

引文格式:李静,谢安明,张坚,王建萍,薛雨顺. Bevacizumab 对人 Tenon 囊成纤维细胞转分化的抑制作用[J]. 眼科新进展,2015,35(7):615-618. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2015. 0167

【实验研究】

Bevacizumab 对人 Tenon 囊成纤维细胞转分化的抑制作用[△]

李静 谢安明 张坚 王建萍 薛雨顺

作者简介:李静,女,1981年8月出生,陕西安康人。硕士,主治医师,陕西省医学会眼科分会青年委员。主要研究方向为青光眼及眼底病。联系电话:13720513218;E-mail:lix-www@163.com

About LI Jing: Female, born in August, 1981. Master degree. Tel: 13720513218;E-mail:lix-www@163.com

收稿日期:2014-12-20
修回日期:2015-02-09
本文编辑:盛丽娜

[△]基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目资助(编号:2014JM2-8190)

作者单位:710068 陕西省西安市,陕西省人民医院眼科(李静,张坚,王建萍,薛雨顺);710061 陕西省西安市,西安交通大学医学院第一附属医院眼科(谢安明)

Received date:Dec 20,2014
Accepted date:Feb 9,2015

Foundation item: Natural Science Foundation Research of Shaanxi Province(No:2014JM28190)
From the Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital (LI Jing, ZHANG Jian, WANG Jian-Ping, XUE Yu-Shun), Xi'an 710068, Shaanxi Province, China; Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (XIE An-Ming), Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Inhibitive effects of Bevacizumab on transdifferentiation of human Tenon capsule fibroblasts

LI Jing, XIE An-Ming, ZHANG Jian, WANG Jian-Ping, XUE Yu-Shun

[Key words] human Tenon's capsule fibroblasts; Bevacizumab; transdifferentiation; transforming growth factor; glaucoma

[Abstract] Objective To investigate the inhibitive effects of Bevacizumab on transdifferentiation of human Tenon's capsule fibroblasts induced by transforming growth factor- β_2 (TGF- β_2) *in vitro*, and explore the mechanism of anti-angiogenesis drugs inhibiting bleb scar after glaucoma filtering surgery. **Methods** Human Tenon's capsule fibroblasts cell line were cultured and passaged in DMEM/High glucose medium with 10% fetal bovine serum. The cells were divided into blank control group, TGF- β_2 group and TGF- β_2 + Bevacizumab group. Medium containing a final concentration of 10 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ TGF- β_2 was added into TGF- β_2 group and medium containing a final concentration of 10 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ TGF- β_2 plus 1.0 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ Bevacizumab was added into TGF- β_2 + Bevacizumab group which were used into the 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% carbon dioxide cultured 48 hours. Immunofluorescence staining and Western Blot were used to measure the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) protein after culture for 48 hours with Bevacizumab. **Results** The expression of α -SMA protein mainly located in human Tenon fibroblast cytoplasm. Immunofluorescence staining showed that TGF- β_2 up-regulated the expression of α -SMA protein, while Bevacizumab significantly inhibited the expression of α -SMA protein. Western Blot results showed that the relative α -SMA protein expression of blank control group, TGF- β_2 treatment group and TGF- β_2 + Bevacizumab treatment group were 0.630 ± 0.038 , 1.130 ± 0.071 and 0.340 ± 0.033 , TGF- β_2 + Bevacizumab treatment group was lower than blank control group and TGF- β_2 treatment group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab can obviously inhibit the expression of α -SMA protein of human Tenon capsule fibroblasts, and inhibit fibroblast phenotype transformation.

[关键词] 人 Tenon 囊成纤维细胞;Bevacizumab;转分化;转化生长因子;青光眼

[摘要] 目的 观察 Bevacizumab(贝伐单抗)对转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β_2 诱导下的人 Tenon 囊成纤维细胞转分化的抑制作用,探讨抗新生血管药物抑制青光眼术后滤过泡瘢痕化的机制。**方法** 用含体积分数 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖型培养基对人 Tenon 囊成纤维细胞株进行体外常规培养和传代。实验分为空白对照组、TGF- β_2 处理组(加入终浓度为 10 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TGF- β_2 DMEM 完全培养基)及 Bevacizumab 干预组(加入 10 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TGF- β_2 和 1.0 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Bevacizumab DMEM 完全培养基),置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数 5% 二氧化碳培养箱中培养 48 h,并分别应用细胞免疫荧光染色技术和 Western Blot 实验检测 Bevacizumab 对 TGF- β_2 刺激下人 Tenon 囊成纤维细胞 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达的影响。**结果** α -

8 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6):1615-1625.

9 Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature*, 2008, 454(7203):455-462.

10 Lee JW, Kim WH, Yeo J, Jung MH. ER stress is implicated in mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of pancreatic beta cells[J]. *Mol Cells*, 2010, 30(6):545-549.

11 Omura T, Kaneko M, Okuma Y, Matsubara K, Nomura Y. Endoplasmic reticulum stress and Parkinson's disease: the role of HRD1 in averting apoptosis in neurodegenerative disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013:239854.

12 Omura T, Asari M, Yamamoto J, Kamiyama N, Oka K, Hoshina C, et al. HRD1 levels increased by zonisamide prevented cell death and caspase-3 activation caused by endoplasmic reticulum stress in SH-SY5Y cells[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 46(3):527-535.

13 Li B, Zhang HQ, Shi Y, Min YB, Lin SF, Wu KL, et al. Overexpression of nuclear transport factor 2 may protect against diabetic retinopathy[J]. *Mol Vis*, 2009, 15:861-869.

14 Bin Li, Hong Sheng Wang, Gui Gang Li, Min Jian Zhao, Min Hong Zhao. The role of endoplasmic reticulum stress in the early stage of diabetic retinopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(1):103-111.

15 Bernasconi R, Galli C, Calanca V, Nakajima T, Molinari M. Stringent requirement for HRD1, SEL1L, and OS-9/XTP3-B for disposal of ERAD-LS substrates[J]. *J Cell Biol*, 2010, 188(2):223-235.

SMA 蛋白主要表达在细胞质中,免疫荧光染色结果显示 TGF- β_2 处理组可以见到 α -SMA 的荧光表达,而 Bevacizumab 干预组 α -SMA 蛋白表达受到抑制。Western Blot 结果显示空白对照组、TGF- β_2 处理组及 Bevacizumab 干预组 α -SMA 蛋白相对表达量分别为 0.630 ± 0.038 、 1.130 ± 0.071 和 0.340 ± 0.033 ,Bevacizumab 干预组 α -SMA 蛋白相对表达量低于空白对照组和 TGF- β_2 处理组(均为 $P < 0.05$)。结论 Bevacizumab 可明显抑制 TGF- β_2 诱导下人 Tenon 囊成纤维细胞 α -SMA 蛋白的表达,抑制成纤维细胞表型转化。

青光眼滤过术仍是我国临床治疗青光眼的主要手术方式,其机理是通过建立房水外引流通道来降低眼压,从而达到保护视功能的目的^[1]。手术失败的主要原因是术后术区滤过通道的瘢痕形成,其主要由术后成纤维细胞的异常增殖、肌成纤维细胞的收缩以及细胞外基质的合成增多等引起^[2]。 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)是成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化的特异性标志物,转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 是滤过泡纤维瘢痕化发生的关键因子,已证实可以诱导并上调 α -SMA 的表达^[3,4]。目前临床发现滤过泡下注射 Bevacizumab(贝伐单抗)等抗新生血管药物能有效抑制青光眼术后滤过泡瘢痕化的发生,较好地维持滤过泡的功能^[5-6],但具体作用机制尚不明确,本实验通过观察 Bevacizumab 对 TGF- β_2 诱导的人 Tenon 囊成纤维细胞 α -SMA 蛋白表达的影响,为进一步进行抗青光眼滤过术后瘢痕化的研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 细胞来源 人 Tenon 囊成纤维细胞株来源于陕西省人民医院分子中心细胞库。

1.2 主要试剂与仪器 细胞培养采用美国 Hyclone 公司的 DMEM 培养基(高糖型);体积分数 10% 胎牛血清(fetal calf serum, FBS; 杭州四季青公司);二甲基亚砜(分析纯,美国 Sigma 公司);倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司);TGF- β_2 (美国 Peprotech 公司);Bevacizumab(瑞士罗氏公司);抗 α -SMA 抗体、羊抗兔 IgG(H + L)、Cy3(英国 Abcam 公司)。

1.3 方法

1.3.1 人 Tenon 囊成纤维细胞的培养 人 Tenon 囊成纤维细胞株复苏后,用含体积分数 10% FBS 的 DMEM 培养基(高糖型)于二氧化碳恒温培养箱中培养。当细胞生长至培养瓶底的 80% 时即可进行传代。取 3 ~ 6 代细胞用于实验。

1.3.2 细胞免疫荧光染色检测 收集经 $2.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 胰蛋白酶消化生长良好的细胞制成细胞悬液,调整细胞密度为 $5 \times 10^3 \text{ L}^{-1}$ 接种于 96 孔板中,待细胞充分贴壁,根据实验目的随机分为空白对照组、TGF- β_2 处理组及 Bevacizumab 干预组。空白对照组加入 DMEM 完全培养液;TGF- β_2 处理组加入含 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ TGF- β_2 的 DMEM 完全培养基;Bevacizumab 干预组加入含 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ TGF- β_2 和 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Bevacizumab 的 DMEM 完全培养基。置于 37°C 、体积分数

5% 二氧化碳培养箱中培养 48 h;弃去培养基, PBS 缓冲液冲洗细胞 3 次,向每个细胞孔中加入预冷的 $100 \mu\text{L}$ 甲醇,将 96 孔细胞培养板置于 -20°C 冰箱中固定 30 min;每孔加入 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Triton X-100 溶液 30 min;1 : 100 兔抗人 α -SMA 单克隆抗体 4°C 冰箱孵育过夜,二抗 Cy3 $100 \mu\text{L}$ (1 : 200) 羊抗兔 IgG 室温下避光孵育 40 min;每孔加入 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 DAPI 溶液 $100 \mu\text{L}$,室温下避光孵育 5 min,对细胞核进行染色。置于倒置荧光显微镜下以合适波长进行观察,利用 NIS-Elements D 3.2 显微照相系统进行拍照。相同实验重复 2 次。

1.3.3 Western Blot 检测 分组同免疫荧光染色检测,培养 48 h 后取出细胞, RIPA 裂解液法常规提取细胞总蛋白,行细胞总蛋白的测定,绘制标准品曲线,根据得出的公式计算样本浓度后行蛋白样品的变性, SDS-PAGE 电泳后,转膜,封闭,一抗孵育加入稀释好的抗 α -SMA 抗体(1 : 100)、anti-Beta Tubulin (1 : 100) 4°C 孵育过夜;弃一抗孵育液,用 TBST 溶液洗膜 5 次,每次 8 min,加入已经稀释好的含辣根过氧化物酶标记的羊抗兔抗体(1 : 12 000)二抗孵育 1 h 显色;利用凝胶图像分析软件 Quantity One 分析特异条带的灰度值。以 β -Tubulin 作为内参,蛋白表达强度以各组条带灰度值与 β -Tubulin 灰度值的比值表示。相同实验重复 3 次。

1.3.4 统计学处理 用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,实验所得的计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。统计方法为单因素方差分析,多个样本两两比较用 Dunnett- t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞免疫荧光染色检测结果 细胞免疫荧光染色结果显示,空白对照组只可见到被 DAPI 染为蓝色的细胞核结构(图 1A);TGF- β_2 处理组可以见到 α -SMA 有荧光表达,且 α -SMA 表达在细胞质中(图 1B);Bevacizumab 干预组可见 α -SMA 荧光表达受到抑制(图 1C)。

2.2 Western Blot 检测结果 Western Blot 检测结果显示, α -SMA 在空白对照组(0.630 ± 0.038)和 TGF- β_2 处理组(1.130 ± 0.071)均有表达,且 TGF- β_2 能够上调 α -SMA 的表达;Bevacizumab 干预组 α -SMA 蛋白表达明显受到抑制(0.340 ± 0.033), α -SMA 在 3 组间的表达存在差异($F = 374.262$, $P = 0.000$)。Dunnett- t 检验显示 3 组间两两比较差异均具有统计学意义(均为 $P < 0.05$, 图 2)。

Figure 1 Results of immunofluorescence staining in each group ($\times 200$). A: Blank control group, nuclear staining under blue light, no cytoplasm fluorescent under red light; B: TGF- β_2 treatment group, the red fluorescent of α -SMA protein expression in the cytoplasm; C: Bevacizumab intervention group, the α -SMA protein expression in the cytoplasm was suppressed 各组免疫荧光染色结果($\times 200$)。A:空白对照组,可见蓝色光下细胞核染色,红光下细胞质未见荧光;B:TGF- β_2 处理组,可见细胞质中的 α -SMA蛋白的红色荧光表达;C:Bevacizumab干预组,可见细胞质中的 α -SMA蛋白表达受到抑制

Figure 2 Western Blot showed that Bevacizumab treatment group could significantly inhibit the α -SMA protein expression of human Tenon's capsule fibroblasts Western Blot 检测结果示 Bevacizumab 干预组可明显抑制人 Tenon 囊成纤维细胞上 α -SMA 蛋白的表达

3 讨论

青光眼滤过术后滤过通道的瘢痕化,其实质是机体对于创伤的一种修复应答,过程涉及细胞因子的合成和释放,成纤维细胞和炎症反应细胞的活化、增殖、迁移和细胞表型的转化以及细胞外基质的合成和降解等^[7]。已有研究表明,整个病理过程的细胞基础是成纤维细胞,核心的细胞因子是 TGF- β ^[8-10]。TGF- β 不仅诱导青光眼术后滤过区成纤维细胞的迁移、增殖、纤维化,同时还可以趋化结缔组织生长因子、白细胞介素-6 等下游因子的进一步表达,促进炎症反应,启动细胞外基质的重塑^[11-12],从而导致瘢痕形成,同时还与眼内多种纤维化疾病,如翼状胬肉、白内障、增殖性玻璃体视网膜病变等的发生密切相关^[13-14]。

有研究显示^[15],成纤维细胞转化为表达 α -SMA 为特征的肌成纤维细胞是青光眼术后结膜下瘢痕形成的重要因素。在以 TGF- β 为代表的多种细胞因子的刺激下,成纤维细胞转化为兼有成纤维细胞和平滑肌细胞两者特征的非典型的成纤维细胞——肌成纤维细胞,增殖活跃和分泌胶原的能力增强,促纤维化因子及细胞外基质沉积增多^[15],从而导致瘢痕的形成。故调节肌成纤维细胞的转化已经成为抑制术后瘢痕化的一种有效手段^[16]。

目前临床上对抗青光眼术后滤过泡瘢痕化的方法多集中在术中使用抗代谢药物,如 5-氟尿嘧啶、丝裂霉素 C 等来抑制结膜下成纤维细胞的生长和分化,以及术后使用糖皮质激素^[17]。虽然上述药物可以不同程度地提高青光眼术后滤过泡的滤过率,减少术后炎症和瘢痕的形成,但都有其明显的毒副作用,如抗代谢药物可以导致滤过泡过分囊样变、滤过泡的渗漏、术后低眼压、眼表的损害,严重者可导致眼内炎的发生;而长期局部使用糖皮质激素可能造成眼压升高导致视野和视神经的进一步损害^[18]等。故选择更加安全和有效的抑制滤过泡过度瘢痕化的方法是青光眼手术研究的热点。

Bevacizumab 等抗新生血管药物已被广泛应用于治疗各类新生血管性眼病,近几年研究表明其对青光眼术后瘢痕化有明显的抑制作用,可以良好地维持滤过泡的功能及面积^[5,19-20],但作用机制尚不明确。谢冰等^[3]认为 TGF- β 诱导人 Tenon 囊成纤维细胞 α -SMA 蛋白表达的最佳时间是 48 h,最佳浓度是 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。本实验选用 Bevacizumab 对 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ TGF- β_2 诱导人 Tenon 囊成纤维细胞 48 h α -SMA 蛋白表达的抑制情况,观察抗新生血管药物抑制人 Tenon 囊成纤维细胞转分化的作用,结果显示 TGF- β_2 能够上调 α -SMA 蛋白的表达,而 Bevacizumab 可以明显抑制人 Tenon 囊成纤维细胞 α -SMA 蛋白的表达。Park 等^[21]发现血管内皮生长因子可以促进 TGF 的表达,促进纤维化,而 TGF 反过来又可以促进细胞上调血管内皮生长因子的表达,两者互相作用,从而形成以新生血管为支架,辅以细胞外基质的过度增生、沉积,最终导致纤维化和瘢痕形成。Memarzadeh 等^[22]应用 Bevacizumab 对兔的滤过泡瘢痕化进行了研究,发现 Bevacizumab 能调节炎症信号通路。故推测 Bevacizumab 提高青光眼眼外滤过手术成功率的原因可能是由于其抑制了巩膜瓣下及结膜下伤口的新生血管的形成和直接抑制炎症

反应两条途径来实现的。国内也有学者发现了 Bevacizumab 可以抑制鼠肝脏星形细胞中的 α -SMA 和 TGF 的表达^[23], 抑制肝纤维化的发生, 与本研究结论相符。本实验的不足是未检测 Bevacizumab 的最佳作用浓度和作用时间, 另外 Bevacizumab 信号通路的抑制机制也有待于后续研究。

参考文献

- 1 Atreides SP, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2004, 44(2):61-106.
- 2 漆雪梅, 刘流. 肌成纤维细胞与创伤的关系[J]. 中华医学美容杂志, 2001, 7(2):109-111.
- 3 谢冰, 叶纹, 沈玺. 转化生长因子- β 1 对人 Tenon 囊成纤维细胞表型转化的作用[J]. 眼科新进展, 2006, 26(5):344-347.
- 4 Ma B, Kang Q, Qin L, Cui L, Pei C. TGF- β 2 induces transdifferentiation and fibrosis in human lens epithelial cells via regulating gremlin and CTGF[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(4):689-695.
- 5 Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, Van de Vel I, Moreau H, Dewerchin M, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11):5217-5225.
- 6 叶倩, 周和政. VEGF 对青光眼术后滤过泡瘢痕化影响的研究进展[J]. 眼科新进展, 2011, 31(1):45-47.
- 7 Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery[J]. *Surv Ophthalmol*, 1987, 32(3):149-170.
- 8 Ngo M, Pham H, Longaker MT, Chang J. Differential expression of transforming growth factor-beta receptors in a rabbit zone II flexor tendon wound healing model[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2001, 108(5):1260-1267.
- 9 Corderio MF. Beyond mitomycin: TGF- β and wound healing[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(1):75-89.
- 10 Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(3):835-870.
- 11 Seong GJ, Hong S, Jung SA, Lee JJ, Lim E, Kim SJ, et al. TGF-beta-induced interleukin-6 participates in transdifferentiation of

- human Tenon's fibroblasts to myofibroblasts[J]. *Mol Vis*, 2009, 21(15):2123-2138.
- 12 田蓉, 于颖, 陈有信. 结缔组织生长因子在人视网膜色素上皮细胞的增生、迁移和上皮细胞间充质细胞转变中的作用[J]. 眼科新进展, 2014, 34(12):1105-1109.
- 13 邢星, 胡义珍, 李世洋, 马红利. tTG 小干扰 RNA 对人晶状体上皮细胞转分化和细胞外基质沉积的抑制作用[J]. 眼科新进展, 2012, 32(1):11-19.
- 14 Hinton DR, He S, Jin ML, Barron E, Ryan SJ. Novel growth factors involved in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy[J]. *Eye(Lond)*, 2002, 16(4):422-428.
- 15 Kim CD, Sohn KC, Lee SS, Lee JH, Kim S, Lee YH, et al. Plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) secreted from activated mast cells induces α -smooth muscle actin (α -SMA) expression in dermal fibroblasts[J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 62(3):204-206.
- 16 Junker JP, Kratz C, Tollbäck A, Kratz G. Mechanical tension stimulates the transdifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts in human burn scars[J]. *Burns*, 2008, 34(7):942-946.
- 17 Meyer-Ter-Vehn T, Katzenberger B, Han H, Grehn F, Schlunck G. Lovastatin inhibits TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9):3955-3960.
- 18 Sugar HS. Clinical effect of corticosteroids on conjunctival filtering bleb: A case report[J]. *Am J Ophthalmol*, 1965, 59(5):854-860.
- 19 Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity[J]. *Eye(Lond)*, 2013, 27(10):1142-1150.
- 20 李世宏, 叶剑, 贺翔鸽. 靶向性抑制血管内皮生长因子与青光眼治疗[J]. 眼科新进展, 2009, 29(1):13-15.
- 21 Park HY, Kim JH, Park CK. VEGF induces TGF- β 1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(6):2147-2154.
- 22 Memarzadeh F, Varma R, Lin LT, Parikh JG, Dustin L, Alcaraz A, et al. Postoperative use of Bevacizumab as an anti-fibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(7):3233-3237.
- 23 Huang Y, Feng H, Kan T, Huang B, Zhang M, Li Y, et al. Bevacizumab attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e73492.

《眼科新进展》杂志征订启事

《眼科新进展》杂志是由新乡医学院主办的眼科学高级学术刊物, 创刊于 1980 年, 大 16 开, 100 页, 国内外公开发行。1999 年加入国家科技部《万方数据系统科技期刊群》和《中国学术期刊(光盘版)》, 1997 年被上海医科大学图书馆选定为医学类核心期刊, 2000 年被美国《化学文摘》收录, 2001 年被俄罗斯《文摘杂志》收录, 自 2002 年连续入选中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 自 2008 年连续入选中国中文核心期刊, 并连续被评为河南省二十佳科技期刊。2009 年入选 WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM), 并被评为 RCCSE 中国核心学术期刊。国际标准连续出版物号为:ISSN 1003-5141, 国内统一刊号:CN 41-1105/R, 邮发代号:36-42。

本刊辟有名家讲坛(述评)(Editorial)、实验研究(Experimental study)、应用研究(Applied study)、文献综述(Review article)、海外信息(Overseas information)、消息(News)、读者来信(Letters)等栏目。本刊读者对象主要是眼科学临床、科研和教学工作者。欢迎国内外眼科医学工作者踊跃投稿和订阅。国内每期定价 10.00 元, 全年定价 120.00 元。如错过邮局订阅, 可直接汇款到我刊编辑部。联系地址:河南省新乡市金穗大道 601 号, 新乡医学院期刊社《眼科新进展》杂志编辑部, 邮编:453003。联系电话:0373-3029404; E-mail: ykxjz@xxmu.edu.cn、ykxjz@163.com; 网址: <http://www.ykxjz.com>