

引文格式:李晶艳,周琦,吕红彬. 糖尿病早期视网膜神经元退行性病变最新研究进展[J]. 眼科新进展,2015,35(5):493-496. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0135

【文献综述】

糖尿病早期视网膜神经元退行性病变最新研究进展[△]

李晶艳 周琦 吕红彬

作者简介:李晶艳,女,1988年10月出生,四川资中人,在读硕士研究生。研究方向:眼底病学。联系电话:18308313835;E-mail:719594852@qq.com

About LI Jing-Yan: Female, born in October, 1988. Postgraduate student. Tel:18308313835;E-mail:719594852@qq.com

收稿日期:2014-08-10
修回日期:2014-10-29
本文编辑:盛丽娜
△基金项目:四川省科学技术厅基金资助(编号:14JC0172)
作者单位:646000 四川省泸州市,泸州医学院附属医院眼科
通讯作者:吕红彬, E-mail: oculistlvhongbin@163.com
Received date: Aug 10, 2014
Accepted date: Oct 29, 2014
Foundation item: Science and Technology Department of Sichuan Province (No:14JC0172)
From the Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Responsible author: LV Hong-Bin, E-mail: oculistlvhongbin@163.com

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是目前世界各国面临的最严峻的公共卫生挑战之一。据世界卫生组织统计,至2025年DM患者将达到3亿,其中约1/3将发展为糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)^[1]。DR是DM的一种常见并发症,是导致成人失明的主要原因^[2]。研究发现,在DM早期视网膜神经元即出现病变^[3]:视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGCs)凋亡增加、神经胶质细胞反应性增高、小胶质细胞活化等改变^[4]。

近年来,关于DR的治疗方案都倾向于针对DR并发症的临床治疗,如使用视网膜激光光凝术、玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)药物等侵入性治疗方法治疗视网膜上可见的血管病变,而对视网膜神经元的保护则关注较少。为此,我们希望通过通过对DM早期视网膜神经元退行性病变发生机制的探讨来指导DM早期患者采取视网膜神经元保护策略以防止视功能的减退及延缓疾病的进展。

Research progress on early diabetic retinal neurodegeneration

LI Jing-Yan,ZHOU Qi, LV Hong-Bin

【Key words】 diabetic retinopathy; neurodegeneration; excitotoxicity metabolites; oxidative stress; neuronal protection

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is considered as a kind of microvascular disease in the past. Research about the mechanism of DR over the years has been mainly focused on the vascular properties changes, including the increase of vascular permeability, formation of new vessels, and macular edema. It is found by many electroretinography that in the early stage before diabetic retinal microvascular damages, retinal neurons have undergone a series of pathological changes, which suggests that DR is a neurovascular disease. This may explain the vision deficit experienced by the patients with diabetes. This article reviews the research progression on early diabetic retinal neurodegeneration at home and abroad to find the effective strategies of retinal neurons protection and slow down the process of DR.

【关键词】 糖尿病视网膜病变;神经元退行性病变;兴奋性毒性代谢产物;氧化应激;神经元保护

【摘要】 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)在早期被认为是一种微血管性疾病,多年来关于DR发病机制的研究主要集中在血管特征的改变上,包括血管渗透性的增加、新生血管的形成和黄斑水肿等。近年大量的视网膜电生理检查发现在糖尿病早期视网膜微血管发生损害前,视网膜神经元即发生一系列病理改变,提示DR是一种神经血管性疾病,这也可以解释DR患者很快发生的视功能减退。现将国内外关于糖尿病早期视网膜神经元退行性病变的最新研究进展作一综述,以期发现有效的视网膜神经元保护策略,从而减缓DR的进程。

1 DR 发病机制

1.1 高血糖 糖尿病控制与并发症试验(diabetes control and complication trial,DCCT)表明:使用胰岛素强化控制DM患者高血糖可显著减少DR发生及发展的风险。高血糖或DM激活几大代谢途径,这些途径可导致氧化应激反应的增强并放大视网膜组织的损伤,从而在DR的发生中起重要作用^[5-6]。氧化应激源包括高血糖诱导的多元醇通路通量的增加、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)消耗的增多和内源性抗氧化剂谷胱甘肽细胞内水平的降低,这些将导致核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)的活化;促炎细胞因子、趋化因子及生长因子的表达,从而进一步损害视网膜组织^[7-8]。其他高血糖诱导途径包括氨基己糖途径通量和糖基化终产物(glycation end products,AGEs)的增加及蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)通路的激活^[9],最

终导致氧化应激的增加。

1.2 氧化应激 视网膜神经元的凋亡是 DR 神经元退行性病变的重要病理特征,并影响视功能。氧化应激机制的发现,将对预防和改善 DR 的发生发展起到非常重要的作用。研究发现:在病理情况下,通过线粒体电子传递链产生的过量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在诱导细胞凋亡中起关键作用^[10]。Scatena^[11]报道了 ROS 在纳摩尔水平引起细胞增殖,在皮摩尔水平引起细胞凋亡,在毫摩尔水平引起细胞坏死。Perdomo 等^[12]发现 ROS 可以触发线粒体释放 PKC,它是激活半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的重要事件,同时是启动凋亡的关键步骤。过多的 ROS 可引起线粒体肿胀和通透性增加,从而诱导释放细胞色素 C 和激活线粒体介导的细胞凋亡^[13]。Evans 等^[14]发现在半乳糖诱导的 DR 大鼠模型中,长期服用抗氧化剂可抑制 DR 病程的进展,这进一步表明氧化应激在 DR 发展中的重要性。正常情况下,过量的 ROS 可以被抗氧化防御系统清除,然而在 DM 大鼠模型中其活性和抗氧化酶防御系统均受损,因此 ROS 的破坏力增强^[10]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是主要的抗氧化防御系统,它结合超氧阴离子,并将其转换成无活性产物。Mohammadzadeh 等^[15]在对间充质干细胞 Nrf-2 表达的研究中发现, SOD 的过表达可以减少氧化应激的发生,降低细胞色素 C 的释放和抑制神经元的凋亡,提示 SOD 主要调控细胞凋亡的作用。

在哺乳动物中存在 3 种 SOD 亚型:细胞质的铜锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn-SOD)、线粒体的锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)和细胞外的 Cu-Zn-SOD。根据其位置的不同,线粒体 Mn-SOD 对于抗氧化损伤最重要,因此,探究 Mn-SOD 的变化对于阐明神经元的凋亡十分重要。Yuki 等^[16]研究发现在 DR 早期, Mn-SOD 过表达或活性增加比 Cu-Zn-SOD 和总超氧化物歧化酶(total SOD, T-SOD)更重要。Santos 等^[17]观察到在链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的 DM 大鼠模型中, Mn-SOD 基因的表达随 DM 病程的延长而逐渐降低, 6 个月时降低约 40%。表明 DM 病程越长视网膜氧化损伤越严重, SOD 抗氧化能力越低下。研究表明在 Mn-SOD 未转染的视网膜血管内皮细胞中, Mn-SOD 活性是 T-SOD 活性的 20%, 在转染细胞中增加至 60%。过表达的 Mn-SOD 阻止葡萄糖诱导的氧化应激和视网膜血管内皮细胞的凋亡^[18-19]。总之, Mn-SOD 在 DR 神经元退行性病变中起重要的保护作用,提示未来药物干预的方向。

1.3 兴奋性毒性代谢产物 参与 DR 神经元退行性病变的主要神经毒性代谢产物是谷氨酸,其他神经毒性因子的作用还有待阐明。研究表明,在 DR 中谷氨酸的动态平衡被打破,细胞外谷氨酸毒性水平在视网膜中不断增加,这将启动 DR 的发展和神经元的损害^[20-22]。

Müller 细胞是视网膜神经胶质细胞,其作为支持细胞在视网膜中发挥许多重要作用。Müller 细胞参与维持谷氨酸动态平衡,它能立即摄取神经传递过程中释放的过多的细胞外谷氨酸,从而降低谷氨酸的兴奋性毒性水平。调控细胞外谷氨酸转运是通过 Müller 细胞上高亲和力 L-谷氨酸/L-天冬氨酸转运体(L-glutamate/L-aspartate transporter, GLAST)完成。然而,在 DR 中 Müller 细胞维持谷氨酸正常水平的能力受损^[23],其机制并不完全清楚。

Zhang 等^[24]研究发现在 DR 中至少两个机制参与谷氨酸诱导激活 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl D-aspartate, NMDA)受体导致神经元细胞凋亡:依赖 caspase-3 途径和涉及钙蛋白酶和凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)的非依赖 caspase-3 途径。N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA-receptors, NMDARs)是由 GluN1 和 GluN2(GluN2A-GluN2D)亚基不同组合构成。在某些情况下, GluR3 亚基(GluN3A 和 GluN3B)也参与其中, GluR2 亚基是 NMDARs 功能特性的主要决定因素^[25]。Bai 等^[26]通过动物实验发现,在 GLAST 基因敲除小鼠中,含有 GluN2B 和 GluN2D 亚基的 NMDA 受体,其诱导的兴奋性毒性在引起视网膜细胞死亡和 RGCs 退行性病变中起至关重要的作用。Endo 等^[27]通过向雌性小鼠玻璃体内注射 NMDA(2 μ L 生理盐水中溶解 40 nmol NMDA)观察到, 1 ~ 7 d 小鼠 RGCs 的数量逐渐减少及视网膜的厚度逐渐变薄; 7 ~ 14 d 之后没有进一步的变化。因此,减少细胞外谷氨酸水平或抑制 NMDA 受体激活可降低神经毒性和细胞死亡,从而起到保护视网膜神经元的作用。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcys)是一种含巯基的氨基酸,主要来源于饮食摄取的蛋氨酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物,其本身并不参加蛋白质的合成。在机体内, Hcys 降解需叶酸和维生素 B12 作为辅酶参与。

Fotiu 等^[28]通过对 65 例 DR 患者和 75 例未患 DR 的 2 型 DM 患者血清中 Hcys、叶酸、维生素 B12 的水平分析得出: DR 患者较未患 DR 的 DM 患者,叶酸和维生素 B12 水平更低,而 Hcys 水平更高。观察 Hcys 在体内、外对视网膜细胞功能影响的研究表明,高 Hcys 水平更易诱导 RGCs 凋亡^[29-30]。Ganapathy 等^[31]研究发现,高 Hcys 水平诱导的 RGCs 毒性作用是通过 NMDA 受体的直接刺激引起的;并且氧化应激作为一种有效机制参与了 Hcys 诱导的 RGCs 凋亡。

1.4 神经营养因子 越来越多的研究表明神经营养因子在神经元和血管细胞之间发挥重要作用,调节其生长、发育并维持其功能^[32]。在 DR 中,神经营养因子失调将引起神经元退行性病变和病理性新生血管形成。神经元和神经胶质细胞内、外谷氨酸水平的失调可引起突触后神经元的兴奋性毒性,最终

导致神经营养因子水平的改变及 DR 神经血管的损伤^[7]。视网膜是大脑的延伸,主要由神经元组成,它产生大量的神经营养因子,如神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、VEGF、色素上皮衍生生长因子(pigment epithelium-derived growth factor,PEDF)。DM 逐步改变了视网膜多个神经营养因子水平,降低了细胞存活信号,并增加了细胞凋亡水平。

NGF 是生长因子家族中最早发现也是最具代表性的成员之一。NGF 在 DR 视网膜中表达减弱是 DM 诱导 RGCs 凋亡的原因之一,但其机制并不十分清楚。Mantelli 等^[33]在对 STZ 诱导的 DM 大鼠模型的研究中发现:NGF 在视网膜中的水平在 DR 早期增加,其机制可能是对 RGCs 变性的一种内源性保护反应,但在造模 11 周后随着 NGF 在视网膜中水平的下降该保护机制即受损。在 NGF 对 RGCs 生存重要性的研究中还发现,通过补充 NGF 可降低 DM 引起的 RGCs 凋亡^[34-35]。

BDNF 是由神经元和神经胶质细胞产生,在大脑发育和突触可塑性方面起重要作用。BDNF 的生物学功能是通过高亲和力酪氨酸激酶受体介导,其效应主要依赖 BDNF 与受体结合的亲和力及受体激活后的下游信号级联反应^[36]。Sánchez-Migallón 等^[37]报道 BDNF 可延迟轴索切断后 RGCs 的死亡,如注射 BDNF 可以保护整个视网膜的 RGCs。Dai 等^[38]研究表明,在缺氧条件下,BDNF 通过增加 Müller 细胞对谷氨酸的摄取及上调谷氨酰胺合成酶的表达从而发挥神经保护作用。Sasaki 等^[39]观察发现在 DM 的动物模型中,BDNF 在 DR 中的水平降低可能损害神经元,从而导致神经元退行性病变。

VEGF 除了导致视网膜新生血管形成外,同时也是一种潜在的神经营养因子。内源性 VEGF 参与视网膜神经元功能的维护,同时也是感光细胞的生存因素^[40]。Li 等^[41]通过动物实验表明,在不同类型的神经毒性下 VEGF 可以保护 RGCs。一项研究还发现,在正常成年人视网膜中抑制 VEGF 的生成可导致 RGCs 的显著损伤^[42]。因此,在使用抗-VEGF 药物治疗增生性 DR 时,同时考虑神经元的保护也十分必要。

2 治疗

当前 DR 的临床治疗策略是防止血管渗漏和新生血管形成,而没有相应医疗措施可用于治疗或预防神经元病变。

2.1 干细胞治疗 再生一直是视网膜神经元退行性疾病如年龄相关性黄斑变性和视网膜色素变性疾病治疗的最终目标。Scalinci 等^[43]报道在 DM 大鼠玻璃体内注射人间充质干细胞,其玻璃体内和视网膜中神经营养因子的浓度增加,间接保护神经元结构。张迪等^[44]发现不同途径移植人间充质干细

胞治疗 DM 大鼠效果不同,胰腺被膜下移植效果优于其他途径。

2.2 促红细胞生成素 促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)是促进骨髓中红细胞生成的一种激素,其通过发挥抗炎、抗氧化、直接的神经元保护和抗血管生成的特性从而保护视网膜周细胞^[45]。Zhang 等^[46]研究发现在早期 DM 大鼠玻璃体内注射 EPO,其将以剂量依赖的方式防止血-视网膜屏障功能的破坏和神经元退行性病变的发生。

3 小结

综上所述,DM 引起的代谢改变导致兴奋性毒性代谢产物水平的增加,神经营养因子水平的降低和氧化应激的增强等是导致神经元退行性病变的原因。然而,DR 神经元病变的确切分子机制仍不清楚,但可以肯定的是 DR 是一种神经血管性疾病,神经元退行性病变是 DR 的早期事件。

DM 易于损伤视网膜神经元,尤其是 RGCs,这在疾病进展早期可以引起视功能的减退,若在 DM 早期阶段进行及时干预,视功能将得到最大程度的保护。对疾病发病机制的进一步研究及新技术的推广,将为预防和治疗 DR 患者视功能减退提供新思路,早期联合应用各种视网膜神经元保护药物与血管渗透性药物可为 DR 治疗产生最佳效果。

参考文献

- 1 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(9): 1414-1431.
- 2 Kowluru RA. Mitochondria damage in the pathogenesis of diabetic retinopathy and in the metabolic memory associated with its continued progression [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(26): 3226-3233.
- 3 Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, Lujan BJ, Johnson RN, Bearse MA Jr, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(5): E692-E703.
- 4 Whitmire W, Al-Gayyar MM, Abdelsaid M, Yousufzai BK, El-Remessy AB. Alteration of growth factors and neuronal death in diabetic retinopathy: What we have learned so far [J]? *Mol Vis*, 2011, 17(2): 300-308.
- 5 Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, Abu El-Asrar AM. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Complicat*, 2012, 26(1): 56-64.
- 6 Ola MS, Berkich DA, Xu Y, King MT, Gardner TW, Simpson I, et al. Analysis of glucose metabolism in diabetic rat retinas [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6): E1057-1067.
- 7 Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, Alhomida AS. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12): 2559-2572.
- 8 邹敏书,余健,聂国明,罗莉漫,徐洪涛. 维生素 D 对糖尿病大鼠的保护作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(12): 927-930.
- 9 Jindal V. Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3): 1422-1434.
- 10 Li XY, Zhang MN, Zhou HF. The morphological features and mitochondrial oxidative stress mechanism of the retinal neurons apoptosis in early diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 678123.
- 11 Scatena R. Mitochondria and cancer: A growing role in apoptosis, cancer cell metabolism and dedifferentiation [J]. *Adv Exp*

- Med Biol*, 2012, 942(2):287-308.
- 12 Perdomo J, Cabrera J, Estévez F, Loro J, Reiter RJ, Quintana J. Melatonin induces apoptosis through a caspase dependent but reactive oxygen species-independent mechanism in human leukemia Molt-3 cells[J]. *J Pineal Res*, 2013, 55(2):195-206.
 - 13 Kowluru RA, Koppolu P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: Effect of antioxidant therapy[J]. *Fr Rad Res*, 2002, 36(9):993-999.
 - 14 Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD000254.
 - 15 Mohammadzadeh M, Halabian R, Gharehbaghian A, Amirzadeh N, Jahanian-Najafabadi A, Roushanded AM, et al. Nrf-2 overexpression in mesenchymal stem cells reduces oxidative stress-induced apoptosis and cytotoxicity[J]. *Cell Str Chap*, 2012, 17(5):553-565.
 - 16 Yuki K, Yoshida T, Miyake S, Tsubota K, Ozawa Y. Neuroprotective role of superoxide dismutase 1 in retinal ganglion cells and inner nuclear layer cells against N-methyl-d-aspartate-induced cytotoxicity[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 115(3):230-238.
 - 17 Santos JM, Tewari S, Kowluru RA. A compensatory mechanism protects retinal mitochondria from initial insult in diabetic retinopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(9):1729-1737.
 - 18 Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(6):1583-1606.
 - 19 Kowluru RA, Atasi L, Ho YS. Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4):1594-1599.
 - 20 Diederer RM, La Heij EC, Deutz NE, Kijlstra A, Kessels AG, van Eijk HM, et al. Increased glutamate levels in the vitreous of patients with retinal detachment[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(1):45-50.
 - 21 Yu XH, Zhang H, Wang YH, Liu LJ, Teng Y, Liu P. Time-dependent reduction of glutamine synthetase in retina of diabetic rats[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(6):967-971.
 - 22 Ola MS, Hosoya K, LaNoue KF. Regulation of glutamate metabolism by hydrocortisone and branched chain keto acids in cultured rat retinal Müller cells (TR-MUL) [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(5):656-663.
 - 23 Ward MM, Jobling AI, Kalloniatis M, Fletcher EL. Glutamate uptake in retinal glial cells during diabetes[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(2):351-360.
 - 24 Zhang Y, Bhavnani BR. Glutamate-induced apoptosis in neuronal cells is mediated via caspase-dependent and independent mechanisms involving calpain and caspase-3 proteases as well as apoptosis inducing factor (AIF) and this process is inhibited by equine estrogens[J]. *BMC Neurosci*, 2006, 15(1):49-53.
 - 25 Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: Diversity, development and disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(3):327-335.
 - 26 Bai N, Aida T, Yanagisawa M, Katou S, Sakimura K, Mishina M, et al. NMDA receptor subunits have different roles in NMDA-induced neurotoxicity in the retina[J]. *Mol Brain*, 2013, 31(6):34.
 - 27 Endo K, Nakamachi T, Seki T, Kagami N, Wada Y, Nakamura K, et al. Neuroprotective effect of PACAP against NMDA-induced retinal damage in the mouse[J]. *Mol Neurosci*, 2011, 43(1):22-29.
 - 28 Fotiou P, Raptis A, Apergis G, Dimitriadis G, Vergados I, Theodossiadis P. Vitamin status as a determinant of serum homocysteine concentration in type 2 diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014:807209.
 - 29 Moore P, El-sherbeny A, Roon P, Schoenlein PV, Ganapathy V, Smith SB. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced *in vivo* by the excitatory amino acid homocysteine[J]. *Exp Eye Res*, 2001, 73(1):45-57.
 - 30 Ganapathy PS, Perry RL, Tawfik A, Smith RM, Perry E, Roon P, et al. Homocysteine-mediated modulation of mitochondrial dynamics in retinal ganglion cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8):5551-5558.
 - 31 Ganapathy PS, White RE, Ha Y, Bozard BR, McNeil PL, Caldwell RW, et al. The role of N-methyl-D-aspartate receptor activation in homocysteine-induced death of retinal ganglion cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8):5515-5524.
 - 32 Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(3):209-219.
 - 33 Mantelli F, Lambiasi A, Colafrancesco V, Rocco ML, Macchi I, Aloe L. NGF and VEGF effects on retinal ganglion cell fate: New evidence from an animal model of diabetes[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24(2):247-253.
 - 34 Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes[J]. *Mol Med*, 1995, 1(5):527-534.
 - 35 Colafrancesco V, Coassin M, Rossi S, Aloe L. Effect of eye NGF administration on two animal models of retinal ganglion cells degeneration[J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2011, 47(3):284-289.
 - 36 Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease[J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5):304-322.
 - 37 Sánchez-Migallón MC, Nadal-Nicolás FM, Jiménez-López M, Sobrado-Calvo P, Vidal-Sanz M, Agudo-Barriuso M. Brain derived neurotrophic factor maintains Brn3a expression in axotomized rat retinal ganglion cells[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92(4):260-267.
 - 38 Dai M, Xia XB, Xiong SQ. BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2):596-603.
 - 39 Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5):971-979.
 - 40 Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: Evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11):e3554.
 - 41 Li Y, Zhang F, Nagai N, Tang Z, Zhang S, Scotney P, et al. VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BHB3-only protein genes in mice and rats[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(3):913-923.
 - 42 Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(1):53-67.
 - 43 Scalinci SZ, Scorolli L, Corradetti G, Domanico D, Vingolo EM, Meduri A, et al. Potential role of intravitreal human placental stem cell implants in inhibiting progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: Neuroprotective growth factors in the vitreous[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5(4):691-696.
 - 44 张迪, 翁孝刚, 王涛, 陈雪辉. 不同途径移植人脐带间充质干细胞治疗糖尿病大鼠[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(5):347-352.
 - 45 Wang Q, Pfister F, Dorn-Beineke A, vom Hagen F, Lin J, Feng Y, et al. Low-dose erythropoietin inhibits oxidative stress and early vascular changes in the experimental diabetic retina[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(6):1227-1238.
 - 46 Zhang J, Hu LM, Xu G, Wu Y, Shen J, Luo Y, et al. Anti-VEGF effects of intravitreal erythropoietin in early diabetic retinopathy[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2(7):912-927.