

引文格式:向小红,吕红彬. 雌激素与糖尿病性视网膜病变的研究进展[J]. 眼科新进展,2017,37(5):496-500. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0126

【文献综述】

雌激素与糖尿病性视网膜病变的研究进展

向小红 吕红彬

Recent advances in estrogen and diabetic retinopathy

XIANG Xiao-Hong, LV Hong-Bin

【Key words】diabetic retinopathy;estrogen;estrogen receptor

【Abstract】Diabetic retinopathy (DR) is the most serious and common blinding ocular complication in all microangiopathy of diabetes mellitus. The occurrence of DR associated with a variety of factors, the pathogenesis has not yet been completely clear, and there are several theories. In recent years, the relationship between the occurrence of DR and sex hormone levels become a hot ophthalmic research, research shows that the prevalence of DR significantly increased in postmenopausal women, in which estrogen change plays the main role. Learning connection between estrogen and DR will contribute to the clinical diagnosis and treatment of DR. This article reviews recent research advances in the relationship between estrogen and DR.

【中图分类号】R774.1

【关键词】糖尿病性视网膜病变;雌激素;雌激素受体

【摘要】糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病所有微血管病变中最严重且常见的致盲性眼部并发症。DR发病机制至今尚未完全明确,其发生与多种因素相关,存在多种学说。近年来DR的发生与性别、激素水平的关系成为眼科研究的热点,研究发现绝经后女性DR患病率明显增加,其中雌激素变化起着主要作用。了解雌激素与DR之间的关系将有助于DR的临床诊疗。本文就雌激素与DR的研究进展作一综述。

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见的微血管并发症,是50岁以上人群失明的主要原因之一。临床研究表明,DR的发生与性别、年龄相关,绝经后女性DR患病率明显增加^[1-2]。

retinopathy, PDR)的治疗。其具备切口小、无缝合、损伤小、愈合快、不良反应轻等优势。术前联合玻璃体内抗新生血管药物注射,可显著降低术中出血风险,缩短手术时间,提高术后疗效。治疗药物主要包括改善微循环药物、抗新生血管药物、抗氧化应激药物、醛糖还原酶抑制剂、糖基化终末产物抑制剂、蛋白激酶C抑制剂以及肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)抑制剂等^[5]。近年细胞及动物实验研究证实雌激素能够有效防治DR,但尚不明确其在临床应用中是否能取得良好效果,有待进一步观察。

2 雌激素与雌激素受体

雌激素是一种亲脂性小分子物质,属于甾体性类固醇激素,人体内雌激素主要有雌二醇(estradiol, E2)、雌酮(estrone, E)及雌三醇(estriol, E3)3种形式,其中E2生理活性最强。雌激素分泌合成主要来源于女性卵巢;男性睾丸可分泌少量的雌激素;肾上腺皮质网状带可分泌睾酮,通过进一步转化衍生为雌激素。性腺外组织器官局部合成少量雌激素,这

作者简介:向小红,女,1990年7月出生,四川德阳人,在读硕士研究生。研究方向:眼底病学。联系电话:15228221772; E-mail: 977810114@qq.com; ORCID: 0000-0002-3477-8449

About XIANG Xiao-Hong: Female, born in July, 1990. Postgraduate student. Tel: 15228221772; E-mail: 977810114@qq.com; ORCID: 0000-0002-3477-8449

收稿日期:2016-11-07

修回日期:2017-01-09

本文编辑:盛丽娜

作者单位:646000 四川省泸州市,西南医科大学附属第一医院眼科
通讯作者:吕红彬, E-mail: oculistlvhongbin@163.com; ORCID: 0000-0002-5414-593X

Received date: Nov 7, 2016

Accepted date: Jan 9, 2017

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Responsible author: LV Hong-Bin, E-mail: oculistlvhongbin@163.com; ORCID: 0000-0002-5414-593X

近年来关于雌激素与DR之间的关系研究方兴未艾,了解雌激素与DR之间的关系将有助于更新DR的临床诊疗方案。本文就雌激素与DR的关系的研究现状作一综述。

1 DR

DM已成为危害全人类公共健康的重大问题。据2013年国际DM联合会发布的数据获知,全球已有3.82亿DM患者,这一数据还在增长,在2035年将会达到5.92亿^[3]。DR是DM致盲的主要原因,随着DM患者人群不断增加,DR发病率也不断上升,研究发现,正常人群中DR发病率为1.3%,而在DM人群中发病率为23.0%;DR已成为16~64岁人群的首位致盲原因^[4]。

DR发病机制十分复杂,尚未完全明确。迄今为止,对于DR发病机制研究主要有氧化应激、细胞因子、多元醇通路、糖基化终末产物、蛋白激酶C的活化及易感基因等学说。视网膜激光光凝术是DR的一线治疗方法,而微创玻璃体切割术已广泛应用于晚期增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic

是女性绝经后体内雌激素的主要来源^[6]。雌激素的生理作用有:(1) 刺激女性生殖器官发育成熟,维持女性第二性征;(2) 促进蛋白质分解;(3) 加速骨的生长,促进骨骺软骨的愈合;(4) 降低血浆胆固醇;(5) 影响血管通透性。

雌激素受体(estrogen receptor, ER) 主要包括经典核受体和膜性受体。ER 广泛分布于人体各组织器官,研究发现人视网膜中的外网状层、内核层、神经节细胞层和神经纤维层也广泛存在 ER^[7]。经典核受体包括 ERR α 、ERR β 和 ERR γ 三个亚型,主要分布于细胞核内,极少部分分布于细胞膜或细胞浆内的膜性结构。雌激素膜性受体包括 G 蛋白偶联受体 30(G protein coupled receptor 30, GPR30)、ER-X 和 Gq-ER^[8],其中 GPR30 目前研究最多。GPR30 广泛分布于细胞的膜性结构,如细胞膜、内质网等。雌激素发挥生理作用主要通过经典慢速基因转录调节和快速非基因转录调节两种方式,前者由核受体介导,后者由膜性受体介导。E2 基因型效应是通过调节基因表达及蛋白合成发挥生理功能,过程复杂,作用持久;E2 非基因型效应是通过活化或抑制已合成的蛋白发挥作用,启动迅速,能快速适应环境^[7]。

体内循环雌激素水平降低易诱发全身多系统疾病,如高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌缺血、脑卒中等心脑血管疾病;骨性关节炎、骨质疏松等代谢性疾病;类风湿性关节炎、DM 等内分泌性疾病;阿尔茨海默病、帕金森病、老年性黄斑变性、DR 等神经退行性病变等。

3 雌激素在 DR 中的作用

雌激素替代治疗已被应用于生殖系统、骨关节系统、心血管系统及中枢神经系统等疾病的治疗中,并获得了良好疗效。雌激素替代治疗对 DR、年龄相关性黄斑变性、青光眼等眼病的作用目前也在深入研究中。流行病学研究表明,2 型 DM 男性患者的 DR 发病率高于女性,但随着女性年龄的增加,DR 发病率亦增加,提示雌激素缺乏可能参与了 DR 的发生^[9]。E2 对高糖环境下损伤的视网膜神经节细胞具有保护作用,启示 E2 有望被应用于 DR 的治疗。雌激素可能通过以下机制对 DR 发挥保护作用:(1) 降血糖;(2) 调血脂;(3) 抗氧化应激;(4) 调节细胞因子表达;(5) 保护视网膜神经节细胞;(6) 影响 RAS;(7) 影响凝血系统;(8) 影响一氧化氮(nitric oxide, NO) 系统;(9) 调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 表达等。

3.1 降糖作用 高血糖作为独立危险因素,在 DR 的发生发展过程中起着重要作用。高血糖可破坏视网膜组织血管间的紧密连接,增加血管通透性,促使组织液和血液向外渗漏,导致视网膜隆起、肿胀,持续性病理改变导致毛细血管闭塞,组织缺血、缺氧,诱导病理新生血管生成^[10]。另外,高糖可激活凋亡

执行酶 caspase-3,导致视网膜毛细血管内皮细胞和周细胞发生凋亡^[11]。雌激素能增强胰岛素信号转导及糖代谢关键酶的活性,上调葡萄糖转运体的表达,从而增强胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗^[12]。胰岛 β 细胞能表达 ER,雌激素与 ERR α 结合可抑制 β 细胞凋亡,增加胰岛素释放,进而降低血糖水平^[13]。

3.2 调脂作用 血脂异常是动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中及 DR 的危险因素。DR 患者血浆中低密度脂蛋白和胆固醇的水平与视网膜硬性渗出严重程度显著相关,改善血脂代谢异常可降低 DM 患者 DR 的罹患率^[14]。绝经后女性体内 E2 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白和三酰甘油水平呈负相关,与高密度脂蛋白呈正相关^[15]。肝脏是脂蛋白分解代谢的主要场所,E2 通过抑制肝脏酯酶活性,加速载脂蛋白 A 的合成,上调低密度脂蛋白受体表达,促进胆固醇向胆汁酸转化;进而提高高密度脂蛋白水平,降低总胆固醇、低密度脂蛋白及三酰甘油水平,对 DR 发挥保护作用^[16]。

3.3 抗氧化应激作用 雌激素抗氧化应激作用主要通过直接和间接 2 种方式发挥作用。雌激素结构类似于亲脂性抗氧化剂,本身存在抗氧化作用,其抗氧化机制是终止链式传递的氧化过程^[17]。雌激素可减少缺血时超氧化物自由基的生成,亦可作为自由基的清除剂^[18]。另外,雌激素可作用于血管壁,促进抗氧化活性物质的释放,如过氧化氢酶、谷胱甘肽及超氧化物歧化酶等,提高氧自由基清除率^[19]。研究发现,ER 存在于多种细胞的线粒体,雌激素可通过受体依赖的方式抑制线粒体内活性氧自由基的生成^[20],并阻断蛋白激酶 C、多元醇和晚期糖基化终末产物等异常通路^[21]。E2 与线粒体上 ER 结合可稳定线粒体膜电位,降低细胞内活性氧自由基水平,上调 bcl-2 表达,抑制 Bax 表达,减少细胞色素 C 的生成,从而降低高糖环境中细胞凋亡率,通过线粒体途径抗氧化保护视网膜神经细胞。当实验预先使用 ER 受体拮抗剂后,E2 的上述作用均被抑制。

3.4 调节细胞因子表达

3.4.1 血管内皮细胞生长因子 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种高度保守的同型二聚体糖蛋白,是机体内促病理性新生血管作用最强的细胞因子。近年发现雌激素对新生血管生成具有调控作用^[22]。视网膜色素上皮细胞、Müller 细胞、血管内皮细胞、神经元、神经节细胞及星形胶质细胞均能表达 VEGF^[23]。因此,探索 E2 与 VEGF 的关系可能给 DR、视网膜静脉阻塞、早产儿视网膜病变等以新生血管形成为特征的眼病患者带来福音。雌激素与细胞膜上受体结合,降低缺氧环境中视网膜 Müller 细胞 VEGF mRNA 及蛋白表达水平,阻止新生血管的形成^[24]。VEGF 基因的启动子上存在 ERR γ 结合位点。E2 能够降低

低氧诱导因子的活性,阻止其与 VEGF 启动子结合,从而降低 VEGF 表达,且这种作用与 E2 水平呈正相关^[25]。在氧诱导视网膜病变小鼠的玻璃体内注入 ERR γ 激动剂可抑制 VEGF 的表达,因此,ERR γ 有望成为缺血性视网膜病变治疗靶向目标^[26]。

3.4.2 色素上皮细胞衍生因子 色素上皮细胞衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 是眼部最有效的新生血管抑制因子,可抑制血管内皮细胞增生及迁移,减少新生血管的形成^[27],它与 VEGF 共同调控视网膜血管的生成。正常状态下,视网膜感光细胞、视神经节细胞及 Müller 细胞均可表达 PEDF mRNA 及蛋白^[28]。PEDF 能够阻止血管通透性增加、防止视网膜视神经元功能紊乱、抑制病理性新生血管形成,随着 DR 病情进展,Müller 细胞受损,PEDF 表达水平降低,上述作用减弱,病情进一步加重^[29]。雌激素与 ERR β 结合后能增加 PEDF 转录、提高蛋白表达水平^[30],抑制新生血管生成,保护氧化应激损伤的 Müller 细胞^[24]。

3.4.3 内皮素 内皮素 (endothelin, ET) 是一种由 21 个氨基酸组成的生物活性物质,人体内发现 3 种亚型 (ET-1、ET-2、ET-3),其中 ET-1 作用最强。ET 与内皮素受体结合具有强烈的缩血管作用,还有促分化及促分裂作用;此外,ET-1 还能增加 VEGF 表达诱导新生血管形成^[31]。正常情况下,视网膜通过血管舒缩功能及血管内皮细胞合成释放 ET-1 来调节局部微循环。临床研究证实 DR 患者体内 ET-1 表达水平明显增加^[32],高糖环境可刺激 ET-1 转录表达增加,ET 受体上调,内皮细胞、周细胞功能紊乱,局部微循环障碍,加重视网膜缺血、缺氧^[33]。E2 可降低 ET-1 表达合成,削弱其缩血管作用^[34];E2 作用于雌激素受体阴性的细胞,仍能抑制 ET-1 合成释放,提示该作用是非受体依赖的,可能是通过 MAPK 依赖性途径发挥作用的,E2 的代谢产物 22 羟雌酮及 22 羟雌二酮对 ET-1 抑制作用更强^[35]。

3.4.4 转化生长因子 β 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一组蛋白超家族,具有调控基因表达、细胞增生、分化与凋亡及促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积等作用,在 DR 的病理生理改变中起重要作用。DR 患者血清 TGF- β 水平显著高于健康人群,且随着眼部病情的加重及 DR 病程的延长而进一步升高^[36]。研究发现,TGF- β /Smads 信号通路与活化的 E2-ER 之间存在相互联系^[37]。Smads 蛋白是 TGF- β 的主要转导分子,TGF- β 与其受体结合后激活受体型 Smad3,再与共同通路型 Smad4 形成三聚体转位到核内,上调与 ECM 合成相关基因的表达,促进 ECM 的沉积^[38]。一旦 Smad3 与 ER 结合,可降低 Smad3 活性,增强 ER 转录的活性,抑制 TGF- β /Smads 的信号转导^[37],降低 TGF- β 表达,抑制视网膜 ECM 沉积、纤维化、新生血管基底膜形成。

3.5 保护视网膜神经节细胞作用 雌激素对中枢神经系统具有确切的保护作用。DR 不仅是一种微血管病变,也是一种神经退行性病变,DR 早期即出现视网膜神经节细胞凋亡及胶质细胞病理生理改变^[39]。研究发现,在缺血再灌注损伤细胞模型中,雌激素可激活 GPR30 受体,减少视网膜胶质细胞的增生,保护视网膜神经节细胞^[40]。缺血再灌注损伤时雌激素可降低 caspase-3 表达,抑制视网膜神经节细胞凋亡^[41]。此外,雌激素可上调 Bcl-2 的表达,并降低 Bax 蛋白的表达,保护视网膜神经节细胞^[42]。

3.6 影响 RAS 血管紧张素-II (angiotensin-II, ANG-II) 在 RAS 中生物活性最强,可增加血管通透性,兴奋交感神经系统,诱导视网膜细胞间质变性,同时还能诱导 VEGF、PEDF 等生长因子及活性氧产生,引起血管内皮细胞功能紊乱、微血栓形成、视网膜组织缺血缺氧、新生血管形成及增殖性改变^[43]。研究发现眼内存在独立的 RAS,DM 患者视网膜组织中 RAS 活性增强,ANG-II 表达明显增强,RAS 抑制剂可抑制 DR 病情进展^[44]。ANG-II 主要通过 1 型受体 (AT-1R) 及 2 型受体 (AT-2R) 发挥作用,前者介导血管收缩及促 ECM 合成等作用,可加重 DR 发展,后者介导作用则相反。雌激素可降低 AT-1R/AT-2R 比例,并通过 NO 拮抗 ANG-II,促进 RAS 趋向于舒血管方向^[45]。血管紧张素转换酶作为 RAS 系统的一员,能介导 ANG-I、ANG-II、ANG-(1-9) 向介导舒血管作用的 ANG-(1-7) 转化。雌激素能通过血管紧张素转换酶激活 ANG-2-ANG(1-7) 系统,该系统能逆转 RAS 对糖尿病视网膜的损伤,降低血管通透性,扩张血管,抗氧化应激,减轻细胞增殖^[46]。

3.7 影响凝血系统 DM 患者血液处于高凝状态,血液中纤维蛋白原水平显著增加,血液黏滞度增加,凝血功能亢进,纤溶功能下降,血小板异常黏附、聚集^[47],上述病理生理改变可引起血管内皮损伤、血管闭塞、血栓形成,导致视网膜微循环障碍、缺血缺氧。雌激素作用于肝脏可促进抗凝血酶 III 的合成,从而抑制纤维蛋白原、IX 因子及 VIII 因子的合成,提高血液抗凝功能,减少血栓形成;同时,雌激素还能增加组织纤溶酶原活物的基础释放,降低血液中纤溶酶原激活抑制物-1 的水平,增强血液纤溶系统功能^[48]。而且雌激素能促使血管平滑肌细胞合成释放前列环素,后者具有抑制血小板聚集的作用,能防止微血栓形成,减轻视网膜微循环损伤^[49]。

3.8 影响 NO 系统 NO 是内皮源性血管舒张因子,其生理作用包括扩张血管、抑制血管平滑肌细胞增生、抑制血小板聚集及阻止血管内皮细胞与血细胞黏附,维持血管通畅。DR 早期视网膜组织合成 NO 增加,随着 DR 病情进展,高血糖、ROS 增加、AGEs 形成、VEGF 表达增加等因素导致 NO 合成减少、活性降低,晚期甚至处于 NO 缺陷状态,视网膜动静脉闭塞,组织缺血缺氧^[50]。雌激素与血管内皮

细胞上的ER结合可促进NO释放;当雌激素水平下降,这种作用减弱时,NO的生成释放减少,易诱发和加重动静脉阻塞、缺血、缺氧^[51]。然而,另一研究发现,DM大鼠动脉平滑肌细胞中ER- β 水平明显上调,抑制E2对iNOS的负调控作用,产生过量的NO,加重氧化应激,引起病理性新生血管扩张^[52]。

3.9 调节MMPs的表达及活性 MMPs是一组可降解ECM的蛋白酶系,其中MMP-2和MMP-9是最重要成员,可降解多种胶原,在ECM降解和组织重建中起重要作用。PDR增殖膜上MMP-2和MMP-9表达增加,表明二者与新生血管形成和纤维化改变有相关性^[53]。已有研究证实,雌激素与ERR β 结合可上调MMP-2和MMP-9基因的转录水平^[54],还通过其他因子改变MMPs的活性状态,加速ECM降解,延缓DR病情进展^[55]。

4 展望

DR是DM患者失明的主要原因,越来越多的研究发现雌激素与DR有着重要的联系。雌激素除对视网膜神经节细胞的直接保护外作用,还可通过对血糖、血脂、细胞因子、MMPs、氧化应激系统、NO系统、凝血系统、RAS等参与DR发生的因素共同作用而实现。国内外的体外及体内实验研究均表明了雌激素在DR防治中的可能作用,但目前尚未见雌激素在临床上对DR作用的观察研究报道。雌激素有望成为DR临床治疗的新靶向,这需要广大学者更进一步的研究。

参考文献

[1] GALETOVIC D, OLJIC I, ZNAOR L, BUCAN K, KARLICA D, LESIN M, *et al.* The role of diabetic retinopathy in blindness and poor sight in Split-Dalmatia County 2000-2010 [J]. *Acta Clin Croat*, 2013, 52(4): 448-452.

[2] YUEN KK, KAHN HA. The association of female hormones with blindness from diabetic retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1976, 81(6): 820-822.

[3] WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes; estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.

[4] LIEW G, MICHAELIDES M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010 [J]. *BMJ Open*, 2013, 4(2): 297-301.

[5] 杨宇, 田敏, 吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 497-500.

[6] YANG Y, TIAN M, LV HB. Advances in treatment of diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(5): 497-500.

[7] 王俊玲, 黄思敏, 梁启瑶, 魏秋实, 谭新, 邓伟民. 雌激素的来源及其在骨代谢中的作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6): 729-732.

[8] WANG JL, HUANG SM, LIANG QY, WEI QS, TAN X, DENG WM. The origin of estrogen and its role in bone metabolism [J]. *Chin J Osteopor*, 2015, 21(6): 729-732.

[9] ZHU C, WANG S, WANG B, DU F, HU C, LI H *et al.* 17 β -estradiol up-regulates Nrf2 via PI3K/AKT and estrogen receptor signaling pathways to suppress light-induced degeneration in rat retina [J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 328-339.

[10] COX D G, CURTIT E, ROMIEU G, FUMOLEAU P, RIOS M, BONNEFOI H, *et al.* GWAS in the SIGNAL/PHARE clinical cohort restricts the association between the FGFR2 locus and

estrogen receptor status to HER2-negative breast cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 77358-77364.

[9] FREDRICK T, KAUR P, MURHEKAR MV, JAYARAMAN Y, KOLANDA -SWAMY K, RAO SR, *et al.* Diabetic retinopathy and its risk factors in patients with type 2 diabetes attending rural primary healthcare facilities in Tamil Nadu [J]. *Natl Med J India*, 2016, 29(1): 9-13.

[10] TIEN T, BARRETTE KF, CHRONOPOULOS A, ROY S. Effects of high glucose-induced Cx43 downregulation on occludin and ZO-1 expression and tight junction barrier function in retinal endothelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(10): 6518-6525.

[11] ADAMIEC MJ, ZAJAC PH, MISIUK HM. Caspase-dependent apoptosis of retinal ganglion cells during the development of diabetic retinopathy [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(3): 531-535.

[12] BADIN PM, VILA IK, SOPARIWALA DH, YADAV V, LORCA S, LOUCHE K, *et al.* Exercise-like effects by Estrogen-related receptor-gamma in muscle do not prevent insulin resistance in db/db mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26442.

[13] SORIANO S, RIPOLL C, FUENTES E, GONZALEZ A, ALONSO MP, ROPERO AB, *et al.* Regulation of K(ATP) channel by 17 β -estradiol in pancreatic beta-cells [J]. *Steroids*, 2011, 76(9): 856-860.

[14] KOWLURU RA, MISHRA M, KOWURU A, KUMAR B. Hyperlipidemia and the development of diabetic retinopathy: Comparison between type 1 and type 2 animal models [J]. *Metabolism*, 2016, 65(10): 1570-1581.

[15] 陈芳. 女性绝经后雌激素水平与血脂、血糖和血同型半胱氨酸的关系研究 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 21(5): 758-760.

[16] CHEN F. Research on the relationship between estrogen levels in postmenopausal women with lipids, blood glucose and blood homocysteine [J]. *Chin J Lab Diag*, 2016, 21(5): 758-760.

[17] XING X, SU L, ASARE PF, WANG L, LI L, LIU E, *et al.* DZQE activates AMPK pathway and regulates lipid metabolism in a rat model of perimenopausal hyperlipidemia [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(11): 1406-1417.

[18] Gu L, Huang B, Xu Z, Ma X, Pan X. Dissolved organic matter as a terminal electron acceptor in the microbial oxidation of steroid estrogen [J]. *Environ Pollut*, 2016, 218(1): 26-33.

[19] KHAN WA, ALI KM. Cytochrome P450-mediated estrogen metabolites and autoimmunity: relationship and link to free radicals [J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 17(1): 65-74.

[20] HERMOSO DA, SHIMADA LB, GILGLIONI EH, CONSTANTIN J, MITO MS, HERMOSO AP, *et al.* Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency [J]. *Life Sci*, 2016, 157: 178-186.

[21] LIAO TL, TZENG CR, YU CL, WANG YP, KAO SH. Estrogen receptor-beta in mitochondria; implications for mitochondrial bioenergetics and tumorigenesis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1350: 52-60.

[22] NISHIKAWA T, EDELSTEIN D, DU XL, YAMAGISHI S, MATSUMURA T, KANEDA Y, *et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage [J]. *Nature*, 2000, 404(6779): 787-790.

[23] DAS JK, FELTY Q. Microvascular lesions by estrogen-induced ID3: its implications in cerebral and cardiovascular disease [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(3): 618-631.

[24] PENN JS, MADAN A, CALDWELL RB, BARTOLI M, CALDWELL RW, HARTNETT ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 27(4): 331-371.

[25] 穆华, 张晓梅, 冯卓蕾, 王业青. 雌激素对缺氧视网膜 Müller 细胞 PEDF 和 VEGF 表达的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(11): 2066-2068.

[26] MU H, ZHANG XM, FENG ZL, WANG YQ. Effects of estrogen on the expression of PEDF and VEGF in hypoxic retinal Müller cells [J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 12(11): 2066-2068.

[27] DE FRANCESCO EM, PELLEGRINO M, SANTOLLA MF, LAPPANO R, RICCHIO E, ABONANTE S, *et al.* GPER mediates activation of HIF1 α /VEGF signaling by estrogens [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(15): 4053-4064.

[28] DO JY, CHOI YK, KOOK H, SUK K, LEE IK, PARK DH. Retinal hypoxia induces vascular endothelial growth factor

- through induction of estrogen-related receptor gamma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2):457-463.
- [27] MATSUI T, NISHINO Y, MAEDA S, YAMAGISHI S. PEDF-derived peptide inhibits corneal angiogenesis by suppressing VEGF expression[J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(1):105-108.
 - [28] ZANG J, GUAN G. Study of Pigment Epithelium-derived Factor in Pathogenesis of Diabetic Retinopathy[J]. *Eye Sci*, 2015, 30(2):81-88.
 - [29] YOSHIDA Y, YAMAGISHI S, MATSUI T, JINNOUCHI Y, FUKAMI K, IMAIZUMI T, et al. Protective role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in early phase of experimental diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(7):678-686.
 - [30] PARVATHANENI K, GRIGSBY JG, BETTS BS, TSIN AT. Estrogen-induced retinal endothelial cell proliferation: possible involvement of pigment epithelium-derived factor and phosphoinositide 3-kinase/mitogen-activated protein kinase pathways[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(1):27-32.
 - [31] ERGUL A. Endothelin-1 and diabetic complications; focus on the vasculature[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(6):477-482.
 - [32] UGURLU N, GERCEKER S, YULEK F, UGURLU B, SARI C, BARAN P, et al. The levels of the circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and endothelin-1 and the flow-mediated vasodilatation values in patients with type 1 diabetes mellitus with early-stage diabetic retinopathy[J]. *Intern Med*, 2013, 52(19):2173-2178.
 - [33] MANEA SA, TODIRITA A, MANEA A. High glucose-induced increased expression of endothelin-1 in human endothelial cells is mediated by activated CCAAT/enhancer-binding proteins[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):84170.
 - [34] BARTELLA V, DE FRANCESCO EM, PERRI MG, CURCIO R, DOLCE V, MAGGIOLINI M, et al. The G protein estrogen receptor (GPER) is regulated by endothelin-1 mediated signaling in cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(2):61-71.
 - [35] TAN Z, WANG TH, CHEN Y, LIN GP, PAN JY. Role of NO signal pathway in the inhibitory of 17beta-estradiol on the production of endothelin-1 in vascular smooth muscle cells[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2007, 23(3):347-350.
 - [36] 蒋玲, 吕红彬. 细胞因子与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. *眼科研究*, 2009, 27(12):1165-1168.
 - [36] JIAN L, LV HB. Research progress of cytokines and diabetic retinopathy[J]. *J Exp Ophthalmol-Chi*, 2009, 27(12):1165-1168.
 - [37] MATSUDA T, YAMAMOTO T, MURAGUCHI A, SAATCIOGLU F. Cross-talk between transforming growth factor-beta and estrogen receptor signaling through Smad3[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(46):42908-42914.
 - [38] 荀文军, 刘思源, 覃冬. 泛素-蛋白酶体抑制剂 MG132 对糖尿病大鼠视网膜上 Smad7 表达的影响[J]. *眼科新进展*, 2012, 32(11):1014-1016.
 - [38] GOU WJ, LIU SY, QIN D. Effect of the Ubiquitin-proteasome inhibitor MG132 on retinal Smad7 expression in diabetic rats[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2012, 32(11):1014-1016.
 - [39] TAM J, DHAMDERE KP, TIRUVEEDHULA P, LUJAN BJ, JOHNSON RN, BEARSE MJ, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy[J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(5):692-703.
 - [40] 江梦南, 罗雪, 沈雨濛, 刘诗量, 漏翔峰, 胡单萍, 等. 雌激素受体 GPR30 介导的小鼠视网膜神经节细胞保护作用[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2016, 37(2):195-199.
 - [40] JIANG ML, LUO X, SHENG YM, LIU SL, LOU XF, HU DP, et al. Protective effects of estrogen receptor GPR30-mediated retinal ganglion cells in mice[J]. *J Wuhan Univ (Med)*, 2016, 37(2):195-199.
 - [41] 葛嫣然, 邵宏超, 王福海. 雌激素对兔缺血再灌注损伤视网膜神经节细胞凋亡的影响及其机制探讨[J]. *山东医药*, 2015, (20):28-30.
 - [41] GE YR, SHAO HC, WANG GH. Effects of estrogen on apoptosis of retinal ganglion cells in rabbits with ischemia-reperfusion injury and its mechanism[J]. *J Shandong Med*, 2015, (20):28-30.
 - [42] PROKAI-TATRAI K, XIN H, NGUYEN V, SZARKA S, BLAZICS B, PROKAI L, et al. 17beta-estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an *in vivo* model of glaucoma[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(8):3253-3261.
 - [43] FOUDA AY, ARTHAM S, EI-REMESSY AB, FAGAN SC. Renin-angiotensin system as a potential therapeutic target in stroke and retinopathy: experimental and clinical evidence[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(4):221-238.
 - [44] THANGARAJU P, CHAKRABARTI A, BANERJEE D, HOTA D, TAMILSELVAN, BHATIA A, et al. Dual blockade of Renin Angiotensin system in reducing the early changes of diabetic retinopathy and nephropathy in a diabetic rat model[J]. *N Am J Med Sci*, 2014, 6(12):625-632.
 - [45] MORENO C, LLINAS M T, RODRIGUEZ F, MORENO JM, SALAZAR FJ. Nitric oxide, prostaglandins and angiotensin II in the regulation of renal medullary blood flow during volume expansion[J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(1):1-8.
 - [46] SAMPAIO WO, HENRIQUE DCC, SANTOS RA, SCHIFFRIN EL, TOUYZ RM. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells[J]. *Hypertension*, 2007, 50(6):1093-1098.
 - [47] LEE S, LEE MY, NAM JS, KANG S, PARK JS, SHIN S, et al. Hemorheological approach for early detection of chronic kidney disease and diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(11):808-815.
 - [48] TOPCUOGLU A, ALBAYRAK M, ERMAN H, BALCI H, KARAKUS M, COBAN I, et al. Effects of hormone replacement therapy on plasma and tissue fibrinolytic activity in a rat model of surgically induced menopause[J]. *Clin Invest Med*, 2014, 37(2):85-92.
 - [49] JOBE SO, RAMADOSS J, WARGIN AJ, MAGNESS RR. Estradiol-17beta and its cytochrome P450- and catechol-O-methyltransferase-derived metabolites selectively stimulate production of prostacyclin in uterine artery endothelial cells: role of estrogen receptor-alpha versus estrogen receptor-beta[J]. *Hypertension*, 2013, 61(2):509-518.
 - [50] VAN DEN BORN JC, HAMMES HP, GREFFRATH W, VAN GOOR H, HILLEBRANDS JL. Gasotransmitters in Vascular Complications of Diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(2):331-345.
 - [51] 谈智, 崔雨虹, 向秋玲, 等. 膜雌激素受体介导的 NO 途径对 EPCs 增殖和凋亡的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(1):64-68.
 - [51] TAN Z, CUI YH, XIANG QL, LIN GP, WANG TH. Effects of membrane estrogen receptor - mediated NO pathway on proliferation and apoptosis of EPCs[J]. *J Sun Yat-Sen Univ (Med Sci)*, 2010, 31(1):64-68.
 - [52] HAN Y, LI X, ZHOU S, MENG G, XIAO Y, ZHANG W, et al. 17ss-estradiol antagonizes the down-regulation of ERalpha/NOS-3 signaling in vascular endothelial dysfunction of female diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):50402.
 - [53] RODRIGUES M, XIN X, JEE K, BABAPOOR-FARROKHAN S, KASHIWABUCHI F, MA T, et al. VEGF secreted by hypoxic Muller cells induces MMP-2 expression and activity in endothelial cells to promote retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11):3863-3873.
 - [54] FANG M, WU X C, HUANG W. Raloxifene upregulated mesangial cell MMP-2 activity via ER-beta through transcriptional regulation[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(2):607-613.
 - [55] MOUNTAIN DJ, KIRKPATRICK SS, FREEMAN MB, STEVENS SL, GOLDMAN MH, GRANDAS OH. Role of MT1-MMP in estrogen-mediated cellular processes of intimal hyperplasia[J]. *J Surg Res*, 2012, 173(2):224-231.