

糖尿病视网膜病变的动物模型及药理研究进展

何淼 综述 皮荣标 黄文勇 审校

【摘要】 糖尿病是常见的慢性代谢障碍性疾病。糖尿病视网膜病变(DR)是其主要的微血管并发症之一,患病率为 24%~70%,为当前全球主要的致盲病因。随着人口老龄化越来越严重,糖尿病的患病率逐渐增加,已成为一个严重的公共卫生问题。DR 的发病机制十分复杂,至今尚未完全阐明。有研究表明 DR 的病理生理学改变包括视网膜血管病变、视神经损伤、炎症损伤等。针对不同的发病机制已研发出各种治疗 DR 的药物。就 DR 发病的动物模型、药理研究进展综述如下。

【关键词】 糖尿病/并发症; 视网膜病变; 动物模型; 药物

Advance in animal model and pharmacological research for diabetic retinopathy He Miao, Pi Rongbiao, Huang Wenyong. Zhongshan Ophthalmic Center, State Key Laboratory of Ophthalmology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Huang Wenyong, Email: andyhwyz@aliyun.com

【Abstract】 Diabetes mellitus belongs to metabolic disorder. Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes mellitus with the prevalence of 24%–70%. It severely affects the quality of life. DR is bound to a serious problem of public health along with a dramatic aging population and a growing crowd with diabetic mellitus. Even though various pathogenesis of DR have been identified, such as vascular pathological changes, neuronal degeneration, inflammatory lesions, its mechanism remains mystery. A lot of drugs for DR have been developed basing on different pathogenesis mechanisms. Current researches on animal models and pharmacology for DR were reviewed.

【Key words】 Diabetic mellitus/complication; Retinopathy; Animal model; Pharmacology

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症,糖尿病的病程是 DR 的独立危险因素,一般糖尿病病程在 10 年以上的患者即会出现不同程度的眼底病变,因此对糖尿病患者尽早进行预防可望有效地降低视力的损伤程度。临床上按照视网膜有无新生血管把 DR 分为非增生性糖尿病视网膜病变(non proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。科学地选择动物模型对于研究 DR 的发病机制、发现药物新靶点及评价临床前药效学具有重要意义。

1 DR 的动物模型

目前治疗 PDR 的方法包括激光疗法、玻璃体视网膜手术、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物,这些方法已经取得了明显的疗效,但是对于防治早期 DR 的病理改变帮助不大,也不能彻底消除

致盲的危险^[1-2]。建立具有与人类相似的病理损伤的动物模型不仅有助于研究 DR 的发病机制,而且可以为研发治疗 DR 的新药提供良好的检测平台,并有助于进行视网膜组织结构、功能和生物化学的基础研究。不同的动物模型各有特点,选择合适的动物模型直接关系到科学研究的质量。目前 DR 的实验动物模型有诱发性动物模型、自发性遗传性动物模型和转基因动物模型,常用的动物有猫、猴、狗、鼠、猪等^[3]。

1.1 诱发性动物模型

诱发性动物模型是应用物理或化学方法损伤胰岛 β 细胞,或用各种拮抗剂对抗胰岛素的作用,造成胰岛素缺乏。目前常用的 DR 动物模型为链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的啮齿类动物模型。STZ 可以选择性地破坏哺乳动物胰腺中的胰岛 β 细胞,诱导 Lewis 大鼠、SD 大鼠、Wistar 大鼠、小鼠等发生糖尿病,不同种类的实验鼠在糖尿病的病程中具有相似之处,但也存在一些差异(表 1)。在同一发病阶段, Lewis 大鼠的视网膜毛细血管和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)丢失的速度最快,而 Wistar 大鼠、SD 大鼠并没有明显的神经损伤表现。小鼠与大鼠模型的不同之处在于其视网膜神经、微血管的损伤只是短暂的^[4]。啮齿类动物适合作为研究 DR 发病机制及病理改变的模型,但也存在着不可弥补的缺陷,

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.019

作者单位:510060 广州,中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室(何淼、黄文勇);510006 广州,中山大学药学院药理学与毒理学实验室(皮荣标)

通信作者:黄文勇,Email:andyhwyz@aliyun.com

如这种模型仅能模拟出人类 DR 早期的病理改变,至今还未发现这些模型出现视网膜新生血管等人类 DR 的晚期病变,其原因可能是鼠的寿命较短,不能长时间耐受糖尿病^[5]。

表 1 STZ 诱导的啮齿类动物 DR 模型中病理改变出现时间及检测手段

病理改变	出现时间		检测手段
	大鼠 ^[53-56]	小鼠 ^[4,53,57-58]	
电生理改变	2 周	3 周	视网膜电图
血管内皮细胞凋亡	9 个月	—	视网膜血管消化铺片
微血管渗漏	2 个月	2 周-11 个月	伊文思蓝染色
光感受器细胞变性	1 周	—	视网膜切片
RGCs 丢失	4 周	10 周	视网膜切片
		4-6 个月	
神经胶质细胞凋亡	—	1-2 个月	TUNEL, Caspase-3
毛细血管基底膜增厚	5 个月	6-15 个月	视网膜切片
毛细血管瘤	6 个月	—	视网膜血管消化铺片
视网膜新生血管	—	出生后 17-21 d	硫氨酸荧光素-葡聚糖 视网膜铺片

注:STZ:链脲佐菌素;DR:糖尿病视网膜病变;—:数据缺失;TUNEL:脱氧核糖核酸末端转移酶介导的缺口末端标记法;RGCs:视网膜神经节细胞

1.2 自发遗传性动物模型

一些动物可自发产生糖尿病,包括 NOD 小鼠、BB 大鼠、OLEFT 大鼠、GK 大鼠、STD 大鼠、中国仓鼠^[5],这类模型的特点是具有同质的遗传背景,缺点是频繁的同系繁殖和单基因遗传后,糖尿病的遗传同质性与人类有差异。

1.3 转基因动物模型

通过对动物转基因、基因敲除、诱发突变等方法寻找糖尿病及 DR 的相关基因,研究基因的进化、功能以及治疗机制,其缺点是成本高,不适合大批造模。

1.4 PDR 小鼠模型

目前用于研究视网膜新生血管的小鼠模型包括用视紫质诱导的小鼠^[6]、Kimba 小鼠、氧诱导的视网膜新生血管模型^[7]。这类模型的特点是在没有糖尿病的情况下诱导出视网膜新生血管,所以产生新生血管的机制与人 DR 的发病机制不同,不能模拟确切的 PDR 发生过程。

2 药物治疗及其作用机制

根据 DR 的发生机制现已研制出多种类型的治疗药物,包括抗氧化剂、新生血管抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、肾素-血管紧张素系统阻滞剂、糖皮质激素、中药。下面就几种常用的治疗 DR 的药物及其作用机制进行阐述。

2.1 抗氧化剂

糖尿病发病和进展过程中由于葡萄糖的氧化、高血糖刺激糖基化终产物的生成及堆积、抗氧化系统的损伤等,导致视网膜氧化应激反应加重^[8-9],组织活性氧引发细胞凋亡,介导糖尿病并发症的产生。研究表明,线粒体功能失调所产生的过氧化产物增加造成视网膜病理改变是出现 DR 的一种可能机制^[10]。

药物治疗的一个可能方向是增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量,减少因 SOD 的生成减少且活性被抑制所导致的糖基化终产物生成,抑制视网膜氧化应激反应,从而起到保护视网膜的作用^[9,11]。

2.1.1 线粒体 SOD Kowluru 等^[12]给予 STZ 诱导的 Wistar 大鼠糖尿病模型混合有硫辛酸(400 mg/kg)的食物喂养 11 周,发现其在转录水平上线粒体 SOD 的表达减少且活性受到抑制,硫辛酸治疗组大鼠的线粒体 SOD 活性则接近正常,证明线粒体 SOD 在 DR 中起保护视网膜的作用,此外硫辛酸具有抑制由氧化应激引起的血管内皮细胞的凋亡及同时保护线粒体 SOD 活性的功能。符丽娟等^[13]在类似研究中发现,糖尿病大鼠视网膜中核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)表达增多,给予 α -硫辛酸干预后其表达明显减少,治疗组大鼠视网膜周细胞及血管内皮细胞减少不明显,无细胞的毛细血管数目减少,与糖尿病对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.2 血红素加氧酶 血红素加氧酶是一种广泛存在的抗氧化防御酶,是血红素代谢过程中的限速酶,代谢中的副产物一氧化碳(carbonic oxide, CO)、胆红素和游离铁具有抗氧化、抗炎、调节凋亡和抗增生的作用,但其可被多种伤害性刺激包括血红素、高氧、血红素、缺氧、热休克、紫外线、重金属和一氧化氮(nitric oxide, NO)等诱导而表达上调。Fan 等^[14]给予 STZ 诱导的 DR SD 大鼠注射血红素,发现视网膜上血红素加氧酶的表达增多, RGCs 的凋亡较糖尿病组减少。血红素加氧酶可能通过核转录相关因子-2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)和细胞外调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等核心分子,即 Nrf2/ERK 信号通路发挥其抗氧化、抗炎、抑制增生作用,从而起到保护视网膜的效应。

2.1.3 叶黄素 叶黄素可以减少糖尿病诱导的活性氧^[15],也可以抑制蛋白激酶 C 和 NF- κ B 的激活,以阻止 DR 患者视网膜和视网膜毛细血管内皮细胞和周细胞中氧化应激反应,从而预防对血管内皮细胞的损伤^[16]。

2.2 非甾体类抗炎药

近十年来 DR 炎症反应的分子机制成为研究的热点。用表达谱 RNA 芯片技术对 DR 炎症反应中的各种转录子进行分析发现,炎症因子的表达水平随着病程延长而降低。DR 视网膜炎症反应的表现有白细胞聚集并黏附到微血管、白细胞停滞并释放炎症因子、血管通透性增加并引起渗漏、微血管氧分压降低造成视网膜缺氧、血管闭塞和新生血管生成^[17]。早期的炎症反应较后期更严重^[18]。通过抑制糖尿病早期炎症反应的方法来阻止视网膜病变的进展可为治疗 DR 提供新的途径。

Powell 等^[19]发现关节炎患者使用阿司匹林后其视网膜病变的严重程度较预期降低,提示阿司匹林可能具有潜在的抑制 DR 进展的作用。Kern 等^[20]用阿司匹林对糖尿病犬进行了 5 年的追踪研究,发现其可以显著减少视网膜出血及无细胞毛细血管的形成。Joussen 等^[17]对糖尿病 Long Evans 大鼠使用大剂量的阿司匹林(50 mg/kg)进行治疗,发现视网膜微动脉、微静脉、毛细血管中的白细胞黏附明显减少。阿司匹林还能够降低中性粒细胞表面 CD11a/CD18、CD11b/CD18 的表达水平,缓解

血-视网膜屏障的破坏。此外,阿司匹林可以上调糖尿病大鼠视网膜中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平、抑制 NF- κ B 的激活,从而抑制视网膜炎症反应。

2.3 糖皮质激素类药物

糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是 DR 重要的非增生性病变,严重影响患者的视力,可能是由于长期高血糖刺激 VEGF 生成,视网膜毛细血管内皮细胞和视网膜色素上皮细胞间紧密连接蛋白的功能损伤,从而引起血-视网膜屏障破坏,造成液体在视网膜内或者视网膜下异常累积所致^[21]。Larsson 等^[8]在 24 只 DME 患眼的玻璃体腔内注射曲安奈德 (4 mg),治疗 3 个月后发现黄斑厚度由 (462±154) μ m 减少为 (257±114) μ m,最佳矫正 LogMAR 视力从 60.5±10.5 提升到 65.5±11.1。Norlaili 等^[22]对 40 例患者玻璃体腔内注射 (40 mg/ml) 曲安西龙,同时进行视网膜光凝治疗,3 个月后 HRT II 分析示治疗组患者的黄斑厚度变薄。然而玻璃体腔内注射糖皮质激素也存在风险,比如视网膜毒性反应、眼压升高、发生白内障等。

糖皮质激素为脂溶性物质,能透过细胞膜与细胞液内的糖皮质激素受体结合,在转录水平调节各种蛋白质的表达,发挥治疗 DR 的作用^[23]。糖皮质激素可以抑制 c-kit 配体及白细胞介素-3 诱导的小鼠骨髓源性肥大细胞增生、TNF- α 、小鼠单核细胞趋化蛋白-1、小鼠单核细胞趋化蛋白-2 等促炎因子的表达具有抑制视网膜炎症反应的作用

2.4 糖基化产物受体抑制剂

长期的高血糖会刺激糖基化终产物在组织内的堆积,诱导 VEGF、NF- κ B 的表达上调并且介导白细胞黏附在视网膜微血管的内皮细胞上^[24-26],糖基化终产物通过其受体发挥细胞间的作用^[27]。糖基化终产物受体通过介导促炎因子包括糖基化终产物、高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 间的相互作用加速 DR 的发病。氨基胍是一种亲核性的胍类复合物。Frank 等^[28]发现氨基胍选择性抑制糖基化终产物的生成,从而保护糖尿病大鼠视网膜。氨基胍还可以减少 VEGF 的生成,同时抑制由 VEGF 诱导的血管内皮细胞的增生和迁移。Luo 等^[29]发现,氨基胍治疗组大鼠视网膜血管的外膜细胞明显减少,血管内皮细胞和内皮细胞与外膜细胞的比值均显著增加。免疫组织化学研究发现,氨基胍治疗组的大鼠视网膜上糖基化终产物阳性区域显著减少。糖基化终产物通过受体或非受体通路启动 DR 的病程,提示抑制糖基化终产物的生成或者阻断糖基化终产物与其受体的结合可能是治疗 DR 的突破口。

2.5 Rho 激酶抑制剂

DR 微血管的病变包括毛细血管阻塞与渗漏,继发于由白细胞黏附所介导的血管内皮细胞的损伤。表达于黏附的白细胞表面的血管内皮凋亡因子 (Fas) 与凋亡因子配体 (Fas ligand, FasL) 的相互作用引发了血管内皮细胞的损伤及凋亡^[30]。Okamura 等^[31]建立 SD 大鼠 DR 模型,发现 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可以减少 72% 的磷酸化的肌球蛋白磷酸酶抗体 (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT-1),抑制内皮型 NO 合

酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达及去磷酸化。与 DR 对照组相比,法舒地尔使 DR 发病后增高的细胞间黏附分子-1 的表达降低 83%,从而发挥抑制白细胞黏附的效应,推测法舒地尔通过抑制 Rho/Rho 激酶信号通路减少细胞黏附因子的表达,缓解中性粒细胞的黏附效应。

此外,法舒地尔还可能通过抑制 eNOS 的去磷酸化而抑制由 Fas/FasL 激活所介导的内皮细胞的凋亡。亦有研究证明,法舒地尔可以扩张视网膜静脉及加快血液流动的作用^[31]。法舒地尔可以体外抑制 VEGF 诱导的牛视网膜毛细血管内皮细胞的迁移、增生以及 3H-胸腺嘧啶核苷掺入量及 ERK1 和 ERK2 的磷酸化,阻止新生血管的产生^[32]。

2.6 血管紧张素转化酶抑制剂

糖尿病患者多合并有高血压,高血压可以加剧 DR 的进展。将血压控制在理想的水平对于糖尿病患者的视网膜有重要的保护意义。肾素-血管紧张素系统是全身性血压调节系统,在很多组织中 (包括视网膜) 有内在的肾素-血管紧张素系统维持微环境稳态。玻璃体液中^[33]可检测到肾素原的存在, Müller 细胞^[34]及睫状体细胞^[35]中已检测到肾素原 mRNA 的表达。肾素原受体也存在于在血管内皮细胞、Müller 细胞和 RGCs 上^[36]。在睫状体细胞^[37]、RGCs^[37]、视网膜色素上皮层细胞^[38]、玻璃体液^[39]也有血管紧张素的表达。玻璃体液中血管紧张素 II 的浓度多于血浆^[39],更加说明眼部微环境中肾素-血管紧张素系统的存在并发挥重要作用。肾素-血管紧张素系统可能通过上调 VEGF/VEGFR-2 通路激活血管表型,从而诱导新生血管的生成。血管紧张素转化酶抑制剂可以通过抑制肾素-血管紧张素系统活性,阻止新生血管的生成,这为治疗 DR 提供了新的思路。

2.7 VEGF 抑制剂

DME 是 DR 患者视力损害的常见病因。目前 VEGF 抑制剂有雷珠单抗 (ranibizumab)、贝伐单抗 (bevaciumab) 和哌加他尼钠 (pegaptanib sodium)。近年来的研究证实,视网膜缺氧在 DME 的发生和发展中起一定作用,因缺氧而产生的 VEGF 通过增加紧密连接蛋白的磷酸化而增加血管通透性,导致液体和血浆成份的渗出,导致视网膜水肿和增厚。美国 FDA 批准用于治疗直肠癌的抗新生血管药物 bevaciumab 用于临床后,因其具有竞争性结合 VEGF 的作用而受到国内外眼科界的重视。Bevaciumab 是全长的人源化 VEGF 单克隆抗体,钱彤等^[40]对 57 例接受玻璃体腔内注射 bevaciumab 的 DME 患者进行回顾分析,发现术后 94.1% 的患眼视力稳定和提,治疗后黄斑中心的视网膜厚度较治疗前显著降低。术后 6 周行荧光素眼底血管造影检查,显示半数以上的患者黄斑区渗漏明显减少或消失,且疗效可以保持至术后 12 周。

2.8 降血脂类药物

在视网膜缺氧的情况下,细胞线粒体内通过电子传递链生成活性氧。活性氧自由基可以活化 VEGF^[41],促进其参与炎症反应及诱导新生血管生成。近年来研究发现,转录因子 STAT-3 是 VEGF 的直接转录因子,高血糖状态下,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphade,

NADPH)氧化酶引起 STAT-3 的活化,诱导 VEGF 的表达^[42]。他汀类药物(HMG-CoA 还原酶的一种)可以阻断这些反应,减少活性氧生成,从而限制血管炎症,保护血管内皮细胞。STZ 诱导的 DR 大鼠视网膜上 STAT-3 的活性增高,内皮细胞活性氧升高,辛伐他汀可阻断这些效应,保护视网膜微血管^[43]。

2.9 其他药物

除上述临床常用的治疗 DR 药物外,还有一些药物仍处于研究阶段,可针对不同的作用靶点发挥保护视网膜的作用。

2.9.1 白藜芦醇 白藜芦醇是一种植物多酚,具有抑制代谢紊乱性疾病的作用^[44-46]。Kim 等^[47]研究表明大鼠注射 STZ 后 2 个月自 RGCs 层到内核层表面的视网膜厚度变薄,RGCs 凋亡显著增加,RGCs 中的 Ca²⁺/钙调蛋白激酶 II、磷酸化 Ca²⁺/钙调蛋白激酶 II、CaMK II 活性显著升高,白藜芦醇可抑制上述过程,降低 RGCs 中的 Ca²⁺/钙调蛋白激酶 II、磷酸化 Ca²⁺/钙调蛋白激酶 II 活性,对保护 RGCs 有一定作用。

2.9.2 N-甲基-D-天冬氨酸型受体阻断剂 VEGF 是缺氧诱导产生的因子,是影响血管渗透性的主要因子。STZ 诱导的糖尿病大鼠玻璃体腔中谷氨酸盐浓度升高^[48-49],视网膜上 N-甲基-D-天冬氨酸型(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体增加。Kusari 等^[50]发现 NMDA 受体阻断剂溴莫尼定可阻断 STZ 诱导的糖尿病大鼠 VEGF 的表达及视网膜屏障的破坏,表明升高的细胞外谷氨酸过度激活 NMDA 受体导致 VEGF 产生,视网膜屏障破坏及 RGCs 凋亡。在体外培养的 RGCs 中加入选择性 α-2 肾上腺能受体激动剂溴莫尼定可降低谷氨酸兴奋性毒性产生的细胞内钙离子浓度^[51],溴莫尼定对缺血及谷氨酸毒性相关的视网膜有保护作用,并可防止 RGCs 丢失^[52]。本文对目前国内及国际上治疗 DR 的常用药物及其作用机制和靶点进行总结(表 2)。

3 小结

DR 是糖尿病的微血管并发症,也是全球常见的致盲眼病之一,严重影响患者的生活质量,造成了巨大的经济及社会资源的消耗,因此探索有效、可靠的 DR 的治疗方法成为当今研究的热点。早期通过药物治疗抑制 DR 的发生和发展对于降低 DR 的致盲率有重要的社会意义和临床意义。选择合适的动物模型直接关系到科学研究的质量。STZ 诱导的啮齿类动物模型因其低成本、易操作、可控性好等优点成为建立 DR 模型常用的方法。DR 的发病机制十分复杂,主要包括视网膜炎症反应、氧化应激反应、糖基化终产物形成、血-视网膜屏障破坏、新生血管生成等。目前用于临床上治疗 DR 的药物主要有抗氧化剂、RAGE 抑制剂、Rho 激酶抑制剂、NSAIDs、VEGF 抑制剂、胰岛素等。以发病机制为基础的药物治疗为降低长期糖尿病对视网膜的损伤提供了新的途径。

参考文献

- [1] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy[J]. Lancet, 2010, 376(9735): 124-136. doi:10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
- [2] Truong A, Wong TY, Khachigian LM. Emerging therapeutic approaches in the management of retinal angiogenesis and edema[J]. J Mol Med (Berl), 2011, 89(4): 343-361. doi:10.1007/s00109-010-0709-z.
- [3] 李才锐,姜德咏.糖尿病视网膜病变动物模型[J].国外医学眼科学分册, 2005, 29(1): 44-48. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2005.01.013.
- [4] Feit-Leichman RA, Kinouchi R, Takeda M, et al. Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(11): 4281-4287. doi:10.1167/iovs.04-1361.
- [5] Robinson R, Barathi VA, Chaurasia SS, et al. Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals[J]. Dis Model Mech, 2012, 5(4): 444-456. doi:10.1242/dmm.009597.
- [6] Okamoto N, Tobe T, Hackett SF, et al. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization[J]. Am J Pathol, 1997, 151(1): 281-291.
- [7] Holmes JM, Duffner LA. The effect of postnatal growth retardation on abnormal neovascularization in the oxygen exposed neonatal rat[J]. Curr Eye Res, 1996, 15(4): 403-409.
- [8] Larsson J, Zhu M, Sutter F, et al. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(5): 802-806. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2004.12.054.
- [9] Kowluru RA, Kern TS, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. IV. Antioxidant defense system[J]. Free Radic Biol Med, 1997, 22(4): 587-592. doi:10.1016/S0891-5849(96)00347-4.
- [10] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625. doi:10.2337/diabetes.

表 2 目前治疗 DR 的代表药物及其作用机制和靶点

药物	代表	作用机制	靶点
NSAIDs	阿司匹林	抑制炎症反应、新生血管	TNF-α、TNF-β、IL-6、VEGF
RAGE 抑制剂	氨基胍	抑制 AGE 生成、新生血管	AGE、VEGF、ICAM-1、NF-κB
Rho 激酶抑制剂	法舒地尔	抑制 Rho/Rho 激酶信号通路	eNOS、MYPT-1、VEGF、ICAM-1
	血红素	抑制视网膜氧化应激	抗氧化剂、α-硫辛酸 MnSOD、NF-κB
	叶黄素		SOD-1、bc1-2、HIF-1α、VEGF
糖皮质激素	曲安奈德	玻璃体腔注射	蛋白激酶 C、NF-κB、ROS
		抑制视网膜炎症	c-kit 配体、mMCP-1、mMCP-2
ACEI	卡托普利 培哚普利	抑制 RAS	VEGF/PEDF、ROS、UCP-2、PPARγ
降血脂药物	辛伐他汀	调节血脂、抑制视网膜氧化应激	ROS、STAT-3、VEGF
NMDA-GluR 阻断剂	溴莫尼定	降低谷氨酸兴奋性毒性	NMDA-GluR、VEGF
其他/中草药	芪明颗粒 ^[59] 葛根素 ^[60]		

注: DR:糖尿病视网膜病变;NSAIDs:非甾体抗炎药;TNF:肿瘤坏死因子;IL:白细胞介素;VEGF:血管内皮生长因子;RAGE:糖基化终末产物受体;AGE:糖基化终产物;ICAM:细胞间黏附分子;NF-κB:核因子-κB;eNOS:一氧化氮合酶;MYPT:肌球蛋白磷酸酶抗体;SOD:超氧化物歧化酶;HIF:缺氧诱导因子;ROS:活性氧簇;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;PEDF:色素上皮衍生因子;UCP-2:解偶联蛋白-2;MCP:单核细胞趋化蛋白;PPAR:过氧化物酶体增殖生物激活受体;NMDA:N-甲基-D-天冬氨酸型

- 54.6. 1615.
- [11] Li W, Yanoff M, Jian B, et al. Altered mRNA levels of antioxidant enzymes in pre-apoptotic pericytes from human diabetic retinas [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 1999, 45 (1) : 59-66.
- [12] Kowluru RA, Atasi L, Ho YS. Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (4) : 1594-1599. doi: 10.1167/iov.05-1276.
- [13] 符丽娟, 杨育红, 赵艳杰. α -硫酸对糖尿病大鼠视网膜保护作用研究 [J]. *国际眼科杂志*, 2011, 11 (7) : 1147-1149. doi: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.07.006.
- [14] Fan J, Xu G, Jiang T, et al. Pharmacologic induction of heme oxygenase-1 plays a protective role in diabetic retinopathy in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (10) : 6541-6556. doi: 10.1167/iov.11-9241.
- [15] Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53 (5) : 971-979. doi: 10.1007/s00125-009-1655-6.
- [16] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage [J]. *Nature*, 2000, 404 (6779) : 787-790. doi: 10.1038/35008121.
- [17] Jousen 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.01-0707fje.
- [18] Kandpal RP, Rajasimha HK, Brooks MJ, et al. Transcriptome analysis using next generation sequencing reveals molecular signatures of diabetic retinopathy and efficacy of candidate drugs [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 1123-1146.
- [19] Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 1964, 2 (7349) : 17-18.
- [20] Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin [J]. *Diabetes*, 2001, 50 (7) : 1636-1642. doi: 10.2337/diabetes.0.7.1636.
- [21] Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy [J]. *Semin Ophthalmol*, 1999, 14 (4) : 223-232.
- [22] Norlaili M, Bakiah S, Zunaina E. Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation as a primary treatment for diabetic macular oedema-a comparative pilot study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2011, 11 : 36. doi: 10.1186/1471-2415-11-36.
- [23] Eklund KK, Humphries DE, Xia Z, et al. Glucocorticoids inhibit the cytokine-induced proliferation of mast cells, the high affinity IgE receptor-mediated expression of TNF-alpha, and the IL-10-induced expression of chymases [J]. *J Immunol*, 1997, 158 (9) : 4373-4380.
- [24] Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101 (6) : 1219-1224. doi: 10.1172/JCI1277.
- [25] Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate [J]. *Ophthalmology*, 1996, 103 (11) : 1820-1828.
- [26] Moore TC, Moore JE, Kaji Y, et al. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (10) : 4457-4464. doi: 10.1167/iov.02-1063.
- [27] Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267 (21) : 14987-14997.
- [28] Frank RN, Amin R, Kennedy A, et al. An aldose reductase inhibitor and aminoguanidine prevent vascular endothelial growth factor expression in rats with long-term galactosemia [J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115 (8) : 1036-1047. doi: 10.1001/archoph.1997.01100160206011.
- [29] Luo D, Fan Y, Xu X. The effects of aminoguanidine on retinopathy in STZ-induced diabetic rats [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22 (13) : 4386-4390. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.130.
- [30] Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes [J]. *FASEB J*, 2003, 17 (1) : 76-78. doi: 10.1096/fj.02-0157fje.
- [31] Okamura N, Saito M, Mori A, et al. Vasodilator effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, on retinal arterioles in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, 23 (3) : 207-212. doi: 10.1089/jop.2006.128.
- [32] Eliceiri BP, Klemke R, Stromblad S, et al. Integrin alphavbeta3 requirement for sustained mitogen-activated protein kinase activity during angiogenesis [J]. *J Cell Biol*, 1998, 140 (5) : 1255-1263.
- [33] Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, et al. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68 (1) : 160-167. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-68-1-160.
- [34] Berka JL, Stubbs AJ, Wang DZ, et al. Renin-containing Muller cells of the retina display endocrine features [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36 (7) : 1450-1458.
- [35] Brandt CR, Pumfery AM, Micales B, et al. Renin mRNA is synthesized locally in rat ocular tissues [J]. *Curr Eye Res*, 1994, 13 (10) : 755-763.
- [36] Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, et al. Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (6) : 2686-2692. doi: 10.1167/iov.05-1458.
- [37] Sramek SJ, Wallow IH, Tewksbury DA, et al. An ocular renin-angiotensin system. Immunohistochemistry of angiotensinogen [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33 (5) : 1627-1632.
- [38] Wagner J, Jan Danser AH, Derx FH, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system [J]. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80 (2) : 159-163.
- [39] Danser AH, Derx FH, Admiraal PJ, et al. Angiotensin levels in the eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35 (3) : 1008-1018.
- [40] 钱彤, 黎晓新, 尹虹等. 玻璃体腔注射贝伐单抗治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察 [J]. *眼科研究*, 2009, 27 (2) : 4. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2009.02.013.
- [41] Al-Shabraway M, Bartoli M, El-Remessy AB, et al. Inhibition of NAD(P)H oxidase activity blocks vascular endothelial growth factor overexpression and neovascularization during ischemic retinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167 (2) : 599-607. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63001-5.
- [42] Takagi C, King GL, Takagi H, et al. Endothelin-1 action via endothelin receptors is a primary mechanism modulating retinal circulatory response to hyperoxia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37 (10) : 2099-2109.
- [43] Tojo T, Ushio-Fukai M, Yamaoka-Tojo M, et al. Role of gp91phox (Nox2)-containing NAD(P)H oxidase in angiogenesis in response to hindlimb ischemia [J]. *Circulation*, 2005, 111 (18) : 2347-2355. doi: 10.1161/01.CIR.0000164261.62586.14.
- [44] Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (2) : 344-351. doi: 10.2337/db07-1795. Epub2008Nov13.
- [45] Sharma SS, Kumar A, Arora M, et al. Neuroprotective potential of combination of resveratrol and 4-amino-1, 8 naphthalimide in experimental diabetic neuropathy: focus on functional, sensorimotor and biochemical changes [J]. *Free Radic Res*, 2009, 43 (4) : 400-408. doi:

- 10.1080/10715760902801509.
- [46] Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, et al. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2180-2191. doi:10.2337/db05-1188.
- [47] Kim YH, Kim YS, Kang SS, et al. Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity in diabetic mouse retina [J]. *Diabetes*, 2010, 59(7): 1825-1835. doi:10.2337/db09-1431.
- [48] Kowluru RA, Engerman RL, Case GL, et al. Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants [J]. *Neurochem Int*, 2001, 38(5): 385-390. doi:10.1016/S0197-0186(00)00112-1.
- [49] Lieth E, Barber AJ, Xu B, et al. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group [J]. *Diabetes*, 1998, 47(5): 815-820. doi:10.2337/diabetes.47.5.815.
- [50] Kusari J, Zhou SX, Padillo E, et al. Inhibition of vitreoretinal VEGF elevation and blood-retinal barrier breakdown in streptozotocin-induced diabetic rats by brimonidine [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 1044-1051. doi:10.1167/iovs.08-3293.
- [51] Baptiste DC, Hartwick AT, Jollimore CA, et al. Comparison of the neuroprotective effects of adrenoceptor drugs in retinal cell culture and intact retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(8): 2666-2676.
- [52] Dong CJ, Guo Y, Agey P, et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(10): 4515-4522. doi:10.1167/iovs.08-2078.
- [53] Martin PM, Roon P, Van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(9): 3330-3336. doi:10.1167/iovs.04-0247.
- [54] 卢艳, 姬志娟, 吴航, 等. 电镜观察糖尿病模型大鼠神经网膜的超微结构 [J]. 首都医科大学学报, 2002, 23(1): 45-48. doi:10.3969/j.issn.1006-7795.2002.01.016.
- [55] 潘琳, 周水平, 郭艳茹, 等. 糖尿病视网膜微血管形态学改变的实验研究 [J]. 华眼科杂志, 2004, 40(6): 416-418. doi:10.3760/j.issn.0412-4081.2004.06.015.
- [56] Bhatt LK, Addepalli V. Attenuation of diabetic retinopathy by enhanced inhibition of MMP-2 and MMP-9 using aspirin and minocycline in streptozotocin-diabetic rats [J]. *Am J Transl Res*, 2010, 2(2): 181-189.
- [57] Luan H, Leitges M, Gupta RR, et al. Effect of PKCbeta on retinal oxygenation response in experimental diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3): 937-942. doi:10.1167/iovs.03-1007.
- [58] Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(1): 101-111.
- [59] Luo XX, Duan JG, Liao PZ, et al. Effect of qiming granule on retinal blood circulation of diabetic retinopathy: a multicenter clinical trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(5): 384-388. doi:10.1007/s11655-009-0384-5.
- [60] Teng Y, Cui H, Yang M, et al. Protective effect of puerarin on diabetic retinopathy in rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(5): 1129-1133. doi:10.1007/s11033-008-9288-2.

(收稿日期:2014-07-10)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消 息

第五届国际葡萄膜炎研讨会会议通知(第一轮)

由重庆医科大学附属第一医院、重庆市市级眼科学重点实验室和重庆市眼科研究所主办,眼免疫学组作为学术支持单位举办的第五届国际葡萄膜炎研讨会将于 2015 年 10 月 16-18 日在美丽的山城——重庆召开。

研讨会将邀请国内外从事葡萄膜炎等临床及眼免疫相关基础的多位专家,对葡萄膜炎及相关疾病的临床、基础和流行病学研究等方面进行专题讨论。本次会议将为参会代表搭建一个广泛、深入、富有成效的学术交流平台,共同推动中国葡萄膜炎研究。届时还将举办“葡萄膜炎诊断治疗及新进展”的国家级继续教育学习班,旨在提高眼科临床医师葡萄膜炎的诊治水平。欢迎眼科同仁踊跃参会和投稿。

1 会议征文

(1) 征文内容: 各型葡萄膜炎、眼内炎症、手术后所致眼部炎症反应及眼免疫相关的临床及基础研究论文或临床经验。

(2) 征文要求: 凡参加大会交流的论文,均须提交中英文摘要(包括目的、方法、结果、结论及关键词,不超过 500 字)。请登录会议网站 <http://www.uveitis.cn> 上传摘要。征文截稿日期为 2015 年 6 月 30 日。

2 会议注册

请登录会议网站 <http://www.uveitis.cn>, 填报注册信息。会务费: 国内代表 800 元/人, 学生 400 元/人。报到当天缴费。

3 会议地点

具体会议地点见第二轮通知,或登录本届研讨会网站查询。

4 联系方式

电话: 023-68485440, 68485940 传真: 023-68485440

地址: 重庆市渝中区友谊路 1 号 重庆医科大学附属第一医院眼科 邮编: 400016

网址: <http://www.uveitis.cn> Email: uveitis2015@126.com

联系人: 郑明敏 13594081238 叶子 18523458164 漆剑 13618367551

(重庆医科大学附属第一医院)