

血管内皮生长因子-B 对视网膜神经细胞的保护作用

孙 昕,张 磊,高洪莲,张守宽,姜 俊

引用:孙昕,张磊,高洪莲,等. 血管内皮生长因子-B 对视网膜神经细胞的保护作用. 国际眼科杂志, 2025,25(7):1089-1093.

作者单位:(256600)中国山东省滨州市,滨州医学院附属医院眼科

作者简介:孙昕,在读硕士研究生,研究方向:近视防控。

通讯作者:张磊,博士,硕士研究生导师,教授,主任医师,主任,研究方向:近视防控. zhangleisd@263.net

收稿日期:2024-11-21 修回日期:2025-05-19

摘要

视网膜功能和结构复杂微妙,含有大量的神经元细胞且再生能力极其有限,在缺血、缺氧等病理条件下极易受损凋亡,出现不可逆性的视力丧失。视网膜疾病非常常见,如视网膜色素变性(RP)、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、糖尿病视网膜病变(DR)、青光眼等,临床中该类疾病大多是对症治疗,虽有效但在神经保护方面存在一定的局限性。血管内皮生长因子(VEGF)-B在VEGF家族中功能相对惰性,与促血管生成的VEGF-A不同,VEGF-B在血管生成方面表现出功能惰性,但却展现出显著的神经细胞保护作用。VEGF-B是一种有效的抗凋亡、抗氧化因子,可以通过与VEGFR-1结合激活ERK1/2或Akt通路调节凋亡基因的表达和增强谷氨酸脱羧酶1的表达,另外还可以减少谷氨酸表达,从而达到视网膜神经细胞保护作用。文章就VEGF-B对视网膜神经细胞保护作用进行综述,为视网膜相关性疾病的治疗提供新的思路。

关键词:血管内皮生长因子-B;视网膜神经细胞;凋亡;抗氧化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.7.09

Protective effect of vascular endothelial growth factor B on retinal nerve cells

Sun Xin, Zhang Lei, Gao Honglian, Zhang Shoukuan, Jiang Jun

Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhang Lei. Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China. zhangleisd@263.net

Received:2024-11-21 Accepted:2025-05-19

Abstract

• The retina has a complex and delicate function and structure, containing a large number of neuronal cells with extremely limited regenerative capacity, which are

susceptible to damage and apoptosis under pathological conditions such as ischemia and hypoxia, resulting in irreversible vision loss. Retinal diseases are very common, such as retinitis pigmentosa (RP), age-related macular degeneration (ARMD), diabetic retinopathy (DR), and glaucoma. Most of the diseases in this category are treated symptomatically, which is effective but has some limitations in neuroprotection. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-B is functionally relatively inert in the VEGF family, and unlike pro-angiogenic VEGF-A, VEGF-B shows functional inertia in angiogenesis but exhibits significant neuroprotective effects. VEGF-B is a potent anti-apoptotic, antioxidant factor that can regulate the expression of apoptotic genes and enhance the expression of glutamic acid decarboxylase 1 by binding to VEGFR-1 to activate the ERK1/2 or Akt pathway, in addition to decreasing the expression of glutamate, resulting in retinal neuroprotective effects. In this article, the protective effects of VEGF-B on retinal neuronal cells were reviewed to provide new ideas for the treatment of retina-associated diseases.

• KEYWORDS: vascular endothelial growth factor - B; retinal neuronal cells; apoptosis; anti-oxidation

Citation: Sun X, Zhang L, Gao HL, et al. Protective effect of vascular endothelial growth factor B on retinal nerve cells. *Guoji Yanke Zazhi* (Int Eye Sci), 2025,25(7):1089-1093.

0 引言

视网膜在视觉通路中具有重要作用,可将外界光刺激转化为电刺激,传至中枢进而形成视觉,但视网膜神经细胞却极易受到损伤^[1]。视网膜神经细胞凋亡是大多数视网膜疾病中视力下降的根本原因,如视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)^[2]、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)^[3]、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、青光眼^[4]等。因此,保护视网膜神经细胞或许可以用来预防视网膜疾病导致的视力丧失,提高患者的生活质量,目前还没有有效地保护视网膜神经细胞免受凋亡的治疗方法^[5]。多项研究表明,由于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-B其功能独特性,可以通过激活ERK1/2或Akt信号传导途径调节凋亡调节因子来保护视网膜细胞^[6],并且能减少视网膜细胞的氧化应激^[7]和谷氨酸细胞毒性^[8],在保护视网膜神经细胞的同时不具有血管生成作用。VEGF-B在保护视网膜神经细胞的同时不具有明显的副作用,因此,在治疗视网膜疾病方面具有巨大的潜力。VEGF-B对视网膜神经细胞保护作用的研究,或许可以为进一步寻找视网膜疾病新的治疗方式提供参考。

1 VEGF-A 简介和局限性

VEGF-A 是 VEGF 家族中最重要的一员, 主要与 VEGFR-1、VEGFR-2、NRP-1 和 NRP-2 受体结合^[9-10], 具有促进血管生成和保护神经细胞的作用。在视网膜中, VEGF-A 主要是通过 VEGFR-1 受体结合直接发挥神经保护作用。Froger 等^[11]通过 VEGF-R2 受体拮抗剂+重组 VEGF-A、重组 VEGF-A 分别体外培养大鼠视网膜神经节细胞, 发现视网膜神经节细胞的存活率并没有因为加入 VEGF-R2 受体拮抗剂而降低, 所以, 视网膜神经节细胞的存活可能依赖 VEGFR-1 受体的激活, 而非是 VEGFR-2。另外, 在外展运动神经元中阻断 VEGFR-2 受体之后, 发现 VEGF-A 和 VEGFR-1 结合具有一定的神经保护作用^[12], 进一步体现 VEGF-A 的神经保护作用主要是通过 VEGFR-1 发挥作用。因此, 在视网膜中, VEGF-A 主要通过 VEGFR-1 受体结合来保护神经细胞, 并非通过与 VEGFR-2 受体结合发挥作用。另外, 抗 VEGF-A 的药物在眼科疾病中广泛应用, 如特发性脉络膜新生血管^[13]、DR、ARMD、早产儿视网膜病变^[14]等, 虽然抑制血管生成延缓病情进展和提高视力方面已经取得了成就, 但是同时也会造成视网膜厚度变薄或者大面积地图样的萎缩, 且不可逆^[11,15-16], 长期应用抗 VEGF-A 药物致视网膜萎缩也进一步证明 VEGF-A 对视网膜细胞具有保护作用。然而, VEGF-A 在保护视网膜神经细胞的同时可能促进新生血管生成, 有研究证明 VEGF-A 与 VEGFR-1、VEGFR-2 受体结合, 激活下游蛋白发生磷酸化, 通过多条信号通路, 如 Ras/MAPK 通路、PI3K/AKT 通路、PLC γ 通路, 从而促进血管生成^[17]。同时, 有研究证明, VEGF 确实可以通过促进血管通透性, 破坏血-视网膜屏障促进 DR 的进展^[18]。另外, VEGF-A 被认为是黄斑水肿和湿性 ARMD 病理生理变化发生的主要介质, 在促进新生血管形成及增加血管通透性均发挥重要作用^[19]。因此, VEGF-A 在保护视网膜神经细胞的同时可能促进新生血管生成, 所以限制了 VEGF-A 在保护视网膜神经细胞方面的应用。

2 VEGF-B 简介

VEGF-B 是 1996 年发现的一种新的血管内皮生长因子, 与 VEGF-A 有高度序列同源性, 并且在人体组织中普遍存在^[20]。VEGF-B 可以与 VEGFR-1、NRP-1 受体结合^[9-10]。因此基于 VEGF-B 与 VEGF-A 具有高度序列同源性和相似的受体结合模式, 最初认为 VEGF-B 的功能与 VEGF-A 相似。

首先, VEGF-B 可以直接作用于神经细胞元发挥作用^[21], 已有实验研究证明其对大脑神经细胞^[22]、初级海马^[8]、小脑颗粒^[8]、脊髓皮层神经元、多巴胺能神经元^[23]等中枢神经细胞具有保护作用, 且对三叉神经节神经元^[10]、背根神经节神经元^[21]、外展运动神经元^[12]等周围神经细胞也具有保护作用。这进一步证实了 VEGF-B 在神经系统中具有广泛保护作用。有实验证明 VEGF-B 缺乏后, 会出现神经细胞退行性病变甚至凋亡^[22]。另外, 在给予 VEGF-B 之后, 神经细胞在受到刺激和损伤时凋亡明显减少^[7,21-22]。因此, VEGF-B 缺乏虽然不会直接导致神经细胞快速出现凋亡, 但会使神经细胞在受到刺激和损伤更容易凋亡^[21]。通过以上实验结论得出 VEGF-B 在维持神经细胞生存和保护神经细胞方面具有重要作用, 能够减少神经细胞凋亡, 增强其对损伤的抵抗力。

另外, 在视网膜中, VEGF-B 和其受体 VEGFR-1、

NRP-1 均高度表达^[7,24]。VEGF-B 通过与受体 VEGFR-1、NRP-1 结合发挥神经细胞保护作用^[25], 其中 VEGFR-1 起主要介导作用^[10,21], 同样 NRP-1 也是不可缺少的^[22,26]。VEGF-B 功能往往比较惰性, 正常视网膜的生理功能不需要 VEGF-B 维持, 但是病理条件下 VEGF-B 可以保护视网膜免于凋亡^[25,27]。实验研究发现, 体外培养视网膜神经节细胞在给予 VEGF-B 后, 其存活率显著提高^[11], 因此, VEGF-B 可以保护视网膜神经细胞。Arjunan 等^[7]通过给视网膜变性小鼠玻璃体内注射 VEGF-B, 发现视网膜厚度明显增加, 其中内核层、内丛状层、外核层、外丛状层和视网膜神经节细胞层均增厚, 另外基因敲除 VEGF-B 后发现视网膜各层厚度明显变薄。因此, VEGF-B 对视网膜神经细胞具有明显的保护作用, 为 VEGF-B 在治疗视网膜退行性疾病中的潜在应用提供了科学依据。

3 VEGF-B 与血管生成作用

虽然有些实验认为 VEGF-B 具有血管生成作用^[28-29], 如 Räsänen 等^[28]通过研究发现表达 VEGF-B 转基因鼠在其冠状动脉结扎后可诱导心脏内皮细胞的基因表达和增殖, 同时促进心内膜下冠状血管的发育, 另外在短暂时缺血之前或之后立即传递 VEGF-B 基因可促进血管的生长, 减少心肌梗死后的心脏危险区域和瘢痕组织。且 Silvestre 等^[29]给予小鼠皮下 VEGF-B 注射, 发现其与受体 VEGF-R1 结合, 通过 Akt 和 eNOS 相关途径的激活诱导后肢缺血小鼠的新生血管生成。但是, 大部分实验证明 VEGF-B 对血管内皮细胞、周细胞和平滑肌细胞具有生存作用, 而不是血管生成作用^[21,30-31], 甚至有实验认为其可以抑制血管生成^[32]。Lee 等^[32]在小鼠视网膜实验中证实 VEGF-B 与 FGFR1 结合, 诱导 FGFR1/VEGFR1 复合物形成, 抑制 FGF2 诱导的 Erk 激活, 进而抑制血管的生成。相对于 VEGF-A, VEGF-B 虽然在促进血管生成方面存在一定的争议, 但更多的实验研究认为其不具有促进新生血管生成作用。因此, 由于其功能特性, VEGF-B 在作为视网膜神经细胞保护剂还不具有血管生成作用, 这使得其在研究和临床应用中具有更大的价值。

4 VEGF-B 对神经细胞的保护作用机制

4.1 VEGF-B 通过调节凋亡基因表达保护视网膜神经细胞

VEGF-B 是细胞凋亡的抑制剂, 其作用机制主要通过调控 BH3-only 蛋白基因家族的表达来实现。Li 等^[33]采用全基因组基因图谱分析技术, 系统分析视网膜中 VEGF-B 的功能, 发现该因子能显著下调多种促凋亡相关基因的表达水平, 其中对 BH3-only 蛋白基因家族的抑制作用尤为突出, 且经实验发现 VEGF-B 与 VEGFR-1 受体, 激活了 ERK1/2 或 Akt 通路, 抑制 BH3-only 蛋白和其他促凋亡基因的表达, 保护各种被诱导凋亡的视网膜神经细胞, 比如氧化应激、血清剥夺、视神经挤压 (optic nerve compression, ONC) 和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA)。另外赖诚等^[6]通过培养高糖环境中的人视网膜色素上皮细胞, 发现 VEGF-B 可能通过与 VEGFR-1 结合激活 ERK/MAPK 信号传导途径调节凋亡调节因子, 抑制促凋亡基因表达的同时, 促进抗凋亡基因 Bel-2 的表达, 从而保护视网膜色素上皮细胞免受高糖诱导的凋亡。这些研究结果共同表明, VEGF-B 确实具有通过调控凋亡相关基因表达来保护视网膜细胞的生物学功能, 而其作用机制很可能是通过与 VEGFR-1 结合, 进而

激活 ERK/MAPK 信号通路来实现的。但是, ERK1/2 阻滞剂并不能完全抑制 VEGF-B 的抗凋亡作用, 以及抗 VEGFR-1 不同程度消除 VEGF-B 对促凋亡基因的抑制作用^[6], 可能还存在另外的调节凋亡调节因子的调节通路, 比如通过 PI3K/AKT 或者通过 NRP-1 受体发挥作用。这些发现为理解 VEGF-B 在视网膜保护中的作用提供了重要的分子机制, 并可能为治疗相关眼科疾病提供新的策略。

4.2 VEGF-B 通过增强谷氨酸脱羧酶 1 表达保护视网膜神经细胞 视神经是由视网膜神经节细胞的轴突组成的神经纤维。视神经挤压时, 视网膜神经节细胞层、内核层和外核层细胞数量明显减少^[34]。实验研究^[35]证明视神经挤压后小鼠视网膜中 VEGF-B 表达明显增加, 通过生物信息学分析发现 VEGF-B 参与谷氨酸脱羧酶 1 (glutamic acid decarboxylase1, GAD1) 调控, 其含量明显增多, GAD1 是谷氨酸脱羧酶的一个基因表型, 负责催化谷氨酸脱羧生成 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)。谷氨酸是兴奋性神经递质, 在视网膜神经细胞中, 谷氨酸具有细胞毒性^[8], 过量可致激活 NMDA 受体诱导兴奋性毒性, 导致视网膜神经细胞凋亡^[36]。而 GAD1 增多可以促进谷氨酸分解减少累积, 达到保护视网膜神经细胞的作用。Zhu 等^[34]通过蛋白质组学和生物信息学进一步分析视神经挤压后小鼠视网膜中蛋白质的整体变化, 谷氨酸代谢和 γ -氨基丁酸合成代谢途径明显失调, 其中 GAD1 在两种代谢途径中均发挥作用, 进一步表明 GAD1 可能在视网膜神经退行性变过程中起重要作用。其次, 在实验中发现 VEGF-B 减少的情况下, 如在 siRNA 敲低 VEGF-B^[34-35]中, 发现 GAD1 表达明显减少, 提示 VEGF-B 可能通过某种机制调控 GAD1 的表达。相反, 通过给视神经挤压小鼠注射 VEGF-B, 发现小鼠视网膜细胞的存活率均高于未给药组^[34], 证明 VEGF-B 可能通过增强 GAD1 的表达达到保护视网膜神经细胞的作用。总之, VEGF-B 可以正向调控 GAD1 的表达, 从而减少谷氨酸堆积, 降低对视网膜神经细胞的兴奋毒性作用, 从而达到对视网膜神经细胞的保护作用, 但是 VEGF-B 调控 GAD1 的具体机制还未明确。

4.3 VEGF-B 通过上调谷胱甘肽过氧化物酶-1 抗氧化基因保护视网膜细胞 视网膜中光感受器细胞代谢高度活跃, 因此极易受到氧化应激而功能受损。在生理状态下, 视网膜内存在完善的抗氧化防御系统 [如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase1, Gpx) 等] 以维持氧化-抗氧化平衡。氧化应激是活性氧的产生与抗氧化防御系统之间失衡的结果, 在视网膜损伤或炎症时, 活性氧大量增加, 超出抗氧化系统的清除能力, 引发氧化应激反应进而损伤蛋白质、脂质和 DNA^[37], 从而诱导视网膜损伤。

VEGF-B 可以减少氧化应激损伤, 保护视网膜神经细胞免于凋亡^[8]。VEGF-B 可以作为抗氧化剂保护视网膜细胞^[7]与 VEGFR-1 受体结合, 上调许多关键抗氧化基因的表达, 特别是上调 Gpx1 基因的表达, 同时也下调许多氧化应激基因的表达^[7], 减少过氧化氢堆积, 维持氧化还原平衡, 降低氧化剂细胞毒性, 从而减少氧化应激损伤, 从而保护视网膜细胞。Arjunan 等^[7]通过高通量 PCR 阵列分析 VEGF-B 调控的基因, 其中显著上调了小鼠视网膜中的许多关键抗氧化基因, 如 Gpx1、Sod1、Prdx5、Prdx6-rs1、

Txnrd3、Sod2 和 Gpx5, 并且下调了许多氧化应激基因, 如 Ptgs1、Nox4 和 Ncf2, 其中 Gpx1 在 VEGF-B 中上调最为显著, 另外敲除 Gpx1 基因发现, 可以显著降低 VEGF-B 诱导其他抗氧化基因的表达, 因此 Gpx1 在 VEGF-B 对氧化化和氧化应激基因的调控作用中起关键作用。

5 VEGF-B 在眼科疾病中的应用

5.1 RP RP 是基因突变的遗传性疾病^[38], 可导致视锥细胞和视杆细胞凋亡, 患者常表现为夜盲, 伴随视野缩小, 最后致中心视力丧失^[2]。该疾病光感受器细胞凋亡的机制复杂, 可能与氧化应激、营养因子、代谢应激、光损伤和炎症激活有关^[39]。目前, 虽然有些关于治疗 RP 的研究和临床试验正在进行, 但还未发现可以根治的治疗方法^[40]。该疾病的治疗重点在于保护视网膜光感受器细胞免受凋亡^[41]。RP 动物模型视网膜和患者眼部样本的活性氧明显增加, 且抗氧化干预后延迟实验性 RP 的光感受器细胞死亡, 表明抗氧化应激是治疗 RP 的关键^[42]。实验证明 RP 小鼠模型在给予 VEGF-B 治疗后, 可以通过与 VEGFR-1 受体结合, 上调 Gpx1 和抗氧化基因表达使视网膜细胞免于凋亡^[7], 直接证明 VEGF-B 对视网膜神经细胞具有保护作用。另外, VEGF-B 可以抑制 BH3-only 等促凋亡基因表达来保护视网膜细胞。VEGF-B 能够通过多种机制保护视网膜细胞, 防止其凋亡, 并抑制疾病的进一步发展。

5.2 ARMD ARMD 发病机制是不确切的、复杂的、多因素的, 可能与遗传、老化、脂质代谢受损、氧化应激、免疫激活和慢性炎症进展有关^[43]。氧化应激是导致和加重 ARMD 的主要因素之一, 实验研究发现线粒体氧化应激可导致 RPE 功能障碍^[44], 促进 ARMD 的进展, 有研究证明抗氧化剂可能会减缓 ARMD 进展^[45]。自抗 VEGF 生物制剂应用于临床之后, 新生血管性 ARMD 患者的短期视力得到明显改善^[46], 但并不是所有患者都可以长期获得良好的视力^[47], 这可能与抗 VEGF 药物导致视网膜萎缩有关^[46], 因此需要更有效办法来改善视力, 同时保护光感受器细胞。VEGF-B 作为有效的抗氧化剂, 通过上调 Gpx1 抗氧化基因来调节细胞内的氧化还原平衡, 减少活性氧的产生, 从而保护视网膜细胞的功能, 因此在延缓和治疗 ARMD 疾病中具有巨大的潜力。总之, ARMD 的发病机制复杂, 涉及多种因素的相互作用, 其中氧化应激是 ARMD 发生和发展的重要推动因素, VEGF-B 作为一种抗氧化剂治疗策略, 为治疗 ARMD 带来了新的希望。

5.3 DR DR 是糖尿病患者常见的并发症之一, 疾病进展中不仅出现微血管病变, 还会出现神经退行性改变, 如神经节细胞层、内丛状层和视网膜神经纤维层的厚度变薄^[48]。近几年预防治疗 DR 的方式很多, 大多是针对微血管病变, 如玻璃体腔注射抗 VEGF 临床中广泛应用, 有效缓解微血管病变引起的黄斑水肿, 改善视力^[49-50], 却很少关注神经退行性病变。但现在越来越多研究显示, 神经退行性病变和微血管病变同时出现^[48, 51-52]。因此, 保护神经细胞的靶向治疗可能是一种新的治疗 DR 方法。糖尿病动物模型可见视网膜神经节细胞明显凋亡^[24, 53], 抗凋亡基因 Bcl-2 明显减少和促凋亡基因 Bax 明显增加^[53], 给予 VEGF-B 治疗后凋亡细胞明显减少^[24]。人视网膜色素上皮细胞在高糖环境中模拟 DR 模型, 在给予 VEGF-B 治疗后凋亡细胞明显减少^[6]。因此, VEGF-B 在治疗 DR 具有巨大的研究价值。

5.4 青光眼 青光眼发病机制为视网膜神经节细胞死亡和视神经变性,受损后视网膜神经节细胞不能自发再生轴突,因此,会导致永久性视力下降和失明^[4]。眼压增高被认为视网膜神经节细胞凋亡的根本原因^[54],目前青光眼治疗大多是降低眼压对症治疗,不会彻底改变病程进展,所以神经保护治疗不失为另一种新的治疗方式^[55]。目前抗 VEGF 治疗在临床中广泛应用于新生血管性青光眼治疗^[56],抑制新生血管的生成,但是有研究证明长期抗 VEGF 治疗可加剧视网膜神经节细胞的凋亡,特别是在视网膜神经节细胞内已经受损的情况下^[11]。Chen 等^[57]研究新生血管性青光眼患者房水和血清中 VEGF 家族含量,发现只有 VEGF-B 浓度不变,其余均升高,所以 VEGF-B 与新生血管生成没有直接关系,更加体现 VEGF-B 在用于保护视网膜神经细胞的方面具有安全性。而且有研究证明 VEGF-B 确实可以修复小鼠视神经挤压后的视网膜神经节细胞^[34,58],提高其存活率,因此 VEGF-B 可以保护视网膜神经节细胞且不促进血管生成,或许在治疗青光眼方面有巨大的潜力。

6 小结

VEGF-B 在保护视网膜细胞免受凋亡方面存在巨大的潜力。VEGF-B 与视网膜细胞上的 VEGFR-1、NRP-1 受体结合,通过调节凋亡基因的表达、增强 GAD1 基因的表达和上调 Gpx1 抗氧化基因表达,从而保护视网膜神经细胞免受凋亡。这些研究成果不仅深化了我们对 VEGF-B 视网膜保护作用分子机制的理解,更重要的是为多种视网膜病变的治疗提供了新的潜在靶点。虽然在动物实验和细胞实验中,VEGF-B 均表现出良好的效果,但是在临床研究中仍需要不断深入研究:(1) VEGF-B 对视网膜神经细胞保护的具体分子机制尚未完全阐明。虽然已有研究表明 VEGF-B 通过抗氧化、抗凋亡和促进细胞存活等途径发挥作用,但其详细的信号通路和调控机制仍需进一步探索。(2) 目前关于 VEGF-B 的研究大多停留在实验室阶段,缺乏大规模的临床试验数据。尽管动物实验显示了 VEGF-B 对视网膜神经细胞的保护作用,但这些结果是否能够直接转化到人类患者中仍需验证。(3) 关于 VEGF-B 作为视网膜保护剂的治疗剂量和给药频率尚未明确,其长期使用的安全性仍需进一步验证。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 孙昕论文选题与修改,初稿撰写;高洪莲、张守宽、姜俊文献检索,格式修改;张磊选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Usategui-Martin R, Fernandez-Bueno I. Neuroprotective therapy for retinal neurodegenerative diseases by stem cell secretome. *Neural Regen Res*, 2021,16(1):117-118.
[2] Newton F, Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa Genes (Basel), 2020,11(10):1120.
[3] Fleckenstein M, Keenan T, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*, 2021,7(1):31.
[4] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*, 2021,105(3):493-510.
[5] Oliveira-Valenca VM, Bosco A, Vtter ML, et al. On the Generation and Regeneration of Retinal Ganglion Cells. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:581136.
[6] 赖斌,李明新. 血管内皮生长因子-B 对高糖环境下人视网膜色素

素上皮细胞凋亡的保护作用. *眼科新进展*, 2020,40(5):430-434.
[7] Arjuman P, Lin X, Tang Z, et al. VEGF-B is a potent antioxidant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018,115(41):10351-10356.
[8] Dmytriyeva O, de Diego AA, Lundo K, et al. Neurotrophic Effects of Vascular Endothelial Growth Factor B and Novel Mimetic Peptides on Neurons from the Central Nervous System. *ACS Chem Neurosci*, 2020,11(9):1270-1282.
[9] Ruiz DAC, Lambrechts D, Mazzone M, et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev*, 2009,89(2):607-648.
[10] Guaiquil VH, Pan Z, Karagianni N, et al. VEGF-B selectively regenerates injured peripheral neurons and restores sensory and trophic functions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(48):17272-17277.
[11] Froger N, Matonti F, Roubeix C, et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep*, 2020,10(1):12409.
[12] Calvo PM, de la Cruz RR, Pastor AM. Synaptic loss and firing alterations in Axotomized Motoneurons are restored by vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-B. *Exp Neurol*, 2018,304:67-81.
[13] 吉秀娟,李晶晶. 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管预后影响因素及预测模型构建. *国际眼科杂志*, 2024,24(9):1466-1470.
[14] 丁瞳,陈宜. 早产儿视网膜病变抗 VEGF 治疗进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(8):1328-1332.
[15] Baybora H. Perifoveal retinal thickness changes after intravitreal aflibercept injection for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024,46:104028.
[16] Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Anti-VEGF Drugs After Intravitreal Injection. *Curr Drug Metab*, 2015,16(7):572-584.
[17] Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, 2018,59(2):455-467.
[18] 王苏涵,张乐颖,秦婷婷,等. VEGF 在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8):1260-1265.
[19] Liberski S, Wichrowska M, Kociecki J. Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. *Int J Mol Sci*, 2022,23(16):9424.
[20] Olofsson B, Pajusola K, Kaipainen A, et al. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996,93(6):2576-2581.
[21] Dhondt J, Peeraer E, Verheyen A, et al. Neuronal FLT1 receptor and its selective ligand VEGF-B protect against retrograde degeneration of sensory neurons. *FASEB J*, 2011,25(5):1461-1473.
[22] Jensen LD, Nakamura M, Bräutigam L, et al. VEGF-B - Neuropilin-1 signaling is spatiotemporally indispensable for vascular and neuronal development in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015,112(44):E5944-E5953.
[23] Falk T, Yue X, Zhang SL, et al. Vascular endothelial growth factor-B is neuroprotective in an *in vivo* rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2011,496(1):43-47.
[24] Huang DL, Zhao C, Ju R, et al. VEGF-B inhibits hyperglycemia and Macugen-induced retinal apoptosis. *Sci Rep*, 2016,6:26059.
[25] Llorián-Salvador M, Barabas P, Byrne EM, et al. VEGF-B Is an Autocrine Gliotrophic Factor for Müller Cells under Pathologic Conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(11):35.
[26] Mota F, Yelland T, Hutton JA, et al. Peptides Derived from

Vascular Endothelial Growth Factor B Show Potent Binding to Neuropilin-1. *Chembiochem*, 2022,23(1):e202100463.

[27] Li X, Eriksson U. Novel VEGF family members; VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001,33(4):421-426.

[28] Räsänen M, Sultan I, Paech J, et al. VEGF-B Promotes Endocardium-Derived Coronary Vessel Development and Cardiac Regeneration. *Circulation*, 2021,143(1):65-77.

[29] Silvestre JS, Tamarat R, Ebrahimian TG, et al. Vascular endothelial growth factor-B promotes *in vivo* angiogenesis. *Circ Res*, 2003,93(2):114-123.

[30] Li X, Lee C, Tang Z, et al. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor. *Cell Adh Migr*, 2009,3(4):322-327.

[31] Zhang F, Tang Z, Hou X, et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival, and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(15):6152-6157.

[32] Lee C, Chen RY, Sun GL, et al. VEGF-B prevents excessive angiogenesis by inhibiting FGF2/FGFR1 pathway. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):305.

[33] Li Y, Zhang F, Nagai N, et al. VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. *J Clin Invest*, 2008,118(3):913-923.

[34] Zhu YP, Zhang Y, Qi XY, et al. GAD1 alleviates injury-induced optic neurodegeneration by inhibiting retinal ganglion cell apoptosis. *Exp Eye Res*, 2022,223:109201.

[35] 祁晓影. 采用量化蛋白质组学研究 VEGF-B 对青光眼视网膜细胞的保护机制. 滨州医学院, 2019.

[36] Abd GA, Iezhitsa I, Agarwal R, et al. Intravitreal Trans-Resveratrol Ameliorates NMDA-Induced Optic Nerve and Retinal Injury. *Curr Eye Res*, 2022,47(6):866-873.

[37] Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, et al. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci*, 2021,22(9):4642.

[38] Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet*, 2019,56(10):662-670.

[39] Song DJ, Bao XL, Fan B, et al. Mechanism of Cone Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Cell Mol Neurobiol*, 2023,43(3):1037-1048.

[40] Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, et al. Current and Future Treatment of Retinitis Pigmentosa. *Clin Ophthalmol*, 2022, 16:2909-2921.

[41] Lozano B LL, Cervantes A LA. Development of experimental treatments for patients with retinitis pigmentosa. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*, 2023,98(11):646-655.

[42] Murakami Y, Nakabeppu Y, Sonoda KH. Oxidative Stress and Microglial Response in Retinitis Pigmentosa. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7170.

[43] Fursova AZ, Derbeneva AS, Vasilyeva MS, et al. New findings on

pathogenetic mechanisms in the development of age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol*, 2022,138(2):120-130.

[44] Brown EE, DeWeerd AJ, Ildefonso CJ, et al. Mitochondrial oxidative stress in the retinal pigment epithelium (RPE) led to metabolic dysfunction in both the RPE and retinal photoreceptors. *Redox Biol*, 2019,24:101201.

[45] Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,9(9):CD000254.

[46] Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*, 2017,124(12):1753-1763.

[47] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res*, 2021,82:100906.

[48] Aschauer J, Pollreis A, Karst S, et al. Longitudinal analysis of microvascular perfusion and neurodegenerative changes in early type 2 diabetic retinal disease. *Br J Ophthalmol*, 2022,106(4):528-533.

[49] Ciulla TA, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(2):216-221.

[50] Nakao S, Kusahara S, Murakami T. Anti-VEGF therapy for the long-term management of diabetic macular edema: a treat-to-target strategy based on macular morphology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(12):3749-3759.

[51] Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*, 2018, 61(9):1902-1912.

[52] Bianco L, Arrigo A, Aragona E, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:937999.

[53] Xu XY, Wang MC, Zhang SX, et al. Compound Danshen dripping pills prevent early diabetic retinopathy: roles of vascular protection and neuroprotection. *Front Pharmacol*, 2024,15:1294620.

[54] Komaromy AM, Koehl KL, Park SA. Looking into the future: Gene and cell therapies for glaucoma. *Vet Ophthalmol*, 2021,24 Suppl 1 (Suppl 1):16-33.

[55] Boccaccini A, Cavaterra D, Carnevale C, et al. Novel frontiers in neuroprotective therapies in glaucoma: Molecular and clinical aspects. *Mol Aspects Med*, 2023,94:101225.

[56] Palfi Salavat MC, Şeçläman EP, Barac R, et al. The role of Anti-VEGF agents in treatment of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol*, 2022,66(3):209-213.

[57] Chen SD, Zhou MW, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol*, 2015,93(7):e556-560.

[58] Zhang SH, Yi Q. Effect of VEGF-B on neuroprotection in mouse retinal ganglion cells. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2009,45(1):38-42.