

## <sup>99</sup>Tc-MDP 对兔实验性葡萄膜炎的治疗作用

张开颜 洗文光 金陈进 陈海波 赵普宁

### The effect of <sup>99</sup>Tc-MDP on experimental autoimmune uveitis in rabbits

Zhang Kaiyan, Xian Wenguang, Jin Chenjin, Chen Haibo, Zhao Puning. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China

**Abstract Objective** Animal experiments found that <sup>99</sup>Tc-MDP, an artificial trace element and MDP, can decline immune-regulating level, so it has been used in the treatment of some diseases associated with auto-immune dysfunction. The aim of this study was to investigate the impact of <sup>99</sup>Tc-MDP on the treatment of experimental autoimmune uveitis (EAU).

**Methods** The rabbits EAU models were created by injecting 2% bovine serum albumin (2.5 mL) initially into vitreous and secondly via marginal ear vessels in 21 healthy female white rabbits. The normal saline solution (NS), dexamethasone and <sup>99</sup>Tc-MDP was injected via marginal ear vessels in model animals respectively for 10 days. The animals were randomly divided into normal saline control group, dexamethasone administration group, <sup>99</sup>Tc-MDP administration group. The interleukin (IL-2), interferon (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in serum of rabbits were detected by ELISA assay. Turbidimetric method and cell technology pool method were applied to detect the content of cells and concentration of protein in aqueous humor of rabbits in different time. Eyeballs of experimental animals were enucleated in the different stages for pathologic examination.

**Results** The inflammation score of anterior chamber was 0 before injection of bovine serum albumin, and the highest inflammation score was seen in the 5th day after injection of bovine serum albumin. The inflammation score was gradually decreased after administration of <sup>99</sup>Tc-MDP and dexamethasone in comparison with before use of medicine ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with NS group, the levels of IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  in rabbit serum was significantly declined in various time points ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The number of cells and concentration of protein in aqueous humour of rabbits were significantly lower than that of NS group ( $P < 0.05$ ), and no significant difference was found between dexamethasone group and <sup>99</sup>Tc-MDP group ( $P > 0.05$ ). The obvious inflammatory reaction was seen in choroid in the 5th day after injection of bovine serum albumin, and the inflammatory cells were more in choroid and retina in NS group and less in dexamethasone group and <sup>99</sup>Tc-MDP group under the light microscope. **Conclusion** <sup>99</sup>Tc-MDP can relieve the inflammation in EAU rabbits. <sup>99</sup>Tc-MDP shows a similar effect to dexamethasone in inhibiting EAU.

**Key words** experimental autoimmune uveitis; cytokine; <sup>99</sup>Tc-MDP; dexamethasone

**摘要 目的** 探讨<sup>99</sup>锝-亚甲基二磷酸盐(<sup>99</sup>Tc-MDP, 云克)对兔实验性葡萄膜炎的治疗作用。**方法** 实验兔22只随机分为生理盐水组、地塞米松组、云克组。ELISA法测定实验性葡萄膜炎兔动物模型造模前、造模后5d、给药治疗后10d、停药后5d, 4个不同阶段白细胞介素(IL-2)、干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的血清质量浓度; 浊度法及细胞技术池测定不同治疗阶段房水蛋白及房水细胞计数, 于不同阶段摘除眼球行组织病理学观察。**结果** 与生理盐水组比较, 地塞米松组及云克组均可使兔血清IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 水平和房水细胞计数、房水蛋白质量浓度降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 地塞米松组与云克组2组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。地塞米松组及云克组在治疗后眼球的组织病理学显示炎症较治疗前减轻。**结论** 云克在一定程度上有降低兔实验性葡萄膜炎血清IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 质量浓度及房水细胞计数、房水蛋白质量浓度以及减轻眼球炎症的作用。

**关键词** 实验性葡萄膜炎; 细胞因子; 云克; 地塞米松

**分类号** R 7730.5 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)08-0668-04

本课题为海南省自然科学基金项目资助(30721)

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院眼科(张开颜、洗文光、陈海波、赵普宁); 510060 广州, 中山大学中山眼科中心(金陈进)

通讯作者: 张开颜 (Email: zhangkaiyan0898@sina.com)

葡萄膜炎是一组累及葡萄膜、视网膜及玻璃体的炎性病变,是一种免疫和自身免疫反应过程,我国 4%~10% 的盲由葡萄膜炎所致,占致盲眼病的第 3~7 位<sup>[1]</sup>,目前对葡萄膜炎的治疗处于不断的探索中。近年来,随着免疫学研究的不断深入,葡萄膜炎的免疫治疗成为热门话题。常用的免疫抑制药物为糖皮质激素。用于研究葡萄膜炎的动物模型通常有 2 种:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental auto immune uveoretinitis, EAU)<sup>[2]</sup>及内毒素诱导的葡萄膜炎(endotoxin induced uveoretinitis, EIU)<sup>[3]</sup>。动物葡萄膜炎的预防研究可为人类葡萄膜炎的预防及治疗提供重要参考。云克是中国核动力研究设计院成都同位素应用研究所研制的同位素钨标记的二磷酸盐化合物,最初被用于治疗类风湿性疾病<sup>[4]</sup>,后被用于治疗与自身免疫失调有关的其他疾病<sup>[5]</sup>。本研究利用云克治疗实验性葡萄膜炎兔,观察云克对葡萄膜炎的治疗作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及主要试剂

健康成年雌性大白兔 22 只(中南大学实验动物中心提供),体重 2~2.5 kg;云克(<sup>99</sup>钨-亚甲基二磷酸盐(<sup>99</sup>Tc-MDP, 国药准字:H20000218,批号:051002,成都云克药业有限责任公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 造模准备** 简单随机抽样法抽取 1 只兔静脉快速推注约 50 mL 空气处死,迅速摘除双侧眼球,行 10% 甲醛固定,24 h 后行石蜡包埋切片,苏木精-伊红染色,行组织病理学观察。然后将剩余 21 只兔随机分为 3 组,分别为生理盐水组、地塞米松组、云克组。每组兔自耳缘静脉抽取血清并按组编号,于 -20 ℃ 保存。随即右眼行 1% 丁卡因滴眼液表面麻醉,于角膜缘 3:00 处以 1 mL 注射器穿刺入前房,抽取房水 0.2 mL 行蛋白定量及细胞计数。

**1.2.2 建立兔 EAU 模型** 用牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)(美国 Sigma 公司)作异体抗原,用玻璃体、耳缘静脉二次注射法诱导实验性葡萄膜炎动物模型<sup>[6]</sup>。以电子天平精确称量 4~8 ℃ 低温保存的 BSA 粉剂 4 g,用无菌注射用水 100 mL 充分溶解,配制为 4% BSA 溶液。1% 丁卡因滴眼液表面麻醉兔眼后,于左眼角膜缘外 8 mm,3 点位进针,垂直眼球壁刺入眼球中央 5 mm,注入 4% BSA 溶液 0.25 mL。1 周后,再以电子天平精确称量 4~8 ℃ 低温保存的 BSA 粉剂 2 g,用注射用水 100 mL 充分溶解,配制为 2% BSA 溶液,自各兔耳缘静脉注入 2% 牛血清白蛋白

2.5 mL。1 周后观察兔眼情况,决定是否造模成功。

### 1.3 取材

自造模成功后次日起,将 3 组实验兔分别给予 0.9% 生理盐水 1 mL、地塞米松 1 mg、<sup>99</sup>Tc-MDP 1.5 mg 耳缘静脉推注,共 10 d<sup>[7]</sup>。分别于造模前、造模后 5 d、给药后 10 d、停药后 5 d 4 个时间点,自耳缘静脉抽取血清并于 -20 ℃ 保存,眼前房穿刺抽取房水行蛋白定量及细胞计数。并在每个阶段随机抽取并处死(静脉注射空气)1 只兔,摘除双眼球,行 10% 甲醛固定,24 h 后石蜡包埋切片,苏木精-伊红染色,行组织病理学观察。

云克的使用方法:将云克 A 剂、B 剂从冰箱中取出后,在无菌操作条件下,将 A 剂的 5 mL 液体注入装有粉剂的 B 瓶中,振摇 1 min 以上,室温下静置 5 min 后缓慢静脉推注。

### 1.4 检测指标

酶联免疫法检测血清白介素-2(interleukin, IL-2)、干扰素(interferon, IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )(美国 ADL 公司)。浊度法及细胞计数池测定不同治疗阶段房水细胞计数( $10^6$  个/L)及房水蛋白质量浓度(g/L)。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学处理。测试指标的数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,实验眼不同时间点的炎症评分、3 个组血清 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、房水蛋白、房水细胞和蛋白质量浓度的比较采用单因素方差分析,组间的两两比较采用 SNK- $q$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 造模前后兔眼经聚光手电筒检查结果

角膜光滑透明,前房清,瞳孔约 3 mm  $\times$  3 mm,对光反应灵敏。造模后,每日用聚光手电筒检查,观察兔眼前段的变化:自造模后第 2 天起,部分兔出现轻微的眼前段变化,主要表现为瞳孔缩小及前房透光性减低,以后直至第 5 d,所有兔双眼均逐渐出现不同程度的眼前段炎症表现:前房闪辉、积脓、纤维素性渗出、瞳孔缩小、虹膜充血。

将 3 组实验兔,每组按照 Hoekzema 等<sup>[8]</sup>对 EAU 兔眼前段炎症的记分方法,虹膜充血、瞳孔缩小、纤维素渗出、前房积脓均为 0~2 分,共计 8 分。造模前所有兔眼评分均为 0,将剩余 3 个时间点 3 组所有兔左眼行眼前段炎症计分(表 1)。造模前、造模后 5 d、给药后 10 d、停药后 5 d 4 个阶段血清 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ (pg/mL)、房水蛋白(g/L)、房水细胞( $10^6$  个/L)的检测结果见表 2~5。

表 1 各阶段兔眼前段炎症计分( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 The score of the anterior segment inflammation in each stage ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	5 days after EAU induction	10 days after drugs administration	5 days after stopping drugs
Saline	7	6.14 ± 1.35	7.09 ± 2.33	6.97 ± 3.21
Dexamethasone	7	7.19 ± 2.12	3.32 ± 0.98 <sup>b</sup>	2.96 ± 2.01 <sup>b</sup>
<sup>99</sup> Tc-MDP	7	6.23 ± 2.28	3.97 ± 2.09 <sup>b</sup>	2.86 ± 1.96 <sup>b</sup>
F		0.68	5.19	7.23
P		0.52	0.02	0.00

<sup>b</sup>P < 0.05 vs respective saline group (One-way ANOVA, SNK-q test)

造模后 5 d 生理盐水组、地塞米松组、云克组均呈现明显的眼前段炎症,但各组间炎症评分差异无统计学意义(P > 0.05)。给药后 10 d 及停药后 5 d,3 组间差异均有统计学意义(P < 0.05)。与生理盐水组相比,地塞米松组及云克组均可使眼前段炎症改变,但地塞米松组及云克组二者的效果差异无统计学意义(P > 0.05)(表 1)。

表 2 造模前各组血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α、房水蛋白、房水细胞的检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Value of IL-2, IFN-γ, TNF-α, aqueous protine, aqueous cells in EAU induction before operation ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	IL-2 (pg/mL)	IFN-γ (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	Aqueous protine (g/L)	Aqueous cells (10 <sup>6</sup> cells/L)
Saline	0.93 ± 0.86	2.02 ± 1.47	91.99 ± 46.99	2.23 ± 0.97	2.56 ± 3.36
Dexamethasone	1.02 ± 0.79	2.61 ± 1.95	106.16 ± 44.18	2.74 ± 1.29	3.33 ± 3.28
<sup>99</sup> Tc-MDP	1.00 ± 0.65	3.36 ± 3.31	115.04 ± 29.73	2.63 ± 1.07	3.56 ± 4.42
F	0.03	0.68	0.72	0.52	0.18
P	0.97	0.52	0.49	0.60	0.83

(One-way ANOVA)

表 3 造模后 5 d 各组血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α、房水蛋白、房水细胞的检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Value of IL-2, IFN-γ, TNF-α, aqueous protine, aqueous cells in 5 days after EAU induction ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	IL-2 (pg/mL)	IFN-γ (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	Aqueous protine (g/L)	Aqueous cells (10 <sup>6</sup> cells/L)
Saline	7.04 ± 4.08	5.77 ± 2.29	175.56 ± 96.03	23.19 ± 12.22	301.75 ± 186.52
Dexamethasone	5.21 ± 2.55	5.74 ± 3.62	188.2 ± 104.86	23.31 ± 11.12	306.25 ± 211.01
<sup>99</sup> Tc-MDP	5.41 ± 2.53	6.77 ± 4.09	191.7 ± 72.37	30.93 ± 11.33	292.63 ± 248.23
F	3.78	0.23	0.07	1.17	0.01
P	0.06	0.79	0.93	0.33	0.99

(One-way ANOVA)

表 4 用药后 10 d 各组血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α、房水蛋白、房水细胞的检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Value of IL-2, IFN-γ, TNF-α, aqueous protine, aqueous cells in 10 days after drugs administration ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	IL-2 (pg/mL)	IFN-γ (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	Aqueous protine (g/L)	Aqueous cells (10 <sup>6</sup> cells/L)
Saline	9.46 ± 4.15	4.66 ± 1.19	151.90 ± 57.96	22.63 ± 10.60	262.15 ± 139.06
Dexamethasone	2.77 ± 1.76 <sup>b</sup>	3.19 ± 2.32 <sup>b</sup>	80.27 ± 23.42 <sup>b</sup>	9.44 ± 4.26 <sup>b</sup>	124.86 ± 64.73 <sup>b</sup>
<sup>99</sup> Tc-MDP	3.00 ± 1.88 <sup>b</sup>	2.79 ± 1.37 <sup>b</sup>	82.66 ± 66.05 <sup>b</sup>	14.86 ± 6.91 <sup>b</sup>	119.43 ± 63.67 <sup>b</sup>
F	12.70	2.35	4.20	5.17	4.98
P	0.00	0.01	0.03	0.01	0.01

<sup>b</sup>P < 0.05 vs respective saline group (One-way ANOVA, SNK-q test)

表 5 停药后 5 d 各组血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α、房水蛋白、房水细胞的检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Value of IL-2, IFN-γ, TNF-α, aqueous protine, aqueous cells in 5 days after stopping drugs administration ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	IL-2 (pg/mL)	IFN-γ (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	Aqueous protine (g/L)	Aqueous cells (10 <sup>6</sup> cells/L)
Saline	8.05 ± 2.05	3.21 ± 2.38	117.43 ± 44.35	21.78 ± 8.41	230.83 ± 94.19
Dexamethasone	2.25 ± 1.57 <sup>b</sup>	1.68 ± 1.36 <sup>b</sup>	69.48 ± 22.67 <sup>b</sup>	13.58 ± 5.38 <sup>b</sup>	136.83 ± 64.88 <sup>b</sup>
<sup>99</sup> Tc-MDP	4.19 ± 2.08 <sup>b</sup>	7.89 ± 7.28 <sup>b</sup>	101.12 ± 15.24 <sup>b</sup>	20.87 ± 9.95 <sup>b</sup>	148.33 ± 87.09 <sup>b</sup>
F	14.30	4.81	3.94	5.00	5.01
P	0.00	0.02	0.04	0.01	0.01

<sup>b</sup>P < 0.05 vs respective saline group (one-way ANOVA, SNK-q test)

### 2.2 ELISA 法检测血清结果

造模前及造模后 5 d,血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α、房水蛋白质量浓度、房水细胞计数各指标 3 个组间比较差异均无统计学意义(P > 0.05),而在给药后 10 d、停药后 5 d 组间比较差异均有统计学意义(P < 0.05)。生理盐水组血清 IL-2 在造模后 5 d 明显较造模前增加,给药后 10 d 继续增加,停药后 5 d 略有下降;IFN-γ、TNF-α、房水蛋白质量浓度,房水细胞计数在造模后 5 d 明显增加,给药后 10 d 轻度下降,停药后 5 d 继续轻度下降。地塞米松组血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α 在造模后 5 d 明显增加,给药后 10 d 明显下降,停药后仍继续下降;房水蛋白质量浓度、房水细胞计数在造模后 5 d 明显增加,给药后 10 d 明显下降,停药后 10 d 略有回升。云克组中,血清 IL-2、IFN-γ、TGF-α、房水蛋白质量浓度,房水细胞计数在造模后 5 d 明显增加,给药后 10 d 明显下降,停药后 5 d 略有回升。与对照组相比,地塞米松及云克组均可使 IL-2、TGF-α、IFN-γ、房水蛋白质量浓度及房水细胞计数改变,差异均有统计学意义(P < 0.05),但地塞米松组与云克组比较差异无统计学意义(表 2 ~ 5)。

### 2.3 组织病理学结果

造模前,视网膜脉络膜组织结构完整,层次分明(图 1)。造模后 5 d,视网膜脉络膜炎症明显,层次不清,外颗粒层数量减少<sup>[6]</sup>(图 2)。给药后 10 d,生理盐水组,视网膜脉络膜炎症加重,淋巴细胞、浆细胞弥漫浸润及小灶巨噬细胞增生(图 3);地塞米松组视网膜脉络膜炎症减轻,淋巴细胞、浆细胞浸润减少(图 4);云克组与地塞米松组较相似(图 5)。

### 3 讨论

葡萄膜炎是一组自身免疫性疾病,已被证实多种细胞因子及炎性介质在葡萄膜炎的炎症及免疫反应过程中起着重要作用<sup>[9]</sup>。与葡萄膜炎相关的细胞因子有很多,主要有 4 类:IL、IFN、TNF 及转化生长因子(TGF)。其中 IL-2、IFN-γ、TNF-α 与葡萄膜炎发病呈

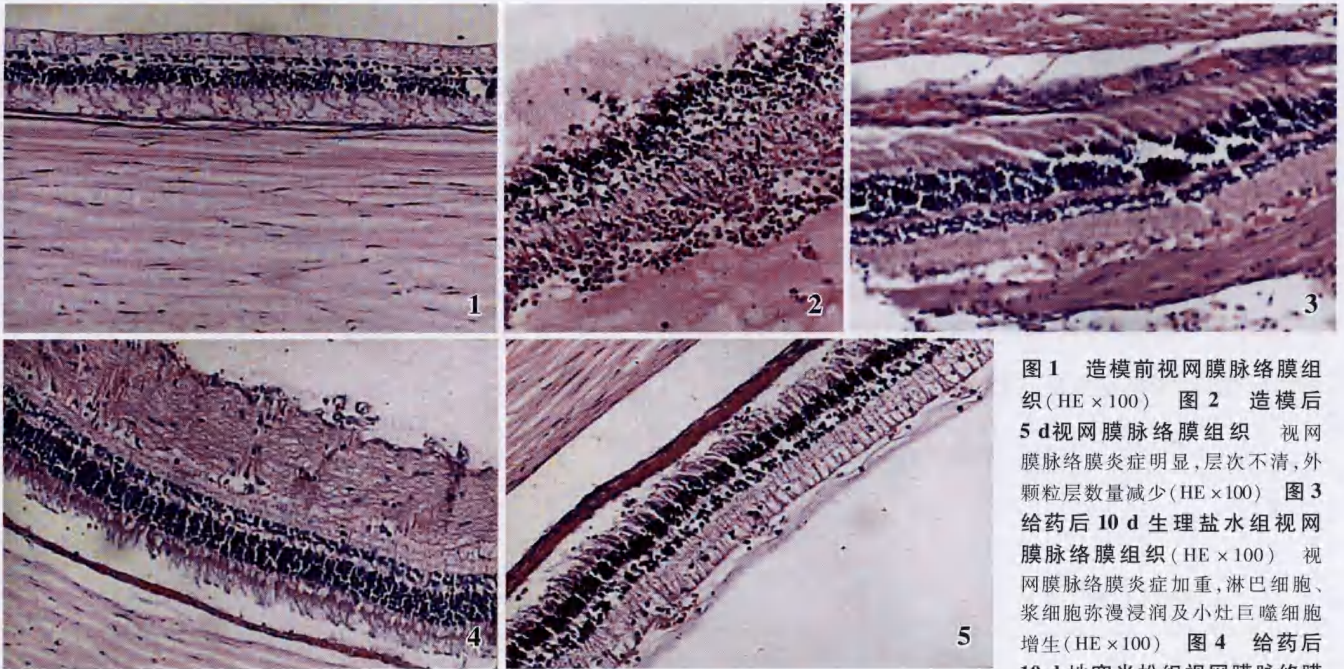


图 1 造模前视网膜脉络膜组织(HE × 100) 图 2 造模后 5 d 视网膜脉络膜组织 视网膜脉络膜炎明显,层次不清,外颗粒层数量减少(HE × 100) 图 3 给药后 10 d 生理盐水组视网膜脉络膜组织(HE × 100) 视网膜脉络膜炎加重,淋巴细胞、浆细胞弥漫浸润及小灶巨噬细胞增生(HE × 100) 图 4 给药后 10 d 地塞米松组视网膜脉络膜

组织(HE × 100) 视网膜脉络膜炎减轻 图 5 给药后 10 d 视网膜脉络膜组织(HE × 100) 云克组与地塞米松组相似(HE × 200)

Fig. 1 The retina and choroid tissue were clear in normal rabbit(HE × 100) Fig. 2 The retina and choroid tissue were disorder, and the numbers of cells of outer nuclear layer were decreased. Infiltration of inflammatory cells could be seen in retina and choroid tissue on the 5th day in rabbit of EAU(HE × 100) Fig. 3 In the 10th day after EAU, severe inflammatory response in retina and choroid tissue was found, showing the infiltration of plasmacytes and macrophage cells(HE × 100) Fig. 4 The inflammatory response was relieved on the 10th day after administration of dexamethasone(HE × 100) Fig. 5 The inflammatory response was relieved on the 10th day after administration of  $^{99}\text{Tc-MDP}$ (HE × 100)

正相关,葡萄膜炎的活动期,IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  血清水平均显著增高<sup>[10-13]</sup>。药物治疗后血清或房水中细胞因子的变化是疾病缓解或加重的一项指标。房水蛋白质量浓度及房水细胞的数量则能够更直接地反映眼前段炎症的转归过程。

葡萄膜炎的免疫治疗是当今国内外研究的新热点。如果利用云克的免疫调节作用治疗葡萄膜炎,加之其对人体极少的不良作用,将对葡萄膜炎的传统治疗是一项重大突破<sup>[12]</sup>。云克的作用机制:(1)抑制某些免疫调节因子;(2)通过 $^{99}\text{Tc}$  化学价的不稳定态对抗/清除自由基,保护超氧化物歧化酶活力,从而调节免疫功能,防止炎症介质产生<sup>[14]</sup>。

利用云克治疗兔实验性葡萄膜炎,结果表明:与治疗前相比,地塞米松及 $^{99}\text{Tc-MDP}$  均可使兔血清 IL-2、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平下降,使房水细胞计数及房水蛋白质量浓度降低,组织病理学提示组织炎症减轻。表明 $^{99}\text{Tc-MDP}$  对兔实验性葡萄膜炎有治疗作用,提示可用于治疗人眼葡萄膜炎,虽然与地塞米松比较,二者无明显差异,但由于其全身不良反应小,有可能成为有前景的葡萄膜炎治疗用药。但对于不同药物剂量的不同效果以及尚未知的药物不良反应,尚需进一步的研究。

## 参考文献

- 1 杨培增,李绍珍.葡萄膜炎[M].北京:人民卫生出版社,1998:76-89
- 2 褚利群,杨培增,李兵,等.实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎中 T-bet 的表达及意义[J].中华眼底病杂志,2004,20(3):43-45
- 3 马翠萍,金浩丽,杨培增,等.伤寒杆菌内毒素诱导的 SD 大鼠全葡萄膜炎[J].中山医科大学学报,2001,26(6):451-453
- 4 穆荣,陈适,栗占国,等.~(99m)Tc-亚甲基二膦酸盐在类风湿关节炎的疗效及其对炎症细胞因子的抑制作用[J].中华风湿病学杂志,2004,27(1):39-41
- 5 田蓉,匡安仁.云克与免疫抑制治疗 Grave's 眼病的随机对照研究[J].中华核医学杂志,2000,20(6):13-16
- 6 吴树杨,肖继皋,王育良.牛血清白蛋白诱发兔葡萄膜炎的免疫病理形态学观察[J].中华眼科杂志,1994,10(3):153-155
- 7 施新猷.医用实验动物学[M].北京:人民卫生出版社,1980:448
- 8 Hoekzema R, Murray PI, Haren MAC, et al. Analysis of Interleukin-6 in endo-induced uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991, 32: 38
- 9 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology [M]. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 249-277
- 10 李志杰,彭广华.自身免疫葡萄膜炎的免疫学机制[J].中华眼底病杂志,2001,17(3):252-254
- 11 陈燕.白细胞介素 2 与自身免疫病[J].首都医学院学报,1989,10(3):22-23
- 12 Limb GA, Chignell AH, Green W, et al. Distribution of TNF-alpha and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80: 168-173
- 13 Jones LS, Rizzo LV, Agarwal R, et al. Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) deficient mice are susceptible to induction of experimental autoimmune uveitis (EAU) [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37: S5896
- 14 Ray A. Glucocorticoids (letter) [J]. Science, 1995, 270: 1103

(收稿:2008-11-10 修回:2009-06-22)

(本文编辑:高红)