

## 新生血管性眼病发病相关细胞因子研究进展

韩梦雨 综述 王志军 金明 审校

100029 北京中医药大学(韩梦雨);100029 中日友好医院眼科(王志军、金明)

通信作者:金明,Email:jinming57@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.013

**【摘要】** 新生血管性眼病呈现高度复杂性和难治性,是近年来国内外临床眼科医生遇到的治疗较为棘手的一大类疾病。新生血管形成的具体机制尚未完全明确,目前已知其是多因子、多途径共同参与的复杂过程。眼内正常血管生成是局部微环境处于生理状态下,促血管生成因子与抑制血管生成因子之间动态平衡的结果。在缺血、缺氧及炎症等病理因素诱导下,这些细胞因子间的动态平衡被打破,引发眼内新生血管的生成。尽管目前的研究表明,包括血管内皮生长因子(VEGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)等在内的多种细胞因子与眼内新生血管的形成密切相关,但更为重要的是阐明众多细胞因子参与眼内新生血管形成的分子机制,从而明确新生血管性眼病的发病机制。本文就 VEGF、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管生成素-2(Ang-2)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、PEDF 等与新生血管性眼病发病相关细胞因子的研究进展进行综述。

**【关键词】** 眼内新生血管; 细胞因子; 血管内皮生长因子; 基质细胞衍生因子-1; 血管生成素-2; 胰岛素样生长因子-1; 色素上皮衍生因子

**Research progress of pathological relevant cytokines of neovascular eye diseases** Han Mengyu, Wang Zhijun, Jin Ming

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China (Han MY); Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China (Wang ZJ, Jin M)

Corresponding author: Jin Ming, Email: jinming57@163.com

**【Abstract】** Neovascular eye diseases, with highly complicated and refractory, are one group of the most difficult problems for domestic and overseas clinical ophthalmologists in recent years. Angiogenesis is a complex process participating with multiple factors and various ways, and its exact pathogenesis is unclear yet. Ocular neovascularization is the dynamic balance result between proangiogenic factors and antiangiogenic factors provided that intraocular microenvironment be under a physiological condition. Some pathological factors including ischemia, hypoxia and inflammation destroy the dynamic balance between cytokines leading to neovascularization. Currently studies indicated that numerous cytokines containing vascular endothelial growth factor (VEGF) and pigment epithelium derived factor (PEDF) are closely linked to ocular neovascularization, while it is more crucial to elucidate the molecular mechanism of numerous cytokines involved in ocular neovascularization, which can recognize the pathogenesis of neovascular eye disease more clearly. Research progress of pathological relevant cytokines of neovascular eye diseases, including VEGF, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), angiogenin-2 (Ang-2), stromal cell derived factor 1 (SDF-1) and PEDF were reviewed in this paper.

**【Key words】** Ocular neovascularization; Cytokines; Vascular endothelial growth factor; Stromal cell-derived factor 1; Angiopoietin-2; Insulin-like growth factor 1; Pigment epithelium-derived factor

新生血管性眼病包括增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO)、新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 和早产儿视网膜病变 (retinopathy of

prematurity, ROP) 等疾病,是患者视力下降和致盲的重要原因。眼部新生血管的形成是此类疾病共同的发病基础,是多因子、多途径共同参与的复杂过程,而目前尚未有明确的理论或假说可以解释新生血管的发病机制。本文就血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1

(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)等与新生血管性眼病发病相关细胞因子的研究进展进行综述。

## 1 VEGF

VEGF 是目前研究所知作用最强、最直接的促新生血管生成的细胞因子之一。Napoleone Ferrara 及其团队最先在 1989 年从牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中分离、提纯出具有促血管内皮细胞有丝分裂活性的一种物质,根据其所具有的特性命名为 VEGF,其是一种相对分子质量约为 48 000 的同型二聚体糖蛋白<sup>[1]</sup>。VEGF 分子家族包括 VEGF-A、VEGF-B、胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 及 VEGF-F,其中 VEGF-A 是促进新生血管性眼病病理过程最强烈的亚型。人类 VEGF-A 包括 6 种主要异构体(VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF183、VEGF189、VEGF206)和 8 种次要异构体,VEGF165 在体内表达最丰富,是血管生成和通透性增加的关键因子<sup>[2]</sup>。在生理状态下,视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、血管内皮细胞、周细胞、神经胶质细胞、Müller 细胞和神经节细胞等均可产生较低水平的 VEGF,生理水平的 VEGF 起着维持血管对运输营养物质所必需的通透性的作用及促进视网膜血管系统正常发育。VEGF 受体(VEGF receptors, VEGFR)主要包括 VEGFR-1(fms-like tyrosine kinase 1, Flt-1)、VEGFR-2(kinase insert domain-containing receptor, KDR)和 VEGFR-3(Flt-4)。绝大部分 VEGFR-2 存在于体内血管内皮细胞上,是 VEGF 发挥生物学作用的主要受体<sup>[2]</sup>。当 VEGF 与受体特异性结合后,产生诱导酪氨酸磷酸化、提高血管通透性及介导内皮细胞增生迁移等活性<sup>[3]</sup>。

众多研究结果提示,VEGF 与多种眼内新生血管性疾病发生和发展密切相关。Ali 等<sup>[4]</sup>研究提示,婴儿群体中携带 VEGF634C/G 基因多态性可增加患 ROP 的风险。Abu El-Asrar 等<sup>[5]</sup>研究结果提示,PDR 患者的新生血管形成与高浓度的 VEGF 具有显著相关性。Ko 等<sup>[6]</sup>实验表明,角膜新生血管形成与 VEGF 转录及蛋白表达呈正相关,抑制 VEGF 可以阻止角膜新生血管的形成。Noma 等<sup>[7]</sup>研究亦表明,人类视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)视网膜新生血管的发生与 VEGF 密切相关。Zhang 等<sup>[8]</sup>试验结果发现,尼古丁和去甲烟碱均能通过增加人类 RPE-19 细胞群及人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中 VEGF/PEDF mRNA 表达比例来促进湿性 AMD 中病理性 CNV 的形成。

VEGF 促进眼部新生血管生成的具体机制还未完全明确,近年来研究推测,VEGF 主要从以下几个途径参与到新生血管性眼病的发病过程中:(1) VEGF-A 可以通过旁分泌途径刺激血管内皮细胞表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、血浆尿激酶型、组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1 等,增强细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)

的降解,为新生血管的形成提供条件<sup>[9]</sup>;(2) 通过活化调控细胞增生、分化、凋亡的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt 信号途径,导致其下游促新生血管形成的分子信号启动<sup>[10]</sup>;(3) 细胞表面黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)途径。细胞黏附是血管生成的前提,ICAM-1 又名 CD54,通常是由内皮细胞或者免疫细胞所释放的细胞表面糖蛋白,VEGF 通过上调血管内皮细胞表面黏附分子的表达,促进白细胞黏附、迁移及介导炎症反应,加重血管渗漏,诱导新生血管形成,参与到不同新生血管性眼病发病进程中<sup>[11]</sup>;(4) 诱导内皮祖细胞归巢促进新生血管形成。来源于骨髓的造血干细胞具有分化成血管内皮前体细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的潜能。VEGF 通过作用于 EPCs 表面的 2 种受体 VEGFR1 和 VEGFR2,诱导 EPCs 增生、调节黏附分子的表达;同时,VEGF 也可通过诱导造血因子如粒-巨噬细胞集落刺激因子的释放来发挥作用。体内应用 VEGF 后,通过动员骨髓中 EPCs 实现循环 EPCs 增加,并促进角膜中新生血管生成<sup>[12]</sup>;(5) 在糖尿病早期可导致血-视网膜屏障破坏,介导内皮细胞上的 KDR 和 Flt-1 受体,刺激血管内皮细胞增生,诱导视网膜新生血管形成<sup>[13]</sup>;(6) 激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)途径。PKC 参与体内众多生理病理过程。活化的 PKC 导致血管基底膜和周细胞外基质蛋白的溶解,微血管内皮细胞通过血管基底膜浸润、迁移进入邻近细胞外间质形成新生血管芽<sup>[14]</sup>;(7) 调控转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )途径。TGF- $\beta$  通过 Smad 蛋白途径和活性丝裂原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径发挥调节细胞生长、分化、血管生成等生物学作用。VEGF 通过介导 TGF- $\beta$  表达进而增加靶细胞对 VEGF 等因子敏感性及促进内皮细胞的增生、黏附,参与调控新生血管的形成;(8) 活化核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)途径。deNiro 等<sup>[15]</sup>的实验表明,缺氧状态下 VEGF 促进视网膜新生血管形成是通过激活 NF- $\kappa$ B,提高其 DNA 结合率,进而增加 SDF-1、趋化因子受体 CXCR4、 $\alpha$ V $\beta$ 3、 $\alpha$ 5 $\beta$ 1、促红细胞生成素和 MMP-9 等促血管形成因子的表达来实现的。

## 2 IGF-1

近年研究发现,IGF-1 与多种眼内新生血管性疾病,特别是 ROP 的形成密切相关。体循环中的 IGF-1 多由肝脏分泌,与 IGF 结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGF-BPs)结合,通过自分泌、旁分泌或内分泌方式作用于体内多种细胞及组织的 IGF-1 受体,发挥促有丝分裂、代谢及促进人体生长等作用。已有学者利用 RNA 探针技术证明正常眼内视网膜也有自分泌 IGF-1 的功能。研究表明,IGF-1 可引起角膜、视网膜、脉络膜等部位血管增生,导致病理性新生血管形成,是造成众多新生血管性眼病的重要细胞因子之一<sup>[16]</sup>。

目前的研究发现,IGF-1 主要通过以下途径参与新生血管的形成:(1) 减少内皮细胞的凋亡,引起内皮细胞增生、分化,促进眼内新生血管的形成。试验研究表明,IGF-1 与内皮细胞上 IGF-1 受体结合,引起其自身磷酸化,激活 PI3K/Akt 信号通路,

内皮细胞增生并参与到新生血管的形成过程中<sup>[17]</sup>。(2) 调节依赖 VEGF 的新生血管的形成。阈值水平 IGF-1 是维持 VEGF 激活 MAPK 和 Akt 通路形成视网膜新生血管所必需的, 更低水平的 IGF-1 可阻止 VEGF 激活 MAPK 和 Akt 通路, 此时尽管有 VEGF 的存在也不能促进新生血管生长<sup>[18]</sup>。且有实验研究证明, IGF-1 可通过促进人 RPE 细胞中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 蛋白的累积诱导 VEGF 的表达, 从而促进病理性新生血管的形成<sup>[19]</sup>。(3) 周细胞坏死途径。IGF-1 与周细胞上 IGF-1 受体结合可激活周细胞上钙通透性非选择性阳离子通道, 使细胞外钙离子大量内流, 造成细胞内钙离子积聚过多, 导致周细胞的死亡, 新生血管形成增加<sup>[20]</sup>。(4) 促进 MMP-2 活化途径。细胞迁移和 ECM 的重塑是病理性新生血管形成的关键步骤。MMPs, 尤其是 MMP-2 和 MMP-9 被认为参与到这一过程, 与 ROP 和 PDR 发病密切相关<sup>[21]</sup>。IGF-1 能通过  $\alpha$ 2 巨球蛋白 (alpha-2-macroglobulin,  $\alpha$ 2M)/LRP1 途径调节细胞外 MMP-2 的活动, 从而影响细胞外基质的重塑, 参与视网膜新生血管的发生<sup>[22]</sup>。(5) 胶原酶表达增加途径。在糖尿病等高糖微环境状态下, IGF-1 促使视网膜内胶原酶局部表达增加, 而胶原酶具备溶解视网膜基质和血管基底膜等结构的功能, 从而建立有利于内皮细胞移动的微环境, 加速新生血管生成及视网膜病变的发展<sup>[23]</sup>。

### 3 Ang-2

Ang 是指可与血管内皮细胞上 Tie 受体特异性结合的一大类促血管生成因子。Ang 发挥生物学作用主要由 4 种配体 (Ang-1、Ang-2、Ang-3 及 Ang-4) 和 2 种酪氨酸激酶受体 (Tie1 及 Tie2) 组成的 Ang-Tie 系统, 其中 Ang-1 和 Ang-2 与血管生成关系密切, Tie2 为 Ang-1 和 Ang-2 的共同受体, 尚未发现与 Tie1 相互作用的配体, 但其可调节配体与 Tie2 的结合来影响信号传导<sup>[24]</sup>。微环境因素 (如缺氧)、VEGF、纤维母细胞生长因子-2 等可诱导 Ang-2 表达。Ang-1 与特异性受体 Tie2 结合后, 激活 Tie2 受体, 主要通过激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/Akt 信号通路的活化, 进而发挥维持内皮细胞稳定、抗细胞凋亡、促进血管重建和成熟、调节血管生成、抑制细胞表面黏附分子表达、抑制炎症和渗出等作用<sup>[25]</sup>。Ang-2 作为 Ang-1 的天然拮抗因子, 可竞争性地与 Tie2 结合, 抑制其信号传导及发挥生物学功能<sup>[26]</sup>。Ang/Tie 系统, 特别是 Ang-2 与眼内新生血管性 AMD、ROP、NVG 等疾病的病理生理过程密切相关<sup>[27]</sup>。

既往研究认为, Ang-2 主要与 VEGF 协同促进眼内新生血管形成, 而不能独立发挥促新生血管形成的作用。当 VEGF 不足时, Ang-2 通过抑制 Ang-1 的血管稳定作用, 引起血管内皮细胞凋亡, 使血管发生退化, 而当有充足的 VEGF 时, 二者可共同促进血管新生<sup>[28]</sup>。最近的研究表明, Ang-2 还可以通过以下途径参与新生血管形成: (1) 周细胞、内皮细胞途径。Ang-2 可竞争性抑制 Ang-1 与 Tie-2 结合, 促使血管成熟, 降解内皮细胞基底膜, 促进内皮细胞出芽生长和移行, 形成不稳定的渗漏性新生血管<sup>[25]</sup>; 同样有学者研究认为 Ang-2 阻隔血管外周细胞与内皮细胞的相互作用, 导致血管失去正常稳态, 使其更易接受其

他促血管生成因子的刺激, 从而促使新生血管的形成。Park 等<sup>[29]</sup>的研究进一步揭示了 Ang-2 通过整合素  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 诱导周细胞凋亡、调节周细胞状态、促进视网膜新生血管生成来加速 DR 的进展。(2) 星型胶质细胞凋亡途径。高糖环境可以增加 Ang-2 转录, Ang-2 可以加重由整合素  $\alpha$ V $\beta$ 5/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 途径导致的星型胶质细胞凋亡所引起的血管渗漏, 从而加重 DR 进程<sup>[30]</sup>。以上研究均表明, Ang-2 是新生血管形成的重要参与者。新生血管性相关疾病治疗中有研究表明, 联合抗 Ang-2 与抗 VEGF 治疗效果远胜于单一疗法, 可能从另一个角度解释临床上部分新生血管性眼病, 特别是湿性 AMD 患者单一应用抗 VEGF 疗法后出现无应答或者延迟应答现象, 可能这类患者眼内高 Ang-2 水平影响了抗 VEGF 的疗效<sup>[31-32]</sup>。总之, 在目前的以抗 VEGF 治疗为主流的抗新生血管形成的基础上, 针对 Ang/Tie 系统开发的抗新生血管治疗方式提供了更为明确的附加价值。

### 4 SDF-1

SDF-1 属于趋化因子家族成员之一, 又称前 B 细胞生长刺激因子 (Pre-B-cell growth stimulating factor, PBSF) 或 CXCL12, 是近些年来新发现的与眼部新生血管形成密切相关的因子之一。研究证明 SDF-1 由骨髓基质细胞产生, 广泛表达于肝脏、脑、骨髓、淋巴结、肺脏、心脏、肾脏、胸腺、胃、胰腺、脾脏、卵巢、小肠等多种组织中, 在眼部角膜基质细胞和视网膜色素上皮等处也有表达<sup>[33]</sup>。SDF-1 包含有 SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$  和 SDF-1 $\gamma$  3 个亚型, 其中 SDF-1 $\gamma$  主要在神经系统中表达。SDF-1 受体包括 CXCR4 和 CXCR7, SDF-1/CXCR4 及 SDF-1/CXCR7 生物轴在参与调控造血、胚胎发育过程、介导免疫和炎症反应、抗人免疫缺陷病毒-1 感染及恶性肿瘤的浸润和转移、脉络膜新生血管等过程中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。

目前大量研究结果表明, SDF-1 是眼内新生血管性疾病发生的重要参与者。种泽龙等<sup>[35]</sup>研究发现, 在小鼠氧诱导视网膜病变模型中 SDF-1 可促进视网膜新生血管形成。Yang 等<sup>[36]</sup>研究结果提示, 高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1)/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号途径活化促进血管内皮前体细胞募集形成角膜新生血管过程中, 在一定程度上是通过上调 SDF-1 浓度达到的。Cai 等<sup>[37]</sup>亦发现, 高糖促进并加重糖尿病小鼠血管内皮前体细胞迁移分化参与到 CNV 的发展过程中, 是通过增强 SDF-1 与 VEGF 在 RPE 细胞中表达实现的。

既往研究认为, 眼内新生血管的形成主要是通过“血管生成”方式, 即局部血管内皮细胞增生、迁移、分化, 进而形成毛细血管网。而 SDF-1/CXCR4 主要通过一种“血管发生”的方式参与眼底新生血管的形成, 即 SDF-1 可以促进由骨髓造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 分化而来的血管内皮前体细胞迁移到局部缺血缺氧部位, 且 SDF-1 通过增强细胞间黏附分子的表达, 使 EPCs 随着 SDF-1 的浓度增加而聚集, 并原位分化成内皮细胞, 形成内皮细胞索, 然后管道化成新生毛细血管, 促进血管新生及内皮修复<sup>[38-39]</sup>。Carmeliet 等<sup>[9]</sup>论述 SDF-1 参与新

生血管形成作用时认为,一方面,SDF-1 趋化、动员血管前体细胞移位到血管新生部位;另一方面,SDF-1 可以促使血管新生部位周围的血管内皮细胞向刺激方向靠拢,最终形成新生血管。

近年来 SDF-1 的相关研究证明其还可通过以下机制诱导眼内新生血管的产生:(1)促进 VEGF 的表达,进而诱导新生血管的形成。CXCR4/SDF-1 轴诱导 Akt 激酶的磷酸化,引起 VEGF mRNA 和蛋白的高表达,从而促进 VEGF 介导的血管的生成<sup>[40-41]</sup>;VEGF 和 SDF-1/CXCR4 轴互相影响,组成正向旁分泌恶性环路,主要参与新生血管形成的早期阶段<sup>[42]</sup>。(2)降低局部紧密连接蛋白 occludin 的表达,增加血管间通透性,破坏血-视网膜屏障,同时上调 ICAM-1 表达,使 EPCs 聚集到缺血缺氧部位。通过上述血管发生的方式形成内皮细胞索,并借助 SDF-1 激活、募集视网膜中星形胶质细胞作为新生血管的支架,从而促进视网膜等眼底组织新生血管的形成<sup>[43-44]</sup>。(3)SDF-1 $\alpha$ -RAC 信号途径。细胞极性是 EPCs 归巢参与眼内新生血管形成的起始步骤,其参与调节模式的方向,进而活化细胞形态学变化及控制迁移方向。Rac 是调节细胞极性的中心作用者之一。作为 Rho 家族的分子开关,Rac 是监管细胞骨架运动的关键蛋白。活化的 Rac 通过进一步激活相关的效应器控制细胞迁移。局部缺血缺氧等因素可促进 SDF-1 $\alpha$  活化,诱导 Rac 形成 SDF-1 $\alpha$ -Rac 信号途径,进一步调节 EPCs 极性,参与新生血管形成<sup>[45]</sup>。

## 5 PEDF

PEDF 最初是由 Kawaguchi 等<sup>[46]</sup>在 1989 年从胎儿 RPE 细胞培养液中分离纯化而来,PEDF 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂基因家族,相对分子量为 50 000,多肽链由 418 个氨基酸残基组成,但其却不具有同家族其他分子,如  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶、血管紧张素原等所具有的蛋白酶抑制活性,PEDF 具有抗新生血管生成、神经营养及保护、抗氧化应激等作用。在胎儿早期发育阶段,PEDF 主要集中表达在视网膜的 RPE 细胞、原始神经母细胞、神经节细胞层等部位;在发育阶段之后,RPE 细胞、角膜上皮和内皮细胞、睫状体无色素上皮细胞、内核层外部的水平细胞等中均可检测到 PEDF 表达。

目前研究认为 PEDF 是最强的内源性眼部新生血管抑制因子之一,其可能是角膜、玻璃体等眼内无血管分布组织内抑制血管生成的主要因子。Fu 等<sup>[47]</sup>研究证实,PEDF 能通过诱导血管内皮细胞凋亡途径抑制新生血管的生成;Park 等<sup>[48]</sup>研究提示,PEDF 的过度表达可以抑制激光诱导的新生血管模型中视网膜炎症和新生血管形成。此外,在一项研究人类早产儿出生后 VEGF 与 PEDF 变化预测 ROP 患病可能性的试验中发现,ROP 组 VEGF 水平在出生后 35 d 内逐渐升高,而正常对照组 VEGF 水平则持续下降;相反,正常对照组 PEDF 水平在出生后稳定升高。PEDF/VEGF 比值在 ROP 组新生儿初始测量时是一个峰值,随后其数值持续下降;正常对照组 PEDF/VEGF 比值在整个研究过程中保持稳定<sup>[49]</sup>。以上研究均说明,PEDF 可阻止眼内非正常新生血管形成,并在抑制新生血管性眼病发生过程中发挥重要作用。

既往研究表明,PEDF 发挥抗新生血管形成生物学作用主要是通过以下多种网状效应途径:(1)抑制 VEGF 参与的促新生血管形成的信号转导。①抑制 MAPK 激酶 1 的转录及 VEGF 诱导的信号分子 ERK1/2 的磷酸化,发挥抑制新生血管形成作用。②通过抑制 Janus 激酶 2/信号转导子和转录激活子 3 (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 信号途径降低 VEGF 表达。研究表明,VEGF 为 JAK2/STAT3 信号下游靶基因,多种促血管形成的因子可以通过激活该途径引起 VEGF 高表达,而 PEDF 则可以选择性抑制该途径来降低 VEGF 表达从而发挥抑制新生血管形成的作用<sup>[50-51]</sup>。(2)促进新生血管内皮细胞凋亡。①介导层黏蛋白受体 (laminin receptor, LR)/p38/PPAR- $\gamma$  促内皮细胞凋亡途径。PEDF 与 LR 结合激活 p38 信号,活化的 p38 诱导 HUVECs 上受体 PPAR- $\gamma$  高表达,然后诱导 p53 表达,促进内皮细胞凋亡<sup>[52-53]</sup>。②可通过与 PEDF 受体结合调节 NF- $\kappa$ B,进而诱导内皮细胞上 FasL 的表达,增强 Fas/FasL 信号通路,激活依赖半胱天冬酶 8 凋亡信号,促进内皮细胞的凋亡<sup>[54]</sup>。③降低新生血管形成中内皮细胞的能量供应。PEDF 特异性地与内皮细胞中 F<sub>1</sub>-ATP 合酶上的  $\beta$  亚基结合,导致 F<sub>1</sub>-ATP 合成活动减少,进而降低内皮细胞中 ATP 供能<sup>[55]</sup>。以上研究均说明 PEDF 可以通过多种信号途径抑制新生血管形成。

最新研究表明,PEDF 在新生血管性疾病发病早期即参与到病程中:(1)PEDF 可以通过抑制 p53 线粒体移位从而弱化早期缺氧诱导的内皮细胞凋亡和坏死,从而延缓相关疾病的进展<sup>[56]</sup>。(2)PEDF 可以下调 PDR 模型房水中 MMP2/9 的水平,进而减少细胞外基质的降解及内皮细胞的动员<sup>[57]</sup>;(3)PEDF 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路中关键受体蛋白 LRP6 结合,抑制该信号通路在新生血管形成过程中介导 VEGF 及 MMPs 所引起的内皮细胞的迁移、增生<sup>[58]</sup>。

## 6 其他与新生血管性眼病发病相关的细胞因子

研究表明,腺苷、HIF-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 等细胞因子也与新生血管性眼病发病密切相关。先前的研究认为,人类视网膜新生血管的形成与微血管内皮细胞增生和迁移等生物学行为密切相关<sup>[59]</sup>。艾李倩玉等<sup>[60]</sup>研究表明,在体外缺氧诱导微血管内皮细胞活化的同时,腺苷生成关键酶 CD39 和 CD73 表达明显上调,腺苷浓度也显著升高,说明腺苷或可成为缺氧组织中微血管内皮细胞增生活化并促血管生成的重要因素。VEGF 是促新生血管性眼病发病的重要因素,而缺血缺氧组织中正是 HIF-1 $\alpha$  的不断增加才促使 VEGF 浓度上调,并且在人类及动物视网膜上均发现 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 参与 DR 的发病过程中<sup>[61-62]</sup>。利用药物拮抗 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 途径则可以抑制缺氧诱导的视网膜新生血管形成<sup>[63]</sup>。另外,在炎症细胞因子与眼内新生血管发病相关研究中也发现 TNF- $\alpha$  和 IL-1 等与新生血管性眼病的发病联系紧密。Blasiak 等<sup>[64]</sup>的研究也提示,TNF- $\alpha$  与新生血管性 AMD 病程进展密切相关。Wang 等<sup>[65]</sup>进一步证明,TNF- $\alpha$  激活 NADPH 氧化酶产生活性氧,然后触发  $\beta$ -catenin 转录激活增加 VEGF 表达,促进 CNV 的形成。同样,Tarassishin 等<sup>[66]</sup>研

究提示,IL-1 改变 TGF- $\beta$  的表达、活化和信号转导,从而调节局部微环境和细胞外基质相关蛋白的表达来发挥促进新生血管形成的生物学作用。

## 7 小结

眼内新生血管可发生于角膜、虹膜、睫状体、脉络膜及视网膜等多种眼内组织,是导致患者视力下降和致盲的重要病理基础。目前治疗此类疾病的主要方法有眼内激光光凝术、光动力疗法和玻璃体切割术等,但这些治疗方法都存在诸多的局限性,且不能从根本上解决新生血管的再生长。近年来,avastin、lucentis、combercept 和 aflibercept 等抗 VEGF 药物在临床的应用已成为治疗新生血管性眼病的重要手段之一。但此类药物本身也具有作用周期短、疗效不确切、部分患者出现无应答或者延迟应答等缺点。因此认清眼内新生血管形成的本质原因才是解决此类疾病的根本方式。虽然已有众多研究表明多种细胞因子与新生血管性眼病有关,但这些因子之间的具体作用如何还有待深入研究,进而为开发新型治疗新生血管性眼病的药物提供新的依据和策略。

## 参考文献

- [1] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF [J]. *Open Ophthalmol J*, 2013, 7: 4-10. DOI: 10.2174/1874364101307010004.
- [2] Miller JW. VEGF: From discovery to therapy: the champalimaud award lecture [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2016, 5 (2): 9 [2017-12-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790434/>. DOI: 10.1167/tvst.5.2.9.
- [3] Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 275-281. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8\_35.
- [4] Ali AA, Hussien NF, Samy RM, et al. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2015, 52 (4): 245-253. DOI: 10.3928/01913913-20150506-02.
- [5] Abu EI-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 [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 697489 [2017-12-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478750/>. DOI: 10.1155/2012/697489.
- [6] Ko BY, Kim YS, Baek SG, et al. Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival and topical bevacizumab and sunitinib in a rabbit model [J]. *Cornea*, 2013, 32 (5): 689-695. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182801645.
- [7] Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (2): 160-165. DOI: 10.1001/2013.jamaophthalmol.228.
- [8] Zhang Y, Ma A, Wang L, et al. Nicotine and nicotine induced neovascularization via increased VEGF/PEDF ratio [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 55 (1): 1-9. DOI: 10.1159/000440847.
- [9] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473 (7347): 298-307. DOI: 10.1038/nature10144.
- [10] 向文雯. 增殖性糖尿病视网膜病变相关细胞因子研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2014, 30 (2): 225-228. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2014.02.029.
- [11] Zhang XL, Wen L, Chen YJ, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulates the expression of intracellular adhesion molecule-1 in retinal endothelial cells via reactive oxygen species, but not nitric oxide [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122 (3): 338-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.03.019.
- [12] 谢安明, 王雅君, 崔丽娟. 血管内皮祖细胞与 VEGF 对增生性糖尿病视网膜病变新生血管形成的影响 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2013, 34 (2): 233-236. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8259.2013.02.022.
- [13] Xie AM, Wang YJ, Cui LJ. Effects of endothelial progenitor cells and VEGF on neovascularization in proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2013, 34 (2): 233-236. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8259.2013.02.022.
- [14] Carter JG, Cherry J, Williams K, et al. Splicing factor polymorphisms, the control of VEGF isoforms and association with angiogenic eye disease [J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36 (4): 328-335. DOI: 10.3109/02713683.2010.548892.
- [15] Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy [J/OL]. *ISRN Ophthalmol*, 2013, 2013: 343560 [2018-01-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914226/>. DOI: 10.1155/2013/343560.
- [16] deNiro M, Al-Mohanna FH, Alsmadi O, et al. The nexus between VEGF and NF $\kappa$ B orchestrates a hypoxia-independent neovasclogenesis [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e59021 [2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606454/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0059021.
- [17] 赵芳芳, 谢伯林. IGF-1 与脉络膜新生血管性疾病 [J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12 (2): 274-276. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.02.24.
- [18] Zhao FF, Xie BL. Current study on effects of insulin-like growth factor-1 in choroidal neovascularization [J]. *Inter Eye Sci*, 2012, 12 (2): 274-276. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.02.24.
- [19] Wang H, Liao S, Geng R, et al. IGF-1 signaling via the PI3K/Akt pathway confers neuroprotection in human retinal pigment epithelial cells exposed to sodium nitroprusside insult [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55 (4): 931-940. DOI: 10.1007/s12031-014-0448-7.
- [20] Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity [J]. *Angiogenesis*, 2007, 10 (2): 133-140. DOI: 10.1007/s10456-007-9066-0.
- [21] 吕明良, 李敏. shRNA 抑制人 RPE 细胞中 HIF-1 $\alpha$  表达下调 IGF-1 对 VEGF 表达的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (4): 316-319. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.04.008.
- [22] Lyu ML, Li M. Effect of IGF-1 on expressions of VEGF under suppression of HIF-1 $\alpha$  by shRNA in cultured human RPE cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30 (4): 316-319. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.04.008.
- [23] 朱丹, 金子夜. 重视糖尿病视网膜病变相关细胞因子的研究 [J]. *中华眼科医学杂志: 电子版*, 2014, 4 (4): 190-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2014.04.001.
- [24] Zhu D, Jin ZY. Role of cytokines in the pathogenesis of diabetic retinopathy: a mini-review [J]. *Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition)*, 2014, 4 (4): 190-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2014.04.001.
- [25] Rodrigues M, Xin X, Jee K, et al. VEGF secreted by hypoxic Müller cells induces MMP-2 expression and activity in endothelial cells to promote retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (11): 3863-3873. DOI: 10.2337/db13-0014.
- [26] Lorenc VE, Subirada CPV, Paz MC, et al. IGF-1R regulates the extracellular level of active MMP-2, pathological neovascularization, and functionality in retinas of OIR mouse model [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (2): 1123-1135. DOI: 10.1007/s12035-017-0386-9.
- [27] 路强, 杨晓静, 崔巍, 等. 内脏脂肪素和血管内皮生长因子在早期糖尿病大鼠视网膜中的表达及意义 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31 (1): 45-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.011.
- [28] Lu Q, Yang XJ, Cui W, et al. Concomitant expression and combined localization of visfatin and vascular endothelial growth factor in retinas of diabetic rats [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31 (1): 45-48.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.011.
- [24] Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(1): 18–26. DOI:10.1016/j.canlet.2012.08.018.
- [25] Felcht M, Luck R, Schering A, et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 1991–2005. DOI:10.1172/JCI58832.
- [26] Chen S, Guo L, Chen B, et al. Association of serum angiopoietin-1, angiopoietin-2 and angiopoietin-2 to angiopoietin-1 ratio with heart failure in patients with acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3): 937–941. DOI:10.3892/etm.2013.893.
- [27] Campochiaro PA. Ocular neovascularization [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3): 311–321. DOI:10.1007/s00109-013-0993-5.
- [28] Khoury CC, Ziyadeh FN. Angiogenic factors [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 170: 83–92. DOI:10.1159/000324950.
- [29] Park SW, Yun JH, Kim JH, et al. Angiopoietin 2 induces pericyte apoptosis via  $\alpha\beta 1$  integrin signaling in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2014, 63(9): 3057–3068. DOI:10.2337/db13-1942.
- [30] Yun JH, Park SW, Kim JH, et al. Angiopoietin 2 induces astrocyte apoptosis via  $\alpha\beta 5$ -integrin signaling in diabetic retinopathy [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2101 [2018-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399183/>. DOI: 10.1038/cddis.2015.347.
- [31] Huang H, Lai JY, Do J, et al. Specifically targeting angiopoietin-2 inhibits angiogenesis, Tie2-expressing monocyte infiltration, and tumor growth [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5): 1001–1011. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2317.
- [32] Regula JT, Lundh vLP, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(11): 1265–1288. DOI:10.15252/emmm.201505889.
- [33] Nagasawa T. CXCL12/SDF-1 and CXCR4 [J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 301 [2018-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464259/>. DOI:10.3389/fimmu.2015.00301.
- [34] 杨志峰, 杨清玲, 陈昌杰. 趋化因子 SDF-1 与受体 CXCR4 的研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(1): 58–61. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2011.01.015.
- Yang ZF, Yang QL, Chen CJ. The research progress in the chemokine SDF-1 and the chemokine receptor CXCR4 [J]. *J Mol Diagn Therapy*, 2011, 3(1): 58–61. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2011.01.015.
- [35] 种泽龙, 韩泉洪, 赵堪兴. 基质细胞衍生因子-1 在氧诱导视网膜病变小鼠视网膜中的表达 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29(7): 625–629. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.07.012.
- Zhong ZL, Han QH, Zhao KX. Expression of stromal cell-derived factor-1 in mouse retina with oxygen-induced retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29(7): 625–629. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.07.012.
- [36] Yang S, Yang TS, Wang F, et al. High-mobility group box-1-Toll-Like receptor 4 axis mediates the recruitment of endothelial progenitor cells in alkali-induced corneal neovascularization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 450–458. DOI:10.1016/j.intimp.2015.07.013.
- [37] Cai Y, Li X, Wang YS, et al. Hyperglycemia promotes vasculogenesis in choroidal neovascularization in diabetic mice by stimulating VEGF and SDF-1 expression in retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 123: 87–96. DOI:10.1016/j.exer.2014.04.012.
- [38] Machalińska A, Modrzejewska M, Kawa M, et al. Potential contribution of mobilized circulating endothelial progenitor cells to development of retinal neovascularization in preterm infants with ROP [J]. *Klin Oczna*, 2013, 115(3): 194–198.
- [39] Gao F, Hou H, Liang H, et al. Bone marrow-derived cells in ocular neovascularization: contribution and mechanisms [J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(2): 107–118. DOI:10.1007/s10456-016-9497-6.
- [40] Liu G, Lu P, Li L, et al. Critical role of SDF-1 $\alpha$ -induced progenitor cell recruitment and macrophage VEGF production in the experimental corneal neovascularization [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2129–2138.
- [41] 游逸安, 许雯怡, 朱乐如. 增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体与血清 SDF-1、VEGF 含量分析 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(1): 100–104. DOI:10.3969/j.issn.1673-548X.2013.01.032.
- You YA, Xu WY, Zhu LR. Relevance of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor in the vitreous and serum of proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Med Res*, 2013, 42(1): 100–104. DOI:10.3969/j.issn.1673-548X.2013.01.032.
- [42] Stitt AW, O'Neill CL, O'Doherty MT, et al. Vascular stem cells and ischaemic retinopathies [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(3): 149–166. DOI:10.1016/j.preteyeres.2011.02.001.
- [43] 黄德璇, 邢怡桥. 基质细胞衍生因子-1 与视网膜新生血管 [J]. *眼科研究*, 2010, 28(10): 1003–1005. DOI:10.3969/j.issn.1003-0808.2010.10.027.
- Huang CX, Xing YQ. Current research in relationship of stromal cell derived factor 1 and retinal neovascularization [J]. *Chin Ophthalm Res*, 2010, 28(10): 1003–1005. DOI:10.3969/j.issn.1003-0808.2010.10.027.
- [44] Friedlander M, Dorrell MI, Ritter MR, et al. Progenitor cells and retinal angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2007, 10(2): 89–101. DOI:10.1007/s10456-007-9070-4.
- [45] Shen L, Gao Y, Qian J, et al. The role of SDF-1 $\alpha$ /Rac pathway in the regulation of endothelial progenitor cell polarity; homing and expression of Rac1, Rac2 during endothelial repair [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 365(1–2): 1–7. DOI:10.1007/s11010-011-1083-z.
- [46] Kawaguchi T, Yamagishi SI, Sata M. Structure-function relationships of PEDF [J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10(3): 302–311.
- [47] Fu Y, Lu XH, Zhu D, et al. Research of pigment epithelium-derived factor in inhibition of corneal neovascularization induced by alkali burn [J]. *Int Eye Sci*, 2013, 13(3): 446–451.
- [48] Park K, Jin J, Hu Y, et al. Overexpression of pigment epithelium-derived factor inhibits retinal inflammation and neovascularization [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 688–698. DOI:10.1016/j.ajpath.2010.10.014.
- [49] Zhu D, Chen C, Shi W. Variations of vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor are related to retinopathy of prematurity in human babies [J]. *West Indian Med J*, 2015, 65(2): 251–255. DOI:10.7727/wimj.2014.210.
- [50] Du G, Zhu H, Yu P, et al. SMND-309 promotes angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells through activating erythropoietin receptor/STAT3/VEGF pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 700(1–3): 173–180. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.12.013.
- [51] Zheng Z, Chen H, Zhao H, et al. Inhibition of JAK2/STAT3-mediated VEGF upregulation under high glucose conditions by PEDF through a mitochondrial ROS pathway *in vitro* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 64–71. DOI:10.1167/iiov.09-3511.
- [52] Konson A, Pradeep S, D'Acuneto CW, et al. Pigment epithelium-derived factor and its phosphomimetic mutant induce JNK-dependent apoptosis and p38-mediated migration arrest [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(5): 3540–3551. DOI:10.1074/jbc.M110.151548.
- [53] Ho TC, Chen SL, Yang YC, et al. PEDF induces p53-mediated apoptosis through PPAR gamma signaling in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76(2): 213–223. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.06.032.
- [54] Aurora AB, Aurora AB, Biyashev D, et al. NF-kappaB balances vascular regression and angiogenesis via chromatin remodeling and NFAT displacement [J]. *Blood*, 2010, 116(3): 475–484. DOI:10.1182/blood-2009-07-232132.
- [55] Notari L, Arakaki N, Mueller D, et al. Pigment epithelium-derived factor binds to cell-surface F(1)-ATP synthase [J]. *FEBS J*, 2010, 277(9): 2192–2205. DOI:10.1111/j.1742-4658.2010.07641.x.
- [56] Wang X, Zhang Y, Lu P, et al. PEDF attenuates hypoxia-induced apoptosis and necrosis in H9c2 cells by inhibiting p53 mitochondrial translocation via PEDF-R [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3): 394–401. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.08.015.
- [57] Haurigot V, Villacampa P, Ribera A, et al. Long-term retinal PEDF overexpression prevents neovascularization in a murine adult model of

retinopathy[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(7) : e41511 [2017-12-09]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401102/. DOI: 10.1371/journal.pone.0041511.

[58] Park K, Lee K, Zhang B, et al. Identification of a novel inhibitor of the canonical Wnt pathway[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(14) : 3038-3051. DOI:10.1128/MCB.01211-10.

[59] Tian R, Liu Z, Zhang H, et al. Investigation of the regulation of roundabout4 by hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in microvascular endothelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(4) : 2586-2594. DOI:10.1167/iovs.14-14409.

[60] 艾李倩玉, 黄婵娟, 陈琛, 等. 缺氧诱导下人微血管内皮细胞的活化与腺苷水平的关系[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(1) : 26-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.006. Ai LQY, Huang CJ, Chen C, et al. Relationship of human microvascular endothelial cell activation and adenosine level under the hypoxia[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(1) : 26-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.006.

[61] Catrina SB. Impaired hypoxia-inducible factor (HIF) regulation by hyperglycemia[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(10) : 1025-1034. DOI:10.1007/s00109-014-1166-x.

[62] Ling S, Birnbaum Y, Nanhwan MK, et al. MicroRNA-dependent cross-talk between VEGF and HIF1 $\alpha$  in the diabetic retina[J]. Cell Signal, 2013, 25(12) : 2840-2847. DOI:10.1016/j.cellsig.2013.08.039.

[63] Wu J, Ke X, Wang W, et al. Aloe-emodin suppresses hypoxia-induced retinal angiogenesis via inhibition of HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(11) : 1363-1371. DOI:10.7150/ijbs.16334.

[64] Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, et al. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration[J/OL]. Biomed Res Int, 2014, 2014 : 768026 [2017-11-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950832/. DOI:10.1155/2014/768026.

[65] Wang H, Han X, Wittchen ES, et al. TNF- $\alpha$  mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent  $\beta$ -catenin activation[J]. Mol Vis, 2016, 22 : 116-128.

[66] Tarassishin L, Lim J, Weatherly DB, et al. Interleukin-1-induced changes in the glioblastoma secretome suggest its role in tumor progression[J]. J Proteomics, 2014, 99 : 152-168. DOI:10.1016/j.jprot.2014.01.024.

(收稿日期:2018-02-18 修回日期:2018-06-02)

(本文编辑:刘艳)

读者 · 作者 · 编者

### 眼科常用英文缩略语名词解释

AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)	rapamycin)
ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)	MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)	NF: 核录因子 (nuclear factor)
DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)	OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)	OR: 优势比 (odds ratio)
EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)	PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immuno sorbent assay)	PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)	RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)	POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)	RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)	RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
IFN- $\gamma$ : $\gamma$ 干扰素 (interferon- $\gamma$ )	RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
IL: 白细胞介素 (interleukin)	S I t: 泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)	shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)	siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomi leusis)	$\alpha$ -SMA: $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin)
ICGA: 吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography)	TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)	TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
miRNA: 微小 RNA (microRNA)	TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)	UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of	VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
	VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

### 本期英文缩略语名词解释

AAV: 腺相关病毒 (adeno-associated virus)	VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
-------------------------------------	---

(本刊编辑部)