这一研究结论与 AMD 模型中结论相反,在这 2 种模型中,小胶质细胞对神经元的作用是相似的,只是在 AMD 模型中 *cx3cr1* 抑制小胶质细胞,而在光损伤模型中 *cx3cr1* 活化小胶质细胞。出现矛盾结果的原因为诱导因素的不同,前者为慢性损伤,后者为急性损伤,从而导致了小胶质细胞的变化,这与脑损伤与脑组织退行性变中的研究结果相类似。与 AMD 和糖尿病中的研究相比,部分光损伤实验采用了抗体中和而非基因敲除技术,抗体中和技术对 *cx3cr1* 的抑制作用较弱,但仍能反应出 *cx3cr1* 与小胶质细胞间的作用关系。

3.3 视网膜新生血管

Silverman 等^[22]首次在体外培养的微血管内皮细胞中检测到了 Fkn/cx3cr1。Volin 等^[23]也发现 Fkn/cx3cr1 在风湿性关节炎中的血管生成调控作用,因而提出了这对趋化因子及受体可能参与血管新生过程。为进一步验证 Fkn/cx3cr1 对眼部新生血管生成的作用,You 等^[24]进行体外和体内实验,体外实验发现 Fkn 诱导血管内皮细胞发生迁移进而形成血管管腔,而使用抗 Fkn 抗体的对照组,血管内皮细胞的迁移受到明显抑制,无法构建血管腔;体内实验采用氧致视网膜新生血管的小鼠模型,玻璃体腔注射抗 Fkn 抗体进行干预,结果显示抗 Fkn 抗体组与对照组比较,明显抑制了新生血管的生成,从而证实 Fkn/cx3cr1 是视网膜血管新生过程中重要的调控因素。

为进一步研究此过程中小胶质细胞的作用,Fischer 等^[25]应用绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)插入 *cx3cr1* 的启动子,从而对视网膜小胶质细胞进行标记,观察到在氧致视网膜新生血管的动物模型中,活化的小胶质细胞在中央视网膜无血管区域高表达,因此认为在视网膜新生血管的生成过程中,小胶质细胞发挥一定作用。Checchin 等^[26]构建了缺血性视网膜动物模型,发现在无视网膜血管生成的部分,活化的小胶质细胞数量明显减少。Checchin 与 Fischer 的研究结果恰好从正反 2 个方面证实了在血管新生的过程中,小胶质细胞是重要的参与因素之一。目前多数学者认为 Fkn/cx3cr1 与小胶质细胞是血管新生过程的调控因素,其作用弱于血管内皮生长因子等血管新生因子,且二者之间通过何种途径对血管新生进行调控、其具体作用机制尚不清楚,但它们可能成为抗血管生成的靶点之一。

3.4 糖尿病视网膜病变

作为世界范围内发病率日趋增长的严重致盲眼病,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的治疗已成为热点。研究显示在非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)阶段,在尚未出现视网膜微血管病变和神经元坏死之前,视网膜中已检测出活化的小胶质细胞,从而认为在 DR 早期,小胶质细胞已开始发挥作用^[27]。为了进一步研究早期 DR 中 *cx3cr1* 对小胶质细胞形态和功能改变的调控作用,

Kezic 等^[28]在 INS2^{Akitu}糖尿病小鼠动物模型中敲除 *cx3cr1* 基因并与 INS2^{Akitu}糖尿病小鼠模型对照,发现糖尿病早期,在尚未出现视网膜微血管病变和神经元坏死之前,2 个组小鼠视网膜中均出现小胶质细胞规则排列的网状结构破坏,单个小胶质细胞突起缩短、细胞体肥大,形态发生显著改变,呈现典型的活化状态;但在 *cx3cr1* 基因敲除组小鼠视网膜中小胶质细胞的活化过程明显缩短,网状结构破坏的病理改变明显加重;同时观察到在 *cx3cr1* 基因敲除组小鼠视网膜下巨噬细胞堆积增加,巨噬细胞堆积是小胶质细胞活化迁移的重要标识,是 NPDR 的典型特征,从这个角度证明了 *cx3cr1* 对小胶质细胞活化的抑制作用,因此认为在 DR 的模型中高表达的 *cx3cr1* 对神经元具有保护作用,为早期 DR 的治疗提供了新的思路。但对于 *cx3cr1* 在 DR 早期炎症反应过程中是否对于炎症因子具有调控作用,从而影响 DR 的进程,目前未见报道。

You 等^[24]检测 PDR 患者玻璃体腔 Fkn 的表达量发现,增生性糖尿病视网膜病变组患者玻璃体腔 Fkn 的表达较对照组明显增高,且血管内皮细胞的趋化性明显增强,因此认为 Fkn/*cx3cr1* 参与了增生性糖尿病视网膜病变中视网膜新生血管的形成,并认为这一过程是由视网膜血管内皮细胞迁移和增生造成的,是否与视网膜小胶质细胞有关尚无定论。

3.5 葡萄膜炎

Fang 等^[29]应用黑色素相关抗原建立葡萄膜炎小鼠动物模型,在小鼠前房、虹膜、睫状体中都检测到 Fkn/*cx3cr1* 的表达,并认为主要是血管内皮细胞表达了这对趋化因子及其受体,从而证实 Fkn/*cx3cr1* 在葡萄膜炎中的重要作用。Rao 等^[30]在自身免疫性葡萄膜炎动物模型中发现视网膜小胶质细胞活化,但这种活化是否与 Fkn/*cx3cr1* 有关并无明确证据。Dagkalis 等^[31]观察并比较 *cx3cr1* 阳性组和 *cx3cr1* 阴性组的自身免疫性葡萄膜炎动物模型中炎症浸润和组织结构的损害情况,发现 *cx3cr1* 阳性组葡萄膜炎的严重程度高于 *cx3cr1* 阴性组,并检测到 2 个组小胶质细胞的活化程度相同,因此认为小胶质细胞并不是造成 2 个组炎症反应差异的原因,可能是由于 *cx3cr1* 缺乏时,无法趋化炎症细胞,从而抑制炎症状态。以上研究证明了在葡萄膜炎中,Fkn/*cx3cr1* 是炎症细胞调控的重要因素。

4 小结

Fkn/*cx3cr1* 的作用机制复杂多样,在不同疾病、不同作用途径中,Fkn/*cx3cr1* 的作用是不同的,甚至作用相反,如在 AMD、DR 等慢性损伤性疾病中,*cx3cr1* 对小胶质细胞表现出抑制作用,阻止其活化带来的神经损伤作用;在急性光损伤模型中,*cx3cr1* 对小胶质细胞表现出激活作用,诱导其产生神经损伤作用,作用机制的不同与疾病诱因、主要作用因子等因素密切相关。

综上所述,在多种眼底疾病中 Fkn/*cx3cr1* 除发挥其本身趋化因子对炎症反应的作用外,更重要的是通过对视网膜小胶质细胞的调控来完成其对视网膜神经元及细胞组织的生理和病理作用,并在血管新生、自身免疫性炎症等多方面发挥重要作用。重视 Fkn/*cx3cr1* 功能研究及其对视网膜小胶质细胞的调

控作用,将成为多种眼底疾病治疗研究的新靶点,为视网膜退行性病变、缺血性病变、新生血管性疾病、肿瘤等提供新的研究思路。

参考文献

- [1] Jung S, Aliberti J, Graemmel P, et al. Analysis of fractalkine receptor CX₃CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(11): 4106-4114. doi:10.1128/MCB.20.11.4106-4114.2000.
- [2] Nagarsekar A, Hasday JD, Singh IS. CXC chemokines: a new family of heat-shock proteins? [J]. *Immunol Invest*, 2005, 34(3): 381-398.
- [3] Maciejewski-Lenoir D, Chen S, Feng L, et al. Characterisation of fractalkine in rat brain cells: migratory and activation signals for CX₃CR1-expressing microglia[J]. *J Immunol*, 1999, 163(3): 1628-1635.
- [4] Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7): 917-924. doi:10.1038/nn1715.
- [5] Mizuno T, Kawanokuchi J, Numata K, et al. Production and neuroprotective functions of fractalkine in the central nervous system[J]. *Brain Res*, 2003, 979(1-2): 65-70.
- [6] Zujovic V, Benavides J, Vigé X, et al. Fractalkine modulates TNF-alpha secretion and neurotoxicity induced by microglial activation[J]. *Glia*, 2000, 29(4): 305-315. doi:10.1002/(SICI)1098-1136(20000215)29:4<305.
- [7] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121-127.
- [8] Furuichi K, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CX₃CR1 regulates renal interstitial fibrosis after ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 372-387. doi:10.2353/ajpath.2006.060043.
- [9] Verge GM, Milligan ED, Maier SF, et al. Fractalkine (CX₃CL1) and fractalkine receptor (CX₃CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(5): 1150-1160. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03593.x.
- [10] Biber K, Neumann H, Inoue K, et al. Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia[J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(11): 596-602.
- [11] Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7): 917-924. doi:10.1038/nn1715.
- [12] Cho SH, Sun B, Zhou Y, et al. CX₃CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(37): 32713-32722. doi:10.1074/jbc.M111.254268.
- [13] Tuo J, Bojanowski CM, Zhou M, et al. Murine *ccl2/cx3cr1* deficiency results in retinal lesions mimicking human age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3827-3836. doi:10.1167/iovs.07-0051.
- [14] Vessey KA, Greferath U, Jobling AI, et al. *Ccl2/Cx3cr1* knockout mice have inner retinal dysfunction but are not an accelerated model of AMD[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12): 7833-7846. doi:10.1167/iovs.12-10650.
- [15] Chen M, Hombrebueno JR, Luo C, et al. Age- and light-dependent development of localized retinal atrophy in *CCL2(-/-) CX3CR1(GFP/GFP)* mice[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61381 [2015-02-04]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061381>. doi:10.1371/journal.pone.0061381.
- [16] Combadière C, Feumi C, Raoul W, et al. CX₃CR1-dependent subretinal microglial cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2920-2928.
- [17] Raoul W, Feumi C, Keller N, et al. Lipid-bloated subretinal microglial cells are at the origin of drusen appearance in CX₃CR1-deficient mice[J].

- Ophthalmic Res, 2008, (3-4): 115-119. doi:10.1159/000119860.
- [18] Chan CC, Tuo J, Bojanowski CM, et al. Detection of CX3CR1 single nucleotide polymorphism and expression on archived eyes with age-related macular degeneration[J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 857-863.
- [19] Shen D, Cao X, Zhao L, et al. Naloxone ameliorates retinal lesions in Ccl2/Cx3cr1 double deficient mice via modulation of microglia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 2897-2904. doi:10.1167/iivs.10-6114.
- [20] Cao X, Liu M, Tuo J, et al. The effects of quercetin in cultured human RPE cells under oxidative stress and in Ccl2/Cx3cr1 double deficient mice[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(1): 15-25. doi:10.1016/j.exer.2010.03.016.
- [21] Zhang M, Xu GZ, Liu W, et al. Role of Fkn/cx3cr1 interaction in light-induced photoreceptor degeneration through regulating retinal microglial activation and migration [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7: e35446 [2015-03-09]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035446>. doi:10.1371/journal.pone.0035446.
- [22] Silverman MD, Zamora DO, Pan Y, et al. Constitutive and inflammatory mediator-regulated fractalkine expression in human ocular tissues and cultured cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(4): 1608-1615.
- [23] Volin MV, Woods JM, Amin MA, et al. Fractalkine; a novel angiogenic chemokine in rheumatoid arthritis [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(4): 1521-1530.
- [24] You JJ, Yang CH, Huang JS, et al. Fractalkine, a CX3C chemokine, as a mediator of ocular angiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 5290-5298. doi:10.1167/iivs.07-0187.
- [25] Fischer F, Martin G, Agostini HT. Activation of retinal microglia rather than microglial cell density correlates with retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy [J/OL]. *J Neuro inflammation*, 2011, 8: 120 [2015-02-05]. <http://www.jneuroinflammation.com/content/8/1/120>. doi:10.1186/1742-2094-8-120.
- [26] Checchin D, Sennlaub F, Levavasseur E, et al. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8): 3595-3602. doi:10.1167/iivs.05-1522.
- [27] Gaucher D, Chiappore JA, Paques M, et al. Microglial changes occur without neural cell death in diabetic retinopathy [J]. *Vision Res*, 2007, 47(5): 612-623. doi:10.1016/j.visres.2006.11.017.
- [28] Kezic JM, Chen X, Rakoczy EP, et al. The effects of age and Cx3cr1 deficiency on retinal microglia in the Ins2(Akita) diabetic mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 854-863. doi:10.1167/iivs.12-10876.
- [29] Fang IM, Lin CP, Yang CM, et al. Expression of CX3C chemokine, fractalkine, and its receptor CX3CR1 in experimental autoimmune anterior uveitis [J]. *Mol Vis*, 2005, 11: 443-451.
- [30] Rao NA, Kimoto T, Zamir E, et al. Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(1): 22-31.
- [31] Dagkalis A, Wallace C, Hing B, et al. CX3CR1-deficiency is associated with increased severity of disease in experimental autoimmune uveitis [J]. *Immunology*, 2009, 128(1): 25-33. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03046.x.

(收稿日期:2015-03-12)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消 息

第十六届国际眼科学学术会议和第十六届国际视光学学术会议通知

由上海市医学会眼科分会、全国十一省医学会眼科分会、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、温州医科大学眼视光学院共同主办，复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、上海瑞欧展览服务有限公司承办的第十六届国际眼科学学术会议和第十六届国际视光学学术会议将于2016年3月17—20日在上海跨国采购会展中心举行。来自中国、美国及亚欧部分国家的眼科学领域和视光学领域的专家、学者和知名厂商将莅临本届会议。

注册本届会议并符合相关要求的参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 8 分，参加眼科继续教育学习班者可获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。同期将举行第二届国际角膜塑形学术论坛，欢迎国内外眼科同道踊跃投稿。

征文要求:提供 500 字以内的摘要,包括目的、方法、结果和结论。

投稿方式:登陆大会官方网站 www.cooc.org.cn 在线投稿

投稿截止日期:2016 年 2 月 15 日

注册费用:2015 年 12 月 31 日前注册,常规代表 800 元/人,团体(同一单位 5 人以上)640 元/人,全日制在读学生(凭有效学生证)400 元/人;2016 年 1 月 1 日至 3 月 10 日注册,常规代表 900 元/人,团体(同一单位 5 人以上)720 元/人,全日制在读学生(凭有效学生证)450 元/人;2016 年 3 月 10 日以后及现场注册,常规代表 1 000 元/人,团体(同一单位 5 人以上)800 元/人,全日制在读学生(凭有效学生证)500 元/人。

大会秘书处:上海瑞欧展览服务有限公司(上海市中山北路 2790 号 1007 室)

联系人:黄嘉菲 汤雅萍

会议地址:上海市普陀区中江路 35 号

邮政编码:200063

联系电话:021-52665618

传真:021-52668178

联系邮箱:realexpo@cooc.org.cn

(上海瑞欧展览服务有限公司)