

内皮抑素抑制糖尿病视网膜新生血管生成中的研究进展

张铭 综述 解正高 审校

225001 扬州,扬州大学临床医学院 江苏省苏北人民医院眼科

通信作者:解正高,Email:zgxie87@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.018

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是眼科常见病,常导致患者视力不可逆性下降,其2大特征包括黄斑水肿,视网膜新生血管生成;而视网膜新生血管生成是导致患者视力丧失最重要的原因之一。内皮抑素(ES)各种作用的发挥与其特有的结构特点密不可分,是目前公认的最强的抑制血管生长的因子之一,ES抑制视网膜新生血管的作用机制复杂,且尚未完全明确。因此,本文拟从ES调控细胞外基质的表达、抑制促血管生成蛋白的表达、调控关键信号通路的表达3个方面阐述ES抑制糖尿病视网膜新生血管病变的可能机制,并作一综述。

【关键词】 内皮抑素;糖尿病视网膜病变;眼部新生血管;血管内皮生长因子

Advancement of endostatin on inhibiting neovascularization of diabetic retinopathy Zhang Ming, Xie Zhenggao
Department of Ophthalmology, Clinical Medical College, Yangzhou University; Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China
Corresponding author: Xie Zhenggao, Email: zgxie87@163.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a common disease of ophthalmology, often causes irreversible decline of patients' vision, which has two features including macular oedema, diabetic retinal neovascularization. Diabetic retinal neovascularization is one of the most important reasons leading to blindness. Endostatin (ES) is one of the most effective agents inhibiting angiogenesis, whose biological function has a close relationship with its chemical construction. However, its mechanisms of treating diabetic retinal neovascularization are very complicated and remain unclear. Therefore, in this review we summarized several possible mechanisms, including regulating the expression of extracellular matrix, inhibiting the expression of pro-angiogenic factors, and regulating the signaling pathways, by which ES may inhibiting diabetic retinal neovascularization.

【Key words】 Endostatin; Diabetic retinopathy; Ocular neovascularization; Vascular endothelial growth factor

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)常导致严重后果,是中年人主要致盲原因之一^[1]。美国约410万人发生DR^[2]。黄斑水肿和视网膜新生血管是DR的两大主要特征,而新生血管的生成则预示DR进入晚期增生阶段,最终导致视力严重受损,甚至致盲^[3]。糖尿病视网膜新生血管生成主要由于促血管生长因子和抑制血管生长因子平衡被打破导致,促血管生长因子增多是导致DR的主要原因。内皮抑素(endostatin, ES)作为最强的抑制血管生长因子之一,对多种起源的新生血管内皮细胞增生具有抑制作用,而不影响静止的血管内皮细胞或非内皮源性细胞^[4]。目前,ES治疗糖尿病视网膜新生血管作用的机制尚不明确。本文就ES抑制DR新生血管生成的可能机制进行综述。

1 ES结构及特点

ES最早是从培养的小鼠血管内皮细胞瘤的上清液中分离

出来的一种相对分子质量约20000的蛋白质片段,是胶原蛋白X、V和Ⅲ蛋白质降解产物。研究表明,ES具有很强的抗增生及抗血管生成作用,其被证实可以抑制多达65种肿瘤细胞^[5-7]。由于其能够修饰约12%的人类基因组,因此具有下调多种新生血管基因的作用。ES结构紧凑,主要由β折叠等结构与N末端锌(Ⅱ)端结合构成^[8]。研究发现,ES与核蛋白受体具有特定的亲和性,抑制核蛋白受体可导致ES活性下调。

因此,ES各种作用的发挥与其特有的结构特点是密不可分的。下文我们大致从ES调控细胞外基质的表达、抑制促血管生成蛋白的表达、调控关键转录因子和信号通路的表达,概括总结ES抑制糖尿病新生血管生成可能的作用机制。

2 ES调控细胞外基质的表达

研究发现,细胞外基质成分在新生血管生成中发挥重要作

用。细胞外基质中的多种成分,如纤维连接蛋白、胶原成份、细胞外基质蛋白等在视网膜血管化的过程中均起到重要作用。正常情况下,玻璃体腔内细胞外基质成分中含有多种抗血管生成成分,如 ES、糖蛋白 G 等,但在病理状态下,如 DR 时,ES 等抗血管生成成分表达降低,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成成分表达增加,即维持血管生成稳态的平衡被打破,最终导致糖尿病视网膜新生血管生成^[9]。

ES 是公认的 VEGF 拮抗剂,因此在玻璃体腔内注射 ES 后可以重新调整细胞外基质中抗血管生成以及促血管生成之间的平衡,从而达到预防糖尿病新生血管的目的。此外,研究发现,细胞外基质成份中纤维连接蛋白在眼内新生血管的生成中也发挥重要作用,而采用 ES 基因治疗可以抑制纤维连接蛋白的表达^[10],也可以抑制视网膜新生血管的生成。因此,ES 抗血管生成的作用机制之一可能是重新调整细胞外基质中抗血管生成以及促血管生成因子的表达,使之重新达到平衡,进而预防 DR 等病理情况下的新生血管生成。

3 ES 抑制促血管生成蛋白的表达

3.1 ES 抑制 VEGF 的表达

VEGF 是一种细胞因子类糖蛋白,具有二聚体的分子结构,其对胚胎发育及肿瘤发生中血管生成有促进作用。在 DR 等病理情况下,VEGF 的表达增加并通过与特异 VEGF 受体酪氨酸激酶结合,从而促进糖尿病视网膜新生血管生成。

研究发现,ES 可以抑制 VEGF 的表达。利用不同载体介导的 ES 基因治疗用于防治视网膜新生血管疾病已经取得了一定的临床进展,如腺病毒介导 ES 眼内注射可以明显抑制 VEGF 的表达,从而抑制新生血管的生成。动物研究表明,通过视网膜下注射他莫昔芬以增加眼内 ES 表达量,可以抑制 VEGF 引起的视网膜血管渗漏,新生血管生成以及视网膜脱离^[11]。小鼠玻璃体腔内注射 ES,可明显抑制 VEGF 的表达,从而抑制由激光诱导产生的视网膜新生血管病变^[12]。此外,研究表明视网膜 Müller 细胞在视网膜新生血管中发挥重要作用,若调控 Müller 细胞使其生成内皮抑素的表达量增加则可以抑制由于缺氧诱导产生的视网膜新生血管病变^[13]。研究发现,对 ES 的结构加以修饰,如添加精氨酸/甘氨酸/天冬氨酸结构后较未修饰的 ES 在抑制 VEGF 表达,减少新生血管的表达方面效果更加显著^[14]。我们推测,进一步修饰 ES 的分子结构使其更加有效发挥预防 VEGF 的作用可能会成为下一步研究的热点。因此,ES 通过下调 VEGF 的表达而抑制血管生成的过程可能是其抑制 DR 新生血管的机制之一。

3.2 ES 抑制 MMPs 的表达

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类细胞外基质蛋白成份,广泛参与到生理和病理情况下,如炎症血管生成等信号通路的传导及各种非蛋白分子的生成过程。研究发现,几乎每例 DR 患者体内均可以检测到高表达的 MMP-9 和 MMP-2,其中 MMP-2 在维持血-视网膜屏障的完整性和稳定性方面起到重要的作用,MMP-2 浓度升高可能会导致构成血-

视网膜屏障的蛋白质发生变性降解而破坏血-视网膜屏障,造成视网膜血管通透性的增加,导致 DR。MMP-10 参与 1 型糖尿病视网膜微血管病变,并有望成为 DR 的靶向治疗目标^[15]。因此,MMPs 家族与糖尿病视网膜新生血管有着紧密联系。

研究发现,ES 能下调某一种或几种 MMPs 的表达。用不同浓度的 ES 处理牛脉络膜血管内皮细胞后可以显著抑制 MMP-2 的表达^[16]。研究发现,ES 能够结合 MMP-2 的催化部位从而抑制其活化。ES 与 MMP-2 结合后形成复合体,抑制了 MMP-2 蛋白水解酶的活性,从而抑制内皮细胞降解。研究发现,恩度®作为一种新型重组人 ES,可以抑制 MMPs 表达^[17]。实际上 ES 的生成途径之一是通过 MMPs 降解胶原蛋白 X、VIII 和 III 而生成。因此,这也是机体自身的一种调节机制以监控 MMPs 的表达水平。但 ES 下调 MMPs 的理论目前并没有得到更多有效的实验证实,今后还需要进一步探讨两者在新生血管方面的关系。

3.3 ES 抑制整合素的表达

整合素蛋白家族在各种原因导致的新生血管生成类疾病中发挥重要作用。研究表明,单次玻璃体腔内注射蛇毒血清,抑制整合素的表达,可以明显减少年龄相关性黄斑变性以及视网膜病变中的新生血管生成^[18]。其中,整合素 $\alpha v \beta 3$ 在各种类型的新生血管生成中均显著表达,应用 $\alpha v \beta 3$ 的特异性拮抗剂 BS-1417 后,可以显著减少新生血管的生成。另据报道,整合素 $\alpha v \beta 3$ 及 $\alpha 5 \beta 1$ 在毛细血管生成中起重要作用,抑制 2 种整合素的表达,将减少 78% 毛细血管生成率。因此,抑制整合素的表达可能为年龄相关性黄斑变性引起的视网膜新生血管生成提供新的治疗思路。

研究表明,ES 可以抑制多种整合素的表达。在缺氧诱导的视网膜新生血管动物模型中,ES 可以显著降低整合素 $\beta 3$ 的表达,从而达到抑制视网膜新生血管生成的作用^[12]。ES 可以显著抑制整合素 $\alpha v \beta 3$ 的表达^[19]。同时, Li 等^[20]用 ES 制成 Tat PTD-Endostatin-RGD 融合蛋白滴眼液用于 DR 小鼠模型中,发现 Tat PTD-Endostatin-RGD 滴眼液能高效地渗透眼部屏障并特异性结合整合素 $\alpha v \beta 3$ 从而有效抑制异常新生血管形成。另外,研究认为 ES 通过抑制 $\alpha v \beta 3$ 或 $\alpha 5 \beta 1$ 的表达抑制其他类型整合素的作用,如 $\alpha 2 \beta 1$ 等^[21]。因此,ES 抑制整合素表达可能是其发挥抗眼部新生血管生成,如糖尿病视网膜新生血管生成的一种机制。

4 ES 调控新生血管相关信号通路的活化

4.1 ES 调控核转录因子- κB 信号通路

核转录因子- κB (nuclear factor κB , NF- κB)是一类转录因子蛋白家族,NF- κB 家族的转录因子通过调节免疫反应而广泛参与细胞增生、分化、凋亡和炎症等过程^[22]。研究表明,NF- κB 作为一种重要的炎症反应调控因子在多种眼部炎症性疾病,如糖尿病视网膜新生血管的发生机制中起重要作用^[23-24]。Choudhuri 等^[25]研究发现,DR 中 NF- κB 可促进 VEGF 的表达,而 VEGF 是促进 DR 新生血管发生的最重要因子之一,从而间接说明 NF- κB 参与糖尿病视网膜新生血管的生成。

研究表明,ES 可以阻断 NF- κ B 信号通路,进而抑制 NF- κ B 信号通路的炎症性质,从而抑制新生血管生成^[26]。研究表明,ES 可以与整合素 $\alpha 5\beta 1$ 结合,在早期研究中发现, $\alpha 5\beta 1$ 整合素是一种跨膜受体整合素(也被称为软骨细胞机械感受器)负责传递大量机械信号,这些信号可以导致 NF- κ B 的活化;而 ES 与 $\alpha 5\beta 1$ 整合素结合后可以抑制 $\alpha 5\beta 1$ 所传递的导致 NF- κ B 活化的信号,从而抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[27]。研究发现,在 DR 的动物模型中趋化因子 CXCL1 通过依赖髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor88, MyD88) 介导途径促进新生血管生成,这表明 CXCL1 在 DR 的发展中起到重要作用^[28]。血管内皮瘤动物模型中,由于 ES 使转录因子 NF- κ B 失活,使得 NF- κ B 生成 CXCL1 表达降低,最终导致细胞的血管生成能力减弱。因此,下调 NF- κ B 信号通路可能是 ES 发挥抗新生血管作用的分子机制之一。

4.2 ES 调控 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路广泛参与多种疾病,如各种类型的血管生成紊乱类疾病中,而 Wnt 信号通路的激活是新生血管生成的重要刺激因子之一。研究表明,Wnt 信号通路在局部缺血诱导的视网膜新生血管中发挥重要作用。在局部缺血诱导的视网膜新生血管动物模型中,Wnt 信号通路受体卷曲蛋白-7 表达增加;而 miR-184 负调节 Wnt 信号通路,加入 miR-184 增强体后抑制 Wnt 通路的激活,从而减少视网膜新生血管的生成^[29]。丝氨酸蛋白酶抑制剂 SERPINA3K 通过抑制 Wnt 通路和 VEGF 的表达,可以抑制视网膜新生血管的生成^[30]。在激光诱导的脉络膜新生血管中,阻断 Wnt 信号通路可以达到治疗脉络膜新生血管的作用。而在新生血管生成的过程中,Wnt 信号通路也介导内皮细胞的分化^[31-32]。因此,抑制 Wnt 信号通路为预防糖尿病视网膜新生血管生成提供了新的治疗思路。

研究表明,ES 是一种潜在的 Wnt 信号通路抑制剂,增加内皮细胞中 ES 的表达可以抑制病理状态下 Wnt 信号通路激活引起的新生血管生成^[33]。研究发现,ES 可以抑制 Wnt 信号通路中 β -连环蛋白诱导的轴复制,抑制依赖 Wnt 信号通路的转录因子生成。但是目前关于 ES 与 Wnt 信号通路内在联系的研究较少,今后对于两者关系的深入研究将有助于糖尿病视网膜新生血管生成的预防。

4.3 ES 调控信号转导子和转录激活子通路

研究表明,信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路在糖尿病视网膜新生血管生成中发挥重要作用。瘦素作为一种脂肪细胞来源的激素,可通过激活 STAT 通路促进 VEGF 表达,促进糖尿病视网膜新生血管的生成^[34]。另外研究表明,VEGF 可以激活 STAT 通路,从而促进内皮细胞增生分化,从而促进新生血管生成。研究发现,JAK/STAT 通路在介导糖尿病视网膜内皮细胞对糖尿病视网膜新生血管生成中发挥重要作用^[35]。因此,我们可以推测,ES 作为一种最强的可以抑制 VEGF 表达的因子之一,其可以通过抑制 STAT 通路的活化状态进而抑制 VEGF 表达,但是目前关于 ES 与 STAT 之间联系的研究尚较少,其机制目前尚未明确。此外,研究发现 ES 可以激活丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 中的 P38 以及细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated protein kinase, ERK1/2),上调闭合蛋白的表达,从而减少视网膜血管的通透性等^[36]。在今后还会有更多的信号通路陆续被发现并参与到 ES 的作用机制中来。由此可见,关于 ES 抑制糖尿病视网膜新生血管生成的机制复杂多样。

5 结语

新生血管生成是增生性 DR 最棘手的问题之一,目前临床上的治疗方法主要是阻断已经发生新生血管的病变继续进展;ES 是目前已知的最有潜力用于糖尿病视网膜新生血管病变的药物,目前其正处于研究阶段,但是鉴于 ES 抑制糖尿病视网膜新生血管生成机制的复杂性,今后进一步明确其作用机制将有助于加速其在临床上的应用,可以预想未来 ES 将为治疗糖尿病视网膜新生血管的生成带来极大的帮助,对于 ES 预防糖尿病视网膜新生血管的机制研究将会进一步成为今后研究的热点。

参考文献

- [1] Behl T, Kaur I, Kotwani A. Role of leukotrienes in diabetic retinopathy [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2016, 122 : 1 - 9. DOI: 10.1016/j. prostaglandins. 2015. 12. 001.
- [2] Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States [J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122 (4) : 552-563. DOI: 10.1001/archophth. 122. 4. 552.
- [3] Das A, Stroud S, Mehta A, et al. New treatments for diabetic retinopathy [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (3) : 219-230. DOI: 10.1111/dom. 12384.
- [4] Behl T, Kotwani A. Possible role of endostatin in the antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy [J]. Life Sci, 2015, 135 : 131-137. DOI: 10.1016/j. lfs. 2015. 06. 017.
- [5] Jiang H, Wu X, Wang H, et al. Combined anti-PLGF and anti-endostatin treatments inhibit ocular hemangiomas [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36 (3) : 930-936. DOI: 10.1159/000430267.
- [6] Wang H, Chen Y, Lu XA, et al. Endostatin prevents dietary-induced obesity by inhibiting adipogenesis and angiogenesis [J]. Diabetes, 2015, 64 (7) : 2442-2456. DOI: 10.2337/db14-0528.
- [7] Ferician O, Cimpean AM, Avram S, et al. Endostatin effects on tumor cells and vascular network of human renal cell carcinoma implanted on chick embryo chorioallantoic membrane [J]. Anticancer Res, 2015, 35 (12) : 6521-6528.
- [8] Han Q, Fu Y, Zhou H, et al. Contributions of Zn (II)-binding to the structural stability of endostatin [J]. FEBS Lett, 2007, 581 (16) : 3027-3032. DOI: 10.1016/j. febslet. 2007. 05. 058.
- [9] Bishop PN. The role of extracellular matrix in retinal vascular development and preretinal neovascularization [J]. Exp Eye Res, 2015, 133 : 30-36. DOI: 10.1016/j. exer. 2014. 10. 021.
- [10] Chaves KC, Turaça LT, Pesquero JB, et al. Fibronectin expression is decreased in metastatic renal cell carcinoma following endostatin gene therapy [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66 (6) : 464-468. DOI: 10.1016/j. biopha. 2012. 04. 003.
- [11] Takahashi K, Saishin Y, Saishin Y, et al. Intraocular expression of endostatin reduces VEGF-induced retinal vascular permeability, neovascularization, and retinal detachment [J]. FASEB J, 2003, 17 (8) : 896-898. DOI: 10.1096/fj. 02-0824je.
- [12] Zhang M, Yang Y, Yan M, et al. Downregulation of vascular endothelial growth factor and integrin beta3 by endostatin in a mouse model of retinal neovascularization [J]. Exp Eye Res, 2006, 82 (1) : 74-80. DOI: 10.1016/j. exer. 2005. 05. 005.
- [13] Biswal MR, Prentice HM, Dorey CK, et al. A hypoxia-responsive glial cell-specific gene therapy vector for targeting retinal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (12) : 8044-8053. DOI: 10.1167/iovs. 14-13932.

- [14] Ge HY, Xiao N, Yin XL, et al. Comparison of the antiangiogenic activity of modified RGDGRGD-endostatin to endostatin delivered by gene transfer *in vivo* rabbit neovascularization model [J]. Mol Vis, 2011, 17(208-209): 1918-1928.
- [15] Toni M, Hermida J, Goni MJ, et al. Matrix metalloproteinase-10 plays an active role in microvascular complications in type 1 diabetic patients [J]. Diabetologia, 2013, 56(12): 2743-2752. DOI: 10.1007/s00125-013-3052-4.
- [16] Wang YS, Eichler W, Friedrichs U, et al. Impact of endostatin on bFGF-induced proliferation, migration, and matrix metalloproteinase-2 expression/secretion of bovine choroidal endothelial cells [J]. Curr Eye Res, 2005, 30(6): 479-489. DOI: 10.1080/02713680590959358.
- [17] Xu W, Ye P, Li Z, et al. Endostar, a recently introduced recombinant human endostatin, inhibits proliferation and migration through regulating growth factors, adhesion factors and inflammatory mediators in choroidal-retinal endothelial cells [J]. Mol Biol (Mosk), 2010, 44(4): 664-670.
- [18] Montassar F, Darche M, Elayeb M, et al. Anti-angiogenic properties of a new anti-integrin protein isolated from snake venom in mouse models of choroidal neovascularization and oxygen-induced retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(7): 50.
- [19] Ni Q, Ji H, Zhao Z, et al. Endostar, a modified endostatin inhibits non small cell lung cancer cell *in vitro* invasion through osteopontin-related mechanism [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 614(1-3): 1-6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.032.
- [20] Li Y, Li L, Li Z, et al. Tat PTD-Endostatin-RGD: a novel protein with anti-angiogenesis effect in retina via eye drops [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860(10): 2137-2147. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.05.031.
- [21] Furumatsu T, Yamaguchi N, Nishida K, et al. Endostatin inhibits adhesion of endothelial cells to collagen I via alpha(2) beta(1) integrin, a possible cause of prevention of chondrosarcoma growth [J]. J Biochem, 2002, 131(4): 619-626.
- [22] D' Ignazio L, Bandarra D, Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses [J]. FEBS J, 2016, 283(3): 413-424. DOI: 10.1111/febs.13578.
- [23] Cowan C, Muralidharan CK, O'Donnell JJ, et al. MicroRNA-146 inhibits thrombin-induced NF- κ B activation and subsequent inflammatory responses in human retinal endothelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8): 4944-4951. DOI: 10.1167/iovs.13-13631.
- [24] Luo DW, Zheng Z, Wang H, et al. UPP mediated Diabetic Retinopathy via ROS/PARP and NF- κ B inflammatory factor pathways [J]. Curr Mol Med, 2015, 15(8): 790-799.
- [25] Choudhuri S, Chowdhury IH, Das S, et al. Role of NF- κ B activation and VEGF gene polymorphisms in VEGF up regulation in non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 405(1-2): 265-279. DOI: 10.1007/s11010-015-2417-z.
- [26] Guo L, Song N, He T, et al. Endostatin inhibits the tumorigenesis of hemangioid endothelioma via downregulation of CXCL1 [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(11): 1340-1353. DOI: 10.1002/mc.22210.
- [27] Laurens N, Engelse MA, Jungerius C, et al. Single and combined effects of alphavbeta3- and alpha5 beta1-integrins on capillary tube formation in a human fibrinous matrix [J]. Angiogenesis, 2009, 12(3): 275-285. DOI: 10.1007/s10456-009-9150-8.
- [28] Farnand AW, Eastman AJ, Herrero R, et al. Fas activation in alveolar epithelial cells induces KC (CXCL1) release by a MyD88-dependent mechanism [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(3): 650-658. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0153OC.
- [29] Takahashi Y, Chen Q, Rajala RV, et al. MicroRNA-184 modulates canonical Wnt signaling through the regulation of frizzled-7 expression in the retina with ischemia-induced neovascularization [J]. FEBS Lett, 2015, 589(10): 1143-1149. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.03.010.
- [30] Zhou T, Chen L, Huang CH, et al. Serine proteinase inhibitor SERPINA3K suppresses corneal neovascularization via inhibiting Wnt signaling and VEGF [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55: 4863-4872. DOI: 10.1167/iovs.14-14023.
- [31] Kohler, Baruah, Jugajyoti, et al. Wnt signaling mediates differentiation of endothelial cells during neovascularization [J]. FASEB J, 2012, 26.
- [32] Wang Z, Cheng R, Lee K, et al. Nanoparticle-mediated expression of a Wnt pathway inhibitor ameliorates ocular neovascularization [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(4): 855-864. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304627.
- [33] Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA, et al. Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling [J]. J Cell Biol, 2002, 158(3): 529-539. DOI: 10.1083/jcb.200203064.
- [34] Suganami E, Takagi H, Ohashi H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells [J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2443-2448.
- [35] Dudley AC, Thomas D, Best J, et al. A VEGF/JAK2/STAT5 axis may partially mediate endothelial cell tolerance to hypoxia [J]. Biochem J, 2005, 390(Pt 2): 427-436. DOI: 10.1042/BJ20050351.
- [36] Campbell M, Collyer R, McEvoy A, et al. Involvement of MAPKs in endostatin-mediated regulation of blood-retinal barrier function [J]. Curr Eye Res, 2006, 31(12): 1033-1045. DOI: 10.1080/02713680601013025.

(收稿日期: 2017-01-25)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

广告目次

拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

普诺明(高次非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页

普罗纳克(0.1%溴芬酸钠滴眼液) 深圳市瑞霖医药有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 武汉市威康药品有限责任公司……前插页

露达舒(氯替泼诺混悬滴眼液) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

递法明片(花青素药用制剂) 惠州市百吉瑞医药有限公司……前插页

见康(拉坦前列素滴眼液) 华润紫竹药业有限公司……前插页

灵光(复方樟柳碱注射液) 华润紫竹药业有限公司……前插页

施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液) 深圳市康哲药业有限公司……前插页

泰普罗斯(全新结构前列腺素滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底