

# 高糖环境下内质网应激及其在眼科疾病的研究进展

陆佳骏<sup>1</sup>, 盛敏杰<sup>2</sup>, 李冰<sup>2</sup>

基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 81400373)

作者单位:<sup>1</sup>(200092)中国上海市,同济大学医学院;<sup>2</sup>(200090)中国上海市杨浦区中心医院 同济大学附属杨浦医院

作者简介:陆佳骏,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:角膜病的基础与临床研究。

通讯作者:李冰,博士研究生,主治医师. bing-li-2007@163.com

收稿日期:2017-11-25 修回日期:2018-05-02

## Research advances of endoplasmic reticulum stress in high glucose environment and its related ophthalmic diseases

Jia-Jun Lu<sup>1</sup>, Min-Jie Sheng<sup>2</sup>, Bing Li<sup>2</sup>

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81400373)

<sup>1</sup>Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

<sup>2</sup>Central Hospital of Yangpu District; Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China

Correspondence to: Bing Li. Central Hospital of Yangpu District; Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China. bing-li-2007@163.com

Received: 2017-11-25 Accepted: 2018-05-02

### Abstract

• Endoplasmic reticulum (ER) is a place where it folds and synthesizes the proteins. ER stress was induced when a variety of physiological and pathological factors happened, under which the protein misfolding occurred, the unfolded protein accumulated and the calcium ion imbalanced in the ER. The ER of high-glucose environment can change the protein redox state and produce reactive oxygen species, which affects the ER channel function and chaperone protein buffer; meanwhile changes the balance of calcium ions; finally induces the formation of ER stress. More and more studies have confirmed that ER stress in high glucose environment can cause a variety of ophthalmic diseases. So we review the recent articles about ER stress of high glucose environment and its related ophthalmic diseases.

• KEYWORDS: endoplasmic reticulum; endoplasmic reticulum stress; high glucose

Citation: Lu JJ, Sheng MJ, Li B. Research advances of endoplasmic reticulum stress in high glucose environment and its related ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018; 18(6):1038-1042

### 摘要

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是蛋白质折叠和组装的主要细胞器,在多种生理性及病理性因素作用下,细胞内发生蛋白质错误折叠、腔内未折叠蛋白蓄积或钙离子平衡紊乱的状态称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。高糖环境下,蛋白质的氧化还原状态发生改变并产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),影响ER上的通道功能和伴侣蛋白的缓冲作用,改变了钙离子的平衡状态,形成ERS。越来越多的研究证实,高糖环境下ERS可以引起多种眼科疾病,本文就近年来关于在高糖环境下ERS及其在眼科疾病中的研究进展进行综述。

关键词:内质网;内质网应激;高糖

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.13

引用:陆佳骏,盛敏杰,李冰. 高糖环境下内质网应激及其在眼科疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(6):1038-1042

### 0 引言

蛋白质在内质网(endoplasmic reticulum, ER)内进行折叠和组装。在多种生理性和病理性因素作用下,当ER内蛋白质出现错误折叠、未折叠的蛋白蓄积或钙离子平衡状态紊乱时,可诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)<sup>[1]</sup>。高糖环境下,蛋白质的氧化还原状态发生变化并产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),诱使ER上的通道功能和伴侣蛋白的缓冲作用发生变化,影响钙离子的平衡状态,导致ERS。钙离子水平的波动会严重影响蛋白质的折叠能力,进一步诱导细胞凋亡。越来越多的研究证实,在高糖环境下ERS与多种眼科疾病的发生发展密切相关。

#### 1 内质网应激介导的细胞保护作用机制

1.1 未折叠蛋白反应 ERS早期,激活的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路对细胞进行调节,减少蛋白质的生物合成,增强ER的降解能力,从而减轻ER的负担以维持细胞内稳态<sup>[2]</sup>。UPR主要由3种信号转导蛋白介导激活,包括活化转录激活因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、1型内质网转膜蛋白激酶(type-1 ER transmembrane protein kinase, IRE-1)以及双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PKR like endoplasmic reticulum kinase, PERK)<sup>[3]</sup>。生理条件下,ATF6、IRE-1、PERK与分子伴侣葡萄糖调节蛋白78/免疫球蛋白结合蛋白(glucose-regulated protein 78/binding immunoglobulin protein, GRP78/BIP)结合并处于

非活化状态。当大量未折叠蛋白在 ER 内聚集时,未折叠蛋白与 GRP78/BIP 有更高的亲和力,使 GRP78/BIP 与 ATF6、IRE-1、PERK 解离,并与未折叠蛋白结合,增强 ER 内蛋白质的折叠能力,促进蛋白质正确折叠,激活 UPR<sup>[4]</sup>,启动 ERS 的 3 条主要信号转导通路保护细胞<sup>[5]</sup>。

PERK 是位于 ER 膜上的一种跨膜蛋白,其与 GRP78 解离后形成同源二聚体,通过自身磷酸化的方式被激活。激活的 PERK 特异性磷酸化真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ),通过抑制其翻译起始因子的功能,进一步抑制大多数 mRNA 的翻译,减少蛋白质合成,最终使 ER 的负荷减轻,利于恢复蛋白质在 ER 中的折叠和稳态<sup>[6]</sup>。ATF6 在 ERS 发生时,从 ER 内以囊泡形式转移到高尔基体,第一位点蛋白酶 (site-1 protease, S1P) 和第二位点蛋白酶 (site-2 protease, S2P) 对其进行切割,产生游离的 N 端片段<sup>[7]</sup>,活化的 ATF6 N 端切割段作为转录因子转移到核内与 ERS 元件 (endoplasmic reticulum stress element, ERSE) 结合<sup>[8]</sup>,增强 ER 的蛋白折叠能力。IRE-1 具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性,还具有位点特异性的核酸内切酶活性,在 ERS 发生时 IRE-1 与 GRP78 解离,跨膜传递信号到胞质域,在膜上寡聚化和自身磷酸化<sup>[9]</sup>。激活后的 IRE-1 有核糖核酸内切酶活性,能剪切编码 X-盒结合蛋白 1 (X-box binding protein1, XBP1) 的 mRNA,翻译生成具有活性的转录因子剪接型 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1 spliced, XBP1S) 转位至细胞核<sup>[10]</sup>,上调 ERS 的相关基因表达,特异性地与启动子区的未折叠蛋白反应原件 (unfolded protein response element, UPRE) 结合并诱导 ER II 型跨膜蛋白内质网降解,增强甘露糖苷酶样蛋白 (ER degradation-enhancing mannosidase-like protein, EDEM) 基因的转录,与错误折叠糖蛋白结合并增加其降解。真核翻译起始因子 2 (eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2) 蛋白有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种亚基,只有当二磷酸鸟苷 (GDP) 结合型 eIF2 蛋白经过 eIF2 $\beta$  亚基作用,转换成为三磷酸鸟苷 (GTP) 结合型 eIF2 蛋白后才能参与后续核蛋白复合体的组装与启动。而当 eIF2 $\alpha$  亚基 51 位丝氨酸发生磷酸化修饰后,eIF2 $\beta$  亚基就不能促进其 GDP 与 GTP 的交换,eIF2 蛋白循环停止,蛋白质合成的启动过程受到抑制<sup>[11]</sup>。

**1.2 内质网相关性降解** 内质网相关性降解 (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD) 是指当蛋白质发生错误折叠后,降解处理被逆向转运至细胞质中的错误折叠蛋白质的过程,主要包括以下步骤:(1) 在 ER 上识别需要降解的错误折叠蛋白;(2) 将未折叠蛋白通过转运通道输送至胞液;(3) 底物泛素化后被蛋白酶体降解。ER 上错误折叠蛋白主要通过 ERAD 清除,该过程是缓解 ERS 的重要机制<sup>[12]</sup>。

## 2 内质网应激介导的细胞凋亡机制

当 ERS 严重或者持续发生并得不到缓解时,UPR 通过 ERS 诱导的凋亡信号转导通路诱导细胞凋亡。当 ER 稳态失衡并无法恢复至正常状态时,活化转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 持续过表达将促使编码细胞凋亡诱导基因,上调 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白/生长抑制和 DNA 损伤诱导基因 153 (C/EBP homologous protein or growth arrest and DNA damage-inducible gene 153, CHOP/GADD153) 的表达。CHOP 能

减少 GRP78/BIP 和抗凋亡基因 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B-cell lymphoma/Leukemia-2, Bcl-2) 的表达量,促进细胞凋亡<sup>[13]</sup>。激活的 IRE-1 通路能通过肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated receptor 2, TRAF2) 凋亡信号途径激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK),诱导细胞凋亡<sup>[14-15]</sup>。天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-12 (caspase-12) 是 ER 所特有的半胱氨酸蛋白酶,IRE-1 持续激活后,caspase-12 被激活,进一步激活 caspase-9 和 caspase-3,诱导细胞凋亡<sup>[16-17]</sup>。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶是 ROS 的主要来源。高糖环境下糖脂代谢紊乱使胞质内戊糖途径产生的 NADPH 增加,导致线粒体产生过多的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH),NADPH 氧化酶将底物 NAD(P)H 过多的电子传递到氧分子产生 ROS<sup>[18]</sup>。ER 内蛋白质的氧化和 ROS 的生成有关,蛋白质氧化还原状态发生改变和 ROS 的产生能够影响 ER 上的通道功能和伴侣蛋白的缓冲作用,钙离子水平亦随其平衡状态发生变化而波动,并严重影响蛋白质的折叠能力,诱导细胞凋亡,故氧化还原稳态是 ER 发挥正常生理功能的基础<sup>[19]</sup>。免疫球蛋白结合蛋白 (binding immunoglobulin protein, BIP) 被认为是 ERS 反应的标志性分子,具有保护细胞,对抗细胞凋亡的作用<sup>[20-21]</sup>。研究表明,BIP 表达量随高糖环境持续时间呈动态变化,反映细胞 ER 自稳系统的调节作用<sup>[22]</sup>。

## 3 高糖环境下内质网应激在眼科疾病的研究

**3.1 高糖环境下内质网应激在角膜疾病中的研究** 糖尿病性角膜病变 (diabetic keratopathy, DK) 主要表现为浅层点状角膜炎、反复性角膜上皮剥脱糜烂、角膜上皮的持续性缺损<sup>[23-24]</sup>、上皮再生愈合速度延迟、无菌性角膜浅层溃疡<sup>[25]</sup>、角膜大泡形成、泪液分泌减少、角膜知觉减退等<sup>[26-27]</sup>。葡萄糖在高糖状态下能够转化为脱氧葡萄糖酮醛,随着葡萄糖自身的氧化产生大量的 ROS<sup>[28]</sup>。ROS 含量的增加伴随着角膜上皮抗氧化能力的减弱,增多的 ROS 能够激活细胞调节因子,后者会影响角膜上皮细胞层的再生能力<sup>[29]</sup>。在细胞代谢、增殖和存活等过程中,蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路起重要的调控作用,并对 ER 起重要保护作用<sup>[30-33]</sup>。ERS 能引起 Akt 磷酸化水平迅速下降,其中 PERK-CHOP-Akt 通路在此过程中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。Xu 等<sup>[35]</sup>通过高血糖干预链脉佐菌素诱导的糖尿病鼠模型研究表皮生长因子受体的磷酸化及其下游信号分子 Akt 和 ERK 发现,糖尿病鼠的角膜上皮细胞对损伤的反应较弱。

**3.2 高糖环境下内质网应激在糖尿病性视网膜病变中的研究** 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病重要的微血管并发症,DR 的病理特征为视网膜毛细血管基底膜的增厚和周细胞的丧失。Li 等<sup>[36]</sup>在链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型的视网膜早期病变组织中发现 CHOP 的表达量显著升高。在高糖环境下,氧化应激引起过量 ROS 生成并积聚,对组织造成慢性损伤,最终引起视网膜微血管内皮细胞大量凋亡。Outinen 等<sup>[37]</sup>研究发现,高糖环境下视网膜色素上皮细胞内同型半胱氨酸的水平上升,诱导 ERS 发生,提高血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平。

Murata 等通过对大鼠单眼进行眼周注射 ERS 诱导剂衣霉素,对比实验眼和对侧眼的视网膜组织中 VEGF 的表达量,发现前者表达水平远高于后者<sup>[38]</sup>。Li 等<sup>[39]</sup>通过对 DR 模型研究发现 ERS 与 DR 发病过程中视网膜炎症反应的发生存在密切联系。视网膜周细胞、内皮细胞及 Müller 细胞可以合成并分泌较低水平 VEGF,用来维持视网膜血管的正常生物学活性。DR 发生时,ERS 和 ERAD 相继发生,PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 的表达上升,上调内皮细胞内 VEGF 的转录水平,也使血浆及玻璃体内的 VEGF 水平逐渐上升。研究发现,用 P581PK 转染糖尿病大鼠视网膜血管内皮细胞进行靶向抑制 eIF2 $\alpha$  活性后,VEGF 的 mRNA 及蛋白表达量显著降低,血管渗漏情况也明显改善<sup>[40]</sup>,表明 PERK 通路参与了 DR 的发生与发展。此外,当 ERS 发生在视网膜神经上皮层的神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 和神经胶质细胞时,会激活 CHOP、PERK 等通路,出现 RGCs 凋亡,神经胶质细胞活跃及内层视网膜厚度变薄等现象<sup>[41-42]</sup>。Balasubramanyam 等<sup>[43]</sup>研究发现,在 DR 发生时同型半胱氨酸及谷氨酸的含量增加,视网膜出现缺血缺氧的状态,RGCs 内 ERS 的激活诱导细胞凋亡。研究证明,Akita 糖尿病小鼠 RGCs 中的 ERS 相关因子 GRP78、PERK、ATF4、IRE-1 及 CHOP 的 mRNA 水平均明显高于野生型小鼠<sup>[44]</sup>。

**3.3 高糖环境下内质网应激在晶状体疾病中的研究** 糖尿病性白内障的典型表现有皮质和后囊下混浊,成人常见核混浊<sup>[45-46]</sup>。糖尿病性白内障是多因素作用的结果,主要包括晶状体蛋白糖基化反应、晶状体的渗透压改变和氧化损伤等。人体的渗透压主要由电解质形成,除水以外所有的营养物质都参与渗透压的形成。渗透压受不同的糖类物质分子量的影响,大分子糖类物质相对于小分子糖类物质能产生更高的渗透压,同时因为糖类物质的代谢速度快,渗透压受到较大影响。糖尿病患者的碳水化合物、脂肪及蛋白质等代谢发生紊乱,血糖持续升高促使大量的葡萄糖在晶状体中堆积,引起晶状体内的渗透压增高并吸收水分,导致纤维肿胀变性,最终发生晶状体混浊<sup>[47-49]</sup>。

ERS 存在于糖尿病动物模型的晶状体上皮细胞中。上皮细胞-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。Ulianich 等<sup>[50]</sup>观察到 ERS 刺激因素作用于上皮细胞后出现 EMT,EMT 作为细胞在应激状态下的一种生存方式,能同时维持正常存活和凋亡两种结局的存在,刺激的持续时间和强度及细胞背景使细胞出现行为学差异,这可能是与 ERS 相关的普遍现象。4-苯基丁酸 (4-phenylbutyric acid, 4-PBA) 是一种能降低糖尿病和缺血动物模型中 ERS 水平的化学分子伴侣<sup>[51]</sup>。Li 等研究发现,糖尿病模型组小鼠的晶状体上皮细胞中各时间点的 GRP78 表达量均高于正常对照组小鼠,并随时间延长呈上升趋势,提示在糖尿病小鼠模型的晶状体上皮细胞发生了 ERS,且 ERS 随病程延长呈加重趋势,同时发现 ERS 诱导晶状体上皮细胞发生 EMT,在一定程度上 4-PBA 可能通过抑制 ERS 的发生抑制晶状体上皮细胞发生 EMT<sup>[52]</sup>。Ozcan 等<sup>[53]</sup>研究发现,4-PBA 干预糖尿病大鼠能有效抑制 ERS 并改善糖代谢。

**3.4 高糖环境下内质网应激在青光眼疾病中的研究** 青光眼作为常见的致盲性眼病具有不可逆性,原发性开角

型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 因为小梁途径的房水外流排出系统病变,使房水流阻力增加,导致眼压升高。国内眼科流行病学研究显示<sup>[54-56]</sup>, POAG 的发病率逐渐升高。研究发现,POAG 患者小梁网细胞中 ERS 标志蛋白 GRP78<sup>[57]</sup> 的表达水平下调会使细胞的防御机制出现紊乱,对 ERS 敏感性增加,破坏细胞的保护功能,诱导小梁网细胞凋亡。有研究表明,ERS 引起的远期损伤与 POAG 的小梁网功能紊乱及疾病发展密切相关<sup>[58]</sup>。Carbone 等<sup>[59]</sup>通过过度表达果蝇 MYOC 基因建立了果蝇的青光眼模型,果蝇眼的解剖与哺乳动物眼差异较大,在青光眼研究中的应用具有一定的局限性<sup>[60]</sup>。Y437H 突变型小鼠是近年应用最为广泛的青光眼动物模型,其在 3 月龄时即出现眼压升高、视神经萎缩等类似青光眼的表现<sup>[61]</sup>。Joe 等<sup>[62]</sup>最早通过 ERS 通路来阐释 MYOC 编码的肌纤蛋白 (myocilin) 基因突变导致 POAG 发生的相关机制。野生型肌纤蛋白与 MYOC 基因突变相互作用产生的复合物积聚在内质网腔内,进一步激活 ERS 凋亡转导通路,诱导部分小梁网细胞凋亡,剩余的小梁网细胞的吞噬能力不足以有效地清除房水,结果导致眼压升高。小梁网的细胞外环境同时受到肌纤蛋白质的积聚影响,眼压在房水流出障碍的情况下进一步升高。

Sato 等<sup>[63]</sup>通过测定糖尿病与非糖尿病小鼠房水中糖含量证实,前者的房水糖含量是后者的 2~3 倍。糖尿病患者 POAG 的发病率为 4%~11%,是非糖尿病患者发病率的 3 倍<sup>[64]</sup>。糖尿病与 POAG 的关系比较紧密,约 6%~13% 的 POAG 患者同时患有糖尿病。研究发现,在高糖条件下小梁细胞外基质成分明显增多,与房水流出阻力呈正比<sup>[65]</sup>。Zhang 等研究发现,在高糖作用下小梁细胞的增殖能力下降,凋亡率增加,功能减弱,近管小梁网的网状结构改变,眼内压随网孔变小而升高<sup>[66]</sup>。

#### 4 总结与展望

综上所述,高糖环境下 ERS 与眼科相关疾病的发生发展及细胞凋亡关系密切。与线粒体介导的凋亡途径不同,ERS 介导的细胞凋亡有其特异的信号传导通路,ERS 能够特异性诱导参与 ERS 的分子伴侣和感受蛋白的形成,因此有可能成为治疗相关疾病的有效靶点。随着国内外眼科医生和学者对高糖环境下内质网应激及其凋亡转导通路认识的加深,有利于深层次地了解相关疾病的发生发展机制,根据 ERS 的诱导机制及细胞内的自我调控机制,可以采取一些新的干预和治疗措施,也为研制靶点药物提供了更为广阔的研究前景。

#### 参考文献

- 1 Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: coping with stress. *Trends Cell Biol* 2004;14(1):20-28
- 2 Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications. *Biomed Res Int* 2014;2014:610140
- 3 Dai MX, Zheng XH, Yu J, et al. The impact of intermittent and repetitive cold stress exposure on endoplasmic reticulum stress and instability of atherosclerotic plaques. *Cell Physiol Biochem* 2014;34(2):393-404
- 4 Hollien J, Lin JH, Li H, et al. Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells. *J Cell Biol* 2009;186(3):323-331
- 5 Eiras S, Fernandez P, Pineiro R, et al. Doxazosin induces activation of GADD153 and cleavage of focal adhesion kinase in cardiomyocytes en

- route to apoptosis. *Cardiovasc Res* 2006;71(1):118-128
- 6 刘春蕾,何昆仑,王莉莉. 基于内质网应激途径的细胞保护策略的研究进展. *中国药理学通报* 2011;27(4):455-458
- 7 Shen J, Chen X, Hendershot L, *et al.* ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Dev Cell* 2002;3(1):99-111
- 8 Kadowaki H, Nishitoh H, Ichijo H. Survival and apoptosis signals in ER stress; the role of protein kinases. *J Chem Neuroanat* 2004;28(1-2):93-100
- 9 Shamu CE, Walter P. Oligomerization and phosphorylation of the Ire1p kinase during intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus. *EMBO J* 1996;15(12):3028-3039
- 10 Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, *et al.* XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 2001;107(7):881-891
- 11 Brostrom CO, Brostrom MA. Regulation of translational initiation during cellular responses to stress. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;58:79-125
- 12 王花枝,姜迪讚,胡瑞成,等. 内质网相关性降解与呼吸系统疾病. *国际呼吸杂志* 2014;7:555-560
- 13 Katayama T, Imaizumi K, Honda A, *et al.* Disturbed activation of endoplasmic reticulum stress transducers by familial Alzheimer's disease-linked presenilin - 1 mutations. *J Biol Chem* 2001; 276 ( 46 ): 43446-43454
- 14 Zillig M, Wurm A, Grehn FJ, *et al.* Overexpression and properties of wild-type and Tyr437His mutated myocilin in the eyes of transgenic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):223-234
- 15 Zode GS, Sharma AB, Lin X, *et al.* Ocular - specific ER stress reduction rescues glaucoma in murine glucocorticoid-induced glaucoma. *J Clin Invest* 2014;124(5):1956-1965
- 16 Zode GS, Bugge KE, Mohan K, *et al.* Topical ocular sodium 4 - phenylbutyrate rescues glaucoma in a myocilin mouse model of primary open - angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53 ( 3 ): 1557-1565
- 17 Doh SH, Kim JH, Lee KM, *et al.* Retinal ganglion cell death induced by endoplasmic reticulum stress in a chronic glaucoma model. *Brain Res* 2010;1308:158-166
- 18 余薇,闵清,郭霜. NADPH 氧化酶在高糖诱导的 H9c2 心肌细胞损伤中的作用. *中国药理学通报* 2015;31(10):1379-1382
- 19 王向阳,孙慧力,郭宝春,等. NADPH 氧化酶抑制剂对高糖刺激大鼠近端肾小管上皮细胞中内质网应激的作用机制探讨. *临床和实验医学杂志* 2013;12(14):1090-1093
- 20 Gething MJ. Role and regulation of the ER chaperone BiP. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10(5):465-472
- 21 Lee AS. The glucose-regulated proteins; stress induction and clinical applications. *Trends Cell Biol* 2001;26(8):504-510
- 22 吴雅臻,李漫丽,金燕,等. 糖尿病大鼠视网膜中内质网应激蛋白的表达及意义. *眼科研究* 2008;26(4):262-265
- 23 Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, *et al.* Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97(6):1076-1078
- 24 Fukushi S, Merola LO, Tanaka M, *et al.* Reepithelialization of denuded corneas in diabetic rats. *Exp Eye Res* 1980;31(5):611-621
- 25 Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, *et al.* Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1977;95(12):2193-2196
- 26 Sanchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. *Int Ophthalmol Clinics* 1998;38(2):19-36
- 27 Jeng S, Lee JS, Huang SC. Corneal decompensation after argon laser iridectomy--a delayed complication. *Ophthalmic Surg* 1991;22(10):565-569
- 28 Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension; clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S170-180
- 29 Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, *et al.* Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1552-1558
- 30 Zhou Y, Liang X, Chang H, *et al.* Ampelopsin-induced autophagy protects breast cancer cells from apoptosis through Akt-mTOR pathway via endoplasmic reticulum stress. *Cancer Sci* 2014; 105 ( 10 ): 1279-1287
- 31 Lin ML, Chen SS, Huang RY, *et al.* Suppression of PI3K/Akt signaling by synthetic bichalcone analog TSWU-CD4 induces ER stress- and Bax/Bak-mediated apoptosis of cancer cells. *Apoptosis* 2014;19(11):1637-1653
- 32 Zhang W, Neo SP, Gunaratne J, *et al.* Feedback regulation on PTEN/AKT pathway by the ER stress kinase PERK mediated by interaction with the Vault complex. *Cell Signal* 2015;27(3):436-442
- 33 Wang Z, Wang Y, Ye J, *et al.* bFGF attenuates endoplasmic reticulum stress and mitochondrial injury on myocardial ischaemia/reperfusion via activation of PI3K/Akt/ERK1/2 pathway. *J Cell Mol Med* 2015;19(3):595-607
- 34 Martin-Perez R, Palacios C, Yerbes R, *et al.* Activated ERBB2/HER2 licenses sensitivity to apoptosis upon endoplasmic reticulum stress through a PERK - dependent pathway. *Cancer Res* 2014; 74 ( 6 ): 1766-1777
- 35 Xu K, Yu FS. Impaired epithelial wound healing and EGFR signaling pathways in the corneas of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6):3301-3308
- 36 Li B, Wang HS, Li GG, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in the early stage of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2011;48(2):103-111
- 37 Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, *et al.* Homocysteine - induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999;94(3):959-967
- 38 Li J, Wang JJ, Yu Q, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is implicated in retinal inflammation and diabetic retinopathy. *FEBS Lett* 2009;583(9):1521-1527
- 39 Li J, Wang JJ, Zhang SX. Preconditioning with endoplasmic reticulum stress mitigates retinal endothelial inflammation via activation of X-box binding protein 1. *J Biol Chem* 2011;286(6):4912-4921
- 40 Yang H, Liu R, Cui Z, *et al.* Functional characterization of 58 - kilodalton inhibitor of protein kinase in protecting against diabetic retinopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway. *Mol Vis* 2011; 17:78-84
- 41 van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, *et al.* Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2715-2719
- 42 Shimazawa M, Ito Y, Inokuchi Y, *et al.* Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase in ER stress-induced retinal neuron damage. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3729-3736
- 43 Balasubramanyam M, Lenin R, Monickaraj F. Endoplasmic reticulum stress in diabetes; New insights of clinical relevance. *Indian J Clin Biochem* 2010;25(2):111-118
- 44 Balasubramanyam M, Singh LP, Rangasamy S. Molecular intricacies and the role of ER stress in diabetes. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:958169
- 45 Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(2):238-240
- 46 Bron AJ, Sparrow J, Brown NA, *et al.* The lens in diabetes. *Eye (London)* 1993;7(Pt2):260-275
- 47 Pollreisz A, Schmidt - Erfurth U. Diabetic cataract - pathogenesis, epidemiology and treatment. *J Ophthalmol* 2010;2010:608751
- 48 Marcovecchio ML, Lucantoni M, Chiarelli F. Role of chronic and

- acute hyperglycemia in the development of diabetes complications. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(3):389-394
- 49 Yang J, Xue Q, Miao L, *et al.* Pulmonary fibrosis: a possible diabetic complication. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(4):311-317
- 50 Ulianich L, Garbi C, Treglia AS, *et al.* ER stress is associated with dedifferentiation and an epithelial-to-mesenchymal transition-like phenotype in PC Cl3 thyroid cells. *J Cell Sci* 2008;121(Pt4):477-486
- 51 Liu G, Sun Y, Li Z, *et al.* Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress involved in diabetic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(4):651-656
- 52 李宝海, 陈媛媛, 周健. 内质网应激对糖尿病小鼠晶状体上皮细胞发生上皮间质转化的作用. *眼科新进展* 2015;35(3):205-209
- 53 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, *et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006;313(5790):1137-1140
- 54 葛坚. 青光眼的研究进展与发展趋势. *中华眼科杂志* 2000;36(3):192
- 55 葛坚. 青光眼防治工作中面临的问题与挑战. *中华眼科杂志* 2002;38(6):321-324
- 56 Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol* 2001;85(11):1277-1282
- 57 Liu H, Qian J, Wang F, *et al.* Expression of two endoplasmic reticulum stress markers, GRP78 and GADD153, in rat retinal detachment model and its implication. *Eye (London)* 2010;24(1):137-144
- 58 Chai F, Luo R, Li Y, *et al.* Down-regulation of GRP78 in human glaucomatous trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2010;16:1122-1131
- 59 Carbone MA, Ayroles JF, Yamamoto A, *et al.* Overexpression of myocilin in the *Drosophila* eye activates the unfolded protein response: implications for glaucoma. *PLoS one* 2009;4(1):e4216
- 60 Anholt RR, Carbone MA. A molecular mechanism for glaucoma: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. *Trends Mol Med* 2013;19(10):586-593
- 61 Zode GS, Kuehn MH, Nishimura DY, *et al.* Reduction of ER stress via a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. *J Clin Invest* 2015;125(8):3303
- 62 Joe MK, Sohn S, Hur W, *et al.* Accumulation of mutant myocilins in ER leads to ER stress and potential cytotoxicity in human trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312(3):592-600
- 63 Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):170-175
- 64 Read AT, Chan DW, Ethier CR. Actin structure in the outflow tract of normal and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res* 2007;84(1):214-226
- 65 Li AF, Tane N, Roy S. Fibronectin overexpression inhibits trabecular meshwork cell monolayer permeability. *Mol Vis* 2004;10:750-757
- 66 张俊霞, 张德秀, 刘思伟, 等. 高糖对牛眼小梁细胞形态、增殖及凋亡的影响. *国际眼科杂志* 2009;9(4):663-665