

炎症在高度近视发病中的作用研究进展

郝壮 综述 周健 审校

空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所, 西安 710032

通信作者: 周健, Email: zhoujian@fmmu.edu.cn

【摘要】 高度近视(HM)是全世界低视力和盲的主要原因,已成为全球范围内日益严重的视觉健康问题,其复杂的发病机制是研究的热点。近年来,炎症在这一领域的作用逐渐受到重视。本文从眼内局部炎症细胞因子和系统炎症 2 个方面,以炎症细胞因子水平和炎症指标变化为依据,对炎症与 HM 之间的关系进行综述,探讨了白细胞介素、转化生长因子 β 、基质金属蛋白酶 2、单核细胞趋化蛋白 1 等在 HM 发病中的潜在作用机制,即炎症可通过引起视网膜细胞凋亡、巩膜组织重塑、晶状体体积变化等参与 HM 的发生和发展。同时, HM 患者外周血炎症细胞因子显著升高,中性粒细胞与淋巴细胞比值等炎症参数与眼轴长度呈正相关,提示系统性炎症也可能影响 HM 的病理过程。深入研究炎症在 HM 中的作用,可能为发现预测 HM 的生物标志物及干预靶点提供新的研究思路。

【关键词】 高度近视; 病理性近视; 炎症; 白细胞介素; 转化生长因子 β ; 基质金属蛋白酶; 单核细胞趋化因子 1

基金项目: 空军军医大学临床研究项目 (2021LC2219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231017-00135

Role of inflammation in the development of high myopia: current research insights

Hao Zhuang, Zhou Jian

Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Eye Institute of PLA, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Zhou Jian, Email: zhoujian@fmmu.edu.cn

【Abstract】 High myopia (HM) is a leading cause of low vision and blindness worldwide and is becoming a visual health concern globally. The complicated pathogenesis of HM remains an intense focus. Recently, the role of inflammation in HM has been gaining increasing attention. Based on the changes in the levels of local intraocular inflammatory cytokines and markers of systemic inflammation, this article reviews the relationship between inflammation and HM from local inflammatory cytokines in the eye and systemic inflammation, discusses the potential mechanisms of interleukin, transforming growth factor- β , matrix metalloproteinase-2, monocyte chemotactic protein-1, etc. in the pathogenesis of HM, which means that inflammation participates in the occurrence and development of HM by causing retinal cell apoptosis, scleral tissue remodeling, and lens volume changes. Moreover, inflammatory cytokines in the peripheral blood of HM patients are significantly elevated. Inflammatory parameters, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio, are positively correlated with axial length, suggesting that systemic inflammation may also influence the pathological process of HM. Further investigation into the role of inflammation in HM may provide new insights into identifying predictive biomarkers and therapeutic targets for HM.

【Key words】 High myopia; Pathological myopia; Inflammation; Interleukin; Transforming growth factor- β ; Matrix metalloproteinase; Monocyte chemotactic factor-1

Fund program: Clinical Research Project of AFMU (2021LC2219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231017-00135

近视是全球范围内常见的眼部疾病之一,据报告显示,目前全球超过 22.9% 的人患有近视^[1]。高度近视 (high myopia, HM) 是指屈光度数 < -6.0 D 或眼轴长度 (axial length, AL) > 26 mm 的近视性屈光不正。预计到 2050 年,全球将有 5 570 万

近视人口进展为 HM, 1 850 万人因此致盲^[2]。病理性近视 (pathological myopia, PM) 是一种特殊类型的近视,因患者眼轴过度向轴向伸长,导致眼后段组织发生退行性改变,包括后巩膜葡萄肿、近视性黄斑病变 (myopic macular degeneration, MMD)

和 HM 相关的视神经病变,可能导致最佳矫正视力下降^[3]。

目前,PM 和 HM 2 个定义经常被同时使用,曾经认为 PM 是 HM 病程进展的结局之一,但随着对 PM 研究的深入,越来越多的研究认为,近视、HM 和 PM 不再是单一的线性发展过程,没有直接的递进关系^[4](图 1)。在 AL 正常及 AL 小于 26.5 mm 的近视患者中,却出现了后巩膜葡萄肿等典型的 PM 眼底改变已有报道^[5-6],但 HM 仍是出现 PM 眼底病变的主要危险因素^[4]。为了更加全面地了解 HM 的发病机制,避免出现选择文献的偏倚,本文将 PM 相关文献一并纳入分析讨论。

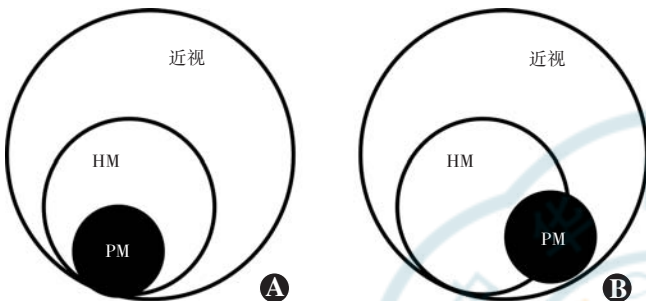


图 1 近视、HM 和 PM 关系示意图 A:既往认为 PM 由 HM 发展而来 B:现在认为 PM 和 HM 两者并非单一线性关系 HM:高度近视;PM:病理性近视

关于 HM 的发病机制目前尚不清楚,既往认为遗传因素是其主要的致病因素,但随着研究的深入,目前普遍认为 HM 的发病原因可能与遗传和环境等多个因素相互作用有关^[4]。近年来,眼内炎症在 HM 发病中的作用备受关注,临床研究发现高度近视白内障(high myopia cataract, HMC)患者术后发生囊袋皱缩综合征(capsular contraction syndrome, CCS)的概率较单纯年龄相关性白内障(age related cataract, ARC)患者更高^[7]。CCS 是一种因晶状体上皮细胞发生上皮-间质转化导致的晶状体前囊纤维化,多发生在有眼内炎症相关眼病,如视网膜色素变性、假性剥脱综合征、葡萄膜炎等患者的白内障术后,提示 HM 眼内持续的微炎症反应是发生 CCS 的重要原因^[8-10]。进一步研究发现, HM 患者的房水和玻璃体液中多种炎症细胞因子水平升高^[11-12],血液中炎症相关指标,如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)较非 HM 相同疾病背景或普通人群高^[13-15],相关组学研究表明炎症可能参与 HM 的发生^[16-18]。本文从眼内局部炎症细胞因子水平和系统性炎症指标变化 2 个层面,就近年来关于炎症与 HM 的相关研究进行综述,以期更全面地理解 HM 的发病机制,寻找关键的生物标志物和潜在的干预靶点,为开发新的、更有效的治疗策略提供科学依据。

1 眼内主要炎症细胞因子

1.1 白细胞介素

白细胞介素(interleukin, IL)是由淋巴细胞、单核巨噬细胞和其他非免疫细胞产生,能介导白细胞之间或白细胞与其他细胞之间相互作用的细胞因子。在免疫调节、造血以及炎症过程中起到重要调节作用。

1.1.1 IL-6 IL-6 是由活化的 T 细胞、单核巨噬细胞、成纤维细胞及某些肿瘤细胞等所分泌的一种糖蛋白,可促进 T 细胞的分化和增殖,具有参与急性炎症反应,促进血细胞发育及生长、分化等功能^[19]。在眼内,IL-6 可由巩膜成纤维细胞、角膜上皮、视网膜色素上皮及葡萄膜等分泌,主要发挥促炎作用^[20]。

Zhu 等^[7]采用人炎症细胞因子定量抗体芯片(QAH-INF-3)对 HMC 患者和 ARC 患者房水进行 IL-6 定量检测发现,HMC 组 IL-6 表达水平显著升高,但用液相悬浮芯片(Bio-Plex Luminex)检测未发现 2 个组存在明显差异,认为后者更加准确,而前者仅可用作筛查。Wong 等^[21]采用多重 ELISA 法,检测单纯 ARC、合并和合并眼眼底病变的 HMC 患者房水中 IL-6 含量,发现 3 个组患者房水中 IL-6 含量无明显差异,与 Wang 等^[22]研究结果相同。

但 Yuan 等^[11]和 Zhang 等^[23]分别应用 ELISA 和 Luminex 方法,均发现 IL-6 在 HMC 患者房水中高表达,Yuan 等^[11]还发现 HMC 患者房水中 IL-6 含量与 AL 呈线性相关($\beta=0.065, P<0.01$),推测眼内低水平、亚临床的炎症环境是导致 HM 及其眼底病变的原因之一。Zhang 等^[23]还发现,是否合并近视性脉络膜新生血管(myopic choroid neovascularization, mCNV)对 IL-6 含量无显著影响,进而认为 IL-6 不是导致 mCNV 的主要效应因子。

除了以上对房水的研究外,Wei 等^[12]对出现孔源性视网膜脱离、近视性视网膜劈裂和黄斑裂孔等需要进行玻璃体切割手术的患者玻璃体液进行取样,采用 Luminex 方法检测发现,合并 HM 患者的玻璃体液中 IL-6 水平显著高于无 HM 的相同疾病患者,证实 HM 患者眼内存在促炎状态。Liu 等^[24]在一项体外研究中证实,缺氧可导致巩膜组织中 IL-6 水平升高,推测 IL-6 通过影响巩膜成纤维细胞的增生、分化等生物学行为,引起巩膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑,最终导致 HM 的发生。

1.1.2 IL-8 IL-8 是 ELR⁺CXC 趋化因子家族成员,主要由单核巨噬细胞、血管内皮细胞分泌,负责趋化中性粒细胞与 T 淋巴细胞,并可以激活内皮细胞及巨噬细胞^[25]。目前的研究认为,IL-8 在眼内主要参与 CNV 形成、血管生成、促进炎症反应等病理过程^[25]。

已有多项研究发现,与单纯 ARC 或非 HM 患者相比,不合并 mCNV 的 HM 患者或只存在 MMD 的 HM 患者房水中 IL-8 水平并无显著升高^[7,21-23];但合并 mCNV 的 HM 患者房水中 IL-8 水平显著高于单纯 HM 患者^[23,26-27],而且同时出现 MMD 和 mCNV 的 HM 患者房水中 IL-8 水平显著高于只合并 mCNV 的 HM 患者^[26]。同时研究还发现,应用雷珠单抗治疗合并 mCNV 的 HM 患者,其房水中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平显著下降,但 IL-8 含量仍高于无 mCNV 的单纯 ARC 患者,推测 IL-8 可能通过 VEGF 以外的途径导致 mCNV 的发生^[27]。以上研究均提示,IL-8 可能在 mCNV 的形成中具有一定作用,并且可作为预测 HM 眼底病变程度的潜在生物标志物。

1.1.3 IL-10 IL-10 被普遍认为是一种抗炎因子,主要由 Th2 细胞和单核巨噬细胞分泌,在抑制血管生成等方面起到关键作用。结膜、角膜、脉络膜及视网膜组织均可分泌 IL-10^[28]。研究

发现,IL-10 在 HMC 患者房水中含量高于单纯 ARC 患者^[23,26],其中,Yamamoto 等^[26]发现房水中 IL-10 水平与 IL-8 水平呈正相关,Zhang 等^[23]发现合并 mCNV 的 HM 患者房水中 IL-10 水平显著高于单纯 HM 患者。但 Wang 等^[22]比较了 HM 与 AL<25 mm 的白内障患者房水中 IL-10 水平,没有发现 HM 患者的 IL-10 水平有显著升高,推测 IL-10 可能发挥间接作用参与 mCNV 的病理过程。

1.1.4 IL-1 受体拮抗剂 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1 receptor antagonist, IL-1ra) 是一种特异性竞争性 IL-1 的拮抗剂,可以与 IL-1 β 竞争性结合 IL-1 受体,从而阻断 IL-1 β 在机体的多种生物学效应。研究发现,HMC 患者房水中 IL-1ra 水平显著低于 ARC 患者,并且 IL-1ra 水平与 AL 呈负相关,IL-1ra 水平降低对 IL-1 的信号通路抑制作用减弱,导致 HM 患者眼内呈现促炎状态,更容易发生炎症反应,如 HMC 术后容易发生 CCS 等^[7]。

以上研究对了解 IL 在 HM 及其并发症发展中的作用提供了一定参考,但也存在一些争议和不足。首先,研究结果存在不一致的情况,这可能与研究方法的差异、样本量不足等有关。其次,不同研究中纳入患者的病情严重程度和临床特征可能存在差异,研究中使用的对照组也存在差异,这些都可能对研究结果产生影响。最后,上述研究均为横断面研究,未提供关于 IL 在疾病发展中的动态变化信息。进一步开展长期追踪研究或动物实验将有助于更好地分析和理解 IL 在 HM 疾病进展中的作用和临床意义。

1.2 转化生长因子 β

转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 是具有调控细胞增殖、凋亡及分化,参与组织修复、血管生成及炎症等过程的细胞因子,在哺乳动物中已发现有 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 3 种亚型。TGF- β 各亚型通过介导经典 Smad 和非经典信号通路调节靶基因的表达,在 ECM 重塑及炎症反应等生理病理过程中发挥作用^[29]。在炎症反应过程中,TGF- β 具有双重作用,TGF- β 可通过抑制炎症细胞的分化及其功能来减轻炎症反应,也可通过调节炎症细胞的增殖和迁移来加强炎症反应^[29]。

关于 TGF- β 的研究多集中在对近视动物模型中巩膜组织的影响方面,目前认为 TGF- β 与碱性成纤维细胞生长因子交替作用,导致眼轴延长^[30]。Seko 等^[31]在鸡的形觉剥夺性近视模型上发现,TGF- β 2 在视网膜、脉络膜和巩膜组织中均显著高表达,而 Honda 等^[32]在相同动物模型上的研究结论却与此相反,并且认为 Seko 等^[31]在处理标本时所使用的试剂干扰了 TGF- β 的基线水平,使结果存在误差。Jobling 等^[33]在哺乳动物树鼩的近视系列研究中发现,在近视的发展过程中,巩膜组织中 TGF- β 的各种亚型表达均下调,而视网膜和脉络膜组织中的表达量无显著变化。Jobling 等^[34]在后续的研究中发现,TGF- β 表达与近视的病程和组织特异性有关。TGF- β 在巩膜组织中的表达下调发生在眼球大小显著变化之前,因此推测 TGF- β 可能是导致 HM 巩膜重塑的潜在介导因子^[33]。Xi 等^[35]在鸡的 HM 散光模型中发现,在浅层巩膜中 TGF- β 2 表达量较正常动物明显增加。Li 等^[36]在行有晶状体眼人工晶状体

(implantable contact lens, ICL) 植入术的 HM 患者房水中发现有差异表达的基因 *hsa-miR-142-3p*,而且其表达量与 AL 呈正相关,通过细胞实验证实其可能通过减弱 TGF- β 1 的表达减少巩膜成纤维细胞中 I 型胶原的形成,进而参与 HM 的发生。Liu 等^[37]采用 CRISPR/Cas9 技术,使斑马鱼低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor related protein associated protein-1, *LRPAP1*) 基因发生框移突变后出现 HM 表型,即眼轴增长和巩膜胶原纤维变细。对该模型的眼球进行转录组学测序及生物信息分析后发现 *TGF- β* 基因过表达,进而推测 *LRPAP1* 基因缺陷可导致 *TGF- β* 基因表达上调,通过介导细胞凋亡参与 HM 发生。

有研究者在意大利人和中国汉族的 HM 家系中发现了 *TGF- β* 基因诱导因子突变,推测其可能通过影响 TGF- β 的表达参与 HM 的发生^[38-39]。Lin 等^[40-41]对中国台湾 HM 患者进行研究发现,其 *TGF- β 1* 密码子 10 号位点 (rs1982073) C/C 纯合子变异频率显著高于非 HM 人群,*TGF- β 2* 中 (rs7550232) A/A 基因型发生 HM 的可能性更低,推测它们均可能通过介导巩膜的 ECM 重塑而参与 HM 发生。针对 *TGF- β 1* 密码子 10 号位点 (rs1982073) 变异,不同国家 HM 患者结果不同^[42-45],可能受到不同种族和地区人群基因多样性及环境因素的影响,应谨慎解读这些结果。

随着高通量检测技术的发展和运用,研究人员开始定量检测房水及玻璃体液中的细胞因子。Zhuang 等^[46]比较了伴有黄斑裂孔或视网膜劈裂的 HM 患者与特发性黄斑裂孔或黄斑前膜患者玻璃体液中 TGF- β 2 的含量,但未发现 2 个组有明显差异。Zhu 等^[47]发现 HMC 患者 TGF- β 2 含量显著高于单纯 ARC 患者,并推测 TGF- β 2 可能导致 HMC 患者术后更容易发生 CCS。Hsiao 等^[48]通过检测进行 ICL 植入术的近视患者房水中各亚型 TGF- β 含量发现,AL>28 mm 组房水中 TGF- β 1 含量显著高于 AL<28 mm 组,且 TGF- β 1 和 TGF- β 3 含量均与 AL 呈正相关,提示房水中 TGF- β 1 与 TGF- β 3 可能是近视控制的潜在靶点和反映近视进展的生物标志物。Yan 等^[49]研究发现,HMC 患者房水中 TGF- β 2 含量显著高于单纯 ARC 患者,并且在行序贯双眼白内障手术的 HMC 患者中,第 2 眼房水中 TGF- β 2 含量较第 1 眼显著升高,并认为白内障手术刺激是导致第 2 眼内 TGF- β 2 含量升高的原因。

Zhu 等^[50]通过核磁共振成像检查发现,HM 患者晶状体直径显著大于非近视眼患者,晶状体前表面更平坦,并发现 HMC 患者晶状体中 β/γ -晶状体蛋白含量升高,且与晶状体直径呈正相关,并在 HM 小鼠模型上证实,碱性亮氨酸拉链转录因子 (musculoaponeurotic fibrosarcoma, MAF) 通过激活 TGF- β 1-Smad 通路,上调 β/γ -晶状体蛋白基因表达,认为 MAF-TGF- β 1-晶状体蛋白轴的异常激活可能是 HM 的潜在发病机制。Yao 等^[51]对 HM 小鼠模型的视网膜组织进行单细胞测序,发现其中的小胶质细胞高表达 TGF- β 受体和细胞因子,提示在 HM 疾病进展过程中出现了炎症反应增强和促生长状态。

上述研究表明,TGF- β 参与 HM 发病已有各层面的证据,TGF- β 各亚型在 HM 进展的不同阶段、不同眼组织中存在不同

效应,可通过巩膜 ECM 重塑、诱导 β/γ -晶状体蛋白表达、细胞凋亡等方面介导 HM 进展。

1.3 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是锌依赖性内切蛋白酶家族,在机体的炎症调节中发挥重要作用^[52]。已报道的 MMPs 有 20 余种,可以降解胶原蛋白、明胶及 ECM,其水解活性受一组内源性 MMPs 抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)调控^[52]。已证实 MMP-2 可以降解巩膜 ECM,在近视动物模型上表达上调,对应的 TIMPs 表达下调或无改变,从而介导巩膜组织重构,导致近视性改变。

Zhuang 等^[46]采用 ELISA 法检测玻璃体液中的细胞因子发现,与单纯 ARC 比较,HMC 患者玻璃体液中 MMP-2 和 TIMP-2 水平均显著升高,且两者呈正相关,但 HM 患者 MMP-2/TIMP-2 比值显著高于对照组,推测 TIMP-2 升高可能是对 MMP-2 的补偿性反应,但不足以抵消 MMP-2 生物学效应。研究还发现,HMC 组玻璃体液中 TGF- β 2 含量与 MMP-2 水平呈正相关,推测可能是 TGF- β 2 通过转录激活 MMP-2 的表达。

针对房水的研究发现,HMC 患者房水中 MMP-2 水平较单纯 ARC 患者显著升高^[11,53],而且 Yuan 等^[11]还发现 MMP-2 含量与患者 AL 呈正相关;在伴有 MMD 的 HMC 患者房水中,MMP-2 水平更显著高于单纯 HM 患者^[21]。Xi 等^[35]发现,在鸡 HM 散光模型的巩膜组织中,MMP-2 和 TIMP-2 的表达量均明显高于对照组,中央角膜组织中的 TIMP-2 表达量明显高于对照组,认为 MMP-2 可通过多种眼组织介导 HM 发生。

上述研究表明,MMP-2 在 HM 眼内高表达,通过介导巩膜 ECM 降解参与眼轴增长,但关于 MMPs 和 TIMPs 两者的上游调控机制,及其对巩膜组织以外的组织效应仍有待深入研究。

1.4 单核细胞趋化蛋白 1

单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是一种单核细胞趋化和激活因子,属于趋化因子 CC 家族,又称 CCL2。单核细胞上存在 MCP-1 高度特异亲和受体,可以导致单核巨噬细胞、嗜碱性粒细胞等炎症细胞迁移和浸润;诱导多种细胞分泌 IL-1,调节 MMPs 活性,通过 TGF- β 介导新生血管形成,在炎症的激活中发挥重要作用。多项研究均发现,在已出现 MMD 或 mCNV 的 HM 患者房水中的 MCP-1 含量显著高于单纯 ARC 或非 HM 患者^[7,26,54]。Wei 等^[12]在 HM 合并孔源性视网膜脱离、近视性视网膜劈裂和黄斑裂孔患者的玻璃体液中发现,其 MCP-1 水平显著高于不合并 HM 患者。Ando 等^[54]也发现,HM 伴黄斑裂孔患者相较特发性黄斑裂孔患者的玻璃体液中 MCP-1 显著升高,以上研究均提示 HM 患者玻璃体的炎症状态可能是导致 HM 眼底病变的潜在因素。

上述研究表明,MCP-1 在 HM 疾病早期即出现高表达,它可能在炎症激活方面扮演重要角色。进一步研究 MCP-1 作为治疗靶点的可行性对于延缓 HM 及其相关眼底病变的进展具有积极作用。

1.5 其他炎性细胞因子

Shchukou 等^[27]研究发现,合并 mCNV 的 HM 患者房水中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、趋化因子配体

5(C-C motif chemokine ligand-5, CCL5)的水平显著高于不伴有 mCNV 的 HMC 患者;Zhu 等^[7]和 Wang 等^[22]并未发现单纯 HMC 患者房水中 TNF- α 和 CCL5 水平与单纯 ARC 患者有显著差异,提示在 mCNV 的发病过程中,血-视网膜屏障被破坏,导致炎性细胞因子的异常释放和累积。Zeng 等^[55]在接受 ICL 植入手术的 PM 患者房水中发现几丁质酶-3 样蛋白 1 水平显著升高,并与视网膜血管密度呈负相关。此外,有研究在合并黄斑裂孔、孔源性视网膜脱离或近视性视网膜劈裂的 HM 患者玻璃体液中发现, γ -干扰素(interferon- γ , INF- γ)水平显著高于相同疾病但非 HM 的患者^[12,54]。Wei 等^[12]发现,HM 并发孔源性视网膜脱离、近视性视网膜劈裂或黄斑裂孔等患者玻璃体液中巨噬细胞炎性蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)水平显著高于非 HM 的上述疾病患者。

2 系统性炎症水平

Hsiao 等^[48]检测了接受 ICL 植入手术的 HM 患者外周血中 TGF- β 各亚型的含量发现,AL>28 mm 组与 \leq 28 mm 组 TGF- β s 含量比较差异无统计学意义,且与房水中 TGF- β s 水平也无显著相关性,提示系统性 TGF- β 水平与患者的屈光状态无关。Zhu 等^[56]研究发现,HM 患者和通过周边离焦诱导的 HM 模型小鼠外周血中 IL-6、CCL2、TNF- α 、INF- γ 、MIP-1 β 和 CCL5 的水平分别显著高于正视人群及正常对照组小鼠,进一步通过动物实验证实 CCL2 介导的炎症反应可能是 HM 患者存在焦虑情绪的潜在分子基础。

近年来,外周血炎症参数,如中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)以及单核细胞与淋巴细胞比率(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)等指标是临床上新兴的炎症反应参数,可以在一定程度上反映系统性炎症水平。中性粒细胞具有很强的迁移、趋化和吞噬能力,在氧化应激状态下可释放多种炎性细胞因子,如 VEGF、IL-6 等,是免疫系统的第一道防线;外周血单核细胞在受到刺激后,可透过血管壁迁移至组织中转变为巨噬细胞,具有吞噬、抗原递呈功能,构成体内的单核巨噬系统。血小板在生理状态下具有止血功能,在病理状态下可分泌 VEGF 和 TGF- β 。淋巴细胞具有调节免疫、分泌抗体以及细胞毒性作用。因此,NLR 与 MLR 在一定程度上可反映机体炎症与免疫反应之间的动态平衡情况,PLR 可以评估机体血管和凝血功能。作为一种低成本、易获取的生物参数,已有研究证实其可用来评估多种肿瘤、系统性疾病以及部分眼病的疾病进展及预后^[57]。

在 HM 方面,Icel 等^[14]对比了合并眼底病变的 HM 患者、单纯 HM 患者与正视人群的 NLR、MLR 和 PLR 发现,不论是否存在眼底病变,HM 患者的 NLR 和 PLR 均显著高于正视人群,而合并眼底病变的 HM 患者与单纯 HM 患者相比,NLR 和 PLR 差异均无统计学意义,而且 3 个组的 AL 和屈光度数与 NLR、PLR 均呈明显正相关。Qi 等^[15]比较了 392 例需要进行手术干预的 HM 患者与 129 名健康体检者的上述炎症参数,发现 HM 组患者 NLR 参数显著高于对照组,但 2 个组间 MLR、PLR 差异

均无统计学意义。需要指出的是,该研究 HM 组患者中不仅有单纯 HM,还有合并周边视网膜格子样变性、后巩膜葡萄肿、孔源性视网膜脱离、MMD 以及 CNV 的 HM 患者。Wang 等^[13]采用倾向性匹配评分方法,匹配 AL>26 mm(长眼轴组)与<26 mm(对照组)2 个组各 50 例患者,发现长眼轴组患者 NLR、PLR 显著高于对照组,并与 AL 呈显著正相关。

上述研究从系统性炎症反应参数入手,探讨了 HM 与系统性炎症因子水平可能有关。然而,上述研究仍存在一定不足:(1)部分研究样本量较小,可能出现统计效能较低问题,并不能客观反映疾病总体情况。(2)纳入、排除标准不统一,可能对结果解读有一定影响。(3)分析的炎症参数主要集中在 NLR、MLR、PLR,可能忽略了其他潜在的炎症参数。在 Icel 等^[14]的研究中,单纯 HM 患者与合并眼底病变的 HM 患者 NLR 和 PLR 比较差异无统计学意义,提示这 2 个参数对于 HM 患者病变的敏感性不高。有研究发现,脉络膜厚度变化可以作为炎症反应的潜在评估指标,在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等系统性疾病和葡萄膜炎、后巩膜炎等眼病中,脉络膜厚度发生了明显变化^[58]。此外,已有研究证实中性粒细胞百分比与白蛋白比值和系统免疫炎症指数在多系统疾病中均与炎症相关^[57]。未来的研究可以考虑从这些新的视角探讨 HM 系统炎症水平的变化。目前尚缺少针对 HM 系统性炎症与眼局部炎症关系的研究。

3 不足与展望

综上,目前已有不少研究从不同角度探讨与 HM 相关的炎症细胞因子(图 2),在 HM 的发展过程中,炎症可能在不同时间、不同组织发挥不同的作用,通过引起视网膜细胞凋亡、巩膜组织重塑、晶状体体积增大等变化参与 HM 的发生和发展。目前的研究仍存在一些不足:(1)由于研究方法、样本量和对照组的差异等因素导致研究结果存在不一致性。(2)主要集中在横断面研究,缺乏长期追踪和动态变化的观察,炎症是 HM 的原因还是结果,炎症来自于全身系统还是仅为一种局部反应,都需要进一步的研究来解答,如随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、动物实验等。但囿于伦理限制,RCT 研究在这类患者中难以大规模进行。另外,人类 HM 成因复杂,HM 动物模型在模拟人类近视的诱导方式、进展模式上存在差异,加上活体屈光度与眼轴测量技术难度较高,这些因素共同限制了动物模型研究结果在人类 HM 研究中的应用和推广^[59]。近年来,孟德尔随机化研究已在眼科及其他学科领域得到应用,其核心优势在于利用基因变异作为工具变量,能有效减少混杂因素和逆因果关系的干扰,从而更准确地揭示某暴露因素与特

定疾病之间的真实因果关系^[60]。从理论上讲,可能用于 HM 与炎症的相关研究,但目前眼科相关的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据库样本量仍较小,限制了研究的统计效力,使结果的稳定性和可重复性受到质疑。未来可通过扩大 GWAS 数据库的样本量,提高数据的多样性和代表性,推动孟德尔随机化研究在眼科领域的应用。

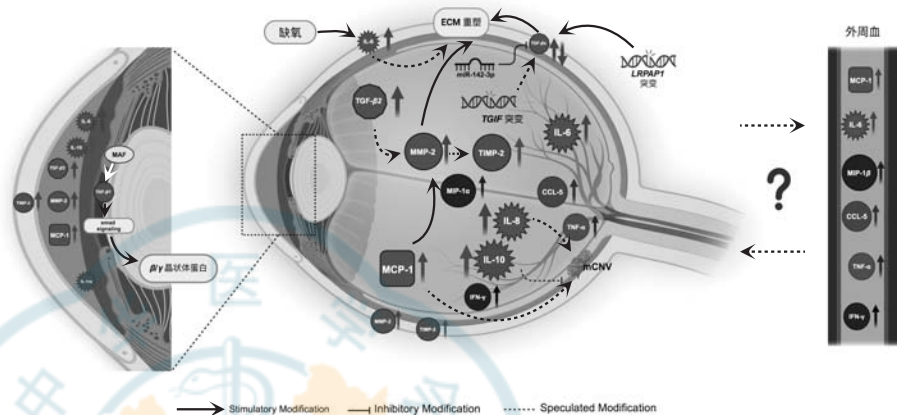


图 2 HM 的系统及眼内炎症相关因子表达变化示意图 HM 眼部病理变化中炎症细胞因子的变化及其在 ECM 重塑、mCNV 形成与晶状体改变中的作用 CCL:趋化因子配体;ECM:细胞外基质;IFN:干扰素;IL:白细胞介素;LRPAP1:低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 基因;MAF:碱性亮氨酸拉链转录因子;MCP:单核细胞趋化因子;MIP:巨噬细胞炎症蛋白;MMP:基质金属蛋白酶;TGF:转化生长因子;TIMP:组织金属蛋白酶抑制剂;TNF:肿瘤坏死因子;mCNV:近视性脉络膜新生血管

未来的研究可以深入挖掘炎症细胞因子在 HM 中的作用机制及其在 HM 相关眼底病变,如 mCNV、MMD 以及 HM 性青光眼中的作用;探讨炎症因素与遗传因素、环境因素(如蓝光暴露、近距离阅读等)之间的相互作用,揭示这些因素如何协同影响 HM 的发展;评估炎症细胞因子作为潜在干预靶点的可行性和有效性,探索新的 HM 干预策略,从而有效延缓疾病进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [2] Fricke TR, Jong M, Naidoo KS, et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(7): 855-862. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311266.
- [3] Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI - defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(3): M20-M30. DOI: 10.1167/iovs.18-25957.
- [4] Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(5): 5 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909033/>. DOI: 10.1167/iovs.62.5.5.
- [5] Wang NK, Wu YM, Wang JP, et al. Clinical characteristics of posterior staphylomas in myopic eyes with axial length shorter than 26.5 millimeters [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 162: 180-190. DOI: 10.

- 1016/j. ajo. 2015. 11. 016.
- [6] Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, et al. Topographic analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(8): 1626–1637. DOI: 10.1016/j. ophtha. 2011. 01. 018.
- [7] Zhu X, Zhang K, He W, et al. Proinflammatory status in the aqueous humor of high myopic cataract eyes [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 13–18. DOI: 10.1016/j. exer. 2015. 03. 017.
- [8] Jin-Poi T, Shatriah I, Khairy-Shamel ST, et al. Rapid anterior capsular contraction after phacoemulsification surgery in a patient with retinitis pigmentosa [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 839–842. DOI: 10.2147/OPHT. S42122.
- [9] Inoue T, Kawaji T, Inatani M, et al. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(8): 1389–1397. DOI: 10.1016/j. jcrs. 2012. 04. 028.
- [10] Brilakis HS, Lustbader JM. Bilateral dislocation of in-the-bag posterior chamber intraocular lenses in a patient with intermediate uveitis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(10): 2013–2014. DOI: 10.1016/s0886-3350(03)00226-8.
- [11] Yuan J, Wu S, Wang Y, et al. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3517 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837544/>. DOI: 10.1038/s41598-019-39652-x.
- [12] Wei Q, Zhuang X, Fan J, et al. Proinflammatory and angiogenesis-related cytokines in vitreous samples of highly myopic patients [J/OL]. *Cytokine*, 2021, 137: 155308 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128924/>. DOI: 10.1016/j. cyto. 2020. 155308.
- [13] Wang X, He Q, Zhao X, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with high myopia [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1): 464 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36451140/>. DOI: 10.1186/s12886-022-02688-1.
- [14] Icel E, Ucak T, Karakurt Y, et al. The relation of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio with high axial myopia [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(3): 396–401. DOI: 10.1080/09273948. 2019. 1588334.
- [15] Qi J, Pan W, Peng T, et al. Higher circulating levels of neutrophils and basophils are linked to myopic retinopathy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 80 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36613520/>. DOI: 10.3390/ijms24010080.
- [16] Xue M, Ke Y, Ren X, et al. Proteomic analysis of aqueous humor in patients with pathologic myopia [J/OL]. *J Proteomics*, 2021, 234: 104088 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373717/>. DOI: 10.1016/j. jprot. 2020. 104088.
- [17] 薛敏, 任新军, 柯屹峰, 等. 高度近视患者房水非标记定量蛋白质组学分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(6): 498–504. DOI: 10.3760/cma. j. cn115989-20200716-00503.
Xue M, Ren XJ, Ke YF, et al. Label-free quantitative proteomic analysis of aqueous humor in patients with high myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(6): 498–504. DOI: 10.3760/cma. j. cn115989-20200716-00503.
- [18] 薛敏, 任新军, 李筱荣. 高度近视蛋白质组学研究及展望 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(12): 1119–1123. DOI: 10.3760/cma. j. cn115989-20190423-00199.
Xue M, Ren XJ, Li XR. Recent advances and perspectives in proteomic studies of high myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(12): 1119–1123. DOI: 10.3760/cma. j. cn115989-20190423-00199.
- [19] Ghasemi H. Roles of IL-6 in ocular inflammation; a review [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(1): 37–50. DOI: 10.1080/09273948. 2016. 1277247.
- [20] Zahir-Jouzani F, Atyabi F, Mojtavani N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases [J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(3): 123–131. DOI: 10.1016/j. pathophys. 2017. 05. 005.
- [21] Wong CW, Yanagi Y, Tsai A, et al. Correlation of axial length and myopic macular degeneration to levels of molecular factors in the aqueous [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15708 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673022/>. DOI: 10.1038/s41598-019-52156-y.
- [22] Wang X, Li M, Zheng R, et al. High irisin and low BDNF levels in aqueous humor of high myopia [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(9): 893–904. DOI: 10.17219/acem/125428.
- [23] Zhang S, Mao J, Chen N, et al. Difference in aqueous concentration and vitreous mass of cytokines in high myopias with and without choroidal neovascularization [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1029425 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36438065/>. DOI: 10.3389/fmed. 2022. 1029425.
- [24] Liu L, Zhou W, Fan Y, et al. Effect of interleukin 6 on scleral fibroblast proliferation, differentiation, and apoptosis involved in myopic scleral remodeling [J]. *Ophthalmic Res*, 2022, 65(5): 529–539. DOI: 10.1159/000524502.
- [25] Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, et al. Roles of IL-8 in ocular inflammations; a review [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011, 19(6): 401–412. DOI: 10.3109/09273948. 2011. 618902.
- [26] Yamamoto Y, Miyazaki D, Sasaki S, et al. Associations of inflammatory cytokines with choroidal neovascularization in highly myopic eyes [J]. *Retina*, 2015, 35(2): 344–350. DOI: 10.1097/IAE. 0000000000000311.
- [27] Shchuko AG, Zaitseva NV, Yurieva TN, et al. Intraocular cytokines and their correlations with clinical parameters in patients with myopic choroidal neovascularization [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(2): 96–104. DOI: 10.1159/000455271.
- [28] Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, et al. Roles of IL-10 in ocular inflammations; a review [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2012, 20(6): 406–418. DOI: 10.3109/09273948. 2012. 723109.
- [29] Stewart AG, Thomas B, Koff J. TGF- β : master regulator of inflammation and fibrosis [J]. *Respirology*, 2018, 23(12): 1096–1097. DOI: 10.1111/resp. 13415.
- [30] Rohrer B, Stell WK. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and transforming growth factor beta (TGF- β) act as stop and go signals to modulate postnatal ocular growth in the chick [J]. *Exp Eye Res*, 1994, 58(5): 553–561. DOI: 10.1006/exer. 1994. 1049.
- [31] Seko Y, Shimokawa H, Tokoro T. Expression of bFGF and TGF- β 2 in experimental myopia in chicks [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36(6): 1183–1187.
- [32] Honda S, Fujii S, Sekiya Y, et al. Retinal control on the axial length mediated by transforming growth factor-beta in chick eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(12): 2519–2526.
- [33] Jobling AI, Nguyen M, Gentle A, et al. Isoform-specific changes in scleral transforming growth factor-beta expression and the regulation of collagen synthesis during myopia progression [J/OL]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18121–18126 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752095/>. DOI: 10.1074/jbc. M400381200.
- [34] Jobling AI, Wan R, Gentle A, et al. Retinal and choroidal TGF- β in the tree shrew model of myopia: isoform expression, activation and effects on function [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(3): 458–466. DOI: 10.1016/j. exer. 2008. 10. 022.
- [35] Xi LY, Yip SP, Shan SW, et al. Region-specific differential corneal and scleral mRNA expressions of MMP2, TIMP2, and TGF β 2 in highly myopic-astigmatic chicks [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11423 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900109/>. DOI: 10.1038/s41598-017-08765-6.
- [36] Li Q, Zheng Q, He J, et al. Hsa-miR-142-3p reduces collagen I in human scleral fibroblasts by targeting TGF- β 1 in high myopia [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2022, 219: 109023 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276183/>. DOI: 10.1016/j. exer. 2022. 109023.
- [37] Liu S, Chen T, Chen B, et al. Lrpap1 deficiency leads to myopia through TGF- β -induced apoptosis in zebrafish [J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 162 [2024-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261846/>. DOI: 10.1186/s12964-022-00970-9.

- [38] Heath S, Robledo R, Beggs W, et al. A novel approach to search for identity by descent in small samples of patients and controls from the same mendelian breeding unit: a pilot study on myopia [J]. Hum Hered, 2001, 52(4): 183-190. DOI: 10. 1159/000053375.
- [39] Lam DS, Lee WS, Leung YF, et al. TGFbeta-induced factor: a candidate gene for high myopia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(3): 1012-1015. DOI: 10. 1167/iops. 02-0058.
- [40] Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The *TGFbeta1* gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia [J]. Mol Vis, 2006, 12: 698-703.
- [41] Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Sclera-related gene polymorphisms in high myopia [J]. Mol Vis, 2009, 15: 1655-1663.
- [42] Hayashi T, Inoko H, Nishizaki R, et al. Exclusion of transforming growth factor-beta1 as a candidate gene for myopia in the Japanese [J]. Jpn J Ophthalmol, 2007, 51(2): 96-99. DOI: 10. 1007/s10384-006-0417-y.
- [43] Wang P, Li S, Xiao X, et al. High myopia is not associated with the SNPs in the *TGIF*, *lumican*, *TGFB1*, and *HGF* genes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(4): 1546-1551. DOI: 10. 1167/iops. 08-2537.
- [44] Zha Y, Leung KH, Lo KK, et al. TGFB1 as a susceptibility gene for high myopia: a replication study with new findings [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(4): 541-548. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2008. 623.
- [45] Rasool S, Ahmed I, Dar R, et al. Contribution of TGFβ1 codon 10 polymorphism to high myopia in an ethnic Kashmiri population from India [J]. Biochem Genet, 2013, 51(3-4): 323-333. DOI: 10. 1007/s10528-012-9565-6.
- [46] Zhuang H, Zhang R, Shu Q, et al. Changes of TGF-β2, MMP-2, and TIMP-2 levels in the vitreous of patients with high myopia [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014, 252(11): 1763-1767. DOI: 10. 1007/s00417-014-2768-2.
- [47] Zhu XJ, Chen MJ, Zhang KK, et al. Elevated TGF-β2 level in aqueous humor of cataract patients with high myopia: potential risk factor for capsule contraction syndrome [J]. J Cataract Refract Surg, 2016, 42(2): 232-238. DOI: 10. 1016/j. jcrs. 2015. 09. 027.
- [48] Hsiao Y, Cao Y, Yue Y, et al. Relationship between axial length and levels of TGF-β in the aqueous humor and plasma of myopic patients [J/OL]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8863637 [2024-06-14]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33728344/. DOI: 10. 1155/2021/8863637.
- [49] Yan W, Zhang Y, Cao J, et al. TGF-β2 levels in the aqueous humor are elevated in the second eye of high myopia within two weeks after sequential cataract surgery [J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17974 [2024-06-15]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36289352/. DOI: 10. 1038/s41598-022-22746-4.
- [50] Zhu X, Du Y, Li D, et al. Aberrant TGF-β1 signaling activation by MAF underlies pathological lens growth in high myopia [J/OL]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2102 [2024-06-15]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33833231/. DOI: 10. 1038/s41467-021-22041-2.
- [51] Yao Y, Chen Z, Wu Q, et al. Single-cell RNA sequencing of retina revealed novel transcriptional landscape in high myopia and underlying cell-type-specific mechanisms [J/OL]. MedComm (2020), 2023, 4(5): e372 [2024-06-15]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/37746666/. DOI: 10. 1002/mco2. 372.
- [52] Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(8): 617-629. DOI: 10. 1038/nri1418.
- [53] Zhang JS, Da Wang J, Zhu GY, et al. The expression of cytokines in aqueous humor of high myopic patients with cataracts [J]. Mol Vis, 2020, 26: 150-157.
- [54] Ando Y, Keino H, Inoue M, et al. Circulating vitreous microRNA as possible biomarker in high myopic eyes with macular hole [J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3647 [2024-06-16]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/35409006/. DOI: 10. 3390/ijms23073647.
- [55] Zeng L, Yang Z, Pan W, et al. Higher intraocular levels of inflammatory factors are related to retinal vascular and neurodegeneration in myopic retinopathy [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 10889-10900. DOI: 10. 2147/JIR. S484338.
- [56] Zhu X, Meng J, Han C, et al. CCL2-mediated inflammatory pathogenesis underlies high myopia-related anxiety [J/OL]. Cell Discov, 2023, 9(1): 94 [2024-06-16]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/37699875/. DOI: 10. 1038/s41421-023-00588-2.
- [57] Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review [J/OL]. Ecancermedicalscience, 2016, 10: 702 [2024-06-16]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/28105073/. DOI: 10. 3332/ecancer. 2016. 702.
- [58] 武瑶, 张弘. 脉络膜厚度变化——炎症反应的潜在评估指标 [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(12): 1237-1242. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210530-00330.
- Wu Y, Zhang H. Changes in choroidal thickness: a potential indicator of inflammatory response [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(12): 1237-1242. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210530-00330.
- [59] Morgan IG, Rose KA, Ashby RS. Pathologic myopia [M]. New York: Springer, 2014: 39-58.
- [60] 康玉婷, 李仕明. 孟德尔随机化及其在眼病研究中的应用进展 [J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(10): 791-795. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20210302-00102.
- Kang YT, Li SM. Application of Mendelian randomization in ophthalmology and other medical fields [J]. Chin J Ophthalmol, 2021, 57(10): 791-795. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20210302-00102.

(收稿日期:2024-06-20 修回日期:2025-01-03)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)