

屈光参差性弱视儿童黄斑厚度与视盘周围视网膜神经纤维层厚度的相关性分析

夏哲人 周襄沅 陈豪 郑穗联

【摘要】目的 通过分析屈光参差性弱视儿童黄斑厚度与视盘周围视网膜神经纤维层(RNFL)厚度的相关性,探讨屈光参差性弱视儿童视网膜结构变化。**方法** 选取未接受弱视治疗的 30 例屈光参差性弱视儿童的弱视眼作为弱视组,同期性别、年龄匹配的 50 名正视儿童右眼作为正常对照组。采用光学相干断层成像技术(OCT)检查患儿黄斑各区及视盘周围各区域 RNFL 厚度,采用 Littmann 公式对 RNFL 厚度进行修正。比较两组各区黄斑厚度及视盘周围各区域 RNFL 厚度的差异,采用 Pearson 相关分析两组各区黄斑及视盘周围各区域 RNFL 厚度的相关性。**结果** 两组黄斑各区厚度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),校正前后两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。正常对照组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度均无相关性(均 $P > 0.05$)。弱视组上方 RNFL 厚度与黄斑中央区厚度呈负相关($P < 0.05$),下方和鼻侧 RNFL 厚度与上方、下方、鼻侧、颞侧黄斑厚度均呈正相关(均 $P < 0.05$),颞侧 RNFL 厚度与鼻侧、颞侧黄斑厚度呈负相关(均 $P < 0.05$)。**结论** 屈光参差性弱视儿童黄斑厚度和视盘周围 RNFL 厚度存在相关性,提示其视网膜可能存在异常重构。分析两者相关性或许能应用于弱视的诊治。

【关键词】 光学相干断层成像技术 屈光参差 弱视 黄斑 视网膜神经纤维层厚度

Association between thickness of macula and peripapillary retinal nerve fiber layer in children with anisometropic amblyopia
XIA Zheren, ZHOU Xiangyuan, CHEN Hao, et al. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

【Abstract】Objective To investigate the association between the thickness of macula and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) in children with anisometropic amblyopia. **Methods** Thirty children with anisometropic amblyopia were enrolled in the study as amblyopia group, and 50 emmetropic children (right eyes) served as control group. Macular thickness and peripapillary RNFL thickness were measured by optical coherence tomography (OCT), then the RNFL were adjusted by Littmann formula. The difference of macular thickness and peripapillary RNFL thickness between the two groups was analyzed with group t test. Pearson linear correlation was used to analysis the association between the macular thickness and the peripapillary RNFL thickness in each groups. **Results** There were no significant difference in the thickness of the macula and adjusted RNFL thickness between the two groups (all $P > 0.05$). In the amblyopia group, the superior RNFL thickness was positively correlated with the thickness of the central macular region ($P < 0.05$), the inferior RNFL thickness was positively correlated with S3, T3, I3, N3 (all $P < 0.05$), the nasal RNFL thickness had positive correlation with S3, T3, I3, N3 (all $P < 0.05$), the temporal RNFL thickness had negative correlation with T3, N3 (both $P < 0.05$). While there was no significant correlation between the thickness of macular region and RNFL region in the control group(all $P > 0.05$). **Conclusion** The macular thickness and the peripapillary RNFL thickness are significantly correlated in anisometropic amblyopic eyes, suggesting that abnormal retinal remodeling may exist. Analysis of the correlation between them may be applied in the diagnosis and treatment of amblyopia.

【Key words】 Optical coherence tomography Anisometropic Amblyopia Macular Retinal nerve fiber layer thickness

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.3.2018-815

基金项目:温州市科技计划项目(Y20140176)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院眼科(夏哲人、陈豪、郑穗联);湖北省襄阳市中心医院眼科(周襄沅)

通信作者:郑穗联, E-mail: doctorlily@hotmail.com

弱视是青少年单眼视觉损害的最常见疾病, 发病率高达 2%~4%, 其主要病因包括斜视、屈光参差、形觉剥夺、屈光不正。在以往的弱视诊断及后续随访中, 往往注重视力的变化, 但随着近年光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT)的普及, 弱视患者的黄斑厚度及视盘周围视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度的研究已成为热点。尽管目前在眼科其他领域已有关于黄斑厚度或视盘周围 RNFL 厚度的相关性的研究^[1-4], 但在弱视研究方面仍侧重于单独分析两者, 缺乏对其相关性的分析。本研究通过分析屈光参差性弱视儿童黄斑厚度与视盘周围 RNFL 厚度的相关性, 探讨屈光参差性弱视儿童视网膜结构变化。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014 年 7 月至 2016 年 2 月在温州医科大学附属第二医院育英儿童医院眼科门诊就诊的未接受弱视治疗的 30 例屈光参差性弱视儿童的弱视眼作为弱视组, 男 15 例, 女 15 例; 年龄 4~14(7.43±0.48)岁。选取同期性别、年龄匹配的 50 名正视儿童右眼作为正常对照组, 男 23 人, 女 27 人; 年龄 4~14(8.03±0.21)岁。两组眼轴比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但两组 Logmar 视力比较差异有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 1。

表 1 两组眼轴和 Logmar 视力比较

组别	n	眼轴(mm)	Logmar 视力
弱视组	30	22.61 ± 1.82	0.44 ± 0.06
正常对照组	50	22.97 ± 0.70	0.00 ± 0.00
P 值		0.32	0.00

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 屈光参差性弱视定义: 双眼球镜屈光度数相差 1.50DS, 或柱镜屈光度数相差 1.00DC, 屈光度数较高眼形成的弱视。弱视入选儿童: 一眼最佳矫正视力为正常; 另一眼最佳矫正视力低于以下标准: 4~5 岁低于 0.6, 6~7 岁低于 0.7, 7 岁以上低于 0.8, 并且两眼最佳矫正视力相差两行及以上。正常对照组: 双眼均无屈光不正, 最佳矫正视力正常。

1.2.2 排除标准 (1)有眼部手术史者; (2)有斜视、白内障、青光眼及视网膜病等疾病者。

1.3 检查方法 所有患者均经过以下眼科检查: 包括视力(标准对数视力表)、眼外肌、裂隙灯、验光、眼轴(IOL-master, 德国蔡司公司)、散瞳眼底检查、散瞳验光、OCT 检查。OCT 检查采用海德堡 Spectralis OCT(德国海德堡公司), 由 1 位熟练的技术人员操作。嘱咐患者

将下巴及额头分别固定于额托及颌托, 首先在未散瞳状态下对其黄斑区采用 volume scan 模式进行扫描。扫描区域为黄斑区 6mm×6mm, 一共 49×512 次扫描, 仪器内置测量软件获取测量结果。扫描过程中确保扫描中心与中心凹位置重合。黄斑区分成 3 个同心圆, 分别为 1mm 的中央区、1~3mm 的内环区及 3~6mm 的外环区(图 1, 见插页)。由于儿童配合的原因, 为保证数据的可靠性, 本研究只取了内环以内的区域进行分析。内环又被分为上方、下方、鼻侧、颞侧 4 个区域, 从而将黄斑分为 5 个区域进行分析(图 2)。RNFL 厚度扫描模式对受试者视网膜进行以视盘为中心, 直径为 3.4mm 的环形扫描, 利用计算机自带的分析软件图像分析系统获取 RNFL 厚度值, 包括 4 个部位参数及平均值, S、I、N、T、分别指上方、下方、鼻侧、颞侧(图 3, 见插页)。为了修正不同眼轴长度导致不同 OCT 放大所引起的误差, 采用 Littmann 公式^[5-6]对 RNFL 厚度进行修正, 修正后 RNFL 厚度 = $3.382 \times 0.01306 \times (\text{眼轴长度} - 1.82) \times \text{未修正 RNFL 厚度}$ 。

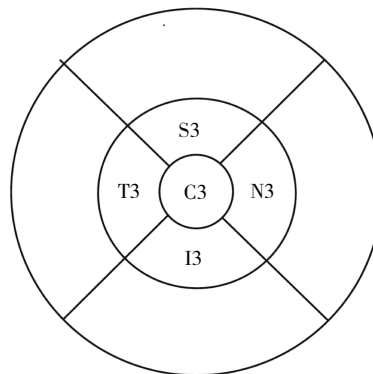


图 2 黄斑区分区示意图(C3、S3、I3、N3、T3 分别指中央区、上方、下方、鼻侧、颞侧)

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析两组黄斑各区厚度与视盘周围各区域 RNFL 厚度的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组黄斑各区厚度比较 两组黄斑各区厚度比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表 2。

2.2 校正前两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较 校正前两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表 3。

2.3 校正后两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较 校

正后两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 4。

表 2 两组黄斑各区厚度比较(μm)

组别	n	中央区	上方	下方	鼻侧	颞侧
弱视组	30	257.37 ± 20.94	341.53 ± 13.84	333.10 ± 12.23	335.00 ± 18.59	323.90 ± 13.17
正常对照组	50	252.52 ± 19.20	333.84 ± 17.68	330.88 ± 15.14	327.30 ± 17.15	323.38 ± 14.32
P 值		0.32	0.40	0.11	0.77	0.33

表 3 校正前两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较(μm)

组别	n	上方	下方	鼻侧	颞侧	平均
弱视组	30	134.63 ± 25.10	144.60 ± 29.29	77.27 ± 20.18	90.80 ± 23.91	113.83 ± 19.61
正常对照组	50	137.20 ± 17.75	144.35 ± 15.94	70.66 ± 14.02	85.62 ± 9.92	109.44 ± 8.46
P 值		0.32	0.88	0.09	0.27	0.17

表 4 校正后两组视盘周围各区域 RNFL 厚度比较(μm)

组别	n	上方	下方	鼻侧	颞侧	平均
弱视组	30	123.30 ± 22.83	131.54 ± 23.99	70.18 ± 17.31	84.11 ± 26.78	104.19 ± 17.93
正常对照组	50	128.07 ± 16.28	134.50 ± 14.43	65.96 ± 12.89	80.05 ± 10.24	102.19 ± 7.81
P 值		0.24	0.34	0.13	0.34	0.49

2.4 正常对照组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度的相关性分析 正常对照组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度均无相关性(均 $P > 0.05$), 见表 5。

表 5 正常对照组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度的相关性(r 值)

部位	上方	下方	鼻侧	颞侧	平均
黄斑中央区	0.232	-0.012	-0.015	-0.012	0.063
黄斑上方	-0.011	0.036	-0.163	0.036	-0.066
黄斑下方	0.230	0.209	-0.053	0.209	0.076
黄斑鼻侧	0.265	0.022	0.022	-0.078	0.133
黄斑颞侧	0.274	0.069	-0.135	0.069	0.065

2.5 弱视组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度的相关性分析 弱视组上方 RNFL 厚度与黄斑中央区厚度呈负相关($P < 0.05$), 下方和鼻侧 RNFL 厚度与上方、下方、鼻侧、颞侧黄斑厚度均呈正相关(均 $P < 0.05$), 颞侧 RNFL 厚度与鼻侧、颞侧黄斑厚度均呈负相关(均 $P < 0.05$), 其余各区均无相关性(均 $P > 0.05$), 见表 6。

3 讨论

目前在弱视机制的研究中, 已证实弱视的中枢机制是视皮层眼优势柱的转移和外侧膝状体神经元及突触结构的退行性改变, 然而弱视的外周机制探讨即视网膜

表 6 弱视组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度的相关性(r 值)

部位	上方	下方	鼻侧	颞侧	平均
黄斑中央区	-0.362*	-0.274	-0.160	0.262	-0.061
黄斑上方	0.151	0.534**	0.481**	-0.296	0.241
黄斑下方	0.145	0.406*	0.417*	-0.319	0.148
黄斑鼻侧	0.114	0.544**	0.476**	-0.416*	0.166
黄斑颞侧	0.063	0.540**	0.413*	-0.418*	0.110

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

结构及功能异常, 尚存在较大争议。本研究发现弱视组视盘周围各区域 RNFL 厚度与正常对照组比较差异均无统计学意义, 这与 Kee 等^[7]和 Huynh 等^[8]研究结果一致。有研究报道屈光参差性弱视眼 RNFL 厚度比对侧厚^[9-11], 认为这可能与出生后视觉刺激的缺乏抑制神经节细胞的凋亡减少有关; 然而屈光参差性弱视由于双眼屈光状态不同, 弱视组与正常对照组眼轴长度容易出现不一致。但上述研究并未根据眼轴对 RNFL 厚度进行校正, 由于 OCT 系统放大率的原因导致测量误差, 从而影响了最终结论的可信性。因此本研究利用公式对结果进行修正, 使结论更具科学性。本研究两组黄斑各区厚度比较差异均无统计学意义, 与 Huynh 等^[8]和 Dickmann 等^[12]研究相一致, 但也有部分研究发现黄斑中央区厚度有增厚^[13-14]。在不同研究中, 研究对象的种族、屈光状态, 采用的 OCT 的分辨率, 对照组采用正常眼还是对侧眼

均不尽相同,因此目前关于弱视眼黄斑厚度的变化仍需更多高水平的研究予以明确。

由于目前关于弱视眼中黄斑厚度与视盘周围 RN-FL 厚度是否发生变化尚未有统一的定论,本研究进一步分析两者相关性,从另外角度探讨屈光参差性弱视儿童视网膜结构变化。本研究发现弱视组上方、下方、鼻侧、颞侧 RNFL 厚度均与部分黄斑区厚度存在相关性,而正常对照组黄斑各区厚度与校正后视盘周围各区域 RNFL 厚度均无相关性。这或许提示弱视儿童视网膜结构可能存在异常重构,从而引起两者相应的变化。Provis 等^[15]认为人眼中心凹形成并不是通过细胞凋亡,而是由于神经节和内核层细胞胞体相对于中心区侧方移位的结果。这种移位开始于胚胎晚期,并持续到婴儿早期的几年。而弱视眼由于各种因素阻碍了该进程,这或许能部分解释上述结果。然而具体在弱视眼如何发生怎样的异常重构,仍有待于进一步动物模型验证。目前在眼科其他领域对两者的相关性研究中,Choi 等^[16]在青光眼患者的 OCT 研究中利用线性判别函数法进行 RNFL 厚度及黄斑区节细胞-内网状层的相关性分析从而提高了诊断的精确度。而本研究已初步证明了在弱视患儿中存在类似的相关性,接下来若能进一步扩大样本量,增加随访时间,或许可以在弱视诊断治疗中得到实际应用。

目前海德堡 Spectralis OCT 在儿童眼病领域如弱视、近视均有广泛的临床与科研应用^[4,17]。Wolf-Schnurbrusch 等^[18]研究发现其可重复性优于其余几种常见的 OCT。海德堡 Spectralis OCT 内置了一个视盘周围 RNFL 厚度的成人数据库以帮助判断所测值是否在正常范围内。本研究利用海德堡 Spectralis OCT 的内置软件进行相应部位的测量,然后利用 SPSS 统计软件对所测量数据进行分析,并未使用该数据库的评价功能。因此该数据库适用的人群年龄与本文研究对象年龄不同对本研究评价的准确性和科学性并无影响。

综上所述,本研究通过 OCT 分析屈光参差性弱视儿童黄斑厚度和视盘周围 RNFL 厚度,发现弱视组和正常对照组两者比较差异均无统计学意义,但弱视组两者存在相关性,提示屈光参差性弱视儿童视网膜可能存在异常重构。分析两者相关性或许能应用于弱视的诊治。

4 参考文献

- [1] Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography(OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138(2): 218–225. DOI:10.1016/j.ajo.2004.03.019.
- [2] Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(1): 44–55. DOI:10.1016/j.ajo.2004.08.069.
- [3] Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, et al. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve – a review[J]. Clinical & Experimental Ophthalmology, 2009, 37(1): 90–99. DOI:10.1111/j.1442-9071.2009.02015.x.
- [4] Lee JW, Yau GS, Woo TT, et al. The association between macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in Chinese children[J]. Medicine, 2015, 94(8): e567. DOI:10.1097/md.0000000000000567.
- [5] Littmann H.[Determination of the real size of an object on the fundus of the living eye][J]. Klin Monbl Augenheilkd, 1982, 180(4): 286–289. DOI:10.1055/s-2008-1055068.
- [6] Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1994, 232(6): 361–367.
- [7] Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children[J]. KJO, 2006, 20(3): 177–181. DOI:10.3341/kjo.2006.20.3.177.
- [8] Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia : the sydney childhood eyestudy[J]. Ophthalmology, 2009, 116(9): 1604–1609. DOI:10.1016/j.opththa.2009.03.013.
- [9] 刘杰. 视网膜黄斑中心凹厚度与儿童屈光不正性弱视的相关性研究[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 131–133. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.1.38.
- [10] Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(7): 2224–2230. DOI:10.1167/iops.03-0297.
- [11] 诸力伟, 许琦彬, 盛文燕, 等. 屈光参差性弱视眼视网膜厚度变化的研究[J]. 浙江医学, 2011, 33(8): 1140–1141.
- [12] Dickmann A, Petroni S, Salerni A, et al. Unilateral amblyopia: An optical coherence tomography study[J]. J AAPOS, 2009, 13(2): 148–150. DOI:10.1016/j.jaapos.2008.10.009.
- [13] 初翠英, 代春华, 宋修芬, 等. 屈光参差性弱视儿童视网膜光学相干断层成像研究[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2014, 22(2):31–34. DOI:10.3969/j.issn.1005-328X.2014.02.011.
- [14] Liu X, Wang XM, Cui DM, et al. Characteristics of the macula in amblyopic eyes by optical coherence tomography[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(2): 172–176. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.02.11.
- [15] Provis J, Au NUE, Diaz C, et al. Ontogeny of the primate fovea: a central issue in retinal development[J]. Prog Neurobiol, 1998, 54(5): 549–580. DOI: 10.1016/j.jpharm.2007.03.021.
- [16] Choi YJ, Jeoung JW, Park KH, et al. Clinical use of an optical coherence tomography linear discriminant function for differentiating glaucoma from normal eyes[J]. J Glaucoma, 2016, 25(3): e162–169. DOI:10.1097/ijg.0000000000000210.

- [17] Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, et al. Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 2010:1025–1028. DOI:10.2147/OPTH.S13143.
- [18] Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different op-

tical coherence tomography instruments[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(7): 3432–3437. DOI:10.1167/iops.08–2970.

(收稿日期:2018–03–28)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 219 页)

- cinoma:more than two types[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e268–e278. DOI:10.1016/S1470–2045(13)70591–6.
- [2] Yanoh K, Hirai Y, Sakamoto A, et al. New terminology for intra-uterine endometrial samples:a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology[J]. Acta Cytol, 2012, 56(3):233–241. DOI:10.1159/000336258.
- [3] 赵健. 子宫内膜细胞学诊断系统[J]. 中国生殖健康杂志, 2006, 17(1): 6–8. DOI:10.3969/j.issn.1671–878X.2006.01.002.
- [4] McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(8):801–812. DOI:10.1136/jcp.2005.029702.
- [5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M]. Lyon: World Health Organization, 2014:124.
- [6] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1):1–7. DOI:10.11735/j.issn.1004–0242.2017.01.A001.
- [7] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1):1–14. DOI:10.11735/j.issn.1004–0242.2018.01.A001.
- [8] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer:a meta-analysis[J]. Endocrine, 2014, 45

(1):28–36. DOI: 10.1007/s12020–013–9973–3.

- [9] Kondo E, Tabata T, Koduka Y, et al. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients?—endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology [J]. Cytopathology, 2008, 19(1):28–33. DOI:10.1111/j.1365–2303.2007.00509.x.
- [10] Williams AR, Brechin S, Porter AJ, et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling[J]. BJOG, 2008, 115(8): 1028–1036. DOI: 10.1111/j.1471–0528.2008.01773.x.
- [11] Fambrini M, Sorbi F, Sisti G. Endometrial carcinoma in high-risk populations:is it time to consider a screening policy? [J]. Cytopathology, 2014, 25(2):71–77. DOI:10.1111/cyt.12131.
- [12] 刘从容, 林洁. 子宫内膜取样器与子宫内膜分段诊刮结果的对照研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 10(5):353–355. DOI:10.3969/j.issn.1672–1861.2009.05.010.
- [13] 刘从容. 子宫内膜癌早期诊断中细胞学和组织学的比较[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7):488–490.
- [14] Fujiwara H, Takahashi Y, Takano M, et al. Evaluation of Endometrial cytology:cytohistological correlations in 1 441 cancer patients[J]. Oncology, 2015, 88(2):86–94. DOI:10.1159/000368162.

(收稿日期:2018–04–10)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 245 页)

- implications for fibrotic lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(3):L525–534. DOI:10.1152/ajplung.00163.2007.
- [11] Stokes CA, Condiffe AM. Phosphoinositide 3–kinase delta (PI3Kdelta) in respiratory disease[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(2):361–369. DOI:10.1042/bst20170467.
- [12] Chapman HA. Epithelial responses to lung injury: role of the extracellular matrix[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(3):89–95. DOI:10.1513/pats.201112–053AW.
- [13] 王瑞丽, 戴威, 李凤琴, 等. 微囊蛋白 1 及细胞内钙离子在 TGF- β 1 诱导哮喘大鼠气道平滑肌增殖中的作用[J]. 浙江医学, 2016, 38(20): 1634–1636, 1642.
- [14] Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy[J]. Front Immunol, 2018, 9:369. DOI:10.3389/fimmu.2018.00369.
- [15] Ge Q, Moir LM, Trian T, et al. The phosphoinositide 3'–kinase

p110delta modulates contractile protein production and IL–6 release in human airway smooth muscle[J]. J Cell Physiol, 2012, 227:3044–3052. DOI:10.1002/jcp.23046.

- [16] Mercado N, To Y, Ito K, et al. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide–3–kinase–delta[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(2):465–470. DOI:10.1124/jpet.110.175950.
- [17] Low PC, Manzanero S, Mohannak N, et al. PI3Kdelta inhibition reduces TNF secretion and neuroinflammation in a mouse cerebral stroke model[J]. Nat Commun, 2014, 5:3450. DOI:10.1038/ncomms4450.
- [18] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease[J]. Cell, 2017, 170(4):605–635. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.029.

(收稿日期:2018–03–22)

(本文编辑:陈丽)