

PDR 中血管内皮生长因子与纤维化相关细胞因子的相关性

魏美琪, 陈晓隆, 冯雪梅, 杨宏伟, 盖春柳

作者单位: (110000) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介: 魏美琪, 女, 中国医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陈晓隆, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。chenxl@sj-hospital.org

收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2015-02-10

Research the correlation of vascular endothelial growth factor and fibrosis - related cytokines in proliferative diabetic retinopathy

Mei-Qi Wei, Xiao-Long Chen, Xue-Mei Feng, Hong-Wei Yang, Chun-Liu Gai

Department of Ophthalmology, Sheng Jing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Long Chen. Department of Ophthalmology, Sheng Jing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. chenxl@sj-hospital.org
Received: 2014-11-11 Accepted: 2015-02-10

Abstract

• Vascular endothelial growth factor is indispensable inducing factor in retinal angiogenesis. After the retinal neovascularization of proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients, it can cause fibrovascular membrane formation, epiretinal membrane fibrosis increased, resulting in traction retinal detachment with further aggravate the condition. The recent research suggests that cytokines promote fibroblast proliferation, movement, adhesion, and secretion of extracellular matrix functions in the diabetic state of the environment changes to profibrogenic state, resulting in the accumulation and fibrosis of extracellular matrix. This paper reviewed the status quo of the correlation between vascular endothelial growth factor and fibrosis - related cytokine.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; cytokine

Citation: Wei MQ, Chen XL, Feng XM, *et al*. Research the correlation of vascular endothelial growth factor and fibrosis-related cytokines in proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(3):454-458

摘要

血管内皮生长因子在视网膜新生血管生成中是必不可少的重要诱导因子。增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者视网膜新生血管形成后, 随着病情进一步加重, 可造成纤维血管膜形成、视网膜前膜的纤维化加重, 造成牵拉性视网膜脱离。目前研究认为, 细胞因子具有促进成纤维细胞增殖、移动、黏附和分泌细胞外基质的功能, 在糖尿病环境状态下, 转变至促纤维化状态, 导致了细胞外基质的积聚和纤维化。本文对血管内皮生长因子与纤维化相关细胞因子相关性的研究现状予以综述。

关键词: 增殖性糖尿病性视网膜病变; 血管内皮生长因子; 细胞因子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.20

引用: 魏美琪, 陈晓隆, 冯雪梅, 等. PDR 中血管内皮生长因子与纤维化相关细胞因子的相关性. *国际眼科杂志* 2015;15(3):454-458

0 引言

糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是糖尿病眼病不可逆盲的最严重的并发症。视网膜微循环障碍是其发病基础, 早期的病理改变为毛细血管内皮细胞的基底膜增厚, 周细胞坏死, 毛细血管自动调节功能失代偿, 随后视网膜内屏障功能损害, 毛细血管闭塞、缺血, 缺血区视网膜产生血管生长因子, 导致视网膜新生血管形成, 随着病情进一步加重, 可造成新生血管性青光眼、纤维血管膜形成及牵拉性视网膜脱离。为了更好地了解 PDR 的发病机制, 为临床治疗提供新思路, 本文将阐述在 PDR 中血管内皮生长因子与纤维化相关细胞因子相关性的研究现状。

1 血管内皮生长因子

1.1 血管内皮生长因子结构 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是最直接的促血管内皮细胞分裂因子。VEGF 家族包括胎盘生长因子 (PlGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 和 VEGF-E^[1]。多种细胞可产生 VEGF, 包括正常细胞和肿瘤细胞, 如垂体前叶的滤泡细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞和肿瘤细胞等。在眼部, 视网膜色素上皮细胞、血管内皮细胞、神经节细胞和 Müller 细胞等均能合成和分泌 VEGF。VEGF 的受体包括 3 种: VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (flt-4), 其中 VEGFR-2 是 VEGF 的主要功能受体^[2]。

1.2 VEGF 与 PDR 新生血管形成 VEGF 参与新生血管形成的作用机制:(1)通过活化 PI3K/Akt 信号途径,导致促新生血管形成的分子信号启动^[3];(2)VEGF-A 可以通过旁分泌途径刺激内皮细胞表达基质金属蛋白酶(MMPs)、血浆尿激酶型、间质胶原酶、组织型纤溶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1 等,上调细胞外基质(extracellular matrix, ECM)表达,增强细胞外基质的降解,为新生血管的形成提供条件^[4];(3)通过调节血管内皮细胞表面黏附分子(ICAM-1 及 VCAM-1)的表达提高血管通透性,并促进白细胞黏附和迁移及介导炎症反应,引起血流缓慢和血栓形成,导致视网膜局部缺血缺氧,诱导新生血管形成;(4)增加内皮细胞中 GluT-1 葡萄糖的运输,导致细胞内葡萄糖水平增高,通过激活多元醇代谢途径、蛋白激酶 C 等机制,诱发糖尿病微血管并发症的发生;(5)Meneveau 等^[5]发现 VEGF 还通过诱导内皮祖细胞归巢加速新生血管的生成;(6)在糖尿病早期可导致血-视网膜屏障破坏,作用于内皮细胞上的 KDR 和 flt-1 受体,使细胞内蛋白酪氨酸磷酸化,进一步刺激视网膜内皮细胞增殖,诱导视网膜新生血管形成,加重病情^[6]。有研究结果表明,DR 患者的血清 VEGF 含量明显升高,提示糖尿病患者外周血 VEGF 含量的升高有可能预示着 DR 的发生,同时,他们的研究也表明在已发生 DR 的患者中,DR 各阶段外周血 VEGF 的含量并无显著性差异^[7]。Kuiper 等^[8]的研究也表明,随着 PDR 患者眼内纤维化程度的加剧,VEGF 在玻璃体液中的含量降低,且 VEGF 在玻璃体液中含量的对数值与眼内纤维化程度负相关,因此可以推测在 PDR 严重增殖和纤维化的阶段,眼内 VEGF 的浓度有可能是降低的,这也与临床观察到的 PDR VI 期患者眼底新生血管减少和纤维化加剧的现象相一致。关于眼内 VEGF 含量是否在 PDR 后期呈下降趋势及 VEGF 与 PDR 纤维化的关系,还需要大样本前瞻性的研究及体外实验加以明确。

1.3 抗 VEGF 治疗的临床应用 目前抗 VEGF 治疗已经成为治疗 DR 的新手段被广泛应用于临床工作中,尤其是对于 PDR 的治疗^[9]。除视网膜激光光凝及玻璃体切割术外,抗 VEGF 治疗也为 PDR 的治疗提供了新的思路。Abu EI-Asrar 等^[10]研究显示,PDR 患者的新生血管生成和高水平的 VEGF 存在显著相关性。针对 VEGF 的治疗包括玻璃体内注射 VEGF 的单克隆抗体及最新研究的小干扰 RNA 技术、纳米技术等^[11]。抗 VEGF 药物治疗在临床上已广泛使用,并且取得一定疗效。在 PDR 患者中,玻璃体内注射贝伐单抗可以显著降低房水及玻璃体内 VEGF 水平^[12]。针对 VEGF 的治疗已经成为 DR 治疗的新方向。

2 PDR 纤维化相关的细胞因子

2.1 转化生长因子 β 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 是一类可以调节细胞生长和分化的细胞因子,是组织器官纤维化过程中最重要的细胞因子之一,它广泛存在于动物正常组织细胞当中,参与调节多种生物学过程,包括细胞生长、分化、凋亡、免疫、细胞外基质生产、血管生成、迁移和侵袭等^[13]。TGF- β 可以通过 Smads

蛋白与缺氧诱导因子-1 的协同作用增加 VEGF 基因的表达,还通过信号调节细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和 P38 的 MAPK 途径发挥生物学作用。TGF- β 参与 PDR 纤维化的主要机制:(1)促进成纤维细胞和间充质细胞的增殖和分化,TGF- β 可通过对 IL-6 基因转录的调节,促进人成纤维细胞 IL-6 的产生;(2)对单核细胞和成纤维细胞产生趋化作用,以促进局部炎症反应、细胞增生反应和纤维形成;(3)参与细胞黏附、聚集等细胞之间的反应,并在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的产生、修饰及成分的改变中发挥重要作用^[14],促进细胞外基质如胶原蛋白、纤粘连蛋白的表达、增加 I 型胶原的合成和抑制细胞外基质的降解,参与 ECM 的产生;(4)促进成纤维细胞合成纤维黏连蛋白(fibronectin, FN),直接刺激 FN 启动子的活性,同时促进它与胶原基质的黏附;(5)可促进视网膜色素上皮细胞分泌血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF),引起胶原凝胶收缩,使纤维粘连蛋白分泌增加,促进成纤维细胞合成胶原纤维;(6)TGF- β 有加速成纤维细胞分裂和增殖的作用,TGF- β 可促进视网膜色素上皮细胞在纤维粘连蛋白上黏附、移行和传播,增加视网膜色素上皮细胞介导的视网膜收缩,促进其分泌细胞间质和转化为成纤维细胞^[15];(7)TGF- β 与其他生长因子如成血管内皮细胞生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)等相互协调,共同促进新生血管形成及纤维化加重。有研究显示,糖尿病患者眼前房液中 VEGF 的含量均显著增加,并且随着糖尿病视网膜病变的进展而增高,而糖尿病无眼底改变患者前房液中 TGF- β 2 含量与正常相比无明显变化,单纯型糖尿病视网膜病变患者的 TGF- β 2 含量下降,伴有增生型的视网膜病变患者 TGF- β 2 含量升高^[16]。Van Geest 等^[17]的研究也同样证明了 TGF- β 2 在 DR 形成过程中有重要作用,且 TGF- β 2 和 VEGF 对于新生血管形成和纤维化具有协同作用。

2.2 结缔组织生长因子 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) 是促进血管生成及纤维增生的一种基质蛋白。体内正常分泌的 CTGF 的生物学效应主要表现为促有丝分裂作用、趋化细胞、诱导细胞黏附、促进细胞增生和细胞外基质的合成等,但在病理情况下,CTGF 的过度表达可诱发及增加 I 型胶原等的合成,使细胞外基质合成增加,从而导致纤维化。在增殖性糖尿病视网膜病变的发生和发展过程中,CTGF 促进了新生血管形成及纤维增殖。

CTGF 参与 PDR 纤维化主要是通过刺激血管内皮细胞和成纤维细胞的增殖、黏附及促进 ECM 的沉积。CTGF 具有有丝分裂原效应,能够促进细胞有丝分裂,CTGF 作为 TGF- β /Smad 通路中的下游效应介质,通过升高细胞周期素 A 水平,使细胞从 G1 晚期进入 S 期,促进细胞有丝分裂,在损伤修复、组织纤维化进程中起重要作用^[18]。CTGF 可通过与内皮细胞的整合素受体互相作用,促使血管内皮细胞、血小板、单核细胞等细胞黏附和迁移,整合素为细胞黏附分子家族的重要成员之一,主要介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的相互黏附。在血管内皮细胞

中 CTGF 不仅能增加 MMPs 分泌,并且能下调其抑制剂 TIMPs 的表达,从而使 MMPs 含量增加。Meyer 等^[19]发现 CTGF mRNA 在成纤维细胞样细胞中呈阳性表达,并且与 I 型胶原和细胞整合素同时表达,证明纤维血管膜中的 CTGF 与 ECM 和结缔组织形成有关。CTGF 能分泌细胞外基质生长因子,从而增强血管内皮细胞和成纤维细胞的迁移、黏附、增殖,促进血管形成和纤维化。

有研究发现增殖性糖尿病视网膜病变患者玻璃体中 CTGF 的浓度明显升高,提示其参与视网膜新生血管形成及纤维化^[20]。Kuiper 等^[8]提出 CTGF 与 VEGF 水平间存在动态平衡,该平衡可能成为血管生成-纤维增生的始动因素,因此 CTGF 作为眼内重要的促纤维化因子,当其活性升高而 VEGF 活性降低时,CTGF/VEGF 比值降低,PDR 将向纤维化方向发展。Van Geest 等^[21]的研究结果证实,CTGF/VEGF 在 PDR 视网膜纤维化发展中有很强的预测力,玻璃体内注射抗血管内皮生长因子制剂(如贝伐单抗)能够增加视网膜中 CTGF 的表达,可能促进增殖性糖尿病视网膜病变的发生,引起纤维化加重。进一步说明了结缔组织生长因子和血管内皮生长因子的平衡决定了血管纤维化的开关。Yang 等^[22]通过研究发现,利用 RNA 干扰技术可以使 CTGF 基因沉默,从而阻断其蛋白的表达,削弱了 CTGF 所致的新生血管形成及纤维增殖,在未来增殖性糖尿病视网膜病变的治疗手段上,研发抗 CTGF 的生物制剂可能是一个更具有前景的方向和策略。

2.3 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类由血管内皮细胞、成纤维细胞及视网膜色素上皮细胞合成的水解蛋白酶的总称,与肿瘤浸润、肝纤维化以及新生血管形成密切相关,其中 MMP-1 和 MMP-9 是 MMPs 家族中最主要的两种成员。MMP-9 是一种蛋白水解酶,可对血管基底膜和细胞外基质成分进行降解。PDR 视网膜组织缺血缺氧,局部产生多种细胞因子,如 TNF,CTGF,VEGF 等,诱导血管内皮细胞、成纤维细胞及视网膜色素上皮细胞合成 MMP-1, MMP-9, 降解 ECM 中的明胶、W 型胶原、V 型胶原、V II 型胶原、FN 和弹性蛋白等,改变 RPE 的生存环境,促使视网膜色素上皮细胞产生新的 ECM,诱导视网膜色素上皮细胞迁移至视网膜前,导致 PDR 新生血管和纤维增生膜的形成。

有研究表明,MMP-9 在 DR 患者血清中的表达明显升高^[23],且在 PDR 患者的纤维血管膜中也发现 MMP-9 的高表达^[24],说明 MMP-9 很可能参与了纤维血管膜的形成。PDR 患者玻璃体中 MMP-1, MMP-7, MMP-9 和 VEGF 的表达水平显著高于非糖尿病患者,MMP-2 和 MMP-3 的表达水平与非糖尿病患者相比无统计学差异,MMP-8 和 MMP-13 未检测到表达。且 MMP-1, MMP-9 与 VEGF 的含量具有显著的相关性^[25]。有许多学者提出,针对 MMP-9,运用 MMP-9 蛋白酶抑制剂,可以有效地抑制视网膜细胞的凋亡和防止视网膜组织的病变。

2.4 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是由巨噬细胞和活化的单核细胞产生的一种炎性因子。TNF 广泛存在于纤维血管膜浸润细胞、视网膜血管内

皮细胞以及 ECM 中,可以刺激血管外基质的过量产生和 内皮细胞增生,导致纤维血管膜的产生。TNF 可刺激内皮细胞合成并释放白介素-1、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、细胞间黏附分子-1 及血小板活化因子,抑制抗凝血活性,引起视网膜血液流体力学异常,促进 DR 的发生^[26]。TNF- α 可直接损伤血-视网膜屏障,通过核因子(NF-KB)途径的激活刺激人视网膜血管内皮细胞引起明显的细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子的表达,提高视网膜血管通透性。TNF 还通过对巨噬细胞和单核细胞的作用,可刺激巨噬细胞及其他细胞产生 IL-8 等,增强局部的炎症免疫反应^[27,28]。TNF- α 抑制过氧化物酶增殖物的激活受体(PPAR)- γ 的活性,从而参与 PDR 纤维血管膜的形成。TNF 提高靶细胞对 VEGF, TGF β 等因子的反应性,进一步促进新生血管及纤维组织形成。

孟宪民等^[29]研究结果表明无 DR 组、单纯性 DR 组、PDR 组血清中 VEGF, IL-2, TNF- α 质量浓度组与病程均呈正相关。Gema 等在增殖性糖尿病视网膜病变患者的纤维血管组织血管壁、玻璃体和视网膜血管内皮细胞基质及胞外基质中均可发现 TNF- α 的作用^[30]。且在 PDR 患者的房水中同为炎性介质的 TNF, MCP-1, IP-10, IL-8 和 VEGF 的含量较非 PDR 患者明显增高,且各因子之间存在相关性^[31]。陈雯雯等^[32]研究发现 DR 患者血清及房水中的 VEGF, TNF- α 的水平与病变分期一致,并且 VEGF, TNF- α 之间有相关性。

2.5 碱性成纤维细胞生长因子 碱性成纤维细胞生长因子(basicity fibroblast growth factor, bFGF)是一组体内广泛存在且具有生长因子活性的多肽。bFGF 可以调节细胞的生长与分化,促进视网膜色素上皮细胞、视网膜神经胶质细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞的有丝分裂,使其大量增生。bFGF 还可以调节 ECM 产生的胶原蛋白、FN、层黏连蛋白以及副纤维连接蛋白等,而 ECM 在 PDR 纤维化过程中起重要作用^[33]。bFGF 可以刺激活化巨噬细胞、单核细胞和成纤维细胞,使其产生胶原和纤维粘连蛋白等物质,最终导致 PDR 的发生。另外,bFGF 还可以诱导血管内皮细胞上调 CTGF 的表达,从而参与 PDR 纤维化。Beranek 等^[34]研究发现,PDR 患者血清中 bFGF 水平明显高于非 PDR 和非 DM 患者。老年性黄斑变性、PDR、非缺血性增生性视网膜病变的视网膜和脉络膜的新生血管膜上都有 bFGF 的表达,缺血的视网膜分泌 bFGF 使残留的血管增生,在 PDR 患者的视网膜前膜及玻璃体中发现有上述因子的表达增加,说明 bFGF 在增生性视网膜病变中可能具有重要作用。Yoshida 等^[35]指出糖尿病视网膜病变患者的玻璃体中 bFGF 和 VEGF 之间的相关性不显著。但是单俊杰等^[36]的研究结果表明糖尿病患者血清中 bFGF, VEGF 的含量均显著增加,并且随着 DR 病情的进展而增高,血清中 VEGF 与 bFGF 之间呈正相关。目前,关于 PDR 中 bFGF 与 VEGF 之间是否存在相关性尚存在争议。但是,如果在糖尿病早期有效地影响或阻止 bFGF 的过度表达和作用,将会是 DR 的预防和治疗一个新的有效途径。

2.6 间质衍生因子 间质衍生因子(stromal cell derived factor, SDF-1)是由骨髓基质细胞及其他组织的基质细胞分泌释放的一种 CXC 类细胞趋化因子, CXCR4 是 SDF-1 的高度特异性受体。SDF-1 通过与 CXCR4 结合可以诱导骨髓来源的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)至缺血缺氧组织并参与构成新生血管。SDF-1 是白细胞、造血干细胞等的趋化因子, 召集视网膜星形胶质细胞, 提供血管新生的支架, 促进视网膜新生血管的形成。Lmia e Silva 等^[37] 研究发现 SDF-1/CXCR4 生物轴可以通过促进 EPCs 和炎症细胞沿 SDF-1 的浓度梯度发生迁移、增殖、归巢并抑制 EPCs 的凋亡, 进而促进病理性新生血管的生长。SDF-1 通过旁分泌功能使 VEGF 等促血管生长因子分泌增加, 诱导 EPC 细胞移行、增殖, 同时增强血管的渗透性, 使更多的 EPC 细胞渗漏至缺血组织。SDF-1 能促进内皮细胞增生, 增加 VCAM-1 分泌, 有助内皮细胞的黏附、新生血管形成同时促进纤维增生、基底膜增厚, 与 PDR 眼底纤维增殖密切相关。其还通过激活 Akt、核因子- JB 和缺氧诱导因子- 1α 等途径和提高血管 VEGFR-2、一氧化氮(NO)的表达促进纤维细胞生长^[38]。

在 PDR 患者的玻璃体和视网膜前膜中, SDF-1 和 VEGF 都有高表达^[39]。有研究表明, CXCR4 在 bFGF 和 VEGF 的刺激下, 可上调表达, 从而使内皮细胞对 SDF-1 更加敏感。同时, SDF-1 也可以以正反馈的形式促进 bFGF 和 VEGF 的分泌^[40]。因此在 PDR 病理性视网膜新生血管的形成过程中, SDF-1 和 VEGF 起着协同作用。Butler 等^[41] 还发现 PDR 患者玻璃体 SDF-1 和 VEGF 的含量呈正相关。另有研究发现, 全视网膜光凝可有效降低 SDF-1、VEGF 浓度, 抑制网膜新生血管生长^[42]。Sengupta 等^[43] 用激光损伤转基因小鼠眼球脉络膜, 诱导产生脉络膜新生血管, 然后在视网膜下注射 SDF-1 拮抗剂, 发现能明显阻碍脉络膜新生血管的形成。虽然, 关于应用 SDF-1 拮抗剂治疗眼内新生血管性疾病的研究还处于动物实验阶段, 但其很可能成为治疗新生血管不同于抗 VEGF 的新途径。

2.7 其他因子 此外, 还有学者提到促红细胞生成素、神经营养因子、肝细胞生长因子、内皮素、表皮生长因子、趋化因子和血管黏附分子也可能参与 PDR 纤维血管膜的形成, 但关于其与 VEGF 相关性的研究较少。

3 展望

VEGF 在视网膜新生血管生成中是必不可少的重要诱导因子, 现在针对 PDR 的抗 VEGF 治疗已经被广泛应用, 但有报道称其在减少新生血管的同时加重了增殖膜的纤维化。CTGF 被认为是目前最具特异性的促纤维化因子, 目前 Hu 等^[44] 已经通过在动物模型中联合使用 VEGF 抑制剂及 CTGF 抑制剂来实现减少糖尿病视网膜病变的新生血管及增殖膜。随着 VEGF 与纤维化相关细胞因子相关性的研究的逐渐加深, 未来会有更先进的药物同时作用于 VEGF 及其他纤维化相关细胞因子, 开拓增殖性糖尿病视网膜病变治疗的新领域。

参考文献

- Nicholson BP, Sohachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(7):915-930
- 赵琦, 刘林峰, 李广帅, 等. 非黑色素性皮肤癌组织中血管内皮生长因子及其受体 1 和受体 2 的表达. *郑州大学学报* 2012;47(2):215-218
- 向文雯, 彭辉灿. 增殖性糖尿病视网膜病变相关细胞因子研究进展. *现代医药卫生* 2014;30(2):1009-5519
- Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473(7347):298-307
- Meneveau N, Deschasheaux F, Seronde MF, et al. Presence of endothelial colony-forming cells is associated with reduced microvascular obstruction limiting infarct size and left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2011;106(6):1397-1410
- Carter JG, Cherry J, Williams K, et al. Splicing factor polymorphisms, the control of VEGF isoforms and association with angiogenic eye disease. *Curr Eye Res* 2011; 36(4):328-335
- Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, et al. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Mol Vis* 2009;15:1906-1914
- Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2008;3(7):e2675
- Salam A, Mathew R, Sivaprasad S, et al. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. *Acta Ophthalmologica* 2011; 89(5):405-411
- Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, et al. High-mobility group box - 1 and endothelial cell angiogenic markers in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:697489
- Kalishwaralal K, Sheikpranbabu S, BarthManiKanth S, et al. Gold nanoparticles inhibit vascular endothelial growth factor - induced angiogenesis and vascular permeability via Src dependent pathway in retinal endothelial cells. *Angiogenesis* 2011;14(1):29-45
- Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *BrJ Ophthalmol* 2010;94(9):1215-1218
- 戎慧丰, 颜华. 增生型糖尿病视网膜病变纤维化相关因子的研究进展. *中华实验眼科杂志* 2011;29(5):473-476
- George B, Chen S, Chaudhary V, et al. Extracellular matrix proteins in epiretinal membrane and in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2009;34(2):134-144
- Priglinger SG, Alge CS, Neubauer AS, et al. TGF-beta2-induced cell surface tissue transglutaminase increases adhesion and migration of RPE cells on fibronectin through the gelatin-binding domain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):955-963
- 刘庆淮, 谢平, 戈应宾, 等. 糖尿病患者眼前房液血管内皮生长因子与转化生长因子 β_2 的变化. *国际眼科杂志* 2004;4(6):1015-1018
- Van Geest RJ, Klaassen I, Lesnik-Oberstein SY, et al. Vitreous TIMP-1 levels associate with neovascularization and TGF-beta2 levels but not with fibrosis in the clinical course of proliferative diabetic retinopathy. *J Cell Commun Signal* 2013;7(1):1-9
- Tall EG, Bernstein AM, Oliver N, et al. TGF-beta-stimulated CTGF production enhanced by collagen and associated with biogenesis of a novel

- 31-kDa CTGF form in human corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(10):5002-5011
- 19 Meyer P, Wunderlich K, Kain HL, et al. Human connective tissue growth factor mRNA expression of epiretinal and subretinal fibrovascular membranes: a report of three cases. *Ophthalmologica* 2002;216(4):284-291
- 20 Hinton DR, Spee C, He S, et al. Accumulation of NH2-terminal fragment of connective tissue growth factor in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27(3):758-764
- 21 Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiogenic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):587-590
- 22 Yang HW, Chen XL, Liu ZL, et al. CTGF siRNA ameliorates retinal cells apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Ophthalmol* 2010;3(2):120-124
- 23 Kowluru RA. Role of matrix metalloproteinase-9 in the development of diabetic retinopathy and its regulation by H-Ras. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4320-4326
- 24 刘东宁,刘哲丽.增殖性糖尿病视网膜病变基质金属蛋白酶的表达. *国际眼科杂志* 2007;7(3):682-684
- 25 Abu El-Asrar AM, Mohammad G, Nawaz MI, et al. Relationship between vitreous levels of matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2013;8(12):e85857
- 26 王瑒,邱波.糖尿病视网膜病变相关细胞因子的研究进展. *国际眼科纵览* 2010;34(6):416-418
- 27 Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Mlyficzak J. Assessment of selected adhesion molecule and proinflammatory cytokine levels in the vitreous body of patients with type 2 diabetes-role of the inflammatory-immune process in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(12):1665-1670
- 28 Gustavason C, Agardh E, Bengtsson B, et al. TNF-alpha is an independent serum marker for proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. *J Diabet Complicat* 2008;22(5):309-316
- 29 孟宪民,庞妮燕.血清中血管内皮生长因子、白细胞介素-2及肿瘤坏死因子alpha在糖尿病视网膜病变中的作用. *中华实验眼科杂志* 2011;29(9):839-842
- 30 Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(6):E827-847
- 31 Oh IK, Kim SW, Oh J, et al. Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2010;35(12):1116-1127
- 32 陈雯雯,李平华.白内障合并糖尿病患者血清及房水中的 VEGF、TNF-A 定量检测及相关性分析. *国际眼科杂志* 2009;9(3):492-494
- 33 Chujo S, Shirasaki F, Kondo-Miyazaki M, et al. Role of connective tissue growth factor and its interaction with basic fibroblast growth factor and macrophage chemoattractant protein-1 in skin fibrosis. *J Cell Physiol* 2009;220(1):189-195
- 34 Beranek M, Kolar P, Tschoplova S, et al. Genetic variation and plasma level of the basic fibroblast growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Res Clin Pract* 2008;79(2):362-367
- 35 Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, et al. Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5670-5678
- 36 单俊杰,袁志兰,曹国平,等.血清中 VEGF 和 bFGF 水平与糖尿病视网膜病变关系的临床研究. *国际眼科杂志* 2011;11(12):2097-2098
- 37 Lmia e Silva R, Shen J, Hackett SF. The SDF-1/CXCR4 ligand/receptor pair is an important contributor to several types of ocular neovascularization. *FASEB J* 2007;21(12):3219-3230
- 38 Hamed S, Egozi D, Dawood H, et al. The chemokine stromal cell-derived factor-1alpha promotes endothelial progenitor cell-mediated neovascularization of human transplanted fat tissue in diabetic immunocompromised mice. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(2):e239-e250
- 39 Abu El-Asrar AM, Struyf S, Verbeke H, et al. Circulating bone marrow-derived endothelial precursor cells contribute to neovascularization in diabetic epiretinal membranes. *Acta Ophthalmol* 2011;89(3):222-228
- 40 Guinto G, del Valle R, Nishimura E, et al. Primary empty sella syndrome; the role of visual system herniation. *Surg Neurol* 2002;58(1):42-47
- 41 Butler JM, Guthrie SM, Koc M, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 2005;115(1):86-93
- 42 游逸安,许雯怡,朱乐如,等.增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体与血清 SDF-1、VEGF 含量分析. *医学研究杂志* 2013;42(1):100-104
- 43 Sengupta N, Caballero S, Mames RN, et al. Preventing stem cell incorporation into choroidal neovascularization by targeting homing and attachment factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):343-348
- 44 Hu B, Zhang Y, Zeng Q, et al. Intravitreal injection of ranibizumab and CTGF shRNA improves retinal gene expression and microvessel Ultrastructure in a rodent model of diabetes. *Int J Mol Sci* 2014;15(1):1606-1624