

# 脑源性神经营养因子在眼部疾病中的研究进展

朱安民, 谭薇, 伍姜霓

引用: 朱安民, 谭薇, 伍姜霓. 脑源性神经营养因子在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(2):225-229

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81660162); 贵州省科技计划项目 | No.黔科合基础[2020]1Y327; 贵州省健康委科学技术基金项目 (No.gzwbkj2020-1-155)

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院眼科

作者简介: 朱安民, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 谭薇, 毕业于中国人民解放军第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病. [tanwei950118@sina.com](mailto:tanwei950118@sina.com)

收稿日期: 2021-06-09 修回日期: 2021-12-23

## 摘要

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种碱性蛋白质,也是神经营养因子家族的一员,在神经元的发育、分化和维持中起重要作用。大量研究已经证实 BDNF 参与帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生发展且具有神经保护作用。BDNF 在视网膜中主要由视网膜神经节细胞、无长突细胞、星形胶质细胞、视网膜胶质细胞(Müller 细胞)和光感受器产生,近年来相关研究发现 BDNF 参与青光眼、糖尿病视网膜病变(DR)等眼部疾病的发生发展且可能具有诊断作用,这将有利于及早对患者进行干预避免其发展至晚期青光眼或 DR。另一方面,基于 BDNF 的治疗方法在青光眼、DR 和弱视的体内体外实验中取得了很好的结果,可能为这些眼部疾病的治疗提供更多的选择。现就近年来 BDNF 参与眼部疾病的研究进展做一综述。

关键词: 脑源性神经营养因子; 青光眼; 糖尿病视网膜病变; 弱视; 诊断; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.10

## Research progress on brain - derived neurotrophic factor in ocular diseases

An-Min Zhu, Wei Tan, Jiang-Ni Wu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660162); Guizhou Science and Technology Plan Project | No. [2020] 1Y327; Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (No.gzwbkj2020-1-155)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. [tanwei950118@sina.com](mailto:tanwei950118@sina.com)

Received: 2021-06-09 Accepted: 2021-12-23

## Abstract

• Brain - derived neurotrophic factor (BDNF) is a basic protein, and a member of neurotrophic factor family, which plays an important role in the development, differentiation and maintenance of neurons. A large number of studies have confirmed that BDNF is involved in the occurrence and development of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, and has a neuroprotective effect. In the retina, BDNF is mainly produced by retinal ganglion cells, amacrine cells, astrocytes, retinal glial cells (Müller cells) and photoreceptors. In recent years, related studies have found that BDNF is involved in the occurrence and development of glaucoma, diabetic retinopathy (DR) and other ocular diseases, and may have a diagnostic role, which will be beneficial to early intervention of patients to avoid the development of advanced glaucoma or DR. On the other hand, BDNF - based therapies have achieved good results in *in vitro* and *in vivo* experiments of glaucoma, DR and amblyopia, which may provide more choices for the treatment of these ocular diseases. In this manuscript, the research progresses of BDNF in ocular diseases in recent years were reviewed.

• KEYWORDS: brain - derived neurotrophic factor; glaucoma; diabetic retinopathy; amblyopia; diagnosis; treatment

Citation: Zhu AM, Tan W, Wu JN. Research progress on brain - derived neurotrophic factor in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(2):225-229

## 0 引言

脑源性神经营养因子 (brain - derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种碱性蛋白质 (等电点为 9.6), 也是神经营养因子家族的一员, 在神经元的发育、分化和维持中起重要作用<sup>[1]</sup>。BDNF 的表达在转录和翻译过程中受调控, 也受翻译后修饰的调节, 复杂的多水平调控表明了 BDNF 功能的重要性和多样性<sup>[2]</sup>。BDNF 基因首先合成前体 proBDNF, 然后 proBDNF 可被几种蛋白酶切割产生成熟的 BDNF 蛋白<sup>[3]</sup>。原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 是 BDNF 的受体<sup>[4]</sup>, 成熟形式的 BDNF 通过与 TrkB 酪氨酸激酶受体结合启动其神经营养信号通路, 导致神经细胞存活、修复和发育<sup>[5]</sup>。BDNF 在视网膜中主要由视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs)、无长突细胞、星形胶质细胞、视网膜胶质细胞 (Müller 细胞) 和光感受器产生<sup>[6]</sup>。越来越多的研究发现 BDNF 参与青光眼、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、弱视、视神经病变和年龄相关性黄斑变

性等眼部疾病的发生发展且具有神经保护作用。本文重点综述近年来 BDNF 在青光眼、DR 和弱视中的研究进展,以期为进一步研究 BDNF 在诊断和靶向治疗眼部疾病方面提供帮助。

## 1 BDNF 与青光眼

青光眼是一组以 RGCs 及其轴突变性为特征的慢性视神经病<sup>[7]</sup>。这些病变是渐进性的和不可逆转的,最终会导致患者失明<sup>[8]</sup>。青光眼最常见的危险因素是高眼压,目前用于降低眼压的方法已被证明可以延缓青光眼引起的损害的进展<sup>[9]</sup>。然而降低眼压无法解决或逆转神经病变<sup>[10]</sup>。早期青光眼虽然通常没有症状,但是视网膜会发生微小的变化,如 RGCs 丢失<sup>[11]</sup>。因此,不依赖眼压的神经保护策略将有利于早期干预,防止疾病进展<sup>[9]</sup>。RGCs 是一个重要的干预靶点,BDNF 对 RGCs 的存活至关重要<sup>[12]</sup>。此外,BDNF 具有作为青光眼的生物标志物的可能性,可能为诊断、筛查和评估青光眼进展提供一种可靠、省时、经济的方法<sup>[13]</sup>。

**1.1 BDNF 作为诊断标志物** 近年来,有学者发现早、中期青光眼患者血清 BDNF 水平与健康对照者相比明显降低<sup>[14]</sup>。另一项研究中<sup>[15]</sup>,青光眼患者与非青光眼的白内障患者相比,早、中期青光眼组患者的血清 BDNF 水平明显低于对照组患者,且早期青光眼患者血清 BDNF 浓度低于中度青光眼患者。此外,关于 BDNF 在青光眼患者房水、泪液中的表达情况,Shpak 等<sup>[16]</sup>发现原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者与对照组相比,房水、泪液和血清中 BDNF 含量明显降低,早期 POAG 房水、泪液和血清中的 BDNF 的含量明显降低,后期 BDNF 含量相对升高。他们还发现泪液和房水中 BDNF 的含量具有很强的相关性,这一现象为间接研究 POAG 患者房水中的 BDNF 水平开辟了新的途径。综上所述,血清、房水和泪液中的 BDNF 可能作为早期筛查的生物标志物,有利于及早对青光眼患者进行干预,避免其发展至晚期青光眼,但仍需评估 BDNF 在青光眼中的诊断价值。值得注意的是,青光眼患者与正常对照组相比,BDNF 降低,而后期青光眼与早期青光眼相比,BDNF 相对升高可能是一种代偿/神经保护反应,有待进一步研究。

**1.2 基因治疗** 早期实验中使用的外源性 BDNF 补充剂在视网膜中显示了良好的结果,但这种补充方式的局限性是 BDNF 活性的持续时间是有限的,需要重复使用才能获得长期的神经保护<sup>[17-18]</sup>。研究发现,基于基因的治疗方法可以在青光眼模型中提供神经保护且 BDNF 活性的持续时间更长且安全性可靠<sup>[19]</sup>。Wójcik-Gryciuk 等<sup>[20]</sup>利用编码 BDNF 的 2 型腺相关病毒载体(adeno-associated virus 2, AAV2)在微珠诱导的高眼压大鼠模型中进行了单侧玻璃体内注射。通过 RGCs 计数评估 RGCs 神经保护作用,与单纯损伤大鼠相比,损伤+AAV2-BDNF 治疗的大鼠 RGCs 丢失明显减轻。然而,在损伤+治疗的大鼠中,BDNF 过度表达引起 TrkB 的反向下调会导致 BDNF 及其神经保护作用的脱敏。为了解决这个问题,Osborne 等<sup>[19]</sup>采用了由编码 BDNF 和 TrkB 的 AAV2 载体组成的基因疗法,发现在视神经挤压的小鼠模型中,使用 AAV2-TrkB-2A-mBDNF 比单独使用 BDNF 更能显著减少 RGCs 的损失。此外,研究发现,BDNF 能改善轴突运输、轴突连续性及远端和近

端视神经中的轴突数量<sup>[21]</sup>。TrkB 对神经元迁移、轴突生长、分化和连接至关重要<sup>[22]</sup>。Khatib 等<sup>[23]</sup>在实验性青光眼模型中,发现 AAV2-TrkB-2A-mBDNF 对轴突运输的影响优于单独使用 AAV2-TrkB 或 AAV2-mBDNF。

酪氨酸三重突变体 AAV (triple mutant AAV, tm-AAV)载体能提高转导效率和加速蛋白表达<sup>[24]</sup>。Shiozawa 等<sup>[25]</sup>将编码 BDNF 的自补 tm-AAV2 载体(tm-scAAV2-BDNF)用在 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)诱导的视网膜损伤小鼠模型中,该模型是基于青光眼“谷氨酸假说”的一种视网膜内损伤模型。与 NMDA 处理组的小鼠相比,BDNF 处理组明显避免了组织学损伤,RGCs 的数量显著增加。用暗视视网膜电图评估视功能,BDNF 治疗组的 B 波振幅明显高于 NMDA 组。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是一种视网膜应激标志物,与 NMDA 处理的小鼠相比,BDNF 治疗能够显著降低 GFAP 的水平。提示 tm-scAAV2-BDNF 对包括正常眼压性青光眼在内的视网膜内损伤具有潜在的治疗作用。Igarashi 等<sup>[26]</sup>将同样的 tm-scAAV2-BDNF 载体用于引起大鼠眼压一过性升高的缺血/再灌注损伤模型中,发现 BDNF 能显著减轻视网膜厚度和结构丢失,挽救 RGC,增加 B 波,减少 GFAP 表达。

综上所述,在不同的青光眼模型中,编码 BDNF 的 AAV 载体显示了一致的和相当大的 RGCs 神经保护和视觉功能保护。但是基因治疗的一个限制是需要诱导眼压升高前一段时间进行眼内注射。因此,这需要在临床环境中使用特定的时机。

## 2 BDNF 与 DR

DR 是糖尿病的一种常见并发症,也是工作年龄人群的首位致盲性眼病<sup>[27]</sup>。越来越多的证据表明,糖尿病视网膜神经变性即糖尿病视神经变性是 DR 发病机制中的早期事件<sup>[28-29]</sup>,糖尿病视神经变性出现早于通过临床检查可发现的微血管病变<sup>[30]</sup>。糖尿病视神经变性的重要特征是神经细胞凋亡和反应性胶质细胞增生<sup>[27]</sup>。研究表明,BDNF 的下调可能是导致糖尿病视神经变性的重要原因<sup>[31]</sup>,且 BDNF 水平下调被认为是 DR 的独立标志物<sup>[32-33]</sup>。另外,BDNF 具有保护视网膜细胞免受缺氧和葡萄糖剥夺造成的损伤的功能<sup>[34]</sup>。

**2.1 BDNF 作为诊断标志物** 目前,眼底荧光血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)是诊断不同阶段 DR 的金标准,这是一种侵入性操作,会给患者带来不适,要在较大范围内进行 FFA 检查是很困难的<sup>[35]</sup>。寻找方便有效的筛查生物标志物将有助于识别需要临床评估和治疗的个体。有研究发现,DR 患者的血清和房水中 BDNF 水平在临床症状出现之前显著降低,且血清中的 BDNF 水平随病情严重程度增加而减少:从健康对照者、无视网膜病变的糖尿病患者、非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)到增殖性视网膜病变,血清中的 BDNF 水平逐步减少<sup>[36]</sup>。另外,Jun 等<sup>[37]</sup>通过研究发现伴糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的 NPDR 患者和不伴 DME 的 NPDR 患者的血清和房水中 BDNF 水平显著低于健康对照者,且合并 DME 的 NPDR 患者血清和房水中的 BDNF 水平均低于未合并 DME 的 NPDR 患者。上述研究均提示 BDNF 水平可能作

为 DR 早期诊断及判断 DR 严重程度的标志物,但需进一步验证 BDNF 在 DR 中的诊断价值。明确 BDNF 在 DR 中的诊断作用,有利于更早发现 DR,采取治疗避免 DR 进展至更晚期。

**2.2 基于 BDNF 的治疗** 目前 DR 的治疗主要针对 DR 引起的血管病变且疗效有限<sup>[38]</sup>,DR 早期的神经病变尚无有效的治疗方法<sup>[39]</sup>。先前的研究中通过将编码 BDNF 的 AAV 输送到眼睛的基因治疗在 DR 动物模型的神经保护方面显示出很好的结果<sup>[40]</sup>。近年来,大量研究发现通过干细胞移植和给药等方式可增加 BDNF 以保护视网膜神经元,为 DR 早期治疗提供更多选择。

**2.2.1 干细胞疗法** 干细胞在理论上有着分化为各种人体组织器官细胞的可能性,越来越多的证据支持在视网膜疾病的疗法中,干细胞疗法是其中最有可能的研究热点之一<sup>[41]</sup>。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类起源于中胚层的成体干细胞,广泛存在于骨髓、脂肪组织、脐带和胎盘组织等组织中<sup>[42]</sup>。越来越多的证据表明氧化应激参与了 DR 的发病,研究发现骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化损伤模型中可以通过改善抗氧化能力,抑制炎症细胞因子的分泌和促进 BDNF 等神经营养因子的表达来增强对视网膜神经节细胞的保护作用<sup>[43]</sup>。Zhang 等<sup>[44]</sup>采用源自人脐带间充质干细胞(umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs)的神经干细胞治疗 DR 大鼠,发现 BDNF 水平明显高于对照组,且存活的 RGCs 数量增加,显著延缓 DR 的进展。此外,在另一种干细胞移植疗法中,Rong 等<sup>[45]</sup>将小鼠骨髓 CD133<sup>+</sup> 干细胞移植到链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 DR 小鼠玻璃体内,移植的 CD133<sup>+</sup> 干细胞在体内表达 BDNF,并增加了 STZ 诱导的 DR 小鼠中 BDNF 的水平,以支持 RGCs 和杆状双极细胞的存活。因此,深入了解基于 BDNF 的干细胞疗法对 DR 神经保护具有重要意义。

**2.2.2 给药增加 BDNF 水平** 在 DR 中,氧化应激会导致 BDNF 下调,NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要产生者,罗布麻素是一种植物来源的载脂蛋白,在缺氧诱导的人视网膜 Müller 胶质细胞中,能够抑制 NOX 亚型 NOX4 表达,进而上调 BDNF 减轻视网膜损害<sup>[46]</sup>。槲皮素是黄酮类化合物的一种,具有强大的抗氧化作用,研究发现在 DR 大鼠中可能通过上调 BDNF 等神经营养因子水平和抑制神经元凋亡来保护糖尿病视网膜神经元<sup>[47]</sup>。此外,Suzumura 等<sup>[48]</sup>发现在 STZ 诱导的糖尿病大鼠的 DR 早期口服二十碳五烯酸乙酯可通过增加代谢产物 18-羟基二十碳五烯酸来上调 BDNF 进而阻止视网膜神经变性。Kim 等<sup>[49]</sup>发现注射氟西汀可通过上调 STZ 诱导的糖尿病大鼠视网膜 BDNF 表达从而发挥抗细胞凋亡作用。基于上述研究,现有的药物也能够用于增加 BDNF 的表达,对抗 DR 早期视网膜神经损伤。

### 3 BDNF 与弱视

弱视是一种由于儿童时期视觉通路发育异常而导致视力下降的疾病<sup>[50]</sup>。由于从青年到成年的大脑可塑性急剧下降,长期以来,视力丧失一直被认为是在关键时期后不可逆转的<sup>[51]</sup>。然而,最近的研究发现即使在关键期结

束后,某些基因调控网络也可以在受到损伤时上调,导致解剖学和神经生化变化,这可能会改变神经元的活动和连通性<sup>[52]</sup>。这种神经可塑性的重新激活试图修复或补偿成人大脑中功能的丧失,在视觉系统中也可以看到这一点,例如成年 C57BL/6J 小鼠经过去传入和长期单眼剥夺,重新睁开眼的对侧视皮层聚唾液酸的升高伴随着 BDNF 上调且促进成年小鼠视皮层可塑性的重新激活和视功能的恢复<sup>[51]</sup>。研究发现,BDNF 在弱视发病机制中有着重要意义,BDNF 的减少促进了弱视的发生,提示增加 BDNF 的表达具有治疗意义<sup>[53]</sup>。BDNF 因其在啮齿动物视皮层结构和功能水平上介导的环境富集对神经可塑性显著有利影响而被提出用于增强成年受试者的视皮层可塑性<sup>[54]</sup>。然而,由于 BDNF 不可能通过外周给药有效地穿过血脑屏障,这一看好的方法似乎受到了阻碍<sup>[55]</sup>。最近,Sansevero 等<sup>[56]</sup>通过对成年弱视大鼠鼻腔内无创注射 BDNF 增加了初级视皮层中这种神经营养因子的水平,并促进了成年弱视大鼠的视力、眼优势和视觉深度感知的恢复,无论是在反向遮挡的动物还是在那些双眼视力不受限制的动物中都是如此。因此,BDNF 可能对弱视的治疗提供了新的途径。

### 4 总结与展望

BDNF 参与了神经相关的眼部疾病的发生,在青光眼和 DR 等眼部疾病的诊断中具有潜在价值。此外,BDNF 可以通过基因治疗、干细胞疗法、给药、鼻内注射等方法增加表达,在青光眼、DR 和弱视等眼病的治疗中具有价值。不过,BDNF 的诊断价值需进一步验证以及治疗方法在眼部疾病中的临床疗效还不确定。因此,在未来的研究中,期望大样本得纳入以确定 BDNF 的诊断价值以及 BDNF 的使用时机、给药方式和剂量等在临床中的疗效。

#### 参考文献

- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24(1):677-736
- Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci* 2019;13:363
- Angelucci F, Čechová K, Průša R, et al. Amyloid beta soluble forms and plasminogen activation system in Alzheimer's disease: Consequences on extracellular maturation of brain-derived neurotrophic factor and therapeutic implications. *CNS Neurosci Ther* 2019;25(3):303-313
- Machalani R, Chen H. Brain derived neurotrophic factor (BDNF), its tyrosine kinase receptor B (TrkB) and nicotine. *Neurotoxicology* 2018; 65:186-195
- Jin W. Regulation of BDNF-TrkB signaling and potential therapeutic strategies for Parkinson's disease. *J Clin Med* 2020;9(1):257
- Telegina DV, Kolosova NG, Kozhevnikova OS. Immunohistochemical localization of NGF, BDNF, and their receptors in a normal and AMD-like rat retina. *BMC Med Genom* 2019;12(2):133-140
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA* 2014;311(18):1901
- Flaxman SR, Bourne RR, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990 - 2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(12): e1221-e1234
- Tsai JC. Innovative IOP-independent neuroprotection and neuroregeneration strategies in the pipeline for glaucoma. *J Ophthalmol* 2020;2020:1-6

10 Fu L, Kwok SS, Chan YK, *et al.* Therapeutic strategies for attenuation of retinal ganglion cell injury in optic neuropathies: concepts in translational research and therapeutic implications. *Biomed Res Int* 2019;2019;1-10

11 Cordeiro MF, Normando EM, Cardoso MJ, *et al.* Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain* 2017;140(6):1757-1767

12 Fudalej E, Justyniarska M, Kasarek K, *et al.* Neuroprotective factors of the retina and their role in promoting survival of retinal ganglion cells: a review. *Ophthalmic Res* 2021;64(3):345-355

13 Ghaffariyeh A, Honaripisheh N, Heidari MH, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci* 2011;88(1):80-85

14 Oddone F, Roberti G, Micera A, *et al.* Exploring serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor across glaucoma stages. *PLoS One* 2017;12(1):e0168565

15 Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor in glaucoma patients in Japan: an observational study. *J Nippon Med Sch* 2020;87(6):339-345

16 Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Curr Eye Res* 2018;43(2):224-231

17 Parrilla-Reverter G, Agudo M, Sobrado-Calvo P, *et al.* Effects of different neurotrophic factors on the survival of retinal ganglion cells after a complete intraorbital nerve crush injury: a quantitative *in vivo* study. *Exp Eye Res* 2009;89(1):32-41

18 Domenici L, Origlia N, Falsini B, *et al.* Rescue of retinal function by BDNF in a mouse model of glaucoma. *PLoS One* 2014;9(12):e115579

19 Osborne A, Khatib TZ, Songra L, *et al.* Neuroprotection of retinal ganglion cells by a novel gene therapy construct that achieves sustained enhancement of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase receptor-B signaling. *Cell Death Dis* 2018;9(10):1-18

20 Wójcik - Gryciuk A, Gajewska - Woźniak O, Kordecka K, *et al.* neuroprotection of retinal ganglion cells with AAV2-BDNF pretreatment restoring normal TRKB receptor protein levels in glaucoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6262

21 Du R, Wang X, He S. BDNF improves axon transportation and rescues visual function in a rodent model of acute elevation of intraocular pressure. *Sci China Life Sci* 2020;63(9):1337-1346

22 Pradhan J, Noakes PG, Bellingham MC. The role of altered BDNF/TrkB signaling in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci* 2019;13:368

23 Khatib TZ, Osborne A, Yang S, *et al.* Receptor - ligand supplementation via a self-cleaving 2A peptide - based gene therapy promotes CNS axonal transport with functional recovery. *Sci Adv* 2021;7(14):eabd2590

24 Petrs - Silva H, Dinculescu A, Li QH, *et al.* High - efficiency transduction of the mouse retina by tyrosine - mutant AAV serotype vectors. *Mol Ther* 2009;17(3):463-471

25 Shiozawa AL, Igarashi T, Kobayashi M, *et al.* Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in an inner retinal injury model induced by intravitreal injection of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA). *Mol Vis* 2020;26:409-422

26 Igarashi T, Miyake K, Kobayashi M, *et al.* Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in a rat model of transient IOP elevation. *Mol Vis* 2016;22:816-826

27 Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, *et al.* Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2(1):1-17

28 Marques IP, Alves D, Santos T, *et al.* Multimodal imaging of the initial stages of diabetic retinopathy: different disease pathways in

different patients. *Diabetes* 2019;68(3):648-653

29 Zafar S, Sachdeva M, Frankfort BJ, *et al.* Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr Diabetes Rep* 2019;19(4):1-13

30 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao CH, *et al.* Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *PNAS* 2016;113(19):E2655-E2664

31 Afarid M, Sanie-Jahromi F. Potential neuroprotective biomolecules in ophthalmology. *Int Ophthalmol* 2021;41(3):1103-1109

32 Liu SY, Du XF, Ma X, *et al.* Low plasma levels of brain derived neurotrophic factor are potential risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Mol Cell Endocrinol* 2016;420:152-158

33 Guo M, Liu H, Li SS, *et al.* Low serum brain-derived neurotrophic factor but not brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Retina* 2017;37(2):350-358

34 Xu LF, Zhang ZY, Xie TH, *et al.* Inhibition of BDNF-AS provides neuroprotection for retinal ganglion cells against ischemic injury. *PLoS One* 2016;11(12):e0164941

35 Qin LL, An MX, Liu YL, *et al.* MicroRNA-126: a promising novel biomarker in peripheral blood for diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2017;10(4):530-534

36 Taşlipinar Uzel AG, Uçurlu N, Toklu Y, *et al.* Relationship between stages of diabetic retinopathy and levels of brain-derived neurotrophic factor in aqueous humor and serum. *Retina* 2020;40(1):121-125

37 Jun YH, Kim ST. Brain-derived neurotrophic factor in non-proliferative diabetic retinopathy with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(4):1915-1919

38 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, *et al.* The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186

39 Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2019;36(4):424-433

40 Gong Y, Chang ZP, Ren RT, *et al.* Protective effects of adeno-associated virus mediated brain-derived neurotrophic factor expression on retinal ganglion cells in diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol* 2012;32(3):467-475

41 MacLaren RE, Bennett J, Schwartz SD. Gene therapy and stem cell transplantation in retinal disease: the new frontier. *Ophthalmology* 2016;123(10):S98-S106

42 Maqsood M, Kang MZ, Wu XT, *et al.* Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life Sci* 2020;256:118002

43 Cui Y, Xu N, Xu W, *et al.* Mesenchymal stem cells attenuate hydrogen peroxide-induced oxidative stress and enhance neuroprotective effects in retinal ganglion cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2017;53(4):328-335

44 Zhang W, Wang Y, Kong J, *et al.* Therapeutic efficacy of neural stem cells originating from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2017;7(1):408

45 Rong L, Gu X, Xie J, *et al.* Bone marrow CD133(+) stem cells ameliorate visual dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice with early diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2018;27(6):916-936

46 Ahmad A, Nawaz MI, Siddiquei MM, *et al.* Apocynin ameliorates NADPH oxidase 4 (NOX4) induced oxidative damage in the hypoxic human retinal Müller cells and diabetic rat retina. *Mol Cell Biochem* 2021;476(5):2099-2109

47 Ola MS, Ahmed MM, Shams S, *et al.* Neuroprotective effects of quercetin in diabetic rat retina. *Saudi J Biol Sci* 2017;24(6):1186-1194

48 Suzumura A, Kaneko H, Funahashi Y, *et al.* N-3 fatty acid and its

metabolite 18-HEPE ameliorate retinal neuronal cell dysfunction by enhancing müller BDNF in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2020;69(4):724-735

49 Kim ST, Chung YY, Hwang HI, *et al.* Differential expression of BDNF and BIM in streptozotocin-induced diabetic rat retina after fluoxetine injection. *In Vivo* 2021;35(3):1461-1466

50 Kates MM, Beal CJ. Amblyopia. *JAMA* 2021;325(4):408

51 Luke MPS, Brown RE, Clarke DB. Polysialylated - neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) promotes recovery of vision after the critical period. *Mol Cell Neurosci* 2020;107:103527

52 Gallegos DA, Chan U, Chen LF, *et al.* Chromatin regulation of neuronal maturation and plasticity. *Trends Neurosci* 2018; 41(5):311-324

53 Li B, Zou YC, Yin XM, *et al.* Expression of brain-derived neurotrophic factor in the lateral geniculate body of monocular form deprivation amblyopic kittens. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31(5):2724-2730

54 Sale A, Maya Vetencourt JF, Medini P, *et al.* Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. *Nat Neurosci* 2007;10(6):679-681

55 Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(3):209-219

56 Sansevero G, Baroncelli L, Scali M, *et al.* Intranasal BDNF administration promotes visual function recovery in adult amblyopic rats. *Neuropharmacology* 2019;145:114-122

## 2020 中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

期刊名称	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	1909	2	0.963	1	73.2	1
眼科新进展	1430	3	0.842	2	66.0	2
国际眼科杂志	2133	1	<b>0.589</b>	<b>5</b>	<b>54.9</b>	<b>3</b>
中华眼科医学杂志电子版	114	10	0.455	8	48.3	4
中华实验眼科杂志	1056	4	0.677	3	43.1	5
中华眼底病杂志	738	5	0.585	6	37.9	6
临床眼科杂志	450	7	0.470	7	37.6	7
眼科	388	8	0.393	9	26.9	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	661	6	0.590	4	21.8	9
中国斜视与小儿眼科杂志	240	9	0.376	10	13.6	10

摘编自 2020 版《中国科技期刊引证报告》核心版