引文格式:李艳,利虹瑛,张梦圆,姚勇,蔡季平,谢田华,等. G 蛋白偶联受体在糖尿病视网膜病变发病过程中的作用[J].

【文献综述】

眼科新进展,2021,41(7):680-683. doi:10.13389/j.cnki.rao.2021.0141

G 蛋白偶联受体在糖尿病视网膜病变发病过程中的作用[△]

李艳 利虹瑛 张梦圆 姚勇 蔡季平 谢田华 邵珺

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病微血管病变表现之一,也是全球范围内视力丧失的主要原因。目前,临床上主要通过玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗 DR,但是部分患者会出现耐受性和不良反应,寻找新的治疗靶点和药物迫在眉睫。G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)是人体内最大的膜受体蛋白家族,在细胞信号转导中发挥重要作用。越来越多的研究表明,GPCR 参与了 DR 病理生理过程。本文就 GPCR 在 DR 发病过程中的作用展开综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;G 蛋白偶联受体;G 蛋白;微血管病变

【中图分类号】 R774

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的主要并发症之一,由视网膜血管损伤及其病理性增生所引起,最终发展为视力丧失^[1]。DR 是全球范围内视力障碍的主要原因,对公共卫生造成重大威胁,其早期表现是视网膜周细胞丢失引起的视网膜毛细血管不稳定,晚期则为新生血管形成^[2]。目前,对 DR 的治疗主要是通过长期玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物抑制视网膜新生血管形成。然而,部分患者会出现耐受性,而且长期注射抗 VEGF 药物会导致一系列不良反应,如肾功能恶化、高血压、血栓性微血管病等并发症^[3-5]。因此,寻找新的治疗靶点和药物迫在眉睫。G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)是人体内最大的膜受体蛋白家族,在众多疾病中发挥重要调控作用,如糖尿病、高血压、肿瘤等^[6-7]。本文就 GPCR 在 DR 发病中的作用展开综述。

作者简介:李艳(ORCID:0000-0003-4150-9180),女,1997年8月出生,湖南人,在读硕士研究生。研究方向:玻璃体视网膜疾病。E-mail:1610816784@qq.com

通信作者:邵珺(ORCID:0000-0003-3477-4568),女,1983年10月出生,浙江人,博士,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:玻璃体视网膜疾病及眼部整形。E-mail:shaojun1983@hotmail.com

收稿日期:2021-02-20

修回日期:2021-05-20

本文编辑:董建军,王燕

△基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81970819);中国博士后67批面上项目(编号:2020M671541);无锡市卫健委中青年拔尖人才资助项目(编号:BJ2020012)

作者单位:214023 江苏省无锡市,南京医科大学附属无锡人民医院眼科

1 DR 的临床研究及机制探讨

随着人们生活水平的提高,糖尿病的发病率逐年升高。据估计,2019 年全球糖尿病患病率已达 9.3% (4.63 亿人),预计到 2030 年将上升至 10.2% (5.78 亿人),到 2045 年将上升至 10.9% (7 亿人)^[8]。在糖尿病患者中,几乎所有 1 型糖尿病患者和约 60% 的 2 型糖尿病患者在诊断后的 20 年内发展为 DR^[9]。根据眼底病变和视网膜是否形成新生血管,DR 分为非增生型 DR 和增生型 DR。非增生型 DR 的临床特征包括微动脉瘤、点状出血、棉絮斑和视网膜内微血管异常,而视网膜脱离、新生血管形成以及纤维组织增生则是增生型 DR 的临床特征^[10]。增生型 DR 是糖尿病患者病变发展的终点,而 DR 的发展除了与高血糖密切相关外,还与高血压、肾病、血脂异常、吸烟和体质指数过高等危险因素有关^[11]。

目前,人们对 DR 的发病机制尚不完全清楚,已知高血糖、氧化应激和炎症反应是 DR 发病的中心环节。人体通过蛋白激酶 C(PKC)、多元醇、己糖胺、高级糖基化终末产物这 4 种经典的代谢异常途径,促使活性氧产生过多,破坏细胞所维持的氧化还

原平衡稳态,并造成局部炎症,线粒体功能障碍,微血管损伤,最终损害视网膜^[12]。

2 GPCR 的研究背景

GPCR 是一类具有 7 个跨膜结构域的膜蛋白,它是人类基因组中最大的膜蛋白家族,在疾病发病机制和相关药物研究中发挥着举足轻重的作用^[13]。异源三聚体 GTP 结合蛋白(G 蛋白)是由 α 、 β 、 γ 三个不同亚基组成的一类信号转导蛋白,其中, $G\alpha$ 亚基是催化亚基,而 $G\beta$ 和 $G\gamma$ 亚基为调节亚基^[14]。在细胞病理生理反应的过程中, $G\alpha$ 亚基主要发挥催化功能,根据 $G\alpha$ 亚基可将 G 蛋白分为 G_s 、 $G_{i/o}$ 、 $G_{q/11}$ 和 $G_{12/13}$ 4 个亚家族^[15]。GPCR 与 G 蛋白结合主要通过蛋白激酶 A(PKA)途径、磷脂酶 C(PLC)途径以及离子门控途径等产生生物学效应^[16]。 G_s 蛋白主要通过腺苷酸环化酶(AC)将 ATP 转变成 cAMP,启动 PKA 信号转导途径,还能通过 cAMP 激活交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, Epac)途径; $G_{i/o}$ 蛋白主要通过抑制 AC,常产生与 G_s 蛋白途径相反的生物学效应; $G_{q/11}$ 蛋白主要通过激活 PLC,将磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)水解为二酰基甘油(DAG)和三磷酸肌醇(IP3),通过 DAG

能够激活 PKC 途径,IP3 能促进内质网储存的 Ca^{2+} 释放^[17]。

3 GPCR 在 DR 发病过程中的作用

目前研究表明 GPCR 在 DR 发病过程中参与血糖浓度、氧化应激和炎症反应的调节,并影响神经元凋亡、内皮细胞损伤、新生血管形成等病理变化。我们从 G_s 、 $G_{i/o}$ 、 $G_{q/11}$ 蛋白偶联的 GPCR 途径在 DR 发病中的作用展开阐述。

3.1 G_s 蛋白途径 G_s 蛋白是一种普遍表达的 G 蛋白 α 亚基,介导多个受体与 AC 偶联,是受体介导的细胞内 cAMP 信号途径所必需的蛋白分子^[18]。研究表明,DR 患者和动物视网膜中前列腺素 2 含量升高,过多的前列腺素 2 与受体结合激活 cAMP/PKA/CREB 途径,诱导视网膜微血管内皮细胞凋亡;前列腺素 2 受体抑制剂 AH6809 能够逆转 DR 大鼠视网膜微血管内皮细胞的凋亡^[19]。Liu 等^[20] 研究发现,激活 β -肾上腺素受体后能够通过 G_s /cAMP/Epac1 途径抑制高迁移率族蛋白 B1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-1 β 等炎症介质的产生,缓解 DR 大鼠视网膜微血管损伤。

血-视网膜屏障 (BRB) 的破坏在 DR 疾病进展中起关键作用,其影响视网膜组织气体、营养物质、毒素及代谢产物的交换^[21]。研究发现,激活 cAMP/Epac1 信号途径,促进 Rap1 的表达能够抑制 VEGF、TNF- α 诱导的血管通透性增高,维持视网膜血管内皮的基础屏障;此外,激活 Epac1 后,通过 Ras/MEK/ERK 途径能够抑制 VEGF 受体信号转导,缓解内皮细胞异常增殖^[22]。Cai 等^[23] 和 Zhang 等^[24] 研究发现, α -黑素细胞刺激激素与黑色素皮质激素 4 型受体结合后,能够降低微血管内皮细胞的高通透性,阻止 BRB 损伤及血管渗漏,而且下调黑色素皮质激素 4 型受体表达能够抑制谷氨酸诱导的视锥细胞死亡。视网膜血流动力学调节受损时会加速 DR 进展,肾上腺素与 β 2-肾上腺素受体结合后,通过激活 G_s /cAMP 途径诱导大电导钙离子激活钾离子通道开放,使视网膜血管舒张,改善视网膜局部组织氧气及营养物质的供应^[25]。

垂体 AC 激活多肽在 DR 患者中能够保护神经元细胞,其机制主要是通过通过与垂体 AC 激活多肽 1 型受体结合,激活 G_s /cAMP/PKA/MAPK 途径,抑制小胶质细胞产生 TNF- α 、活性氧等,减少神经元细胞死亡,缓解视锥细胞变性^[26]。此外,还有研究发现,垂体 AC 激活多肽可以降低 ARPE-19 中 VEGF 的浓度,减少新生血管形成,但其具体通路机制还有待进一步研究^[27]。

神经肽 Y 与其 Y2、Y4 及 Y5 受体结合后,通过激活 cAMP/PKA 途径抑制谷氨酸诱导的视网膜神经细胞坏死及凋亡,还能抑制 p38K,对 ARPE-19 细胞产生保护作用,是治疗 DR 的潜在靶点^[28]。Gupta

等^[29] 研究发现,胰高血糖素样肽-1 与其受体结合,激活 cAMP/PKA/SUA1-PI3K 途径,增加了细胞内 Ca^{2+} 浓度,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,维持了血糖稳定,减少了高糖状态对视网膜组织的损伤。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂是临床上糖尿病患者常用的降糖药物,且相较于胰岛素,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂能够降低糖尿病患者发展成 DR 的风险^[30]。

3.2 $G_{i/o}$ 蛋白途径 $G_{i/o}$ 蛋白属于偶联抑制性 GPCR 的一类蛋白,通常能够抑制 AC 来抵消 G_s 蛋白的作用并降低离子通道的开放^[31]。研究发现,乳酸在 BRB 稳态中发挥重要作用,乳酸与 GPCR 81 结合后,通过 $G_{i/o}$ 蛋白途径减少 cAMP 的产生,抑制视网膜色素上皮细胞通透性增高,维持 BRB 的正常生理状态^[32]。DR 中毛细血管壁的周细胞脱落诱导其以自分泌或旁分泌方式产生基质细胞衍生因子-1 α ,激活 CXCR4 趋化因子 4 型受体信号通路而促进巨噬细胞浸润,诱导炎症反应并加剧 BRB 分解,导致视网膜水肿进而威胁视力^[33]。

生长抑素是一种具有抗血管生成特性的神经保护因子,通过 $G_{i/o}$ 蛋白途径可预防糖尿病引起的视网膜神经变性。当生长抑素与其受体结合后,能够抑制小胶质细胞促炎症因子的产生及促凋亡蛋白的表达,减少人视网膜周细胞损伤和抑制内皮细胞增殖^[34]。临床研究发现,局部滴用生长抑素滴眼液,能够阻止 DR 患者视网膜神经功能障碍进一步恶化^[35]。另有研究发现,增生型 DR 患者视网膜细胞中血管活性因子内皮素-1 和内皮素 B 型受体表达上调,当两者结合后,通过 $G_{i/o}$ 蛋白途径能够促进视网膜内皮细胞向成纤维细胞转化,加速视网膜纤维化^[36-37];此外,内皮素 A 型受体拮抗剂 (BQ123) 及内皮素 B 型受体拮抗剂 (BQ788) 能够通过 $G_{i/o}$ 蛋白途径降低 DR 视网膜中细胞间黏附分子-1、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1、VEGF 的表达,减少视网膜血管渗漏^[37]。

3.3 $G_{q/11}$ 蛋白途径 $G_{q/11}$ 蛋白通过激活细胞膜上 PLC 介导的两条途径发挥作用。一条是经 IP3 途径提高细胞内 Ca^{2+} 浓度,调节胞内酶蛋白反应;另一条是经 DAG 激活 PKC 途径传递信息^[38]。垂体 AC 激活多肽与其 1 型受体结合后,不仅可通过 G_s 蛋白途径改善 DR 神经病变,还可通过抑制 $G_{q/11}$ /IP3/ Ca^{2+} 途径及 $G_{q/11}$ /DAG/PKC 途径,抑制磷酸化蛋白激酶 B 激活,减少视网膜细胞的凋亡^[26]。研究发现,敲除 RMEN 细胞甜味素受体 3 后,通过 $G_{q/11}$ /DAG/PKC 信号通路介导产生的 VEGF 水平降低,抑制内皮细胞增殖与迁移;并且抑制 PKC 缓解了一氧化氮引起的视网膜血管功能障碍^[39]。1 型血管紧张素 II 受体及其配体在 DR 病理性血管生成中至关重要。血管紧张素 II 与视网膜小胶质细胞上 1 型血管紧张素 II 受体结合后,通过 $G_{q/11}$ 蛋白途径能够促进

TNF- α 、细胞间黏附分子-1、VEGF 等因子的表达,加重视网膜炎症反应及血管损伤;此外,1型血管紧张素 II 受体拮抗剂坎地沙坦能够减轻血管紧张素 II 诱导的视网膜炎症反应和血管重塑^[40-41]。Du 等^[42]研究发现,肾上腺素与 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体结合后,通过激活 PLC 途径诱导 NADPH 氧化酶表达增加,促进糖尿病患者视网膜超氧化物的产生,诱导视网膜毛细血管损伤并加重血管变性。Ca²⁺ 稳态失调可能是导致 DR 视网膜功能障碍的主要原因,代谢型 γ -氨基丁酸 B 受体激动剂巴氯芬通过激活 G_{q/11} 蛋白介导的 PKC α 信号,从而激活 L-型电压依赖性钙通道的活性,提高细胞内 Ca²⁺ 浓度,诱导视网膜内质网应激和微血管功能障碍^[43-44]。激肽 B 受体的激活会加重 DR 血管炎症和 BRB 破坏,通过激肽 B 受体拮抗剂 R-954 能够缓解 DR 大鼠视网膜白细胞黏附,促使 VEGF 增加;而激肽 B 受体激动剂 R-838 能够加重以上现象^[45]。

4 总结与展望

综上所述,GPCR 在 DR 的发病过程中起关键调控作用。无论是 G_s 蛋白、G_{i/o} 蛋白或 G_{q/11} 蛋白途径,不同 GPCR 对 DR 的调节不同,有的能够减轻氧化应激及炎症反应,抑制细胞死亡,维持血糖及 BRB 稳定,延缓 DR 进展;但有的能通过增加血管通透性,促进巨噬细胞浸润,加速 DR 进展。GPCR 作为人体内最大的膜受体蛋白家族,靶向 GPCR 的药物销量占全球市场的 27%,且一直是药物研发的重要靶点之一。但是,GPCR 在 DR 发病中的研究相对较少。因此,进一步深入探讨 GPCR 及其相关信号通路在 DR 发病机制中的作用至关重要,可为临床 DR 治疗和老药新用提供新的思路,同时为 DR 的药物研发提供理论依据。

参考文献

- [1] ZHU L, XU J, LIU Y, GONG T, LIU J, HUANG Q, *et al.* Prion protein is essential for diabetic retinopathy-associated neovascularization[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 767-775.
- [2] ZHANG X, WU J, WU C, BIAN A L, GENG S, DAI R P. Comparison of aqueous humor levels of PIGF and VEGF in proliferative diabetic retinopathy before and after intravitreal conbercept injection[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108083.
- [3] HANNA R M, BARSOUM M, ARMAN F, SELAMET U, HANNAIN H, KURTZ I. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(3): 572-580.
- [4] WUBBEN T J, JOHNSON M W, Group Treatment Interruption Study Anti-VEGF. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic retinopathy: consequences of inadvertent treatment interruptions[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 204: 13-18.
- [5] DANCHE M, COSSUTTA M, CARUANA L, HOUPPE C, GILLES M E, HABERT D, *et al.* Antagonist of nucleolin, N6L, inhibits neovascularization in mouse models of retinopathies[J]. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5851-5862.
- [6] YIM Y Y, ZURAWSKI Z, HAMM H. GPCR regulation of secretion[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 192: 124-140.
- [7] MÉNDEZ-LUNA D, MORELOS-GARNICA L A, GARCÍA-

- VÁZQUEZ J B, BELLO M, PADILLA-MARTÍNEZ I I, FRAGOSO-VÁZQUEZ M J, *et al.* Modifications on the tetrahydroquinoline scaffold targeting a phenylalanine cluster on GPER as antiproliferative compounds against renal, liver and pancreatic cancer cells[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(1): 49.
- [8] ASCHNER P, KARURANGA S, JAMES S, SIMMONS D, BASIT A, SHAW J E, *et al.* The international diabetes federation's guide for diabetes epidemiological studies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 172: 108630.
- [9] CAMPOCHIARI P A, AKHLAQ A. Sustained suppression of VEGF for treatment of retinal/choroidal vascular diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 29: 100921.
- [10] MAHAJAN N, ARORA P, SANDHIR R. Perturbed biochemical pathways and associated oxidative stress lead to vascular dysfunctions in diabetic retinopathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8458472.
- [11] HAINSWORTH D P, BEBU I, AIELLO L P, SIVITZ W, GUBITOSI-KLUG R, MALONE J, *et al.* Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5): 875-882.
- [12] YUMNAMCHA T, GUERRA M, SINGH L P, IBRAHIM A S. Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(12): 1244.
- [13] FONIN A V, DARLING A L, KUZNETSOVA I M, TUROVEROV K K, UVERSKY V N. Multi-functionality of proteins involved in GPCR and G protein signaling: making sense of structure-function continuum with intrinsic disorder-based proteoforms[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(22): 4461-4492.
- [14] SPRANG S R. Invited review: activation of G proteins by GTP and the mechanism of G α -catalyzed GTP hydrolysis[J]. *Biopolymers*, 2016, 105(8): 449-462.
- [15] OKASHAH N, WAN Q, GHOSH S, SANDHU M, INOUE A, VAIDEHI N, *et al.* Variable G protein determinants of GPCR coupling selectivity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(24): 12054-12059.
- [16] YE H Y, SUN D, YC P, WU Y L. Regulation of the regulator of G protein signaling 2 expression and cellular localization by PKA and PKC pathways in mouse granulosa cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 950-955.
- [17] SUTKEVICIUTE I, VILARDAGA J P. Structural insights into emergent signaling modes of G protein-coupled receptors[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(33): 11626-11642.
- [18] WEINSTEIN L S. Role of G(s) α in central regulation of energy and glucose metabolism[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(12): 841-844.
- [19] WANG M, WANG Y, XIE T, ZHAN P, ZOU J, NIE X, *et al.* Prostaglandin E(2)/EP(2) receptor signalling pathway promotes diabetic retinopathy in a rat model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(2): 335-348.
- [20] LIU L, JIANG Y, STEINLE J J. Epac1 and glycyrrhizin both inhibit HMGB1 levels to reduce diabetes-induced neuronal and vascular damage in the mouse retina[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 772.
- [21] HONASOGE A, NUDLEMAN E, SMITH M, RAJAGOPAL R. Emerging insights and interventions for diabetic retinopathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 100.
- [22] RAMOS C J, LIN C, LIU X, ANTONETTI D. The EPAC-Rap1 pathway prevents and reverses cytokine-induced retinal vascular permeability[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(2): 717-730.
- [23] CAI S, YANG Q, HOU M, HAN Q, ZHANG H, WANG J, *et al.* A-melanocyte-stimulating hormone protects early diabetic retina from blood-retinal barrier breakdown and vascular leakage via MC4R[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 505-522.
- [24] ZHANG Y, BO Q, WU W, XU C, YU G, MA S, *et al.* α -melanocyte-stimulating hormone prevents glutamate excitotoxicity in developing chicken retina via MC4r-mediated down-regulation of microRNA-194[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15812.
- [25] AKAGAWA M, MORI A, SAKAMOTO K, NAKAHARA T. Methylglyoxal impairs $\beta(2)$ -adrenoceptor-mediated vasodilatory mechanisms in rat retinal arterioles[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(2): 272-276.
- [26] GÁBRIEL R, PÖSTYÉNI E, DÉNES V. Neuroprotective potential of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

- in retinal degenerations of metabolic origin[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13; 1031.
- [27] FABIAN E, REGLODI D, HORVATH G, OPPER B, TOTH G, FAZAKAS C, *et al*. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide acts against neovascularization in retinal pigment epithelial cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1455 (1): 160-172.
- [28] SANTOS-CARVALHO A, ELVAS F, ALVARO A R, AMBRÓSIO A F, CAVADAS C. Neuropeptide Y receptors activation protects rat retinal neural cells against necrotic and apoptotic cell death induced by glutamate[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(5): e636.
- [29] GUPTA A, JELINEK H F, AL-AUBAIDY H. Glucagon like peptide-1 and its receptor agonists; their roles in management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(3): 225-230.
- [30] DOUROS A, FILION K B, YIN H, YU O H, ETMINAN M, UDELL J A, *et al*. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the risk of incident diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2330-2338.
- [31] DE OLIVEIRA P G, RAMOS M, AMARO A J, DIAS R A, VIEIRA S. G(i/o)-protein coupled receptors in the aging brain[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11; 89.
- [32] KOLKO M, VOSBORG F, HENRIKSEN U L, HASAN-OLIVE M M, DIGET E H, VOHRA R, *et al*. Lactate transport and receptor actions in retina: potential roles in retinal function and disease[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(6): 1229-1236.
- [33] OMORI K, NAGATA N, KURATA K, FUKUSHIMA Y, SEKI-HACHI E, FUJII N, *et al*. Inhibition of stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 signaling restores the blood-retina barrier in pericyte-deficient mouse retinas[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(23): 120706.
- [34] MAZZEO A, ARROBA A I, BELTRAMO E, VALVERDE A M, PORTA M. Somatostatin protects human retinal pericytes from inflammation mediated by microglia[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 164: 46-54.
- [35] SIMÓ R, HERNÁNDEZ C, PORTA M, BANDELLO F, GRAUSLUND J, HARDING S P, *et al*. Effects of topically administered neuroprotective drugs in early stages of diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR clinical trial[J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 457-463.
- [36] CHANG W, LAJKO M, FAWZI A A. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191285.
- [37] ALRASHDI S F, DELIYANTI D, WILKINSON-BERKA J L. Intravitreal administration of endothelin type A receptor or endothelin type B receptor antagonists attenuates hypertensive and diabetic retinopathy in rats[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 176: 1-9.
- [38] ZOU Q Y, ZHAO Y J, ZHOU C, LIU A X, ZHONG X Q, YAN Q, *et al*. G protein α subunit 14 mediates fibroblast growth factor 2-induced cellular responses in human endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10184-10195.
- [39] LIZUNKOVA P, ENUWOSA E, CHICHGER H. Activation of the sweet taste receptor T1R3 by sucralose attenuates VEGF-induced vasculogenesis in a cell model of the retinal microvascular endothelium[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(1): 71-81.
- [40] PHIPPS J A, VESSEY K A, BRANDLI A, NAG N, TRAN M X, JOBLING A, *et al*. The role of angiotensin II/AT1 receptor signaling in regulating retinal microglial activation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(1): 487-498.
- [41] HENNIG R, OHLMANN A, STAFFEL J, POLLINGER K, HAUNBERGER A, BREUNIG M, *et al*. Multivalent nanoparticles bind the retinal and choroidal vasculature[J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt A): 265-274.
- [42] DU Y, CRAMER M, LEE C A, TANG J, MUTHUSAMY A, ANTONETTI D, *et al*. Adrenergic and serotonin receptors affect retinal superoxide generation in diabetic mice; relationship to capillary degeneration and permeability[J]. *FASEB J*, 2015, 29(5): 2194-2204.
- [43] KARLS A, MYNLIIEFF M. GABA(B) receptors couple to G α q to mediate increases in voltage-dependent calcium current during development[J]. *J Neurochem*, 2015, 135(1): 88-100.
- [44] ELMASRY K, IBRAHIM A S, SALEH H, ELSHERBINY N, ELSHAFFEY S, HUSSEIN K A, *et al*. Role of endoplasmic reticulum stress in 12/15-lipoxygenase-induced retinal microvascular dysfunction in a mouse model of diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(5): 1220-1232.
- [45] HACHANA S, BHAT M, SÉNÉCAL J, HUPPÉ-GOURGUES F, COUTURE R, VAUCHER E. Expression, distribution and function of kinin B(1) receptor in the rat diabetic retina[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(6): 968-983.

Role of G protein coupled receptors in the pathogenesis of diabetic retinopathy

LI Yan, LI Hongying, ZHANG Mengyuan, YAO Yong, CAI Jiping, XIE Tianhua, SHAO Jun

Department of Ophthalmology, Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Corresponding author: SHAO Jun, E-mail: shaojun1983@hotmail.com

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is one of the manifestations of diabetic microangiopathy and the main cause of vision loss worldwide. At present, clinical treatment is mainly through intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor drugs, but some patients will experience tolerance and adverse reactions. It is urgent to find new therapeutic targets and drugs. G protein-coupled receptors (GPCR) are the largest family of membrane receptor proteins in the human body and play an important role in cell signal transduction. More and more studies have shown that GPCR is involved in the pathophysiological process of DR. This article reviews the role of GPCR in the pathogenesis of DR.

[Key words] diabetic retinopathy; G protein coupled receptor; G protein; microangiopathy