

糖尿病视网膜病变的发病机制

易茜璐 于明香[△]

(复旦大学附属中山医院内分泌科 上海 200032)

【摘要】 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,是成人失明的重要原因。其发病机制复杂,多种生化异常牵涉其中,主要包括:多元醇途径亢进、蛋白激酶 C 激活、氧化应激增高、终末糖基化产物形成、生长因子和黏附分子表达增加等。本文就 DR 及其发病机制作一综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 多元醇通路; 蛋白激酶 C; 氧化应激; 糖基化终末产物; 血管生长因子; 黏附分子

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标志码】** B

Pathogenesis of diabetic retinopathy

YI Xi-lu, YU Ming-xiang[△]

(Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is one of the most serious complications of diabetes mellitus, which is also the main cause of adult blindness. The complex pathogenesis involves a variety of biochemical abnormalities. Some of the major pathways implicated are augmentation of the polyol pathway, protein kinase C activation, increased oxidative stress, advanced glycation end product formation, increased expression of growth factor and adhesion molecules. This article reviewed DR and its pathogenesis.

【Key words】 diabetic retinopathy; polyol pathway; protein kinase C; oxidative stress; advanced glycation end product; vascular endothelial growth factor; adhesion molecules

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其发病率随年龄增长和糖尿病病程延长而增加,糖尿病病史超过 10 年者,半数以上有 DR,DR 是成年人失明的重要原因。DR 按眼底改变分为增殖型和非增殖型两类:非增殖型为病变早期,局限于视网膜内,表现为微血管瘤、出血、硬性和软性渗出物、视网膜动脉和静脉病变;增殖型病变至少有部分伸延超过内界膜,出现新生血管是本型的标志。

DR 发病机制复杂,长期慢性高血糖是其发病基础。持续的高血糖环境会使血视网膜屏障在 DR 发病早期即被破坏,具体表现为:微血管内皮细胞间的紧密连接松弛,通透性增加,毛细血管基底膜增厚微血管硬度增加;包绕在毛细血管周围的周细胞消失,毛细血管壁形成气球样变的空洞;内皮细胞过度增殖,导致毛细血管闭塞、小出血以及脂质沉积(硬性渗出),最终视网膜微血管细胞结构完全丧失并出现毛细血管的无细胞化。非增殖性 DR 一旦进展,过渡至增殖性 DR,最终会导致视网膜脱离和失明。视网膜细胞组分是高度协调的,但易于被高糖环境所损害,视网膜的微血管结构

通过一系列机制对高糖环境起反应,主要有以下几点:多元醇途径亢进、蛋白激酶 C 激活、终末糖基化产物积累、氧化应激以及生长因子和细胞因子过度表达等。本文就上述 DR 发病机制的相关研究进展作一综述。

多元醇途径亢进 血糖浓度正常时,葡萄糖主要经糖酵解途径代谢,为细胞代谢提供能量,醛糖还原酶是多元醇通路的限速酶,与葡萄糖亲和力较低,正常情况下该通路代谢也极低。当血糖升高,醛糖还原酶活性增强,多元醇通路活跃,致使大量葡萄糖经该途径代谢。该通路第一步是葡萄糖在醛糖还原酶催化下,以还原型辅酶 II (NADPH)为辅酶转换为山梨醇,山梨醇进一步在山梨醇脱氢酶作用下,以氧化型辅酶 I (NAD⁺)为辅酶转换为果糖。由于山梨醇及果糖在细胞内代谢率低,且极性高,而不易透出细胞膜,细胞内渗透压升高,可致细胞肿胀、代谢紊乱、结构功能受损,进而可发生微血管受损、微血管瘤形成等病理变化。研究提示由高糖所致的多元醇通路的激活可诱导周细胞凋亡^[1],而周细胞凋亡是糖尿病早期可被探测到的形态学改变。同时,多元醇通路的激活通过消耗 NADPH 而减少了细胞内抗氧化剂谷

[△]Corresponding author E-mail:mxylu@zshospital.net

胱甘肽^[2]。另外,NADH的产生能提供NADH氧化酶合成细胞内氧化物的基础^[3]。这样,多元醇通路的激活能通过减少谷胱甘肽并生成附加的氧化剂来增加氧化应激,而氧化应激是DR的重要机制。目前,多元醇通路在DR中的确切机制尚不明确,从应用醛糖还原酶抑制剂的动物模型及临床实验中并未得到确定性结果。

蛋白激酶C激活 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的激活被认为是参与DR的主要通路之一^[4]。糖尿病患者视网膜PKC活性增加。PKC由13种酶组成,其中 β 型被认为和糖尿病的并发症联系最为紧密^[5]。研究表明PKC- β 的激活介导微血管通透性增加和新生血管形成^[6],同时PKC激活亦可增强内皮素-1的表达^[7],后者具有强大的促进血管收缩的作用,从而引起视网膜血流动力学改变。视网膜局部缺血缺氧,诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子水平升高,而VEGF被认为是糖尿病视网膜新生血管和通透性的主要中介,可破坏血视网膜屏障,导致视网膜血管通透性增高、基底膜松动及诱导视网膜新生血管等。国外有DR PKC- β 抑制剂(ruboxistaurin)在DR进展中效用评价的研究。252名患者接受了安慰剂和ruboxistaurin治疗,结果显示ruboxistaurin没有明显的毒副作用,可以被很好耐受,可一定程度降低视力丧失的风险,但在DR的进展中无明显作用^[8]。Geraldes等^[9]发现持续高糖可以激活PKC delta信号通路,可导致血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体 β 脱磷酸化,致使受体介导的细胞存活作用减弱,而发生周细胞凋亡。周细胞凋亡和无细胞化血管形成是DR血管病变的重要特征。

终末糖基化产物形成 终末糖基化产物(advanced glycation end products, AGEs)即葡萄糖等其他糖类通过非酶糖化与高分子物质形成的不可逆性交联共价产物,正常情况下不会聚积在视网膜组织中。在持续高血糖环境下,葡萄糖通过非酶化反应与蛋白质中氨基酸等相互作用形成Schiff碱,后者进一步发生分子结构重排,产生较稳定的Amadori产物,并最终形成复杂的AGEs。在糖尿病中,升高的AGEs在视网膜毛细血管细胞中可观察到,并引起周细胞丢失^[10]。丙酮醛是一种重要的细胞内AGEs,近来对微血管内皮细胞的观察发现丙酮醛可调节共阻遏子mSm3A,从而增加血管紧张素2的表达,使血管紧张素2系统的活性增高,进而增加周细胞从微血管结构的分离和迁徙,最终导致糖尿病视网膜周细胞丢失^[11-12]。Moore等^[13]发现长期高血糖能导致细胞及细胞外基质发生非酶糖化,AGEs形成和堆积,白细胞黏滞性增加,血视网膜屏障通透性增加,并影响视网膜毛细血管周细胞、内皮细胞和视网膜色素上皮细胞的生理功能,在DR发病中起着重要作用。Lu等^[14]指出1型糖尿病患者中VEGF水平升高是AGEs与内皮细胞表面受体结合后活性氧中介产物生成增加的结果。同样,Chiarelli等^[15]指出AGEs在DR早期发展中的作用可能是损害了视网膜微血管屏障,并且该损害是眼内VEGF的表达增高的结果。而VEGF被认为是破坏血视网膜屏障,刺激血管新生的重要因子。另外,AGEs受体即RAGE在DR的发生发展过程中亦起重要作用,升高的AGEs伴随着其受体RAGE的增加,且其受体基因表达具有多态性^[16],可介导多种生物学效应而

促使DR发生。在SD糖尿病鼠中的研究发现,视网膜胶质细胞RAGE水平上调。而Muller细胞是胶质细胞的主要成员,其在糖尿病早期特征性血管病变中起重要作用,提示RAGE是DR的中心介导因素之一^[17]。AGEs还能在蛋白氨基脂质和DNA中生成并引起分子内和分子间交联形成,进而增加视网膜血管细胞硝基化应激,并通过NF- κ B和caspase-3的激活启动视网膜毛细血管细胞的凋亡^[18]。如上所述,AGEs及其受体为高血糖环境下视网膜损害的另一机制。

氧化应激增加 正常细胞中自由基持续不断的产生,大约95%的氧用于组织代谢,约5%的氧转换为活性氧(reactive oxygen species, ROS)。机体有高效的抗氧化系统,一类是酶抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等;另一类是非酶抗氧化系统,包括维生素C、维生素E等可以有效降解清除活性氧。但在病理情况下,自由基生成与降解不平衡会导致ROS水平升高,从而增高氧化应激水平。氧化应激即是机体的自然机制,不能有效清除产生的活性氧,并且由于ROS生成和清除的不平衡致使ROS过度利用。ROS通过刺激信号转换通路能够改变基因表达,调节多种细胞功能,可损害DNA、蛋白质和脂质,并进一步刺激内源性附加ROS的生成。2型糖尿病患者中氧化应激产物的测定发现,DR患者的氧化应激水平高于无DR糖尿病患者和正常对照^[19],提示氧化应激是DR进展的重要危险因素。一项蛋白过氧化物的研究亦提示蛋白氧化的增高可能是DR的发病机制之一^[20]。视网膜是富含多不饱和脂肪酸的组织,具有高速葡萄糖氧化和氧的摄取能力,糖尿病时易于受到氧化应激损伤。而线粒体是超氧化物、过氧亚硝基阴离子和羟自由基的主要内源性来源^[21]。线粒体DNA易于受到氧化损伤,引起线粒体突变,放大氧化应激效应;线粒体内膜氧化损伤的增加导致了电子传递链的失衡,超氧化物和过氧化氢生成增加可进一步损害膜蛋白。ROS可造成线粒体跨膜电位降低,细胞色素C渗漏,通过激活下游级联反应而诱导凋亡^[22]。Kowluru等^[23]亦发现氧化应激增强可以通过caspase-3促进视网膜细胞凋亡,而抗氧化剂可以抑制该通路的活性。Kanwar等^[24]发现糖尿病鼠视网膜线粒体功能紊乱,过氧化物水平和线粒体膜通透性明显增加,电子转运链复合体Ⅲ的活性降低,而清除超氧化物的酶在高表达的情况下可以阻遏糖尿病所致线粒体改变和视网膜毛细血管无细胞化的形成,即DR的早期特征性改变。近来有研究发现在氧化诱导的DR中,NADPH氧化酶和增高的白细胞黏附,血管渗漏及新生血管有关,且PPAR γ 受抑是DR的发病机制之一,而NADPH氧化酶可能为受抑制的上游通路^[25]。绿茶富含茶多酚,其抗氧化作用可抑制脂质过氧化,清除超氧化物和羟自由基。Mustata等^[26]发现,绿茶可阻止糖尿病鼠视网膜毛细血管病理变化,无细胞化毛细血管形成及周细胞的死亡。

血管生长因子的过度表达 VEGF对血管内皮细胞具有强有力的促分裂作用,是一种血管内皮细胞特异性分裂原,能诱导血管内皮细胞增殖,促进新生血管形成。其生物活性取决于VEGF的表达、靶细胞受体分布及与VEGF受体的结合情况等。眼内VEGF可由视网膜色素上皮细胞、胶

质细胞、视网膜毛细血管周细胞、内皮细胞、Muller 细胞及神经节细胞产生,是视网膜黄斑水肿、视网膜、脉络膜新生血管生成的重要刺激因子^[27]。糖尿病视网膜病变黄斑水肿的患者眼内玻璃体 VEGF 水平显著升高,且与疾病的严重程度相一致^[28],提示了 VEGF 在 DR 进展中的重要作用。缺血、缺氧、糖基化终末产物、血管紧张素 II 等是刺激 VEGF 分泌的重要因素^[29]。阻断血管紧张素 II 可以抑制 VEGF 水平上调,阻止紧密连接蛋白的丢失并减少血管渗漏^[30]。VEGF 作为一种血管生成和渗漏因子,破坏血-视网膜屏障,其导致 DR 进展的可能机制之一是其诱导单核细胞趋化蛋白 1 的合成^[31]。AGEs、VEGF 和单核细胞趋化蛋白 1 不仅影响白细胞到视网膜血管的迁徙,还趋化 NK 细胞和 T 淋巴细胞,最终导致血管腔闭塞、缺血和视网膜低氧。另外,低氧可诱导 VEGF mRNA 表达迅速增高 30 倍^[32]。同时,VEGF 受体激活诱导的信号转导通路极为复杂。除了促有丝分裂作用,VEGF 可以激活某些信号转导通路而诱导纤溶酶原物的表达,从而改变细胞外基质而利于新生血管生成^[33]。VEGF 促进血管生成的另一机制是增加血管黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 的表达。VCAM-1 和 VEGF 在增殖性 DR 患者玻璃体液中的直接相关性已经被报道^[34]。国外有关于血管抑制素的实验,血管抑制素来源于蛋白激素泌乳素的多肽家族(包含泌乳素 16×10^3 的片段),可对抗 VEGF 的促血管生成作用。在牛主动脉和鼠视网膜毛细血管内皮细胞的体外研究中,血管抑制素可抑制 VEGF 诱导的血管通透性的增加。在体内实验中,血管抑制素可阻断糖尿病鼠视网膜血管通透性的增高,且对玻璃体内 VEGF 的注射起反应。血管抑制素的抑制作用类似人类 DR 时,玻璃体 VEGF 的免疫耗损或 NO 合酶的阻断,提示血管抑制素抑制 VEGF 诱导的 NOs 的激活。进一步研究显示血管抑制素激活蛋白磷酸酶 2A-PP2A,导致 eNOS 1179 位丝氨酸脱磷酸化,因而灭活了 eNOS。此外,玻璃体内注射冈田酸,其作为一种 PP2A 抑制剂,可阻断血管抑制素对内皮细胞和视网膜血管通透性的作用。这些结果表明血管抑制素有潜力作为一种新的治疗因子控制 DR^[35]。

黏附分子的作用 白细胞黏附于视网膜毛细血管内皮细胞,是 DR 病理进展中的关键步骤。白细胞与视网膜毛细血管内皮细胞的黏附可导致内皮细胞受损坏死、血视网膜屏障破坏、通透性增加等病理变化。因此,调控这一过程的黏附分子在 DR 中起着重要作用。细胞表面黏附分子是在细胞表面表达,具有介导细胞间或细胞与细胞外基质相互作用的糖蛋白,它们通过与其相匹配的受体结合形成网络,介导细胞间连接并相互传递信号,参与调控细胞功能。Adamiec-Mroczek 等^[36]发现增殖性 DR 患者血清及眼内 ICAM-1、VCAM-1、E 选择素及 vWF 因子高于对照组;且玻璃体内 VCAM-1 水平和糖化血红蛋白水平呈正相关。Nowak 等^[37]发现糖尿病患者与健康对照相比,血清可溶性 ICAM-1、ELAM-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule 1) 及 VCAM-1 水平升高并以前两者为显著,且糖尿病合并增殖性 DR 患者与无 DR 患者及健康对照相比,ELAM-1 水平明显升高,从上述因子和糖尿病视网膜病变的相关性推论,细胞黏附分子也许和新生血管生成有关。整合素是另一类介导

细胞间及细胞与细胞外基质相互作用的黏附分子。应用整合素阻遏蛋白抑制整合素表达可阻止鼠视网膜新生血管形成,抑制缺氧诱导的视网膜新生血管形成,也证明黏附分子在 DR 发病机制中的重要作用^[38]。在 DR 发生和进展中阻抑 ICAM-1/CD18 信号通路后,并不能完全抑制糖尿病视网膜病变主要特征的形成,而 CD49d 为组成极晚期抗原-4 的组分之一,后者可以与 VCAM-1 相互作用。近来研究发现 CD49d 为白细胞黏附及 DR 早期进展的介导之一,对此通路的阻断可以抑制糖尿病所诱导的 NF- κ B 活性,VEGF, TNF- α 的上调并显著减少糖尿病诱导的白细胞黏附和血管渗漏^[39]。

综上所述,DR 发病机制复杂,高血糖是其重要的始动因素,但其确切机制尚未完全阐明。随着生物医学的发展,对 DR 发病机制的研究不断深入,有望明确 DR 的确切发病机制,并探索到 DR 治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, *et al*. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes[J]. *Exp Eye Res*, 2000, 71(3):309-315.
- [2] Miwa K, Nakamura J, Hamada Y, *et al*. The role of polyol pathway in glucose-induced apoptosis of cultured retinal pericytes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 60(1):1-9.
- [3] Lassègue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285(2):277-297.
- [4] Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications[J]. *JAMA*, 2002, 288(20):2579-2588.
- [5] Bullock WH, Magnuson SR, Choi S, *et al*. Prospects for kinase activity modulators in the treatment of diabetes and diabetic complications[J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(9):915-938.
- [6] Xu X, Zhu Q, Xia X, *et al*. Blood-retinal barrier breakdown induced by activation of protein kinase C via vascular endothelial growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Curr Eye Res*, 2004, 28(4):251-256.
- [7] Yokota T, Ma RC, Park JY, *et al*. Role of protein kinase C on the expression of platelet-derived growth factor and endothelin-1 in the retina of diabetic rats and cultured retinal capillary pericytes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3):838-845.
- [8] The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the protein kinase C beta inhibitor diabetic retinopathy study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial [J]. *Diabetes*, 2005, 54(7):2188-2197.
- [9] Gerald P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M, *et al*. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy[J]. *Nat Med*, 2009, 15(11):1298-1306.
- [10] Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of

- diabetic retinopathy[J]. *Exp Mol Pathol*, 2003, 75(1): 95 - 108.
- [11] Yao D, Taguchi T, Matsumura T, *et al*. High glucose increases angiopoietin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of mSin3A [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(10): 31 038 - 31 045.
- [12] Pfister F, Feng Y, vom Hagen F, *et al*. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2008, 57(9): 2 495 - 2 502.
- [13] Moore TC, Moore JE, Kaji Y, *et al*. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10): 4 457 - 4 464.
- [14] Lu M, Kuroki M, Amano S, *et al*. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(6): 1 219 - 1 224.
- [15] Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, *et al*. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications [J]. *Diabet Med*, 2002, 17(9): 650 - 656.
- [16] Barry I, Hudson. Grant effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2001, 50(6): 1 505 - 1 511.
- [17] Wang Y, Vom Hagen F, Pfister F, *et al*. Receptor for advanced glycation end product expression in experimental diabetic retinopathy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1 126: 42 - 45.
- [18] Kowluru RA. Effect of advanced glycation end products on accelerated apoptosis of retinal capillary cells under *in vitro* conditions[J]. *Life Sci*, 2005, 76(9): 1 051 - 1 060.
- [19] Pan HZ, Zhang H, Chang D, *et al*. The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(4): 548 - 551.
- [20] Baskol G, Gumus K, Oner A, *et al*. The role of advanced oxidation protein products and total thiols in diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2008, 18(5): 792 - 820.
- [21] Radi R, Cassina A, Hodara R. Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria[J]. *Biol Chem*, 2002, 383(3 - 4): 401 - 409.
- [22] Anuradha CD, Kanno S, Hirano S. Oxidative damage to mitochondria is a preliminary step to caspase-3 activation in fluoride-induced apoptosis in HL-60 cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31(3): 367 - 373.
- [23] Kowluru RA, Koppolu P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy [J]. *Free Radical Res*, 2002, 36(9): 993 - 999.
- [24] Kanwar M, Chan PS, Kern TS, *et al*. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3 805 - 3 811.
- [25] Tawfik A, Sanders T, Kahook K, *et al*. Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor gamma in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(2): 878 - 884.
- [26] Mustata GT, Rosca M, Biemel KM, *et al*. Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking[J]. *Diabetes*, 2005, 54(2): 517 - 526.
- [27] Gehlbach P, Demetriades AM, Yamamoto S, *et al*. Periocular gene transfer of sFlt-1 suppresses ocular neovascularization and vascular endothelial growth factor-induced breakdown of the blood-retinal barrier[J]. *Hum Gene Ther*, 2003, 14(2): 129 - 141.
- [28] Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, *et al*. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema [J]. *Ophthalmol*, 2006, 113(2): 294 - 301.
- [29] Simo R, Carrasco E, Garcia-Ramirez M, *et al*. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2006, 2(1): 71 - 98.
- [30] Kim JH, Kim JH, Yu YS, *et al*. Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2009, 29(3): 621 - 628.
- [31] Reinders ME, Sho M, Izawa A, *et al*. Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(11): 1 655 - 1 665.
- [32] Ferrara N, Davis-Smyth T. The Biology of vascular endothelial growth factor[J]. *Endocr Rev*, 1997, 18(1): 4 - 25.
- [33] Wu Y, Zhang Q, Ann DK, *et al*. Increased vascular endothelial growth factor may account for elevated level of plasminogen activator inhibitor-1 via activating ERK1/2 in keloid fibroblasts [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286(4): 905 - 912.
- [34] Herná'ndez C, Burgos R, Canton A, *et al*. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3): 516 - 521.
- [35] García C, Aranda J, Arnold E, *et al*. Vaso-inhibins prevent retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2A-dependent eNOS inactivation [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2 291 - 2 300.
- [36] Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Mlynczak J, Misiuk-Hojlo M. Proliferative diabetic retinopathy-the influence of diabetes control on the activation of the intraocular molecule system [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(1): 46 - 50.
- [37] Nowak M, Wielkoszynski T, Marek B, *et al*. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy[J]. *Clin Exp Med*, 2008, 8(3): 159 - 164.
- [38] Aiello LP, Cahill MT, Cavaillerano JD. Growth factors and protein kinase C inhibitors as novel therapies for the medical management diabetic retinopathy[J]. *Eye*, 2004, 18(2): 117 - 125.
- [39] Iliaki E, Poulaki V, Mitsiades N, *et al*. Role of alpha 4 integrin (CD49d) in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10): 4 898 - 4 904.

(收稿日期: 2009 - 12 - 15; 编辑: 沈玲)