

血-视网膜屏障损伤的机制及治疗对策

李敏¹, 莫诗雯¹, 李伊², 张全鹏^{1,3}

引用:李敏,莫诗雯,李伊,等.血-视网膜屏障损伤的机制及治疗对策.国际眼科杂志 2020;20(11):1902-1906

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81660217);国家级大学生创新创业培训计划项目(No.201911810004)

作者单位:(571199)中国海南省海口市,海南医学院¹基础医学和生命科学学院;²第一临床学院;³海南省热带脑科学研究与转化重点实验室

作者简介:李敏,在读硕士研究生,研究方向:神经损伤与修复。
通讯作者:张全鹏,毕业于中南大学,硕士研究生,副教授,副主任,研究方向:神经损伤与修复. 18889790750@163.com
收稿日期:2019-12-06 修回日期:2020-09-27

摘要

血-视网膜屏障在维持视网膜微环境稳态中具有重要作用,很多疾病如糖尿病视网膜病变、急性青光眼、早产儿视网膜病变等均会导致血-视网膜屏障损伤。目前对于引起血-视网膜屏障损伤的分子机制尚未完全阐释清楚,本文旨在综述血-视网膜屏障的结构与功能,各种眼部疾病导致的血-视网膜屏障损伤机制及采用药物治疗、激光治疗、手术治疗的治疗对策。

关键词:血-视网膜屏障;糖尿病视网膜病变;急性青光眼;早产儿视网膜病变;紧密连接蛋白;血管内皮生长因子
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.13

The mechanism and treatment of blood-retinal barrier injury

Min Li¹, Shi - Wen Mo¹, Yi Li², Quan - Peng Zhang^{1,3}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81660217); National University Student Innovation and Entrepreneurship Training Program (No.201911810004)

¹College of Basic Medicine and Life Sciences, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China; ²First Clinical College, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China; ³Hainan Provincial Key Laboratory of Tropical Brain Research and Transformation, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China

Correspondence to: Quan-Peng Zhang. College of Basic Medicine and Life Sciences, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China; Hainan Provincial Key Laboratory of Tropical Brain Research and Transformation, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China. 18889790750@163.com

Received:2019-12-06 Accepted:2020-09-27

Abstract

• The blood-retinal barrier (BRB) plays an important role in maintaining the homeostasis of the retinal microenvironment. Many diseases can lead to the damage of BRB, such as diabetic retinopathy, acute glaucoma and retinopathy of prematurity. At present, the molecular mechanism of BRB injury has not been fully explained. This paper briefly reviews the structure and function of blood-retina barrier, the damage mechanism of blood-retina barrier caused by various ocular diseases, and the therapeutic countermeasures of drug therapy, laser therapy and surgical treatment.

• **KEYWORDS:** blood-retinal barrier; diabetic retinopathy; acute glaucoma; retinopathy of prematurity; tight junction protein; vascular endothelial growth factor

Citation: Li M, Mo SW, Li Y, et al. The mechanism and treatment of blood-retinal barrier injury. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(11):1902-1906

0 引言

血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)在维持视网膜微环境稳态中起重要作用,很多疾病如糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、急性青光眼、早产儿视网膜病变等都会出现BRB损伤^[1]。导致BRB损伤的相关因素很多,如缺血缺氧、氧化应激与活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生、炎症因子致炎作用以及强光持续刺激等,但是目前BRB损伤的机制仍不十分明确。尽管目前对BRB损伤的治疗有药物治疗、手术和激光等多种疗法,但尚没有根治BRB损伤的有效方法。因此,深入探究BRB损伤的发病机制并有效阻断BRB损伤的发生和发展,对伴有BRB损伤的相关眼病的诊疗具有重要的指导意义。

1 BRB的结构及功能

血眼屏障是血液与眼部的房水、晶状体和玻璃体等组织之间存在的屏障。BRB是血眼屏障的一个重要组成部分,它在体循环与视网膜环境之间形成屏障,在维持正常视网膜功能中起着重要作用^[2]。BRB可分为外血-视网膜屏障(outer blood-retina barrier, oBRB)和内血-视网膜屏障(inner blood-retina barrier, iBRB)两部分,其中oBRB由视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及其连接构成, iBRB由视网膜血管内皮细胞及其连接、基底膜、周细胞和星形胶质细胞的突起共同构成^[3]。

1.1 oBRB RPE位于感光视网膜和脉络膜的Bruch膜之间,兼具吞噬细胞、上皮细胞、色素细胞这三种细胞的功能^[4]。RPE在其邻近感光细胞的代谢支持中起关键作

用,并参与感光细胞外膜的生物更新^[4]。另外 RPE 还能分泌抑制新生血管的色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF),使得 PEDF 与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 达到动态平衡,而阻止脉络膜新生血管的发展^[4-5]。RPE 介导的 BRB 完整性缺失是糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的一个重要特征,而 DME 是 DR 引起的一种慢性病变^[4]。

1.2 iBRB 视网膜血管内皮细胞是覆盖在血管腔上的单层细胞,在血液循环和神经视网膜之间起着选择性屏障的作用,同时有效地为神经视网膜提供氧气和营养^[6]。视网膜血管内皮细胞连接包括紧密连接 (tight junctions, TJs)、黏附连接 (adherens junctions, AJs) 和缝隙连接 (gap junctions, GJs),三者共同形成复合体,调节细胞通透性和维持细胞极性,介导细胞间黏附和相互通讯^[3],维持视网膜局部微环境的稳定^[6]。其中 TJs 是 BRB 最主要的连接结构,BRB 正常功能的发挥主要依赖于血管内皮细胞间的 TJs 蛋白的完整性^[3]。形成 TJs 复合体的蛋白包括多种蛋白如跨膜蛋白 Claudins、Occludins、膜相关蛋白 (如 ZO-1、ZO-2、ZO-3) 和 TJs 黏附因子等^[7]。

此外,视网膜中的周细胞、星形胶质细胞、Müller 细胞以及小胶质细胞对 BRB 发挥正常功能有着重要影响^[6]。周细胞可调节视网膜毛细血管局部血流量及血管通透性,具有支持血管内皮细胞的作用,周细胞丢失会促进 BRB 破坏,增加血管通透性,导致血管源性黄斑水肿^[8]。星形胶质细胞是存在于视网膜的神经胶质细胞,包裹着视网膜神经节细胞的轴突,形成轴突血管胶质鞘,这些细胞作为 BRB 的活跃部分,能够感知神经元功能变化,控制从血管到神经元的物质转移^[6]。Müller 细胞是视网膜中最丰富的胶质细胞,从视网膜下间隙延伸到玻璃体,是神经元与血管之间的解剖和功能连接支架,具有调节血管张力,维持 BRB 的完整性等重要作用^[9]。小胶质细胞是负责维持大脑和视网膜内稳态的免疫细胞^[10],一般情况下,小胶质细胞不断地监视视网膜实质,具有分泌神经营养因子,吞噬细胞碎片和功能失调或无用的突触等作用^[11]。

2 BRB 损伤的机制

2.1 糖尿病视网膜病变 DR 为糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见的微血管并发症之一,是一种神经血管类疾病^[12]。高血糖是引起糖尿病患者 DR 的主要原因。长期高血糖会导致糖尿病患者体内代谢紊乱以及全身微循环障碍,眼底视网膜血管容易受损,从而发生 DR^[13]。BRB 的破坏是 DR 的特征性病理改变,表现为血流减少,白细胞淤滞,引起血管渗透性增加和病理性血管生成^[12-14]。DR 导致 BRB 损伤的主要环节包括:(1)高血糖会引起内皮细胞黏附蛋白的表达上调,促进白细胞和单核细胞停滞,引起血管障碍,凝血系统亢进,纤溶功能低下,视网膜毛细血管阻塞,从而可能导致血管内皮细胞功能障碍及死亡^[15];另有体外研究表明,高血糖会导致视网膜内皮细胞数量显著减少,引起血管生成和小动脉瘤的发生^[16]。(2)促进线粒体 ROS 产生增加,并发生氧化应激损伤线粒体 DNA,加速细胞凋亡^[16];ROS 增加会导致炎症介质的产生和多种代谢途径的激活,如蛋白激酶 C (protein kinase C,

PKC) 途径、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 途径、己糖胺途径和多元醇途径^[6],而 PKC 激活、氧化应激增强及 AGEs 增多等会破坏 BRB 结构和功能^[17]。糖尿病患者视网膜 ROS 增加,抗氧化防御系统会受到损害,同时会刺激促炎因子的释放,导致慢性炎症的发生^[6]。(3)造成视网膜缺血缺氧,导致视网膜内皮细胞损伤、微血管通透性增加以及炎症部位炎症细胞的聚集,促进 DR 的发生^[6]。(4)视网膜炎症对 DR 的发生发展起重要作用^[18]。DR 时,机体内的炎症介质和细胞因子等物质可以在转录、翻译、翻译后修饰水平等不同阶段改变连接蛋白的结构并引起其功能障碍,也可直接损伤血管内皮细胞、周细胞和 RPE 细胞,最终引起细胞间隙增大,连接结构破坏,BRB 通透性增加^[18],也可诱导 RPE 细胞异常分泌 VEGF,从而导致内皮细胞损伤、BRB 破坏和新生血管的生成^[19-21]。VEGF 是造成 DR 发生的促新生血管因子,也是一种促炎因子,它在调节视网膜新生血管生成方面具有关键作用^[22-23]。VEGF 可以降低紧密连接蛋白 Occludin 的表达^[24],且在高糖环境下 Occludin 蛋白的表达随着视网膜血管内皮细胞 VEGF 表达增加而下调^[25]。在视网膜 Müller 细胞中,糖尿病可诱导启动 IL-17RA/Act1/NF- κ B 信号系统和产生白介素 (IL)-17A,Act1 信号系统的激活和 IL-17A 的分泌是炎症反应的标志^[12]。研究表明,外源性 IL-17A 可导致糖尿病诱导的 Müller 细胞的功能恶化和活动不良、BRB 崩解和视网膜神经元的凋亡^[12],这加速了 DR 的进展。核转录因子 (NF- κ B) 负责诱导各种常见的促炎细胞因子如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等的产生,它们在糖尿病患者或大鼠的玻璃体、视网膜及血清中的含量明显增加;TNF- α 是视网膜血管系统中白细胞淤滞的有效介质之一,它的增加引起细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 上调以及紧密连接蛋白 Occludin 减少;而 TNF- α 和 ICAM-1 两者共同促进血管内皮细胞和周细胞的凋亡,最终导致 BRB 完整性的破坏^[26]。(5)甲基乙二醛 (methylglyoxal, MGO) 是体内糖酵解产生的一种细胞毒性代谢物。研究发现 DR 患者 MGO 水平升高,而 MGO 的升高会激活基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 以及 AGEs 前体的表达,从而导致 TJs 蛋白表达减少,BRB 通透性增加^[27]。

因此,DR 导致 BRB 损伤的机制为多因素、多环节共同作用的结果。高血糖导致缺血缺氧、氧化应激 ROS 产生增多、促炎因子或炎症介质的释放等环节介导视网膜内皮细胞损伤和 TJs 蛋白表达减少,是目前比较认同的 DR 中 BRB 破坏的机制,其中 VEGF 介导 TJs 蛋白改变在 DR 中 BRB 破坏的机制研究较多、较透彻。

2.2 急性青光眼 急性高眼压动物模型是常用的急性青光眼动物模型,属于缺血缺氧实验动物模型^[28]。视网膜缺血缺氧时,作为对缺氧敏感的核转录因子缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 会被激活^[29]。在实验性青光眼中,眼压升高会引起 HIF-1 α 及其靶基因表达上调^[30]。研究发现,急性高眼压后 HIF-1 α 的表达在早期明显上调,晚期逐渐恢复,其表达的时空特征与 BRB 损伤的时空特征一致,提示急性高眼压后 HIF-1 α 的表达上调可能与 BRB 的损伤有关^[31]。而诱导型一氧

化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、视网膜葡萄糖转运因子-1(glucose transporter-1, GLUT-1)和 VEGF 都是 HIF-1 α 的下游分子^[30], 可能在 BRB 损伤中起重要作用。研究表明, 急性高血压后 iNOS 的表达增加, 分析可能是由于神经胶质细胞激活和 NOS 上调而导致视网膜和视神经损伤^[32]。GLUT-1 是葡萄糖通过 BRB 的唯一载体, 急性高血压后早期大鼠视网膜 GLUT-1 表达下调, 严重影响了血液中的葡萄糖转运至视网膜细胞, 视网膜神经细胞由于葡萄糖的缺乏而出现代谢紊乱, 进而导致视网膜损伤^[33]。VEGF 是在生理和病理情况下血管生成过程中增加微血管通透性的主要因子^[34]。VEGF-A 是一种有效的血管生成因子, 可诱导内皮细胞迁移、增殖、分化和再生^[35]。VEGF-A 是由 8 个外显子的选择性剪接产生的, 由外显子 8 (外显子 8a) 近端剪接形成的促血管生成 VEGF-A_{xxx} 和外显子 8 (外显子 8b) 远端剪切产生的抗血管生成 VEGF-A_{xxx}b。VEGF-A 165b 可保护视网膜免受缺血损伤^[36]。在实验性青光眼模型中, 眼压升高可诱导 VEGF 表达上调的只是其中一个亚型 VEGF-A 165b, 其可以抑制血管生成, 而另一个亚型 VEGF-A 164 可促进血管生成, 表达水平并没有改变^[37]。因此, VEGF 在急性高血压引起的 BRB 损伤中的作用尚存争议。而 HIF-1 α 及其下游分子 iNOS、GLUT-1 和 VEGF 在急性高血压引起的 BRB 损伤中的具体作用环节和作用机制仍不完全清楚, 需进一步研究确定。

2.3 早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种发生于低出生体质量早产儿的视网膜血管异常增殖的严重致盲眼病^[38]。目前有多种关于 ROP 的致病学说, 包括 VEGF、HIF-1、胰岛素样生长因子、促红细胞生成素(EPO)、一氧化氮氧化物、胎盘生长因子、腺苷、Apelin 以及 β -肾上腺素能受体(β -adrenergic receptors, β -ARs)的多效性和交感神经系统的作用^[39]。用于研究 ROP 发病机制的动物模型常见的有氧诱导的视网膜病动物模型^[40-42], 研究发现在氧诱导的视网膜病变中, 常出现视网膜新生血管形成和 BRB 破坏, Caveolin-1^[40]、Netrin-1^[41]和 VEGF^[42]在其发病过程中起关键作用。其他如 HIF-1、胰岛素样生长因子、一氧化氮氧化物、胎盘生长因子、腺苷等分子在氧诱导的视网膜病变 BRB 破坏过程中的具体作用机制尚需进一步研究。

2.4 其他 视网膜经强光长时间照射后易引起光感受器层的光损伤, 光感受器损伤的主要机制包括自由基和脂质过氧化物介导的氧化应激、凋亡相关因子的调节、细胞内钙水平升高和视紫红质介导的损伤^[43]。光损伤会导致 RPE 的通透性增加, 可能与 VEGF 信号途径有关。光损伤也会启动细胞凋亡程序, 导致光感受器细胞进行性凋亡, 外节膜盘不断脱落, RPE 不断被吞噬, 在超出其负荷时即出现视网膜色素细胞凋亡, 继而引起 iBRB 和 oBRB 破坏^[44-45]。

3 BRB 损伤的治疗

3.1 药物治疗

3.1.1 抗 VEGF 药物 目前常见的抗 VEGF 药物有贝伐单抗(Bevacizumab, 商品名 Avastin)、雷珠单抗(Ranibizumab, 商品名 Lucentis)、阿柏西普(Aflibercept, 商品名 VEGF

Trap-Eye), 它们可与 VEGF-A 所有亚型结合并抑制其表达^[13]。贝伐单抗和雷珠单抗均是 VEGF 特异性抗体, 前者为重组人源化的全长单克隆 IgG 抗体, 后者为单克隆抗 VEGF 抗体片段重组体。雷珠单抗较贝伐单抗有更好的视网膜穿透力和作用, 但价格更高。阿柏西普是 VEGF 受体重组融合蛋白, 与 VEGF 结合的亲和力是雷珠单抗的 140 倍^[46]。但有研究报道部分增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)患者玻璃体中 VEGF 水平不升高, 在这些非 VEGF 应答者中, 由于促炎细胞因子发挥了主要的病理作用, 因此玻璃体腔内注射类固醇更为合适^[47]。另外, 有研究表明玻璃体腔内注射 KH902(VEGF 受体抑制剂)能够抑制糖尿病大鼠视网膜内皮细胞 Occludin 和 Claudin-5 水平下调, 保护糖尿病大鼠 iBRB 的功能^[48]。

3.1.2 皮质类固醇 皮质类固醇通过多种机制产生抗炎作用^[49], 包括炎症介质、VEGF 合成减少。糖皮质激素玻璃体内治疗可抑制大鼠视网膜 ICAM-1 的表达, 显著降低炎症反应, 改善 BRB 功能^[50]。研究认为, 皮质类固醇在治疗 DME 中的应用可能比抗 VEGF 治疗更有效^[51]。目前, 可用于玻璃体腔内注射的皮质类固醇药物包括曲安奈德、地塞米松(Ozurdex)和氟辛诺酮(Iluvien)^[47]。

3.1.3 促进紧密连接蛋白表达的潜在药物 研究发现, 七叶皂苷钠可能通过促进 Occludin 蛋白表达抑制 ROCK 信号通路, 降低视网膜血管内皮细胞的通透性, 稳定 BRB 功能, 阻止 DR 的发生发展, 具有改善大鼠 DR 的药效活性^[14]。体外实验证明, 多重激酶抑制剂阿西替尼(axitinib)可通过抑制低氧条件下内皮细胞 Occludin 及 ZO-1 的下调, 从而缓解低氧诱导的人脐静脉内皮细胞渗漏性增加^[52]。p38 MAPK 信号通路激活可引起 iBRB 的渗漏及紧密连接蛋白的破坏, 而核心蛋白多糖(decorin, DCN)可通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活实现对 iBRB 的保护作用^[53]。人脐带间充质干细胞可以通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制 TNF- α 、ICAM-1 及 VEGF 的表达, 进而使 Occludin 蛋白表达增加, 这对维持 BRB 的正常功能及在早期 DR 引起的血管病变中具有重要作用^[54]。

3.1.4 其他 Connexin 43 可能通过依赖 ATP 释放/炎性小体通路激活的方式介导 DME 中发生的 BRB 破坏, 抑制 Connexin 43 可使 DME 中的 RPE 免遭破坏, 因此, Connexin 43 是治疗 DME 的潜在治疗靶点^[55]。Apelin-13 可通过抑制小胶质细胞的活化和增殖、减少炎症介质的释放对氧诱导的视网膜病变模型鼠的 BRB 产生一定的保护作用^[39]。枸杞多糖(lycium barbarum polysaccharides, LBP)能显著减少 ROS 的生成, 还可明显改善光感受器细胞由于光暴露所引起的损伤, 这可能是由于 LBP 预处理可上调氧化基因 Nrf2 和 TrxR1, 清除氧自由基, 进而减少线粒体对氧化应激的反应, 增强抗氧化能力, 从而有效保护光感受器细胞诱导的视网膜损伤^[43]。

3.2 激光治疗 激光的作用机制主要是破坏缺血视网膜, 改善邻近视网膜区域的氧合, 减少 VEGF 的产生, 同时促进视网膜色素上皮细胞和 Müller 细胞释放细胞因子^[47]。激光治疗 DR 是一种高度有效的眼内治疗手段, 能预防糖尿病患者视力下降。激光治疗虽然本身具有破坏性, 但在预防视力丧失和长期保持视力方面效果显著^[56]。

3.3 手术治疗 玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 是近年发展较快的高新技术, 现已逐渐由传统手术方式向微创甚至无创发展, 常见的有 23G、25G+ PPV 术两种, 是眼科治疗的突破。通过切除玻璃体可以祛除出血、清除病原微生物、取出眼内异物, 为视网膜复位创造条件^[57]。

4 小结与展望

HIF-1 α 及其下游分子在急性高眼压引起的 BRB 损伤中的具体作用机制仍不完全清楚, 是目前学者比较感兴趣的研究方向。HIF-1、胰岛素样生长因子、一氧化氮氧化物、胎盘生长因子、腺苷等在氧诱导的视网膜病变 BRB 破坏过程中的具体作用机制目前尚不清楚, 探讨上述分子在 BRB 损伤中的具体作用机制, 并找出合适的抑制 BRB 损伤的药物, 对于伴有 BRB 损伤的眼部疾病如急性青光眼、ROP 的精准治疗具有较好的前景。目前关于 BRB 损伤有关的眼部疾病的治疗方法, 由于 VEGF 在 DR 的 BRB 损伤中研究报道较多, 作用机制研究较透彻, 因此抗 VEGF 药物应用较广泛。对于病情较轻的患者一般采用其中一种或两种治疗方法即可, 而对于病情较重的患者, 抗 VEGF 药物与全视网膜光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 以及 PPV 的联合治疗较单一治疗手段有更大的优势^[58-59]。关于联合治疗具体的治疗时间顺序^[59] 相关报道较少, 还需要进一步研究调节和优化找出最佳治疗顺序。另外, 皮质类固醇、提升紧密连接蛋白表达的潜在药物等联合 PRP 或 PPV 治疗对 BRB 损伤相关的眼部疾病是否效果更好也值得去探究。

参考文献

- Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21 Suppl 6: S3-S9
- Tervonen A, Vainio I, Nyman S, et al. Prediction of passive drug permeability across the blood-retinal barrier. *Pharm Res* 2014; 31(9): 2297-2311
- Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res* 2017; 139: 123-137
- 张姝雅, 孔玮, 孔珺. 视网膜色素上皮细胞的功能及其抗新生血管作用. *国际眼科杂志* 2016; 16(2): 265-269
- Wiktor A, Sarna M, Wnuk D, et al. Lipofuscin-mediated photodynamic stress induces adverse changes in nanomechanical properties of retinal pigment epithelium cells. *Sci Rep* 2018; 8(1): 17929
- Santiago AR, Boia R, Aires ID, et al. Sweet Stress: Coping with Vascular Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front Physiol* 2018; 9: 820
- Franke WW. Discovering the molecular components of intercellular junctions -- ahistorical view. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1(3): a003061
- Trost A, Bruckner D, Rivera FJ, et al. Pericytes in the Retina. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1122: 1-26
- Le YZ. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res* 2017; 139: 108-114
- Du L, Zhang Y, Chen Y, et al. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target. *Mol Neurobiol* 2017; 54(10): 7567-7584
- Madeira MH, Boia R, Santos PF, et al. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 673090

- 卞征. 白介素和糖尿病视网膜病变的关系. *南京医科大学* 2017
- Singh RP, Elman MJ, Singh SK, et al. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2019; 33(12): 107417
- 陈珍, 俞颂平, 李俊, 等. 七叶皂苷钠对糖尿病模型大鼠血-视网膜屏障损伤的保护作用及机制研究. *浙江中西医结合杂志* 2019; 29(7): 530-533
- 孙利, 丁永芳. 糖可明对糖尿病视网膜病变中血-视网膜屏障的影响. *南京中医药大学学报* 2018; 34(4): 400-403
- Caprnda M, Kubatka P, Saxena S, et al. The impact of hyperglycemia on VEGF secretion in retinal endothelial cells. *Folia Med (Plodiv)* 2017; 59(2): 183-189
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1614-1625
- Spencer BG, Estevez JJ, Liu E, et al. Pericytes, inflammation and diabetic retinopathy. *Inflammopharmacology* 2020; 28(3): 697-709
- 曹建峰, 庞东渤, 叶文婕. HIF-1 α 及 VEGF 在增生性糖尿病视网膜病变视网膜前膜中的表达. *国际眼科杂志* 2013; 13(5): 857-860
- Hautala N, Aikkila R, Korpelainen J, et al. Marked reductions in visual impairment due to diabetic retinopathy achieved by efficient screening and timely treatment. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(6): 582-587
- Ma Y, Zhang Y, Zhao T, et al. Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2): 307-313
- 李静文. 石斛多糖对糖尿病大鼠视网膜保护性作用的研究. *蚌埠医学院* 2016
- Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013; 7: 4-10
- Peng H, Wang C, Ye ZC, et al. How increased VEGF induces glomerular hyperpermeability: a potential signaling pathway of Rac1 activation. *Acta Diabetol* 2010; 47(S1): 57-63
- Spoerri PE, Afzal A, Li Calzi S, et al. Effects of VEGFR-1, VEGFR-2, and IGF-1R hammerhead ribozymes on glucose-mediated tight junction expression in cultured human retinal endothelial cells. *Mol Vis* 2006; 12: 32-42
- Scott IU, Jackson GR, Quillen DA, et al. Effect of Doxycycline vs Placebo on Retinal Function and Diabetic Retinopathy Progression in Patients With Severe Nonproliferative or Non-High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(9): 535-543
- Kim J, Kim CS, Lee YM, et al. Methylglyoxal induces hyperpermeability of the blood-retinal barrier via the loss of tight junction proteins and the activation of matrix metalloproteinases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(5): 691-697
- Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23(1): 91-147
- Mowat FM, Luhmann UF, Smith AJ, et al. HIF-1 alpha and HIF-2 alpha are differentially activated in distinct cell populations in retinal ischaemia. *PLoS One* 2010; 5(6): e11103
- Ergorul C, Ray A, Huang W, et al. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and some HIF-1 target genes are elevated in experimental glaucoma. *J Mol Neurosci* 2010; 42(2): 183-191
- 黄菊芳, 张全鹏, 童建斌, 等. 急性高眼压后大鼠视网膜缺氧诱导因子 1 α 的上调促进了血-视网膜屏障损伤. *解剖学杂志* 2013; 36(1): 61-64
- Cho KJ, Kim JH, Park HY, et al. Glial cell response and iNOS expression in the optic nerve head and retina of the rat following acute high IOP ischemia-reperfusion. *Brain Res* 2011; 1403(2): 67-77

- 33 刘政海, 曾杰, 易西南, 等. 急性高血压后大鼠视网膜葡萄糖转运因子-1 的表达. 解剖学杂志 2013; 36(3): 282-284
- 34 Peiris-Pages M. The role of VEGF 165b in pathophysiology. *Cell Adh Migr* 2012; 6(6): 561-568
- 35 Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9(6): 653-660
- 36 Magnussen AL, Rennel ES, Hua J, et al. VEGF - A165b is cytoprotective and antiangiogenic in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(8): 4273-4281
- 37 Ergorul C, Ray A, Huang W, et al. Levels of VEGF-A165b are elevated in experimental glaucoma. *Mol Vis* 2008; 14: 1517-1524
- 38 田汝银, 张国明, 程璐璐, 等. 早产儿视网膜病变激光术后嵴前无血管区的临床观察. 国际眼科杂志 2017; 17(4): 778-780
- 39 张薇. Apelin-13 对氧诱导的视网膜病变模型鼠视网膜小胶质细胞的影响及相关机制研究. 河北医科大学 2018
- 40 Tian XF, Xia XB, Xu HZ, et al. Caveolin - 1 expression regulates blood-retinal barrier permeability and retinal neovascularization in oxygen-induced retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40(1): e58-66
- 41 Tian XF, Xia XB, Xiong SQ, et al. Netrin - 1 overexpression in oxygen-induced retinopathy correlates with breakdown of the blood-retina barrier and retinal neovascularization. *Ophthalmologica* 2011; 226(2): 37-44
- 42 Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009; 219(4): 446-454
- 43 Tang L, Bao S, Du Y, et al. Antioxidant effects of Lycium barbarum polysaccharides on photoreceptor degeneration in the light-exposed mouse retina. *Biomed Pharmacother* 2018; 103: 829-837
- 44 王小婷, 徐国兴, 徐巍, 等. 光损伤对大鼠血-视网膜屏障功能的影响. 国际眼科杂志 2016; 16(8): 1435-1438
- 45 Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(2): 113-134
- 46 陈娟, 吕红彬. 抗 VEGF 药物在糖尿病性视网膜病变治疗中的应用. 眼科新进展 2014; 34(4): 397-400
- 47 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222
- 48 Huang J, Li X, Li M, et al. Effects of intravitreal injection of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, on the retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(7): 644-653
- 49 Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep* 2012; 12(4): 364-375
- 50 Tamura H, Miyamoto K, Kiryu I, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(4): 1440-1444
- 51 Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114(10): 1860-1867
- 52 Kernt M, Thiele S, Liegl RG, et al. Axitinib modulates hypoxia-induced blood-retina barrier permeability and expression of growth factors. *Growth Factors* 2012; 30(1): 49-61
- 53 李疏凤. Decorin 对 DR 血视网膜内屏障的保护作用及机制研究. 上海交通大学 2017
- 54 曹博雯. 人脐带间充质干细胞对早期糖尿病视网膜病变大鼠血-视网膜屏障功能的影响. 青岛大学 2017
- 55 Kuo C, Green CR, Rupenthal ID, et al. Connexin43 hemichannel block protects against retinal pigment epithelial cell barrier breakdown. *Acta Diabetol* 2020; 57(1): 13-22
- 56 Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol* 2014; 29(5-6): 290-300
- 57 张泽华, 徐晖, 莫小花, 等. 两种玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病疗效比较. 国际眼科杂志 2017; 17(6): 1174-1177
- 58 蒋依琳, 高洪瑞. 抗 VEGF 药物及微创玻璃体手术在眼后段疾病治疗中的应用. 实用医药杂志 2017; 34(6): 557-560
- 59 Cao G, Xu X, Wang C, et al. Sequence effect in the treatment of proliferative diabetic retinopathy with intravitreal ranibizumab and panretinal photocoagulation. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30(1): 34-39