

补体因子 I 与年龄相关性黄斑变性发生研究进展

王琴 综述 赵海生 李立 审校

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是引起发达国家老年人视力丧失的主要原因之一。随着中国人口老龄化的进展,AMD 的发病率逐年升高,补体系统异常激活的炎症学说是目前研究较为深入的可能发病机制之一。补体因子 I (CFI)是补体系统中重要的抑制因子,抑制补体系统异常激活可能降低 AMD 的发生率。近来有大量关于 CFI 单核苷酸多态性(SNPs)与 AMD 发病相关性的研究,对 CFI 在 AMD 发病中的作用机制、CFI-SNPs 与 AMD 发生的相关性研究最新进展进行总结。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 补体系统; 补体因子 I; 单核苷酸多态性

Recent advance research progress on complement factor I and age-related macular degeneration Wang Qin, Zhao Haisheng, Li Li. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Zhao Haisheng, Email: doctorzhaohaisheng@aliyun.com

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) is one of the most important diseases that cause vision loss among older patients in developed countries. As the progress of population aging in China, the incidence of AMD is increasing. The activation of the complement system plays an important role in AMD pathogenesis. Complement factor I (CFI) is an important complement regulator. In recent years, there have been numerous studies about CFI single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and AMD. The mechanism of CFI and the association between CFI polymorphisms and AMD were reviewed in the article.

【Key words】 Age-related macular degeneration; Complement system; Complement factor I; Single-nucleotide polymorphisms

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是引起发达国家 50 岁以上老年人视力丧失的主要原因之一^[1-2]。现有的研究资料表明中国人的 AMD 发病率并不比发达国家低^[3]。

AMD 的典型表现是沉积于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞下以及 Bruch 膜内的玻璃膜疣。随着病情的进展,RPE 出现形态学改变、RPE 细胞功能障碍及减少,光感受器细胞丢失,导致视网膜萎缩、新生血管形成和渗出性改变^[4]。根据 AMD 的病理改变,国际上有不同的 AMD 分型方案,包括 Wisconsin AMD 分级体系(Wisconsin AMD Grade System, WARMGS)、临床年龄相关性黄斑病变(age-related maculopathy, ARM)分级类体系(Classification of Age-related Maculopathy System, CARMS)、国际 ARM 流行病学研究组制定的国际 AMD 和 ARM 分级和分类体系^[5-7],但在临床上通常将 AMD 分为早期和晚期 AMD 两种类型。

近年来大量研究已证明 AMD 是一个多因素参与的疾病,

吸烟、年龄、较高身体质量指数、冠心病、高血压、白内障手术史等均是 AMD 发生的危险因素^[8-9]。对于其发病机制,研究者们提出了包括炎症免疫学说在内的余种学说,补体系统是参与炎症反应的重要成分,其单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)与 AMD 发生密切相关。补体因子 I (complement factor I, CFI)作为补体系统激活的抑制因子,其功能的下降或编码基因变异将会导致补体系统异常激活,补体成分产生增多,促进玻璃膜疣的形成并沉积于 RPE 层与 Bruch 膜之间,引起 RPE 层-Bruch 膜-脉络膜毛细血管复合体变性、萎缩,RPE 细胞功能障碍,诱导新生血管形成,从而使 AMD 的发病率升高。就补体系统中重要的调节因子 CFI 在 AMD 发病中的作用机制、CFI-SNPs 与 AMD 发生的相关性研究最新进展进行综述。

1 补体系统异常激活促进 AMD 发生

补体系统是存在于人体血清与组织液中的一组经活化后具有酶活性的蛋白质,由肝脏合成的 30 余种可溶性蛋白和膜结合蛋白构成。机体中所发生的特异性和非特异性免疫机制均有补体系统参与,主要表现在免疫调节、抗微生物防御反应以及介导免疫病理的损伤性反应,它是体内一个十分重要的效

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.019

作者单位:400010 重庆医科大学附属第二医院眼科

通信作者:赵海生,Email: doctorzhaohaisheng@aliyun.com

应系统和效应放大系统。补体激活途径主要有 3 条:经典途径、旁途径和凝集素途径。然而,补体系统的过度激活也会引起一系列的自身免疫性疾病。大量研究发现,在 AMD 玻璃膜疣中含有大量的炎性介质及补体成分^[10-11]:C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、C3/C3d 和 C3 激活片段、C5、膜攻击复合物(membrane-attack complexes, MAC) C5b-9,在 RPE 细胞下腔检测到补体激活物:C1q、脂褐素、糖基化合物、玻璃体结合蛋白、CFH 等,其中 CRP 能起到增强激活效应的作用。当 RPE 细胞受到应激反应,自身基因变异或脂褐素沉积时,一方面会刺激局部炎症反应产生炎性介质,如 CRP,另一方面会使补体系统异常激活,补体系统的异常激活将产生大量促炎性物质,包括 MAC,引起细胞溶解、趋化因子释放、毛细血管的通透性增加等,导致玻璃膜疣的形成^[12-13];RPE 细胞功能障碍,致使多种生长因子的表达增加,诱导脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成,RPE 的死亡则导致地图状萎缩,从而引起 AMD 的发生^[14]。因此很多学者提出 AMD 的发生是由于异常的炎症反应,包括异常的补体系统激活所造成的。可见补体系统的激活在 AMD 的发病中起到举足轻重的作用,补体途径抑制因子的减少或编码补体抑制因子的基因出现变异都将会使 AMD 的发病率发生显著变化。

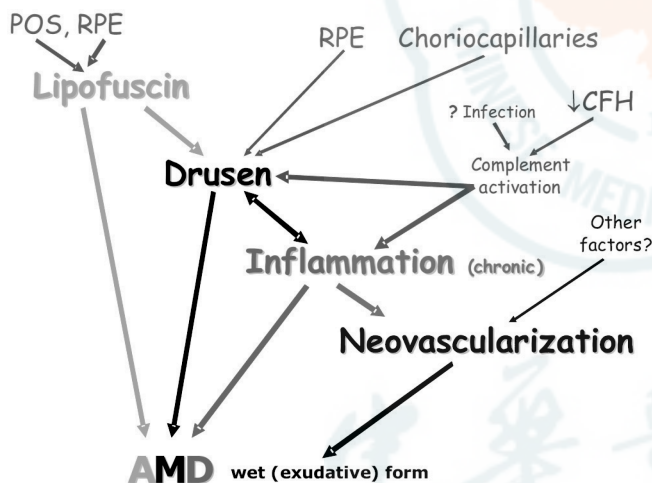


图 1 补体激活在 AMD 发生中的作用机制示意图^[11] 注:RPE:视网膜色素上皮;CFH:补体因子 H;AMD:年龄相关性黄斑变性

近年来,对编码补体系统蛋白各基因的研究有进展迅速。*CFH* 基因多态性在 AMD 发病中的作用已基本被确定,它在旁路激活途径中发挥着十分重要的作用,其与 C3b 结合,抑制 C3 转化酶的形成,从而调控补体激活系统,同时它也是 CFI 因子的辅助因子。Klein 等^[15] 首先发现并证实 AMD 相关的 2 个 SNPs 位点完全包括在 *CFH* 基因序列中,之后多项研究再次证明 *CFH* 基因多态性与 AMD 有相关性,并发现 CFH 的密码子组氨酸被替换为酪氨酸后,形成的 Y402H 将会使 AMD 的发病率增加 3~7 倍^[16-18]。Hughes 等^[19] 研究发现,*CFH* 基因下游的 1 个拷贝数变异——CFH 相关基因 *CFHR1* 和 *CFHR3* (Δ CFHR3/*CFHR1*) 能降低 AMD 的发病率。Fritsche 等^[20] 的研究也发现该 SNPs 与 AMD 的关系,并发现 Δ CFHR3/*CFHR1* 和 *CFH*-SNPs

rs1061170、rs2274700 和 rs412852 之间存在连锁不平衡。同时大量的学者研究了补体通路中其余基因多态性与 AMD 的关系。经典途径激活剂 B 因子和 C2,其相关基因位于 6p21.3 上,存在连锁不平衡,其基因多态性可降低 AMD 的发病率[优势比(odds ratio, OR)分别为 0.45 和 0.36]^[21]。因 C3 处于经典途径和旁路途径的汇合点,在补体激活过程中处于枢纽位置,也是替代途径激活的关键分子,是补体系统中最重要、含量最多的成分。Yates 等^[22] 在英格兰和苏格兰人群中的研究发现,C3 基因上 rs2230199 (Arg80Gly) SNPs 在 AMD 的发病中起重要作用。Dinu 等^[23] 也报道了白种人中 C7 (rs2876849) 和 MBL2 SNPs 与 AMD 发病之间的关系,且在干性和湿性 AMD 中作用能力不同。C9 是补体系统中末端补体复合物 (terminal complement complex, TCC) 最下游的补体成分,其量的减少将使 TCC 的形成减少,从而降低细胞的溶解活动。Nishiguchi 等^[24] 以日本人为对象的研究中发现,因 C9 数量的减少引起 TCC 量的不足,将会使血管内皮生长因子的分泌减少,从而减少 CNV 的发生。Seddon 等^[25] 再次对其编码基因进行了研究,结果表明 C9 的稀有突变与 AMD 的发生有高度相关性。

2 CFI-SNPs 在 AMD 发病中的作用

CFI 在 20 世纪 60 年代首先被发现,属于丝氨酸蛋白酶基因家族,为相对分子质量 88 000 的血浆糖蛋白,也是补体激活途径中的一种抑制因子^[26]。CFI 主要由肝细胞分泌产生,单核细胞、纤维细胞、角质细胞、人类脐静脉内皮细胞及一些癌细胞也部分合成,它是由重链和轻链组成的异质二聚体。重链包括 4 个部分:FIMAC、SRCR、LDLr-1 和 LDLr-2。在轻链部分只有 1 个丝氨酸蛋白酶结构域,结构域中 His362-Asp411-Ser507 组成催化三联体。人类编码 CFI 的基因 (Gen Bank Gene ID:3426; accession numbers: NM_000204.2 and NT_000004.10) 位于 4q25,长度为 63 kb,包括 13 个外显子,位于上游的 8 个外显子编码重链,剩下的 5 个外显子编码丝氨酸所在的轻链,外显子的排列顺序与蛋白结构域的排列是完全一致的^[27]。

作为一种补体系统的调节蛋白,CFI 在补体激活过程中起重要作用,这种作用在 20 世纪 70 年代首先被确定,但在没有辅助因子情况下,其与 C3b 和 C4b 的亲和力极低,经后续研究发现 CFI 活性的发挥需要辅助因子的参与,在辅助因子 C4bp、单核细胞趋化蛋白和 CFH 的协助作用下,C3b 和 C4b 分别被裂解成 iC3b、C3f 和 C4c、C4d,从而限制了 C3/C5 转化酶构象,进而控制补体系统的过度激活^[28]。CFI 可以抑制经典途径、MBL 途径和旁路途径中 C3b 和 C4b 的生成,使细胞溶解,从而发挥免疫学作用。

CFI-SNPs 与 AMD 发生的关系由 Fagerness 等^[29] 首先报道,其通过对美国 1 228 例(干性和湿性)AMD 患者和 825 名正常人进行基因多态性的对照研究,检测了位于 CFI 上游 3' 端 2 781 bp 处的 29 个基因,发现 10 个位点与 AMD 的发病有关系,其中包括 rs10033900T>C ($OR = 0.7056, P = 6.46 \times 10^{-8}$)、rs13117504 C>G ($OR = 0.715, P = 2.11 \times 10^{-7}$)、rs2285714C>T ($OR = 1.35, P = 3.84 \times 10^{-6}$)、rs11726949 ($OR = 1.672, P = 5.44 \times$

10^{-4}) 和 rs6854876 ($OR = 1.4 \times 10^{-5}$, $P = 0.75$)。同年 Ennis 等^[30]在 190 例 AMD 患者和 179 名健康者的基因研究中对 CFI-SNPs 进行研究, 得出了 4 个 CFI 位点 (rs11728699、rs6854876、rs7439493 和 rs13117504) 与 AMD 有相关性。

之后又有对 CFI-SNPs 与 AMD 发生关系的大量研究, 主要包括位点 rs10033900、rs13117504、rs2285714、rs4698775 和 rs2285714, 但结果不一。其中有 16 篇论著是关于 rs10033900 的研究^[29-44], 4 篇基于亚洲人群的研究^[30,36,42-43], 12 篇基于白种人的研究, 其中 10 个研究得出携带突变等位基因 C 会增加 AMD 的发病。2004 年 Qian 等^[36]的研究发现野生型等位基因 T 是 AMD 的危险基因。

3 篇论著是关于 rs13117504 的研究, 均得出突变基因 G 能降低 AMD 的发病风险的结果^[29-30,42]。3 篇论著是关于 rs2285714 的研究, 结果未发现其与 AMD 的发病率有关^[31,42-43]。2 篇论著是关于 rs11726949 位点的研究, 结果表明该位点等位基因 T 能降低 AMD 的发病风险^[29-30]。2 篇论著是关于 rs4698775 的研究, 发现该位点可降低 AMD 的发病风险^[25,45], 其中 Fritsche 等^[45]的研究发现该位点与 CCDC109B 存在连锁不平衡 ($r^2 = 0.88$)。

中国眼科学者对 CFI-SNPs 与 AMD 发生的关系研究也有长足的进展: 2013 年北京同仁医院的刘宁朴团队通过对 CFI 基因上游 3 个 SNPs 位点与 AMD 相关性的研究发现, CFI 基因与渗出性 AMD 的发生相关, 其中 SNPs 位点 rs10033900 和 rs13117504 的变异型等位基因是渗出性 AMD 发病的保护因素, 而与早期 AMD 的发病无明显相关性^[42]。2014 年上海复旦大学生物医学研究院的刘云团队则认为 CFI 基因附近的 rs10033900 常见变异体与中国汉族人群罹患 AMD 的风险相关^[36]。

CFI 作为补体系统激活的抑制因子, 其功能的下降或编码基因变异将会导致补体系统异常激活, 补体成分产生增多, 促进玻璃膜疣的形成并沉积于 RPE 层与 Bruch 膜之间, 引起 RPE 层-Bruch 膜-脉络膜毛细血管复合体变性、萎缩, RPE 细胞功能障碍, 诱导新生血管形成, 从而使 AMD 的发病率增加。因此, 对 CFI-SNPs 的深入研究有望为 AMD 的治疗寻找新的方向, 可能的研究方向为对 CFI 基因通过基因组重测序技术对其功能区及下游区域进行研究, 以及对 CFI-SNPs 在不同种族 AMD 人群中进行比较研究。

参考文献

- [1] Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, et al. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2004, 11(2): 67-149. doi:10.1076/opep.11.2.67.28158.
- [2] Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, et al. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(4): 533-540. doi:10.1001/archophthalmol.2009.58.
- [3] Yang K, Liang YB, Gao LQ, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a rural Chinese population: the Handan Eye Study[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(7): 1395-1401. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.030.
- [4] Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular

- degeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(1): 1-18. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.10.001.
- [5] Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(2): 260-266. doi:10.1016/j.ophtha.2005.11.001.
- [6] Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(7): 1128-1134. doi:10.1016/S0161-6420(91)32186-9.
- [7] Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group[J]. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39(5): 367-374. doi:10.1016/S0039-6257(05)80092-X.
- [8] Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration; Pooled findings from three continents[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(4): 697-704. doi:10.1016/S0161-6420(00)00580-7.
- [9] Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2010, 10: 31-44. doi:10.1186/1471-2415-10-31.
- [10] Patel M, Chan CC. Immunopathological aspects of age-related macular degeneration[J]. *Semin Immunopathol*, 2008, 30(2): 97-110. doi:10.1007/s00281-008-0112-9.
- [11] Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy[J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(3): 353-363.
- [12] Walport MJ. Complement. First of two parts[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1058-1066. doi:10.1056/NEJM200104053441406.
- [13] Walport MJ. Complement. Second of two parts[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(15): 1140-1144. doi:10.1056/NEJM200104123441506.
- [14] de Jong PT. Mechanisms of disease: age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14): 1474-1485. doi:10.1056/NEJMra062326.
- [15] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720): 385-389. doi:10.1126/science.1109557.
- [16] Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720): 421-424. doi:10.1126/science.1110189.
- [17] Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720): 419-421. doi:10.1126/science.1110359.
- [18] Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(20): 7227-7232. doi:10.1073/pnas.0501536102.
- [19] Hughes AE, Orr N, Esfandiari H, et al. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(10): 1173-1177. doi:10.1038/ng1890.
- [20] Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A, et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(23): 4694-4704. doi:10.1093/hmg/ddq399.
- [21] Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(4): 458-462. doi:10.1038/ng1750.
- [22] Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Genetic factors in AMDSG. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(6): 553-561. doi:10.1056/NEJMoa072618.
- [23] Dinu V, Miller PL, Zhao H. Evidence for association between multiple complement pathway genes and AMD[J]. *Genet Epidemiol*, 2007, 31(3): 224-237. doi:10.1002/gepi.20204.
- [24] Nishiguchi KM, Yasuma TR, Tomida D, et al. C9-R95X polymorphism in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 508-512. doi:10.1167/iovs.11-8425.
- [25] Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular

- degeneration[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(11): 1366–1370. doi: 10.1038/ng.2741.
- [26] Minta JO, Wong MJ, Kozak CA, et al. cDNA cloning, sequencing and chromosomal assignment of the gene for mouse complement factor I (C3b/C4b inactivator): identification of a species specific divergent segment in factor I [J]. *Mol Immunol*, 1996, 33(1): 101–112. doi: 10.1016/0161-5890(95)00116-6.
- [27] Vyse TJ, Bates GP, Walport MJ, et al. The organization of the human complement factor I gene (IF): a member of the serine protease gene family [J]. *Genomics*, 1994, 24(1): 90–98. doi: 10.1006/geno.1994.1585.
- [28] Pangburn MK, Schreiber RD, Muller-Eberhard HJ. Human complement C3b inactivator: isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein beta1H for cleavage of C3b and C4b in solution [J]. *J Exp Med*, 1977, 146(1): 257–270. doi: 10.1084/jem.146.1.257.
- [29] Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD [J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(1): 100–104. doi: 10.1038/ejhg.2008.140.
- [30] Ennis S, Gibson J, Cree AJ, et al. Support for the involvement of complement factor I in age-related macular degeneration [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(1): 15–16. doi: 10.1038/ejhg.2009.113.
- [31] Cipriani V, Leung HT, Plagnol V, et al. Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the TNXB-FKBPL-NOTCH4 region of chromosome 6p21.3 [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(18): 4138–4150. doi: 10.1093/hmg/dd225.
- [32] Cipriani V, Matharu BK, Khan JC, et al. No evidence of association between complement factor I genetic variant rs10033900 and age-related macular degeneration [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(1): 1–2. doi: 10.1038/ejhg.2011.118.
- [33] Kondo N, Bessho H, Honda S, et al. Additional evidence to support the role of a common variant near the complement factor I gene in susceptibility to age-related macular degeneration [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(6): 634–635. doi: 10.1038/ejhg.2009.243.
- [34] Losonczy G, Vajdas A, Takacs L, et al. Effect of the Gas6 c.834+7G>A polymorphism and the interaction of known risk factors on AMD pathogenesis in Hungarian patients [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50181 [2014-05-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3510257/>. doi: 10.1371/journal.pone.0050181.
- [35] Peter I, Huggins GS, Ordovas JM, et al. Evaluation of new and established age-related macular degeneration susceptibility genes in the Women's Health Initiative Sight Exam (WHI-SE) Study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(6): 1005–1013. doi: 10.1016/j.ajo.2011.05.016.
- [36] Qian D, Kan M, Weng X, et al. Common variant rs10033900 near the complement factor I gene is associated with age-related macular degeneration risk in Han Chinese population [J]. *Eur J Hum Genet*, 2014 Dec, 22(12): 1417–9. doi: 10.1038/ejhg.2014.37.
- [37] Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, et al. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(12): 5818–5827. doi: 10.1167/iovs.09-3928.
- [38] Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(10): 1989–1995. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.009.
- [39] Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the LIPC gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration [J]. *Mol Vis*, 2010, 16(11): 2412–2424.
- [40] Smailhodzic D, Klaver CC, Klevering BJ, et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 are independently associated with systemic complement activation in age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(2): 339–346. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.056.
- [41] van de Ven JP, Smailhodzic D, Boon CJ, et al. Association analysis of genetic and environmental risk factors in the cuticular drusen subtype of age-related macular degeneration [J/OL]. *Mol Vis*, 2012, 18(8): 2271–2278 [2014-08-10]. <http://www.molvis.org/molvis/v18/a241>.
- [42] 吴佩蓓, 顾虹, 杨秀芬, 等. 年龄相关性黄斑变性补体因子 I 基因单核苷酸多态性的相关性研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(4): 350–356. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.04.012.
- [43] Yang F, Sun Y, Jin Z, et al. Complement factor I polymorphism is not associated with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Chinese population [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232(1): 37–45. doi: 10.1159/000358241.
- [44] Yu Y, Reynolds R, Fagerness J, et al. Association of variants in the LIPC and ABCA1 genes with intermediate and large drusen and advanced age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4663–4670. doi: 10.1167/iovs.10-7070.
- [45] Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 433–439. doi: 10.1038/ng.2578.

(收稿日期: 2014-10-03)

(本文编辑: 刘艳)

读者·作者·编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的知情同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为试验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和指南。

(本刊编辑部)