

# 糖尿病视网膜膜病变患者血清 Gas6、SDF-1 $\alpha$ 和 SDF-1 $\beta$ 变化及意义

王智勇<sup>1</sup>, 刘丽萍<sup>2</sup>, 高永峰<sup>3</sup>

基金项目:2014 年河南省科技发展计划(No. 142102310429)

作者单位:<sup>1</sup>(253600)中国山东省乐陵市人民医院眼科;<sup>2</sup>(250000)中国山东省济南市,山东省省立医院眼科;<sup>3</sup>(450003)中国河南省郑州市,河南省眼科研究所 河南省立眼科医院

作者简介:王智勇,男,副主任医师,研究方向:眼科疾病诊断与治疗。

通讯作者:刘丽萍,女,主任医师,研究方向:眼科疾病诊断与治疗. 1541421042@qq.com

收稿日期:2016-12-20 修回日期:2017-04-11

## Expression changes and clinical significances of Gas6, SDF-1 $\alpha$ and SDF-1 $\beta$ in serum in patients with diabetic retinopathy

Zhi-Yong Wang<sup>1</sup>, Li-Ping Liu<sup>2</sup>, Yong-Feng Gao<sup>3</sup>

**Foundation item:** Henan Provincial Science and Technology Development Plan (No. 142102310429)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, People's Hospital of Leling City, Leling 253600, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250000, Shandong Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Henan Province Institute of Ophthalmology, Henan Provincial Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

**Correspondence to:** Li-Ping Liu. Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250000, Shandong Province, China. 1541421042@qq.com

Received:2016-12-20 Accepted:2017-04-11

### Abstract

• **AIM:** To investigate the expression changes and clinical significances of Gas6, SDF-1 $\alpha$  and SDF-1 $\beta$  in serum in patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Totally 113 patients with DR were divided into proliferative group ( $n = 45$ ) and nonproliferative group ( $n = 68$ ). In the same period, 49 cases of patients with non-contracted DR diabetes were selected as the diabetic group and 42 cases of healthy subjects were selected. The indexes of blood glucose, blood lipids and hs-CRP were detected. The expressions of Gas6, SDF-1 $\alpha$  and SDF-1 $\beta$  genes in serum were detected by using real-time PCR technology.

• **RESULTS:** The HOMA-IR, TG and hs-CRP in the diabetic group, nonproliferative group and proliferative group gradually increased, the differences were statistically significant ( $F = 39.672, 81.625, 99.872$ , all  $P < 0.05$ ). The LDL-C in the nonproliferative group and

proliferative group were higher than the diabetic group and healthy subjects, while the HDL-C were lower than the diabetic group and the healthy subjects, the differences were statistically significant ( $F = 51.974, 43.824$ , all  $P < 0.05$ ). The relative expression levels of Gas6 mRNA in proliferative group, nonproliferative group and diabetic group were higher than the healthy subjects; the relative expression levels of SDF-1 $\alpha$  mRNA in proliferative group were higher than the nonproliferative group, diabetic group and healthy subjects. The relative expression levels of SDF-1 $\beta$  mRNA in proliferative group and nonproliferative group were higher than the diabetic group and healthy subjects, and the proliferative group were higher than the nonproliferative group, the differences were statistically significant ( $F = 15.381, 21.589, 38.942$ , all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the relative expression levels of Gas6 mRNA in serum in patients with DR were positively correlated with TG, TC and LDL-C ( $r = 0.228, 0.241, 0.209$ , all  $P < 0.05$ ), and the relative expression levels of SDF-1 $\alpha$  mRNA and SDF-1 $\beta$  mRNA in serum were positively correlated with hs-CRP ( $r = 0.297$  and  $0.325$ , all  $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The expression levels of Gas6, SDF-1 $\alpha$  and SDF-1 $\beta$  genes in serum in patients with DR are elevated. They might be related to abnormal blood lipid metabolism and inflammatory response.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; Gas6; SDF-1

**Citation:** Wang ZY, Liu LP, Gao YF. Expression changes and clinical significances of Gas6, SDF-1 $\alpha$  and SDF-1 $\beta$  in serum in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(5):861-864

### 摘要

**目的:**探讨糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者血清中生长停滞特异基因6(growth arrest specific gene 6, Gas6)、基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)和 SDF-1 $\beta$  表达的变化及临床意义。

**方法:**DR 患者 113 例分为增殖性组( $n = 45$ )和非增殖性组( $n = 68$ ),同期选取未合并 DR 糖尿病患者作为糖尿病组(49 例)和健康者 42 例,检测血糖、血脂和超敏 C-反应蛋白(highly sensitive C-reactive protein, hs-CRP)指标,利用实时荧光定量 PCR 技术检测血清中 Gas6、SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$  基因表达。

**结果:**糖尿病组、非增殖性组和增殖性组患者稳态模型的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、甘油三酯(triglycerides, TG)和 hs-

CRP均逐渐升高,差异均有统计学意义( $F=39.672$ 、 $81.625$ 、 $99.872$ ,均 $P<0.05$ ),增殖性组和非增殖性组患者低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)均高于糖尿病组和健康者,而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)均低于糖尿病组和健康者,差异均有统计学意义( $F=51.974$ 、 $43.824$ ,均 $P<0.05$ );增殖性组、非增殖性组和糖尿病组患者血清 Gas6 mRNA 表达量均高于健康者,增殖性组患者血清 SDF-1 $\alpha$  mRNA 表达量均高于非增殖性组、糖尿病组和健康者,增殖性组和非增殖性组患者血清 SDF-1 $\beta$  mRNA 表达量均高于糖尿病组和健康者,且增殖性组患者高于非增殖组,差异均有统计学意义( $F=15.381$ 、 $21.589$ 、 $38.942$ , $P<0.05$ );Pearson 相关分析显示,DR 患者血清 Gas6 mRNA 表达量与 TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)和 LDL-C 呈正相关( $r=0.228$ 、 $0.241$ 、 $0.209$ ,均 $P<0.05$ ),血清 SDF-1 $\alpha$  mRNA 和 SDF-1 $\beta$  mRNA 表达量均与 hs-CRP 呈正相关( $r=0.297$ 、 $0.325$ , $P<0.05$ )。

**结论:**DR 患者血清中 Gas6、SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$  基因表达水平升高,可能与患者血脂代谢异常及炎症反应有关。

**关键词:**糖尿病视网膜病变;Gas6;SDF-1

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.14

**引用:**王智勇,刘丽萍,高永峰.糖尿病视网膜病变患者血清 Gas6、SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$  变化及意义.国际眼科杂志 2017;17(5):861-864

## 0 引言

2型糖尿病作为与生活方式关系密切的代谢性疾病,近年来患病率呈逐年升高趋势<sup>[1]</sup>,成为威胁人群健康的重要公共卫生问题。血糖代谢异常会导致一系列并发症的发生,其中糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的微血管并发症,是成人致盲的主要原因<sup>[2]</sup>,其发病机制复杂,目前尚未研究清楚,现有的治疗手段及评价方法并不能从根本上改善或阻止 DR 病程进展<sup>[3]</sup>,因此亟需对 DR 有关发生机制进行研究明确,以提高患者临床治疗效果,减少致残率。生长停滞特异基因 6(growth arrest specific gene 6, Gas6)作为依赖于 Vit K 的蛋白家族成员,在与 TAM 受体结合后在调控细胞增殖、分化等过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>,有研究指出<sup>[5]</sup>,Gas6 在糖尿病血管并发症发生中发挥重要作用。基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)作为趋化因子 CXC 亚家族成员,是重要的趋化因子,在介导炎症反应、血管新生等多种生物学功能中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本研究利用实时荧光定量 PCR 技术分析 DR 患者血清中 Gas6、SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$  基因表达,并与健康者进行比较,探讨其在 DR 发病中的意义,以期为临床实践提供基础资料。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2014-02/2015-03 在我院就诊的 DR 患者 113 例,其中男 65 例,女 48 例,平均年龄  $56.7\pm 9.8$  岁,根据 DR 诊断标准<sup>[7]</sup>,将患者分为增殖性组和非增殖性组,其中增殖性组 45 例,男 27 例,女 18 例,平均年龄  $56.1\pm 9.2$  岁,平均体质量指数(body mass index, BMI)为  $22.9\pm 1.9\text{kg/m}^2$ ;非增殖性组 68 例,男 38 例,女 30 例,平均年龄  $56.9\pm 10.2$  岁, BMI 为  $23.1\pm 2.1\text{kg/m}^2$ ;同期选取

未合并 DR 糖尿病患者 49 例(糖尿病组),男 29 例,女 20 例,平均年龄  $57.1\pm 10.4$  岁, BMI 为  $22.8\pm 1.8\text{kg/m}^2$ ;从我院体检中心选取健康者 42 例,其中男 22 例,女 20 例,平均年龄  $56.8\pm 9.6$  岁, BMI 为  $22.8\pm 1.7\text{kg/m}^2$ 。入选对象均排除急慢性感染、高渗性昏迷、酮症酸中毒、恶性肿瘤、血液系统疾病、肝肾疾病者,以及青光眼、眼底疾病、视网膜脱离、视神经疾病等其他眼部疾病患者。四组研究对象性别、年龄、BMI 等一般情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),均衡可比。本研究通过医院伦理委员会批准,均知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 血糖、血脂和 hs-CRP 测定** 所有研究对象均抽取空腹静脉血 6mL,分装至两个试管,分别进行血糖、血脂和超敏 C 反应蛋白(highly sensitive C-reactive protein, hs-CRP)检测,以及 Gas6、SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$  检测。利用全自动生化分析仪对患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)和血脂指标进行检测,血脂指标包括甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C);利用 ELISA 法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),并计算 IR 稳态模型指数(HOMA-IR)= $\text{FBG}\times\text{FINS}/22.5$ ,利用双光径免疫浊度分析仪检测 hs-CRP 水平。

**1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测血清中 Gas6、SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$  基因表达** 留取静脉血,于 30min 内在 4 $^{\circ}\text{C}$  条件下 3 500r/min 离心 15min,取血清以备检。用 Trizol 总 RNA 提取试剂盒对血清中总 RNA 进行提取,并测定纯度,取  $A_{260}/A_{280}\geq 1.80$  标本作为合格样品。用逆转录试剂盒获得模板单链 cDNA,以 cDNA 为模板用 PCR 仪完成 PCR。Gas6、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$  和内参引物分别为:Gas6 引物:上游:5'-TGCTGTCATGAAAATCGCGG-3',下游:5'-CATGTAGTCCAGGCTGTAGA-3';SDF-1 $\alpha$  引物:上游:5'-GTGAGAACATGCCTAGATTTACCC-3',下游:5'-ATAGGACTCAGGACAATTACCAA-3';SDF-1 $\beta$  引物:上游:5'-GCTGAAGAACAACAACAGACAAGT-3',下游:5'-CTCACATCTTGAGCCTCTTGTTA-3'; $\beta$ -actin 引物:上游:5'-TGACAGACTACCTCATGAAGATCC-3',下游:5'-ACATAGCACAGCTTCTCTTTGATG-3'。PCR 反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$  45s,92 $^{\circ}\text{C}$  30s,56 $^{\circ}\text{C}$  30s,72 $^{\circ}\text{C}$  30s,连续循环 40 次,每个样品均设置 3 个平行反应复孔。以内参为对照,用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算血清中 Gas6 mRNA、SDF-1 $\alpha$  mRNA 和 SDF-1 $\beta$  mRNA 表达量。

统计学分析:利用 SPSS21.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ ),多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验,利用 Pearson 相关分析分析变量间相关关系,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 四组研究对象血糖、血脂和 hs-CRP 指标比较** 四组研究对象 FINS 和 TC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),增殖性组、非增殖性组和糖尿病组患者 FBG 均高于健康者,糖尿病组、非增殖性组和增殖性组患者 HOMA-IR、TG 和 hs-CRP 均逐渐升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),增殖性组和非增殖性组患者 LDL-C 均

表1 四组研究对象血糖和血脂与 hs-CRP 指标比较

组别	例数	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
增殖性组	45	10.08±2.18 <sup>a</sup>	7.59±2.68	3.97±0.58 <sup>a,c,e</sup>	3.72±1.18 <sup>a,c,e</sup>	5.24±1.55	3.97±1.34 <sup>a,e</sup>	1.16±0.24 <sup>a,e</sup>	8.71±0.31 <sup>a,c,e</sup>
非增殖性组	68	9.97±2.06 <sup>a</sup>	7.68±2.81	3.35±0.61 <sup>a,e</sup>	3.37±0.98 <sup>a,e</sup>	5.19±1.47	3.85±0.99 <sup>a,e</sup>	1.12±0.18 <sup>a,e</sup>	5.39±1.15 <sup>a,e</sup>
糖尿病组	49	10.15±2.14 <sup>a</sup>	8.05±4.34	3.09±0.48 <sup>a</sup>	3.09±1.57 <sup>a</sup>	4.97±1.28	2.84±1.25 <sup>a</sup>	1.28±0.21 <sup>a</sup>	3.08±0.77 <sup>a</sup>
健康者	42	4.97±0.31	8.14±4.72	1.31±0.34	1.37±0.41	4.41±0.79	2.21±0.68	1.37±0.29	1.29±0.25
<i>F</i>		9.726	0.867	39.672	81.625	1.137	51.974	43.824	99.872
<i>P</i>		0.008	0.267	<0.001	<0.001	0.095	<0.001	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 健康者;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 非增殖性组;<sup>e</sup>*P*<0.05 vs 糖尿病组。

表2 四组研究对象血清中 Gas6、SDF-1α 和 SDF-1β 表达量比较

组别	例数	Gas6 mRNA	SDF-1α mRNA	SDF-1β mRNA
增殖性组	45	0.89±0.13 <sup>a</sup>	1.17±0.14 <sup>a,c,e</sup>	1.29±0.15 <sup>a,c,e</sup>
非增殖性组	68	0.85±0.11 <sup>a</sup>	0.95±0.10	1.17±0.13 <sup>a,e</sup>
糖尿病组	49	0.82±0.12 <sup>a</sup>	0.93±0.12	0.91±0.08
健康者	42	1.09±0.15	0.94±0.09	0.92±0.11
<i>F</i>		15.381	21.589	38.942
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 健康者;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 非增殖性组;<sup>e</sup>*P*<0.05 vs 糖尿病组。

表3 DR 患者血清 Gas6、SDF-1α 和 SDF-1β 表达量与血糖、血脂和 hs-CRP 指标相关性

因子	FBG	FINS	HOMA-IR	TG	TC	LDL-C	HDL-C	hs-CRP	Gas6 mRNA	SDF-1α mRNA	SDF-1β mRNA
Gas6 mRNA	0.048	0.102	0.035	0.228 <sup>a</sup>	0.241 <sup>a</sup>	0.309 <sup>a</sup>	0.035	0.101	-	0.115	0.092
SDF-1α mRNA	0.113	0.098	0.016	0.105	-0.112	0.062	0.058	0.297 <sup>a</sup>	0.115	-	0.373 <sup>a</sup>
SDF-1β mRNA	0.064	0.082	0.103	0.085	-0.103	0.094	-0.023	0.325 <sup>a</sup>	0.092	0.373 <sup>a</sup>	-

注:表中数据示相关系数 *r*; <sup>a</sup>为 *P*<0.05。

高于糖尿病组和健康者,而 HDL-C 均低于糖尿病组和健康者,差异均有统计学意义(*P*<0.05,表1)。

**2.2 四组研究对象血清中 Gas6、SDF-1α 和 SDF-1β 表达量比较** 增殖性组、非增殖性组和糖尿病组患者血清 Gas6 mRNA 表达量均高于健康者,增殖性组患者血清 SDF-1α mRNA 表达量均高于非增殖性组、糖尿病组和健康者,增殖性组和非增殖性组患者血清 SDF-1β mRNA 表达量均高于糖尿病组和健康者,且增殖性组患者高于非增殖性组,差异均有统计学意义(*P*<0.05,表2)。

**2.3 DR 患者血清 Gas6、SDF-1α 和 SDF-1β 表达量与血糖、血脂和 hs-CRP 指标相关性** Pearson 相关分析显示,DR 患者血清 Gas6 mRNA 表达量与 FBG、FINS、HOMA-IR、HDL-C、hs-CRP、SDF-1α mRNA、SDF-1β mRNA 表达量无关(*P*>0.05),而与 TG、TC 和 LDL-C 呈正相关(*P*<0.05);DR 患者血清 SDF-1α mRNA、SDF-1β mRNA 表达量均与 hs-CRP 呈正相关(*P*<0.05),DR 患者血清 SDF-1α mRNA 表达量与 SDF-1β mRNA 表达量呈正相关(*P*<0.05,表3)。

### 3 讨论

DR 作为 2 型糖尿病患者慢性微血管并发症,是多因素、多阶段逐渐发生、进展的过程,机制较为复杂,对患者危害较大<sup>[8]</sup>,对其发生机制进行探讨有助于早期防治 DR 的发生,改善患者预后。Gas6 可表达于多种组织和细胞内,可与血管内皮细胞、平滑肌细胞中 Axl 结合而发挥生物学作用,研究表明<sup>[9]</sup> Gas6/Axl 信号通路可通过抑制 VEGF 受体 2 活性而抑制血管生成。本研究显示,增殖性组、非增殖性组和糖尿病组患者血清 Gas6 mRNA 表达量均高于健康者,说明糖尿病患者出现血清 Gas6 表达异常。研究表明<sup>[10]</sup>,2 型糖尿病患者血管病变发生

与脂质代谢异常关系密切。本研究显示,糖尿病患者和 DR 患者出现血糖、血脂代谢异常,Pearson 相关分析显示,DR 患者血清 Gas6 mRNA 表达量与 TG、TC 和 LDL-C 呈正相关(*P*<0.05),说明 Gas 表达异常可能与糖尿病患者血脂代谢异常有关。动物实验亦表明<sup>[11]</sup>,敲除动脉粥样硬化小鼠 Gas 基因,斑块稳定性降低,提示 Gas 可能通过影响患者血脂代谢而参与 DR 的发生过程。

SDF-1 作为一种趋化因子,在缺血缺氧环境中可高表达,在介导炎症反应、募集血管内皮细胞及造血干细胞参与缺血区血管新生中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。本研究显示,糖尿病组、非增殖性组和增殖性组患者 hs-CRP 均逐渐升高(*P*<0.05),说明糖尿病患者机体出现炎症反应,且随着 DR 发生及病情进展炎症反应水平逐渐升高,可能与 DR 发生后视网膜出现缺血、缺氧而加剧炎症反应有关<sup>[13]</sup>。本研究显示,增殖性组患者血清 SDF-1α mRNA 表达量均高于非增殖性组、糖尿病组和健康者,增殖性组和非增殖性组患者血清 SDF-1β mRNA 表达量均高于糖尿病组和健康者,且增殖性组患者高于非增殖性组,说明 DR 患者血清中 SDF-1 两种亚型表达均出现升高,可能与视网膜血管新生有关,且 DR 患者血清 SDF-1α mRNA 和 SDF-1β mRNA 表达量均与 hs-CRP 呈正相关(*P*<0.05),说明 SDF-1 水平升高可能与炎症反应有关<sup>[14]</sup>。

综上所述,DR 患者血清中 Gas6、SDF-1α 和 SDF-1β 基因表达水平升高,可能与 DR 患者血脂代谢异常及炎症反应有关,有望为 DR 发病机制提供新的线索。

#### 参考文献

- 1 叶莺,钟文玲,林修全,等. 静态生活方式与代谢综合征及 2 型糖尿病患病的相关性研究. 中华流行病学杂志 2014;35(11):1235-1240
- 2 Zeng J, Chen B. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2014;232(1):1-9

- 3 Sharma N, Ooi JL, Ong J, *et al.* The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Aust Fam Physician* 2015;44(6):367-370
- 4 Laurance S, Lemarié CA, Blostein MD. Growth arrest-specific gene 6 (gas6) and vascular hemostasis. *Adv Nutr* 2012;3(2):196-203
- 5 Lee CH, Chu NF, Shieh YS, *et al.* The growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c. 834 + 7G > A is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95(2):201-206
- 6 Hara T, Tanegashima K. CXCL14 antagonizes the CXCL12-CXCR4 signaling axis. *Biomol Concepts* 2014;5(2):167-173
- 7 黎晓新. 学习推广中国糖尿病视网膜病变防治指南, 科学规范防治糖尿病视网膜病变. *中华眼底病杂志* 2015;31(2):117-120
- 8 范雯, 孙杏红, 聂桥, 等. 糖尿病视网膜病变患者黄斑中心凹下脉络膜厚度分析. *中华眼底病杂志* 2014;30(2):124-127
- 9 桑洪爱, 马玉燕, 朱晓丹, 等. Gas6 蛋白和 mRNA 在胎盘或蜕膜组织中的表达及其与子痫前期发病的关系. *中华妇产科杂志* 2015;50(6):441-445
- 10 Kathir K, Dennis JM, Croft KD, *et al.* Equivalent lipid oxidation profiles in advanced atherosclerotic lesions of carotid endarterectomy plaques obtained from symptomatic type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Free Radic Biol Med* 2010;49(3):481-486
- 11 Borgel D, Durand E, Clauser S, *et al.* Plasma Gas6 levels and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2009;101(1):215-216
- 12 Schuh A, Korschalla S, Kroh A, *et al.* Effect of SDF-1 $\alpha$  on endogenous mobilized and transplanted stem cells in regeneration after myocardial infarction. *Curr Pharm Des* 2014;20(12):1964-1970
- 13 Suzuki Y, Suzuki K, Yokoi Y, *et al.* Effects of intravitreal injection of bevacizumab on inflammatory cytokines in the vitreous with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014;34(1):165-171
- 14 Cavalla F, Osorio C, Paredes R, *et al.* Matrix metalloproteinases regulate extracellular levels of SDF-1/CXCL12, IL-6 and VEGF in hydrogen peroxide-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. *Cytokine* 2015;73(1):114-121