

· 综述 ·

自噬在干性年龄相关性黄斑变性中的作用研究进展

闫泉 综述 孙晓东 审校

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是老年人群中常见的影响视力和生活质量的眼病。干性AMD被认为是一种神经变性疾病,其发病机制尚未完全明确,对其仍缺乏有效的预防和治疗手段。近年来研究表明,脂褐素异常沉积能导致视网膜色素上皮(RPE)细胞功能障碍,甚至死亡,是干性AMD发病的重要因素。自噬是真核细胞中一种依赖溶酶体的吞噬降解过程,能清除细胞内异常积聚的蛋白质等有害物质,是细胞自我保护、维持稳态的重要途径。自噬已被发现在阿尔兹海默病、干性AMD等神经变性疾病的病理过程中具有重要的调节作用。本文就近年来自噬在干性AMD发病机制研究中的进展进行综述,介绍了自噬与溶酶体破坏、氧化应激以及免疫炎症反应在干性AMD病理过程中的作用及其机制,为干性AMD的预防和治疗提供新的靶点。

【关键词】 黄斑变性, 年龄相关性, 干性; 自噬; 视网膜色素上皮细胞

Research progress in autophagy on dry age-related macular degeneration Yan Quan, Sun Xiaodong.

Department of Ophthalmology, Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

[Abstract] Age-related macular degeneration (AMD) is a common cause of vision loss and living quality impairment in elderly people. Dry AMD is considered to be a neurodegenerative disease, and there has been no preventive method or effective therapy for it so far. Recent studies reveal that accumulation of lipofuscin may lead to dysfunction and even death of retinal pigment epithelium (RPE) cells. Autophagy is a major lysosome-dependent degradation pathway in eukaryotes involved in the disposal of damaged cytoplasmic proteins and organelles. Autophagy is revealed to be involved in the pathological processes of several neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and dry AMD. Therefore, studies focus on autophagy may provide a new target for the prevention and treatment of dry AMD. This paper reviewed the research progress of autophagy in the pathogenesis of AMD in recent years. The roles of autophagy, lysosomal damage, oxidative stress and immune inflammatory reaction were described.

[Key words] Macular degeneration, age-related, dry; Autophagy; Retinal pigment epithelium cell

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种以进行性中央视功能损伤为主要表现的视网膜疾病,是发达国家50岁以上人群视力严重下降,甚至致盲的首要原因^[1]。干性AMD又称萎缩性AMD,其早期表现为视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞内脂褐素沉积、RPE与脉络膜Bruch膜之间有玻璃膜疣形成;晚期表现为RPE细胞及光感受器细胞的地图样萎缩,部分患者可出现脉络膜新生血管,并发展为湿性AMD。干性AMD被认为是一种神经变性疾病,患者视力损伤主要归因于RPE细胞的变性及死亡,以及由此造成的光感受器细胞损伤,其发病机制尚未完全明确,临幊上对其仍缺乏有效的预防和治疗手段^[2]。近年来的研究

表明,脂褐素及其主要成分N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺(N-retinyl-N-retinylidene ethanol amine, A2E)沉积可诱发RPE细胞氧化应激和免疫炎症反应等,是干性AMD发生和发展的重要诱导因素。自噬是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖性降解途径,是细胞进行自我保护的一项重要机制^[3]。随着基础研究的不断深入,人们发现自噬在阿尔兹海默病以及干性AMD等神经变性疾病的发病机制中具有重要的调节作用,可清除细胞内异常积聚的蛋白质等有害物质,维持细胞内环境稳态^[4]。本文就近年来自噬在干性AMD发生和发展中的研究进展进行综述。

1 自噬概述

1.1 自噬的分类及功能

自噬可分为巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬3种形式^[5],一般所说的自噬均指巨自噬。所有细胞中均存在基础水平的自噬,在细胞生长发育以及生理、病理过程中发挥重要调节作用^[6]:(1)自噬能降解并清除细胞内异常生物大分子及

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.018

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271030、81170861);上海市优秀学术带头人计划项目(12XD1404100);上海市重点基础研究项目(11JC1410600);上海市科委医学重点项目(13411950400)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

损伤的细胞器,维持细胞稳态,并为细胞器的重建提供原料。(2)当细胞应激或饥饿时自噬会迅速上调,通过增加细胞内物质的循环利用为细胞应对外界刺激提供生存所需的营养物质。(3)自噬的过度发生也可诱导细胞发生程序性死亡,即自噬性死亡(Ⅱ型程序性细胞死亡)。

1.2 自噬过程及分子机制

细胞内自噬过程主要由自噬相关基因(autophagy associated gene, Atg)编码的蛋白完成。自噬过程可分为 4 个阶段:(1)起始阶段 Unc-51 样激酶 1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)被激活,将 Atg13 和蛋白 FIP(focal adhesion kinase family interacting protein)200 磷酸化,形成 ULK1-Atg13-FIP200 复合物,启动自噬^[7]。(2)分隔膜形成阶段 在细胞质中形成分隔膜,并在被降解物周围聚集。这一过程中 Beclin-1 与 Vps34-Vps15-Atg14 复合物结合,促进磷脂酰肌醇磷酸化,募集含-FYVE-或-PX-序列的蛋白,用于形成分隔膜^[8]。(3)自噬体形成阶段 分隔膜逐渐延伸并融合,包围被降解物质,形成自噬体。此过程中,Atg12-Atg5-Atg16 复合物形成,诱导 LC3-I 转化成 LC3-II,促进自噬体形成^[8-9]。(4)自噬溶酶体形成及内容物降解阶段 自噬体依赖微管结构定向移动,与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,降解其内含物,完成自噬过程^[10]。

1.3 自噬的调控

自噬的调控机制非常复杂,许多信号通路都参与了自噬的调控。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞营养状态的感受器,其活性受细胞生长因子信号、细胞内氨基酸等营养物质水平以及能量水平的调节,是调控自噬的重要信号分子^[11-12]。mTOR 通过集合许多信号系统形成功能性复合物 mTORC,负性调节自噬体的形成。细胞中 mTORC 有 mTORC1 和 mTORC2 2 种类型。mTORC1 可通过磷酸化 Atg13 和 ULK1,抑制 ULK1-Atg13-FIP200 复合物形成,从而抑制自噬发生;mTORC2 主要通过激活 Akt 通路间接产生抑制自噬的作用。除 mTOR 外,尚有许多非 mTOR 依赖信号系统对自噬通路发挥调节作用。Ⅲ型磷脂酰肌醇三磷酸激酶(class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KC3)能促进 Atg12 与 Atg5 的结合,从而促进自噬体形成^[13]。Beclin-1 在细胞饥饿时从 bcl-2 上游分离出来,与 PI3KC3 结合后靶向移动到前自噬体结构,促进自噬体形成^[14]。

2 自噬在干性 AMD 发生和发展中的作用

2.1 干性 AMD 中脂褐素沉积与 RPE 细胞损伤

RPE 细胞位于视网膜神经上皮层与脉络膜 Bruch 膜之间,能调节视网膜细胞对营养物质的代谢,并能分泌多种生长因子促进视网膜和脉络膜细胞生长。此外,RPE 细胞能通过吞噬作用吞入衰老的光感受器细胞外节膜盘,维持光感受器细胞发挥正常功能^[15]。

目前的研究多认为,RPE 细胞损伤是干性 AMD 发病的始动因素,脂褐素沉积、光照损伤、氧化应激、免疫和炎症反应等机制相互交联,共同参与了干性 AMD 的病理过程^[2,16]。随着年龄的增加,RPE 细胞内出现脂褐素及其主要成分 A2E 的沉

积。脂褐素多由 RPE 细胞内吞的光感受器细胞外节膜盘过氧化所产生的蛋白与脂质产物聚合形成,具有光敏性和自身氧化的性质,对细胞具有毒性作用。脂褐素一旦形成,难以被细胞降解清除,因而逐渐沉积。脂褐素沉积可破坏溶酶体,干扰细胞内溶酶体依赖的自噬降解过程,使得有害物质降解减少,进而加重氧化应激、免疫炎症反应等,持续损害 RPE 细胞,最终导致 RPE 细胞变性死亡^[16-17]。

2.2 溶酶体破坏与自噬

近年来研究表明,干性 AMD 的病理过程中多存在自噬的减少,其机制被认为与溶酶体破坏有关^[18]。溶酶体主要通过其腔内的组织蛋白酶(cathepsin, CTS)发挥降解蛋白的作用。CTSD 是 RPE 细胞降解光感受器细胞外节的主要酶^[19],Koike 等^[20]发现 CTSD 基因缺陷的小鼠表现出视网膜变性的一些特征,表明溶酶体功能正常是维持视网膜细胞生存并发挥功能所必需的。在自噬过程的终末阶段,自噬体通过与溶酶体结合来降解其内含物,因而溶酶体结构的破坏可直接导致自噬功能的异常。Zigler 等^[21]在研究中先证实 β A3/A1-crystallin 是 RPE 细胞溶酶体降解光感受器细胞外节所必需的蛋白,然后在 RPE 细胞中采用基因敲除方法抑制 β A3/A1-crystallin 表达,发现细胞内自噬减少,提示自噬与基因敲除所造成的溶酶体结构破坏直接相关。此外,Bergmann 等^[22]就脂褐素对溶酶体以及自噬的影响进行了研究,在体外培养的人 RPE 细胞中发现,脂褐素能抑制溶酶体膜上 ATP 依赖的质子泵,导致溶酶体腔内 pH 上升,进而不可逆地抑制 CTS 的功能;另外,脂褐素能抑制 RPE 细胞内的自噬作用,抑制其对内源性蛋白的降解,最终导致 RPE 细胞损伤。这些研究提示,沉积在 RPE 细胞内的脂褐素可能通过破坏溶酶体结构来影响自噬。

2.3 氧化应激与自噬

长期暴露于光照、脂质过氧化反应等环境中可引起视网膜黄斑部 RPE 细胞的氧化应激,产生自由基和活性氧,并损害线粒体^[23]。RPE 细胞中脂褐素沉积能加重这一病理反应。Feher 等^[24]采用电子显微镜对比观察了干性 AMD 患者与正常老年人群的 RPE 细胞结构,发现干性 AMD 患者 RPE 细胞内过氧化物酶体增多,脂褐素颗粒聚集增多,同时线粒体数量和分布范围减少,线粒体嵴消失以及基质密度降低。Vives-Bauza 等^[25]使用体外培养的方法诱导脂褐素在 RPE 细胞中沉积,发现 RPE 细胞线粒体应激增加,线粒体膜电位降低,细胞氧化磷酸化的能力受到抑制。这些研究提示,RPE 细胞中脂褐素沉积可能导致线粒体结构及功能损害。有学者认为,氧化应激产生的活性氧可激活 PI3KC3 通路,进而诱导自噬,清除 RPE 细胞中损伤的线粒体,缓解氧化应激^[26]。但是,Krohne 等^[27]在体外培养基中加入脂质过氧化产物四羟壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)诱导 RPE 细胞氧化应激,然后采用内源性蛋白质代谢放射标记的方法发现细胞内自噬减少。这可能是因为自噬作为一种内源性维持稳态程序,RPE 细胞内部分自噬能被激活来缓解氧化应激,但是由于 RPE 细胞内脂褐素沉积造成的自噬整体被抑制,因而这一保护作用可能有限。这种设想需要进一步的研究来阐明。

2.4 免疫炎症反应与自噬

近年来的研究逐渐揭示,免疫炎症反应,包括多种炎性因子生成、补体途径以及炎症小体形成等,同样也参与了干性 AMD 的病理过程^[16,28]。NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3) 是细胞内一种模式识别受体,能诱导炎症小体的形成,促进免疫炎症反应^[29]。Tseng 等^[30]在干性 AMD 患者的视网膜组织中发现,视网膜病变部位表现出 NLRP3 染色阳性,证实了干性 AMD 中存在免疫炎症反应;另外,在体外培养的 ARPE-19 细胞中发现诱导溶酶体结构破坏可激活 NLRP3 炎症小体,促进白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β) 的生成,提示溶酶体结构破坏可能促进免疫炎症反应的发生。Kauppinen 等^[31]在 ARPE-19 细胞培养基中加入 4-HNE 促进细胞氧化应激,发现 IL-6、IL-18、IL-1β 的生成明显增加,同时 NLRP3 mRNA 表达明显增加,提示氧化应激可能激活免疫炎症反应。自噬作为一种自我保护机制,可能在免疫炎症方面具有一定的调节作用,但是尚未在干性 AMD 的病理模型中得到证实。Shi 等^[32]在巨噬细胞中发现,自噬可通过降解炎症小体的组成成分抑制 NLRP3 炎症小体的激活,进而减轻免疫炎症反应。因而有学者提出,在干性 AMD 中, RPE 细胞溶酶体结构破坏、氧化应激等能激活免疫炎症反应,而 RPE 细胞中自噬的减少可能进一步加剧这一反应,促进干性 AMD 病变的发展^[33-34]。

2.5 自噬在干性 AMD 治疗中的展望

迄今为止,国内外学者对于干性 AMD 提出了较多治疗方法并进行了相应研究,但是尚未发现一种根本性的预防和治疗措施^[35]。mTOR 是细胞内调控自噬的主要信号分子,将其作为靶点调控自噬通路可能是预防 RPE 变性和阻止干性 AMD 发展的潜在治疗方法。雷帕霉素是从链球菌中提取的大环内酯类药物,能抑制 mTORC1 活性,从而增强自噬^[36]。Zhao 等^[37]研究发现,在小鼠出生后,抑制 RPE 细胞线粒体氧化磷酸化功能可诱导 RPE 细胞去分化,进而导致光感受器细胞退化,而使用雷帕霉素抑制 mTOR 通路增强自噬后,RPE 细胞去分化受到抑制,并且光感受器细胞死亡减少。Kolosova 等^[38]在干性 AMD 模型大鼠视网膜组织中观察到,使用雷帕霉素能减轻视网膜细胞病理性改变,降低视网膜病变更率和严重程度。这些研究提示,通过药物,如雷帕霉素增加自噬可能是一种保护视网膜细胞、阻止干性 AMD 进展潜在的治疗方法。

3 小结

综上所述,近年来的研究表明,自噬在干性 AMD 的发生和发展中具有重要的调节作用,自噬可能作为一种保护性机制,促进 RPE 细胞内异常物质降解,清除损伤的线粒体,缓解氧化应激以及抑制免疫炎症反应,因而靶向调控自噬可能作为干性 AMD 治疗的新策略。但是,自噬在干性 AMD 中的具体作用机制尚未完全明确,以自噬作为治疗靶点尚存在一些难点,如自噬是所有细胞中的基础管家程序,过少的自噬可影响细胞的正常功能,而过多的自噬则导致自噬性死亡,如何精确调控细胞内自噬的程度尚不清楚。雷帕霉素在动物实验中取得了令人

欣喜的成果,但由于其具有较多的不良反应限制了其在临中的应用,如何避免雷帕霉素的这些不良反应或者开发新的具有较少不良反应的 mTOR 抑制剂尚需进一步探索。干性 AMD 病理过程中自噬的具体作用及其机制的阐明将为干性 AMD 的预防和治疗提供新的靶点和思路。

参考文献

- Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales [J]. BMC Public Health, 2006, 6:58. doi:10.1186/1471-2458-6-58.
- 魏文斌,李洋.须重视干性年龄相关性黄斑变性的研究[J].中华实验眼科杂志,2012,30(7):577-580. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.07.001.
- Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation [J]. Science, 2000, 290 (5497): 1717 - 1721. doi: 10.1126/science.290.5497.1717.
- Metcalf DJ, Garcia-Arenzibia M, Hochfeld WE, et al. Autophagy and misfolded proteins in neurodegeneration [J]. Exp Neurol, 2012, 238 (1): 22-28. doi:10.1016/j.expneurol.2010.11.003.
- Ravikumar B, Futter M, Jahreiss L, et al. Mammalian macroautophagy at a glance [J]. J Cell Sci, 2009, 122 (Pt 11): 1707-1711. doi:10.1242/jcs.031773.
- Huang J, Klionsky DJ. Autophagy and human disease [J]. Cell Cycle, 2007, 6 (15): 1837-1849. doi:10.4161/cc.6.15.4511.
- Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1. ATG13. FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (18): 12297-12305. doi:10.1074/jbc.M900573200.
- Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12 (9): 814-822. doi:10.1038/ncb0910-814.
- Hamasaki M, Yoshimori T. Where do they come from? Insights into autophagosome formation [J]. FEBS Lett, 2010, 584 (7): 1296-1301. doi:10.1016/j.febslet.2010.02.061.
- Orsi A, Polson HE, Tooze SA. Membrane trafficking events that partake in autophagy [J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22 (2): 150-156. doi:10.1016/j.ceb.2009.11.013.
- Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (9): 741-752. doi:10.1038/nrm2239.
- 陈洪菊,屈艺,母得志. mTOR 信号通路的生物学功能 [J]. 生命的化学,2010,30(4):555-561. doi:10.13488/j.smhx.2010.04.011.
- Yang Z, Klionsky DJ. An overview of the molecular mechanism of autophagy [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2009, 335 (1): 1-32. doi:10.1007/978-3-642-00302-8_1.
- Cao Y, Klionsky DJ. Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy-related protein [J]. Cell Res, 2007, 17 (10): 839-849. doi:10.1038/cr.2007.78.
- Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function [J]. Physiol Rev, 2005, 85 (3): 845-881. doi:10.1152/physrev.00021.2004.
- Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration [J]. Neuron, 2012, 75 (1): 26-39. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.018.
- Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration [J/OL]. PLoS One, 2009, 4 (1): e4160 [2015-03-01]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004160. doi:10.1371/journal.pone.0004160.
- Kaarniranta K, Sinha D, Blasiak J, et al. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration [J]. Autophagy, 2013, 9 (7): 973-984. doi:10.4161/auto.24546.
- Im E, Kazlauskas A. The role of cathepsins in ocular physiology and pathology [J]. Exp Eye Res, 2007, 84 (3): 383-388. doi:10.1016/j.exer.2006.05.017.
- Koike M, Shibata M, Ohsawa Y, et al. Involvement of two different cell death pathways in retinal atrophy of cathepsin D-deficient mice [J]. Mol Cell Neurosci, 2003, 22 (2): 146-161. doi:10.1016/S1044-7431(03)00035-6.

- [21] Zigler JS Jr, Zhang C, Grebe R, et al. Mutation in the betaA3/A1-crystallin gene impairs phagosome degradation in the retinal pigmented epithelium of the rat [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124 (Pt 4) : 523–531. doi: 10.1242/jcs.078790.
- [22] Bergmann M, Schutt F, Holz FG, et al. Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscin fluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (3) : 562–564. doi: 10.1096/fj.03-0289fje.
- [23] Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, et al. Oxidative damage and age-related macular degeneration [J/OL]. *Mol Vis*, 1999, 5 : 32 [2015-01-07]. http://www.molvis.org/molvis/v5/p32.
- [24] Feher J, Kovacs I, Artico M, et al. Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27 (7) : 983–993. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.012.
- [25] Vives-Bauza C, Anand M, Shirazi AK, et al. The age lipid A2E and mitochondrial dysfunction synergistically impair phagocytosis by retinal pigment epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (36) : 24770–24780. doi: 10.1074/jbc.M800706200.
- [26] Kaarniranta K, Salminen A, Haapasalo A, et al. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24 (4) : 615–631. doi: 10.3233/JAD-2011-101908.
- [27] Krohne TU, Stratmann NK, Kopitz J, et al. Effects of lipid peroxidation products on lipofuscinogenesis and autophagy in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90 (3) : 465–471. doi: 10.1016/j.exer.2009.12.011.
- [28] Jager MJ, Ho L, Ly LV. 炎症和老化在年龄相关性黄斑变性和葡萄膜黑色素瘤中的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31 (1) : 1–7. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.
- [29] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140 (6) : 821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
- [30] Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (1) : 110–120. doi: 10.1167/iovs.12-10655.
- [31] Kauppinen A, Niskanen H, Suuronen T, et al. Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells—implications for age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Immunol Lett*, 2012, 147 (1–2) : 29–33. doi: 10.1016/j.imlet.2012.05.005.
- [32] Shi CS, Shenderov K, Huang NN, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (3) : 255–263. doi: 10.1038/ni.2215.
- [33] Buschini E, Piras A, Nuzzi R, et al. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95 (1) : 14–25. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.011.
- [34] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes [J]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4 (3) : 166–175.
- [35] 王静, 陈有信. 干性年龄相关性黄斑变性的治疗进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31 (6) : 608–612. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.06.020.
- [36] 胡笑, 程黎明. 雷帕霉素神经保护作用的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12 (2) : 207–209. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.02.025.
- [37] Zhao C, Yasumura D, Li X, et al. mTOR-mediated dedifferentiation of the retinal pigment epithelium initiates photoreceptor degeneration in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (1) : 369–383. doi: 10.1172/JCI44303.
- [38] Kolosova NG, Muraleva NA, Zhdankina AA, et al. Prevention of age-related macular degeneration-like retinopathy by rapamycin in rats [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181 (2) : 472–477. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.04.018.

(收稿日期:2014-04-12)

(本文编辑:刘艳 张宇)

消息

第十六届国际眼科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1000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

(上海欧瑞展览服务有限公司)