

# 分泌蛋白 III 抗体治疗眼底新生血管的研究进展

杨彬彬<sup>1</sup>, 靳 荷<sup>2</sup>, 丁芝祥<sup>2</sup>

引用: 杨彬彬, 靳荷, 丁芝祥. 分泌蛋白 III 抗体治疗眼底新生血管的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(5):827-830

基金项目: 广西自然科学基金项目 (No.2018GXNSFBA050055)  
作者单位:<sup>1</sup>(541000) 中国广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院;<sup>2</sup>(541000) 中国广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院附属医院眼科  
作者简介: 杨彬彬, 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 角膜病、白内障。  
通讯作者: 丁芝祥, 毕业于中南大学, 博士, 主任医师, 主任, 研究方向: 白内障. zxding99@163.com  
收稿日期: 2019-08-01 修回日期: 2020-04-13

## 摘要

分泌蛋白 III (Secretogranin III, Scg3/Sg III) 是一个新近发现的血管生长因子, 相关体内、体外研究已证实 Scg3 在眼底新生血管的形成中具有重要作用。近年来, 将 Scg3 抗体应用于眼底新生血管的治疗也取得了一些进展, 其作用机制与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 不同, Scg3 仅在病理性新生血管中表达, 在正常血管中不表达, 是一种新发现的具有高选择性表达的血管生长因子。本文从 Scg3 分子结构、信号传导通路以及其在眼底视网膜及脉络膜新生血管治疗中的最新进展进行了综述, 旨在为视网膜及脉络膜新生血管的治疗提供一个新的治疗思路。

关键词: 分泌蛋白 III; 血管内皮生成因子; 视网膜新生血管; 脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.18

## Research progress on soluble anti - Secretogranin III in fundus neovascularization

Bin-Bin Yang<sup>1</sup>, He Jin<sup>2</sup>, Zhi-Xiang Ding<sup>2</sup>

Foundation item: Natural Science Foundation of Guangxi (No. 2018GXNSFBA050055)

<sup>1</sup>Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhi - Xiang Ding. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zxding99@163.com

Received: 2019-08-01 Accepted: 2020-04-13

## Abstract

• Secretogranin III (Secretogranin III, Scg3/SgIII) is a newly discovered angiogenic factor. Related studies *in vivo* and

*in vitro* have confirmed that Scg3 plays an important role in the formation of fundus neovascularization. In recent years, some progress has been made in the treatment of fundus neovascularization with Scg3 antibody. It's mechanism of action is different from Vascular endothelial growth factor (VEGF). Scg3 is only expressed in pathological neovascularization, but in normal blood vessels, never be expressed, it is a newly discovered angiogenic factor with high selectivity. This paper summarizes the latest progress about its molecular structure of Scg3, signal transduction pathways and their applications in retinal neovascularization, the aim is to provide a new treatment idea for retinal neovascularization and choroidal neovascularization.

• KEYWORDS: Secretogranin III; vascular endothelial growth factor; retinal neovascularization; choroidal neovascularization

Citation: Yang BB, Jin H, Ding ZX. Research progress on soluble anti - Secretogranin III in fundus neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(5):827-830

## 0 引言

目前眼底的新生血管性疾病——湿性年龄相关性黄斑病变 (wet age-related macular degeneration, wARMD)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 等是常见的致盲性眼病, 根据 Nangia 等<sup>[1]</sup> 调查研究显示, 在全球范围内, wARMD 在致盲性眼病中致盲率达 11.72%, DR 的致盲率为 2.75%, ROP 在儿童致盲眼病中为 18%<sup>[2]</sup>。目前针对视网膜新生血管性疾病治疗方法主要包括手术治疗、冷冻治疗、视网膜激光光凝及光动力疗法、抗 VEGF 等, 抗 VEGF 的应用对治疗视网膜及脉络膜新生血管性疾病取得了突破性的进展, 然而, 其治疗效果依然有限, 我们需探索更为安全有效的治疗方式。分泌蛋白 III (Secretogranin III, Scg3) 最早在 1990 年在小鼠神经元中作为一种神经蛋白被发现<sup>[3]</sup>, 后来逐渐发现其还在视网膜神经元中表达, 新近 Li 等的研究发现 Scg3 是一种具有高度特异性表达的血管生长因子<sup>[4]</sup>; 抑制 Scg3 的表达可以选择性抑制病理性新生血管, 而不影响正常的血管生长, 对视网膜新生血管及相关脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的治疗有着重要的研究意义<sup>[5]</sup>。本文从 Scg3 的生物学特性、分子结构、信号传导通路及 Scg3 在视网膜及脉络膜新生血管中的研究进展进行综述, 旨在为视网膜及脉络膜新生血管的治疗提供一个新的治疗思路。

## 1 Scg3 家族

分泌蛋白 III (Scg3/Sg III) 属于颗粒细胞家族, 由嗜铬粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA)、嗜铬粒蛋白 B (Chromogranin B, CgB) 和分泌蛋白 2~7<sup>[6]</sup>、以及其他相关蛋白 (7B2, NESP55, proSAAS 和 VGF)<sup>[7]</sup> 组成。颗粒细

胞家族来源的多肽包括有自分泌、旁分泌及内分泌信号,可以反馈刺激致密核心大囊泡从而形成调节激素和生长因子,进而参与调节多种生物活性,包括分泌、代谢、血管稳态、心功能、血压、细胞免疫及先天免疫等<sup>[7-10]</sup>。

Kingsley等<sup>[11]</sup>研究发现,Scg3为小鼠1B1075基因的产物,然而缺失1B1075基因的小鼠在生存、生育和运动行为方面均没有明显的影响。或许正是由于Scg3基因的缺失对小鼠的行为改变并没有明显的影响,在早期其并没有像其他的颗粒细胞家族成员一样被深入研究。所以,Scg3是颗粒细胞家族中被研究最少的因子之一,最近Li等的研究发现,Scg3是一种新的血管生长因子,具有高选择性表达的特点,可以选择性的诱导小鼠的糖尿病视网膜血管生成,而不影响正常的毛细血管<sup>[5]</sup>。所以,Scg3的作用机制与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也存在一定差异,VEGF在小鼠的糖尿病视网膜血管和正常血管中均表达,能够同时刺激两者的血管内皮细胞生长。

## 2 Scg3的分子结构

Scg3基因位于人类15q21染色体上,由12个外显子和11个内含子组成,是一种亲水性酸性氨基酸,3366bp SgIII mRNA编码468个氨基酸——由7对连续的基础氨基酸组成<sup>[7,12]</sup>。Scg3还是一种N-糖基化蛋白,在分泌囊泡中可以水解为中等大小的蛋白<sup>[13]</sup>。最早在1990年的研究中,在小鼠神经元中发现Scg3表达为一种神经蛋白<sup>[3]</sup>,后来逐渐发现其主要表达于内分泌细胞、神经内分泌细胞以及神经元中,包括有视网膜神经元<sup>[3,5,14-16]</sup>,同时,在小鼠垂体瘤细胞(ArT-20)中,Scg3在转运高尔基体(trans-golgi network, TGN)中与富含胆固醇的膜结合而成分泌颗粒<sup>[10]</sup>。

Scg3分子(471 aa)由3个功能域组成,分别为胆固醇结合域(Scg3 23-186)、CgA结合域(Scg3 214-373)和羧肽酶e(carboxypeptidase e, CPe)结合域(Scg3 374-471)<sup>[17]</sup>。Scg3作为CgA的特定结合分子伴侣<sup>[14]</sup>,Scg3与CgA等颗粒细胞家族成员一起参与调控分泌家族的神经肽激素、神经递质的分泌<sup>[17]</sup>。通过Northern Blot, Scg3和CgA在脑、下垂体和神经内分泌组织中共同表达,而在非神经内分泌组织中不表达,将CgA结合域从Scg3序列中剔除,也并不影响Scg3在细胞内的转运至分泌颗粒中<sup>[14]</sup>。同时,在颗粒内,Scg3能够与分泌颗粒膜(secretory granule membrane, SGM)型脂质体结合,而CgA则不能,CgA只能在和Scg3共存时与SGM型脂质体结合,并且,Scg3与脂质体结合活性在一定程度上与胆固醇的比例成正比,在胆固醇比例为60%时达到最佳<sup>[10]</sup>。所以,Scg3通过不同的结构域,可以与CgA和胆固醇同时结合。

## 3 Scg3的信号传导通路

Scg3作为新近发现的新生血管因子,目前对于其信号传导通路的机制还有待进一步研究。依据Tang等<sup>[18]</sup>研究,Scg3能够诱导有丝分裂蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)发生磷酸化,促进内皮细胞增殖、迁徙,有效地激发新生血管生长。MEK/ERK信号通路对于Scg3诱导的促进新生血管形成细胞内信号具有重要意义。Scg3与VEGF类似,已有相关研究指出MEK/ERK信号通路通过促进内皮细胞的增殖、迁徙,对VEGF介导的信号转导和血管生成反应具有重要意义<sup>[19-21]</sup>,但Scg3与VEGF都通过MEK/ERK信号通路进行转导并激活Src的磷酸化,发挥新生血管生成和血管渗

漏作用;但是,两者最初反应结合的反应受体不同,在细胞内的信号通路也完全不同<sup>[22]</sup>。VEGF诱导MEK、ERK、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、Src和信号传导与转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, Stat3)的磷酸化;Scg3主要激活MEK、ERK和Src的磷酸化<sup>[5]</sup>。此外,VEGF主要由3个受体,分别为VEGFR1、2和3,VEGFR1主要作用是促进血管内皮细胞的迁移,VEGFR2为促进血管生成和提高血管渗漏性的主要受体<sup>[23]</sup>,VEGFR3参与淋巴管的生成<sup>[24]</sup>,Scg3既不与VEGFR1或VEGFR2结合,也不能激活VEGFR2<sup>[5]</sup>。由此表明,Scg3与VEGF可能是通过不同的信号通路部分差异性的发挥新生血管生成和血管渗漏的作用。而目前对于Scg3的受体尚未被识别,依据Tang等<sup>[18]</sup>研究表明MEK/ERK为Scg3的关键性信号通路,而MEK/ERK可以被不同的受体激活,如受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)、G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)和整合素<sup>[25]</sup>,因而考虑Scg3受体可能位于RTK、GPCR或整合蛋白中,也对进一步研究Scg3的机制奠定基础。

## 4 Scg3在视网膜及脉络膜新生血管中的作用

### 4.1 Scg3与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的常见并发症之一,也是目前导致工作年龄人群视力损伤的主要原因之一,据统计,在全球糖尿病患者中DR的患病率约为34.6%(约9300万人)<sup>[26]</sup>。目前,抗VEGF治疗是DR的主要治疗方式之一,但经过多年的临床应用,抗VEGF对DR的治疗效果仍相当的有限<sup>[27-28]</sup>,同时,反复的玻璃体腔注药可能会引起角膜水肿、视网膜脱离、视网膜纤维化、脉络膜毛细血管萎缩、视网膜神经退行性变、眼压升高、非感染性眼内炎、白内障、黄斑区瘢痕形成等并发症<sup>[29-31]</sup>。LeBlanc等经过研究证实,Scg3在糖尿病视网膜血管中高度特异性表达,特异性高达97.69%,而在正常周边毛细血管中无特异性表达,同时,Scg3受体在糖尿病新生视网膜血管内皮细胞中显著升高<sup>[22]</sup>。血糖升高可以通过活性氧激活谷氨酰胺转化酶2诱导视网膜血管渗漏<sup>[32]</sup>,LeBlanc等的研究发现,然而Scg3单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)在糖尿病视网膜病变的小鼠模型中,具有抑制病理性视网膜新生血管形成和减少视网膜血管渗漏的作用<sup>[5]</sup>,而不影响视网膜周边正常的毛细血管。在小鼠模型研究中,发现Scg3 mAb可以通过眼球筋膜下注射的方式给药,达到同样的眼底治疗效果。能够有效地避免玻璃体腔注药的并发症的发生,加上Scg3在糖尿病血管的高选择性表达的特点,有望成为新的治疗糖尿病视网膜病变的药物。

### 4.2 Scg3与早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病变(ROP)以视网膜血管异常增生为特征,其主要危险因素包括胎龄、出生体质量、吸氧、机械通气等<sup>[33]</sup>。目前激光凝术仍然是治疗ROP的首选治疗方式。2007年抗VEGF药物首次被用于治疗ROP<sup>[34]</sup>,然而经过多年的研究及临床应用,抗VEGF药物在治疗ROP上疗效有限<sup>[35-36]</sup>,而且抗VEGF药物可能经过眼部周围的组织渗透到全身循环,可能会阻碍患儿大脑、肺、肾和其他周边血管的生成,从而影响患儿生长发育<sup>[37-39]</sup>,相对于成年人的治疗,针对新生儿的治療要求的不仅仅是短时的治疗效果,更需要在未来更长时间都可以取得良好的疗效,并且尽可能的将副作用或并发症降到最低。传统的冷冻治疗及激光凝术虽然都可以降低ROP的致盲率,但两者均以牺牲周边视力为代价,治疗后患者大多视力仍不佳,甚至可能伴有并发症,



如眼底血管迂曲、视盘颞侧近视弧形斑、玻璃体极化膜、外周牵拉性视网膜脱离等<sup>[40]</sup>。

最近 Tang 等<sup>[41]</sup>在新生小鼠的研究中发现,抗 Scg3 对缓解氧诱导视网膜病变(oxygen induced retinopathy, OIR)具有高效性与安全性。通过诱导新生小鼠产生 OIR,再分别在玻璃体腔内注射阿柏西普(Aflibercept)、Scg3 mAb,结果显示阿柏西普虽然也能显著抑制视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)和新生血管簇及其分叉点,但仅能轻度改善视网膜中心缺血区;而 Scg3 mAb 不仅可以显著地抑制 RNV 和新生血管簇奇迹分叉点,还能显著改善视网膜中心无血管区<sup>[41]</sup>。因而可以证实 Scg3 mAb 对治疗 ROP 的有效性。同时,因为抗 VEGF 药物会渗透到全身循环中<sup>[37]</sup>,引起新生儿体质量增长迟缓、肾小球扩张等并发症,所以,Tang 等<sup>[41]</sup>在进一步研究中验证了 Scg3 mAb 的安全性,应用 Scg3 mAb 的新生小鼠体质量能够正常增长,并未导致肾小管发育异常或肾小管损伤等,肾脏组织结构及功能均无明显异常,也进一步说明了抗 Scg3 在治疗 ROP 上的高度安全性。

Scg3 由于其高选择性表达的特性,优先在病变血管而非正常血管,对发育中的视网膜以及其他器官的副作用最小,所以,抗 Scg3 治疗 OIR 具有高度的安全性和有效性,可能可以在将来应用于 ROP 的治疗中。

**4.3 Scg3 与脉络膜新生血管** 脉络膜新生血管(CNV)是指脉络膜毛细血管的增殖血管,因其常累及黄斑部,引起黄斑区反复的出血、渗出、瘢痕形成,损害患者的中心视力,影响生活质量,同时,CNV 也是眼内血管性疾病的共同临床表现。在传统抗 VEGF 的治疗中,抗 VEGF 药物不仅仅能够抑制脉络膜新生血管的生长,也在一定程度上影响脉络膜的正常毛细血管。LeBlanc 等<sup>[41]</sup>研究了 Scg3 在 CNV 中的作用,Scg3 能够诱导内皮细胞的增殖、迁徙,参与调节血管生成和血管渗漏<sup>[22]</sup>。Scg3 在小鼠的糖尿病血管中高度特异性表达,而在正常血管不表达,对抗 Scg3 治疗 CNV 具有重要研究意义<sup>[5]</sup>。LeBlanc 等<sup>[41]</sup>通过氩激光或基质膜诱导小鼠产生 CNV,在分别注射 Scg3 pAb、Scg3 mAb、阿柏西普,结果显示 Scg3 pAb、Scg3 mAb 均能显著降低 CNV 的病变范围,依据 CNV 的三维体积、病灶面积及血管密度显示,Scg3 pAb、Scg3 mAb 对 CNV 均具有显著的抑制作用,其效果与阿柏西普相似。为了避免玻璃体腔注药带来的副作用,LeBlanc 等<sup>[41]</sup>采用全身给药的方式注射 Scg3 pAb、Scg3 mAb,结果显示和玻璃体腔注药达到了同样的疗效。

**4.4 Scg3 与湿性年龄相关性黄斑病变** 年龄相关性黄斑病变(age-related macular degeneration, ARMD)是发达国家老年人致盲的主要原因。预计到 2020 年将会有 1.96 亿例的 ARMD 患者,到 2040 年将增长至 2.88 亿,其中亚种病例数最高(达 1.13 亿)<sup>[42]</sup>。临床上将 ARMD 分为两类:干性(萎缩性)ARMD 和湿性(新生血管性)ARMD<sup>[43]</sup>,wARMD 对视力的损害程度远高于干性 ARMD,其特点是黄斑区 CNV 伴视网膜腔内或视网膜下新生血管渗漏、出血和视网膜色素上皮层脱离<sup>[44]</sup>,黄斑区出血、水肿甚至瘢痕形成,导致视力下降。wARMD 的损害主要发生在视网膜色素上皮层,其中炎症、氧化应激和血管改变以及潜在脉络膜的灌注减少是促血管生长因子产生增加的原因,从而引起新的病理性新生血管<sup>[45-46]</sup>,新生血管通过 Bruch 膜进入视网膜下腔生长,这种异常的新生血管主要是由血管内皮生长因子引起的<sup>[47]</sup>,因此,血管内皮生长因子抗体的应用可以有效地治疗 wARMD。

年龄相关性黄斑病变的发病机制目前考虑主要与血管内皮生长因子信号与新生血管形成相关的机制、氧化应激、自噬、线粒体 DNA 的损伤等有关<sup>[48-50]</sup>。目前均有针对这些机制而采取的治疗措施。雷珠单抗、阿柏西普等抗 VEGF 药物治疗虽然给 ARMD 患者带来了突破性的研究进展,然而,抗 VEGF 治疗并不能从根本上改变疾病的进程或预防疾病的发展,只能延缓其进展<sup>[48]</sup>,且抗 VEGF 治疗对于黄斑中心凹萎缩的干性 ARMD 患者无效,长期的抗 VEGF 治疗可能会破坏黄斑区功能结构致地图样萎缩和纤维化<sup>[51-53]</sup>。

Scg3 目前作为一种新近发现的血管生长因子被广泛研究;LeBlanc 等研究发现 Scg3 与 VEGF 具有不同的受体,为 Scg3 抗体可以作为 wARMD 的替代治疗或联合治疗以提高治疗效果提供实验基础<sup>[18]</sup>。在动物实验中,抗 Scg3 治疗可以有效地抑制视网膜血管内皮细胞中 Scg3 诱导的增殖和 Src 磷酸化;玻璃体腔内或皮下注射 Scg3 mAb 均能显著减低激光或基底膜诱导的 CNV 渗漏,CNV 病变面积及血管密度<sup>[41]</sup>。同时,皮下注射的给药方式能有效地避免玻璃体腔内主要可能带来的并发症与风险<sup>[41]</sup>。LeBlanc 等研究还发现,Scg3 mAb 对发育中的视网膜以及其他器官的副作用最小<sup>[41]</sup>,相比 VEGF 而言具有更高的安全性和有效性,所以,抗 Scg3 有望成为第一个在内皮细胞配体引导下,高选择性靶向治疗 CNV 的血管生成抑制剂。

## 5 总结与展望

综上所述,抗 Scg3 治疗在治疗眼底视网膜及脉络膜新生血管中具有重要作用。近年来对 Scg3 的深入研究,对了解 Scg3 的生物构成及其作用机制具有重要意义。目前的动物研究表明抗 Scg3 在治疗眼底视网膜及脉络膜新生血管上副作用最小,安全性最高,但其长期的安全性还有待进一步研究。我们还可以推测抗 Scg3 治疗不仅对治疗 ROP 有效,甚至有望治疗其他新生血管性疾病,例如角膜新生血管、视网膜静脉阻塞、新生血管性青光眼等,同时也将更加全面地深入研究 Scg3 的生物学功能及其作用机制。

## 参考文献

- Nangia V, Jonas J B, George R, et al. Prevalence and causes of blindness and vision impairment: magnitude, temporal trends and projections in South and Central Asia. *Br J Ophthalmol* 2019;103(7): 871-877
- 早产儿视网膜病变多中心调查协作组. 中国大陆早产儿视网膜病变临床特点和眼底病变的多中心调查. *中国循证儿科杂志* 2015;10(3): 161-165
- Ottiger HP, Battenberg EF, Tsou AP, et al. 1B1075: a brain- and pituitary-specific mRNA that encodes a novel chromogranin/secretogranin-like component of intracellular vesicles. *J Neurosci* 1990; 10(9):3135-3147
- Tang F, LeBlanc ME, Wang W, et al. Anti-secretogranin III therapy of oxygen-induced retinopathy with optimal safety. *Angiogenesis* 2019;22(3): 369-382
- LeBlanc ME, Wang W, Chen X, et al. Secretogranin III as a disease-associated ligand for antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy. *J Exp Med* 2017;214(4):1029-1047
- Hans S, Patricia G. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348(25):2579-2580
- Bartolomucci A, Possenti R, Mahata SK, et al. The extended granin family: structure, function, and biomedical implications. *Endocr Rev* 2011;32(6):755-797
- Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biological Rev* 2004;79(4):769-794

9 Helle KB, Corti A. Chromogranin A: a paradoxical player in angiogenesis and vascular biology. *Cell Mol Life Sci Cmls* 2015;72(2):339-348

10 Masahiro H, Masayuki S, Yuko S, et al. Secretogranin III binds to cholesterol in the secretory granule membrane as an adapter for chromogranin A. *J Biol Chem* 2004;279(5):3627-3634

11 Kingsley DM, Rinchik EM, Russell LB, et al. Genetic ablation of a mouse gene expressed specifically in brain. *EMBO J* 1990;9(2):395-399

12 Rong YP, Feng L, Ling Z, et al. Cloning and Characterization of a Novel Human Secretory Protein; Secretogranin III. *Acta Bioch Et Biophy Sinica* 2002;34(4):411-417

13 Holthuis JC, Jansen EJ, Martens GJ. Secretogranin III is a sulfated protein undergoing proteolytic processing in the regulated secretory pathway. *J Biol Chem* 1996;271(30):17755-17760

14 Hosaka M, Watanabe T, Sakai Y, et al. Identification of a chromogranin A domain that mediates binding to secretogranin III and targeting to secretory granules in pituitary cells and pancreatic beta-cells. *Mol Biol Cell* 2002;13(10):3388-3399

15 Yuko S, Masahiro H, Yoshiki H, et al. Immunocytochemical localization of secretogranin III in the anterior lobe of male rat pituitary glands. *J Histochem Cytochem* 2003;51(2):227-238

16 Yuko S, Masahiro H, Akihiro Y, et al. Immunocytochemical localization of secretogranin III in the endocrine pancreas of male rats. *Arch Histol Cytol* 2004;67(1):57-64

17 Hosaka M, Watanabe T. Secretogranin III: a bridge between core hormone aggregates and the secretory granule membrane. *Endocr J* 2010;57(4):275-286

18 Tang F, Mtf P, Chen P, et al. Secretogranin III promotes angiogenesis through MEK/ERK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495(1):781-786

19 Meadows KN, Bryant P, Pumiglia K. Vascular endothelial growth factor induction of the angiogenic phenotype requires Ras activation. *J Biol Chem* 2001;276(52):49289-49298

20 Simons M, Gordon E, Claessonwelsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17(10):611-625

21 Ruchika S, Tahera Z, Hong H, et al. Erk1 and Erk2 regulate endothelial cell proliferation and migration during mouse embryonic angiogenesis. *PLoS One* 2009;4(12):e8283

22 Li W, Webster KA, LeBlanc ME, et al. Secretogranin III: a diabetic retinopathy-selective angiogenic factor. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(4):635-647

23 Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114(5):853-865

24 Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13(1):9-22

25 Ramos JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40(12):2707-2719

26 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564

27 Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: Recent advances and unresolved challenges. *World J Diabetes* 2016;7(16):333-341

28 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema; Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351-1359

29 Bakri S, Dedania V. Current perspectives on ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2015;2015(9):533-542

30 Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, et al. Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):305-313

31 李雪, 张萍. 糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展. *国际眼科杂志* 2019;19(1):78-81

32 Lee YJ, Jung SH, Kim SH, et al. Essential Role of Transglutaminase

2 in Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Vascular Leakage in the Retina of Diabetic Mice. *Diabetes* 2016;65(8):2414-2428

33 王倩, 李聪慧, 信伟, 等. 早产儿视网膜病变 2203 例筛查结果分析. *国际眼科杂志* 2018;18(6):128-131

34 Rajvardhan A, Parijat C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(4):319,320

35 Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. Comparison of Intravitreal Injection of Ranibizumab Versus Laser Therapy for Zone Ii Treatment- Requiring Retinopathy of Prematurity. *Retina* 2017;37(4):710-717

36 Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123(9):1845-1855

37 Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(4):391-397

38 Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal Bevacizumab versus Laser Treatment in Type 1 Retinopathy of Prematurity: Report on Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology* 2014;121(11):2212-2219

39 Morrison D, Shaffer J, Ying G S, et al. Ocular complications following treatment in the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *J AAPOS* 2018;22(2):128-133

40 Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr* 2017;84(12):930-936

41 LeBlanc ME, Wang W, Ji Y, et al. Secretogranin III as a novel target for the therapy of choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2019;181:120-126

42 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-116

43 Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, et al. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(13):5616-5627

44 Raul VM, Oliver SCN, Olson JL, et al. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: today's and future treatments. *Retina* 2013;33(8):1487-1502

45 Ambati J, Fowler B. Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. *Neuron* 2012;75(1):26-39

46 Knickelbein JE, Chan CC, Sen HN, et al. Inflammatory Mechanisms of Age-related Macular Degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2015;55(3):63-78

47 Uddin MI, Evans SM, Craft JR, et al. In Vivo Imaging of Retinal Hypoxia in a Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Sci Rep* 2016;6:31011

48 Hernández-Zimbrón LF, Zamora-Alvarado R, Paz ODL, et al. Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. *Oxidative Med Cell Longevity* 2018;2018(10):8374647

49 Terluk MR, Kappahn RJ, Soukup LM, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration. *J Neurosci* 2015;35(18):7304-7311

50 Shaw PX, Stiles T, Douglas C, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci* 2016;3(2):196-221

51 Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, et al. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2017;124(1):97-104

52 Enslow R, Bhuvanagiri S, Vegunta S, et al. Association of Anti-VEGF Injections with Progression of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Eye Dis* 2016;8:31-32

53 Ebenezer D, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121(3):656-666