

# VEGF在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展

王苏涵<sup>1</sup>, 张乐颖<sup>1</sup>, 秦婷婷<sup>2</sup>, 王娇娇<sup>1</sup>, 宋宗明<sup>1</sup>

引用:王苏涵,张乐颖,秦婷婷,等. VEGF在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展. 国际眼科杂志, 2024,24(8):1260-1265.

基金项目:河南省科技攻关联合共建项目(No.LHGJ20190817); 中原科技领军人才项目(No.224200510013);河南省立眼科医院基础研究专项(No.20JCZD001)

作者单位:<sup>1</sup>(450003)中国河南省郑州市,河南大学人民医院 河南省人民医院 河南省立眼科医院;<sup>2</sup>(453003)中国河南省新乡市,新乡医学院

作者简介:王苏涵,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:王娇娇,女,博士,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. wjjnzy@126.com;宋宗明,男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. szmeyes@126.com

收稿日期:2023-10-24 修回日期:2024-06-19

## 摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是成年人视力下降甚至失明的常见原因之一,由多种发病机制共同作用,其机制虽尚未完全阐明,但血-视网膜屏障破坏是DR的关键过程。血管内皮生长因子(VEGF)作为高度内皮特异的促血管内皮生长因子,是视网膜病理性新生血管形成、破坏血-视网膜屏障的关键因子,因此全面地了解VEGF促进DR血-视网膜屏障破坏的病因病机,成为深入探索DR发病机制的关键。文章围绕DR探讨了VEGF与视网膜血管内皮细胞间的通透性、血管炎性反应、细胞凋亡反应、氧化应激、线粒体损伤以及内质网应激之间的相关机制,以期

为VEGF在DR破坏血-视网膜屏障机制研究提供参考。

关键词:糖尿病视网膜病变;血-视网膜屏障;血管内皮生长因子(VEGF)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.15

## Research progress of vascular endothelial growth factor in the mechanism of blood-retinal barrier damage by diabetic retinopathy

Wang Suhan<sup>1</sup>, Zhang Leying<sup>1</sup>, Qin Tingting<sup>2</sup>, Wang Jiaojiao<sup>1</sup>, Song Zongming<sup>1</sup>

Foundation items:Joint Project of Medical Science and Technology of Henan Province (No.LHGJ20190817); Central Plains Science and Technology Leading Talents (No. 224200510013); Basic Research Project of Henan Eye Hospital (No.20JCZD001)

<sup>1</sup>Henan University People's Hospital; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan

Province, China; <sup>2</sup>Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

Correspondence to: Wang Jiaojiao. Henan University People's Hospital; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. wjjnzy@126.com; Song Zongming. Henan University People's Hospital; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. szmeyes@126.com

Received:2023-10-24 Accepted:2024-06-19

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the common causes of visual impairment and blindness in adults, which is caused by various pathogenesis. Although the mechanism of DR has not been elucidated yet, the destruction of blood-retinal barrier is a key process. As a highly endothelial-specific factor in promoting the growth of vascular endothelial cell, vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a crucial role in the formation of pathological retinal neovascularization and the destruction of blood-retinal barrier. Therefore, a comprehensive understanding of the etiology and pathogenesis of blood-retinal barrier damage promoted by VEGF is critical for exploring the pathogenesis of DR. In this study, the underlying relationship between VEGF and the mechanism of blood-retinal barrier damage, including retinal vascular endothelial cell permeability, vascular inflammatory response, apoptosis, oxidative stress, mitochondrial damage and endoplasmic reticulum stress, with a view to providing a reference for the study in VEGF in the pathogenesis of blood-retinal barrier damage in DR.

• KEYWORDS:diabetic retinopathy; blood-retinal barrier; vascular endothelial growth factor (VEGF)

Citation:Wang SH, Zhang LY, Qin TT, et al. Research progress of vascular endothelial growth factor in the mechanism of blood-retinal barrier damage by diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(8):1260-1265.

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)可由长期高血糖引起,以视网膜血管渗漏、炎性反应、新生血管形成成为特征<sup>[1]</sup>,其形成是高血糖、炎性反应、氧化应激和糖基化终产物堆积等多种因素、多种机制共同作用的结果。DR在糖尿病患者中的发病率约为35%<sup>[2]</sup>,其早期阶段主要以血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的破坏、基底膜的增厚、无细胞毛细血管以及周细胞和血管内皮细

胞(vascular endothelial cell, VEC)的凋亡和丢失等为主<sup>[3-4]</sup>。BRB由视网膜VEC之间紧密连接形成的内屏障和视网膜色素上皮细胞之间的紧密连接形成的外屏障组成,可选择性滤过营养物质<sup>[5]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是糖尿病血管并发症发生发展的关键因素之一,近年来VEGF被报道为DR形成新生血管的关键因子。VEGF对于血管的维持和存活至关重要,能够诱导血管的发生以及维持发育的内皮组织的结构框架,参与调节VEC的增殖和迁移,增加新生血管生成与炎症因子的表达,是破坏DR中BRB的有效关键因子<sup>[6]</sup>。在DR中,VEGF水平增加可导致血管炎性破坏、渗漏,周细胞的损失及基底膜破损等表现可导致BRB的破坏,从而形成新生血管<sup>[7]</sup>。因此了解VEGF对于BRB破坏的作用有助于更深层次探究DR进展,VEGF可促进血管通透性、炎症反应、细胞凋亡以及氧化应激(oxidative stress, OS)、线粒体功能失调及内质网应激等方面破坏BRB诱导新生血管形成,从而促进DR发生(图1)。现就VEGF的这些促进BRB破坏的相关分子机制的研究进展进行综述。

## 1 VEGF促进VEC的通透性

**1.1 VEGF通过VEGFR-2与VEGF-A的相互作用增强通透性** VEGF是一种二硫键二聚体糖蛋白,也是一种高度内皮特异性的促血管内皮细胞生长因子,在各种疾病中调节血管通透性也发挥关键作用<sup>[8]</sup>。VEGF的一个重要生物学功能是能够增加血管通透性,血管通透性的调节对于维持组织代谢稳态至关重要。高血糖引起的视网膜血管高通透性与VEGF表达增加密切相关<sup>[9]</sup>。VEGFR-2是

血管生理中的关键受体,能够介导VEC的增殖和迁移以及监测微血管的通透性<sup>[6]</sup>。VEGFR-2与VEGF-A关系密切相关,二者共同作用于血管生成和渗透性增强。VEGFR-2可通过酪氨酸磷酸化诱导VEGF-A的促血管生成和增强通透性的功能,VEGF-A也可通过激活VEGFR-2使VEGFR-2与血管内皮钙黏蛋白复合物解离,从而增加血管通透性和VEC的活性。研究发现,阻止VEGFR-2的激活和降低VEGF/VEGFR-2途径的活性可抑制血管通透性的增高<sup>[10]</sup>。因此,抑制VEGFR-2与VEGF-A有利于BRB。

**1.2 VEGF可通过破坏BRB增加通透性** 血管通透性增加与内皮的完整性有关,相邻VEC之间形成的细胞间隙是血管渗漏和迁移的主要途径,多种信号通路可通过调节细胞间紧密连接来调节内皮通透性。VEGF也可通过破坏视网膜血管内皮细胞间的紧密连接,增加血管通透性,导致BRB的破坏<sup>[11]</sup>。正常情况下,VEGF能够维持血管内皮的完整性,但在DR中,VEGF诱导刺激Src家族非受体酪氨酸激酶(SFKs)参与增加血管通透性,通过激活Rac GTPases和p21活化激酶(PAK)等导致VEGF受体钙黏蛋白复合物解离及细胞间紧密连接蛋白靶向降解,从而破坏VEC之间连接性,增加通透性<sup>[12]</sup>。在高糖状态下,蛋白激酶C(PKC)途径激活间接刺激VEGF的表达增多,激活多种信号通路增加视网膜血管通透性<sup>[13]</sup>。但Han等<sup>[14]</sup>还发现Lyn激酶可通过介导磷酸化FAK酪氨酸残基576/577和925破坏内皮连接,在VEGF刺激下磷酸化FAK酪氨酸残基576/577和925被抑制,因此在VEGF刺激下Lyn激酶可通过FAK的磷酸化抑制来稳定内皮连接。

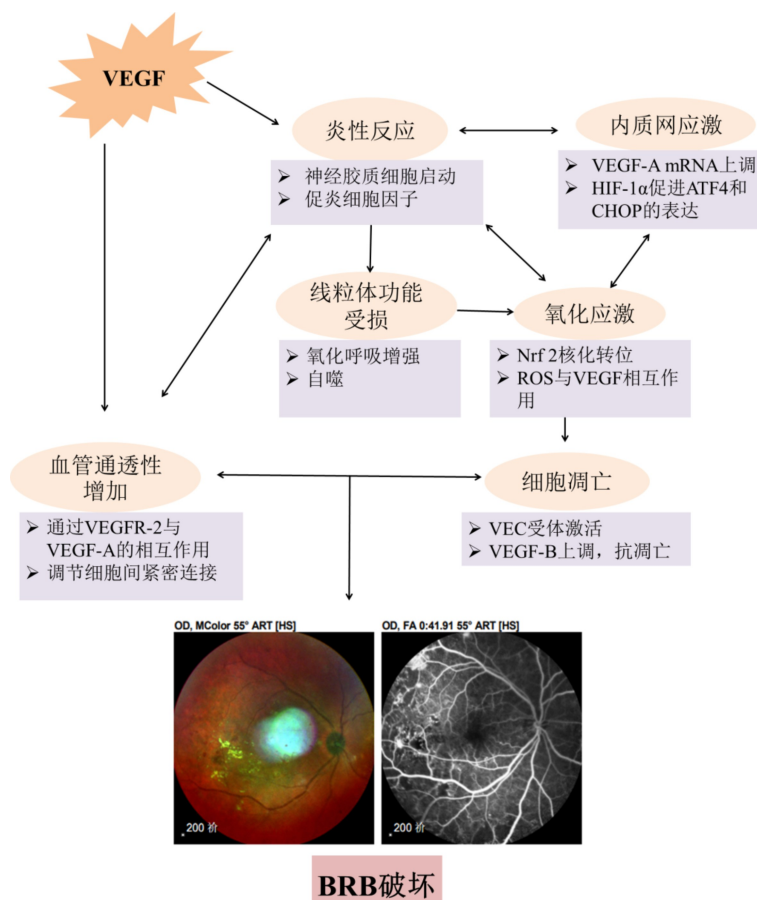


图1 VEGF参与DR中BRB破坏发生发展机制 黑色双箭头表示相互作用。

总之,在 VEGF 刺激下,虽有部分因子能够稳定内皮连接,但大多数激活信号途径的破坏作用远远超过保护作用,破坏作用引起的高通透性又有利于炎症反应,而炎症反应也能促进高通透性,二者之前的相互促进作用皆有助于 BRB 的破坏,最终形成 DR。因此,可通过防止紧密连接蛋白的下调引起的紧密连接破坏,降低血管通透性来保护 BRB。

## 2 VEGF 促进视网膜血管炎性反应

炎性改变是 DR 的早期重要病理特征之一。DR 是一种低水平慢性炎症性疾病,视网膜 Müller 细胞和星形胶质细胞等神经胶质细胞都可作为 DR 炎症反应的启动器<sup>[15]</sup>。在视网膜中,Müller 细胞在缺氧状态下会产生大量的 VEGF,小胶质细胞在高糖状态下可激活 VEGF 的表达、缺氧诱导因子-1(HIF-1)易位及 ERK1/2-NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[16]</sup>。在视网膜发生炎症反应时,视网膜小胶质细胞可被快速激活发生过度反应,从而在 BRB 破坏阶段分泌各种炎症细胞因子和毒性分子等,如白介素(interleukin,IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)等,这些刺激因子可通过诱导 VEGF 的表达增加对 VEC 的损伤,破坏血管内皮的完整性,促进新生血管形成和增大血管通透性,导致 BRB 损伤和 DR 病理恶化<sup>[17]</sup>。但同时有研究发现 VEGF、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等多种细胞因子的表达增加也能够促进视网膜在炎症状态下的生理修复,能够提供视网膜细胞存活所需的营养支持<sup>[18]</sup>。因此,细胞因子的表达增加并不都具有促炎作用,只有过量的表达增加才能够对细胞造成损害。

DR 发生时,机体内促炎因子可改变连接蛋白的结构,也可直接损伤血管内皮细胞等,破坏 VEC 间通透性<sup>[19]</sup>。VEGF 作为一种促炎因子,通过与其受体 Flk-1/KDR 结合而诱导 VEC 中黏附蛋白的表达,促进白细胞淤滞与细胞因子的释放,聚集于细胞表面破坏细胞紧密连接,进而增加新生血管生成,破坏 BRB<sup>[20]</sup>。Wang 等<sup>[21]</sup>研究发现 VEGF 的敲除在很大程度上可以抑制 DR 的炎症,Müller 细胞来源的 VEGF 的缺失也可以显著减少 DR 的炎症。缺氧、晚期糖基化终末产物、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等均可上调 VEGF mRNA 的表达,其中对于缺氧反应最敏感<sup>[22]</sup>。缺氧时,HIF-1 $\alpha$  表达增加,诱导 VEGF 的表达增加,VEC 在此炎症发生发展过程中过度增殖或迁移,从而引发血管炎性反应,导致血管功能出现异常。因此,VEGF 虽不是视网膜血管炎症的唯一因素,却是促进视网膜血管炎性反应的重要介质,也是破坏 BRB 的关键因子。各种刺激因子可促进 VEGF 的激活及表达增加,从而多途径增加新生血管的形成及炎症因子的表达。已有研究证实,IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子也可进一步促进细胞因子表达,从而促进 VEC 的损伤及凋亡,破坏 BRB,因此可通过减少促炎细胞因子来保护 BRB。

## 3 VEGF 可诱导 DR 视网膜 VEC 凋亡

VEC 是一种单层细胞,覆盖于血管内膜,是正常血液流动不可或缺的一部分,在调节血管舒缩、新生血管形成、内分泌以及炎症和免疫中都发挥着重要作用,尤其是在维持血管内稳态方面<sup>[23]</sup>。在糖尿病中,多种因素都能引起视网膜 VEC 的活化和损伤,从而导致视网膜 VEC 功能障碍,促进 BRB 破坏。VEC 损伤是糖尿病血管并发症发生

发展的关键因素之一<sup>[24]</sup>,视网膜 VEC 的凋亡也是 BRB 破坏的特征之一。

Huang 等<sup>[24]</sup>研究发现,在高浓度葡萄糖条件下,某些通路的激活如 Akt 和 Erk 通路可上调 VEGF-B 的表达从而减少视网膜细胞凋亡,并且玻璃体腔注射 VEGF-B 蛋白也可明显减少 DR 大鼠视网膜细胞凋亡。VEGF-B 是 VEGF 家族中被发现不同于 VEGF-A 等成员,它具有抗氧化作用,能够通过减轻 OS 损伤来减少细胞凋亡。而 VEGF 其他亚型可通过激活受体,促进 OS,从而致使细胞凋亡。细胞凋亡可改变眼底血管通透性,血管通透性升高易发生细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>。BRB 与 VEC 间紧密连接密切相关,VEC 凋亡,破坏 VEC 间的紧密连接,从而破坏 BRB 内屏障。因此,可通过抑制 VEC 凋亡,维持 VEC 间紧密连接,从而维持 BRB。

## 4 VEGF 在 OS 作用下加速细胞凋亡

VEGF 不仅可直接诱导 VEC 凋亡,还可在 OS 条件下加速 VEC 凋亡,加重 BRB 破坏。OS 是体内氧化与抗氧化作用失衡,造成细胞、组织或器官氧化损伤的稳态水平。糖尿病会增加 OS,并且可在视网膜及其毛细血管细胞中观察到 OS 增加<sup>[27]</sup>。Rossino 等<sup>[28]</sup>发现 OS 可触发细胞核内 Nrf 2 活化和转位,稳定 HIF-1 $\alpha$  引起 VEGF 的表达和释放,其中释放的 VEGF 可与 VEGFR-2 结合,将再次刺激 HIF-1 $\alpha$  导致 VEGF 的表达和释放。在 OS 条件下,VEGF 的表达和释放是作为促生存因子而显著增多的<sup>[29]</sup>。但在视网膜 VEC 的研究中又发现,OS 可使 VEGF 的促生存信号失活,并导致细胞加速凋亡。因此,OS 虽然可促进促生存因子 VEGF 的表达与释放增多,但抑制 VEGF 的促生存信号,VEGF 的过表达对细胞造成的损伤作用远大于它作为促生存因子的作用,可加速细胞的凋亡,加重 BRB 破坏。目前视网膜可被产生 ROS 的可见光攻击已达成专家共识<sup>[30]</sup>。VEGF 能够自身诱导超氧阴离子的形成,超氧阴离子是 ROS 的一种,ROS 也参与 VEGF 的血管生成作用。Hu 等<sup>[31]</sup>发现 ROS 可通过激活 PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$  途径间接提高 ROS 的产生并促进缺氧诱导的 VEGF 表达,另有研究发现 VEGF 也可以通过激活信号通路增加 ROS 的生成。ROS 可消耗抗氧化酶生成丙二醛,抗氧化酶和丙二醛均为判断 OS 的检测指标。相关研究显示,DR 中抗氧化酶水平与炎症因子水平呈负相关,丙二醛水平与炎症因子呈正相关,提示 OS 与炎症反应可能存在相互促进作用<sup>[32]</sup>。这种相互促进作用在血管生成、炎症反应等破坏 BRB 的生理病理过程中发挥重要作用。

Chen 等<sup>[33]</sup>发现 STING 在 OS 诱导的 VEGF 调节中起重要作用,STING 的抑制会显著降低 HIF-1 $\alpha$  的表达从而减轻了 VEGF 的上调,但是 OS 损伤的 DNA 可以激活 STING 信号从而上调 VEGF 的表达。NF- $\kappa$ B 也参与调节 VEGF 以响应 STING 信号传导。部分 microRNAs (miRNAs) 也参与 OS 并在 BRB 破坏中有重要作用,miR-100、miR-144-3p 的过表达可加剧 OS 损伤,miR-152 的表达增强可降低高糖条件下 VEC 中 VEGF、VRGFR-2 和转化生长因子  $\beta$ 1 的表达,miR-205-5p、miR-455-5p 可通过减少 ROS 的产生、下调 NADPH 氧化酶 4 等下游因子的表达及上调过氧化氢酶的表达来减轻 OS 损伤,OS 加剧可促进 BRB 损伤促进 DR 的进展,而减轻 VEGF 及 OS 的损伤可延缓 DR 进展<sup>[34]</sup>。OS 的这种减缓或加剧 DR 进展的作用,与线粒体的功能结构密不可分,线粒体是 OS 发



生的主要细胞器。OS 可加重 BRB 破坏,而 OS 主要通过线粒体发挥作用,因此线粒体功能也与 BRB 破坏密切相关。

### 5 VEGF 通过影响线粒体功能促进 BRB 破坏

VEC 通过糖酵解和正常线粒体产生能量来维持自身功能。VEC 内的线粒体数量较低,但是线粒体的功能受损和失调依然会引起 OS 损伤和血管系统疾病。炎症引起的线粒体功能受损是视网膜发生氧化损伤的重要因素之一<sup>[35]</sup>。Guo 等<sup>[36]</sup>研究发现经 VEGF 处理的 VEC 线粒体氧化呼吸增强,细胞内 ATP 水平增加,ROS 产生减少,而对抗 OS 系统的基因表达均增加,可能是通过 mTOR-H3K-AKT 通路增强线粒体功能来保护 VEC。当 VEC 处于高浓度的葡萄糖条件下时,细胞内的能量代谢途径会发生改变,增加线粒体的氧化呼吸作用,产生大量的 ROS<sup>[37]</sup>。又有研究发现,大量 ROS 可通过激活炎性细胞,诱导线粒体功能障碍,从而引发 OS,最终导致细胞凋亡的发生<sup>[38]</sup>。因此,炎症与线粒体功能障碍、OS 均密切相关。

VEGF 可以通过抑制线粒体自噬来影响线粒体功能。线粒体自噬是一种保护性的细胞代谢途径,可以清除受损的线粒体,从而维护正常的线粒体功能。线粒体在 VEC 受到刺激时释放 ROS,并且可以通过激活 AMPK 信号通路诱导自噬的发生。VEGF 的过度激活会抑制线粒体自噬,导致线粒体功能受损从而导致蛋白酶体的降解继而引起线粒体 ROS 的产生和 AMPK 信号通路的激活<sup>[39]</sup>。AMPK 信号通路介导的自噬会清除损伤的和功能障碍的线粒体,由此保持 VEC 内的稳态平衡。VEGF 缺乏会引起线粒体分解和明显的线粒体自噬,从而引起细胞的不稳定和死亡<sup>[40]</sup>。通过对细胞层面的研究发现,在 VEC 中敲除 VEGF 促进了异常的线粒体功能,伴随了自噬体的形成增多和自噬相关转录因子的表达增加<sup>[41]</sup>。由此可知,VEGF 通过影响线粒体功能来促进 BRB 的破坏。因此,通过调节线粒体功能可能是维持 BRB 的一种新策略。

### 6 内质网应激参与破坏 BRB

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞蛋白质合成、折叠和组装的主要场所,内质网在各种生理、病理因素作用下导致的功能失衡就会形成内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),ERS 通过维持细胞稳态在体内发挥至关重要的作用<sup>[42]</sup>。Song 等<sup>[43]</sup>发现 OS 发生于 ERS 的上游,可促进 ERS 的发生,但也有文献证据表明,ERS 释放  $Ca^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  作用于线粒体间接促进 OS 的发生。OS 和 ERS 的发生相辅相成。

Ghosh 等<sup>[44]</sup>通过细胞学实验发现 ERS 提高 VEGF-A mRNA 的表达,而 PERK、IRE1、ATF4、ATF6 均与 VEGF-A mRNA 的表达上调有关,VEGF-A 是 VEGF 家族中在新生血管形成中发挥关键作用的因子。VEGF-A 可通过与 VEGFR-2 之间的相互作用增大血管通透性,参与 BRB 破坏。Wu 等<sup>[45]</sup>发现诱导的 CHOP、VEGF-A 的上调可被 ERS 抑制剂抑制。ERS 与 VEGF 的上调呈正相关。高糖及缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$  的表达增加,诱导 VEGF 的表达增加。Li 等<sup>[46]</sup>通过构建缺血缺氧模型发现,HIF-1 $\alpha$  含量增加也可促进 ERS 标志分子 ATF4 和 CHOP 的表达。总之,在 DR 中 HIF-1 $\alpha$  与 ERS 是相互促进、共同调节 VEGF 的表达的关系<sup>[47]</sup>。已有研究证实急性炎症反应可诱发 ERS,而 ERS 可导致炎症<sup>[48]</sup>。ERS 与炎症反应密切相关,可进一步诱导细胞凋亡。因此,ER 由于其与 OS、炎症、细

胞凋亡等多种致病机制均紧密联系,也是 DR 形成过程中 BRB 破坏的关键细胞器。

### 7 总结与展望

目前 DR 的机制尚未完全阐明,DR 的致病因素复杂多样,VEGF 在 DR 的发生发展中发挥着关键作用。但目前对于 VEGF 促进 DR 的具体发病机制的研究有限。VEGF 通过促进血管的通透性增加、OS 反应及血管的炎症反应、内质网应激、线粒体损伤等机制来促进 BRB 破坏的发生发展,在新生血管形成中发挥重要作用,并最终形成 DR。如图 2,多种机制促进新生血管形成:(1)VEGF 结合受体 VEGFR-2 诱导 VEGF-A 的促血管通透性和新生血管生成作用,从而破坏 BRB。查阅文献发现,VEGFR-1 也与 VEGF 的血管生理作用相关,缺乏 VEGFR-1 可造成血管发育不成熟;(2)VEGF 可直接作用于 Flt-1/KDR 通路,导致白细胞瘀滞和炎细胞浸润,引发炎症反应。而炎症反应可促进炎性因子黏附于血管内皮,导致血管通透性进一步增加,通透性增大有利于炎症反应的发生,进一步导致细胞凋亡,从而破坏 BRB;(3)VEGF 介导的 OS 多发生于线粒体,线粒体受损可诱发 OS 的发生,炎症反应可与 OS 相互促进产生过量 ROS 刺激 *cyt c* 释放,引发 Caspase-9/Caspase-3 级联反应可促进 VEC 的凋亡,引起 BRB 破坏;(4)ERS 时 GRP78 解离,可导致 ATF6、PERK、CHOP、IRE、JNK、Bel-2 等活化,引发凋亡级联反应。ERS 与炎症反应、ROS 均存在密切联系,共同作用于促进 VEC 凋亡。炎症反应及其引起的通透性增加、细胞凋亡是 BRB 破坏的重要机制,也是 DR 病理生理过程中的关键因素。VEGF 可贯穿于 DR 始末,还与糖代谢异常、多元醇-肌醇代谢异常、AGEs 过量生产等促 DR 形成机制密切相关,几乎在 DR 常见机制中都扮演重要角色,在 DR 的早期阶段 BRB 破坏中也扮演重要角色。

VEGF 对于血管的维持和存活至关重要,目前临床上治疗 DR 患者的主要药物是抗 VEGF 药物。玻璃体内注射抗 VEGF 药物可使眼底病得到及时、更好地控制,减少对视力的损害,相较于其他治疗方法,更加安全高效。但注射抗 VEGF 药物后部分患者可能会出现一些不良反应,如视力模糊、球结膜发红、眼痛、眼干等,再加上其药物价格昂贵,药效周期短,给药频次高,因此部分患者不能定期规律治疗,治疗效果不佳。对于长期规律接受较大剂量抗 VEGF 药物治疗的患者,其耐药性及副作用风险也会更大。目前已研究出在治疗初始就能以较少给药频率同时维持治疗有效的抗 VEGF 药物,间隔给药时间越长,发生耐药性和不良反应机会越小,患者的依从性会更好,从而其治疗效果也更好。近年来抗 VEGF 药物的更新迭代速度有所减缓,但其生物类似药目前正在蓬勃发展。抗 VEGF 药物仍然在 DR 治疗中占据重要位置,目前虽认为激光治疗辅助抗 VEGF 药物可以提高疗效<sup>[49]</sup>,抗 VEGF 药物与 PPV 的联合治疗也可优势互补<sup>[50]</sup>,但一般是在患者依从性不好或病情较重情况下。因此了解 VEGF 对 BRB 破坏的具体机制,更利于治疗水平的提高。而本文聚焦于 VEGF 破坏 BRB 的作用机制,来探讨 DR 的形成,作用机制研究越透彻,抗 VEGF 药物应用越广泛。今后,还需更加深入研究 DR 的各种发生机制及治疗手段,多学科合作以便更加科学规范地选择治疗方式,让更多患者从中获益。

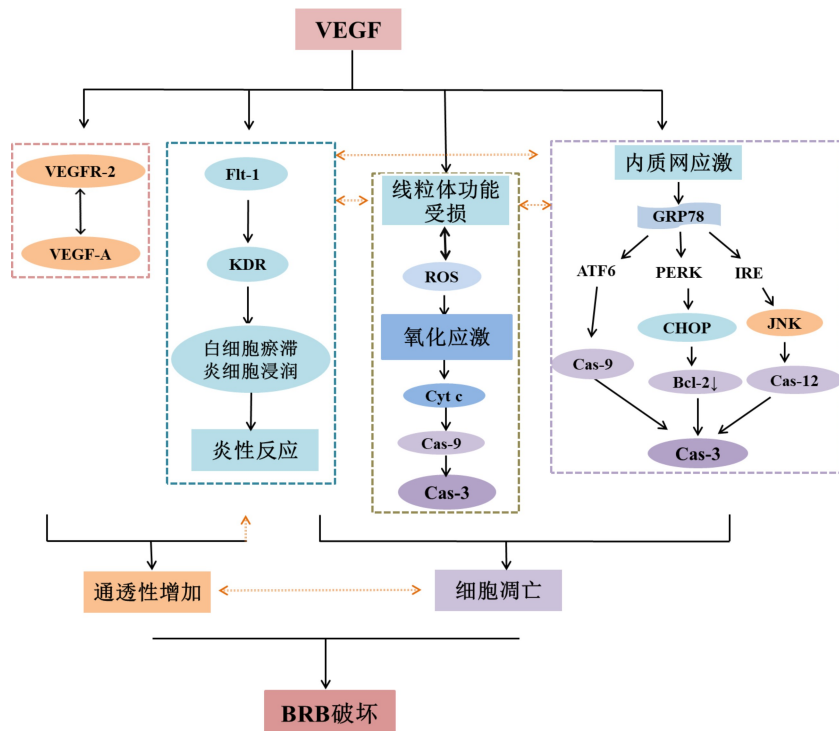


图2 VEGF促进BRB破坏分子机制图 橙色虚线双箭头表示相互作用。

参考文献

[1] Youngblood H, Robinson R, Sharma A, et al. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19):4755.  
 [2] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7):377-390.  
 [3] Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. *Front Neurosci*, 2019, 13:1172.  
 [4] Simó R, Stütt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*, 2018, 61 (9):1902-1912.  
 [5] 刘自强, 接传红, 王建伟, 等. 糖尿病视网膜病变免疫机制的研究进展. *眼科新进展*, 2022, 42(2):150-154.  
 [6] Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res*, 2015, 99:137-148.  
 [7] Park DY, Lee J, Kim J, et al. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun*, 2017, 8:15296.  
 [8] Phoenix KN, Yue ZC, Yue LX, et al. PLCβ2 promotes VEGF-induced vascular permeability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42 (10):1229-1241.  
 [9] 刘炳男, 周霞, 张文倩, 等. 血管内皮生长因子生物学功能及中医药治疗研究进展. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(5):12-15.  
 [10] Heinolainen K, Karaman S, D'Amico G, et al. VEGFR3 modulates vascular permeability by controlling VEGF/VEGFR2 signaling. *Circ Res*, 2017, 120(9):1414-1425.  
 [11] 刘淑卿, 李英琦, 杨主敏, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗难治性糖尿病黄斑水肿的临床观察. *贵州医科大学学报*, 2022, 47 (10):1215-1219, 1225.  
 [12] Wautier JL, Wautier MP. Vascular permeability in diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3645.  
 [13] Amadio M, Bucolo C, Leggio GM, et al. The PKCβeta/HuR/VEGF pathway in diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80 (8):1230-1237.

[14] Han JY, Zhang GY, Welch EJ, et al. A critical role for Lyn kinase in strengthening endothelial integrity and barrier function. *Blood*, 2013, 122(25):4140-4149.  
 [15] Taurone S, Ralli M, Nebbioso M, et al. The role of inflammation in diabetic retinopathy: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (20):10319-10329.  
 [16] Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2020, 11:564077.  
 [17] 徐君, 姚丹珍, 夏金盈, 等. 炎症反应在糖尿病视网膜病变中的作用及相关靶点药物的研究进展. *眼科新进展*, 2022, 42(8):664-668, 672.  
 [18] 刘爽. 炎症细胞因子在糖尿病视网膜病变发病中的作用. *国际眼科纵览*, 2022, 8(4):327-332.  
 [19] Spencer BG, Estevez JJ, Liu E, et al. Pericytes, inflammation, and diabetic retinopathy. *Inflammopharmacology*, 2020, 28 (3):697-709.  
 [20] 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(Suppl 1):57-63.  
 [21] Wang JJ, Xu XL, Elliott MH, et al. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*, 2010, 59(9):2297-2305.  
 [22] 陈加玉, 滕岩, 杨明明. 炎症调控因子在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用. *国际眼科杂志*, 2021, 21(8):1390-1393.  
 [23] Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med*, 2021, 10(3):458.  
 [24] Huang DL, Zhao C, Ju R, et al. VEGF-B inhibits hyperglycemia- and Macugen-induced retinal apoptosis. *Sci Rep*, 2016, 6:26059.  
 [25] 黄家丽, 沈泳芝, 李志辉, 等. 糖尿病性视网膜病变早期诊断中运用 OCTA 的临床价值. *数理医药学杂志*, 2022, 35 (7):1001-1004.  
 [26] 王宇思, 赵晓伟, 周月宏. 艾塞那肽联合川芎嗪治疗糖尿病视网膜病变临床观察. *解放军医药杂志*, 2016, 28(10):95-99.  
 [27] Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, et al. Oxidative stress and

epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2015,48:40–61.

[28] Rossino MG, Lulli M, Amato R, et al. Oxidative stress induces a VEGF autocrine loop in the retina: relevance for diabetic retinopathy. *Cells*, 2020,9(6):1452.

[29] Hernández C, Dal Monte M, Simó R, et al. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:9508541.

[30] Catala A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids in the vertebrate retina. *Front Biosci*, 2011,3(1):52–60.

[31] Hu ZZ, Dong N, Lu D, et al. A positive feedback loop between ROS and Mxi1-0 promotes hypoxia-induced VEGF expression in human hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal*, 2017,31:79–86.

[32] 杨东升, 宋文利. 2型糖尿病视网膜病变患者血清氧化应激指标与炎症因子表达的关系及意义. *中国卫生工程学*, 2023,22(6): 812–814.

[33] Chen QQ, Tang L, Zhang Y, et al. STING up-regulates VEGF expression in oxidative stress-induced senescence of retinal pigment epithelium via NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  pathway. *Life Sci*, 2022,293:120089.

[34] Chen P, Miao Y, Yan PJ, et al. MiR-455-5p ameliorates HG-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory via targeting SOCS3 in retinal pigment epithelial cells. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 21915–21924.

[35] 刘春, 马捷, 王露瑶, 等. 青蒿素及其衍生物在糖尿病视网膜病变治疗中的研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(6):487–490.

[36] Guo DQ, Wang QY, Li C, et al. VEGF stimulated the angiogenesis by promoting the mitochondrial functions. *Oncotarget*, 2017, 8(44):77020–77027.

[37] Hansen NW, Hansen AJ, Sams A. The endothelial border to health: Mechanistic evidence of the hyperglycemic culprit of inflammatory disease acceleration. *IUBMB Life*, 2017,69(3):148–161.

[38] Shestopalov VI, Spurlock M, Gramlich OW, et al. Immune responses in the glaucomatous retina: regulation and dynamics. *Cells*, 2021,10(8):1973.

[39] Jiang SN, Park DW, Gao Y, et al. Participation of proteasome-ubiquitin protein degradation in autophagy and the activation of AMP-activated protein kinase. *Cell Signal*, 2015,27(6):1186–1197.

[40] Domigan CK, Warren CM, Antanesian V, et al. Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy. *J Cell Sci*, 2015,128(12):2236–2248.

[41] Torisu T, Torisu K, Lee IH, et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor. *Nat Med*, 2013,19(10):1281–1287.

[42] Smith M, Wilkinson S. ER homeostasis and autophagy. *Essays Biochem*, 2017,61(6):625–635.

[43] Song JY, Fan B, Che L, et al. Suppressing endoplasmic reticulum stress-related autophagy attenuates retinal light injury. *Aging*, 2020,12(16):16579–16596.

[44] Ghosh R, Lipson KL, Sargent KE, et al. Transcriptional regulation of VEGF-A by the unfolded protein response pathway. *PLoS One*, 2010, 5(3):e9575.

[45] Wu J, Gao ZY, Cui DM, et al. All-trans retinoic acid increases ARPE-19 cell apoptosis via activation of reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress pathways. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(9): 1345–1350.

[46] Li WY, Yang F, Li X, et al. Stress granules inhibit endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis during hypoxia-induced injury in acute liver failure. *World J Gastroenterol*, 2023,29(8):1315–1329.

[47] 王静, 朱鸿, 施彩虹. 糖尿病视网膜病变中内质网应激和 HIF-1 对 VEGF 的调控机制研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014,34(2):240–243.

[48] Grootjans J, Kaser A, Kaufman RJ, et al. The unfolded protein response in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(8):469–484.

[49] 胡可可, 惠延年, 杜红俊. 抗 VEGF 时代激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的应用进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(8):1285–1289.

[50] 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.