

- 9 Yang P, Seiler MJ, Aramant RB, et al. In vitro isolation and expansion of human retinal progenitor cells. *Exp Neurol*. 2002, 177:326-331.
- 10 Jensen AM, Raff MC. Continuous observation of multipotential retinal progenitor cells in clonal density culture. *Dev Biol*. 1997, 188:267-279.
- 11 Tadamichi A, Masatoshi H, Joe A, et al. Different characteristics of rat retinal progenitor cells from different culture periods. *Neuroscience Letters*. 2003, 341:213-216.
- 12 Ahmad I, Dooley CM, Thoreson WB, et al. In vitro analysis of a mammalian retinal progenitor that give rise to neurons and glia. *Brain Res*. 1999, 831:1-10.
- 13 Fischer AJ, Vincent T. Exogenous growth factors stimulate the regeneration of ganglion cells in the chicken retina. *Dev Biol*. 2002, 251:367-379.
- 14 Cepko CL. The roles of intrinsic and extrinsic cues and bHLH genes in the determination of retinal cell fates. *Curr Opin Neurobiol*. 1999, 9:37-46.
- 15 Bergstrom A, Ehinger B, Wilke K, et al. Transplantation of embryonic retina to the subretinal space in rabbits. *Exp Eye Res*. 1992, 55:29-37.
- 16 Rajesh KS, Berndt E. Cell proliferation in retinal transplants. *Cell Transplantation*. 1997, 6:141-148.
- 17 David MC, Ani VD, Xing Z, et al. Transplantation of ocular stem cells; the role of injury in incorporation and differentiation of grafted cells in the retina. *Vision Res*. 2003, 13:937-947.

(收稿日期:2004-06-11)

(本文编辑:韦纯义)

细胞外基质与脉络膜新生血管

朱洁 王雨生 惠延年

【摘要】 脉络膜新生血管(CNV)是引起视力障碍的重要原因之一。在 CNV 形成过程中,多种细胞外基质(ECM)分子通过与整合素(integrin)结合,调节细胞内信号通路,影响血管内皮细胞在 ECM 中移行和侵入。这一过程可被尿激酶样纤维蛋白水解酶激活物(uPA)和基质金属蛋白酶(MMPs)的蛋白水解作用加强,也受金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的调控。研究 CNV 发生过程中 ECM 的作用,将为预防 CNV 的生成提供新的思路。

【关键词】 脉络膜新生血管化; 细胞外基质; 整合素; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 基质金属蛋白酶; 综述文献

中图分类号:773.4

脉络膜新生血管(CNV)与许多眼底疾病有关,常累及黄斑区,引起反复出血、渗出和瘢痕形成,是引起视力障碍的重要原因之一。细胞外基质(ECM)在组织中占有相当比例,可以影响细胞的形态、分化、移行和增生,维持组织的生理结构和生物学功能,在新生血管形成过程中起着一定的作用。近来关于 CNV 的研究已成为热点,但其形成机制尚未阐明。目前已证实,损伤 Bruch 膜、扰乱视网膜色素上皮(RPE)细胞的 ECM、或扰乱内源性抑制剂,是 CNV 生成的条件^[1]。Bruch 膜及其周围基质的变化,以及基质金属蛋白酶(MMPs)的活化是 CNV 发生的前期重要步骤^[2],表明 ECM 在 CNV 形成过程中也有重要作用。

1 ECM 成分与 CNV

ECM 主要包括胶原蛋白(collagen)、纤连蛋白(FN)、层连蛋白(LN)、玻连蛋白(VN)、Ⅷ因子、凝血酶反应蛋白(TSP)、细胞粘素(TN)以及弹性蛋白(elastin)等多种成分,与血管生成因子和抗血管生成因子一样,可以通过不同通路对新生血管生长进行调控。研究发现,在老年性黄斑变性(AMD)患眼的 CNV 膜标本的 ECM 中广泛存在大量的细胞粘素-C(TN-C)^[3],并

且表达丰富的包含外部结构域 B 的纤连蛋白重组异构体^[4]。表明 ECM 成分在 CNV 生成过程中有一定的作用。

凝血酶反应蛋白-1(TSP-1)是一种由内皮细胞、平滑肌细胞、血小板和单核细胞等分泌的多功能蛋白,是新生血管的天然抑制剂,可以抑制由多种新生血管刺激剂诱导的血管生成和内皮细胞的增生和移行。体外培养的 RPE 细胞可产生并释放 TSP-1,在体外和体内都可以观察到 TSP-1 在 RPE 细胞胞浆内的聚集。RPE 细胞产生 TSP-1 受到细胞增生状态和(或)细胞密度的影响。TSP-1 由 RPE 细胞在其增生期产生,可以加强可溶性血浆糖蛋白、FN 和纤维蛋白原刺激 RPE 细胞释放血管内皮细胞生长因子(VEGF)的作用^[5]。

2 ECM 受体与 CNV

ECM 受体是细胞与 ECM 间相互作用的桥梁,介导细胞与基质间的相互作用。目前发现的 ECM 受体主要包括整合素(integrin)、选择素(selectin)和细胞间黏附分子(ICAM)等多个家族。其中整合素在 CNV 生成过程中起着主要作用。

在激光诱发的 CNV 模型中,激光光凝后 1 d 即可观察到损伤部位的 RPE 细胞、脉络膜血管内皮细胞和炎性细胞中 ICAM-1 和 E-选择素(E-selectin)被大量的诱导产生,表明在 CNV 产生之前即有与新生血管生成有关的 ICAM-1 和 E-selectin 的表达^[6]。在激光诱发的小鼠 CNV 模型中,ICAM-1 缺乏的小鼠病理性荧光素渗漏显著减少,CNV 的发生面积也

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371516);教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(2004);第四军医大学科技创新工程项目(CX02A021);第四军医大学西京医院科技创新基金资助项目(XJCX04M003)
作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院眼科,全军眼科研究所
通讯作者:王雨生, E-mail: wangys@fmmu.edu.cn

较野生型小鼠有所减小^[7]。

整合素是将细胞附着于 ECM 主要的细胞表面受体。作为一族跨膜的蛋白质,整合素包含 α 和 β 两个亚单位,现已知有 18 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位,构成了超过 20 种整合素。在血管生成过程中,内皮细胞在 ECM 中的移行和侵入主要受整合素调控。内皮细胞的增生以一种整合素家族的黏附受体介导的贴附依赖性方式进行。ECM 的重塑可以改变某些内皮细胞的整合素信号通路,促进新生血管的生成。

成熟的眼部血管不表达整合素^[8]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 在增生的内皮细胞中选择性表达。免疫组织化学研究发现,AMD 或眼组织胞浆菌病的 CNV 膜中存在 $\alpha v\beta 3$,而在有视网膜新生血管的糖尿病视网膜病变患者的视网膜前膜中存在 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ ^[9]。因此,视网膜和脉络膜的新生血管形成是不同的病理过程。抗整合素 $\alpha v\beta 3$ 的单克隆抗体与丝裂霉素 C-右旋糖苷形成的复合物可以显著抑制激光诱发的大鼠 CNV 的形成^[10]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 的拮抗剂 RGD(Arg-Gly-Asp) 缩氨酸循环可以显著抑制激光诱发的大鼠 CNV 的发展^[11]。拮抗 $\alpha v\beta 3$ 的作用可能成为 CNV 治疗的有效手段之一。

扰乱 RPE 细胞与 ECM 之间的相互作用在 AMD 发展过程中扮演了重要的角色。抗体阻断试验证实 RPE 细胞通过 $\alpha v\beta 5$ 与 VN 结合,通过 $\alpha v\beta 1$ 与 FN 结合,通过 $\alpha v\beta 1$ 和 $\alpha v\beta 5$ 与 TSP-1 结合。TSP-1 与整合素 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 1$ 结合可以刺激 RPE 细胞分泌 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。同时,bFGF 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可以刺激 $\alpha v\beta 3$ 的表达,VEGF 和 TGF- α 可刺激 $\alpha v\beta 5$ 的表达^[12]。由 TSP-1 诱导的生长因子分泌增加可部分的被抗- $\alpha v\beta 1$ 、抗- $\alpha v\beta 3$ 和抗- $\alpha v\beta 5$ 抗体所抑制,表明 ECM 与这些整合素的结合可以引起血管生成因子分泌增加,改变 RPE 细胞的 ECM,导致 CNV 的发展^[3]。

3 CME 代谢酶类及其抑制剂与 CNV

血管生成的一个重要步骤是活化的微血管内皮细胞在毛细血管基底膜和 ECM 中的入侵和移行。这一过程与特异性细胞外蛋白酶的生成及其活性密切相关。在血管生成过程中,基质的分解存在两个蛋白水解系统,即尿激酶样纤维蛋白水解酶激活物(uPA)系统和基质金属蛋白激酶(MMPs)系统^[8]。

3.1 uPA

细胞侵入 ECM 以及在其中移行的能力依赖于细胞表面存在的 uPA 的蛋白水解活性。uPA 的主要功能是将血浆纤维蛋白溶酶原转化为能够降解各种 ECM 的血浆纤维蛋白溶酶酶。结合在细胞表面的 uPA 可以通过有限的水解细胞基底层附着位点的基质促进细胞移行,并通过大范围的蛋白质水解作用,改变 ECM 的调节信号(如诱导、移行或黏附)。uPA 系统在 MMPs 的活化和生长因子的释放过程中也有重要作用。

在 AMD 患者和实验性 CNV 动物的 CNV 膜中有 uPA、uPA 受体(uPA-R) mRNA 和组织型纤维蛋白水解酶激活物(tPA)存在。CNV 对于血浆纤维蛋白溶酶原与血浆纤维蛋白溶酶原激活物(Plg/PA)系统的活性变化极为敏感。通过研究单基因敲除的小鼠发现,uPA、tPA 或者血浆纤维蛋白溶酶原的

缺乏显著减少了激光诱发的 CNV 的发展,这与它们调节 MMPs 的活性、造成激光损伤部位纤维蛋白原-纤维蛋白的堆积有关^[13]。uPA 和 uPA-R 间的相互作用在血管生成中有重要作用。培养的人 RPE 细胞可以产生具有活性的 uPA-R,便于其水解周围基质和在基质中移行^[11]。缺氧作为血管生成的促进因素,可以增加 uPA-R 的表达。

3.2 纤维蛋白水解酶激活物抑制剂

纤维蛋白水解酶激活物抑制剂 1 和 2(PAI-1、PAI-2)能够抑制 uPA 的酶活性。RPE 细胞可以产生 PAI-1,在视网膜下腔参与调控与 CNV 形成有关的蛋白水解过程^[15]。研究与 VN 结合的突变缺陷的 PAI-1 发现,PAI-1 通过其抗蛋白水解的作用促进病理性 CNV 的生成。PAI-1 缺乏的小鼠可以抵抗激光诱发的 CNV 的发展,而这一结果可以通过静脉注射一种表达人体 PAI-1 cDNA 的腺病毒载体来转变^[16]。在人 CNV 和实验性视网膜下新生血管中有 PAI-1 的表达,研究 PAI-1(-/-)的动物和每日注射重组 PAI-1 蛋白的动物表明,PAI-1 具有促血管生成和抗血管生成的双重作用,取决于其剂量^[17]。PAI-1 的双重作用很可能是因为过多的血浆纤维蛋白水解酶水解蛋白质阻止了血管的生成,从而削弱了其蛋白质水解活性^[18]。

3.3 MMPs

MMPs 是一个在血管新生过程中与 ECM 重塑有关的酶家族,至少发现了 21 种不同的分型,按结构分为分泌型 MMPs 和膜型 MMPs(MT-MMPs)。分泌型 MMPs 包括间质胶原酶(interstitial collagenases)MMP-1、MMP-8 和 MMP-13、明胶酶(gelatinases)MMP-2 和 MMP-9、基质溶解酶(stromelysin)MMP-3、MMP-10 和 MMP-11 以及其它种类的 MMPs,如基质降解素(matrilysin)MMP-7、金属弹性蛋白酶(metalloelastase)MMP-12 等。MT-MMPs 包括 MMP-14、-15、-16、-17 和 -21。MT-MMPs 对于细胞移行有两个重要作用,即降解细胞表面的基质和活化 MMP-2^[19]。

在 AMD 患者的 CNV 膜中存在 MMPs 表达。研究 AMD 眼黄斑中心凹下纤维血管膜发现,MMP-2 主要在血管内皮细胞中表达,分布于新生血管生成部位。MMP-9 主要由膜边缘的细胞表达,并主要位于 RPE 细胞下增厚的 Bruch 膜样基质膜中^[20]。MMP-7 主要表达于增厚的 Bruch 膜层^[21]和 RPE 细胞周围的无定形基质中^[22]。培养的 RPE 细胞表达 MMP-2、MMP-7 和 MMP-9。MMP-7 可以降解 ECM 的主要成分,促使 RPE 细胞与基底膜分离、增生和移行。

在大鼠实验性 CNV 中,脉络膜中的细胞内 MMP-2 mRNA 在激光光凝前仅有很弱的表达。激光光凝后,在侵入脉络膜、视网膜下腔和视网膜中的巨噬样和 RPE 样细胞中 MMP-2 mRNA 表达显著增加。激光处理后 3 d,在 CNV 处发现 MMP-2 mRNA 的表达,在 5 d 时达到高峰,之后缓慢下降。MMP-2 免疫染色结果证实了 CNV 损害处 MMP-2 蛋白的存在。缺乏 MMP-2 的小鼠表现出较低的激光诱导 CNV 发生率,CNV 损害的厚度亦减少^[23]。MMP-9 mRNA 在激光光凝前的大鼠眼中呈低表达,激光光凝后表达也不升高^[24]。研究激光诱发的 CNV 超微结构发现,MMP-9 表达的上调与炎性细胞的出

现有关^[25]。MMP-9 缺乏的小鼠表现出较低的激光诱导 CNV 发生率,且 CNV 的程度较轻。MMP-2 和 MMP-9 缺乏的小鼠与 MMP-2 缺乏、MMP-9 缺乏以及相应的野生型对照相比,CNV 的发生率明显减少、严重程度减轻,新生血管的减少伴随纤维蛋白原与纤维蛋白的聚积。表明 CNV 的生成依赖于 MMP-2 和 MMP-9 的协同作用^[26]。

3.4 MMPs 组织抑制剂

蛋白酶和抑制剂的平衡对于内皮细胞形态和管腔的形成具有关键的作用。胶原和其它 ECM 成分的堆积可以刺激 MMPs 的合成,然而 TIMPs 浓度的增加或者 Bruch 膜通透性的降低可以预防 MMPs 的活化并限制其扩散。TIMPs 可以通过与 MMPs 结合来调节其活性。已经发现了 TIMP-1、-2、-3 和-4 等 4 种 TIMPs。TIMP-1 主要抑制 MMP-1、-3、-9 的活性,而 TIMP-2 主要抑制 MMP-2 的活性。TIMP-1 和 TIMP-2 主要在成纤维样细胞中表达,TIMP-3 在 RPE 细胞层和 ECM 中有强表达^[30]。TIMP-3 特异性的定位于 ECM,具有阻止基质水解、释放储存在 ECM 中的生长因子的作用。

在野生型小鼠,腺病毒转染过表达的 MMPs 内源性抑制剂 TIMP-1 或 TIMP-2,或者每日注射人工合成的选择性明胶酶抑制剂(Ro 26-2853)可以显著抑制激光诱发的 CNV 的发展^[26]。在体外,病毒转染过表达 TIMP-2 的脉络膜内皮细胞移行和管腔形成减少。在实验性猴 CNV 模型,视网膜下腔局部注射表达 TIMP-2 的载体,可以显著减少 CNV 的荧光素渗漏^[27]。

蛋白酶抑制剂 TIMP-3 存在于正常人眼的 Bruch 膜中,同时 TIMP-3 mRNA 定位于小鼠及人类 RPE 细胞中。由 RPE 细胞产生的 TIMP-3 是 Bruch 膜的 ECM 成份之一。随着年龄的增长,TIMP-3 的含量在黄斑区的 Bruch 膜中有显著的增高。与年龄相同的对照者相比,AMD 患者 Bruch 膜中 TIMP-3 基因及蛋白的表达均增高^[28]。TIMP-3 含量的增高可能与 AMD 患者中 Bruch 膜的变薄相关^[29]。

TIMP-3 可以抑制由 VEGF 和 bFGF 引起的血管内皮细胞的趋化作用,在体外可以抑制胶原蛋白形成胶原和毛细血管结构的生成,在体内可以抑制 bFGF 诱导的胚鸡尿囊膜新生血管的生成。在大鼠,病毒转染过表达的 TIMP-3 基因至 RPE 细胞中可以抑制激光诱发的 CNV 的发展。转染 TIMP-3 基因的眼与对照眼相比,CNV 的发生率显著减少^[29]。最新研究发现,TIMP-3 可以抑制 VEGF 与其受体 VEGFR-2 结合,从而阻断了其下游的信号以及新生血管的生成,TIMP-3 的这一功能是独立于其 MMPs 抑制活性的^[30]。

TIMP-3 的功能紊乱可以导致新生血管生长到 Bruch 膜中。培养的 RPE 细胞表达少量的内源性 TIMP-3,TIMP-3 的过表达可导致与其含量相关的 RPE 细胞的凋亡。TIMP-3 导致的 RPE 细胞凋亡是 AMD 和 Sorsby 黄斑营养不良(Sorsby's fundus dystrophy, SFD)早期的特征性改变^[31]。SFD 是一个常染色体显性的遗传性黄斑病变,CNV 是本病的特点,其早期症状类似于 AMD 的 CNV 生成。SFD 患者存在 TIMP-3 基因的突变^[32],突变异常的 TIMP-3 将导致特征性的 Bruch 膜沉积,即玻璃膜疣,增加由突变 TIMP-3 介导的 ECM 重塑所导致

的 Bruch 膜发生年龄相关性变性的可能,导致新生血管生长到 Bruch 膜中和 CNV 的生成。

总之,ECM 的种类繁多,结构复杂,具有重要的生物学功能。它在包括 CNV 在内的新生血管生成过程中的重要作用日益受到人们的关注。然而,ECM 中一些分子的结构及功能还不明了,在 CNV 发生过程中的表达规律及其作用尚不清楚。广泛深入地研究 CNV 发生过程中 ECM 的作用,将为预防 CNV 的生成和防止 CNV 复发提供新的思路。

4 参考文献

- 1 Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, et al. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 1999;5:31-38.
- 2 Hartnett ME, Lappas A, Darland D, et al. Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp Eye Res*, 2003, 77:593-599.
- 3 Nicolo M, Piccolino FC, Zardi L, et al. Detection of tenascin-C in surgically excised choroidal neovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000, 238:107-111.
- 4 Nicolo M, Biro A, Cardillo-Piccolino F, et al. Expression of extradomain-B-containing fibronectin in subretinal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135:7-13.
- 5 Mousa SA, Lorelli W, Campochiaro PA. Role of hypoxia and extracellular matrix-integrin binding in the modulation of angiogenic growth factors secretion by retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Biochem*, 1999, 74:135-143.
- 6 Shen WY, Yu MJ, Barry CJ, et al. Expression of cell adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularisation in the rat. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82:1063-1071.
- 7 Sakurai E, Taguchi H, Anand A, et al. Targeted disruption of the CD18 or ICAM-1 gene inhibits choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:2713-2749.
- 8 Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22:721-748.
- 9 Friedlander M, Theesfeld CL, Sugita M, et al. Involvement of integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 in ocular neovascular diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:9761-9769.
- 10 Kamizuru H, Kimura H, Yasukawa T, et al. Monoclonal antibody-mediated drug targeting to choroidal neovascularization in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42:2664-2672.
- 11 Yasukawa T, Hoffmann S, Eichler W, et al. Inhibition of experimental choroidal neovascularization in rats by an alpha(v)-integrin antagonist. *Curr Eye Res*, 2004;28:359-366.
- 12 Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48:257-293.
- 13 Rakic JM, Lambert V, Munaut C, et al. Mice without uPA, tPA, or plasminogen genes are resistant to experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:1732-1739.
- 14 Elnor SG. Human retinal pigment epithelial lysis of extracellular matrix: functional urokinase plasminogen activator receptor, collagenase, and elastase. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2002, 100:273-299.
- 15 Hackett SF, Campochiaro PA. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 and urokinase in retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34:2055-2061.
- 16 Lambert V, Munaut C, Noel A, et al. Influence of plasminogen activator inhibitor type 1 on choroidal neovascularization. *FASEB J*, 2001, 15:1021-1027.
- 17 Lambert V, Munaut C, Carmeliet P, et al. Dose-dependent modulation of choroidal neovascularization by plasminogen activator inhibitor type 1: implications for clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:2791-2797.
- 18 Bajou K, Masson V, Gerard RD, et al. The plasminogen activator inhibitor PAI-1 controls in vivo tumor vascularization by interaction with proteases, not vitronectin. Implications for

- antiangiogenic strategies. *J Cell Biol*, 2001, 152:777-784.
- 19 Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21:1104-1117.
 - 20 Steen B, Sejersen S, Berglin L, et al. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39:2194-2200.
 - 21 Kadosono K, Yazama F, Itoh N, et al. Expression of matrix metalloproteinase-7 in choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1999, 128:382-384.
 - 22 Yazama F, Kadosono K, Itoh N, et al. Role of matrix metalloproteinase-7 in angiogenesis associated with age-related macular degeneration. *J Electron Microsc (Tokyo)*, 2002, 51:127-131.
 - 23 Berglin L, Sarman S, van der Ploeg I, et al. Reduced choroidal neovascular membrane formation in matrix metalloproteinase-2-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:403-408.
 - 24 Kvanta A, Shen WY, Sarman S, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) expression in experimental choroidal neovascularization. *Curr Eye Res*, 2000, 21:684-690.
 - 25 Lambert V, Munaut C, Jost M, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to choroidal neovascularization. *Am J Pathol*, 2002, 161:1247-1253.
 - 26 Lambert V, Wielockx B, Munaut C, et al. MMP-2 and MMP-9 synergize in promoting choroidal neovascularization. *FASEB J*, 2003, 17:2290-2292.
 - 27 Murata T, Cui J, Taba KE, et al. The possibility of gene therapy for the treatment of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2000, 107:1364-1373.
 - 28 Kamei M, Hollyfield JG. TIMP-3 in Bruch's membrane; changes during aging and in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40:2367-2375.
 - 29 Takahashi T, Nakamura T, Hayashi A, et al. Inhibition of experimental choroidal neovascularization by overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in retinal pigment epithelium cells. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130:774-781.
 - 30 Qi JH, Ebrahem Q, Moore N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med*, 2003, 9:407-415.
 - 31 Majid MA, Smith VA, Easty DL, et al. Adenovirus mediated gene delivery of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 induces death in retinal pigment epithelial cells. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86:97-101.
 - 32 Qi JH, Ebrahem Q, Yeow K, et al. Expression of Sorsby's fundus dystrophy mutations in human retinal pigment epithelial cells reduces matrix metalloproteinase inhibition and may promote angiogenesis. *J Biol Chem*, 2002, 277:13394-13400.

(收稿日期:2004-03-26)

(本文编辑:唐健)

· 消息 ·

第八届全国眼科激光学术会议征文

为进一步交流激光医学在眼科基础和临床应用方面的新进展,推动我国眼科激光医学的发展,经中华医学会激光医学分会批准,全国眼科激光学组拟于 2005 年 9 月中旬在沈阳召开第八届全国眼科激光学术会议。届时大会将组织专题讲座和讨论,内容丰富,会议将给予继续教育学分。

会议征文要求:(1)未在正式刊物上发表的有关激光在眼科基础研究、临床研究和临床经验总结等内容的文章,均可参加本次会议交流;(2)要求论文摘要及全文各一份(格式为目的、方法、结果和结论四部分),写明文章题目、作者姓名、单位、详细地址、邮编及联系电话,A4 纸打印,并按 Word 格式输入软盘,将软盘及打印稿一并寄来。欢迎以电子邮件方式投稿。请在信封及稿件上注明“会议征文”。征文截稿日期为 2005 年 5 月 31 日。

投稿地址:辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号 中国医科大学附属第一医院眼科,陈蕾收,邮编 110001,E-mail:leichen51@hotmail.com,联系电话/传真:024-23252375。

大会将组织医疗产品展览会,欢迎各厂商参加。

欢迎订购《英语科技论文撰写与投稿》

本书是英语科技论文写作与投稿的指南读物,可作为理工科研究生的教学用书或自学教材,也可供科研人员和科技编辑的案头查阅和浏览。书中全方位地分析和展示了科技写作的技巧与诀窍,介绍了当前国际主流科技期刊对稿件的基本要求。从论文选题、投稿期刊的选择及作者署名与分工等方面阐述了科技论文写作前的准备工作,通过大量实例分析介绍了英文题名和摘要撰写中应遵循的基本原则——准确(Accuracy)、简洁(Brevity)和清楚(Clarity),分别从写作技巧、时态和语态的使用等方面介绍了科技论文正文各部分(引言、材料与方法、研究结果、讨论、结论)的撰写,举例说明了致谢的写作要点及图表制作的注意事项,总结了各主要参考文献体例的特点、格式及相关著录规范。本书还较为全面地介绍了国际单位制(SI)及其使用中应注意的问题,结合实例举证,从选词、重要语法和文体等方面系统阐述了科技英语写作的文法与表达,较为详尽地总结了英文标点符号的使用,从稿件录排、投稿信写作、校样改正等方面阐述了如何投稿及与编辑联系,综述了作者、编辑和审稿人在同行评议过程中的交流与互动。本书论述缜密、案例丰富。为方便读者进一步追溯和研读相关资料,书中按章节形式标引了参考文献约 220 篇(次)。

编著:任胜利(理学博士),《自然科学进展》责任编辑,1998 年以来先后在 Science, Nature, Scientometrics, Learned Publishing, 《科学通报》、《编辑学报》、《中国科技期刊研究》等期刊上发表文献计量学、科技编辑与写作方面的论文 30 余篇。

出版:科学出版社。定价:28 元+2 元(邮费)。邮购地址:国家自然科学基金委员会科学基金杂志社办公室,北京市海淀区双清路 83 号(邮编:100085)。联系人:刘俐、程宇,联系电话:010-62327204,传真:010-62326921。开户银行:中国工商银行北京北太平庄支行,开户名:国家自然科学基金委员会科学基金杂志社,帐号:0200010009200062483。

国家自然科学基金委员会科学基金杂志社