

分泌粒蛋白Ⅲ在糖尿病性视网膜病变新生血管形成中的作用及意义

王漫峤 综述 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻
喉疾病医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室,天津 300384

通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@163.com

【摘要】 分泌粒蛋白Ⅲ(SCG3)是一种广泛分布于人体组织和细胞中的具有内分泌功能的蛋白颗粒。其作为粒蛋白家族(granin 家族)中的一员,通常被认为参与内分泌和神经分泌的调节活动,同时也作为一种高度特异性的血管生成因子,在糖尿病性视网膜病变(DR)和早产儿视网膜病变动物模型中发挥减轻视网膜血管渗漏和新血管形成的作用。除此之外,SCG3 还与炎症因子、抗脑源性神经营养因子等在神经细胞中共表达。本文综述了目前对 SCG3 作为分泌颗粒蛋白以及其粒蛋白家族的认识,分析了 SCG3 在体内的分布,讨论了其在血管新生方面的作用,认为 SCG3 与新生血管的形成存在相关性,同时重点探讨了 SCG3 在 DR 中可能存在的作用及意义,特别是与微血管病变、炎症因子及视网膜神经变性相关的作用;通过比较 SCG3 与血管内皮生长因子(VEGF)在信号通路及相关受体结合等方面的差异,对抗 SCG3 药物治疗 DR 的效果和优势进行展望。

【关键词】 分泌粒蛋白Ⅲ; 糖尿病性视网膜病变; 血管新生; 血管生长因子; 血管内皮生长因子

基金项目: 天津市临床重点学科(专科)建设项目团队创新项目(TJLCZDXKT004); 国家自然科学基金(81900891)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201012-00688

Effect and significance of secretogranin III in diabetic retinal neovascularization

Wang Manqiao, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

[Abstract] Secretogranin III (SCG3) is a kind of secretory granule widely distributed in tissues and cells with endocrine functions in the human body. As a member of the granin family, it is generally considered to be involved in endocrine and neuroendocrine regulatory activities, and also as a highly disease-selective angiogenic factor that reduces vascular leakage and neovascularization in animal models of diabetic retinopathy and retinopathy of prematurity. In addition, SCG3 also co-expresses with inflammatory factors, anti-brain-derived neurotrophic factors in nerve cells. This article reviewed the current understanding of SCG3 as a secretory granular protein and its granulocyte family, analyzed the distribution of SCG3 *in vivo*, discussed its role in angiogenesis, and considered the correlation between SCG3 and neovascularization. It focused on the possible role and significance of SCG3 in diabetic retinopathy, especially in relation to microangiopathy, inflammatory factors and retinal neurodegeneration. By comparing the differences between SCG3 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the binding of signaling pathways and related receptors, the effects and advantages of anti-SCG3 drugs in the treatment of DR were prospected.

[Key words] Secretogranin III; Diabetic retinopathy; Angiogenesis; Angiogenic factor; Vascular endothelial growth factor

Fund program: Tianjin Clinical Key Discipline Construction Project (TJLCZDXKT004); National Natural Science Foundation of China (81900891)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201012-00688

眼部血管性疾病主要发生在角膜、虹膜、视网膜和脉络膜等部位,其中视网膜血管疾病和视网膜下血管疾病是造成中重度视力丧失的主要原因^[1-2]。眼部新生血管性疾病的调控因子有很多,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)发挥着主要作用。目前抗 VEGF 药物已成为辅助治疗或者治疗糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的重要方法。同时抗 VEGF 治疗仍面临一些问题,比如药物耐受性、继发视网膜增生性改变,潜在神经相关损伤等,因此寻找新的治疗靶点的研究仍在继续。目前有研究发现分泌蛋白 III(secretogranin III, SCG3)在眼部同样与血管新生有关,并且可以通过抑制 SCG3 的作用抑制血管新生,从而达到延缓 DR 进展的作用^[3]。SCG3 属于粒蛋白家族(granin family)中的分泌粒蛋白家族。本文将就 SCG3 的结构与性质、分布与作用以及与 VEGF 的比较等方面对 SCG3 在 DR 中可能存在的作用、意义和作为治疗靶点的前景进行综述。

1 粒蛋白家族

粒蛋白家族是一类由单链糖蛋白组成的粒蛋白家族,在内分泌和神经分泌系统中发挥着重要的作用,参与机体内环境稳态的维持;其主要由嗜铬粒蛋白家族和分泌粒蛋白家族组成^[4]。每种粒蛋白由不同的基因编码,但仍具有一定的共同特性^[4]。用于分泌途径的蛋白质在粗面内质网中合成后,转运到高尔基体,然后被分类成致密核心分泌颗粒;而粒蛋白就是致密核心分泌颗粒中的主要蛋白质,可占总核心蛋白的 80%,与激素、生长因子、神经肽、神经递质和酶一起通过高尔基体从内分泌和神经分泌细胞中分泌出来^[5]。粒蛋白家族目前主要包括嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CGA)、CGB 和分泌粒蛋白 II~VII(SCG2-7)^[6-7],它们具有多种生物学功能,其中有些功能与粒蛋白切割所产生的小肽有关^[4]。

分泌粒蛋白家族目前由至少 6 种已知的糖蛋白组成,被命名为 SCG II-VII(SCG2~7),其共同结构特点是缺乏 N 端疏水二硫键环^[8-9]。分泌粒蛋白家族中的蛋白具有多种内分泌及神经分泌调节功能,包括调节进食与能量消耗、肠胃功能、前激素转化酶活性、激素、神经营养因子和神经递质的释放以及免疫系统、血压、血管生成和心血管系统^[6]。研究发现 SCG3 在 DR 中可能发挥着重要的作用^[3,10-11],而其余分泌粒蛋白还尚未发现有这种作用。

2 SCG3

2.1 SCG3 的结构和性质

SCG3 被认为是在下丘脑中食欲素、黑色素浓缩激素、神经肽 Y 和前阿片黑素细胞皮质激素作用下形成的分泌颗粒^[12]。人类 SCG3 基因是一个拥有 1 404 个核苷酸的开放阅读框,位于 15 号染色体上;其编码的蛋白质含 468 个氨基酸和 7 对碱性氨基酸,预测分子量为 53 000,等电点为 4.8^[13]。氨基酸序列分析表明 SCG3 有 3 个 N-连接寡糖潜在位点(Asn-X-Ser/Thr),但未发现 O-连接寡糖位点及其他位点^[13]。同时 SCG3 具有 3 个功能结构域:胆固醇结合结构域(1-164)、CGA 结合结构域

(192-351)和膜相关的羧肽酶 E(carboxypeptidase E, CPE)结合结构域(352-449)。因此,SCG3 可能同时拥有胆固醇、CGA 和 CPE 这 3 种物质的生理功能。

2.2 SCG3 的分布及在血管新生中的作用

SCG3 广泛存在于具有内分泌和神经分泌功能的组织和细胞中。有研究发现,SCG3 在小肠、结肠、胎盘组织、胰腺和乳腺中均有不同程度的表达,同时在脑、心脏、骨骼肌、肾脏、肝脏及肾上腺中表达丰富,在血小板和肥大细胞等非内分泌细胞或神经分泌细胞中也有表达^[14]。配体组学研究发现,SCG3 在糖尿病小鼠视网膜中高表达,而在正常小鼠中不表达^[5,11]。另有研究证实代谢综合征人群血清中 SCG3 含量明显升高^[15]。

研究发现粒蛋白家族中的一些蛋白可以作为血管生成调节剂或前体调节剂,其中 SCG3 属于一种高度特异性的血管生成因子^[16]。据文献报道,SCG3 仅在糖尿病小鼠等非正常小鼠中呈现出明显的高表达,诱导角膜血管生成^[11,17]。有研究发现,糖尿病患者玻璃体液中 SCG3 含量较非糖尿病患者明显升高^[18]。同时经配体组学研究发现,SCG3 与糖尿病血管的结合率最高,而与健康血管的结合率最低^[11],说明 SCG3 受体可能在 DR 血管被明显诱导。有研究证明,玻璃体内注射 SCG3 中和抗体可显著减少激光诱导的脉络膜新生血管的渗漏,缩小病变范围及降低新生血管密度。此外,皮下注射 SCG3 中和抗体还可以显著预防基质胶(Matrigel)诱导的脉络膜新生血管^[19]。由于湿性年龄相关性黄斑病变对视网膜色素上皮的损害与病理性新生血管有关,因此认为 SCG3 存在辅助治疗湿性年龄相关性黄斑病变的可能性^[20]。由此推断,SCG3 与眼部病理性新生血管的形成存在一定的相关性。

2.3 SCG3 在 DR 中的作用

近年来,人们对于 DR 的认识逐渐加深,认为微血管改变、炎症因子作用以及视网膜神经变性是 3 种造成 DR 早期视网膜损害的重要方式^[21]。目前根据 SCG3 在组织和细胞中分布所进行的相关研究显示,在 DR 中 SCG3 可能起以下作用:(1)在糖尿病视网膜血管渗漏中起重要作用,可以促进新生血管的生成^[11]。(2)SCG3 可能影响人体代谢水平,其玻璃体液和血清浓度与空腹血糖水平、游离脂肪酸水平、体质量指数和腰围均与呈正相关^[15,18];SCG3 可能成为控制血糖水平的新靶点。(3)SCG3 可能参与了视网膜神经变性的过程,有研究表明 SCG3 在神经元通讯和神经递质释放中起着重要作用,与抗脑源性神经营养因子共表达^[22],可作为 Caspase 的底物参与细胞凋亡信号转导,导致其生物学功能丧失,进而发生神经细胞损伤^[23]。(4)SCG3 可能与 DR 中炎症反应相关,在神经细胞的信息交换、损伤细胞清除及损伤修复过程中发挥着存储与运输大量生长因子、细胞活素类等一系列分泌肽类物质的作用^[24],有研究证明在星形胶质细胞中炎症因子白细胞介素 6 与 SCG3 存在共表达^[22]。

由于血管生成因子是 DR 中明确的致病因素,因此 SCG3 也可能成为减轻 DR 中血管渗漏的重要靶点之一。目前 DR 的治疗主要在于控制微血管并发症,治疗手段包括玻璃体内药物注射、激光光凝和玻璃体切割手术。玻璃体内注射抗 VEGF 药

物是目前早期和晚期 DR 的重要治疗方法及辅助治疗手段,可以有效改善患者视力,减少眼部不良作用;传统的激光治疗只能稳定患者视力^[21]。然而,长期应用抗 VEGF 药物也会增加不良反应发生的风险^[25]。

有研究将 SCG3 中和抗体注射到链脲佐菌素诱导的糖尿病模型小鼠眼内,发现视网膜血管的渗漏明显减轻^[11]。还有研究将 SCG3 中和抗体注射到氧诱导的视网膜新生血管模型小鼠眼内,发现视网膜中病理性新生血管明显减少^[26-27]。由此可以推断抗 SCG3 抗体对于 DR 有一定的治疗效果。有研究发现^[28] SCG3 中和抗体腹膜内注射与抗 VEGF 药物阿柏西普玻璃体腔注射均能有效减少视网膜缺血小鼠病理性视网膜新生血管形成,且二者抗血管新生作用无显著差异^[26];同时未检测到 SCG3 中和抗体对视网膜功能和视网膜血管发育产生不良影响,且抗 SCG3 抗体全身应用不会导致新生小鼠肾小管损伤或肾血管发育异常或体质量增加异常,但是玻璃体腔注射阿柏西普新生小鼠出现视网膜发育异常,进而造成视网膜功能异常,证明 SCG3 中和抗体在治疗 ROP 时在保证有效性的同时具有较高的安全性^[29]。鉴于抗 SCG3 抗体的有效性和安全性,研究抗 SCG3 抗体对于 DR 的治疗作用具有重要的意义。有研究者利用人脐静脉内皮细胞探究 SCG3 在抗新生血管作用中的机制,发现 SCG3 可以诱导丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MEK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 的磷酸化,MEK 抑制剂和 ERK 抑制剂可以阻断 SCG3 诱导的人脐静脉内皮细胞的增生和迁移,证明 SCG3 可以通过 MEK/ERK 信号传导通路促进血管生成^[23],也为后续研究 SCG3 在人体内的作用机制提供了一定的参考价值。

2.4 SCG3 与 VEGF 的差异

VEGF 主要通过改变血管通透性和促进新生血管诱导 DR 的发生和发展。在代谢缺氧条件下,视网膜神经节细胞释放生长因子,如碱性成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子,这些因子反馈调节视网膜小胶质细胞和 Müller 细胞中 VEGF 的分泌,从而刺激血管新生,以满足代谢组织的需要^[30]。VEGF 的受体包括 VEGF 受体-1 (VEGF receptor 1, VEGFR1) 和 VEGFR2,前者为高亲和力受体^[31],后者为低亲和力且是 VEGF 的主要信号受体^[30]。研究表明,SCG3 不与 VEGFR1 或 VEGFR2 结合,目前尚未有找到任何相关的 SCG3 受体^[11]。因此推断 SCG3 与 VEGF 的作用途径和激活的细胞内信号通路不同,且目前尚未有研究表明二者存在相互作用。VEGF 可诱导 MEK、ERK1/2、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt31)、S-位点半胱氨酸富集蛋白 (S-locus cysteine rich protein, Src) 和信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 途径的磷酸化,而 SCG3 可激活 MEK、ERK1/2 和 Src 激酶,但不能激活 Akt 或 STAT3^[11,30]。而 Akt 和 STAT3 介导的信号通路通常与增生相关,参与到各种疾病的组织纤维化和成纤维细胞转化中^[32]。在 PDR 中,VEGF 相关的新生血管形成与结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 相关的纤维化相互平衡,当使用抗 VEGF 药物时,该平衡偏向 CTGF,即促进细胞凋亡,加速纤维化,并在底层视网膜上产生牵引力,

最终造成牵拉性视网膜脱离^[33]。而 SCG3 不激活 Akt 和 STAT3 通路,可能与 CTGF 不存在相互关系,减少了发生牵拉性视网膜脱离的风险。既往研究证明 SCG3 仅在糖尿病小鼠等非正常小鼠中诱导血管生成,而 VEGF 在糖尿病和正常小鼠中均有促进血管新生的作用^[11]。推测 SCG3 受体在正常内皮细胞上以最低限度表达,但当机体在糖尿病等病理状态下,受体表达显著上调,使 SCG3 与糖尿病视网膜血管结合显著增加的现象^[5,11],说明抗 SCG3 药物对于疾病的治疗一定程度上比抗 VEGF 药物更具有特异性和针对性。SCG3 中和抗体长期应用于氧诱导视网膜新生血管模型小鼠的安全性优于 VEGF 抑制剂^[29]。因此,SCG3 可能成为 DR 研究领域的新突破。

3 SCG3 治疗 DR 的展望

SCG3 作为一种多功能蛋白质,不仅可作为一种囊泡蛋白来调节分泌颗粒,还可作为一种血管生成因子,并且是一种与 DR 相关的高度特异性血管生成因子。随着比较配体组学技术的出现,系统地鉴定更多疾病高特异性因子的内皮配体成为热门研究方向。鉴于 SCG3 的高度特异性以及与神经损伤和炎症作用的相关性,其抑制剂可能引领一类新型特异性血管生成阻滞剂开发的新时代,为 DR 提供新的治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢邵彦医生、焦明菲医生对本篇综述的帮助和指导

参考文献

- [1] Basavarajappa HD, Sulaiman RS, Qi X, et al. Ferrochelatase is a therapeutic target for ocular neovascularization [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 786-801. DOI: 10.15252/emmm.201606561.
- [2] Campochiaro PA. Ocular neovascularization [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3): 311-321. DOI: 10.1007/s00109-013-0993-5.
- [3] Ji L, Tian H, Webster KA, et al. Neurovascular regulation in diabetic retinopathy and emerging therapies [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(16): 5977-5985. DOI: 10.1007/s00018-021-03893-9.
- [4] Portela-Gomes GM, Grimelius L, Wilander E, et al. Granins and granin-related peptides in neuroendocrine tumours [J]. *Regul Pept*, 2010, 165(1): 12-20. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.02.011.
- [5] Li W, Webster KA, LeBlanc ME, et al. Secretogranin III: a diabetic retinopathy-selective angiogenic factor [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4): 635-647. DOI: 10.1007/s00018-017-2635-5.
- [6] Bartolomucci A, Possenti R, Mahata SK, et al. The extended granin family: structure, function, and biomedical implications [J]. *Endocr Rev*, 2011, 32(6): 755-797. DOI: 10.1210/er.2010-0027.
- [7] Hosaka M, Watanabe T. Secretogranin III: a bridge between core hormone aggregates and the secretory granule membrane [J]. *Endocr J*, 2010, 57(4): 275-286. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-038.
- [8] Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(12): 1134-1149. DOI: 10.1056/NEJMra021405.
- [9] Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2004, 79(4): 769-794. DOI: 10.1017/s146479310400644x.
- [10] Ji L, Waduge P, Wu Y, et al. Secretogranin III selectively promotes vascular leakage in the deep vascular plexus of diabetic retinopathy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10531 [2023-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37445707>. DOI: 10.3390/ijms241310531.
- [11] LeBlanc ME, Wang W, Chen X, et al. Secretogranin III as a disease-associated ligand for antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy [J]. *J*

- Exp Med, 2017, 214(4) : 1029–1047. DOI: 10. 1084/jem. 20161802.
- [12] Hotta K, Hosaka M, Tanabe A, et al. Secretogranin II binds to secretogranin III and forms secretory granules with orexin, neuropeptide Y, and POMC [J]. J Endocrinol, 2009, 202(1) : 111–121. DOI: 10. 1677/JOE-08-0531.
- [13] Rong YP, Liu F, Zeng LC, et al. Cloning and characterization of a novel human secretory protein: secretogranin III [J]. Acta Bioch Bioph Sin, 2002, 34(4) : 411–417.
- [14] 李冯锐, 田晓菲, 周懿舒, 等. 分泌蛋白 III 的生物学功能与临床意义 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(9) : 1839–1843. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2011. 09. 036.
Li FR, Tian XF, Zhou YS, et al. Biological functions and clinical significance of secretogranin III [J]. Chin J Pathophysiol, 2011, 27(9) : 1839–1843. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2011. 09. 036.
- [15] Lin CC, Cheng KP, Hung HC, et al. Serum secretogranin III concentrations were increased in subjects with metabolic syndrome and independently associated with fasting plasma glucose levels [J/OL]. J Clin Med, 2019, 8(9) : 1436 [2023-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31514320>. DOI: 10. 3390/jcm8091436.
- [16] Helle KB, Corti A. Chromogranin A: a paradoxical player in angiogenesis and vascular biology [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(2) : 339–348. DOI: 10. 1007/s00018-014-1750-9.
- [17] Jin H, Yang B, Jiang D, et al. Inhibitory effect of anti-Scg3 on corneal neovascularization: a preliminary study [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1) : 455 [2023-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36443679>. DOI: 10. 1186/s12886-022-02690-7.
- [18] 焦明菲, 孙硕, 王漫娟, 等. SCG3 在糖尿病视网膜病变患者玻璃体液和外周血中表达的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(12) : 933–937. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200410-00260.
Jiao MF, Sun S, Wang MQ, et al. The observation of secretogranin III in the peripheral blood and vitreous of patients with diabetic retinopathy [J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(12) : 933–937. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200410-00260.
- [19] Huang C, Ji L, Kaur A, et al. Anti-Scg3 gene therapy to treat choroidal neovascularization in mice [J/OL]. Biomedicines, 2023, 11(7) : 1910 [2023-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37509549>. DOI: 10. 3390/biomedicines11071910.
- [20] 杨彬彬, 靳荷, 丁芝祥. 分泌蛋白 III 抗体治疗眼底新生血管的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(5) : 827–830. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2020. 5. 18.
Yang BB, Jin H, Ding ZX. Research progress on soluble anti-secretogranin III in fundus neovascularization [J]. Int Eye Sci, 2020, 20(5) : 827–830. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2020. 5. 18.
- [21] Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6) : 1816 [2023-03-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29925789>. DOI: 10. 3390/ijms19061816.
- [22] Zhan X, Li F, Chu Q, et al. Secretogranin III may be an indicator of paraquat-induced astrocyte activation and affects the recruitment of BDNF during this process [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(6) : 3622–3630. DOI: 10. 3892/ijmm. 2018. 3909.
- [23] Li F, Tian X, Zhou Y, et al. Dysregulated expression of secretogranin III is involved in neurotoxin-induced dopaminergic neuron apoptosis [J]. J Neurosci Res, 2012, 90(12) : 2237–2246. DOI: 10. 1002/jnr. 23121.
- [24] Paco S, Pozas E, Aguado F. Secretogranin III is an astrocyte granin that is overexpressed in reactive glia [J]. Cereb Cortex, 2010, 20(6) : 1386–1397. DOI: 10. 1093/cercor/bhp202.
- [25] Cutroneo PM, Giardina C, Ientile V, et al. Overview of the safety of anti-VEGF drugs: analysis of the Italian spontaneous reporting system [J]. Drug Saf, 2017, 40(11) : 1131–1140. DOI: 10. 1007/s40264-017-0553-y.
- [26] Dai C, Waduge P, Ji L, et al. Secretogranin III stringently regulates pathological but not physiological angiogenesis in oxygen-induced retinopathy [J/OL]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(1) : 63 [2023-03-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35006382>. DOI: 10. 1007/s00018-021-04111-2.
- [27] He Y, Tian H, Dai C, et al. Optimal efficacy and safety of humanized anti-Scg3 antibody to alleviate oxygen-induced retinopathy [J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1) : 350 [2023-03-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35008775>. DOI: 10. 3390/ijms23010350.
- [28] Dai C, Tian H, Bhatt A, et al. Safety and efficacy of systemic anti-Scg3 therapy to treat oxygen-induced retinopathy [J/OL]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(4) : 130 [2023-03-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35468689>. DOI: 10. 31083/j. fbl2704130.
- [29] Tang F, LeBlanc ME, Wang W, et al. Anti-secretogranin III therapy of oxygen-induced retinopathy with optimal safety [J]. Angiogenesis, 2019, 22(3) : 369–382. DOI: 10. 1007/s10456-019-09662-4.
- [30] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. Cell, 2019, 176(6) : 1248–1264. DOI: 10. 1016/j. cell. 2019. 01. 021.
- [31] de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor [J]. Science, 1992, 255(5047) : 989–991. DOI: 10. 1126/science. 1312256.
- [32] Zhang X, Lu H, Xie S, et al. Resveratrol suppresses the myofibroblastic phenotype and fibrosis formation in kidneys via proliferation-related signalling pathways [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(24) : 4745–4759. DOI: 10. 1111/bph. 14842.
- [33] Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. Drugs Context, 2018, 7 : 212532 [2023-03-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181760>. DOI: 10. 7573/dic. 212532.

(收稿日期: 2023-05-22 修回日期: 2023-12-09)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)