

IL-6 对体外培养的牛眼小梁细胞中纤维连接蛋白的影响

刘攀, 孟杰, 刘玉震, 王强

引用: 刘攀, 孟杰, 刘玉震, 等. IL-6 对体外培养的牛眼小梁细胞中纤维连接蛋白的影响. 国际眼科杂志 2019;19(6):911-915

基金项目: 山东省科学技术发展计划项目 (No.2012Y018117)

作者单位: (256600) 中国山东省烟台市, 滨州医学院烟台附属医院眼科

作者简介: 刘攀, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼基础与临床。

通讯作者: 王强, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 院长, 研究方向: 青光眼基础与临床. bywq001@126.com

收稿日期: 2018-11-12 修回日期: 2019-04-28

摘要

目的: 探讨不同浓度白细胞介素-6 (IL-6) 刺激下体外培养的牛眼小梁细胞中纤维连接蛋白的表达变化。

方法: 采用组织块培养法取新鲜牛眼的小梁网组织, 提取并培养第 3 代牛眼小梁细胞, 采用细胞形态学对细胞进行鉴定。经终浓度为 0、0.1、0.5、1ng/mL 的 IL-6 药物刺激 24h 后, 采用荧光定量 PCR 和蛋白质免疫印迹法检测各浓度 IL-6 刺激下牛眼小梁细胞中 FN mRNA 和蛋白的表达。

结果: 培养出的牛眼小梁细胞符合第 3 代牛眼小梁细胞形态特征。实时荧光定量 PCR 和蛋白质免疫印迹法显示, 不同浓度 IL-6 刺激下的牛眼小梁细胞所产生的 FN mRNA 量分别为 1.000 ± 0.000 、 0.213 ± 0.004 、 0.056 ± 0.001 、 0.019 ± 0.002 , FN 蛋白表达量分别为 1.167 ± 0.012 、 0.662 ± 0.009 、 0.238 ± 0.011 、 0.061 ± 0.011 , 均呈下调趋势 ($r_s = -0.713$ 、 -0.901 , 均 $P < 0.05$), 4 组间 FN mRNA 和蛋白表达均有差异 ($P < 0.05$)。

结论: 体外培养的牛眼小梁细胞在外源性 IL-6 刺激下影响 FN mRNA 和蛋白的表达, 且 IL-6 浓度与蛋白表达呈负相关性, 推测 IL-6 可能通过影响 FN 基因与蛋白的表达, 进而改变小梁网组织结构。

关键词: 青光眼; 细胞培养; 小梁细胞; 白细胞介素-6; 纤维连接蛋白

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.04

Effect of IL-6 on fibronectin in bovine trabecular meshwork cells cultured *in vitro*

Pan Liu, Jie Meng, Yu-Zhen Liu, Qiang Wang

Foundation item: Shandong Science and Technology Development Plan Project (No.2012Y018117)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Yantai 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang Wang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Yantai 256600, Shandong Province, China. bywq001@126.com

Received:2018-11-12 Accepted:2019-04-28

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of fibronectin expression in cultured bovine trabecular meshwork cells when cells were stimulated by different concentrations of IL-6 to provide evidence for early diagnosis and new therapy of POAG.

• **METHODS:** We identify third-generation bovine trabecular meshwork cells which were got from tissue mass culture method. Then the relative expression of FN gene and protein in cells were detected by Real-Time PCR and Western-blot after 24h stimulation with 0ng/mL, 0.1ng/mL, 0.5ng/mL IL-6.

• **RESULTS:** The cultured bovine trabecular cells are coincident with what recorded in the book. Real-time PCR and Western blot showed that the amount of FN mRNA produced by cells was 1.000 ± 0.000 , 0.213 ± 0.004 , 0.056 ± 0.001 , 0.019 ± 0.002 respectively, and the protein expression was 1.167 ± 0.012 , 0.662 ± 0.009 , 0.238 ± 0.011 , 0.061 ± 0.011 respectively. There was a significant difference among four groups ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Cultured bovine trabecular meshwork cells have a negative correlation with the expression of FN protein after being stimulated by exogenous IL-6, and the results are consistent with the actual state of the disease. We speculate that the IL-6 participate in the pathogenesis and progression of POAG by affecting the expression of FN gene and protein and changing the structure of trabecular meshwork.

• **KEYWORDS:** glaucoma; cell culture; trabecular meshwork cells; interleukin-6; fibronectin

Citation: Liu P, Meng J, Liu YZ, *et al.* Effect of IL-6 on fibronectin in bovine trabecular meshwork cells cultured *in vitro* *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(6):911-915

0 引言

原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 是一类以房角开放、眼压缓慢升高为特征的青光眼, 具体的病理机制还不十分清楚。目前传统观点认为, 其眼压的缓慢升高与小梁网组织的结构和功能发生改变导致房水流出阻力升高有关。当前多采用眼压监测和全

自动视野机等辅助检查诊断 POAG。而有研究指出,大于 35% 的就诊者在被发现视野缺损之前可能已经出现了视神经节细胞的丢失^[1],并且有流行病学统计报道,在有诊断意义的 POAG 视神经损害的受试者中,约 50% 患者眼压低于 21mmHg^[2]。因此仅以视野检查和眼压检查作为 POAG 早期筛查的方法是非常局限的。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是常见的一种促炎性因子,其在多种疾病中发挥作用。有研究发现其通过与 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞相互作用可参与氧化应激和炎症作用的过程^[3-4];还有研究指出,IL-6 可以通过增加纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 表达的方式加速瘢痕增生并诱导肺动脉高压形成^[5-6],在剥脱综合征中,IL-6 参与和促进了 FN 蛋白的生成,并诱导了开角型青光眼的产生^[7]。目前国内外有多篇文献报道,在 POAG 患者的房水和外周血液中,IL-6 的含量较非青光眼患者均有所下降^[8-11],而此种改变对患者产生了何种影响尚无报道。因此我们推测 IL-6 的此种改变在视网膜神经节细胞死亡和青光眼的发病机制中可能对 FN 存在影响,并以此改变 POAG 进程。本实验通过体外培养牛眼小梁细胞并模拟 IL-6 浓度改变的过程,进一步监测 FN 的变化,为探讨青光眼患者发病时 IL-6 浓度变化对其病情进展产生的作用,以及 POAG 的筛查与治疗提供新思路。

1 材料和方法

1.1 材料 新鲜摘取的 2 岁以下公牛眼球;胎牛血清、高糖 DMEM 培养基、胰酶(美国 Hyclone 公司);PBS、BSA(北京 Solarbio 科技有限公司);Trizol 试剂盒、逆转录试剂盒、荧光定量试剂盒(日本 Takara 公司);牛 IL-6 蛋白冻干粉、牛 FN 蛋白单克隆抗体(美国 Abcam 公司)。

1.2 方法

1.2.1 牛眼小梁细胞的原代培养和鉴定 采用组织块培养法,摘取新鲜的牛眼眼球,去除眼外肌、结膜和筋膜组织,并用 75% 乙醇浸泡眼球 5min,转移至超净工作台中,距角膜缘约 4mm 处环形剪开眼球。翻转眼前节组织,去除玻璃体,轻轻地撕除晶状体和虹膜组织,体视显微镜下于白色的巩膜突和 Schwalbe 线之间撕取小梁组织,平铺于预置 2mL 胎牛血清的培养皿中,待组织贴壁干燥后加入 8mL 含 20% 胎牛血清的高糖培养基中,将培养皿放入体积分数 5% CO₂、37℃ 的细胞培养箱中。待细胞爬出并融合,采用贴壁细胞传代的方法,传代并培养至第 3 代。

1.2.2 IL-6 工作液制备 以超速离心机在 4℃ 下 3 000r/min 离心 2min,使所有 IL-6 冻干粉沉积于 EP 管底。以无菌 PBS 溶液制备 10mL 的 0.1% BSA 溶液,以此 PBS-BSA 溶液复溶 IL-6 干粉并吹打,制成浓度为 10μg/mL 工作母液。取 1mL 0.1% PBS-BSA 溶液为 A 组(对照组);取 1μL 母液溶于 10mL 0.1% BSA 溶液制成终浓度为 0.1ng/mL 的 B 组工作液;同样方法制备浓度为 0.5、1ng/mL 的 C 组和 D 组工作液。

1.2.3 IL-6 对小梁细胞的干预 将生长良好的第 3 代牛眼小梁细胞接种于 6 孔细胞培养板,培养 24h 待细胞铺满,以 PBS 冲洗培养板,分别加入 2mL 前述 A~D 组工作液,继续培养 24h。

1.2.4 实时荧光定量 PCR 法检测各组牛眼小梁细胞中 FN mRNA 的表达 分别提取 4 组细胞的总 mRNA,用分光光度计测定所提 mRNA 的浓度和纯度,含量为 1.5~2.0g/L;260nm 与 280nm 处的吸光度比值为 1.8~2.0。按照逆转录试剂盒说明书的步骤合成 cDNA,并进行实时荧光扩增,以 β-actin 为内参照,内参及目的基因 FN 引物由上海生工生物技术有限公司合成。β-actin 引物序列:上游:5'-CCATCGGCAATGAGCGGTCC-3',下游:5'-CGTGTGGCGTAGAGGTCCTTG-3';FN 引物序列:上游:5'-TGGCGAGTGGAAGTGTGAGAGG-3',下游:5'-ATACGGAGCGGCTGAGGATG-3'。反应条件为:95℃ 预变性 30s,95℃ 变性 5s,60℃ 退火 30s,共 40 个循环,每次扩增均设置 β-actin 为内参对照。2^{-ΔΔCt}法计算 FN mRNA 的相对表达量。实验重复 3 次,每组设 3 个复孔。

1.2.5 蛋白质免疫印迹法检测各组牛眼小梁细胞中 FN 蛋白的表达 取 4 组细胞使用预冷 PBS 洗涤 3 遍,弃去洗涤液。每孔细胞加 400μL 含 PMSF 的裂解液,于冰上裂解 30min,用移液枪转移至离心管中,4℃、12 000r/min,离心 5min,将上清转入一预冷的洁净 EP 管中,即得所需蛋白;测量蛋白浓度,按 4:1 的浓度加 5× 上样缓冲液,煮沸 15min,聚丙烯酰胺凝胶 100V 恒压电泳分离 60min 后,转移至 PVDF 膜上,用稀释浓度分别为 1:1000 和 1:4000 的鼠来源的牛 FN 一抗和 HRP 标记的山羊抗鼠二抗进行免疫酶联反应,曝光,得到胶片图像。利用 Image J 软件对所得灰度图像进行拍照和定量分析,得到目的蛋白 FN 与内参 β-actin 灰度的比值作为目的蛋白的相对表达量。实验重复 3 次,每组设 3 个复孔。

统计学分析:采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布,经 Levene 检验为方差齐,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牛小梁细胞的原代培养和鉴定 小梁组织块培养 7~9d 后可见大量细胞自组织边缘爬出,呈长梭形、多角形,边界清晰,排列紧密,大小不一,生长状态良好(图 1A)。培养至第 3 代的牛小梁细胞形态和大小变化情况趋于稳定,细胞中可见圆形细胞核,细胞内色素颗粒增多,符合既往本实验室所培养的牛眼小梁细胞形态特征^[12](图 1B)。

2.2 小梁细胞在不同 IL-6 浓度下 FN mRNA 的变化 实时荧光定量 PCR 检测结果显示,各组分别在 0、0.1、0.5、1ng/mL IL-6 刺激下 FN mRNA 的相对表达量分别为 1.000±0.000、0.213±0.004、0.056±0.001、0.019±0.002,4 组间差异有统计学意义($F = 77.13, P = 0.001$,图 2)。不同浓度 IL-6 下培养的牛眼小梁细胞产生的 FN mRNA 量呈下调趋势($r_s = -0.713, P < 0.05$)。经 LSD-t 检验行两两比较:0ng/mL 组与 0.1、0.5、1ng/mL 组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$);0.1ng/mL 组与 0.5、1ng/mL 组间差异均有统计学意义($P = 0.03, 0.01$);0.5ng/mL 组与 1ng/mL 组间差异有统计学意义($P = 0.049$)。

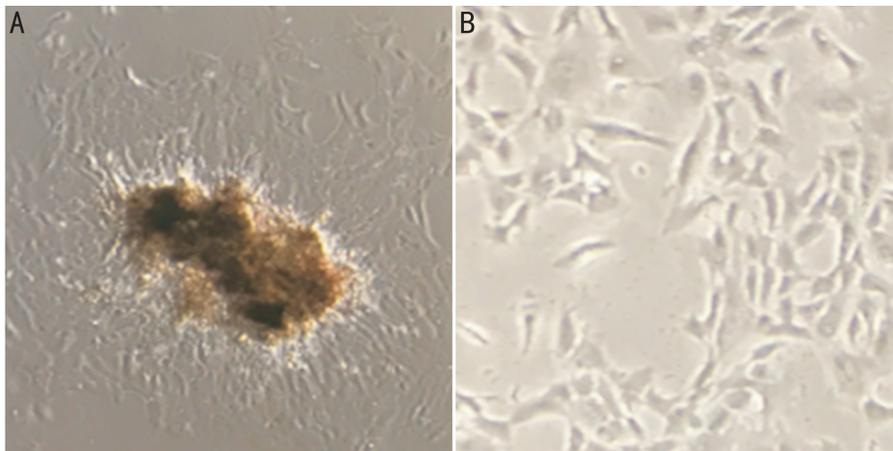


图1 小梁细胞形态学鉴定 A:倒置显微镜下可见培养9d的牛眼小梁细胞从小梁组织块周边游出,贴壁生长,形态多样($\times 100$);B:第3代小梁细胞形态趋于稳定,呈梭形,有较多突起,细胞内可见色素颗粒($\times 200$)。

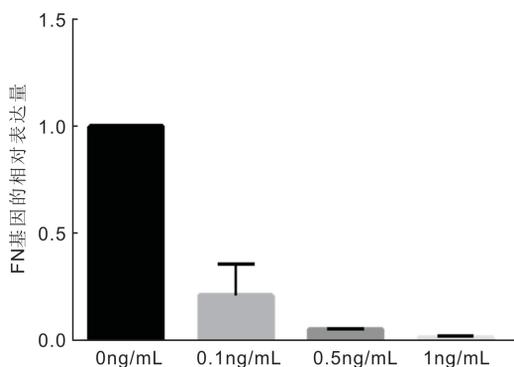


图2 不同浓度IL-6干预下各组小梁细胞中FN mRNA相对表达量。

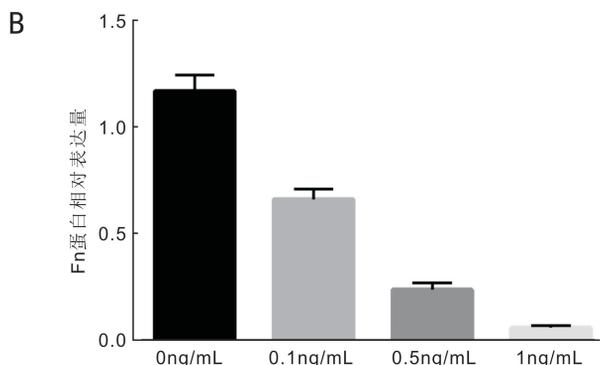
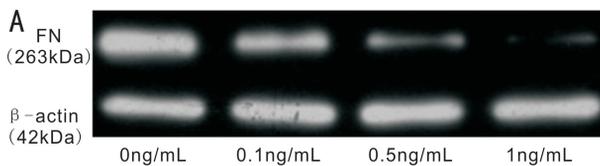


图3 不同浓度IL-6干预下各组小梁细胞中FN蛋白表达量的比较 A:FN蛋白电泳图;B:FN蛋白相对表达量。

2.3 小梁细胞在不同IL-6浓度下FN蛋白的变化 蛋白质免疫印迹法显示,各组分别在0、0.1、0.5、1ng/mL IL-6刺激下FN蛋白相对表达含量分别为 1.167 ± 0.012 、 0.662 ± 0.009 、 0.238 ± 0.011 、 0.061 ± 0.011 ,4组间差异有统计学意义($F=95.01, P=0.01$,图3)。不同浓度IL-6下培养的牛眼小梁细胞产生的FN蛋白量呈下调趋势($r_s = -0.901, P < 0.05$)。两两比较采用LSD-*t*检验:0ng/mL组与0.1、0.5、1ng/mL组间比较差异有统计学意义($P =$

$0.01, < 0.001, < 0.001$);0.1ng/mL组与0.5、1ng/mL组间差异有统计学意义($P = 0.01, < 0.001$);0.5ng/mL组与1ng/mL组间差异有统计学意义($P = 0.04$)。

3 讨论

目前POAG的确切病因还未完全证实,有学说认为,小梁网组织是房水流出通道中最重要的一环,原发性开角型青光眼房角开放但眼压升高是由于小梁组织的局部病变造成小梁途径房水引流系统发生了病变,房水流出阻力增加所致^[13]。同时也有文献证明氧化应激损伤是导致POAG的病理原因之一^[14],有证据支持氧化应激作为视网膜神经节细胞(retinal ganglial cells, RGCs)的亚细胞区的组成部分,参与了青光眼的神经退行性变;除了直接的细胞毒性导致RGCs死亡外,ROS还很可能通过酶氧化特定的氨基酸残基,并且作为第二信使和/或通过氧化还原修饰下游效应物以调节蛋白功能,从而参与RGCs死亡信号的传递^[15]。多种学说交汇,仍未有统一论。

关于青光眼引起的组织损伤,目前大部分学者公认是由于眼压升高对神经元、筛板和血管的机械性压迫损伤。小梁网作为传统的房水流出通道中最重要的组织之一,其上有大量的小梁细胞内衬其中,位于近小管区和Schlemm管前部,是房水外流阻力最大的部分,其功能及其形态结构的变化直接影响了眼压的变化^[16-18]。有实验指出,小梁网的内皮细胞和血管内皮细胞有分泌IL-6的功能^[19]。而在POAG的基础和临床研究中,有学者发现了POAG患者房水和血液中IL-6表达含量较非青光眼患者有所下降^[8-11,20],且房水引流通道中FN蛋白表达有所升高^[21]。还有研究指出,POAG患者经过6mo以上局部降眼压药物治疗后,眼表的IL-6水平较正常人有所回升^[22]。

细胞外基质重塑对小梁网的结构改变起到了不可或缺的影响^[23-24]。FN蛋白是已知的细胞外基质之一,其不仅能通过增加小梁网细胞中整合素 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 1$ 的表达以促进小梁网细胞增殖、黏附和迁移能力^[25-26],并且FN蛋白的刚度与小梁组织的刚度呈正相关^[27],即FN蛋白数目与质量对小梁组织形态结构起到了影响。当前在多种疾病中都发现有IL-6对FN蛋白影响的报道。例如剥脱综合征是一类与年龄有关的弹性纤维系统疾病,其特征是

细胞外基质中纤维物质的病理性沉积,其在眼部表现为晶状体皮质在房角的物理堆积导致眼压升高,激发开角型青光眼。而有实验证明在剥脱综合征导致的继发性开角型青光眼中,IL-6参与诱导了纤维连接蛋白1(FN1)和TGF- β 1的表达^[7]。在增生性瘢痕(HS)形成的病理机制中,与正常成纤维细胞相比,HS中的细胞因子IL-6受体被激活引起辅助T淋巴细胞在STAT3中表达上升;同时STAT3肽会抑制FN凋亡基因的表达;在HS中,研究人员发现细胞增殖标记物Cyclin D1、Bcl-X1和c-Myc表达均较正常人高^[28]。

TGF- β 是一组可调控细胞生长、分化和凋亡的细胞因子,其参与的多条细胞信号传导通路是促进细胞和组织纤维化的重要途径。曾有实验指出:在体外培养的人眼小梁细胞中TGF- β 2眼内灌注可使房水流出率减少约27%,并且促进Schlemm管内壁多层结构中细胞外基质的聚集^[29],即TGF- β 信号通过积累细胞外基质的方式增加房水引流阻力,升高眼压。Seong等^[30]曾指出IL-6参与TGF- β 诱导人肌腱成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化过程,并以此作为结膜下纤维化的重要过程。有日本学者曾做出实验表示,可溶性IL-6反式信号(sIL-6)与其受体sIL-6R结合可增强STAT3磷酸化,同时sIL-6与受体结合后表现出以抑制Smad2的方式抑制TGF- β 受体的作用,而当TGF- β 受体过度表达又将反作用抑制sIL-6反式信号的分泌和生成^[10]。综上所述,sIL-6反式信号以激活HTM中STAT3的方式抑制了TGF- β 导致的纤维化。房水中同时存在着IL-6及其受体,以上实验反而言之,在POAG患者前房中,当IL-6浓度降低,IL-6与受体结合减少,TGF- β 含量上升,同时IL-6-STAT3轴由于负反馈而被破坏,FN及其他细胞外基质生成增多后堆积且降解降低,导致了房水引流受阻。而本实验证实,IL-6通过影响FN转录与蛋白表达的方式,呈现出与FN的负相关关系,即IL-6浓度越低,FN mRNA转录能力增强,小梁细胞产生的FN蛋白越多,侧面证实了上述众实验的结论。不仅如此,我们还认为,当眼压升高破坏血-房水屏障,可以使得房水中IL-6进入血管内壁,IL-6可通过改善细胞内吞与转运增加血管内皮通透性^[31-33],从而使得血管中液体及其他促炎因子渗出,增加房水含量与前房炎症反应,能够进一步加重POAG患者眼部表现。

由于时间有限,本实验并未加入IL-6抗体测得抗IL-6与FN的关系,是该实验的局限性。下一步将由本实验室进一步印证IL-6与POAG之间的关系,以期IL-6的研究能够为POAG的早期筛查与治疗带来新的治疗思路和方法,以更加低廉、有效的途径解决患者病痛。

参考文献

- 1 Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-748
- 2 Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1090-1095
- 3 Gadiant RA, Otten UH. Interleukin-6 (IL-6)--a molecule with both

- beneficial and destructive potentials. *Prog Neurobiol* 1997;52(5):379-390
- 4 Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, et al. Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J* 1987;6(10):2939-2945
- 5 Ray S, Ju X, Sun H, et al. The IL-6 trans-signaling-STAT3 pathway mediates ECM and cellular proliferation in fibroblasts from hypertrophic scar. *J Invest Dermatol* 2013;133(5):1212-1220
- 6 Steiner MK, Syrkin OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res* 2009;104(2):236-244
- 7 Borrás T. Growth Factors, Oxidative Damage, and Inflammation in Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma* 2018;27(Suppl 1):S54-S60
- 8 Borkenstein A, Faschinger C, Maier R, et al. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis. *Mol Vis* 2013;19:2306-2311
- 9 黄萍,张纯.开角型青光眼患者外周血中IL-4、IL-6、IL-12含量的研究. *眼科新进展* 2005;25(1):41-42
- 10 Inoue-Mochita M, Inoue T, Kojima S, et al. Interleukin-6-mediated trans-signaling inhibits transforming growth factor-beta signaling in trabecular meshwork cells. *J Biol Chem* 2018;293(28):10975-10984
- 11 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):241-247
- 12 张强,赵燕,李燕,等.整合素 β -1在体外培养牛眼小梁细胞中的表达. *滨州医学院学报* 2009;32(2):87-89
- 13 Lutjen-Drecoll E. Functional morphology of the trabecular meshwork in primate eyes. *Prog Retin Eye Res* 1999;18(1):91-119
- 14 Sacca SC, Izzotti A, Rossi P, et al. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res* 2007;84(3):389-399
- 15 Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(5):490-513
- 16 Stamer WD, Acott TS. Current understanding of conventional outflow dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(2):135-143
- 17 Maepea O, Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp Eye Res* 1992;54(6):879-883
- 18 Overby DR, Stamer WD, Johnson M. The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium. *Exp Eye Res* 2009;88(4):656-670
- 19 Taurone S, Ripandelli G, Pacella E, et al. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol Med Rep* 2015;11(2):1384-1390
- 20 Itakura T, Peters DM, Fini ME. Glaucomatous MYOC mutations activate the IL-1/NF-kappa B inflammatory stress response and the glaucoma marker SELE in trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2015;21:1071-1084
- 21 Babizhayev MA, Brodskaya MW. Fibronectin detection in drainage outflow system of human eyes in ageing and progression of open-angle glaucoma. *Mech Ageing Dev* 1989;47(2):145-157
- 22 Benitez-Del-Castillo J, Cantu-Dibildox J, Sanz-Gonzalez SM, et al. Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease: A prospective, observational cohort study. *Eur J Ophthalmol* 2018; [Epub ahead of print]

23 Vittitow J, Borrás T. Genes expressed in the human trabecular meshwork during pressure-induced homeostatic response. *J Cell Physiol* 2004;201(1):126-137

24 Gonzalez P, Epstein DL, Borrás T. Genes upregulated in the human trabecular meshwork in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(2):352-361

25 胡艳. 纤维连接蛋白对 POAG 小梁网细胞增殖、黏附、迁移及对整合素 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 表达的影响. 福建医科大学 2010

26 Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, et al. TGF beta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):226-234

27 Wang C, Li L, Liu Z. Experimental research on the relationship between the stiffness and the expressions of fibronectin proteins and adaptor proteins of rat trabecular meshwork cells. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):268

28 Ray S, Ju X, Sun H, et al. The IL-6 trans-signalizing-STAT3

pathway mediates ECM and cellular proliferation in fibroblasts from hypertrophic scar. *J Invest Dermatol* 2013;133(5):1212-1220

29 Gottanka J, Chan D, Eichhorn M, et al. Effects of TGF-beta2 in perfused human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(1):153-158

30 Seong GJ, Hong S, Jung SA, et al. TGF-beta-induced interleukin-6 participates in transdifferentiation of human Tenon's fibroblasts to myofibroblasts. *Mol Vis* 2009;15:2123-2128

31 Maruo N, Morita I, Shirao M, et al. IL-6 increases endothelial permeability *in vitro*. *Endocrinology* 1992;131(2):710-714

32 Zhang J, Sadowska GB, Chen X, et al. Anti-IL-6 neutralizing antibody modulates blood-brain barrier function in the ovine fetus. *FASEB J* 2015;29(5):1739-1753

33 Duchini A, Govindarajan S, Santucci M, et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS-derived endothelial cells. *J Investig Med* 1996;44(8):474-482

最新中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2040(3435)	2(2)	0.953(1.073)	1(4)	78.4	1
眼科新进展	1273(545)	3(4)	0.690(1.344)	4(3)	60.5	2
国际眼科杂志	2446(5519)	1(1)	0.667(1.412)	5(2)	57.2	3
中华眼底病杂志	865	5	0.878	2	54.3	4
中华实验眼科杂志	1018	4	0.692	3	46.2	5
临床眼科杂志	513	7	0.523	6	38.5	6
眼科	387	8	0.398	8	27.1	7
中华眼视光与视觉科学杂志	528	6	0.390	9	25.5	8
中国斜视与小儿眼科杂志	256	9	0.470	7	10.1	9
9种期刊平均值	1036		0.629			

摘编自 2018 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)