

# 水通道蛋白 1 和 4 在糖尿病视网膜病变中的研究进展

张小娟,曹楠珏,强薇,陈晓隆

作者单位:(110004)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介:张小娟,在读硕士研究生,研究方向:眼外伤、眼底病。

通讯作者:陈晓隆,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼外伤、眼底病. chenxl@sj-hospital.org

收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-05-02

## Research progress of aquaporin 1 and 4 in diabetic retinopathy

Xiao-Juan Zhang, Nan-Jue Cao, Wei Qiang, Xiao-Long Chen

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Xiao - Long Chen. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. chenxl@sj-hospital.org

Received:2017-01-16 Accepted:2017-05-02

### Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), one of the most common retinal vascular disease, is one of the causes of blindness for people over the age of 50. In the early stage of DR, microvascular cells are damaged, expand, start to leak, form micro hemangioma, then show occlusion, and non-perfusion area come into being, eventually form new blood vessels because of ischemia and hypoxia of retina. Illness develop into proliferative diabetic retinopathy (PDR). With the aggravation of the disease, PDR can cause the formation of fibrovascular membrane, the more serious fibrillation of epiretinal membrane, resulting in traction retinal detachment (tRD). Present studies suggest that aquaporins, the essential component of new blood vessels, including aquaporin 1 and aquaporin 4, play a significant role in the development of diabetic retinopathy, causing the destruction of blood retinal barrier, inducing retinal edema, even macular edema, and participating in the formation of retinal angiogenesis.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; AQP1; AQP4

**Citation:** Zhang XJ, Cao NJ, Qiang W, et al. Research progress of aquaporin 1 and 4 in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1077-1081

### 摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最常见的视网膜血管病,是50岁以上人群主要致盲眼病之一。DR

早期微血管细胞受到损害,微血管扩张、渗漏,形成微血管瘤,随后微血管闭塞,形成无灌注区,最终视网膜缺血缺氧形成新生血管,进入糖尿病视网膜病变增殖期(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。随着病情加重,将造成纤维血管膜的形成、视网膜前膜的纤维化加重,最终将造成牵拉性视网膜脱离。新近研究发现水通道蛋白1(aquaporin-1, AQP1)、水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)在DR发生发展过程中起重要作用,导致视网膜内外屏障破坏,诱发视网膜水肿,参与新生血管形成,是视网膜新生血管形成过程中不可缺少的因子。

**关键词:**糖尿病性视网膜病变;水通道蛋白1;水通道蛋白4

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.17

**引用:**张小娟,曹楠珏,强薇,等.水通道蛋白1和4在糖尿病视网膜病变中的研究进展.国际眼科杂志2017;17(6):1077-1081

### 0 引言

随着人们生活水平的提高,糖尿病发病率逐年增高,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为其主要的并发症之一,具有特异性眼底改变,严重威胁着患者的视觉和生活质量。DR按病变严重程度,分为非增生期糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。NPDR期眼底表现多为毛细血管闭塞,闭塞区附近产生微血管瘤、视网膜静脉扩张、深层和浅层出血、硬性渗出、棉绒斑,后极部视网膜水肿,黄斑囊样水肿,视力明显下降;而PDR期眼底表现包括新生血管形成,大量玻璃体积血、机化,甚至牵拉性视网膜脱离,继续发展将出现新生血管性青光眼。DR整个发生发展机制复杂,与多种因素密切相关。进一步深入研究DR发展过程中的相关机制将为DR的治疗带来新的思路和方向。

### 1 水通道蛋白

水通道蛋白(aquaporins, AQPs),又名水孔蛋白,具有相似的蛋白质序列和“沙漏模型”的三维结构<sup>[1]</sup>,以四聚体形式存在,每个四聚体形成一个独立的水通道,是一种位于细胞膜上的蛋白质(内在膜蛋白),在细胞膜上组成“孔道”,对水分子具有极高选择性,可控制水在细胞内的进出,广泛存在于人和其他生物的许多脏器中<sup>[2]</sup>,且与人类的健康和疾病密切相关。现已有13种水通道蛋白(AQP0~12)在哺乳动物体内被证实<sup>[3]</sup>,主要用以维持包括感光视网膜在内的中枢神经系统的离子和渗透平衡<sup>[4]</sup>。Morishita等<sup>[5]</sup>将水通道蛋白家族根据渗透特异性分为以下几类:(1)水选择性家族即传统水通道蛋白,包括AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6、AQP10和AQP0,只对水具有通透性;(2)水-甘油通道,包括AQP3、AQP7、AQP9,

既能运输水,也能运输甘油等小分子物质,AQP9能转运氨基酸等很小的极性溶质<sup>[6-8]</sup>; (3) AQP8、AQP11、AQP12,与其他AQP家族基因结构不同,对水具有通透性,尚未进行明确分类。各水通道蛋白存在于人体不同部位。我国学者总结国内外研究发现AQP1表达于肾脏、血管、眼球及肝脏等结构中,而AQP4主要分布于肾脏、眼球、中枢神经系统的星形胶质细胞和骨骼肌等部位<sup>[9]</sup>,AQP1及AQP4也是近年来的研究热点。

## 2 AQP1

**2.1 AQP1的结构与功能** AQP1是20世纪80年代由Agre研究组从红细胞和肾小管中分离纯化所得的一个相对分子质量为28kDa的疏水性跨膜蛋白,参与水的分泌吸收和细胞内外水平衡的维持<sup>[10-11]</sup>,是最早被发现的水通道蛋白家族亚型。该水通道蛋白位于人染色体7q15~p14,具有Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性和特殊功能,以四聚体形式存在于细胞膜,每个单聚体即AQP1分子中心存在的一个只允许水分子通过的通道管是一条单肽链<sup>[12]</sup>,由269个氨基酸残基构成,并且氨基酸序列前后段显著相关。该单肽链往返折叠于细胞膜上,形成由6个贯穿膜两面的长 $\alpha$ 螺旋组成的跨膜区域,并由5条环状连接结构(A~E loop)连接起来,其氨基(-NH)和羧基(-COOH)末端皆位于胞质内<sup>[13-18]</sup>。每个单聚体中心的通道管,由非极性氨基酸构成的4个贯穿膜的长 $\alpha$ 螺旋和极性氨基酸构成的2个松散链条组成,长约20Å,且能通过其尺寸大小及溶质结合位置对水分子及离子等进行选择性滤过<sup>[12]</sup>。

AQP1存在不同的调节方式,有学者认为激素、神经递质、细胞因子、低氧浓度、缺血及药物分子等各种因素对AQP1的含量和活性起着调节作用<sup>[19]</sup>。这也是AQP1与DR存在不可分割的原因之一。

现有研究发现AQP1的cDNA的异位表达能引起细胞增殖和活性增强,以及非依赖生长的增殖细胞固定,且癌细胞增殖分裂转移比正常细胞需要更多的水分,因此认为AQP1可能具有致癌性<sup>[20]</sup>。研究者们现已相继发现AQP1与脑胶质瘤、结直肠癌、卵巢肿瘤、肝癌、前列腺癌、胶质细胞瘤、乳腺癌及泌尿系肿瘤的发展密切相关<sup>[21-27]</sup>。近年来,AQP1在组织水肿、腺体分泌、变态反应、细胞迁移、肿瘤增生转移等方面的作用也日渐受到学者们的重视。

**2.2 AQP1与糖尿病视网膜病变的相关性** DR是糖尿病最严重的并发症之一,也是主要的致盲原因之一<sup>[28]</sup>。在研究鼠的视网膜基因过程中,经免疫组化已证实AQP0、AQP1、AQP4、AQP9在神经视网膜中均有表达<sup>[29]</sup>。AQP1通常表达在外层视网膜光感受器和无长突细胞、视网膜色素层细胞、视网膜缺血和DR等病理状态下的星形胶质细胞(尤其在视网膜浅表血管周围)和Müller细胞<sup>[30-34]</sup>。DR的发展过程与水通道蛋白一系列错综复杂的表达密切相关,研究认为DR与神经视网膜中AQP1及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)中AQP5、9、12等的上调有关<sup>[35]</sup>。短暂缺血缺氧和糖尿病等病理状态下,AQP1的免疫活性在视网膜神经胶质细胞中增加<sup>[33-34]</sup>。Vujosevic等<sup>[36]</sup>通过对照研究首次发现DR早期及亚临床

状态患者房水中胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acid protein,GFAP)、AQP1和AQP4增加,此改变也是AQP1和AQP4首次在活体中被证实。DR发展过程中的关键步骤是新生血管的形成,而新生血管的形成需要内皮细胞的增殖、黏附和转移,AQP1在内皮细胞的转移过程中即新生血管形成的基本阶段起到重要作用<sup>[37]</sup>,这也证实了AQP1参与DR的发展过程。Madonna等<sup>[38]</sup>认为糖尿病视网膜病变患者的高渗状态促进AQP-1表达上调,进而通过渗透调控转录因子(tonicity-responsive element binding protein/nuclear factor of activated T cells-5, TonEBP/NFAT5,rel/NF- $\kappa$ B家族成员之一)诱导人类内皮细胞中环氧酶(cyclo-oxygenase-2,COX-2)的表达,并且促进新生血管的形成,从而认为AQP1、COX2及高渗状态是DR治疗新的方向。Madonna等<sup>[39]</sup>也通过研究发现AQP1促进高血糖诱导的促炎因子细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)及血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule 1,VCAM-1)的表达,并且抑制一氧化氮的表达。Kaneko等<sup>[40]</sup>通过体外研究人类视网膜血管内皮细胞显示,AQP1是缺氧诱导下人视网膜血管内皮细胞新生血管形成的必要成分,并且AQP1抑制剂可以抑制新生血管的形成,但认为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)可能不影响AQP1的表达,可能AQP1直接受低氧环境调节或者独立于VEGF以外的通路参与视网膜新生血管的形成。Saadoun等<sup>[41]</sup>通过研究发现AQP1基因紊乱的大鼠新生血管明显减少。Hollborn等<sup>[35]</sup>通过链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)诱导的糖尿病鼠研究发现DR与视网膜中AQP1错综复杂的改变密切相关,其中通过免疫组化显示AQP1在视网膜周围血管胶质细胞中表达明显增加,与Iandiev及Fukuda等研究相似,并且在Müller细胞中增加明显<sup>[42]</sup>。Fukuda等<sup>[43]</sup>通过STD诱导的鼠视网膜中研究发现糖尿病的发展导致神经变性,与AQP1和AQP4的表达改变(血管周围的AQP4转化成AQP1,谷氨酸是视网膜上极其重要的神经转运体,改变的AQP可能影响Müller细胞上谷氨酸的转运和清除过程)及胶质细胞激活有关,从而认为AQP1和AQP4可能是加重DR发展的重要因素。

## 3 AQP4

**3.1 AQP4的结构与功能** AQP4是一种水特异性通道蛋白,在中枢神经系统中含量最丰富,其基因定位于人类染色体18q11.2与q12.1的连接处,包含4个外显子和3个内含子<sup>[44]</sup>,以直方四聚体的几何结构形式存在于细胞膜<sup>[45]</sup>,由6次疏水性跨膜的单肽链,3个细胞外环(A、C、E)和2个细胞内环(B、D)及存在于细胞内的羧基、氨基末端形成的独立的具有活性的约34kDa的亚单位组成<sup>[46]</sup>。AQP4与内向整流钾离子通道(Kir4.1)在结构和功能上存在耦联,两者的-COOH端皆由 $\alpha$ -syntrophin的PDZ结构域锚定在胶质细胞的胞膜上<sup>[47]</sup>,所以AQP4表达的变化影响K<sup>+</sup>的含量,这也奠定了AQP4及K<sup>+</sup>在眼部和其他部位病变的基础。AQP4在缺血缺氧性疾病、外伤、头部肿瘤及多发性硬化中都被证实表达增加<sup>[48]</sup>,研究也认为AQP4与脑水肿、脑部肿瘤、癫痫、抑郁等疾病密切相

关<sup>[49-52]</sup>。另外, AQP4 参与炎症反应过程, 与视神经脊髓炎、多发性硬化及颅脑损伤等各种神经炎症性疾病相关<sup>[53]</sup>。

**3.2 AQP4 与糖尿病视网膜病变的相关性** 视网膜水肿是视网膜中央静脉阻塞、葡萄膜炎、DR 和糖尿病性黄斑水肿所致视力下降的重要原因<sup>[54]</sup>, 而液体在视网膜及血液中平衡的紊乱是视网膜水肿的重要原因, 水通道蛋白含量的改变和功能的损伤在此过程中发挥重要作用<sup>[55]</sup>。血视网膜屏障(Blood-Retinal Barrier, BRB) 包括外屏障和内屏障, 其功能障碍是 DR 发展过程中关键的一步。内屏障主要是视网膜血管内皮细胞组成, 外屏障由视网膜色素上皮细胞组成, 视网膜血管内皮细胞被神经胶质细胞(Müller 细胞) 的细胞突紧密包绕<sup>[56]</sup>, 以此构成了视网膜血管和视网膜实质之间的联系<sup>[57]</sup>, 将细胞外间隙中的水重吸收回血液或转运入玻璃体, 同时将血液或玻璃体中的液体成分转运至视网膜 Müller 细胞甚至视网膜细胞外间隙<sup>[58]</sup>。BRB 功能破坏或视网膜中液体的清除机制破坏将导致视网膜液体的聚集即视网膜水肿<sup>[56]</sup>。AQP4 主要表达在血管周围及玻璃体 Müller 细胞终末端和内层视网膜星形胶质细胞<sup>[4]</sup>。AQP4 在 DR 过程中表达含量研究显示不一致, Fukuda 等<sup>[43]</sup>认为 AQP4 在 DR 发展过程中表达增多, Curtis 等<sup>[59]</sup>认为 AQP4 表达含量下降, 而 Gerhardinger 等<sup>[60]</sup>发现 AQP4 的含量并没有上调。现已证实, Müller 细胞中的 AQP4 在视网膜组织液体平衡的过程中起到关键作用<sup>[61]</sup>。视网膜色素上皮层泵功能作用保证外层视网膜处于干燥状态, 外屏障的完整在整个视网膜水肿的预防过程起到重要作用, 而 Müller 细胞上的 AQP4 与 Kir4.1 共同作用介导跨细胞水的转运发挥吸除液体, 保持内层视网膜处于干燥状态的作用<sup>[62]</sup>。研究发现缺血缺氧后血管周边的钾通道下调可能导致 AQP4-K<sup>+</sup>介导水转运的解偶联, 可能导致 Müller 细胞及视网膜血管水转运的改变, 以及细胞浆中水的聚集, 从而导致视网膜水肿的发生<sup>[63]</sup>。另外, 研究发现视网膜组织中炎症性因子包括 VEGF 和白细胞介素 1- $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 在 AQP4 的表达中起着重要作用, 并且通过炎症细胞因子参与 Kir4.1 表达的改变<sup>[64]</sup>, 并且 VEGF 也是血脑屏障以及胶质细胞 AQP4 有效的诱导剂<sup>[65]</sup>, 小神经胶质细胞抑制剂之一——二甲胺四环素抑制 VEGF 及 IL-1 $\beta$  之后同时引起了 AQP4 表达水平的明显下降<sup>[66]</sup>。研究发现在糖尿病动物视网膜中胶质细胞介导的水转运蛋白在不同部位会发生一定改变, 尤其在表层视网膜血管丛中, AQP4 转变为 AQP1<sup>[42]</sup>。Qin 等<sup>[67]</sup>发现在 DR 尤其合并视网膜水肿的大鼠中水通道蛋白和大胶质细胞与肾素血管紧张系统(RAS) 联合发挥作用, 另外研究也表明在 DR 合并高血压的患者中 AQP1 和 AQP4 以及 GFAP 表达改变, 血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB) 和酒石酸美托洛尔注射液通过肾素-血管紧张素系统减少 AQP1、AQP4 以及 GFAP 的含量, 能够有效地延缓和控制 DR 的进展, 尤其是合并视网膜水肿的患者。Müller 细胞上的 AQP4 维持视网膜信号传导的兴奋性, 联合 Kir4.1 调节视网膜水通透性, 并参与视觉活动的形成<sup>[68]</sup>。Cui 等<sup>[69]</sup>通过 STZ 诱导的糖尿病鼠研究显示糖尿病视网膜病变发展过程中 AQP4 代偿性增多,

AQP4 会通过促进 Müller 细胞释放 IL-6 和 VEGF 增加炎症反应而加重 DR, 推测 AQP4 是 DR 一个潜在的治疗靶点。Müller 细胞释放的 VEGF 在 DR 的视网膜炎症、血管损害和血管渗漏过程中起到至关重要的作用<sup>[70]</sup>。研究鼠视网膜发现, AQP4 基因的破坏能防止缺血状态下视网膜功能的受损以及细胞死亡<sup>[71]</sup>, 间接证明了 AQP4 与视网膜的损伤不无关系。当然 AQP1 及 AQP4 与 DR 的关系的研究现多集中于动物(鼠及兔等) 视网膜及细胞, 缺乏在人活体视网膜中的研究, 其具体的相关性及其发生机制有待进一步探索研究。

#### 4 小结

现已证实, VEGF 在视网膜新生血管生成中是必不可少的重要诱导因子, 而 AQP1 与 AQP4 近年来也被发现参与新生血管的形成及 DR 的发展过程, 且 VEGF、AQP1 与 AQP4 协同作用影响视网膜代谢, 导致视网膜水肿甚至累及黄斑, 严重影响患者视力。目前针对 AQP1 及 AQP4 的药物用于治疗肿瘤及脑部相关疾病的药物已经问世, 相信未来也会有更先进的药物同时作用于 VEGF、AQP1 及 AQP4, 开拓增殖性糖尿病视网膜病变治疗的新领域, 为患者带来更大的效益。

#### 参考文献

- 1 孙夕林, 赵周社, 李宏利, 等. 水甘油通道蛋白结构和功能与疾病研究进展. 现代生物医学进展 2014; 36: 7197-7201
- 2 Park JH, Saier MH. Phylogenetic characterization of the MIP family of transmembrane channel proteins. *J Membr Biol* 1996; 153(3): 171-180
- 3 Agre P, King LS, Yasui M, et al. Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542(Pt 1): 3-16
- 4 Verkman AS, Ruiz-Ederra J, Levin MH. Functions of aquaporins in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(4): 420-433
- 5 Morishita Y, Matsuzaki T, Hara-chikuma M, et al. Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule. *Mol Cell Biol* 2005; 25(17): 7770-7779
- 6 Benga G. Birth of water channel proteins—the aquaporins. *Cell Biol Int* 2003; 27(9): 701-709
- 7 Connolly DL, Shanahan CM, Weissberg PL. The aquaporins. A family of water channel proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30(2): 169-172
- 8 Benga G. Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: past, present, and future. *IUBMB Life* 2009; 61(2): 112-133
- 9 侯彩云, 陈超. 水通道蛋白的结构与功能研究. 生命的化学 2008; 28(2): 169-171
- 10 Li H, Lee S, Jap BK. Molecular design of aquaporin-1 water channel as revealed by electron crystallography. *Nat Struct Biol* 1997; 4(4): 263-265
- 11 Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993; 265(4 Pt 2): F463-476
- 12 隋海心. 水分子通道蛋白的结构与功能. 化学进展 2004; 2: 145-152
- 13 Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, et al. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988; 263(30): 15634-15642
- 14 Walz T, Hirai T, Murata K, et al. The three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature* 1997; 387(6633): 624-627
- 15 Cheng A, van Hoek AN, Yeager M, et al. Three-dimensional organization of a human water channel. *Nature* 1997; 387(6633): 627-630

- 16 Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, *et al.* Structural determinants of water permeation through aquaporin - 1. *Nature* 2000; 407 ( 6804 ) : 599-605
- 17 Ren G, Reddy VS, Cheng A, *et al.* Visualization of a water-selective pore by electron crystallography in vitreous ice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(4) :1398-1403
- 18 Han BG, Han M, Sui H, *et al.* Crystal structure of human calmodulin-like protein: insights into its functional role. *FEBS Lett* 2002; 521(1-3) :24-30
- 19 Han Z, Patil RV. Protein kinase A-dependent phosphorylation of aquaporin-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273(1) :328-332
- 20 Bissell MJ. Tumor plasticity allows vasculogenic mimicry, a novel form of angiogenic switch. A rose by any other name. *Am J Pathol* 1999; 155(3) :675-679
- 21 牛文斌, 孔祥波, 魏巍. 水通道蛋白与前列腺癌侵袭和转移的相关性研究. *中国老年学杂志* 2006; 11:1526-1527
- 22 Endo M, Jain RK, Witwer B, *et al.* Water channel (aquaporin 1) expression and distribution in mammary carcinomas and glioblastomas. *Microvasc Res* 1999; 58(2) :89-98
- 23 Takenawa J, Kaneko Y, Kishishita M, *et al.* Transcript levels of aquaporin 1 and carbonic anhydrase IV as predictive indicators for prognosis of renal cell carcinoma patients after nephrectomy. *Int J Cancer* 1998; 79(1) :1-7
- 24 李永明, 冯学超, 杨红, 等. 水通道蛋白 AQP1 的表达促进 SMMC-7221 人肝癌细胞的迁移. *科学通报* 2006; 17:2024-2029
- 25 Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, *et al.* Aquaporin 1 expression in cystic hemangioblastomas. *Neurosci Lett* 2006; 392(3) :178-180
- 26 Moon C, Soria JC, Jang SJ, *et al.* Involvement of aquaporins in colorectal carcinogenesis. *Oncogene* 2003; 22(43) :6699-6703
- 27 杨建华, 石一复, 周彩云, 等. AQP-1 和 AQP-5 在卵巢上皮性肿瘤的表达式及临床意义. *科技通报* 2006; 6:781-784, 791
- 28 Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, *et al.* Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4) :477-485
- 29 Tenckhoff S, Hollborn M, Kohlen L, *et al.* Diversity of aquaporin mRNA expressed by rat and human retinas. *Neuroreport* 2005; 16(1) : 53-56
- 30 Stamer WD, Bok D, Hu J, *et al.* Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium; role in transepithelial water movement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(6) :2803-2808
- 31 Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, *et al.* Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Müller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci* 1998; 18(7) :2506-2519
- 32 Kim IB, Lee EJ, Oh SJ, *et al.* Light and electron microscopic analysis of aquaporin 1-like-immunoreactive amacrine cells in the rat retina. *J Comp Neurol* 2002; 452(2) :178-191
- 33 Iandiev I, Pannicke T, Reichel MB, *et al.* Expression of aquaporin-1 immunoreactivity by photoreceptor cells in the mouse retina. *Neurosci Lett* 2005; 388(2) :96-99
- 34 Iandiev I, Pannicke T, Biedermann B, *et al.* Ischemia-reperfusion alters the immunolocalization of glial aquaporins in rat retina. *Neurosci Lett* 2006; 408(2) :108-112
- 35 Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, *et al.* Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats. *Curr Eye Res* 2011; 36(9) : 850-856
- 36 Vujosevic S, Micera A, Bini S, *et al.* Aqueous Humor Biomarkers of Müller Cell Activation in Diabetic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(6) :3913-3918
- 37 Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(12) :2293-2300
- 38 Madonna R, Giovannelli G, Confalone P, *et al.* High glucose-induced hyperosmolarity contributes to COX-2 expression and angiogenesis; implications for diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:18
- 39 Madonna R, Montebello E, Lazzarini G, *et al.* Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1- and aquaporin-1-dependent hyperosmolarity changes decrease nitric oxide production and induce VCAM-1 expression in endothelial cells exposed to high glucose. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23(3) : 755-765
- 40 Kaneko K, Yagui K, Tanaka A, *et al.* Aquaporin 1 is required for hypoxia-inducible angiogenesis in human retinal vascular endothelial cells. *Microvasc Res* 2008; 75(3) :297-301
- 41 Saadoun S, Papadopoulos MC, Watanabe H, *et al.* Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 24) :5691-5698
- 42 Iandiev I, Pannicke T, Reichenbach A, *et al.* Diabetes alters the localization of glial aquaporins in rat retina. *Neurosci Lett* 2007; 421(2) : 132-136
- 43 Fukuda M, Nakanishi Y, Fuse M, *et al.* Altered expression of aquaporins 1 and 4 coincides with neurodegenerative events in retinas of spontaneously diabetic Torii rats. *Exp Eye Res* 2010; 90(1) :17-25
- 44 Kobayashi H, Yanagita T, Yokoo H, *et al.* Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: aquaporins in the brain. *J Pharmacol Sci* 2004; 96(3) :264-270
- 45 Furman CS, Gorelick-Feldman DA, Davidson KG, *et al.* Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(23) :13609-13614
- 46 张士保, 代大伟, 代亚美. 水通道蛋白-4 的研究进展. *中国临床神经科学* 2013; 4:451-455
- 47 王永军, 李坤正, 肖宗宇. 水通道蛋白 4 的研究进展. *中国医学创新* 2016; 26:128-131
- 48 Saadoun S, Papadopoulos MC, Bell BA, *et al.* The aquaporin-4 water channel and brain tumour oedema. *J Anat* 2002; 200(5) :523-534
- 49 Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, *et al.* Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 2004; 18(11) :1291-1293
- 50 Warth A, Simon P, Capper D, *et al.* Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival. *J Neurosci Res* 2007; 85(6) :1336-1346
- 51 Kong H, Zeng XN, Fan Y, *et al.* Aquaporin-4 knockout exacerbates corticosterone-induced depression by inhibiting astrocyte function and hippocampal neurogenesis. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(5) :391-402
- 52 Alvestad S, Hammer J, Hoddevik EH, *et al.* Mislocalization of AQP4 precedes chronic seizures in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2013; 105(1-2) :30-41
- 53 Aoki-Yoshino K, Uchihara T, Duyckaerts C, *et al.* Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with inflammatory diseases. *Acta Neuropathol* 2005; 110(3) :281-288
- 54 Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90(11) :1301-1317
- 55 Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5) :241-249
- 56 Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49(2) :1-11

- 57 Distler C, Dreher Z. Glia cells of the monkey retina—II. Müller cells. *Vision Res* 1996;36(16):2381–2394
- 58 Hosoya K, Tachikawa M. The inner blood–retinal barrier: molecular structure and transport biology. *Adv Exp Med Biol* 2012;763:85–104
- 59 Curtis TM, Hamilton R, Yong PH, *et al.* Müller glial dysfunction during diabetic retinopathy in rats is linked to accumulation of advanced glycation end – products and advanced lipoxidation end – products. *Diabetologia* 2011;54(3):690–698
- 60 Gerhardinger C, Costa MB, Coulombe MC, *et al.* Expression of acute–phase response proteins in retinal Müller cells in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):349–357
- 61 Newman E, Reichenbach A. The Müller cell; a functional element of the retina. *Trends Neurosci* 1996;19(8):307–312
- 62 Nagelhus EA, Horio Y, Inanobe A, *et al.* Immunogold evidence suggests that coupling of K<sup>+</sup> siphoning and water transport in rat retinal Müller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains. *Glia* 1999;26(1):47–54
- 63 in Y, Fan J, Ye X, *et al.* High salt loading alters the expression and localization of glial aquaporins in rat retina. *Exp Eye Res* 2009;89(1):88–94
- 64 Köller H, Allert N, Oel D, *et al.* TNF alpha induces a protein kinase C–dependent reduction in astroglial K<sup>+</sup> conductance. *Neuroreport* 1998;9(7):1375–1378
- 65 Rite I, Machado A, Cano J, *et al.* Intracerebral VEGF injection highly upregulates AQP4 mRNA and protein in the perivascular space and glia limitans externa. *Neurochem Int* 2008;52(4–5):897–903
- 66 Zhang Y, Xu G, Ling Q, *et al.* Expression of aquaporin 4 and Kir4.1 in diabetic rat retina: treatment with minocycline. *J Int Med Res* 2011;39(2):464–479
- 67 Qin Y, Ren H, Hoffman MR, *et al.* Aquaporin changes during diabetic retinopathy in rats are accelerated by systemic hypertension and are linked to the renin–angiotensin system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):3047–3053
- 68 Bosco A, Cusato K, Nicchia GP, *et al.* A developmental switch in the expression of aquaporin–4 and Kir4.1 from horizontal to Müller cells in mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3869–3875
- 69 Cui B, Sun JH, Xiang FF, *et al.* Aquaporin 4 knockdown exacerbates streptozotocin – induced diabetic retinopathy through aggravating inflammatory response. *Exp Eye Res* 2012;98:37–43
- 70 Wang J, Xu X, Elliott MH, *et al.* Müller cell–derived VEGF is essential for diabetes–induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes* 2010;59(9):2297–2305
- 71 Da T, Verkman AS. Aquaporin–4 gene disruption in mice protects against impaired retinal function and cell death after ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(12):4477–4483