

· 综 述 ·

Apelin/APJ 在视网膜血管性疾病中的作用

陈莉 综述 白玉婧 姜燕荣 审校

100044 北京大学人民医院眼科 视觉损伤与修复教育部重点实验室 视网膜与脉络膜诊断
与治疗北京市重点实验室(陈莉,现在北京市健宫医院眼科)

通信作者:姜燕荣,Email:drjiaangyr@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.018

【摘要】 Apelin 作为一种重要的内源性活性肽,是孤儿 G 蛋白偶联受体 APJ 的天然配体。Apelin/APJ 系统具有调节血压和体液平衡、正性肌力、改善胰岛素的敏感性、促进摄水、调节垂体激素释放和抑制人类免疫缺陷病毒(HIV)侵入等多种生物学效应,从而在心血管系统、内分泌系统、中枢神经系统、免疫系统等中显示出多种生物学效应。近年研究发现,apelin/APJ 系统通过对内皮细胞增生、迁移以及成管的诱导,可以调节视网膜新生血管的生长。在体外动物模型的研究中,也同样证实 apelin/APJ 系统在视网膜血管的发育和异常生长中扮演了重要角色。本文就 apelin/APJ 在视网膜血管疾病中的生理作用,及其糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和脉络膜新生血管等病理模型中的作用进行综述。

【关键词】 Apelin; APJ; 视网膜; 新生血管**基金项目:** 中欧糖尿病基金项目(EFSD/CDS/Lilly programme, 94410); 国家自然科学基金项目(81271027)**Effect of apelin/APJ in retinal vascular diseases** Chen Li, Bai Yujing, Jiang Yanrong

Department of Ophthalmology, People's Hospital, Peking University & Key Laboratory of Vision Loss and Restoration, Ministry of Education & Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, Beijing 100044, China (Chen Li, now Department of Ophthalmology, Beijing Jiangong Hospital)

Corresponding author: Jiang Yanrong, Email: drjiaangyr@126.com

【Abstract】 The G protein-coupled receptor was orphanized with cloning of the APJ-endogenous ligand apelin, which is an important active peptides. Apelin/APJ system is widely distributed in central nervous system, cardiovascular system, immune system and endocrine system. Therefore, apelin plays important physiological and pathological roles in blood pressure regulation, fluid homeostasis, potent inotropic, insulin sensitivity regulation, pituitary hormone release, human immunodeficiency virus (HIV) entry inhibition, etc. Recently, the studies found apelin/APJ system also regulates the vasculogenesis and angiogenesis of retina through inducing cell proliferation, migration and tube formation in endothelium. The experiments *in vivo* also demonstrate apelin/APJ system plays a role in physiological and pathological retinal vascular formation. This review summarizes the evidence of apelin in physiological retinal vascular diseases and diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity and choroidal neovascularization.

【Key words】 Apelin; APJ; Retina; Angiogenesis**Fund program:** European Foundation for the Study of Diabetes and the Programme Partner Eli Lilly (EFSD/CDS/Lilly programme, 94410); National Natural Science Foundation of China (81271027)

APJ,即血管紧张素Ⅱ受体1型(angiotensinⅡ type 1 receptor, AT1R)相关的受体蛋白,O'Dowd等^[1]通过同源性克隆方法发现,尽管APJ具有与AT1R相似的基因序列,但血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, AngⅡ)并不能激活表达APJ的细胞,因此APJ一直被归为孤儿G蛋白偶联受体。直到1998年, Tatamoto等^[2]通过反向药理学方法从牛胃分泌物中提取并纯化APJ的天然配体apelin。Apelin是APJ受体的内源性天然配体,apelin/APJ系统具有调节血压、体液平衡、正性肌力、改善胰

岛素敏感性等多种生物学效应,因此,apelin作为一种重要的生理调节肽,其研究已逐步成为新的热点。近年研究证实,apelin/APJ的自分泌途径可以促进视网膜内皮细胞、Müller细胞以及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞的生长、迁移,因此apelin/APJ在视网膜血管的发生和新生血管的发育中扮演了重要角色,从而参与眼部新生血管性疾病,如糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、早产儿视网膜病变(retinopathy

of prematurity, ROP)、脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的发生和进展。本文就 apelin/APJ 在视网膜血管疾病中的生理、病理作用进行综述。

1 Apelin/APJ 的结构和分布

Apelin 基因定位于人 X 染色体 q25-26.1, 编码由 77 个氨基酸组成的前体蛋白。该蛋白含多个潜在加工酶切位点, 可被分解为大小不同的含有前蛋白 C 端区活性肽, 水解后的 apelin 多肽片段与 APJ 结合, 在体内发挥不同的生理和药理作用^[3-4]。APJ 基因位于人第 11 号染色体 11q12.1, 编码由 377 个氨基酸组成的具有 7 个跨膜结构的 G 蛋白偶联受体^[1]。APJ 与 AT1R 具有 54% 的同源性, 但 Ang II 不是 APJ 内源性配体, 不能与 APJ 结合, apelin 是 APJ 的特异性内源性配体。

研究证实, apelin/APJ 广泛分布于人、大鼠和小鼠等物种的外周及中枢神经系统^[5-6]。由于在许多组织同时含有 apelin 和 APJ, apelin 表达模式与 APJ 共定位紧密相连, 推测受体激活可能是通过一种自分泌或旁分泌方式实现的。然而, apelin 也表达于 APJ 缺乏的脂肪细胞上, 并且 apelin 免疫反应性物质出现在人血浆中, 且浓度变化规律与其他内分泌激素一致, 提示其可能是新的内分泌激素^[5-6]。

2 Apelin/APJ 生理及病理生理作用

2.1 Apelin/APJ 的生理作用

Apelin/APJ 系统广泛分布于机体各个组织, 在心血管系统、中枢神经系统、免疫系统以及对体液的调节、摄食行为、代谢紊乱、胰岛素抵抗等发挥着重要的生理和病理作用。其中, apelin 和 Ang II 一样在心血管的稳态调节中起到了重要作用, apelin 可以舒张血管, 降低大鼠外周血压, 并对心力衰竭大鼠的心脏具有正性肌力作用, 这使 apelin/APJ 有望成为心力衰竭、强心治疗的新靶点^[7-8]。在中枢系统中 apelin/APJ 系统广泛分布于神经元和少突胶质细胞, 研究发现癫痫患者及动物模型中海马及其附近的大脑皮质 apelin 的表达水平明显升高^[9]。Apelin 对胰岛素分泌有抑制作用, 胰岛素抵抗状态下脂肪细胞分泌 apelin 增加, 而 apelin 也促进了前脂肪细胞增生和血管生成^[10]。免疫系统中, 研究证实 apelin-36 通过与 APJ 受体结合可有效阻断人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的入侵和继发的感染, 获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)感染组织中, apelin 的表达低于正常组织, 这表明 apelin 参与了免疫缺陷的发病和对 AIDS 的免疫应答^[11]。

2.2 Apelin/APJ 与视网膜血管的发育

血管网的形成是组织、器官维持发育所必须的。在脊椎动物中, 血管的发育有血管的形成和新生血管的形成 2 种不同的过程^[12]。

研究发现, 在胚胎血管的形成以及小鼠视网膜血管的形成中 apelin 受体高表达^[2, 13-14]。这种受体的高表达和血管形成之间的联系与 apelin 对内皮细胞促有丝分裂特性以及基质胶实验中新血管活化紧密相关。在体外视网膜血管内皮细胞系

RF/6A 中, Kasai 等^[15]研究证实 apelin 可显著促进 RF/6A 细胞的增生、迁移及血管管腔的形成。由于新生血管的形成过程依赖于血管内皮细胞的增生、迁移和毛细血管样管腔形成, 由此认为 apelin 是一种新的促血管形成因子, 对内皮细胞具有促分裂作用和促新生血管生成特性。

在新生小鼠视网膜血管发育中, 视网膜血管呈离心性生长, 从视盘出芽的血管 tip 细胞中 apelin/APJ 表达上调, 随着血管的稳定和成熟, APJ 表达降低^[13, 16]。在新生血管的出芽过程中, tip 细胞对生长的毛细血管起先锋引导作用, 对新发育的血管起到移行引导作用。Tip 细胞中 apelin 表达的升高可以进一步调整 stalk 细胞的增生和 APJ 的表达, 从而促进血管的发育和血管腔的形成(图 1)^[17]。

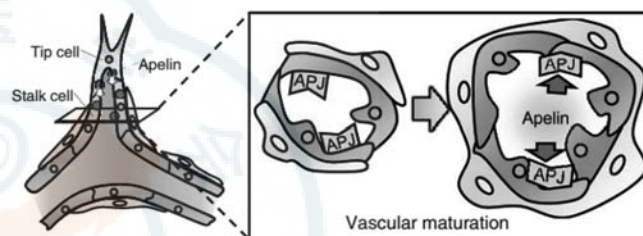


图 1 Apelin/APJ 信号诱导血管成熟的模式图^[17] Apelin 在 tip 细胞高表达活化 stalk 细胞中 APJ 信号, 这些细胞适应增生和移行形成扩大的血管腔

在 apelin 基因敲除小鼠视网膜血管的发育研究中, 发现在生后 5~15 d 小鼠视网膜中 apelin/APJ 表达明显上调, 随着小鼠发育的成熟 apelin/APJ 表达迅速下降。与野生型小鼠对比, apelin 基因敲除小鼠视网膜血管发育的早期阶段血管化被延迟, 但血管化的模式和程度在成年鼠中都一样^[14]。

由此可见, apelin 与视网膜血管的发育和新生血管的形成具有紧密的联系, apelin 的降低可以减轻视网膜新生血管的发育, 但 apelin 在视网膜血管发育中通过何种机制调控内皮细胞的增生, 在新生血管发育中又是通过何种模式调控 tip 细胞和 stalk 细胞的移行形成血管腔, 仍需进一步研究。

2.3 Apelin 与病理性新生血管

研究 apelin 信号通路与疾病状态下病理性新生血管的关系十分重要。缺氧是刺激新生血管的重要因素, 在缺血缺氧状态下, 缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)在视网膜中表达上调, 同时低氧诱导 apelin 的表达, 调节内皮细胞增长和新生血管的再生^[15, 18]。Eyries 等^[19]研究发现, 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)介导的 HIF-1 α 敲除可以减少低氧刺激 apelin 的表达, 微小 RNA(micro RNA, miRNA)介导的 apelin 和 APJ 敲除也可抑制低氧对内皮细胞的增生, 由此提示 apelin 是 HIF-1 α 的靶向目标, apelin 参与了缺血缺氧性疾病进展的病理过程。

Apelin 的促血管生成作用使其在缺血性心血管疾病、病理性视网膜血管生成及恶性肿瘤的治疗中具有巨大的潜力。一方面, apelin 在内皮细胞中的促有丝分裂和胚胎血管生成特性提示其在缺血性疾病中的治疗潜力。就像血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)一样, apelin 可以到达

模型动物的缺血部位,产生血管生成作用;另一方面,apelin 的促血管生成作用与病理性视网膜血管生成及恶性肿瘤的生长密切相关,APJ 成为治疗病理性视网膜血管生成很有前景的靶点,可以利用 APJ 的阻断剂治疗各种病理性视网膜血管生成疾病;在肿瘤治疗方面,抑制肿瘤血管生成是肿瘤治疗的一个很有希望的策略。抗血管新生策略与直接抗肿瘤治疗策略相比,其优势在于抗新生血管治疗直接作用于稳定遗传的内皮细胞,而不是作用于不稳定的肿瘤细胞,后者往往容易产生对治疗的耐受。

3 Apelin 在视网膜新生血管疾病中的研究

Apelin/APJ 系统在新生血管形成中具有重要作用,近年 apelin 在眼部新生血管疾病中的研究也日益受到重视。

3.1 Apelin 与 DR 研究

许多研究证实,apelin 可以促进视网膜内皮细胞的增生、移行及毛细血管形成^[15]。另外,小鼠视网膜血管铺片原位杂交显示,msr/APJ 转录与血管生成相关,且转录痕迹与表面血管的延伸相符^[13]。故推测 apelin/APJ 系统可能作为一种血管生成因子发挥作用,其信号转导途径可能参与视网膜血管的生成,促进了 DR 的发生和发展。

临床研究表明,与非糖尿病患者相比,增生性糖尿病视网膜病变(proliferation diabetic retinopathy, PDR)患者的血浆及玻璃体液中 apelin 表达明显增高^[20-22]。PDR 患者纤维血管膜中,apelin-13 和 APJ 均呈强阳性表达,纤维膜中多种细胞成分表达 apelin-13 和 APJ,且二者与 CD31 在膜中共表达,同时二者 mRNA 水平在纤维血管膜中增高,提示其与 apelin 可能在调控 PDR 纤维血管膜的形成进展方面发挥重要作用^[20-21,23]。

在糖尿病大鼠的实验研究中,逆转录 PCR (reverse transcription PCR, RT-PCR) 结果表明 STZ 诱导的糖尿病大鼠视网膜中 apelin 和 APJ mRNA 水平与对照组相比明显增高。免疫荧光结果也证实,apelin 和 APJ 在糖尿病大鼠视网膜中呈强阳性表达,且二者在视网膜各层的表达特点相似^[24]。进一步在体外细胞及糖尿病大鼠模型中证实,apelin-13 可以促进 Müller 细胞的增生、迁移,也可以促进糖尿病大鼠模型中视网膜胶质细胞 GFAP 染色的增强^[24-25]。众所周知,在 PDR 中,胶质细胞反应性增生与视网膜前膜形成密切相关,也是 DR 进展的病理基础,因此 apelin-13 促进胶质细胞活化增生,说明其可能在 DR 病变中起一定作用。

3.2 Apelin 与 ROP 研究

早产儿的高氧治疗诱导视网膜血管异常是造成儿童盲的主要原因之一。既往研究证实,低氧阶段 apelin/APJ mRNA 表达水平上调;虽然在低氧阶段野生型小鼠毛细血管密度和异常血管明显增多,但在 apelin 基因敲除小鼠中,即使 VEGF 和促红细胞生成素(erythropoietin, Epo) mRNA 表达上调,却未见毛细血管密度增加和异常血管的增生^[26]。进一步通过 siRNA 干扰 apelin 表达,可抑制内皮细胞活性与增生。这些结果强烈支持 apelin/APJ 系统在病理性氧诱导视网膜病变(oxygen induced retinopathy, OIR)模型中发挥了重要作用^[26]。

同样 Saint-Geniez 等^[13]研究也证实,小鼠 OIR 模型高氧阶段诱导视网膜血管内皮细胞的凋亡,视网膜血管闭塞并产生缺血性区域。当小鼠回到正常氧环境中模拟了相对缺氧的环境,这些缺血区域反转血管形成的方向,从生理性、离心性生长到病理性、向心性延伸。出生后 12~17 d, apelin 参与了视网膜血管内皮细胞的增生、迁移;相应地,apelin 受体 APJ 表达选择性上调并追踪视网膜血管网络反向的延伸,因此,apelin 受体 APJ 在治疗病理性视网膜新生血管形成过程中成为一种具有良好前景的药物。受体拮抗剂可以作为一种药物工具拮抗视网膜新生血管以阻断缺血性视网膜病变相关的新生血管。

在临床 ROP 研究中,免疫荧光染色证实在 ROP 患儿手术切割的纤维血管膜上 apelin 及 APJ 均阳性表达,并且与视网膜血管内皮细胞标志物 CD31 共表达;玻璃体腔注射贝伐单抗术后纤维血管膜中 apelin/APJ 仍有阳性表达^[27]。另一项研究证实,玻璃体腔注射雷珠单抗术后 ROP 患儿血浆 VEGF 水平在注药后 1 d 较注药前显著降低,但注药后 1、2、4 周血浆 VEGF 水平与注药前比较差异无统计学意义;血浆中 apelin 在注药后 1 d、1 周、2 周、4 周与注药前比较差异无统计学意义^[28]。这提示我们,在 ROP 患者中,apelin 不仅表达在血管内皮细胞上,可能还表达在纤维血管膜中的其他细胞上;apelin/APJ 不能被抗 VEGF 药物抑制,apelin 可能作为一种新型血管生成因子参与了 ROP 的发病过程,在新生血管形成及进展中起重要作用。

3.3 Apelin 与 CNV 研究

CNV 是一类重要的眼内新生血管性疾病,其病理过程是新生血管从脉络膜生长突破 Bruch 膜,进入到视网膜下空间,CNV 的发展是炎症和新生血管共同作用的过程^[29-30]。研究表明,VEGF 表达于人类和实验性 CNV 模型中,通过调节视网膜血管内皮细胞的生存,在视网膜和脉络膜新生血管病理机制中起到重要作用^[31-32],而 apelin/APJ 是否在脉络膜血管的内皮细胞表达并参与 CNV 的进展正在被进一步研究。

Hara 等^[33]在激光诱导的脉络膜新生血管疾病中使用 apelin 敲除小鼠发现,激光诱导损伤后视网膜-RPE 复合体中 apelin 和 APJ 表达明显增加。APJ 出现在 CNV 损伤区,并与 PECAM-1 共定位。在 CNV 模型中,由激光损伤对巨噬细胞的募集以及 RPE 复合体中巨噬细胞炎症因子的表达,apelin 敲除小鼠与野生型小鼠相似,apelin 和 APJ 敲除小鼠 CNV 损伤面积明显减小。这些结果提示,apelin/APJ 系统促进了 CNV 的病理发展,而巨噬细胞的募集对该结果无影响。

Qin 等^[34]体外培养 RPE 细胞,通过 p-Akt 和 p-Erk 通路上调 apelin/APJ mRNA 及蛋白质水平的表达;体外 RPE 培养中 apelin 可以诱导 RPE 的增生、移行以及 collagen I 基因水平的表达;相应地,使用 Akt 抑制剂 LY294002 和 Erk 抑制剂 PD98059 可以抑制 RPE 细胞的增生、移行以及 collagen I 的表达。因此认为,在高糖条件下诱导 RPE 细胞中 apelin 表达上调,促进了 RPE 细胞的活化与增生,可能是 CNV 以及纤维化增生的始动因素。

3.4 Apelin 与视网膜静脉阻塞研究

Apelin 在视网膜静脉阻塞中的研究较少。Zhao 等^[35]在猴

视网膜中央静脉阻塞中对 apelin 的表达进行了研究,采用激光光凝猴眼全部视网膜静脉分支制作视网膜中央静脉阻塞模型,RT-PCR 证实 apelin 与 VEGF 在 mRNA 水平表达上调,免疫组织化学法检测显示 apelin 阳性表达于血管内皮细胞、视网膜内外核层等;玻璃体腔注射 avastin 后 apelin 表达部分受抑,但仍高于正常对照组。提示 apelin 可能参与了晚期视网膜静脉阻塞新生血管的发病过程,其表达可能部分受到 VEGF 的调控而其又有独立的信号通路。

4 展望

Apelin/APJ 系统在眼部生理和病理性血管发育中扮演了重要的角色,而各种血管活性因子之间的网络关系及广泛的相互作用使 apelin/APJ 系统在视网膜血管疾病的机制研究中变得异常复杂且重要。但随着分子生物学实验技术的不断进步,apelin/APJ 系统在眼部不同细胞和病理损伤中的作用正在被逐渐认知,并为临床疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11 [J]. *Gene*, 1993, 136(1-2): 355-360.
- [2] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9489.
- [3] Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology [J]. *Cell Signal*, 2005, 17(4): 415-426. DOI: 10.1016/j.cellsig.2004.09.018.
- [4] Tycinska AM, Lisowska A, Musial WJ, et al. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(3-4): 406-410. DOI: 10.1016/j.cca.2011.11.021.
- [5] Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(10): 1882-1892. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.12.015.
- [6] Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine [J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 107(2): 198-211. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.04.001.
- [7] Goideanu CM, Vida-Simiti LA. The apelin-APJ system in the evolution of heart failure [J]. *Clujul Med*, 2015, 88(1): 3-8. DOI: 10.15386/cjmed-380.
- [8] Dalzell JR, Rocchiccioli JP, Weir RA, et al. The emerging potential of the apelin-APJ system in heart failure [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(6): 489-498. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.03.007.
- [9] Zhang X, Peng X, Fang M, et al. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model [J]. *Peptides*, 2011, 32(9): 1793-1799. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.08.006.
- [10] Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, et al. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(5): 234-241. DOI: 10.1016/j.tem.2012.02.005.
- [11] Zou MX, Liu HY, Haraguchi Y, et al. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *FEBS Lett*, 2000, 473(1): 15-18.
- [12] Risau W. Mechanisms of angiogenesis [J]. *Nature*, 1997, 386(6626): 671-674. DOI: 10.1038/386671a0.
- [13] Saint-Geniez M, Masri B, Malecize F, et al. Expression of the murine msr/apj receptor and its ligand apelin is upregulated during formation of the retinal vessels [J]. *Mech Dev*, 2002, 110(1-2): 183-186.
- [14] Kasai A, Shintani N, Kato H, et al. Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(10): 1717-1722. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.163402.
- [15] Kasai A, Shintani N, Oda M, et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(2): 395-400. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.042.
- [16] Saint-Geniez M, Argence CB, Knibiehler B, et al. The msr/apj gene encoding the apelin receptor is an early and specific marker of the venous phenotype in the retinal vasculature [J]. *Gene Expr Patterns*, 2003, 3(4): 467-472.
- [17] del Toro R, Prahst C, Mathivet T, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 4025-4033. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270819.
- [18] Zhang J, Liu Q, Fang Z, et al. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLN/ MAPK signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1801-1806. DOI: 10.3892/mmr.2015.4691.
- [19] Eyries M, Siegfried G, Ciomas M, et al. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2008, 103(4): 432-440. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.179333.
- [20] Qian J, Lu Q, Tao Y, et al. Vitreous and plasma concentrations of apelin and vascular endothelial growth factor after intravitreal bevacizumab in eyes with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2011, 31(1): 161-168. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e46ad8.
- [21] Tao Y, Lu Q, Jiang YR, et al. Apelin in plasma and vitreous and in fibrovascular retinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 4237-4242. DOI: 10.1167/iovs.09-4466.
- [22] Yonem A, Duran C, Unal M, et al. Plasma apelin and asymmetric dimethylarginine levels in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(3): 219-223. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.03.001.
- [23] Lu Q, Ma Y, Xu YS, et al. Apelin in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 1122-1131.
- [24] Lu Q, Feng J, Jiang YR. The role of apelin in the retina of diabetic rats [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69703 [2016-07-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0069703>. DOI: 10.1371/journal.pone.0069703.
- [25] Lu Q, Jiang YR, Qian J, et al. Apelin-13 regulates proliferation, migration and survival of retinal Müller cells under hypoxia [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(2): 158-167. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.045.
- [26] Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T, et al. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11): 2182-2187. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.209775.
- [27] Zhang Y, Jiang YR, Lu Q, et al. Apelin in epiretinal fibrovascular membranes of patients with retinopathy of prematurity and the changes after intravitreal bevacizumab [J]. *Retina*, 2013, 33(3): 613-620. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31826d3a76.
- [28] Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(1): 31-36. DOI: 10.1007/s00417-015-2996-0.
- [29] Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 771-778. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.10.019.
- [30] Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(3): 411-431.
- [31] Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184(3): 301-310.
- [32] Gerber HP, McMurtry A, Kowalski J, et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(46): 30336-30343.
- [33] Hara C, Kasai A, Gomi F, et al. Laser-induced choroidal neovascularization in mice attenuated by deficiency in the apelin-APJ system [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4321-4329. DOI: 10.1167/iovs.13-11611.
- [34] Qin D, Zheng XX, Jiang YR. Apelin-13 induces proliferation, migration, and collagen I mRNA expression in human RPE cells via PI3K/Akt and MEK/Erk signaling pathways [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 2227-2236.
- [35] Zhao T, Lu Q, Tao Y, et al. Effects of apelin and vascular endothelial growth factor on central retinal vein occlusion in monkey eyes intravitreally injected with bevacizumab: a preliminary study [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1044-1055.

(收稿日期: 2016-12-23)

(本文编辑: 刘艳)