

本文引用:文小娟,蒋鹏飞,彭俊,李建超,周亚莎,彭清华.蛭螭提取物对脉络膜新生血管中趋化因子受体3及其配体嗜酸性粒细胞趋化因子表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(11):1326-1330.

## 蛭螭提取物对脉络膜新生血管中趋化因子受体3及其配体嗜酸性粒细胞趋化因子表达的影响

文小娟<sup>1,2</sup>,蒋鹏飞<sup>1,2</sup>,彭俊<sup>2,3</sup>,李建超<sup>1,2</sup>,周亚莎<sup>1,2</sup>,彭清华<sup>1,2,3\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室,湖南长沙410208;

3.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

**[摘要]** **目的** 观察蛭螭提取物口服、滴眼两种给药途径对实验脉络膜新生血管(Choroidal neovascularization, CNV)组织的趋化因子受体3(chemokine receptor 3, CCR3)及其配体嗜酸性粒细胞趋化因子(eosinophil activated chemotactic factor, Eotaxin)表达的影响。**方法** 选用8周龄雄性BN大鼠32只,随机数字表法平均分成空白组、模型组、口服组、滴眼组,予以不同干预措施。采用YAG激光建立CNV大鼠模型,于造模后7、28 d行荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检查,造模后28 d行免疫组化CCR3及其配体Eotaxin染色及其结果观察分析。**结果** FFA检查显示:造模后7 d除空白组外,各组均造模成功;造模后28 d口服组与滴眼液荧光渗漏减少。CCR3及Eotaxin免疫组化结果显示:口服组与滴眼组CCR3及Eotaxin含量较模型组减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );口服组与滴眼组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 蛭螭提取物两种给药途径均可抑制实验性CNV模型中CCR3及其配体Eotaxin的表达,从而抑制实验性CNV的形成。

**[关键词]** 年龄相关性黄斑变性;脉络膜新生血管;蛭螭提取物;趋化因子受体3;嗜酸性粒细胞趋化因子

**[中图分类号]** R285.5; R276.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.11.007

### Effects of Grub Extract on Expression of Chemokine Receptor 3 and Its Ligand Eotaxin in Choroidal Neovascularization

WEN Xiaojuan<sup>1,2</sup>, JIANG Pengfei<sup>1,3</sup>, PENG Jun<sup>2,3</sup>, LI Jianchao<sup>1,2</sup>, ZHOU Yasha<sup>1,2</sup>, PENG Qinghua<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases in Hunan Province, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of grub extract on chemokine receptor 3 (CCR3) and its ligand eosinophil activated chemotactic factor (Eotaxin) in the choroidal neovascularization (CNV) tissue of the experimental ocular. **Methods** A total of 32 male BN rats of 8 weeks old were randomly divided into a blank group, a model group, an oral administration group and an eye drop group by random number table method, and different intervention measures were given. The rat model of CNV was established by YAG laser. Fluorescein fundus angiography (FFA) was performed 7 days and 28 days after model establishment. Immunohistochemical staining of CCR3 and its ligand Eotaxin was observed 28 days after model establishment and its results were observed and analyzed. **Results** The FFA examination showed that all the groups were successful in modeling except the

**[收稿日期]** 2019-01-20

**[基金项目]** 国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目(ZK1801YK015);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科项目;中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(2017TP1018);湖南省中医五官科学重点学科建设项目;湖南省中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心;中医药防治眼病与视功能保护湖南省工程研究中心;湖南省中医药科研重点项目(201438);中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护湖南省工程技术研究中心建设项目(2018TP2008);湖南省研究生创新课题(CX2014B352, CX2018B497)。

**[作者简介]** 文小娟,女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗眼病。

**[通讯作者]** \*彭清华,男,二级教授,博士研究生导师, E-mail: pqh410007@126.com。

blank group 7 d after the model establishment; the fluorescence leakage of the oral administration group and the eye drop group was reduced 28 days after model establishment. The results of CCR3 and Eotaxin immunohistochemistry showed that the levels of CCR3 and Eotaxin in the oral administration group and the eye drop group were significantly decreased than those in the model group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The difference between the oral administration group and the eye drop group was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Both routes of sputum extract can inhibit the expression of CCR3 and its ligand Eotaxin in the experimental CNV model, thereby inhibiting the formation of experimental CNV.

[**Keywords**] age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; grub extract; chemokine receptor 3; eosinophil activated chemotactic factor

年龄相关性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD)是一种发病率与年龄增长正相关的疾病,也是眼科高致盲眼病之一<sup>[1]</sup>,随着我国人口进入老年化,AMD 发病人群日渐增长。渗出型 AMD 又称湿性 AMD,是 AMD 的一种类型,特点为病变易发生脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),新生血管属于异常增生血管,脆性大,较正常血管容易破裂出血,对视力影响较为明显。本研究通过建立 CNV 动物模型,观察了蛭螭提取物口服剂与滴眼液对实验性 CNV 中趋化因子受体 3(chemokine receptor 3, CCR3)及其配体嗜酸性粒细胞趋化因子(eosinophil activated chemotactic factor, Eotaxin)的影响,为从中医药角度探索防治渗出性 AMD 提供思路。

## 1 实验材料与方法

### 1.1 实验动物

成年 BN 大鼠 32 只,雄性,体质量 180~200 g,实验前排除全身性及眼部疾患,湖南中医药大学实验动物中心清洁级条件下饲养,许可证号:SYXK(湘)2013-0005。动物由北京微通利华实验动物有限公司提供,动物合格证号:11400700096597。选用 8 周龄 BN 大鼠 32 只,雄性,实验前行双眼前节和眼底检查未发现异常改变。将 32 只大鼠采用随机数字表法平均分成空白组、模型组、口服组、滴眼组,每组 8 只。

### 1.2 实验药品及试剂

参照已有方法[2-3]制备蛭螭提取物和蛭螭提取物滴眼液;兔抗鼠 CCR3 单克隆抗体(批号:Bs-1167R)、兔抗鼠 EOTAXIN1 单克隆抗体(批号:Bs-1601R)均购自北京博奥森生物技术有限公司;羊抗兔二抗(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:GB23303);PV9000 通用型免疫组化染色试剂盒(批号:K156617J)、

DAB 浓缩型显色试剂盒(批号:K157716A)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.3 实验仪器设备

莱特眼底激光治疗仪(法国 Quantel 公司)、海德堡眼底荧光造影仪(德国 Heidelberg 公司)、海德堡光学相干断层扫描仪(德国 Heidelberg 公司)、裂隙灯显微镜(Topcon 公司)、ZDS-10 型自动换挡数字式照度计(北京精诚华泰仪表有限公司)、RM2235 型轮转石蜡切片机(德国徕卡公司)、YD-A 型生物组织推片机(上海金迪生物技术工程有限公司)、Motic BA410 研究型显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司)、Motic 6.0 数码医学图像分析系统(麦克奥迪实业集团有限公司)。

### 1.4 模型制备

参考谭涵宇等<sup>[3]</sup>的制备方法:模型组、口服组、滴眼组大鼠腹腔内注射 0.3%戊巴比妥钠麻醉药,按 45 mg/kg,用复方托比卡胺滴眼液扩瞳。通过裂隙灯前置镜,采用 532 nm 倍频 Nd:YAG 激光(光斑直径 75  $\mu$ m,曝光时间 100 ms,能量 180 mW),距视盘约 1~1.5 PD,在视乳头周围击射视网膜,每眼击射 8~10 个点,避免直接击射视网膜血管。成功标准:通过激光光凝后小气泡产生,并可伴少量出血,表示已经击破 Bruch's 膜<sup>[3]</sup>。

### 1.5 干预方法

口服组予以蛭螭提取物,按 5.6 g/kg 蒸馏水稀释至 2 mL 灌胃,相当于成人日用量 3 倍剂量,1 次/日;滴眼组予以蛭螭滴眼液滴眼,4 次/d;空白组、模型组、滴眼组蒸馏水 2 mL 灌胃,空白组、模型组、口服组予以玻璃酸钠滴眼液滴眼,4 次/d。造模后第 1 天分别开始给药,持续 4 周。

### 1.6 取材与固定

分别于激光后 28 d 观察期结束后过量麻醉处

死动物,即刻摘除眼球。每只大鼠均选取左眼球于睫状体扁平部做一小切口,4%福尔马林固定24 h,流水冲洗,将角膜及晶状体去除后,在距视乳头颞侧1 PD及1.5 PD处做垂直于视网膜血管的视网膜、脉络膜及巩膜全层取材。将所取标本乙醇梯度脱水,二甲苯浸泡2次,每次30 min。石蜡包埋,做4 μm厚的切片,烘干备用。石蜡切片常规脱蜡至水,用3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>室温孵育10 min,以消除内源性过氧化物酶的活性。PBS冲洗,3 min×3次。滴加物素标记二抗工作液,37℃孵育10~15 min。PBS冲洗,3 min×3次。滴加试剂辣根酶标记链霉卵白素工作液,37℃孵育10~15 min。PBS冲洗,3 min×3次。DAB显色剂显色。自来水充分冲洗,封片。

## 1.7 测试指标

1.7.1 行荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检查 光凝后7、28 d对模型组、口服组、滴眼组行FFA检查。BN大鼠腹腔内按45 mg/kg注射0.3%戊巴比妥钠麻醉药,用0.5%托比卡胺+0.5%盐酸去氧肾上腺素点眼散瞳。10%荧光素钠1 mL注射后,立即开始摄影,持续约10 min。观察有无灌注区、有无新生血管。

1.7.2 CCR3及Eotaxin免疫组织化学检测 于400倍目镜下观察,每张切片均选取免疫组化阳性染色最多的4个视野框,用Mias-2000图形分析系统测定视网膜色素上皮层以下至脉络膜间测量框内染成棕黄色的CCR3及Eotaxin的积分光密度值。

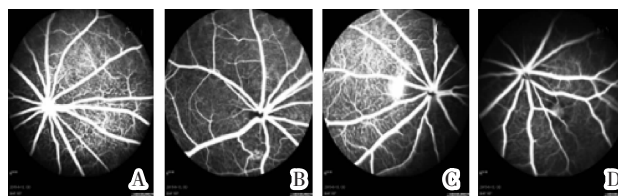
## 1.8 统计学处理

数据采用SPSS 17.0统计软件处理,各项指标均以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,多组比较用单因素方差分析,组间两两比较用 $q$ 检验( $S-N-K$ 法);非正态性、方差不齐的计量资料,组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

## 2 结果

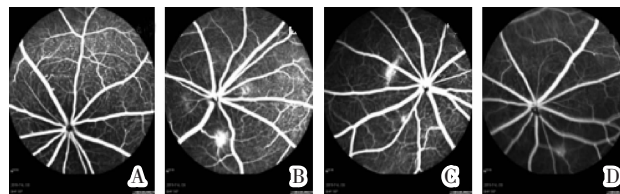
### 2.1 FFA

造模7 d时,空白组FFA检查显示未见明显异常,模型组、口服组、滴眼组均可见荧光渗漏,见图1;造模28 d时,空白组无明显改变,模型组荧光渗漏明显增多,口服组、滴眼组荧光渗漏减少,见图2。



注:A-D分别代表造模7 d时空白组、模型组、口服组、滴眼组

图1 各组造模7 d时FFA检查图(×400)



注:A-D分别代表造模28 d时空白组、模型组、口服组、滴眼组

图2 各组造模28 d时FFA检查图(×400)

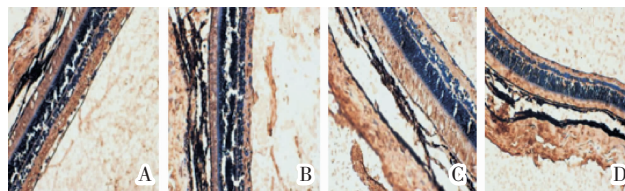
### 2.2 CCR3及Eotaxin免疫组化

经染色后可见视网膜色素上皮层至脉络膜之间有CCR3阳性表达。空白组CCR3阳性表达较少(图3A),模型组CCR3阳性表达明显增多(图3B),且与空白组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );口服组与滴眼组CCR3阳性表达较模型组均减少(图3C-D),与模型组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );口服组与滴眼组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 视网膜中CCR3与Eotaxin表达的积分光密度值( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	CCR3	Eotaxin
空白组	0.4125±0.0942	0.3625±0.0868
模型组	0.7112±0.1645*	0.6000±0.0824*
口服组	0.3362±0.0753 <sup>△</sup>	0.2975±0.0774 <sup>△</sup>
滴眼组	0.3363±0.1429 <sup>△</sup>	0.3638±0.0884 <sup>△</sup>

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

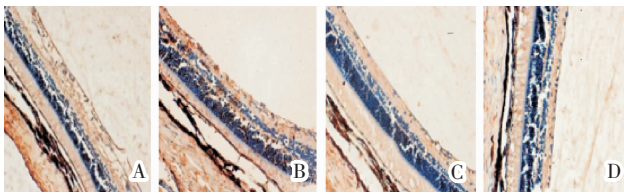


注:A-D分别代表空白组、模型组、口服组、滴眼组

图3 CCR3阳性表达光镜图(免疫组化,×400)

空白组Eotaxin在视网膜及脉络膜血管内皮细胞阳性表达较少(图4A),模型组阳性细胞染色面积及密度明显增加(图4B),模型组与空白组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );口服组与滴眼组较模型组的Eotaxin表达减少(图4C-D),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),口服组与滴眼组相比,差异无统计学意义

( $P>0.05$ )。见表 1。



注:A-D 分别代表空白组、模型组、口服组、滴眼组

图 4 Eotaxin 阳性表达光镜图(免疫组化,×400)

### 3 讨论

西医对 AMD 多采取激光治疗、光动力疗法等,虽然取得一定疗效,但复发率高,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物疗效较好,但需多次注射,价格昂贵。老年黄斑变性在中医学属于“视瞻昏渺、视直如曲”的范畴。肝肾不足、精血亏虚有关,若年老体虚,肝肾不足,精血亏虚,黄斑失养则发生 AMD。我们通过长期的临床观察认为,痰瘀互结是 AMD 发病的重要环节<sup>[3]</sup>,提出在补肾明目的基础上,结合活血祛瘀、化痰散结治疗 AMD。湿性 AMD 伴有视网膜的水肿、渗出,干性 AMD 伴有视网膜痰瘀互结,因此,本病过程中,始终存在着痰、瘀夹杂的病机,而蛭螭有破血、行瘀、散结、解毒、消疮、明目的功能<sup>[4-5]</sup>,契合 AMD 的病机,有较好的应用前景。

蛭螭早在《神农本草经》中就作为虫草类药材被记载,如“蛭螭,生河内平泽及人家积粪草中;取无时;反行者良”。随后历代医书典籍都有相关记载,如宋朝医者陈抃在《陈氏经验方》中有“《晋书》吴中书郎盛冲母王氏失明,婢取蛭螭蒸熟与食,王以为美,冲还知之,抱母恸哭,母目即开。”<sup>[6]</sup>《本草纲目》中有蛭螭治疗目中青翳白膜的记载<sup>[7]</sup>。蛭螭性微温,有毒性,药用蛭螭为节肢动物门昆虫纲鞘翅目的鳃金龟科 *McIloln-thidae*、金龟子科 *Scara-bacidae* 等金龟总科的幼虫<sup>[8]</sup>。具有破血逐瘀、明目退翳的功效,含有丰富的氨基酸、多肽或蛋白质、脂肪、外细胞糖酶,蔗糖酶等多种酶;其药理作用主要有收缩血管、利尿、抗肿瘤、抗菌、保肝等作用<sup>[8]</sup>。已有大量文献表明蛭螭含有大量对 CNV 有抑制作用的物质<sup>[9]</sup>,张庆镐等<sup>[10]</sup>对蛭螭矿物元素和维生素含量测定表明:蛭螭中 B 族维生素含量较高,维生素 A、E 的含量也较丰

富。而维生素 A 有增强机体免疫功能的作用,维生素 E 有抗氧化作用,这两种维生素均可抑制 CNV 发生时出现的氧化应激损伤。也有研究表明蛭螭提取物中精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸-丝氨酸连接而成的短肽链对实验性 CNV 有抑制作用<sup>[11]</sup>。

目前针对新生血管眼病的研究仍以抗 VEGF 治疗为研究热点,而新生血管的发生、发展涉及多种细胞因子。本课题组前期已有研究证明:蛭螭提取物可以抑制实验性家兔 CNV 中 VEGF 和 bFGF 的表达,减轻 NO 的过量生成对视网膜、视神经细胞造成的毒性作用,有效保护视网膜、视神经细胞<sup>[12-14]</sup>。已有研究证实 CCR3 及其特异性的配体参与湿性 AMD 的病理改变<sup>[15]</sup>,CCR3 及其配体在实验性 CNV 中出现高表达,予 CCR3 拮抗剂干预后该表达明显被抑制,说明 CCR3 信号在 CNV 的发展中有重要的作用。

CCR3 是一种趋化因子受体,属 G 蛋白偶联受体家族<sup>[16]</sup>。该基因具有多态性,位于染色体 3p21.3,在嗜酸性粒细胞、肥大细胞、Th2 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞等<sup>[17]</sup>均有表达,既往关于 CCR3 的研究方向主要以嗜酸性粒细胞为主,然而,通过实验性鼠 CNV 标本及 AMD 患者病变部标本发现,CCR3 在 CNV 的表达过程中嗜酸性粒细胞并没有改变<sup>[18]</sup>。该结果表明 CCR3 在新生血管中的表达途径与在变态反应性疾病不同。已有研究证实 CCR3 对新生血管的发生主要是与其配体 Eotaxin 刺激诱导新生血管发生机制有关<sup>[19]</sup>。CCR3 配体包括 Eotaxin-1(CCL-11)、Eotaxin-2(CCL-24)和 Eotaxin-3(CCL-26)、趋化因子 Rants、巨噬细胞炎性蛋白-1a(MIP-1a)、单核细胞趋化蛋白 MCP-2、MCP-3、MCP-4 等,最主要的是 CCL 类配体<sup>[20-21]</sup>。研究表明应用 CCR3 拮抗剂可抑制实验性 CNV 模型中 CNV 的体积<sup>[22]</sup>。应用 CCR3 中和抗体可使实验性 CNV 模型中血管渗漏减少<sup>[23]</sup>。这些研究同时证实了 CCR3 信号参与 CNV 的形成。赫雪飞等<sup>[24]</sup>研究发现 CCR3 能抑制血管发生,使用 CCR3 拮抗剂能明显抑制实验性角膜新生血管的发生。

本实验结果显示,实验性 CNV 模型组较空白组 CCR3 及 Eotaxin 表达明显上调,经蛭螭提取物干预后其表达均有不同程度降低。实验证实了 CCR3 及 Eotaxin 的表达在实验性 CNV 中可明显增加。同时

表明蛭螭提取物滴眼液与口服剂均能抑制实验性 CNV 后 CCR3 及 Eotaxin 的表达,从而抑制了新生血管的发生和发展。

## 参考文献

- [1] HOGG R E, CHAKRAVARTHY U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy[J]. *Progress in retinal and eye research*, 2006, 25(3):249-276.
- [2] 蒋鹏飞,董子奕,彭俊,等.蛭螭提取物对视网膜中央静脉阻塞模型兔小胶质细胞 CD68 表达的影响及机制研究[J].*中国现代医学杂志*,2019,29(12):7-11.
- [3] 谭涵宇,李建超,彭俊,等.蛭螭不同途径给药对干性年龄相关性黄斑变性模型 Caspase-3、FasL、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2018,38(5):499-503.
- [4] 蒋鹏飞,吴大力,彭俊,等.蛭螭提取物对兔光损伤视网膜变性 Fas、FasL 表达的影响[J].*亚太传统医药*,2019,15(9):15-18.
- [5] 蒋鹏飞,梁凯霞,彭俊,等.蛭螭提取物对实验性兔视网膜静脉阻塞新生血管的影响[J].*中医学报*,2019,34(10):2144-2147.
- [6] 蒋鹏飞,马俊旭,彭俊,等.蛭螭提取物对实验性兔视网膜静脉阻塞不同时间窗 MMP-9 表达的影响[J].*中国医药导报*,2019,16(15):8-11,181.
- [7] 阳长明,侯世祥,罗杰英,等.蛭螭滴眼液工艺研究[J].*中成药*,2001,23(4):235.
- [8] 杨霞,蒋鹏飞,彭俊,等.蛭螭对激光损伤兔血——视网膜屏障后视网膜 Feka、p7SNTR 表达的影响[J].*中华中医药学刊*,2019,37(10):2456-2460.
- [9] 蒋鹏飞,彭俊,吴大力,等.蛭螭提取物对兔光损伤视网膜变性 Caspase 8、Bax、Bid 及 Caspase 3 表达的影响[J].*中华眼科医学杂志(电子版)*,2019,9(2):83-89.
- [10] 张庆镐,朴奎善,李基俊,等.蛭螭矿物元素和维生素含量分析[J].*微量元素与健康研究*,2002,19(1):30-31.
- [11] 何花,张虹,王志涛,等.精氨酸—甘氨酸—天门冬氨酸—丝氨酸对实验性脉络膜新生血管的抑制作用[J].*中华眼科杂志*,2006,42(9):825-831.
- [12] 陈梅,邱晓星,彭清华,等.蛭螭提取物对兔脉络膜新生血管 VEGF 和 bFGF 表达的影响[J].*国际眼科杂志*,2008,8(12):2443-2448.
- [13] 张波涛,彭清华,叶群如,等.蛭螭对兔视网膜静脉阻塞模型 iNOS 表达的干预研究[J].*湖南中医药大学学报*,2008,28(1):25-28.
- [14] 叶群如,彭清华,张波涛.蛭螭对实验性视网膜静脉阻塞兔休克蛋白表达的影响及意义[J].*中国中医眼科杂志*,2008,18(5):261-263.
- [15] BAFFI J Z, TAKEDA A, NOZAKI M, et al. CCR3 and eotaxins are specific neovascular targets in age-related macular degeneration[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2008,49(13):1538.
- [16] COMBADIÈRE C, AHUJA S K, MURPHY P M. Cloning and functional expression of a human eosinophil CC chemokine receptor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1995,270(28):16491-16494.
- [17] DE G V L. Recent developments in CCR3 antagonists[J]. *Current opinion in drug discovery & development*, 2006,9(4):516-524.
- [18] TAKEDA A, BAFFI J Z, KLEINMAN M E, et al. CCR3 is a target for age related macular degeneration diagnosis and therapy[J]. *Nature*, 2009,460(7252):225-230.
- [19] SALCEDO R, YOUNG H A, PONCE M L, et al. Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3<sup>+</sup> endothelial cells[J]. *The Journal of Immunology*, 2001,166(12):7571-7578.
- [20] DAUGHERTY B L, SICILIANO S J, DEMARTINO J A, et al. Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor[J]. *Journal of Experimental Medicine*,1996,183(5):2349-2354.
- [21] WANG H, WITTCHEN E S, JIANG Y, et al. Upregulation of CCR3 by age-related stresses promotes choroidal endothelial cell migration via VEGF-dependent and-independent signaling[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011,52(11):8271-8277.
- [22] MIZUTANI T, ASHIKARI M, TOKORO M, et al. Suppression of laser-induced choroidal neovascularization by a CCR3 antagonist[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013,54(2):1564-1572.
- [23] MCCONNELL M J, BAFFI J Z, KANEKO H, et al. CCR3 as a candidate target for presumed ocular histoplasmosis syndrome diagnosis and therapy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010,51(13):3351.
- [24] 赫雪飞,刘高勤,陈志刚,等.CCR3 拮抗剂对视网膜血管内皮细胞管腔形成的影响及机制[J].*眼科新进展*,2013,33(12):1106-1109,1114.

(本文编辑 杨 瑛)