

· 综 述 ·

瘦素和胃饥饿素与青光眼视网膜神经节细胞的保护机制研究

胡珂宇 综述 刘含若 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室, 北京 100730

通信作者: 刘含若, Email: hanruo.liu@hotmail.co.uk

【摘要】 青光眼是一组以进行性视神经变性为特征的疾病, 是世界范围内首位不可逆性致盲眼病。越来越多的证据表明青光眼性神经退行性病变的发病机制与中枢神经系统的神经退行性疾病相似。流行病学研究表明, 肥胖、代谢功能障碍和神经退行性变之间有着密切的联系。两大代谢性因素——瘦素和胃饥饿素在血清水平浓度的改变是青光眼视网膜神经节细胞病变中的重要环节, 生理状态下的瘦素抵抗与胃饥饿素抵抗支持了肥胖是青光眼发病的独立危险因素。本综述旨在探讨瘦素和胃饥饿素在视网膜神经节细胞及视神经的保护作用, 并考虑二者在青光眼预防和治疗中的潜在作用。

【关键词】 青光眼; 瘦素; 胃饥饿素; 视网膜视神经细胞; 肥胖**基金项目:** 国家自然科学基金 (82171051)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220414-00162

Study on the protective mechanisms of leptin and ghrelin with retinal ganglion cells in glaucoma

Hu Keyu, Liu Hanruo

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liu Hanruo, Email: hanruo.liu@hotmail.co.uk

【Abstract】 Glaucoma, a group of diseases characterized by progressive optic nerve degeneration, is the world's first irreversible blinding eye disease. There is increasing evidence that the pathogenesis of glaucomatous neurodegeneration and neurodegenerative diseases of the central nervous system share many similarities. Epidemiologic studies have shown that there is a close relationship between obesity, metabolic dysfunction and neurodegeneration. Changes in serum levels of leptin and ghrelin, two major metabolic factors, are important links in the pathogenesis of glaucomatous retinal ganglion cells. Leptin resistance and ghrelin resistance in physiological states support that obesity is an independent risk factor for the pathogenesis of glaucoma. This review explores the protective effects of leptin and ghrelin on retinal ganglion cells and the optic nerve and considers their potential role in the prevention and treatment of glaucoma.

【Key words】 Glaucoma; Leptin; Ghrelin; Retinal ganglion cells; Obesity**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82171051)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220414-00162

青光眼是一种由病理性高血压或视盘灌注不良导致视神经损害与功能下降的疾病, 以高血压、视盘萎缩、视野缺损及视力下降为主要特征。流行病学调查显示, 我国每年新增青光眼患者 600 多万名, 青光眼已经成为我国主要的致盲眼病^[1]。肥胖是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病, 除了与糖尿病、高血压和心血管疾病等系统性疾病发病相关外, 也与各种眼病存在密切联系, 如青光眼、白内障、年龄相关性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变^[2]。研究表明, 肥胖者存在空腹血浆瘦素、胃饥饿素等代谢因子水平升高, 且与较高的眼压及中央角膜厚度相关, 并存在降低视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 承受青光眼性损害阈值的视网膜神经纤维层厚度、视网膜厚度、脉络膜厚度、RGCs 数量、脉络膜血管指数、视网膜毛细血管密度指数和动静脉比率降低等视神经和视网膜病变体征,

但这些异常与年龄、性别和肥胖相关代谢综合征 (如血脂异常、糖尿病、高血压和睡眠呼吸暂停综合征) 等因素无关^[3-8]。

青光眼发病机制的研究发现, 肥胖患者的激素不平衡在 RGCs 的进行性损伤中起着不可或缺的作用, 其中脂联素降低和瘦素抵抗增加引起胰岛素抵抗、脂质代谢功能失调、动脉粥样硬化、炎症细胞因子和氧化应激反应的激活, 导致 RGCs 血供不足和慢性炎症^[9]。生理状态下瘦素和胃饥饿素的抵抗作用被认为有助于肥胖的维持和发展, 支持了肥胖作为青光眼独立危险因素的理論。故本文针对瘦素和胃饥饿素对青光眼 RGCs 损伤及保护作用进行综述。

1 瘦素与胃饥饿素的生物学特性**1.1 瘦素的生物学特性**

瘦素是由瘦素基因 (*ob*) 编码的含有 167 个氨基酸残基的蛋白质^[10],其在脂肪组织中合成后,跨过血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 运输至中枢神经系统^[11]。人类 *ob* 基因位于第 7 号染色体长臂 3 区 13 亚带 (7q31.3),全长约 20 kb,特异性表达于脂肪组织中。正常体重人群中,血清瘦素水平与绝对脂肪含量呈显著正相关,脂肪总量相同时女性体内瘦素水平相当于男性的 2 倍,能量摄入与生长发育会导致瘦素水平变化^[12]。瘦素最初已知的功能是抑制下丘脑弓状核来控制进食和体内平衡能量;近年来,其在生殖、产热、突触可塑性、葡萄糖稳态、骨形成、组织重塑、炎症、免疫系统、内分泌系统的其他要素以及一些大脑区域的神经保护活性中的作用已被阐明^[13]。瘦素发挥作用依赖于与瘦素受体的结合,受体分为短受体亚型 (包括 LRa、LRc、LRd、LRf) 与长受体亚型 LRb,前者介导瘦素穿过 BBB,负责瘦素在大脑中的生物利用度,后者负责多种信号转导^[14]。

瘦素在神经退行性疾病中发挥保护性作用。作为一种重要的神经营养因子,瘦素参与调节神经元的发育、功能和存活,控制神经元和胶质细胞成熟以及髓鞘的发育。循环中的瘦素可通过降低神经元中的 tau 磷酸化水平抑制 A β 的积累,与阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD) 发病率之间存在关联,长期服用瘦素治疗的 AD 转基因动物也能改善认知能力和行为^[15-16]。临床试验数据表明,人类长期服用瘦素治疗是安全的,这表明瘦素可用于治疗神经退行性疾病,先天性瘦素缺乏症患者也可接受瘦素替代治疗^[17]。

1.2 胃饥饿素生物学特性

胃饥饿素是 1999 年发现的一种由 28 个氨基酸组成的生长激素释放肽,由于其代谢作用与瘦素相反——在饥饿时水平升高,于饱餐后下降,故得名“胃饥饿素”。它不仅刺激食物摄入,减少能量消耗,还可以调节生长激素分泌与调控葡萄糖稳态^[18]。在血清中,90% 的胃饥饿素以酰化形式存在,其生物学功能的发挥依赖于胃饥饿素受体^[19]。胃饥饿素不仅能促进垂体生长激素释放并干扰能量代谢,还可发挥多种生物学效应,包括调节葡萄糖代谢、调节睡眠苏醒节律、调节学习和记忆功能、刺激肠蠕动与胃酸分泌、抑制棕色脂肪产热、防止肌肉萎缩及改善心血管功能等^[20-24]。

胃饥饿素对神经元具有有益作用,其受体在中枢神经系统中广泛表达,可保护细胞内线粒体、调节海马神经元记忆功能及保护神经元免受毒性损伤^[25]。胃饥饿素水平随着年龄的增长而变化,其信号减弱已被证明是认知功能受损的先兆,是导致 AD 中严重认知缺陷的原因。帕金森病 (Parkinson disease, PD) 患者的胃饥饿素生成受损,对 PD 病程进展有直接作用^[26]。

2 瘦素的青光眼保护性作用

2.1 瘦素在眼部组织的表达

眼内瘦素受体存在于 RGC 轴突、RGC 层内的新生血管簇以及视网膜色素上皮中^[27-29]。瘦素激活青光眼视神经保护性相关的信号系统,结合受体后导致自磷酸化和 Janus 酪氨酸激酶 2 的激活,招募与青光眼神经保护性通路相关的瘦素信号级联成分,激活 STAT3/MEK/ERK 和 PI3-K/Akt 几个主要信号通

路,通过保护 RGCs 免受凋亡、氧化应激和兴奋性毒性损伤在青光眼发病中发挥神经保护作用^[14]。

瘦素可在眼内诱导产生新生血管,其在促进血管再生方面与成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子具有协同作用,这与增生性糖尿病视网膜病变中新生血管形成、感染性角膜溃疡等眼病的发病密切相关^[30]。瘦素的促炎症细胞因子特性可能在眼部炎症中起到一定的作用^[31]。此外,瘦素水平的改变还在圆锥角膜、原发性翼状胬肉及甲状腺相关眼病中发挥作用^[11]。

2.2 瘦素视神经保护机制

瘦素在许多中枢神经系统退行性病变中具有神经保护作用^[32],这提示了瘦素可能是治疗青光眼 RGCs 退行性变中一种潜在的神经保护剂。青光眼视神经保护特指保护 RGCs 免受凋亡或变性的有害影响,减少 RGCs 凋亡或变性是治疗青光眼的重要步骤。RGCs 死亡的相关因素包括眼压升高、神经营养素支持降低、谷氨酸相关兴奋毒性增加、局部低灌注和血管痉挛等^[33]。青光眼治疗的主要方法是通过药物、激光治疗或手术降低眼压,目前临床上尚无针对青光眼的神经保护策略。因此,瘦素可能成为提高青光眼临床疗效的潜在治疗手段。

2.2.1 瘦素抑制 RGCs 凋亡通路 瘦素抑制青光眼 RGCs 的凋亡涉及内源性和外源性途径。多种刺激,如细胞应激,激活细胞凋亡的内在途径,许多分子将此信号传递给凋亡通路,例如应激激活蛋白酶、Bcl-2 相关死亡启动子 (Bcl-2 associated death promoter, BAD) 和 Bim-EL。这些刺激引起线粒体内膜的变化,导致促凋亡分子细胞色素 c 释放到细胞内液,激活多种半胱天冬酶 (Caspase) 凋亡级联反应,包括 Caspase-9/Caspase-3。凋亡的外源性途径涉及许多与 RGCs 表面受体结合的“死亡受体”配体,通过诱导 Caspase-3/Caspase-8 活化来诱导细胞死亡。Caspase-9 及其主要下游底物 Caspase-3 在 RGCs 内在凋亡途径中起重要作用,多项研究调查了抑制二者的活性对延长 RGCs 存活时间显示出有益的效果^[34-36]。瘦素通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 信号通路发挥神经保护作用,直接抑制细胞死亡机制并调节细胞死亡/存活因子的转录,包括磷酸化 BAD、Bim-EL 及 Caspase-9 等一系列促凋亡分子^[37]。因此,瘦素通过抑制青光眼 RGCs 死亡的重要机制——凋亡,从而显示出显著的神经保护作用。

2.2.2 瘦素上调视神经保护性营养因子 瘦素通过上调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 发挥神经保护作用。BDNF 是一种分子质量为 14 000 的神经保护蛋白,其能与高亲和力 TrkB32 受体结合,随后激活包括 ERK 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) 在内的信号级联途径^[38]。在小鼠视神经损伤模型中,已证明了额外的 BDNF 传递能保护视网膜神经元和视神经结构^[39]。此外,BDNF 的逆行轴浆运输是 RGCs 存活的一个重要因素,青光眼患者眼压升高会减少 BDNF 向 RGCs 的轴浆输送;而瘦素已被证实能提高下丘脑中的 BDNF 水平^[40-41]。因此,推测瘦素可能是通过提高视网膜中 BDNF 水平发挥视神经保护性效应。若能明确瘦素是否支持 BDNF 在视神经保护作用中的某些下游机制,将为瘦素的神经保护作用增添有力的证据。

2.2.3 瘦素对氧化应激产生还原性保护作用 在青光眼视神经病变中,RGCs 的氧化应激会极大地影响其在应激状态下的存活,并且研究已经证明某些还原剂对 RGCs 的存活有积极作用^[42]。氧化应激是指活性氧通过蛋白质修饰和 DNA 损伤的机制引起神经元死亡,活性氧超氧化物爆发是导致青光眼患者 RGCs 死亡的触发因素^[43]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)作为一种天然抗氧化剂,已被证明可通过瘦素介导的 ERK 途径发挥抗氧化作用。另有研究发现,亚铁离子可诱导 RGCs 中抗氧化敏感的神经元死亡,而瘦素可显著提高暴露于亚铁离子后大鼠海马神经元的存活率^[44-45]。这表明瘦素在减轻青光眼氧化应激和防止 RGCs 凋亡的机制中可能发挥一定的作用。

2.2.4 瘦素通过激活神经保护性通路发挥作用 瘦素可通过激活信号转导与转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)和 PI3K 激活蛋白激酶 B 介导神经细胞存活^[46]。睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor,CNTF)可以在中枢神经系统模拟瘦素的生物学作用,玻璃体腔注射 CNTF 可诱导 RGCs 中 STAT3 途径的磷酸化^[47],促进许多神经保护性基因的表达,从而保护 RGCs 并促进神经突起生长^[48]。这一发现支持了瘦素可通过 STAT3 途径对 RGCs 产生神经保护作用的假设。值得注意的是,CNTF 的神经保护作用范围比单纯的 STAT3 途径更广。如有直接证据表明瘦素促进 CNTF 发挥神经保护作用,则可进一步证实瘦素具有更好的神经保护效果。瘦素通过 STAT3 途径诱导神经元中 Mn-SOD 和 B 细胞淋巴瘤超大型基因的转录,发挥稳定线粒体及细胞抗氧化功能,而在青光眼患者的小梁网和实验性高血压模型的视网膜中发现 Mn-SOD 水平降低^[48-50]。

瘦素也被证明能激活蛋白激酶 B,通过磷酸化 BAD 干扰 RGCs 凋亡的各个阶段,包括阻止线粒体细胞色素 c 的释放、抑制 Caspase-9 以及激活促进细胞存活的转录因子,提高细胞存活率。Akt 的激活最终触发 RGCs 中神经保护和神经再生的下游信号激活^[50]。此外,瘦素可发挥与胰岛素样生长因子 1 类似的促 RGCs 存活作用,通过 Akt 磷酸化和降低 Caspase-3 活性进而提升 RGCs 存活率^[51-52]。

总之,这些发现表明瘦素激活 STAT3 和 Akt 通路,可能对 RGCs 的凋亡、兴奋毒性和氧化应激产生影响。

2.2.5 瘦素减少 RGCs 兴奋性毒性损伤 瘦素可调节 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体减少 RGCs 兴奋性毒性损伤。成人 RGCs 对外源性 NMDA 非常敏感,过量谷氨酸会

激活大量 NMDA 受体,导致大量钙离子内流并触发 RGCs 凋亡级联^[53],NMDA 受体抑制剂及其下游通路在青光眼实验模型中具有神经保护作用^[54]。用瘦素预处理原代神经元可使其免于 NMDA 诱导的细胞死亡,增加存活神经元的数量^[55],这有力地支持了瘦素具有减少 RGCs 中兴奋性毒性细胞死亡的潜力。

2.3 瘦素抵抗减弱肥胖青光患者的神经保护作用

肥胖者血清瘦素水平升高,但机体和组织对其反应性下降或无反应,这种现象称为瘦素抵抗^[13],瘦素抵抗严重削弱了瘦素在青光眼神经退行性病变中的神经保护作用。理论上认为,在血清高瘦素血症状态下,瘦素抵抗的形成主要归因为两点^[56]:首先,肥胖状态下,高甘油三酯水平和脑微血管瘦素转运受体的下调致使中枢神经系统对瘦素的摄取减少^[57];其次,细胞因子信号转导 3 蛋白和酪氨酸磷酸酶的表达增加,介导对瘦素信号的抑制作用^[14]。瘦素抵抗不仅削弱了视神经保护作用,更加剧了肥胖这一危险因素的发展和持续,成为肥胖青光眼患者发病机制中重要的一环。

循环中的瘦素穿过 BBB,与 RGC 轴突上的瘦素受体 LepRb 结合,在细胞内激活 STAT3、PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路并调节 NMDA 受体,通过抑制 RGCs 凋亡、减轻兴奋性毒性损伤、抑制氧化应激和上调保护性营养因子发挥青光眼神经保护作用。在血清高瘦素血症状态下,瘦素抵抗的原因主要为细胞因子信号转导 3 蛋白和酪氨酸磷酸酶的表达增加(图 1)。

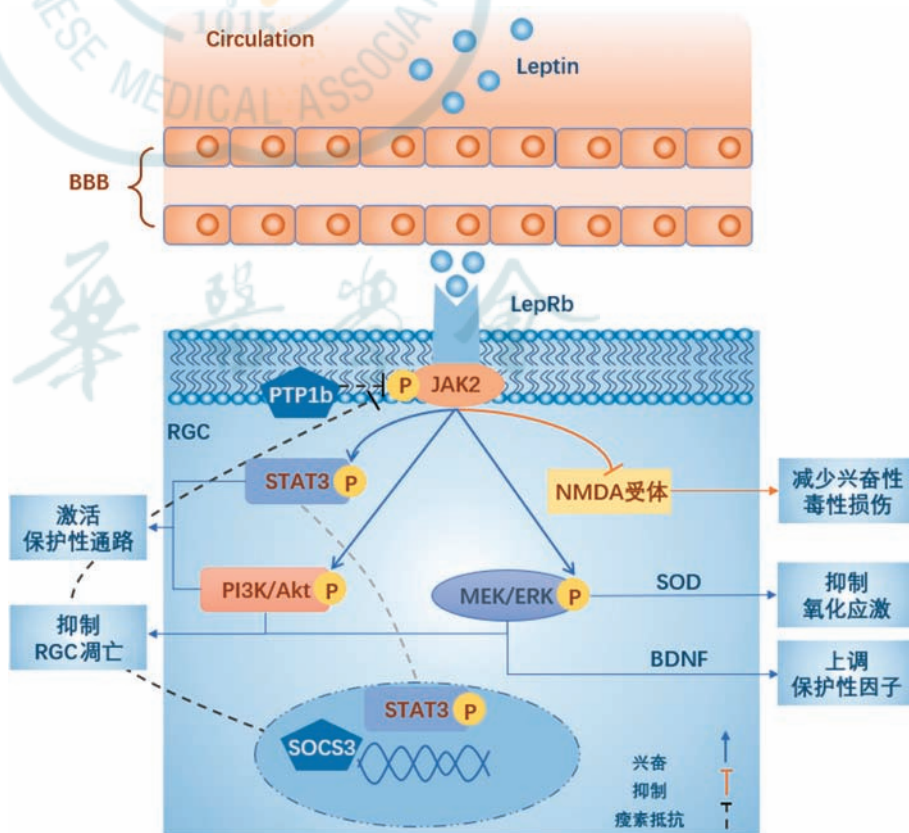


图 1 瘦素的视神经保护机制 Leptin:瘦素;BBB:血-脑屏障;LepRb:瘦素受体;STAT3:信号转导与转录激活子 3;PI3K:磷脂酰肌醇 3 激酶;NMDA:N-甲基-D-天冬氨酸;SOD:超氧化物歧化酶;BDNF:脑源性神经营养因子;ERK:细胞外信号调节激酶;RGC:视网膜神经节细胞

3 胃饥饿素的青光眼保护性作用

3.1 胃饥饿素在眼部组织的表达

通过对胃饥饿素 mRNA 进行原位杂交实验在大鼠的虹膜后上皮、虹膜基质层及睫状体无色素上皮层检测到胃饥饿素的表达,该激素同时能够松弛瞳孔括约肌和开大肌,同时在房水中也检测到其存在。胃饥饿素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR1a) 除了分布于睫状肌基底、小梁网、视网膜和脉络膜外^[58], 双重免疫荧光证实其在视网膜中的表达与 Müller 细胞的表达存在共同定位^[59]。胃饥饿素的抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用,可能对葡萄膜炎、白内障、青光眼等眼科疾病的治疗有益^[60]。此外,胃饥饿素能保护 RGCs、Müller 细胞和视网膜色素上皮细胞,这预示着它有望成为治疗青光眼与视网膜病变的一个新途径^[22]。

通过阻止晶状体脂质的破坏、抑制晶状体上皮细胞氧化损伤及凋亡以及维持晶状体组织透明度,胃饥饿素展现出作为药物治疗白内障的潜在价值^[61]。另外其强大的抗炎作用可能对葡萄膜炎的发病具有抑制作用。许多研究表明青光眼患者房水中胃饥饿素水平下降,且不同类型的青光眼如原发性开角型青光眼、剥脱性青光眼 (pseudoxfoliation glaucoma, PEXG) 患者房水中胃饥饿素水平降低的差异具有统计学意义,开角型青光眼患者血清/房水中胃饥饿素浓度比值较非青光眼组高^[59,62-65]。因此推测胃饥饿素的改变可能与青光眼的发生和发展有关。

3.2 胃饥饿素视神经保护机制

青光眼患者房水中胃饥饿素水平的显著降低,可能与眼内合成蛋白质的能力增强及血-视网膜屏障的破坏有关,但目前对于胃饥饿素渗透血-房水屏障的能力尚不清楚。PEXG 患者房水中胃饥饿素浓度低于正常人,而剥脱综合征患者房水胃饥饿素浓度显著高于正常人和 PEXG 患者,可能是由于胃饥饿素在剥脱综合征患者细胞外基质的积累使眼压维持在正常范围内,一旦房水中胃饥饿素浓度降低,剥脱综合征患者就开始出现 PEXG^[62]。此外,用 Humphrey 视野分析仪验证了胃饥饿素水平与原发开角型青光眼患者视野损伤程度无显著相关性^[63]。局部应用 α 受体阻滞剂、前列腺素衍生物、碳酸酐酶抑制剂等治疗不会提高房水中胃饥饿素水平,且与药物剂量无关^[57]。研究表明,胃饥饿素的降眼压效应是通过释放一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列腺素刺激 GHSR-1a 介导的。

3.2.1 胃饥饿素抑制 RGCs 凋亡与自噬 胃饥饿素可以显著降低眼压升高导致的 Caspase-3 蛋白水平增加,并减少慢性高血压 (chronic ocular hypertension, COH) 动物模型中视网膜 TUNEL 阳性凋亡细胞的数量,提高 RGCs 的存活率,抑制高血压诱导的自噬相关蛋白 LC3- I / II 和 beclin1 水平的升高,从而发挥视网膜神经保护性功能^[64]。此外,该实验还发现胃饥饿素治疗能够挽救 COH 视网膜中 Akt/mTOR 信号通路活性的降低,而 Akt/mTOR 信号通路负性调节自噬,并与细胞存活有关^[64]。这一发现进一步证实了胃饥饿素对 RGCs 自噬的抑制

作用。由于先前的研究证实了 GHSR-1a 定位于 RGCs,胃饥饿素处理后 GHSR-1a 表达水平升高,可能为保护 RGCs 免受细胞凋亡提供了直接证据。

3.2.2 胃饥饿素发挥抗炎、抗氧化作用保护视网膜 胃饥饿素的抗炎和抗氧化作用已得到证实,包括抑制脂质过氧化,增加过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性等,而氧化应激在青光眼视神经损伤进展中起着推动性作用^[66]。通过烧灼角膜缘静脉建立高眼压动物模型的一项研究中,高眼压小鼠房水中过氧化产物丙二醛、NO 和一氧化氮合酶-2 水平高于正常小鼠,而腹腔注射胃饥饿素的小鼠房水中上述物质的浓度与正常小鼠相比无显著差异,且二者浓度均明显低于高眼压模型小鼠^[59]。

3.2.3 胃饥饿素减少 Müller 细胞胶质增生 胃饥饿素通过抑制 Müller 细胞胶质增生保护视神经。正常情况下,Müller 细胞中不存在胶质纤维酸性蛋白,在 COH 视网膜中胶质纤维酸性蛋白信号增加,表明 Müller 细胞可能发生胶质增生^[64]。活化的 Müller 细胞可以识别各种神经元信号,调节视网膜细胞外空间中一些离子 (如 K^+ 和 H^+) 以及一些神经递质 (包括谷氨酸和 γ -氨基丁酸) 的水平^[67],并通过释放多种有害因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 1 和 NO,促进 RGCs 凋亡,经过胃饥饿素治疗部分降低了视网膜中的胶质纤维酸性蛋白水平。

实验中另外 2 种 Müller 细胞标志物在胃饥饿素干预后也显著降低。波形蛋白 (Vimentin) 是 Müller 细胞中天然的细胞骨架成分,Müller 细胞和星形胶质细胞中的波形蛋白增加了对视网膜神经纤维层的损伤,而谷氨酸代谢标志物谷氨酰胺的增加也与波形蛋白水平有关^[68]。S-100 蛋白在细胞内作为钙离子信号或钙离子缓冲蛋白发挥作用,其磷酸化可以调节细胞酶活性、构建细胞骨架以及保护细胞免受氧化损伤,S-100 在青光眼模型 Müller 细胞代谢活动中也起作用,是眼部 Müller 细胞损伤的标志物^[58]。胃饥饿素治疗后多种神经损伤性 Müller 细胞标志物水平下降,表明胃饥饿素-GHSR-1a 系统的神经保护作用是通过抑制 Müller 细胞胶质增生介导的。

玻璃体腔内注射胃饥饿素在视网膜神经节细胞内发挥抑制细胞凋亡与自噬、抗炎抗氧化及减少细胞兴奋性毒性损伤等作用,在 Müller 细胞通过下调 TNF α /IL1/NO 等的释放,减轻视网膜神经纤维层损伤与氧化应激,抑制胶质增生保护视神经 (图 2)。

3.3 胃饥饿素抵抗在青光眼发病中的作用

胃饥饿素抵抗是一种机制,可在肥胖患者禁食期间最大限度地增加能量储备^[69]。肥胖相关的胃饥饿素抵抗可通过不同的机制产生,如胃饥饿素循环水平降低、通过 BBB 的转运受损、GHSR 表达降低或基因突变,以及刺激相关蛋白和神经肽 Y 的表达减少等^[56],瘦素和胃饥饿素相互拮抗的生理作用表明瘦素也与胃饥饿素抵抗有关^[70]。胃饥饿素的抵抗与 AD、PD 等神经退行性疾病相关的认知障碍和记忆丧失有关^[71],提示了抵抗机制可能在肥胖青光眼的发病中发挥作用。

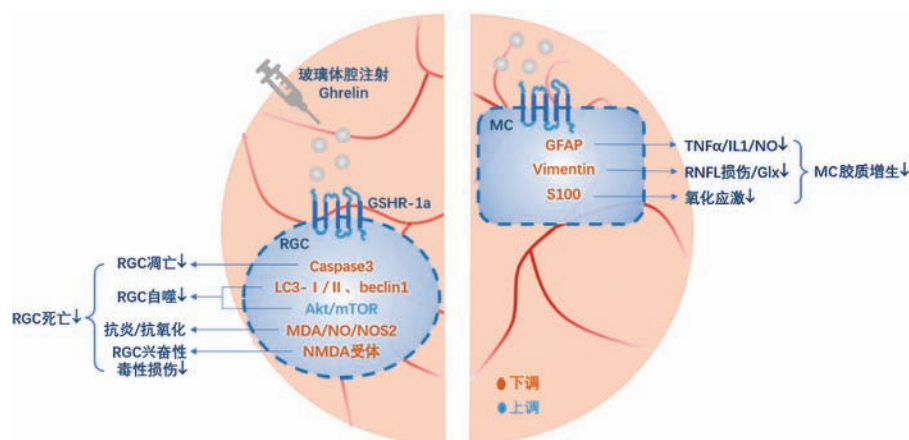


图2 胃饥饿素干预在高压模型中发挥视网膜保护功能 Ghrelin: 胃饥饿素; GSHR1a: 胃饥饿素受体; RGC: 视网膜神经节细胞; Caspase: 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶; LC3: 微管相关蛋白 1 轻链 3; Beclin1: 卷曲螺旋, 肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白; Akt: 蛋白激酶 B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; MDA: 丙二醛; NO: 一氧化氮; NOS: 一氧化氮合酶; NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸; MC: Müller 细胞; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白; TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白细胞介素; Vimentin: 波形蛋白; RNFL: 视网膜神经纤维层; Glx: 谷氨酸; S100: 中枢神经特异性蛋白

4 展望

瘦素与胃饥饿素应用于青光眼的治疗还需要进行广泛的探索性实验,如建立各类青光眼的细胞应激动物模型,在体外对培养的视网膜神经节细胞进行研究,以探讨这 2 种激素是否对细胞存活有利。同时还需要分析不同的细胞应激诱导方案,以研究二者在不同环境中对细胞存活的疗效差异。由于瘦素在大脑中源性合成,并且神经细胞可以耐受,因此推测眼球也可耐受。此外,瘦素和胃饥饿素可以通过多种途径输送到视网膜,包括简单的门诊手术,如玻璃体内或视网膜下注射,具有一定的可操作性^[13]。

此外,瘦素在促进青光眼视神经再生方面也具有一定的潜力。瘦素促进 γ -氨基丁酸神经递质信号突触发育,从而调节兴奋性突触形成,证明了瘦素潜在的促进神经再生作用^[71-72]。

综上,既往的研究表明瘦素与胃饥饿素均属于肥胖者体内产生波动的代谢性因素,通过与其受体结合而在部分眼科疾病中发挥着一定的作用。尽管目前二者在其他神经系统退行性疾病及其动物模型的研究中取得了较大的进展,但与青光眼的相关性研究仍处于起步阶段,对更多眼科疾病发病机制的作用还有待进一步发掘,基于瘦素和胃饥饿素研究进展的抗青光眼药物已显示出丰富的前景。随着对二者研究的不断深入与完善,在不久的将来,以代谢性因素为切入点的青光眼视神经病变治疗将进入一个新时代。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张秀兰. 青光眼研究的机遇与挑战[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(6): 401-404. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 06. 001.
- Zhang XL. Opportunities and challenges for glaucoma research[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(6): 401-404. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 06. 001.

- [2] Teberik K, Eski MT, Doğan S, et al. Ocular abnormalities in morbid obesity[J]. Arq Bras Oftalmol, 2019, 82(1): 6-11. DOI: 10. 5935/0004-2749. 20190007.
- [3] Dogan B, Kazim Erol M, Dogan U, et al. The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5): 886-891.
- [4] Agarwal A, Saini A, Mahajan S, et al. Effect of weight loss on the retinochoroidal structural alterations among patients with exogenous obesity[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(7): e0235926[2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32645116>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0235926.
- [5] Wang YX, Xu L, Zhang XH, et al. Five-year change in intraocular pressure associated with changes in arterial blood pressure and body mass index. The Beijing eye study[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(10): e77180[2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146967>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0077180.
- [6] Zhou Q, Liang YB, Wong TY, et al. Intraocular pressure and its relationship to ocular and systemic factors in a healthy Chinese rural population: the Handan Eye Study[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2012, 19(5): 278-284. DOI: 10. 3109/09286586. 2012. 708084.
- [7] Lee JY, Kim JM, Lee KY, et al. Relationships between obesity, nutrient supply and primary open angle glaucoma in Koreans[J/OL]. Nutrients, 2020, 12(3): 878[2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32214001>. DOI: 10. 3390/nu12030878.
- [8] Laiginhas R, Guimarães M, Cardoso P, et al. Retinal nerve fiber layer thickness decrease in obesity as a marker of neurodegeneration[J]. Obes Surg, 2019, 29(7): 2174-2179. DOI: 10. 1007/s11695-019-03806-7.
- [9] Chen WD, Lai LJ, Lee KL, et al. Is obesity a risk or protective factor for open-angle glaucoma in adults? A two-database, asian, matched-cohort study[J/OL]. J Clin Med, 2021, 10(17): 4021[2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34501469>. DOI: 10. 3390/jcm10174021.
- [10] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432. DOI: 10. 1038/372425a0.
- [11] 胡晓丹, 江晓丹, 吕会斌, 等. 瘦素及其与眼科疾病关系的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2016, 6(3): 130-135. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-2007. 2016. 03. 006.
- Hu XD, Jiang XD, Lyu HB, et al. Leptin and its role in eye diseases[J]. Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition), 2016, 6(3): 130-135. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-2007. 2016. 03. 006.
- [12] Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action[J]. Nat Med, 1995, 1(12): 1311-1314. DOI: 10. 1038/nm1295-1311.
- [13] Gupta A. Leptin as a neuroprotective agent in glaucoma[J]. Med Hypotheses, 2013, 81(5): 797-802. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2013. 08. 023.
- [14] Davis C, Mudd J, Hawkins M. Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders[J]. Neurobiol Dis, 2014, 72 Pt A: 61-71. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2014. 04. 012.
- [15] Bigalke B, Schreitmüller B, Sopova K, et al. Adipocytokines and CD34



- progenitor cells in Alzheimer's disease [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(5): e20286 [204-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633502>. DOI: 10.1371/journal.pone.0020286.
- [16] Wang J, Liao M, Tong Z, et al. Treadmill exercise modulates the leptin/LepR/GSK-3 β signalling pathway to improve leptin sensitivity and alleviate neuroinflammation in high-fat diet-fed APP/PS1 mice [J/OL]. Mol Neurobiol, 2025 (2025-03-25) [2025-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40131695>. DOI: 10.1007/s12035-025-04853-1. [Published online ahead of print].
 - [17] Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, et al. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 98-104. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.041.
 - [18] Nogueiras R, Tschöp MH, Zigman JM. Central nervous system regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1126: 14-19. DOI: 10.1196/annals.1433.054.
 - [19] Nishi Y, Yoh J, Hiejima H, et al. Structures and molecular forms of the ghrelin-family peptides [J]. Peptides, 2011, 32(11): 2175-2182. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.024.
 - [20] Yen JY, Lin HC, Lin PC, et al. Leptin and ghrelin concentrations and eating behaviors during the early and late luteal phase in women with premenstrual dysphoric disorder [J/OL]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 118: 104713 [204-08-16]. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104713.
 - [21] Aly GS, Hassan NE, Anwar GM, et al. Ghrelin, obestatin and the ghrelin/obestatin ratio as potential mediators for food intake among obese children: a case control study [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(2): 199-204. DOI: 10.1515/jpem-2019-0286.
 - [22] Luño I, Palacio J, García-Belenguer S, et al. Baseline and postprandial concentrations of cortisol and ghrelin in companion dogs with chronic stress-related behavioural problems: a preliminary study [J]. Appl Anim Behav Sci, 2019, 216: 45-51. DOI: 10.1016/j.applanim.2019.04.011.
 - [23] Liu Y, Xu XY, Shen Y, et al. Ghrelin protects against obesity-induced myocardial injury by regulating the lncRNA H19/miR-29a/IGF-1 signalling axis [J/OL]. Exp Mol Pathol, 2020, 114: 104405 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32084395>. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104405.
 - [24] 王睿琦, 白洁. Ghrelin 在眼部作用的研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(9): 113-116.
 - [25] Gomes S, Martins I, Fonseca AC, et al. Protective effect of leptin and ghrelin against toxicity induced by amyloid- β oligomers in a hypothalamic cell line [J]. J Neuroendocrinol, 2014, 26(3): 176-185. DOI: 10.1111/jne.12138.
 - [26] Fiszler U, Michałowska M, Baranowska B, et al. Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease [J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(4): 230-236. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01185.x.
 - [27] Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease [J]. Nature, 2005, 438(7070): 960-966. DOI: 10.1038/nature04482.
 - [28] Suganami E, Takagi H, Ohashi H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells [J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2443-2448. DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2443.
 - [29] Maberley D, Cui JZ, Matsubara JA. Vitreous leptin levels in retinal disease [J]. Eye (Lond), 2006, 20(7): 801-804. DOI: 10.1038/sj.eye.6702011.
 - [30] Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases *in vivo* and *in vitro* [J]. Exp Mol Med, 2001, 33(2): 95-102. DOI: 10.1038/emmm.2001.17.
 - [31] Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin [J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(8): 944-950. DOI: 10.1093/rheumatology/kel157.
 - [32] Signore AP, Zhang F, Weng Z, et al. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials [J]. J Neurochem, 2008, 106(5): 1977-1990. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05457.x.
 - [33] Kuehn MH, Fingert JH, Kwon YH. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies [J]. Ophthalmol Clin North Am, 2005, 18(3): 383-395, vi. DOI: 10.1016/j.ohc.2005.04.002.
 - [34] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516. DOI: 10.1080/01926230701320337.
 - [35] Ashkenazi A, Holland P, Eckhardt SG. Ligand-based targeting of apoptosis in cancer: the potential of recombinant human apoptosis ligand 2/Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (rhApo2L/TRAIL) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3621-3630. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.7198.
 - [36] Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade [J]. Cell, 1997, 91(4): 479-489. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80434-1.
 - [37] Weng Z, Signore AP, Gao Y, et al. Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitogen-activated protein kinase signaling [J/OL]. J Biol Chem, 2007, 282(47): 34479-34491 [2024-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895242>. DOI: 10.1074/jbc.M705426200.
 - [38] Klein R, Parada LF, Coulter F, et al. trkB, a novel tyrosine protein kinase receptor expressed during mouse neural development [J]. EMBO J, 1989, 8(12): 3701-3709. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08545.x.
 - [39] Chen H, Weber AJ. BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(5): 966-974.
 - [40] Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity [J]. Endocrinology, 2011, 152(7): 2634-2643. DOI: 10.1210/en.2011-0004.
 - [41] Zhang X, Cai Y, Chen M, et al. Danshen-Chuanxiong-Honghua ameliorates neurological function and inflammation in traumatic brain injury in rats via modulating Ghrelin/GHSR [J/OL]. J Ethnopharmacol, 2025, 345: 119625 (2025-03-10) [2025-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40074098>. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119625. [Published online ahead of print].
 - [42] Schlieve CR, Tam A, Nilsson BL, et al. Synthesis and characterization of a novel class of reducing agents that are highly neuroprotective for retinal ganglion cells [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(5): 1252-1259. DOI: 10.1016/j.exer.2006.07.002.
 - [43] Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma [J]. Mutat Res, 2006, 612(2): 105-114. DOI: 10.1016/j.mrrev.2005.11.001.
 - [44] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma [J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31(2): 152-181. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.002.
 - [45] Sohn J, Yoon YH. Iron-induced cytotoxicity in cultured rat retinal neurons [J]. Korean J Ophthalmol, 1998, 12(2): 77-84. DOI: 10.3341/kjo.1998.12.2.77.
 - [46] Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, et al. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(13): 6231-6235. DOI: 10.1073/pnas.93.13.6231.
 - [47] Peterson WM, Wang Q, Tzekova R, et al. Ciliary neurotrophic factor and stress stimuli activate the Jak-STAT pathway in retinal neurons and glia [J]. J Neurosci, 2000, 20(11): 4081-4090. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-11-04081.2000.
 - [48] Leibinger M, Müller A, Andreadaki A, et al. Neuroprotective and axon growth-promoting effects following inflammatory stimulation on mature retinal ganglion cells in mice depend on ciliary neurotrophic factor and



- leukemia inhibitory factor [J/OL]. J Neurosci, 2009, 29(45) : 14334-14341 [2024-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906980>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2770-09.2009.
- [49] Guo Z, Jiang H, Xu X, et al. Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK/STAT3 and mitochondrial stabilization [J]. J Biol Chem, 2008, 283(3) : 1754-1763. DOI: 10.1074/jbc.M703753200.
- [50] Nakazawa T, Tamai M, Mori N. Brain-derived neurotrophic factor prevents axotomized retinal ganglion cell death through MAPK and PI3K signaling pathways [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(10) : 3319-3326.
- [51] Kermer P, Klöcker N, Labes M, et al. Insulin-like growth factor-I protects axotomized rat retinal ganglion cells from secondary death via PI3K-dependent Akt phosphorylation and inhibition of caspase-3 *in vivo* [J]. J Neurosci, 2000, 20(2) : 2-8.
- [52] Niswender KD, Gallis B, Blevins JE, et al. Immunocytochemical detection of phosphatidylinositol 3-kinase activation by insulin and leptin [J]. J Histochem Cytochem, 2003, 51(3) : 275-283. DOI: 10.1177/002215540305100302.
- [53] Seki M, Lipton SA. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma [J]. Prog Brain Res, 2008, 173 : 495-510. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01134-5.
- [54] Manabe S, Lipton SA. Divergent NMDA signals leading to proapoptotic and antiapoptotic pathways in the rat retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(1) : 385-392. DOI: 10.1167/iov.02-0187.
- [55] Dicou E, Attoub S, Gressens P. Neuroprotective effects of leptin *in vivo* and *in vitro* [J]. Neuroreport, 2001, 12(18) : 3947-3951. DOI: 10.1097/00001756-200112210-00019.
- [56] Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(6) : 338-351. DOI: 10.1038/nrendo.2016.222.
- [57] 杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展 [J]. 生理科学进展, 2015, (5) : 327-333.
Yang XN, Zhang CY, Wang BW, et al. Leptin signalings and leptin resistance [J]. Prog Physiol Sci, 2015, (5) : 327-333.
- [58] Can N, Catak O, Turgut B, et al. Neuroprotective and antioxidant effects of ghrelin in an experimental glaucoma model [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9 : 2819-2829. DOI: 10.2147/DDDT.S83067.
- [59] Azevedo-Pinto S, Pereira-Silva P, Rocha-Sousa A. Ghrelin in ocular pathophysiology: from the anterior to the posterior segment [J]. Peptides, 2013, 47 : 12-19. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.06.011.
- [60] Huang J, Liu W, Doycheva DM, et al. Ghrelin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis via GHSR-1 α /AMPK/Sirt1/PGC-1 α /UCP2 pathway in a rat model of neonatal HIE [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 141 : 322-337. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.001.
- [61] Bai J, Yang F, Dong L, et al. Ghrelin protects human lens epithelial cells against oxidative stress-induced damage [J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017 : 1910450 [2024-08-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129986>. DOI: 10.1155/2017/1910450.
- [62] Özeç AV, Dursun A, Tokar MI, et al. Aqueous humour levels of ghrelin in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma patients [J]. Jpn J Ophthalmol, 2014, 58(4) : 348-352. DOI: 10.1007/s10384-014-0322-8.
- [63] Ghanem AA, Mady SE, Attia TN, et al. Ghrelin levels in patients with primary open-angle glaucoma [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2014, 3(2) : 126-129. DOI: 10.1097/APO.0000000000000048.
- [64] Zhu K, Zhang ML, Liu ST, et al. Ghrelin attenuates retinal neuronal autophagy and apoptosis in an experimental rat glaucoma model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(14) : 6113-6122. DOI: 10.1167/iov.17-22465.
- [65] Katsanos A, Dastiridou A, Georgoulas P, et al. Plasma and aqueous humour levels of ghrelin in open-angle glaucoma patients [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2011, 39(4) : 324-329. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02463.x.
- [66] Moreno MC, Campanelli J, Sande P, et al. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure [J]. Free Radic Biol Med, 2004, 37(6) : 803-812. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.001.
- [67] Newman E, Reichenbach A. The Müller cell: a functional element of the retina [J]. Trends Neurosci, 1996, 19(8) : 307-312. DOI: 10.1016/0166-2236(96)10040-0.
- [68] Hernandez M, Rodriguez FD, Sharma SC, et al. Immunohistochemical changes in rat retinas at various time periods of elevated intraocular pressure [J]. Mol Vis, 2009, 15 : 2696-2709.
- [69] Briggs DI, Lockie SH, Wu Q, et al. Calorie-restricted weight loss reverses high-fat diet-induced ghrelin resistance, which contributes to rebound weight gain in a ghrelin-dependent manner [J]. Endocrinology, 2013, 154(2) : 709-717. DOI: 10.1210/en.2012-1421.
- [70] Perello M, Scott MM, Sakata I, et al. Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain [J]. J Comp Neurol, 2012, 520(2) : 281-294. DOI: 10.1002/cne.22690.
- [71] Sahin GS, Luis Rodriguez-Llamas J, Dillon C, et al. Leptin increases GABAergic synaptogenesis through the Rho guanine exchange factor β -PIX in developing hippocampal neurons [J/OL]. Sci Signal, 2021, 14(683) : eabe4111 [2024-08-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34006608>. DOI: 10.1126/scisignal.abe4111.
- [72] Mancini M, Hikima T, Witkovsky P, et al. Leptin activates dopamine and GABA neurons in the substantia nigra via a local pars compacta-pars reticulata circuit [J/OL]. J Neurosci, 2025 : e1539242025 [2025-03-24]. [2025-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40127936>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1539-24.2025. [Published online ahead of print].

(收稿日期:2024-09-22 修回日期:2025-04-07)

(本文编辑:张宇 骆世平)

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。

