引文格式:王娇娇,高卫萍,丁宁,韦庆波.针刺对干眼的抗炎作用以及与JAK2/STAT3信号转导通路的关系[J].眼科新进展,2019,39(8):719-722,727. doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0164

【实验研究】

针刺对干眼的抗炎作用以及与JAK2/STAT3信号转导通路的关系△

王娇娇 高卫萍 丁宁 韦庆波

作者简介:王娇娇,女,1988年9月出生,河南济源人,在读博士研究生。联系电话:15195756923;E-mail:wjjnzy@126.com;ORCID:0000-0001-5427-3061

About WANG Jiao-Jiao: Female, born in September, 1988. Doctoral candidate. Tel: 15195756923; E-mail: wjjnzy@126.com; ORCID: 0000-0001-5427-3061

收稿日期:2018-08-13
修回日期:2019-03-27
本文编辑:董建军
△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81774419)
作者单位:210029 江苏省南京市,南京中医药大学附属医院
通讯作者:高卫萍,E-mail:gaoweiping@163.com;ORCID:0000-0002-2916-3044
Received date: Aug 13, 2018
Accepted date: Mar 27, 2019
Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81774419)
From the *Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing* 210029, *Jiangsu Province, China*
Responsible author: GAO Wei-Ping, E-mail: gaoweiping@163.com; ORCID: 0000-0002-2916-3044

Anti-inflammatory effects of acupuncture on dry eye and its relationship with the signal pathway of Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription3

WANG Jiao-Jiao, GAO Wei-Ping, DING Ning, WEI Qing-Bo

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of acupuncture on the related factors in the signal pathway of Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription3 (JAK2/STAT3) in the dry-eye model rabbits and explore the mechanism of acupuncture on dry eye. **Methods** Totally 42 healthy New Zealand white rabbits were randomly divided into seven groups: blank group, model group, western medicine group, acupuncture group, sham acupuncture group, antagonist group, and antagonistic plus acupuncture group, with six rabbits in each group. The rabbits in the blank group were not treated and the rabbits in the other groups were injected subcutaneously with scopolamine hydrobromide at 2.0 mg every time for 21 days at at 8∶00 am, 14∶00 pm and 18∶00 pm to prepare dry eye inflammation model rabbits. The rabbits in the acupuncture group began to receive acupuncture treatment after successful modeling. The acupoints were jingming, cuanzhu, sizhukong, taiyang and tongziliao. Rabbits in other groups were given corresponding treatments after successful modeling. Schirmer test strips were used to detect tear secretions of rabbits in different groups at different time points. The contents of acetylcholine (ACh) and its receptor named α7nAChR in lacrimal glands of dry eye model rabbits were detected by ELISA. The expressions of STAT3 and JAK2 mRNA in the lacrimal glands were detected by real-time quantitative PCR. **Results** The results of Schirmer I test indicated that scopolamine hydrobromide was effective for 21 days. Western medicine and acupuncture treatments could increase the tear secretions of dry eye model rabbits. Compared with the blank group, the contents of α7nAChR and ACh in the lacrimal glands of the model group, the sham acupuncture group, the antagonist group and the antagonistic plus acupuncture group were significantly lower, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Compared with the model group, the contents of α7nAChR and ACh in the lacrimal glands of the blank group, western medicine group and acupuncture group were significantly increased, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Compared with the blank group, the relative expressions of JAK2 mRNA in the lacrimal glands of western medicine group and acupuncture group were significantly increased, and the differences were statistically significant (both $P<0.05$) and the relative expressions of JAK2 mRNA in the lacrimal glands of antagonist group and antagonistic plus acupuncture group were significantly decreased, and the differences were statistically significant (both $P<0.05$). Compared with the model group, the relative expressions of STAT3 mRNA and JAK2 mRNA in the lacrimal glands of the western medicine group and the acupuncture group were significantly increased, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$), and the relative expression of JAK2 mRNA in the lacrimal gland of the antagonistic plus acupuncture group was significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Acupuncture can promote the lacrimal secretions of dry eye model rabbits and increase the contents of α7nAChR and ACh in the lacrimal glands and enhance the expressions of STAT3 and JAK2 mRNA in the lacrimal glands. The anti-inflammatory effect of acupuncture on dry eye may be related to the activation of JAK2 /STAT3 signal pathway.

【Key words】 acupuncture; dry eye; lacrimal gland; Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription3

【摘要】 **目的** 检测干眼模型兔泪腺JAK2/STAT3信号转导通路中相关因子表达变化,探讨针刺对干眼的抗炎作用以及与JAK2/STAT3信号转导通路的关系。**方法** 选取42只健康新西兰兔,随机分为7组,空白组、模型组、西药组、针刺组、假针刺

组、拮抗组、拮抗加针刺组，每组6只。空白组不做处理，其余各组动物每天8：00、11：00、14：00和18：00时皮下注射氢溴酸东莨菪碱，每次2.0 mg，连续21 d，制作干眼炎症模型。针刺组于造模成功后开始给予针刺治疗，穴位：睛明、攒竹、丝竹空、太阳穴、瞳子髎。其余各组在建模成功的基础上给予相应处理。采用Schirmer试纸检测各组动物不同时间段泪液分泌量，ELISA法检测干眼模型兔泪腺中乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）及受体α7nAChR含量的变化，运用实时定量PCR检测泪腺内STAT3、JAK2 mRNA表达情况。**结果** Schirmer I实验结果说明氢溴酸东莨菪碱造模21 d有效，西药和针刺治疗可增加干眼模型兔的泪液分泌量。与空白组相比，模型组、假针刺组、拮抗组、拮抗加针刺组干眼模型兔泪腺中α7nAChR含量和ACh含量均显著降低，差异均有统计学意义（均为$P<0.05$）。与模型组相比，空白组、西药组、针刺组干眼模型兔泪腺中α7nAChR含量和ACh含量均显著升高，差异均有统计学意义（均为$P<0.05$）。与空白组相比，西药组、针刺组兔泪腺中JAK2 mRNA相对表达量显著升高，差异均有统计学意义（均为$P<0.05$）；拮抗组、拮抗加针刺组兔泪腺中JAK2 mRNA相对表达量显著降低，差异均有统计学意义（均为$P<0.05$）。与模型组相比，西药组、针刺组兔泪腺中STAT3 mRNA和JAK2 mRNA相对表达量均显著升高，差异均有统计学意义（均为$P<0.05$）；拮抗加针刺组兔泪腺中JAK2 mRNA相对表达量显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 针刺能够促进干眼模型兔泪液分泌，可以增加泪腺中α7nAChR和ACh含量，同时增加泪腺内STAT3、JAK2 mRNA表达，针刺治疗干眼的抗炎作用可能与JAK2/STAT3信号通路的激活相关。

【关键词】 针刺；干眼；泪腺；JAK2/STAT3
【中图分类号】 R777.2

干眼是临床常见的眼表疾病，以眼部干涩感、异物感、畏光、眼红、刺痛，视力波动、视疲劳，甚至强烈的不适感等为主要临床表现，严重影响人们的工作与生活。其发病率逐年上升，流行病学调查显示[1]，干眼发病率为6%～30%。研究表明，炎症是干眼的主要发病机制，干眼会引起眼表面上皮细胞的非感染性炎症反应，眼表炎症反应与干眼患者症状的严重程度呈正相关[2]。JAK2/STAT3通路是近年来发现的神经免疫调节通路，能够控制机体炎症的发生与发展[3]。在JAK2/STAT3通路中，炎症刺激信号通过传入迷走神经传输到大脑，激活反射反应后经传出迷走神经传递，迷走神经的分支副交感神经纤维末梢释放乙酰胆碱（acetylcholine，ACh），ACh通过其受体α7nAChR发挥作用，可抑制细胞因子的释放，从而达到减轻炎症的作用[4]。本次我们拟通过检测干眼模型兔泪腺JAK2/STAT3信号转导通路中相关因子表达变化，探讨针刺对干眼的抗炎作用以及与JAK2/STAT3信号转导通路的关系。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 仪器及试剂 华佗牌一次性无菌针灸针（苏州医疗器械厂生产，产品批号：140314）；Schirmer试纸（天津晶明新技术开发有限公司，批号：20140505），兔α7nAChR、Ach ELISA试剂盒（南京金益柏生物技术有限公司），α-BGT（Sigma，批号：047K4034，规格5 mg），多功能酶标仪（美国Biotek公司，型号：ELX800），恒温培育箱（上海一恒科学仪器有限公司，型号：GHP-9050N），荧光PCR仪（美国Life公司，型号：Quantsdudio7），氢溴酸东莨菪碱（成都普菲德生物技术有限公司），氟米龙滴眼液（参天制药有限公司，批号：1FM4362）。

1.1.2 PCR引物合成 引物序列依据Gen-Bank公布的序列进行设计，引物设计由上海生工生物工程有限公司负责完成，本实验所用引物序列如下：JAK2：正向：5'-CATCAGTGGTGGCTTCATCC-3'，反向：5'-TGTCAATCTGGCGATTCTGG-3'；STAT3：正向：5'-AAGAGCCAAGGAGACATGCAG-3'，反向：AATGCTTCTCCGCATCTGGT；兔GAPDH：正向：5'-GGCACGGTCAAGGCTGAGAAC-3'，反向：5'-GGTGAAGACGCCAGTGGATTCC-3'。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物和分组 选取42只健康新西兰兔（南京青龙山动物养殖场，许可证号：SCXK-苏2012-0008），雌雄不拘，体质量1.5～2.0 kg，裂隙灯和眼底镜检查眼前节及眼底无异常，Schirmer实验＞10 mm/5 min的动物入组。所有动物饲养于12 h光照/12 h黑暗的环境中，自由摄食和饮水。依据随机数字表法将动物分为7组，空白组、模型组、西药组、针刺组、假针刺组、拮抗组、拮抗加针刺组，每组6只。动物实验经南京中医药大学伦理委员会审查通过，所有操作均按照实验动物保护条例进行。

空白组不做处理，其余各组动物每天8：00、11：00、14：00和18：00时皮下注射氢溴酸东莨菪碱，每次2.0 mg[5-8]（配制成氢溴酸东莨菪碱溶液每次1 mL），连续21 d，各组动物Schirmer实验均值≤5 mm/5 min且角膜染色阳性为制作干眼炎症模型成功。造模成功后，模型组继续给予氢溴酸东莨菪碱注射，直至实验结束。西药组造模成功后开始于每天8：00、13：00、18：00时给予氟米龙滴眼液，双眼滴眼治疗，连续治疗14 d。针刺组于造模成功后开始给予针刺治疗，穴位：睛明、攒竹、丝竹空、太阳穴、瞳子髎。睛明穴针尖向内下方斜刺入皮下3 mm，攒竹穴向下平刺3 mm，太阳穴直刺3 mm，瞳子髎向外平刺3 mm，均不行针，留针15 min。丝竹空透太阳穴，每侧电针正极接丝竹空穴，无关电极接翳风穴。选用WQ1002韩氏电针治疗仪，采用疏密波，频率4 Hz/20 Hz，脉冲宽度0.5 ms，强度1 mA（强度以针刺部位肌肉出现轻微抽动为准），留针15 min，每天1次，同时皮下注射氢溴酸东莨菪碱（同模型组），连续14 d。假针刺组于模型建立成功后，每天

在与针刺组相同时间用钝头针点刺相同穴位治疗，不刺入以避免得气，同时皮下注射氢溴酸东莨菪碱（同模型组），连续 14 d。拮抗组从皮下注射氢溴酸东莨菪碱 21 d 后（即第 22 天干眼实验动物模型制作成功）开始，经兔耳缘静脉注射 α-BGT，剂量 4.0 μg·kg^{-1}[9-10]，同时皮下注射氢溴酸东莨菪碱（同模型组），连续 14 d。拮抗加针刺组于造模成功后，经实验兔耳缘静脉注射 α-BGT，按 4.0 μg·kg^{-1}剂量给药，同时开始进行针刺治疗，针刺方法同上，同时皮下注射氢溴酸东莨菪碱（同模型组），连续 14 d。

1.2.2 检测指标 实验前，实验第 21 天和第 35 天采用 Schirmer 实验方法分别检测各组实验兔泪液分泌量；实验第 35 天用 ELISA 法检测泪腺中 ACh 及 α7nAChR 含量，PCR 法检测泪腺中 JAK2/STAT3 基因表达水平。

1.2.3 Schimer 实验方法 泪液检测滤纸条一端折叠放入下睑 1/3 结膜囊内，5 min 后取出滤纸，从折叠处测量其湿润长度。

1.2.4 ELISA 实验方法 将兔处死后即刻取出泪腺，用生理盐水冲洗后称质量，在冰浴中充分匀浆，加 300 μL 生理盐水稀释，离心后取上清液，用 ACh 试剂盒检测，用酶标仪测定 ACh 及 α7nAChR 含量。泪腺中 ACh 及 α7nAChR 含量均采用 ABC-ELISA 法检测，试剂盒由南京金益柏生物科技有限公司提供，实验步骤按试剂盒操作说明进行。

1.2.5 PCR 实验方法 取少量组织液氮速冻并存于 1.5 mL Eppendorf 管中，加入 1 mL Trizol 试剂，提取总 RNA，参照逆转录试剂盒操作逆转录为 cDNA，设置反应条件 37 ℃ 15 min，85 ℃ 5 s，参照说明书进行实时荧光定量 PCR 反应，扩增条件 95 ℃ 30 s，95 ℃ 5 s，60 ℃ 20 s，循环 40 次，同时做熔解曲线，重复 3 次，Quantsdudio7 型荧光 PCR 仪输出实验结果，结果采用相对定量法计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$，统计 RQ 值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，多重比较采用 LSD 和 Dunett 法，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Schirmer I 实验结果 泪液分泌量检测结果显示：实验第 21 天、第 35 天，模型组、假针刺组和拮抗组与实验前相比，泪液分泌量均显著下降（均为 $P<0.05$）；实验第 21 天西药组、针刺组和拮抗加针刺组与实验前相比，泪液分泌量均显著下降（均为 $P<0.05$），而实验第 35 天 3 组与实验前相比，差异均无统计学意义（均为 $P>0.05$）。实验第 21 天、第 35 天，空白组与模型组相比，泪液分泌量升高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）；实验第 35 天，西药组、针刺组、拮抗加针刺组与模型组相比，泪液分泌量亦升高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）。实验第 21 天，模型组、西药组、针刺组、假针刺组、拮抗组、拮抗加针刺组与空白组相比，泪液分泌量下降，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）；实验第 35 天，模型组、假针刺组、拮抗组、拮抗加针刺组与空白组相比，泪液分泌量亦下降，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）。Schirmer I 实验结果说明氢溴酸东莨菪碱造模 21 d 有效，西药和针刺治疗可增加干眼模型兔的泪液分泌量。见表 1。

表 1 各组各时段兔泪液分泌量 （$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	实验前（mm/5 min）	实验第 21 天（mm/5 min）	实验第 35 天（mm/5 min）
空白组	15.17±1.47	14.17±2.14*	14.33±1.51*
模型组	14.83±1.33	4.75±0.61$^{\Delta\#}$	5.00±1.41$^{\Delta\#}$
西药组	15.50±2.07	4.83±1.47$^{\Delta\#}$	13.83±3.13*
针刺组	13.17±2.48	4.17±0.98$^{\Delta\#}$	16.00±3.58*
假针刺组	15.50±2.17	4.33±1.21$^{\Delta\#}$	9.17±2.56$^{\Delta\#}$
拮抗组	13.17±0.98	4.50±1.64$^{\Delta\#}$	3.50±2.17$^{\Delta\#}$
拮抗加针刺组	14.50±1.87	4.92±1.02$^{\Delta\#}$	10.00±1.41$^{\#*}$

注：同组与实验前比较，$^{\Delta}P<0.05$；同一时段各组与模型组间比较，$^{*}P<0.05$；同一时段各组与空白组间比较，$^{\#}P<0.05$

2.2 各组兔泪腺中 α7nAChR 和 ACh 含量 与空白组相比，模型组、假针刺组、拮抗组、拮抗加针刺组干眼模型兔泪腺中 α7nAChR 含量和 ACh 含量均显著降低，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）。与模型组相比，空白组、西药组、针刺组干眼模型兔泪腺中 α7nAChR 含量和 ACh 含量均显著升高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）。见表 2。

表 2 各组兔泪腺中 α7nAChR 和 ACh 含量

（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	α7nAChR 含量/U·mg^{-1}	ACh 含量/U·mg^{-1}
空白组	119.56±20.61*	103.28±16.22*
模型组	73.91±21.11$^{\Delta}$	49.17±11.06$^{\Delta}$
西药组	107.77±14.94*	104.72±14.91*
针刺组	104.75±19.78*	101.04±14.35*
假针刺组	67.05±12.78$^{\Delta}$	58.88±8.25$^{\Delta}$
拮抗组	68.88±15.33$^{\Delta}$	41.98±6.25$^{\Delta}$
拮抗加针刺组	59.01±8.62$^{\Delta}$	36.37±10.67$^{\Delta}$

注：与空白组比较，$^{\Delta}P<0.05$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$

2.3 各组兔泪腺中 STAT3、JAK2 mRNA 表达情况 与空白组相比，西药组、针刺组兔泪腺中 JAK2 mRNA 相对表达量显著升高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）；拮抗组、拮抗加针刺组兔泪腺中 JAK2 mRNA 相对表达量显著降低，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）。与模型组相比，西药组、针刺组兔泪腺中 STAT3 mRNA 和 JAK2 mRNA 相对表达量均显著升高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$）；拮抗加针刺组兔泪腺中 JAK2 mRNA 相对表达量显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

表3 各组兔泪腺中 STAT3、JAK2 mRNA 表达情况 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	STAT3 mRNA 相对表达量	JAK2 mRNA 相对表达量
空白组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	0.81 ± 0.70	0.91 ± 0.27
西药组	1.49 ± 0.40 *	3.90 ± 0.68 $^{\Delta *}$
针刺组	1.50 ± 0.44 *	1.61 ± 0.39 $^{\Delta *}$
假针刺组	0.93 ± 0.59	0.64 ± 0.19
拮抗组	0.71 ± 0.08	0.43 ± 0.20 $^{\Delta}$
拮抗加针刺组	0.92 ± 0.20	0.28 ± 0.07 $^{\Delta *}$

注：与空白组比较，$^{\Delta}P<0.05$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$

3 讨论

α7nAChR 介导的 JAK2/STAT3 信号转导通路为基础的抗炎途径，在调控炎症的发生发展中起重要作用。因此，本研究中，我们通过分析针刺对 α7nAChR 受体介导的 JAK2/STAT3 信号转导通路的影响，试图探讨针刺治疗干眼的疗效机制。通过检测针刺前后泪液分泌量，泪腺中 α7nAChR 和 ACh 含量，以及通路相关因子 STAT3、JAK2 mRNA 表达情况，进一步明确针刺可以调控 α7nAChR 及其介导的 JAK2/STAT3 信号通路从而治疗干眼。本研究结果显示：针刺治疗能够激活干眼模型兔 JAK2/STAT3 信号通路，升高泪腺内 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量，而应用 α7nAChR 特异性拮抗剂银环蛇毒阻断后，其表达量降低。从这一点来讲，针刺能够调控 α7nAChR 及其介导的 JAK2/STAT3 信号转导通路，发挥一定的抗炎效果。

JAK 是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶，目前其家族共发现 JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 四个成员，共同构成 JAK 家族。JAK 家族广泛分布于细胞内，其中 JAK2 广泛参与造血和免疫等系统的细胞信号转导[11]。STAT 家族作为 JAK 家族下游的底物，该家族由 STAT1/STAT2/STAT3/STAT4/STAT5a/STAT5b/STAT6 七个成员组成，STAT3 是脱氧核糖核酸结合蛋白 STAT 家族之一，可介导 IL-12、IL-23 等多种细胞因子的信号转导。临床上 JAK2/STAT3 抗炎通路已被广泛应用于多种疾病，如消化道疾病、风湿性关节炎、阿尔茨海默病、脓毒血症、心脑缺血损伤等[12]，但未见应用于干眼炎症的治疗。JAK2/STAT3 信号通路的活化也被认为是机体应激反应的关键影响因素[13]。α7nAChR 在调控炎症因子产生过程中起到关键性作用。α7nAChR 的结构和分布特点以及被激动剂激活后胞内发生的信号转导机制决定了 JAK2/STAT3 调节炎症的高度特异性。已有实验证实干扰了 α7nAChR 的生成或将 α7nAChR 敲除后，不管是电刺激还是应用 α7nAChR 都无法抑制炎症因子的释放[14]，可见 α7nAChR 在 JAK2/STAT3 抗炎通路中是不可缺少的分子。因此我们用 α7nAChR 特异性的拮抗剂银环蛇毒阻断 JAK2/STAT3 抗炎通路[15]，进一步证实针刺是否是通过 JAK2/STAT3 通路产生抗炎作用的。

本研究发现针刺治疗干眼模型兔后 JAK2/STAT3 信号通路被激活，泪腺内 JAK2、STAT3 的 mRNA 相对表达量升高，同时应用 α7nAChR 特异性的拮抗剂银环蛇毒阻断后，其表达量降低，说明 α7nAChR 及其介导的 JAK2/STAT3 信号转导通路在干眼的发展过程中具有重要作用。本实验针刺穴位的选择，是我们多年临床经验的总结，选穴为睛明、攒竹、丝竹空、太阳穴、瞳子髎，以眼周穴位为主，可疏通眼部经络。睛明为足太阳经穴，为五脉之会，是治眼病要穴，可宣泄郁热；攒竹为膀胱经之穴，取之以资调眼部气血，滋阴清热；太阳为经外奇穴，取之治赤眼头痛之功效；瞳子髎为足少阳胆经头面部的第一穴，取之祛风，泄热，明目之功效；丝竹空为手少阳之穴，主目赤肿痛，各穴共奏滋阴清热的功效。

JAK2/STAT3 信号通路在干眼的作用机制远没有如此简单，本研究仅对 JAK2/STAT3 信号通路的激活，以及 STAT3、JAK2 mRNA 表达情况进行研究，存在一定的不足之处，进一步研究正在筹划中，期待 JAK2/STAT3 信号通路的研究能为针刺治疗干眼提供新的理论依据。

参考文献

[1] TAN L L, MORGAN P, CAI Z Q, STRAUGHAN R A. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eyedisease in Singapore [J]. *Clin Exp Optom*, 2015, 98(1): 45-53.

[2] CHEN X R, GAO W P. Effects of acupuncture on morphology and apoptosis ralated gene expression of lacrimal gland in dry eye model rabbits[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(3): 210-214.
陈星如，高卫萍. 针刺对干眼兔泪腺形态学及泪腺上皮细胞凋亡相关基因蛋白表达的影响[J]. 眼科新进展，2017，37(3)：210-214.

[3] ZHAO Y X, HE W, RONG P J, ZHU B. Recent studies on the cholinergic anti-infl ammatory pathway [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2013, 28(11): 3312-3316.
赵玉雪，何伟，荣培晶，朱兵. 胆碱能抗炎通路的研究进展[J]. 中华中医药杂志，2013，28(11)：3312-3316.

[4] HE C, LAI P, WENG J, LIN S, WU K, DU X, *et al*. Toll-like receptor 2-mediated NF-kappaB inflammatory responses in dry eye associated with cGVHD [J]. *Mol Vis*, 2011 (17): 2605-2611.

[5] LIU X, XU W, GAO W P. Research on the atropine sulfate eye drops and scopolamine hydrobromide subcutaneous injection production water lack of rabbit' s dry eye model[J]. *J Clin Ophthalmol*, 2015, 23(3): 263-266.
刘雪，徐雯，高卫萍. 硫酸阿托品滴眼液滴眼和氢溴酸东莨菪碱皮下注射制作水液缺乏型干眼兔模型实验研究[J]. 临床眼科杂志，2015，23(3)：263-266.

[6] QIU J J, YUAN J, ZHOU S Y, LIU F, CHEN J Q. An experimental of rabbit tear-deficient dry eye model by subcutaneous injection of scopolamine hydrobromide[J]. *Ophthalmol CHN*, 2009, 18(6): 404-409.
仇晶晶，袁进，周世有，刘菲，陈家祺. 皮下注射氢溴酸东莨菪碱建立兔干眼模型的实验研究[J]. 眼科，2009，18(6)：404-409.

[7] LIU H J, HUANG Y, ZHANG Y, LI F, ZHAO S Z. Establishment of rat dry eye model and changes of corneal nerve[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(5): 422-427.
刘会娟，黄悦，张琰，李斐，赵少贞. 大鼠干眼模型的建立及其角膜神经的改变[J]. 眼科新进展，2014，34(5)：422-427.

[8] DURSUN D, WANG M, MONROY D, LI D Q, LOKESHWAR B L, STERN M E, *et al*. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(3): 632-638.

（下转第 727 页）

al measures of lid-suture myopia in tree shrew[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1989,30(10):2245-2257.
[4] MORGAN I,KUCHARSKI R,KRONGKAEW N,FIRTH S I,MEGAW P,MALESZKA R. Screening for differential gene expression during the development of form-deprivation myopia in the chicken[J]. *Optom Vis Sci*,2004,81(2):148-155.
[5] YU Y,LI M,GUAN H J,CHEN H. Expression and role of Egr-1 gene in retina of flicker light-induced eyes in mice[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2015,33(7):621-626.
俞莹,李曼,管怀进,陈辉. 小鼠闪烁光诱导眼视网膜中 Egr-1 基因的表达及作用[J]. 中华实验眼科杂志,2015,33(7):621-626.
[6] WANG X,XU G,FAN J,ZHANG M. Mechanical stretching induces matrix metalloproteinase-2 expression in rat retinal glial (Muller) cells[J]. *Neuroreport*,2013,24(5):224-228.
[7] WANG K K,METLAPALLY R,WILDSOET C F. Expression profile of the integrin receptor subunits in the guinea pig sclera[J]. *Curr Eye Res*,2017,42(6):857-863.
[8] FRANCISCO B M,SALVADOR M,AMPARO N. Oxidative stress in myopia[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2015,2015:750637.
[9] SCHAEFFEL F,FELDKAEMPER M. Animal models in myopia research[J]. *Clin Exp Optom*,2015,98(6):507-517.
[10] GOLDSCHMIDT E,JACOBSEN N. Genetic and environmental effects on myopia development and progression[J]. *Eye (Lond)*,2014,28(2):126-133.
[11] CHINESE OPTOMETRIC ASSOCIATION,CHINESE OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY. Consensus:prevention and control of high myopia[J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*,2017,19(7):385-389.
中华医学会眼科学分会眼视光学组. 重视高度近视防控的专家共识(2017)[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志,2017,19(7):385-389.
[12] WU H,CHEN W,ZHAO F,ZHOU Q,REINACH P S,DENG L,*et al*. Scleral hypoxia is a target for myopia control[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2018,115(30):E7091-E7100.
[13] TSUBOTA K. Anti-aging approach for ocular disorders:from dry eye to retinitis pigmentosa and myopia[J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*,2017,121(3):232-248.
[14] SRINIVASALU N,MCFADDEN S A,MEDCALF C,FUCHS L,CHUNG J,PHILIP G,*et al*. Gene expression and pathways underlying form deprivation myopia in the guinea pig sclera[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2018,59(3):1425-1434.
[15] XIAO H,FAN Z Y,TIAN X D,XU Y C. Comparison of form-deprived myopia and lens-induced myopia in guinea pigs[J]. *Int J Ophthalmol*,2014,2(7):245-250.
[16] REN Y,XIE R,ZHOU X,PAN M,LU F. Spontaneous high myopia in one eye will affect the development of form deprivation myopia in the fellow eye[J]. *Curr Eye Res*,2011,36(6):513-521.
[17] KRESYUN N V,GODLEVSKII L S. Superoxide dismutase and catalase activities in the retina during experimental diabetes and electric stimulation of the paleocerebellar cortex[J]. *Bull Exp Biol Med*,2014,158(2):206-208.
[18] HO P D,PIL S J,TAEK K I. Association of plasma malondialdehyde with ARMS2 genetic variants and phenotypes in polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration[J]. *Retina*,2014,34(6):1167-1176.
[19] ZHAO H L,WANG R Q,WU M Q,JIANG J. Dynamic changes of ocular biometric parameters:a modified form-deprivation myopia model of young guinea pigs[J]. *Int J Ophthalmol*,2011,4(5):484-488.

(上接第 722 页)

[9] MEI Z G,ZENG Y B,WANG M Z,LIU X J,XIAO C Y,LI J H. Effects of serum derived from rats undergone auricular acupuncture intervention on expression of TNF-α mRNA,cell adhesion factor-1 and vascular intercellular adhesion molecule-1 proteins of incubated cerebral microvascular endotheliocytes with diabetic injure[J]. *Acupunct Res*,2012,37(6):440-446.
梅志刚,曾永保,王明智,刘晓洁,肖长义,黎家华. 电针耳甲区对糖尿病大鼠脑微血管内皮细胞肿瘤坏死因子-αmRNA、细胞黏附因子-1 和血管间黏附分子-1 蛋白表达的影响[J]. 针刺研究,2012,37(6):440-446.
[10] MEI Z G,WANG M Z,LIU X J,ZENG Y B. Effect of puerarin on mRNA expression of α7nAChR,NF-κB p65 and STAT3 in brain after cerebral ischemia-reperfusion in rats[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*,2013,28(1):113-117.
梅志刚,王明智,刘晓洁,曾永保. 葛根素对大鼠脑缺血再灌注损伤 α7nAChR、NF-kBp65 及 STAT3 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(1):113-117.
[11] O'SHEA J J,SCHWARTZ D M,VILLARINO A V,GADINA M,MCINNES I B,LAURENCE A. The JAK-STAT pathway:impact on human disease and therapeutic intervention[J]. *Annu Rev Med*,2015,66:311-328.
[12] WANG D W,ZHOU R B,YAO Y M. The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in inflammatory response[J]. *Prog Physio Sci*,2010,41(3):217-220.
王大伟,周荣斌,姚咏明. 胆碱能抗炎通路在炎症反应中的作用[J]. 生理科学进展,2010,41(3):217-220.
[13] SANSONE P,BROMBERG J. Targeting the interleukin-6/Jak/stat pathway in human malignancies[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(9):1005-1014.
[14] WANG M,SUN B W. A new mechanism of regulation of inflammatory response-regulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway of the nervous system[J]. *J Jiangsu Univ(Med Ed)*,2010,20(3):274-276.
王敏,孙炳伟. 炎症反应调控新机制—神经系统胆碱能抗炎通路的调节作用[J]. 江苏大学学报(医学版),2010,20(3):274-276.
[15] HU S,SONG Q,WANG L,LV Y,ZHOU G Y,SHENG Z Y. Effect of electroacupuncture excitatory cholinergic anti-inflammatory pathway on cytokine release and organ dysfunction induced by endotoxin[J]. *Chin J Integ Trad West Med Inten Crit Care*,2008,15(4):205-208.
胡森,宋琪,王磊,吕艺,周国勇,盛志勇. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(4):205-208.