

· 综 述 ·

过氧化物酶体增生物激活受体 γ 在糖尿病视网膜病变中的作用及机制研究进展

李涛 综述 邹海东 审核

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科(李涛、邹海东);200040 上海市眼病防治中心眼病防治科(邹海东)

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@263.net

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.016

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)病理生理过程复杂,机制主要涉及有炎症、糖基化终产物、氧化应激和蛋白激酶 C 等通路。这些机制导致视网膜内各种反应呈瀑布样失控发生,最终引起视网膜病变。过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR- γ)作为代谢稳态与脂肪细胞分化重要的调节分子之一,其单核苷酸多态性,分子结构等都对其功能与作用方式产生重要影响,已被证明可以抑制炎症因子、抗新生血管及纤维化、抗氧化、胰岛素增敏、抗凋亡,延迟甚至预防 DR 发生及发展。本文就 PPAR- γ 的结构和功能与其在 DR 中的作用及机制研究进展做一综述。

【关键词】 过氧化物酶体增生物激活受体 γ ; 糖尿病视网膜病变; 作用; 机制

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670898);上海市优秀学术带头人计划项目(16XD1402300)

Current researches of function and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in diabetic retinopathy Li Tao,Zou Haidong

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China (Li T,Zou HD); Department of Preventative Ophthalmology, Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center, Shanghai 200040, China (Zou HD)

Corresponding author:Zou Haidong,Email:zouhaidong@263.net

【Abstract】 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ), a member of the nuclear receptor superfamily, plays a great role in delaying or even preventing the occurrence and/or development of diabetic retinopathy (DR), a complicated out-of-control waterfall-like pathophysiological processes. DR is characterized by pathways, such as inflammatory reactions, the generation of advanced glycation end products, oxidative stress, protein kinase C and so on. As one of the most important metabolic homeostasis and adipocyte differentiation regulator, the single nucleotide polymorphism and molecular structure of PPAR- γ have been proven to impact on anti-inflammation, anti-neovascularization and fibration, antioxidation, insulin sensitizer and anti-apoptosis in DR. This review provided a summary of the function and mechanism researches on PPAR- γ and offered new ideas of prevention and therapy in DR.

【Key words】 Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; Diabetic retinopathy; Function; Mechanism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670898); Shanghai Excellent Academic Leaders Plan (16XD1402300)

代谢紊乱是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)重要的特点之一,大量有生理作用代谢产物的聚集导致视网膜毛细血管周细胞死亡,视网膜血-眼屏障破坏,渗透性增加,视网膜神经细胞变性凋亡,纤维及新生血管增生,最终致盲。在不同的环境状态中维持主要代谢产物的稳态对于细胞和机体的生存来说至关重要。过氧化物酶体增生物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 是核受体超家族(类固醇、甲状腺素、维生素 D、类维生素 A)中典型的一

员^[1],被认为是脂肪细胞分化和代谢稳态重要的调节分子之一,参与能量代谢、脂肪生成与分化以及葡萄糖稳态控制的整合^[2-3]。近年来有研究表明,PPAR- γ 激动剂罗格列酮可以延缓 2 型糖尿病患者 DR 的发生及发展且对视力有保护作用^[4]。在增生性 DR 患者,玻璃体腔纤维增生膜中 PPAR- γ 蛋白及 mRNA 均有表达且显著增高,且与增高的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白含量呈线性相关^[5]。PPAR- γ 可以作为不可忽视的潜在靶点应用于临床 DR

的防治。本文就 PPAR- γ 的结构和功能与其在 DR 中的作用及机制研究进展进行综述。

1 PPAR- γ 概述

人类 PPAR- γ 基因位于 3p25, 包含 9 个外显子, 全长大于 10 万 bp, 具有高度保守性^[6]。PPAR- γ 主要有 2 种蛋白异构体: PPAR- γ 1 主要表达于白色脂肪组织和大肠等组织, 胰腺、大脑和眼球中也有一定分布。PPAR- γ 2 的表达具有脂肪组织特异性^[6-7]。PPAR- γ 在眼内主要分布于视网膜色素上皮细胞、外层光感受器细胞、脉络膜血管细胞、角膜上皮细胞和内皮细胞及眼外肌, 视网膜内层光感受器细胞、外丛状层和虹膜中也有一定分布^[8]。

2 PPAR- γ 与配体

PPAR- γ 由 479 个氨基酸组成, 跟所有其他核受体一样, 结构分为: N 端的 A/B 结构域, 具有配体非依赖性的转录激活功能区域; 含有 2 个锌指结构的 DNA 结合域; 包含配体依赖的激活区域 (ligand-binding domain, LBD) (由 9 个 α 螺旋和 1 个小 β 折叠组成的疏水区域) 的 C 端^[2,9]。

PPAR- γ 配体可分为全激活剂、部分激活剂及选择性调节子^[8,10]。临床应用最广泛的全激活剂噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinediones, TZDs) 有增加体质量、致水肿的作用^[9,11]。不饱和脂肪酸, 如亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸及二十碳五烯酸, 某些氧化脂肪酸及可能来源于 PPAR- γ 调节途径产生的或者其他营养代谢途径来源的类花生酸都是 PPAR- γ 的天然激动剂^[12]。黄芪、葛根、姜黄根和朝鲜丹参也是 PPAR- γ 天然激动剂^[12]。PPAR- γ 内源性激动剂 15d-PGJ2 的发现被认为具有重大意义, 其在体内浓度极低, 且具有极强的抗炎、抗新生血管及抗凋亡作用^[10]。

表 1 PPAR- γ 配体^[14]

配体种类	化合物
内源性激动剂	15d-PGJ2、 13-hydroxyoctadecadienoic acid (13-HODE)、 9-hydroxyoctadecadienoic acid (9-HODE)、 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE)、 硝基亚油酸
合成激动剂	吡格列酮、曲格列酮、罗格列酮、噻格列酮、TZD18、 JTT-501、CDDO、SB-219994、SB-219993、GW2331、GW0072、 5-ASA、PAT5A、TAK-559、GW7845、GW1929、LG10074、 咪唑美辛、布洛芬、氟芬那酸、共轭亚油酸、 L-764406、L-796449、LY-510929、LY-465608、AD-5061、AD-5075、 KRP-297/MK-0767、MCC555、罗格里扎、法格列酮、双氯芬酸
天然激动剂	黄芪、葛藤、桃花心木、韩国红参、姜黄
拮抗剂	GW9662、CDDO-Me、BADGE、PD068235、SR-202

3 PPAR- γ 的作用方式

PPAR- γ 通过配体依赖性的反式激活、配体依赖性的反式

抑制或者配体非依赖性的抑制起作用。PPAR- γ 还可以不结合 PPAR 反应元件直接调节目标基因的表达^[3,13]。一般情况下, PPAR- γ 和维甲酸 X 受体 α (retinoic X receptor- α , RXR- α) 结合形成异二聚体激活, 再跟目标基因的调节区域的 PPRES 结合, 在辅因子的作用下起作用^[12] (图 1)。PPAR- γ 结合的配体不同, 其复合物的三维构造不同, 决定其跟辅因子、组蛋白以及其他转录因子独特的作用方式也不同, 最终导致激活或者抑制不同基因的活性和表达^[8]。

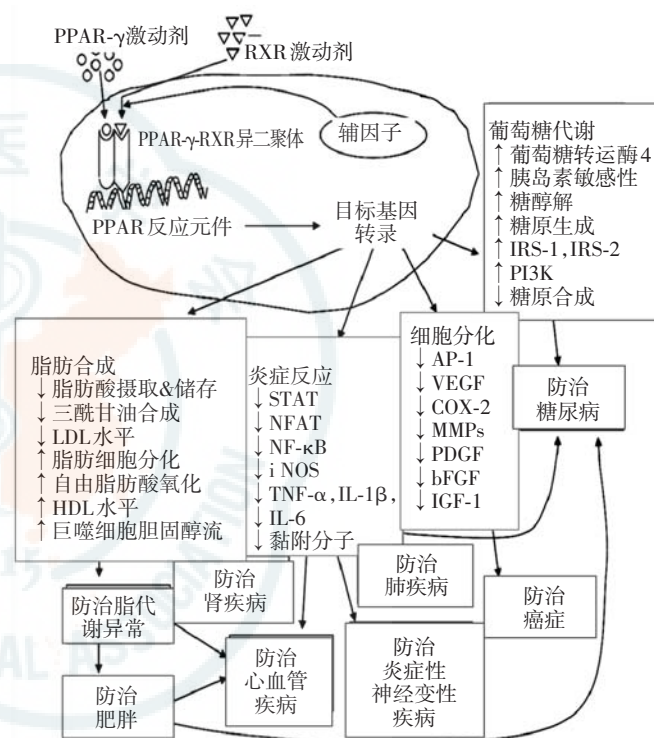


图 1 PPAR- γ 活化对不同疾病的预防作用^[3] PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体; RXR: 维甲酸 X 受体; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白; STAT: 转录信号转导激活子; NFAT: 激活 T 细胞核因子; NF- κ B: 核转录因子- κ B; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白细胞介素; AP: 激活子蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子; COX: 环氧化酶; MMPs: 基质金属蛋白酶; PDGF: 血小板源性生长因子; bFGF: 碱性成纤维细胞生长因子; IGF: 胰岛素样生长因子; IRS: 胰岛素受体基质; PI3K: 磷酸肌醇 3 激酶

4 PPAR- γ 单核苷酸多态性与 DR 的关系

PPAR- γ 基因单核苷酸多态性与 DR 的关系一直存在争议。一项 670 位意大利人的对照研究表明, 在女性白种人中 A-2819G 与增生性 DR 的发生有显著相关性 ($OR = 2.25$, $P = 0.00019$)^[14]。Pro12Ala 与 2 型糖尿病的发生具有相关性。Pro12Ala 与 DR 的相关性则存在争议, 在黄种人中未发现显著相关性, 可能与种族的差异性有关^[15-19]。

5 PPAR- γ 在 DR 中的作用机制

在高糖及氧异常等刺激下, 机体或细胞中 PPAR- γ 的表达受到抑制。而 PPAR- γ 激动剂, 如罗格列酮等可以激活 PPAR- γ

表达,进而导致下游因子,如核转录因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 等减少,对 DR 起到保护作用。

5.1 PPAR- γ 的抗炎作用

糖尿病代谢异常导致的视网膜变性一般认为首先由羰基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)-羰基化终产物受体(receptor for AGEs, RAGE)促进视网膜小胶质细胞中的 NF- κB 信号途径活化,使前炎症细胞因子 NF- κB 产生而导致的低度慢性炎症引起^[20-21],而 PPAR- γ 活化可以抑制视网膜小胶质细胞中 NF- κB 的生成^[22-23]。研究表明,PPAR- γ 可受食物中某些物质,如二十二碳六烯酸的激活,抑制 NF- κB 途径以及减少 AGEs/RAGE 轴信号转导子的招募,进而抑制视网膜小胶质细胞的活性,最终对视网膜中的神经细胞以及血管细胞间接起到保护作用^[23]。被天然配体 15d-PGJ2 激活的 PPAR- γ 在 ARPE19 中可通过抑制细胞外调节蛋白激酶的磷酸化和 NF- κB 的活化而导致抗炎作用^[24]。同时,枸杞提取物氨基乙磺酸可以激活高糖环境中 ARPE19 的 PPAR- γ 而下调前炎症调节因子基质金属蛋白酶-9、纤维黏连蛋白、环氧合酶-2 以及一氧化氮合酶的 mRNA 含量而起到抗炎作用^[25]。

DR 早期 PPAR- γ 活性受抑制,VEGF/细胞间黏附分子-1 通路活化,白细胞黏附于视网膜内皮细胞,分泌大量炎症因子,导致血-视网膜屏障破坏,而 PPAR 激活剂可以有效抑制这一通路^[26]。

5.2 PPAR- γ 的抗新生血管及纤维化作用机制

DR 重要的临床特征之一即新生血管的生成。一般认为,在视网膜新生血管模型中 PPAR- γ 通过下调 VEGF 抑制新生血管生成,且蛋白激酶 C 在此过程中扮演重要角色^[11,27-29]。PPAR- γ 还受血管紧张素转换酶抑制剂的调控,进而通过蛋白激酶 C 抑制活性氧改变 VEGF/碱性成纤维细胞生长因子比例对链脲佐菌素诱导的糖尿病 SD 大鼠视网膜病变起保护作用^[30]。关于 PPAR- γ 在增生性 DR 中的作用,也有研究认为有 2 种相互冲突的角色。PPAR- γ 在没有配体存在的情况下,在视网膜毛细血管内皮细胞中在转录水平增强 VEGF 受体 2 的表达;PPAR- γ 被配体激活后,可以通过降低 PPAR- γ 和转录因子 Sp1/Sp3 的相互作用而抑制 VEGF 受体的表达^[30]。

PPAR- γ 激动剂罗格列酮和吡格列酮,15d-PGJ2 可以通过抑制碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子 β 抑制新生血管和纤维化的发生和发展^[25,31],但可能是通过非 PPAR- γ 依赖的方式进行的^[32]。

5.3 PPAR- γ 的抗氧化作用

氧化应激在 DR 的发展过程中有重要作用。活性氧主要来源于还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶、细胞色素 P450 以及氮氧化物。在链脲佐菌素诱导的野生型小鼠或 NOX2 敲除的小鼠模型中发现,PPAR- γ 表达受到抑制的作用可以被 NADPH 氧化抑制剂 apocynin 或者 NOX2 的敲除所阻断。而牛视网膜内皮细胞 (bovine retinal endothelial cell, BRECs) 中高糖导致的 PPAR- γ 的抑制能被 NADPH 氧化抑制剂 apocynin、DPI 以及超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 所阻止,其机制与 PPAR- γ 对

NF- κB 的抑制有关^[21]。

5.4 PPAR- γ 在 DR 中的胰岛素增敏作用机制

研究表明,PPAR- γ 可以在吡格列酮的作用下,在 BBZDR/WorT2DM 动物模型和人视网膜内皮细胞及 Müller 细胞中抑制肿瘤坏死因子- α 以及细胞因子信号转导抑制蛋白 3 的表达,从而修复视网膜中的胰岛素抵抗作用而直接对高糖导致的视网膜损伤起保护作用^[33]。

5.5 PPAR- γ 在 DR 中的抗凋亡机制

很多 DR 患者在早期即有视野和电生理改变,原因被认为是视网膜神经细胞的凋亡导致。PPAR- γ 可以直接增加 SOD-2 mRNA 表达和直接或者通过 p53 间接增加 sestrin-1 mRNA 的表达,减少氧化应激和钙超载以及光损伤的动物或者 ARPE19 细胞实验模型的凋亡,从而起到对视网膜的神经保护作用^[14]。大鼠视神经受挤压后,视网膜 PPAR- γ 被活化,进而通过抑制视网膜神经节细胞的凋亡而起神经保护作用^[34]。而 PPAR- γ 在高糖诱导的 DR 模型中的神经保护作用的机制研究尚处于空白阶段。

6 小结

PPAR- γ 单核苷酸多态性与 DR 发生有相关性。且 PPAR- γ 还可通过炎症通路、AGEs、氧化应激和蛋白激酶 C 等通路在抗炎、抗新生血管生成、减少活性氧簇生成、恢复 DR 视网膜组织对胰岛素的敏感性中起重要作用,决定了 PPAR- γ 在 DR 防治中的重要地位。然而,因为 PPAR- γ 临床主要使用的激动剂 TZDs 有明确不良反应,且 PPAR- γ 与 DR 早期改变,如视网膜神经细胞凋亡机制,以及 PPAR- γ 在视网膜毛细血管周细胞中的作用机制,PPAR- γ 与激活 T 细胞核因子、胰岛素受体基质、磷酸肌酶 3 激酶等分子,PPAR- γ 与脂蛋白的作用等研究尚未完全开展,所以,其药物及作用机制的进一步研究都有重要的意义和广阔的前景。

参考文献

- [1] Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade [J]. Cell, 1995, 83(6): 835-839.
- [2] Li P, Siersbæk M, Mandrup S. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism [J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(6): 631-639. DOI: 10.1016/j.semedb.2012.01.003.
- [3] Behl T, Kaur I, Goel H, et al. Implications of the endogenous PPAR-gamma ligand, 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J2, in diabetic retinopathy [J]. Life Sci, 2016, 153: 93-99. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.054.
- [4] Shen LQ, Child A, Weber GM, et al. Rosiglitazone and delayed onset of proliferative diabetic retinopathy [J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(6): 793-799. DOI: 10.1001/archoph.126.6.793.
- [5] Katome T, Namekata K, Mitamura Y, et al. Expression of intraocular peroxisome proliferator-activated receptor gamma in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(2): 275-281. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.010.
- [6] Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR gamma gene [J]. J Biol Chem, 1997, 272(30): 18779-18789.
- [7] Braissant O, Fufelle F, Scotto C, et al. Differential expression of

- peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat [J]. *Endocrinology*, 1996, 137 (1): 354–366.
- [8] Pershadsingh HA, Moore DM. PPAR γ agonists: potential as therapeutics for neovascular retinopathies [J/OL]. *PPAR Res*, 2008, 2008: 164273 [2017-02-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509499>. DOI: 10.1155/2008/164273.
 - [9] Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors; three isotypes for a multitude of functions [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 1999, 10 (6): 564–570.
 - [10] Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25 (6): 899–918. DOI: 10.1210/er.2003-0036.
 - [11] Sotiropoulos KB, Clermont A, Yasuda Y, et al. Adipose-specific effect of rosiglitazone on vascular permeability and protein kinase C activation: novel mechanism for PPAR γ agonist's effects on edema and weight gain [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (8): 1203–1205. DOI: 10.1096/fj.05-4617fje.
 - [12] Zhang S, Gu H, Hu N. Role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in ocular diseases [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 275435 [2017-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26146566>. DOI: 10.1155/2015/275435.
 - [13] van Neerven S, Mey J. RAR/RXR and PPAR/RXR signaling in spinal cord injury [J/OL]. *PPAR Res*, 2007, 2007: 29275 [2017-02-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060014>. DOI: 10.1155/2007/29275.
 - [14] Zhang S, Gu H, Hu N. Role of Peroxisome proliferator-activated receptor γ in ocular diseases [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 275435 [2016-10-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471377/>. DOI: 10.1155/2015/275435.
 - [15] Zhang Y, Meng N, Lv Z, et al. The gene polymorphisms of UCP1 but not PPAR γ and TCF7L2 are associated with diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes mellitus cases [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93 (3): e223–229 [2017-01-10]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12542/abstract>; jsessionid = 55E64C1034547F357564BBD195542D3B.f02t02. DOI: 10.1111/aos.12542.
 - [16] He K, Lv W, Zhang Q, et al. Gene set enrichment analysis of pathways and transcription factors associated with diabetic retinopathy using a microarray dataset [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36 (1): 103–112. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2220.
 - [17] Yang X, Deng Y, Gu H, et al. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 200–214.
 - [18] Kaur N, Vanita V. Association analysis of PPAR γ (p.Pro12Ala) polymorphism with type 2 diabetic retinopathy in patients from north India [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38 (3): 217–221. DOI: 10.1080/13816810.2016.1193879.
 - [19] Tariq K, Malik SB, Ali SH, et al. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor gamma with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 710–717.
 - [20] Zhang XY, Xiao YQ, Zhang Y, et al. Protective effect of pioglitazone on retinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (6): 3912–3921. DOI: 10.1167/iovs.13-11614.
 - [21] Tawfik A, Sanders T, Kahook K, et al. Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor gamma in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (2): 878–884. DOI: 10.1167/iovs.08-2005.
 - [22] 苟文军, 欧阳科, 吕红彬, 等. 过氧化物酶体增殖生物激活受体- γ 激动剂对糖尿病大鼠视网膜核因子- κ B 表达和视网膜神经节细胞凋亡的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (8): 709–714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.08.008.
 - Gou WJ, Ouyang K, Lyu HB, et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ excitomotor on the expression of nuclear factor- κ B and apoptosis of retinal ganglion cells in rat retina with diabetes mellitus [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30 (8): 709–714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.08.008.
 - [23] Wang L, Chen K, Liu K, et al. DHA inhibited AGEs-induced retinal microglia activation via suppression of the PPAR γ /NF κ B pathway and reduction of signal transducers in the AGEs/RAGE axis recruitment into lipid rafts [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40 (4): 713–722. DOI: 10.1007/s11064-015-1517-1.
 - [24] Jung WK, Lee CM, Lee DS, et al. The 15-deoxy- δ 12,14-prostaglandin J2 inhibits LPS-stimulated inflammation via enhancement of the platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33 (2): 449–456. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1588.
 - [25] Hatanaka H, Koizumi N, Okumura N, et al. Epithelial-mesenchymal transition-like phenotypic changes of retinal pigment epithelium induced by TGF- β are prevented by PPAR- γ agonists [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (11): 6955–6963. DOI: 10.1167/iovs.12-10488.
 - [26] Yanagi Y. Role of peroxisome proliferator activator receptor gamma on blood retinal barrier breakdown [J/OL]. *PPAR Res*, 2008, 2008: 679237 [2017-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309374>. DOI: 10.1155/2008/679237.
 - [27] Al-Shabrawey M, Elsherbiny M, Nussbaum J, et al. Targeting neovascularization in ischemic retinopathy: recent advances [J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2013, 8 (3): 267–286. DOI: 10.1586/eop.13.17.
 - [28] Murata T, He S, Hangai M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands inhibit choroidal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (8): 2309–2317.
 - [29] Sassa Y, Hata Y, Aiello LP, et al. Bifunctional properties of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in KDR gene regulation mediated via interaction with both Sp1 and Sp3 [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (5): 1222–1229.
 - [30] Zheng Z, Chen H, Ke G, et al. Protective effect of perindopril on diabetic retinopathy is associated with decreased vascular endothelial growth factor-to-pigment epithelium-derived factor ratio; involvement of a mitochondria-reactive oxygen species pathway [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (4): 954–964. DOI: 10.2337/db07-1524.
 - [31] Aljada A, O'Connor L, Fu YY, et al. PPAR gamma ligands, rosiglitazone and pioglitazone, inhibit bFGF- and VEGF-mediated angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11 (4): 361–367. DOI: 10.1007/s10456-008-9118-0.
 - [32] Artwohl M, Fürsinn C, Waldhäusl W, et al. Thiazolidinediones inhibit proliferation of microvascular and macrovascular cells by a PPARgamma-independent mechanism [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (3): 586–594. DOI: 10.1007/s00125-005-1672-z.
 - [33] Jiang Y, Thakran S, Bheemreddy R, et al. Pioglitazone normalizes insulin signaling in the diabetic rat retina through reduction in tumor necrosis factor α and suppressor of cytokine signaling 3 [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (38): 26395–26405. DOI: 10.1074/jbc.M114.583880.
 - [34] Zhu J, Zhang J, Ji M, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor and effects of its agonist, pioglitazone, on a rat model of optic nerve crush: PPAR γ in retinal neuroprotection [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e68935 [2017-02-09]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068935>. DOI: 10.1371/journal.pone.0068935.

(收稿日期: 2017-04-25)

(本文编辑: 杜娟)