

· 综 述 ·

阿司匹林与眼部新生血管的生成

江梦南 综述 沈吟 邢怡桥 审校

430060 武汉大学人民医院眼科中心

通信作者:邢怡桥, Email: xing_yiqiao@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.019

【摘要】 阿司匹林是重要的非甾体抗炎药,通过抑制全身的环氧合酶发挥解热、镇痛、抗炎和抗血小板的作用,在心脑血管疾病及风湿免疫性疾病中被广泛使用。新生血管本是机体的一种自我修复,但同时也在肿瘤及眼科各种疾病中也扮演着破坏者的角色。阿司匹林对病理性新生血管的产生到底发挥着何种作用,目前尚处于争论阶段:一方面,阿司匹林对于新生血管产生作用最强的作用因子血管内皮生长因子(VEGF)有一定的抑制作用;另一方面,阿司匹林又因抑制抗新生血管最强的因子,即内皮抑素生成,从而促进 VEGF 的生成。再者,阿司匹林对于眼部的血-视网膜屏障也有破坏作用,这在某种程度上也能造成眼底新生血管的生成。同时,我们分析了出现眼部新生血管的疾病中阿司匹林的作用。今后的研究中,阿司匹林在眼科领域与脉络膜新生血管生成中的关系急需得到进一步阐明,应综合衡量阿司匹林在新生血管防治中的利弊。

【关键词】 阿司匹林; 脉络膜新生血管; 血-视网膜屏障; 内皮抑素; 血管内皮生长因子

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81271025、81270998、81470628)

Aspirin and the formation of eye neovascularization Jiang Mengnan, Shen Yin, Xing Yiqiao

Eye Institute of Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xing Yiqiao, Email: xing_yiqiao@aliyun.com

【Abstract】 Aspirin is one of the most important non-steroidal anti-inflammatory drugs, could inhibit cyclooxygenase. It has the antipyretic-analgesic, anti-inflammatory and anti-platelet effects, and has been widely used in preventing heart cerebrovascular disease and rheumatic autoimmune disease. Neovascularization is a self-healing mechanism. However, it also plays the role of the destroyer in cancer and eye diseases at the same time. The pathology of aspirin in the generation of neovascularization, is still in the stage of a fierce debate. On one hand, aspirin has a certain inhibitory effect to the vascular endothelial growth factor (VEGF), which is the strongest factor in neovascularization. On the other hand, aspirin also has the strongest inhibitory effect to endostatin, which is a kind of anti-neovascularization factor. That may lead to the producing of VEGF. Moreover, aspirin may destroy the blood retinal barrier (BRB), which can also cause the formation of retinal neovascularization in a way. Meanwhile, we analyzed the role of aspirin in diseases which can form the neovascular. In the future study, the relationship between aspirin and neovascularization of eye will be further studied. We must measure the pros and cons in the prevention and control of neovascularization when using aspirin.

【Key words】 Aspirin; Choroidal neovascularization; Blood-retinal barrier; Endostatin; Vascular endothelial growth factor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271025, 81270998, 81470628)

阿司匹林作为古老的非甾体抗炎药,至今已经使用了 100 多年。它是一种非选择性环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂,有解热、镇痛、抗炎和抗血小板等作用^[1-4]。在临床上,阿司匹林广泛用于心血管疾病病人介入术后、脑血管疾病和全身血液高凝状态患者的常规终身治疗。近年来研究表明,阿司匹林对于新生血管产生作用最强的因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有一定的抑制作

用^[5-6]。然而,长期小剂量服用阿司匹林可能引起湿性年龄相关性黄斑变性(wet type age-related macular degeneration, wAMD)^[7]。阿司匹林对于眼部新生血管发生到底起着促进还是抑制的作用,目前存在广泛的争论。

1 阿司匹林与新生血管

1.1 阿司匹林对于血管内皮生长因子的作用

VEGF 是公认的最强的促进新生血管产生的因素,也是造成脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的最强因素^[8],抗 VEGF 的研究在肿瘤防治和眼部新生血管防治中的研究是目前研究的重点之一。

1.1.1 阿司匹林对 VEGF 基因表达的抑制 肿瘤细胞生长不受抑制,其中一个重要的原因是凋亡抑制基因的激活和高表达,例如阿司匹林下调了 *bcl-2* 的表达^[9],阻断了 WNT/*b-catenin* 的途径^[10],也阻断了 VEGF 的生血管作用^[11]。阿司匹林通过诱导抑制核因子- κ B 和 *b-catenin*^[12],部分下调了特异性蛋白的生成及相关基因的表达,这些基因包括 *bcl-2*、*cyclinD1*、*survivin*、*c-MET*、*VEGF* 和 *VEGFR-1*,从而阿司匹林可能参与 *VEGFR* 基因的上游调控并抑制了 VEGF。

1.1.2 阿司匹林诱导的脂氧素 A4 与 VEGF 诱导的血管内皮细胞 脂氧素 A4 (aspirin-triggered lipoxin A4, ATL-1) 为 ATL_A 的类似物,可抑制血管内皮细胞的生长及血管的生成^[13]。VEGF 通过介导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9 表达,可引起血管内皮细胞生长,而 ATL-1 则可抑制 MMP-9 的表达^[2]。内皮细胞在生成血管过程中,肌动蛋白聚合及黏着斑的聚合也是重要的血管形成因素,ATL-1 也能抑制这 2 种作用^[1]。在眼部角膜新生血管研究中,ATL-1 也抑制 VEGF-A 诱导的新生血管生成^[14]。

1.1.1.3 阿司匹林对血小板介导 VEGF 分泌的抑制作用 阿司匹林通过各种不同途径抑制 VEGF 分泌^[1,2,15],也有抑制 VEGF 诱导的其他新生血管生成的作用^[3],然而,阿司匹林在血小板介导的分泌 VEGF 作用方面的研究却存在争议。已有证据表明,阿司匹林能阻断 VEGFR^[1,2,15],但在血小板参与的新生血管生成中,阿司匹林只是通过促进某些抑制新生血管因子的分泌,如内皮抑素等来间接减少 VEGF 的分泌,降低血小板介导的新生血管生成^[15]。血小板诱导的新生血管生成相关过程及阿司匹林使用后抑制的信号通路为血小板受到凝血酶刺激后分泌 VEGF,通过箭头所指方向产生新生血管;同时,通过正反馈激活 COX-1,减少血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 的分泌,从而减少内皮抑素的分泌;当阿司匹林抑制了 COX-1,正反馈被抑制,血小板介导的 VEGF 分泌很快停止,新生血管减少(图 1)。

1.2 阿司匹林对血-视网膜屏障的破坏可引起 CNV 的发生

血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 由视网膜血管内皮细胞及视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层组成,可分为外屏障和内屏障。内屏障主要由视网膜毛细血管内皮细胞构成,它们具有严格的通透选择作用,细胞内囊泡运输是不对称的,增加了组织向毛细血管的运输,减少了反向的运输。外屏障则主要由视网膜 RPE 细胞组成,RPE 细胞间的紧密连接及缝隙连接发挥了重要的作用,Bruch 膜也参与阻挡某些大分子的透过。外屏障的主要作用为选择性运输各种离子及小分子,维持视网膜神经上皮层的稳态。在内外屏障的共同作用下,调节视网膜微环境,阻止炎性细胞对视网膜的损害^[16]。其中 RPE 细胞之间的紧密连接为这道屏障的重要组成部分,包括其顶部的缝隙连接、中部的闭锁小带和底部的粘连

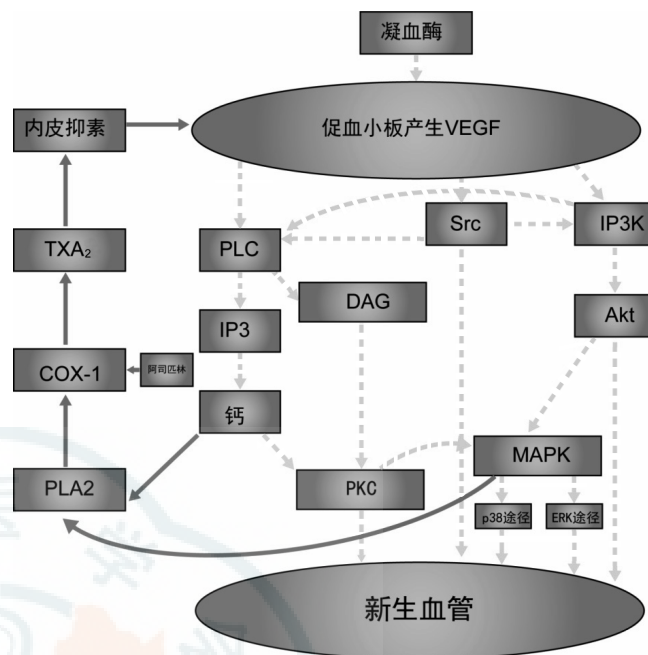


图1 血小板介导的新生血管途径及抑制^[15] 实线箭头代表抑制作用,虚线箭头代表促进作用 TXA₂:血栓素 A₂;COX:环氧合酶;VEGF:血管内皮生长因子;TXA:血栓素 A;PLC:磷脂酶 C;DAG:二脂酰甘油;PKC:蛋白激酶 C;MAPK:促分裂原活化蛋白激酶

小带^[16]。破坏这些结构,将会造成脉络膜及视网膜上的促新生血管系统以及抗新生血管系统之间的平衡被打破。

1.2.1 阿司匹林对 BRB 的破坏 甲氯芬那酸(meclofenamic acid,MFA)属于非甾体类抗炎药,可用于治疗风湿性关节炎、强直性脊柱炎、非炎性关节痛、关节炎、非关节性风湿病等疾病的长期用药,但可造成一定的视力损害。有研究者通过培养人 RPE 细胞系,并通过膜片钳技术检测细胞缝隙连接信号传导,发现经过 MFA、阿司匹林及氟芬那酸(也是一种非甾体抗炎药)处理后的 RPE 细胞间缝隙连接信号传导受到抑制,说明阿司匹林及部分非甾体类抗炎药对 BRB 有一定的破坏作用^[17]。

1.2.2 BRB 的破坏与 CNV 的形成 BRB 的稳定性对于防治 CNV 有着重要的作用,包括内屏障和外屏障的稳定。通过使用激光诱导小鼠视网膜形成 CNV 后给予低相对分子质量复合物的屏障调节剂苹果酸舒尼替尼和 17-AAG,发现给予苹果酸舒尼替尼和 17-AAG 组中 CNV 的生成明显少于对照组,并且全视网膜 VEGFR2 的表达也减少^[16]。调节 BRB 对于防治 CNV 可能有意义。由于 RPE 层细胞向脉络膜层方向可以产生 VEGF,营养脉络膜血管^[18-19],当外界刺激过强时,例如强光刺激小鼠眼部,造成外 BRB 渗漏,导致 VEGF 向视网膜方向渗漏,继而导致 CNV 产生^[20]。在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)中,也伴随有 BRB 的损害,无论是高糖引起的 VEGF/uPAR 通路激活造成 BRB 渗漏^[21],还是因糖尿病病超氧化物引起的 BRB 损害^[22],都证明了 VEGF 在眼底出现了渗漏,导致了 CNV 的产生。

综上所述,尽管现在仍没有明确的研究完整地证实阿司匹林是通过破坏 BRB 引起 CNV 的产生,但我们依据现有研究可

以推测出阿司匹林有可能通过这个途径损害眼底,需要进一步研究证明。

1.3 阿司匹林可能抑制抗新生血管系统

眼底新生血管相关的因子可以分为促新生血管因子类和抗新生血管因子类,前者包括 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和细胞衍生因子-1;后者包括血小板反应蛋白、内皮抑素、血小板因子-4、血管抑素、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)等^[23],而抗新生血管中研究最多、功能最强的 2 个因子为内皮抑素和 PEDF。

PEDF 为 RPE 层细胞向视网膜方向分泌的抗新生血管因子之一^[24]。有研究表明,VEGF 与 PEDF 在眼底的平衡可阻止 CNV 的发生和发展^[25]。在一份关于 wAMD 患者与正常对照者的调查中发现,早期 wAMD 患者和对照组眼底 VEGF 和 PEDF 含量接近,然而在 RPE 细胞、RPE 基膜、Bruch 膜和脉络膜基质中 AMD 患者 PEDF 含量很低^[26]。这表明阿司匹林很有可能破坏了 PEDF 与 VEGF 的平衡,从而引起了 wAMD 的发生。

内皮抑素作为目前最强的肿瘤血管生成抑制剂,可以对血管内皮及新生血管同时起作用,通过诱导内皮细胞凋亡、抑制新生血管生成,达到抑制血管生成的目的。阿司匹林通过抑制血小板 COX,减少了 TXA₂ 的分泌。有研究表明,TXA₂ 在血小板中可促进内皮抑素的分泌^[3]。因此,阿司匹林极可能抑制内皮抑素的分泌,可能通过此途径造成 CNV 的产生。

2 阿司匹林与眼科疾病

2.1 阿司匹林与 AMD

关于阿司匹林长期规律服用后与 AMD 发病的关系,相关文献报道结果存在明显的差异。

2.1.1 阿司匹林长期服用可导致 AMD 发生 最近许多长期的回顾性研究发现,在长期服用阿司匹林的患者中,wAMD 的发病率升高。一份 15 年内的回顾性流行病学调查中,对 2 389 位志愿者进行随访显示,长期服用阿司匹林者患病率为不使用者和偶尔使用者患病率的 2 倍左右^[7]。同样,在另外一份调查中发现,长期规律服用阿司匹林的志愿者中,前 5 年与早期和晚期的 AMD 发病无关;但是规律服用 10 年后,阿司匹林的使用和晚期的 wAMD 发病相关^[27]。还有一份问卷形式的报道则比较了规律服用阿司匹林的志愿者 AMD 发病等级随用药频率的增加而增加^[28]。这些报道的共同特点是长期、小剂量地服用阿司匹林,从而导致 wAMD 新生血管的产生。

2.1.2 阿司匹林的使用与 AMD 无关 此外,一篇仅对于女性长期服用阿司匹林的 10 年治疗及随访显示,服用阿司匹林组与安慰剂组患 AMD 的人数差异无统计学意义,即小剂量长期服用阿司匹林与 AMD 的患病率无关^[29]。一篇随机效应的 Meta 分析得出的结论为,阿司匹林的使用与 AMD 的危险性不相关^[4]。在最新的一篇 Meta 分析中,作者总结了最近几年的 9 个研究,虽然服用阿司匹林与 AMD 的发生无明显相关性,但会增加 AMD 患者新生血管的发生^[30]。

2.1.3 心血管疾病与 AMD 的关系 在以下研究中,大部分长期服用阿司匹林的患者患有心血管疾病。在 Liew 等^[7]的研究中,他们排除了心血管疾病病史与 AMD 发病的关系,认为 AMD 发病与心血管疾病病史和吸烟无关;de Jong 等^[28]的研究结果也表明,所有类型的 AMD 与心血管疾病发病无关。在冠状动脉疾病患者的一份调查中显示,冠状动脉疾病仅与早期 AMD 有关^[31];同样,在一份中国农村的成年人调查中也表明,心血管疾病与早期 AMD 有关^[32]。可见 AMD 晚期所引起的 CNV 与心血管疾病病史是相互独立的。

综上所述,阿司匹林可能会引起 wAMD 的发生,该结果存在争议,很可能与观察的时间以及方法有关。对于阿司匹林与 AMD 关联性的机制,我们推断尽管阿司匹林同时抑制 VEGF 和内皮抑素,但二者作用随时间推移而出现差异,最终在长期服用阿司匹林后,平衡可能会向眼部新生血管生成方向倾斜,最终导致 wAMD 的产生。

2.2 阿司匹林与 DR

阿司匹林在糖尿病治疗中的主要作用为保护血管。在 DR 中,相关研究结果则更倾向于阿司匹林对 DR 引起的新生血管有促进作用。Joussen 等^[33]在大鼠的糖尿病模型中研究发现,高剂量的阿司匹林通过抑制肿瘤坏死因子的表达能够减轻糖尿病视网膜白细胞黏附、BRB 损伤,并减少视网膜细胞间黏附分子-1 的表达等,并有抑制 CD11a、CD11b 和 CD18 表达的作用,但是其实验结果明确表明阿司匹林在相应剂量下无法抑制视网膜中的 VEGF 生成。Kern 等^[34]与 Cusick 等^[35]的研究结果则相反,前者在动物实验中发现阿司匹林可以预防早期的视网膜病变,后者在 5 年的调查中发现每日服用阿司匹林既不会增加也不会减少 DR 的发生。Ayala Somayajula 等^[36-37]在大鼠糖尿病模型中证实,选择性的 COX-2 抑制剂通过降低 DR 中前列腺素 E₂ 的分泌从而抑制 DR 患者视网膜中 VEGF 的分泌,而 COX-1 抑制剂则无此效应。尽管阿司匹林对于 DR 患者眼底新生血管形成的治疗暂无作用,但是同类的非甾体类抗炎药对于 DR 新生血管的研究仍将是今后的研究方向之一。

2.3 阿司匹林与角膜新生血管

在临床上,同时使用阿司匹林的角膜新生血管患者较少,因此阿司匹林对于角膜新生血管的作用并未得到研究者的重视。非甾体类抗炎药中其他药物对于治疗角膜新生血管的治疗作用很早就有研究展开。Yamada 等^[38]研究发现,在大鼠角膜化学烧伤的模型中,COX-2 抑制剂与非选择性的 COX 抑制剂均能抑制角膜新生血管的生成,抑制率分别为 (36.4 ± 9.6)% 和 (38.5 ± 9.0)%。Pakneshan 等^[39]的研究也发现,阿司匹林无法抑制 VEGF 诱导的角膜新生血管生成,但在其他同类药物中,如吲哚美辛(indomethacin)、塞来昔布(celecoxib)、酪洛芬(ketoprofen)和萘普生(naproxen)等均有一定的抑制角膜新生血管的作用。

3 展望

新生血管的形成机制与防治方法仍将是未来眼科疾病研究的热点之一。对于新生血管的治疗,肿瘤科医师与眼科医师

是在同一战线上的。阿司匹林在肿瘤新生血管研究中表现出了良好的抗肿瘤作用,例如对抗乳腺癌^[40]。在眼科领域,通过联合相应的抗 VEGF 药物,如雷珠单抗(lucentis),或许某一天阿司匹林可以作为短期的辅助抗新生血管药物之一。然而长期单独使用,会破坏眼部本身内环境平衡^[41],反而促使新生血管的产生。在抑制 VEGF 的同时,促进眼部抗新生血管物质的产生,是一种联合对抗 CNV 的方法。目前国外已有应用内皮抑素治疗肿瘤的动物实验研究,并取得了一定的效果^[17];相信在不久的将来,以内皮抑素为首的抗新生血管类药物将会联合抗 VEGF 类药物使用,用于眼科新生血管疾病的治疗。此外,加强 BRB 的保护也是预防及治疗 CNV 的一个新途径。

阿司匹林在心脑血管疾病的预防与治疗中的积极作用已经得到公认,但在眼科相关研究中发现的负面作用将会影响阿司匹林在临床上的应用。对于 DR 患者,阿司匹林在预防糖尿病引起的血管疾病中的抗血小板作用无法替代,而其可能引起的眼部损害可以通过眼科随诊进行预防与干预。在 AMD 治疗中,对于合并有心脑血管疾病的患者也需要考虑类似问题。对于相关慢性疾病已经控制良好的患者,可以尽量降低阿司匹林的用量,或者改用其他抗血小板或抗凝药物,以达到保护患者视力的目的。

今后在对长期小剂量终身服用药物对于眼部新生血管的研究时,将会有更多的研究方向。可利用长期使用小剂量阿司匹林造成眼部 CNV 的动物模型进行研究;而阿司匹林对 BRB 的损害机制和对抗新生血管物质的抑制也将得到证明。而在临床工作中,终身服用阿司匹林的患者,眼科随诊也急需得到重视。

参考文献

- [1] Cezar-de-Mello PF, Nascimento-Silva V, Villela CG, et al. Aspirin-triggered Lipoxin A4 inhibition of VEGF-induced endothelial cell migration involves actin polymerization and focal adhesion assembly[J]. *Oncogene*, 2006, 25(1): 122-129. DOI: 10.1038/sj. onc. 1209002.
- [2] Cezar-de-Mello PF, Vieira AM, Nascimento-Silva V, et al. ATL-1, an analogue of aspirin-triggered lipoxin A4, is a potent inhibitor of several steps in angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(5): 956-965. DOI: 10.1038/sj. bjp. 0707650.
- [3] Battinelli EM, Markens BA, Italiano JE. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis[J]. *Blood*, 2011, 118(5): 1359-1369. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334524.
- [4] Zhu W, Wu Y, Xu D, et al. Aspirin use and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e5882 [2015-11-28]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058821>. DOI: 10.1371/journal.pone.0058821.
- [5] Shtivelband MI, Juneja HS, Lee S, et al. Aspirin and salicylate inhibit colon cancer medium-and VEGF-induced endothelial tube formation: correlation with suppression of cyclooxygenase-2 expression[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(10): 2225-2233.
- [6] Gerrah R, Fogel M, Gilon D. Aspirin decreases vascular endothelial growth factor release during myocardial ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 94(1): 25-29. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.03.007.
- [7] Liew G, Mitchell P, Wong TY, et al. The association of aspirin use with age-related macular degeneration[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(4): 258-264. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1583.
- [8] Gao G, Li Y, Zhang D, et al. Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization[J]. *FEBS Lett*, 2001, 489(2-3): 270-276.
- [9] Kim KM, Song JJ, An JY, et al. Pretreatment of acetylsalicylic acid promotes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by down-regulating BCL-2 gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(49): 41047-41056. DOI: 10.1074/jbc.M503713200.
- [10] Bos CL, Kodach LL, van den Brink GR, et al. Effect of aspirin on the Wnt/beta-catenin pathway is mediated via protein phosphatase 2A[J]. *Oncogene*, 2006, 25(49): 6447-6456. DOI: 10.1038/sj. onc. 1209658.
- [11] Borthwick GM, Johnson AS, Partington M, et al. Therapeutic levels of aspirin and salicylate directly inhibit a model of angiogenesis through a Cox-independent mechanism[J]. *FASEB J*, 2006, 20(12): 2009-2016. DOI: 10.1096/fj.06-5987com.
- [12] Pathi S, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. Aspirin inhibits colon cancer cell and tumor growth and downregulates specificity protein (Sp) transcription factors[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48208 [2015-11-03]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048208>. DOI: 10.1371/journal.pone.0048208.
- [13] Fierro IM, Kutok JL, Serhan CN. Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: aspirin-triggered-15R-lipoxin A(4) and lipoxin A(4)[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(2): 385-392.
- [14] Jin Y, Arita M, Zhang Q, et al. Anti-angiogenesis effect of the novel anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10): 4743-4752. DOI: 10.1167/iops.08-2462.
- [15] Etulain J, Fondevila C, Negrotto S, et al. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(2): 255-265. DOI: 10.1111/bph.12250.
- [16] Campbell M, Humphries MM, Kiang AS, et al. Systemic low-molecular weight drug delivery to pre-selected neuronal regions[J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(4): 235-245. DOI: 10.1002/emmm.201100126.
- [17] Park KC, Choi SH. Effects of endostatin and a new drug terpestacin against human neuroblastoma xenograft and cell lines[J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(12): 1327-1340. DOI: 10.1007/s00383-013-3398-1.
- [18] Witmer AN, Vrensen GF, van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(1): 1-29.
- [19] Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, et al. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(5): 855-868.
- [20] Cachafeiro M, Bemelmans AP, Samardzija M, et al. Hyperactivation of retina by light in mice leads to photoreceptor cell death mediated by VEGF and retinal pigment epithelium permeability[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e781 [2015-10-17]. <http://www.nature.com/cddis/journal/v4/n8/full/cddis2013303a.html>. DOI: 10.1038/cddis.2013.303.
- [21] El-Remessy AB, Franklin T, Ghaley N, et al. Diabetes-induced superoxide anion and breakdown of the blood-retinal barrier: role of the VEGF/uPAR pathway[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71868 [2016-01-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071868>. DOI: 10.1371/journal.pone.0071868.
- [22] Lupo G, Motta C, Giordanella G, et al. Role of phospholipases A₂ in diabetic retinopathy: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(11): 1603-1613. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.09.008.
- [23] Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, et al. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(7): 487-493. DOI: 10.1002/ajh.21732.
- [24] Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis[J]. *Science*, 1999, 285(5425): 245-248.

- [25] Martin G, Schlunck G, Hansen LL, et al. Differential expression of angioregulatory factors in normal and CNV-derived human retinal pigment epithelium[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, 242 (4) : 321-326. DOI:10.1007/s00417-003-0838-y.
- [26] Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration[J]. Exp Eye Res, 2006, 82 (1) : 99-110. DOI:10.1016/j.exer.2005.05.007.
- [27] Klein BE, Howard KP, Gangnon RE, et al. Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration[J]. JAMA, 2012, 308 (23) : 2469-2478. DOI:10.1001/jama.2012.65406.
- [28] de Jong PT, Chakravarthy U, Rahu M, et al. Associations between aspirin use and aging macula disorder: the European Eye Study[J]. Ophthalmology, 2012, 119 (1) : 112-118. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.06.025.
- [29] Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Low-dose aspirin and medical record-confirmed age-related macular degeneration in a randomized trial of women[J]. Ophthalmology, 2009, 116 (12) : 2386-2392. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.05.031.
- [30] Ye J, Xu YF, He JJ, et al. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (4) : 2687-2696. DOI:10.1167/iovs.13-13206.
- [31] Wang SB, Mitchell P, Chiha J, et al. Severity of coronary artery disease is independently associated with the frequency of early age-related macular degeneration[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99 (3) : 365-370. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305793.
- [32] Yang K, Wang FH, Liang YB, et al. Associations between cardiovascular risk factors and early age-related macular degeneration in a rural Chinese adult population[J]. Retina, 2014, 34 (8) : 1539-1553. DOI:10.1097/IAE.0000000000000118.
- [33] Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression[J]. FASEB J, 2002, 16 (3) : 438-440. DOI:10.1096/fj.01-0707fj.
- [34] Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin[J]. Diabetes, 2001, 50 (7) : 1636-1642.
- [35] Cusick M, Meleth AD, Agrón E, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27[J]. Diabetes Care, 2005, 28 (3) : 617-625.
- [36] Ayala Somayajula SP, Amrite AC, Kompella UB. Inhibition of cyclooxygenase-2, but not cyclooxygenase-1, reduces prostaglandin E2 secretion from diabetic rat retinas[J]. Eur J Pharmacol, 2004, 498 (1-3) : 275-278. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.07.046.
- [37] Ayala Somayajula SP, Kompella UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 458 (3) : 283-289.
- [38] Yamada M, Kawai M, Kawai Y, et al. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on corneal angiogenesis in the rat[J]. Curr Eye Res, 1999, 19 (4) : 300-304.
- [39] Pakneshan P, Birsner AE, Adini I, et al. Differential suppression of vascular permeability and corneal angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (9) : 3909-3913. DOI:10.1167/iovs.07-1527.
- [40] Chen CT, Du Y, Yamaguchi H, et al. Targeting the IKK β /mTOR/VEGF signaling pathway as a potential therapeutic strategy for obesity-related breast cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11 (10) : 2212-2221. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-12-0180.
- [41] Ning N, Wen Y, Li Y, et al. Meclofenamic acid blocks the gap junction communication between the retinal pigment epithelial cells[J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32 (11) : 1164-1169. DOI:10.1177/0960327112472997.

(收稿日期:2016-03-20)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要,包括背景(Background)、目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions) 5 个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中背景部分请概括本课题所涉及的研究内容及亟待解决的问题。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文文题(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 Corresponding author:Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)