

VEGF在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用

彭越¹,高宇¹,王云飞²,王媿³,徐玉雪¹

(1.滨州医学院药学院,山东 烟台 264000;

2.荣成市东山街道中心卫生院,山东 荣成 264300;

3.荣成市中医院脑病科,山东 荣成 264300)

摘要:糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者最常见和最严重的并发症之一。临床上根据病例特征分为非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)和增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)。目前对于DR的治疗方法主要是手术治疗如视网膜激光光疗、玻璃体切割治疗等。血管内皮生长因子(VEGF)是一种在DR的产生、发展的过程中起着重要作用的蛋白质,VEGF-A与受体VEGFR-2结合促进血管生成。VEGF-B主要与VEGFR-1结合在血管生长或血管通透性方面不发挥重要作用。VEGFC/D与VEGFR-3结合在淋巴管的生成和转移过程中发挥作用,也可以和VEGFR-2受体结合促进视网膜新生血管生成和通透性增加。本文就DR的病理特征及VEGF家族在DR中的作用进行阐述。

关键词:糖尿病视网膜病变;视网膜微血管;血管内皮生长因子

中图分类号:R774.1;R363.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.011

文章编号:1006-1959(2021)05-0036-04

The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy

PENG Yue¹,GAO Yu¹,WANG Yun-fei²,WANG Ti³,XU Yu-xue¹

(1.School of Pharmacy,Binzhou Medical University,Yantai 264000,Shandong,China;

2.Central Hospital of Dongshan Street,Rongcheng 264300,Shandong,China;

3.Department of Brain Disease,Rongcheng Hospital of Traditional Chinese Medicine,Rongcheng 264300,Shandong,China)

Abstract:Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and serious complications of diabetic patients.Clinically, it is divided into non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) according to the characteristics of cases.The current treatment methods for DR are mainly surgical treatments such as retinal laser phototherapy and vitrectomy.Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a protein that plays an important role in the production and development of DR. VEGF-A combines with the receptor VEGFR-2 to promote angiogenesis.VEGF-B mainly binds to VEGFR-1 and does not play an important role in vascular growth or vascular permeability.The combination of VEGFC/D and VEGFR-3 plays a role in the formation and metastasis of lymphatic vessels, and it can also combine with VEGFR-2 receptor to promote retinal neovascularization and increase permeability.This article describes the pathological characteristics of DR and the role of VEGF family in DR.

Key words:Diabetic retinopathy; Retinal microvascular; Vascular endothelial growth factor

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种慢性代谢性疾病,其特征是持续的高血糖症导致大血管和微血管并发症。眼睛是受此疾病影响的主要器官之一,糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy,DR)是最常见的微血管并发症,也是糖尿病患者失明的主要原因。DR的发病率随着糖尿病患病时间增加而逐渐提高。病程在15年以上的糖尿病患病群体中约60%的病人会发生视网膜病变,严重者导致失明。DR根据视网膜微血管的病变程度分为非增殖期(non-proliferative diabetic retinopathy,NPDR)和增殖期(proliferative diabetic retinopathy,PDR)。PDR则是糖尿病视网膜病变的晚期阶段。研究表明^[1],NPDR患者的神经节细胞复合物(GCC)层厚度减少,视网膜神经纤维层(RNFL)厚度减少,毛细血管

密度(VD)降低。DR的发病机制比较复杂,迄今为止尚未完全明确。目前DR治疗主要集中在晚期阶段,此时视网膜结构和视力已经受到影响,而早期NPDR尚缺乏有效的治疗手段。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是一种在DR的发病过程中起着至关重要作用的蛋白,主要家族成员有VEGF-A、B、C、D。其中VEGF-B及其受体VEGFR1和NRP1高表达于视网膜组织中^[2];有研究报道VEGF-B可促进血管内皮细胞、周细胞和血管平滑肌细胞的上调。本文就DR病理特征及VEGF家族在DR中的作用进行综述。

1 糖尿病视网膜病变的特征

糖尿病导致一系列并发症,包括大血管并发症,例如心血管疾病和中风,以及微血管(小血管)并发症,传统上将其视为微血管疾病,但也涉及视网膜神经变性。糖尿病视网膜病变是其最严重的微血管并发症之一。其病理过程如下:机体血糖升高→视网膜缺血缺氧→毛细血管内皮细胞损害→毛细血管内皮细胞修复→毛细血管基底膜增生变厚→毛细血管管

基金项目:1.国家自然科学基金项目(编号:31800985);2.山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2017WS694)

作者简介:彭越(1996.2-),男,山东威海人,硕士研究生,主要从事糖尿病视网膜病变研究

通讯作者:徐玉雪(1983.12-),女,山东烟台人,博士,硕士生导师,主要从事糖尿病及其并发症研究

腔变窄→视网膜缺血缺氧加重→毛细血管内皮细胞损害加重→微血管瘤形成→毛细血管闭塞→组织完全缺氧→毛细血管坏死→新生血管形成^[3,4]。在视网膜病变的任何阶段,黄斑(视网膜的中央焦点)都有渗出和水肿,患者也可能发展为糖尿病性黄斑水肿(DME)。

糖尿病视网膜病变发病较为隐匿,在病变早期几乎没有任何症状,非常容易被忽视,仅在眼底检查时被发现。糖尿病视网膜病变发展到中晚期,患者会出现视力下降,如果此时还不重视,部分患者可能会诱发青光眼等严重并发症,不仅视力极差,还会非常疼痛。临床上通常将糖尿病视网膜病变分为非增殖型和增殖型。病理性新生血管的出现是非增殖型转变为增殖型的标志^[5,6]。非增殖型DR分为轻度、中度和严重性,在没有治疗情况下发展为最严重的阶段,即增殖型DR。轻度非增殖型视网膜病的特征是可见的视网膜小血管受损。在早期阶段,血管可能会发展为气球样肿胀,称为微动脉瘤。中度非增殖型视网膜病变是DR的第二阶段,在此阶段。视网膜中的一些小血管实际上可能被阻塞了。这些微小血管的阻塞导致视网膜感光细胞层的营养和氧气供应减少。严重的非增殖型视网膜病的特征是大量小血管被阻塞,导致视网膜区域缺乏营养和氧气,这种情况称为视网膜缺血。增殖性DR是视网膜病的最晚期,其特征是这种严重的小视网膜血管损伤和缺氧,从而视网膜血管生长异常(新生血管)^[7]。这些异常血管很脆弱,容易破裂,从而导致出血进入玻璃体腔或视网膜前腔,最终导致视力丧失。

2 VEGF对DR的作用

血管内皮生长因子(VEGF)是一种与肝素结合的同源二聚体糖蛋白^[8],是一种有效的促有丝分裂因子,可刺激血管生成过程中内皮细胞的增殖和迁移。VEGF-A是VEGF家族的创始成员,其中还包括胎盘生长因子(PlGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D。所有VEGF家族成员均通过与细胞表面受体酪氨酸激酶(VEGFR-1、2、3)结合而发出信号,均主要在内皮细胞上表达。VEGFR-1对单核和巨噬细胞的游走有正调节作用,且VEGF1不同的剪接体可竞争性结合VEGFA,从而阻止VEGFA与VEGFR2的结合。VEGFR-2可以在各种生理病理情况下调控血管内皮细胞的生物学活性,是血管生成信号的关键受体,而VEGFR-3则是淋巴管生成的关键因子^[9]。在发育和生理学中,VEGF信号传导通过诱导内皮细胞的增殖,迁移和存活以及血管通透性来调控新生血管生成。过量的VEGF破坏细胞内屏障,增加脉络丛内皮的渗漏,引起水肿并激活炎症途径。因此,异

常的VEGF信号传导与包括糖尿病在内的几种疾病的病理生理有关^[10,11]。

2.1 VEGF-A促进DR新生血管生成 VEGF-A是VEGF家族中研究最多的成员,高血糖状态下视网膜缺血缺氧会导致VEGF-A的增加^[12],VA的增加会上调视网膜局部细胞间粘附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和内皮型一氧化氮合酶,促进多种活性物质的释放,进而破坏血管壁,血管壁的破坏导致视网膜微血管渗漏,微血管的渗漏进一步加重,导致血流缓慢和血栓形成,致使视网膜局部缺血缺氧加重,促进新生血管形成。尽管VEGF-A对VEGFR-1具有更高的亲和力,但其主要的信号传导作用却是通过VEGFR-2引起的^[13]。通过VEGFR-2结合并诱导VEGFR2磷酸化激活将导致其下游信号级联反应的激活,例如有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK),包括ERK1/2和P38激酶。对调节血管内皮细胞血管生成有至关重要。有研究显示^[14],DR患者视网膜中VEGFA随着疾病的严重程度显著升高^[15],并且VEGFA可以通过结合VEGFR2/NRP1的形成和磷酸化导致VEGFR2过度表达,从而激活DR视网膜新生血管,引起眼底出血。并且VA可以激活内皮细胞中某些基因的表达,进而促进血浆纤溶酶原激活物等的合成,导致胞外基质变性,细胞间紧密连接(tight junction)在酶的作用下减少^[16,17],导致血管通透性增加。研究发现^[18],缺氧诱导因子HIF-1 α 是调节细胞内VEGFA表达的主要转录因子。某些天然产物(如绿原酸)可以抑制HIF-1 α /VEGF信号通路来抑制DR视网膜新生血管生成,缓解DR的病程。

2.2 VEGF-B保护DR视网膜细胞凋亡 VEGF-B是1996年被发现的,最初发现VB是VA的同系物^[12]。其以两种异构体形式存在,结合肝素的VEGFB-167和可扩散的VEGFB-186。VEGFB在多种组织和细胞中大量表达,包括脂肪、皮肤、肺、视网膜、血管内皮细胞等。据报道,氧化应激已被证明在糖尿病视网膜病变的发病机理中起关键作用。VEGFB通过上调关键抗氧化酶(谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等)的表达起到抗氧化的作用^[19]。遗传学研究表明,缺乏VEGFB的小鼠是健康且可正常生育的,并且没有显示出血管缺陷,这表明VEGFB在血管发育过程中的血管生成作用是微乎其微的。但VEGFB在病理性血管生成的作用仍存在争议。研究表明^[20],VEGFB的血管生成活性仅限于缺血心脏,对缺血肢体的血管重建、缺氧肺的血管重建、缺血视网膜和皮肤损伤的新生血管没有影响^[21,22]。Huang D等^[23]研究表明,在高糖条件下,Akt和Erk通路的激活可以上

调 VB 的表达从而保护视网膜细胞凋亡。并通过玻璃体腔注射 VEGFB 蛋白可明显减少 DR 大鼠视网膜细胞凋亡,改善 DR 症状。另有研究显示^[24], VEGF-B 可以作为一种抑制因子来防止过度新生的血管,确保平衡血管密度。因此 VB 在糖尿病视网膜病变中可能具有重要的治疗价值。

2.3 VEGF-C 和 VEGF-D 与 VR2、VR3 结合加重 DR
VEGF-C 是从人前列腺癌细胞系 PC3 中分离纯化,是最早被发现的促淋巴管生成因子。具有调节血管生成、淋巴管生成、脉管通透性等作用。有研究报道,在人视网膜色素上皮细胞中,VEGFA 促进 VEGFC 和 VEGFR3 表达。VEGF-C 通过激活 VEGFR-3 在淋巴管生成中发挥作用,但也与 VEGFR-2 结合,通过 VEGFR-2 激活的下游效应促进糖尿病视网膜血管生成和增加血管通透性^[25]。然而,VEGFR-2 与其两个配体 VEGF-A 和 VEGF-C 间的相互作用是复杂的,目前尚未阐明。VEGF-D 是 Achen 等在 1998 年研究发现的^[26]。尽管 VEGF-C 和 VEGF-D 被认为是主要的淋巴管生成因子,但其在血管生成中也起到类似 VEGF-A 的作用^[27]。VEGF-D 可以通过激活内皮细胞上的 VEGFR-2 和 VEGFR-3 来促进血管生成^[28]。研究发现,在糖尿病小鼠体内通过选择性 VEGFR-3 抑制剂从而抑制淋巴管增殖,可以降低血清胆固醇,游离脂肪酸,且可以降低眼部的炎症因子的表达,VEGF-D 可以通过细胞间途径诱导高密度脂蛋白(HDL)表达。增加血管通透性^[29,30]。VD 与 VA 一样在组织缺血缺氧时也会和 VEGFR-2 结合,诱导内皮细胞新生血管生成,这可能会加重糖尿病视网膜病的病程发展。

3 总结

糖尿病型视网膜病变被认为是视网膜神经元凋亡的神经退行性的一种疾病。目前临床上针对 DR 不同时期的病变主要以药物和手术治疗为主。VEGF 是目前所知最强的内皮细胞选择性促有丝分裂因子和血管生成因子,VEGF 及其表达增加促使血管内皮细胞增生,血管通透性增加,促进了 DR 新生血管的形成。VA 是 VEGF 家族的始创成员,其主要的信号转导作用是通过结合受体 VEGFR-2 来促进内皮细胞增殖、迁移。最终促进新生血管生成。VB 作为 VA 的同系物几乎在血管生成中不发挥作用。VB 被证明是有效的神经保护因子和凋亡抑制因子。其选择性的与 VEGFR-1 结合,激活 Akt 和 Erk 通路抑制视网膜细胞凋亡发挥抗血管作用。改善 DR 症状。VEGFC、VEGFD 和 VEGFR-3 结合在淋巴管的生成和转移过程中发挥作用,同时在缺氧条件下 VEG-FC/D 也可以和 VEGFR-2 受体结合促进视网膜新

生血管生成和增加血管通透性,造成糖尿病视网膜病变严重程度加重。

参考文献:

- [1]Das A,Stroud S,Mehta A,et al.New treatments for diabetic retinopathy [J].Diabetes Obesity&Metabolism,2015,17 (3):219-230.
- [2]Cai S,Bressler NM.Aflibercept,bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema:Recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T [J].Current Opinion in Ophthalmology,2017,28(6):1.
- [3]Heitzig N,Brinkmann BF,Koerdt SN,et al.Annexin A8 promotes VEGF-A driven endothelial cell sprouting [J].Cell Adhesion&Migration,2017,11(3):275-287.
- [4]Mohamed QA,Fletcher EC,Buckle M.Diabetic retinopathy: intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors for diabetic macular oedema [J].Bmj Clinical Evidence,2016 (2016): 0702.
- [5]苏龙. VEGI 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及对视网膜血管新生作用的研究[D].天津医科大学,2018.
- [6]吴丽萍,胡春玲,张悦,等 2 型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的影响因素分析[J].中国医师杂志,2020,22(7):1049-1052.
- [7]Semeraro F,Cancarini A,dell'Omo R,et al.Diabetic Retinopathy:Vascular and Inflammatory Disease [J].Journal of Diabetes Research,2015(2015):582060.
- [8]Joon S,Joseph M.VEGF Signaling in Neurological Disorders [J].International Journal of Molecular Sciences,2018,19(1):275.
- [9]Juliana SP,Ferrao,Antenor P,et al.Vascular endothelial growth factor C treatment for mouse hind limb lymphatic revascularization[J].Veterinary Medicine and Science,2019,5(2):249-259.
- [10]Lv J,Zeng J,Guo F,et al.Endothelial Cdc42 deficiency impairs endothelial regeneration and vascular repair after inflammatory vascular injury[J].Respir Res,2018,19(1):27.
- [11]Al-Kharashiv AS.Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy[J].Saudi Journal of Ophthalmology,2018,32(4):318-323.
- [12]Kinoshita S, Noda K, Saito W,et al.Vitreous levels of vascular endothelial growth factor -B in proliferative diabetic retinopathy[J].Acta Ophthalmologica,2016,94(6):e521-e523.
- [13]Staels W,Heremans Y,Heimberg H,et al.VEGF -A and blood vessels:a beta cell perspective[J].Diabetologia,2019,62(11): 1961-1968.
- [14]Moessinger C,Nilsson I,Muhl L,et al.VEGF -B signaling impairs endothelial glucose transcytosis by decreasing membrane cholesterol content[J].EMBO Reports,2020,21(7):e49343.
- [15]Heinola K,Karaman S,D'Amico G,et al.VEGFR3 Modulates Vascular Permeability by Controlling VEGF/VEGFR2 Signaling[J].Circulation Research,2017,120(9):1414.
- [16]Kaidonis G,Burdon KP,Gillies MC,et al.Common Sequence Variation in the VEGFC Gene Is Associated with Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema [J].Ophthalmology, 2015,122(9):1828-1836.

- [17]Joana M, JoO CDS,Sara VP,et al.VEGF -B Levels in the Vitreous of Diabetic and Non -Diabetic Patients with Ocular Diseases and Its Correlation with Structural Parameters[J].Medical Sciences,2017,5(3):17.
- [18]Li Y,Chen D,Sun L,et al.Induced Expression of VEGFC, ANGPT,and EFNB2 and Their Receptors Characterizes Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy [J].Investigative Ophthalmology&Visual Science,2019,60 (13):4084 - 4096.
- [19]Muhl L,Moessinger C,Adzemovic MZ,et al.Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) -B and its receptor (VEGFR1)in murine heart,lung and kidney [J].Cell&Tissue Research,2016,365(1):51-63.
- [20]Vivien CJ,Pichol -Thievend C,Sim CB,et al.Vegfc/d -dependent regulation of the lymphatic vasculature during cardiac regeneration is influenced by injury context[J].NPJ Regen Med, 2019,4(1):1-14.
- [21]Bui HM,Enis D,Robciuc MR,et al.Proteolytic activation defines distinct lymphangiogenic mechanisms for VEGFC and VEGFD[J].Journal of Clinical Investigation,2016,126(6):2167.
- [22]Takeda Y,Matoba K,Kawanami D,et al.1692 -P:Ablation of Endothelial ROCK2 Promotes Fat Browning and Improves Metabolic Dysfunction [J].Diabetes,2020,69 (Supplement 1): 1692-P.
- [23]Huang D,Zhao C,Ju R,et al.VEGF -B inhibits hyperglycemia -and Macugen -induced retinal apoptosis[J].Rep,2016 (6):26059.
- [24]Chakraborty A,Barajas S,Lammoglia GM,et al.Vascular Endothelial Growth Factor -D (VEGF -D)Overexpression and Lymphatic Expansion in Murine Adipose Tissue Improves Metabolism in Obesity [J].The American Journal of Pathology, 2019,189(4):924-939.
- [25]Schlüter A,Aksan B,Diem R,,et al.VEGFD Protects Retinal Ganglion Cells and,consequently,Capillaries against Excitotoxic Injury [J].Molecular Therapy -Methods&Clinical Development, 2019(17):281-299.
- [26]Khadim MT,Ahmed SA,Khan FA,et al.Evaluation of vascular endothelial growth factors A,C and D as indicators of lymphangiogenesis and angiogenesis in invasive and non -invasive urothelial carcinoma bladder [J].Journal of the Pakistan Medical Association,2015,65(8):851-856.
- [27]Steven S,Marc A.Emerging Roles for VEGF -D in Human Disease[J].Biomolecules,2018,8(1):1.
- [28]Chen R,Lee C,Lin X,et al.Novel function of VEGF -B as an antioxidant and therapeutic implications [J].Pharmacological Research,2019(143):33-39.
- [29]Apte RS,Chen DS,Ferrara N.VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development [J].Cell,2019,176(6): 1248-1264.
- [30]Melincovici CS,Boca AB,Uman S,et al.Vascular endothelial growth factor(VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis[J].Rom J Morphol Embryol,2018,59(2):455-467.

收稿日期:2020-12-14;修回日期:2020-12-30
编辑/宋伟