

·综述·

本文引用:赵永旺,刘峥嵘,秦裕辉.微血管周细胞与糖尿病视网膜病变中西医结合研究进展[J].湖南中医药大学学报,2019,39(2):277-283.

微血管周细胞与糖尿病视网膜病变中西医结合研究进展

赵永旺^{1,2},刘峥嵘³,秦裕辉^{1*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.永州职业技术学院附属医院,湖南永州425000;

3.湖南省中医研究院附属医院,湖南长沙410007)

〔摘要〕大量的实验研究已经证实,微血管周细胞在糖尿病视网膜病变早期防治中扮演重要角色。为了观察和研究糖尿病视网膜病变早期微血管周细胞结构和功能变化,本文对近些年微血管周细胞的起源、形态分布、生理功能、细胞培养与鉴定、周细胞凋亡与糖尿病视网膜病变关系以及中医药防治糖尿病视网膜病变的研究进展进行综述,以期对糖尿病视网膜病变的周细胞研究及早期防治提供一种新思路。

〔关键词〕微血管;周细胞;糖尿病视网膜病变;中药;早期防治

〔中图分类号〕R276.7;R774

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.02.030

Research Advances in Microvascular Pericytes and Diabetic Retinopathy in Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

ZHAO Yongwang^{1,2}, LIU Zhengrong³, QIN Yuhui^{1*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Affiliated Hospital of Yongzhou

Vocational Technical College, Yongzhou, Hunan 425000, China; 3. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of

Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 A large number of experimental studies have demonstrated that microvascular pericytes play a major role in the early prevention and treatment of diabetic retinopathy. To observe and study the structural and functional changes of microvascular pericytes in early diabetic retinopathy, we review the literature on the origin, morphological distribution, physiological function, and cell culture and identification of microvascular pericytes, the relationship between pericyte apoptosis and diabetic retinopathy, and the traditional Chinese medicine prevention and treatment of diabetic retinopathy, so as to provide new insights into the pericyte studies and the early prevention and treatment of diabetic retinopathy.

〔Keywords〕 microvascular; pericyte; diabetic retinopathy; traditional Chinese medicine; early prevention and treatment

糖尿病属于中医学“消渴症”范畴,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的主要并发症之一,属于中医学“消渴内障”范畴,曾庆华也称

之为“消渴目病”^[1]。在DR微血管系统中,周细胞(pericytes, PCs)与毛细血管内皮细胞紧密接触,由共同的基底膜包绕,通过物理接触与旁分泌信号进行

〔收稿日期〕2018-09-03

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81473737)。

〔作者简介〕赵永旺,男,在读博士研究生,主任医师,研究方向:中医眼科。

〔通讯作者〕* 秦裕辉,男,教授,博士研究生导师, E-mail:1243695133@qq.com。

细胞通讯,调节血管生成、病理性血管新生、血管渗漏等病理生理过程。DR 早期最主要的表现是 PCs 减少或消失,病理性毛细血管内皮细胞增生,基底膜增厚,血-视网膜屏障功能破坏,视网膜缺血、缺氧,导致病理性新生血管形成^[2-3],出现后期增殖性 DR,这也是低视力和盲的重要原因。微血管 PCs 在 DR 的发生、发展过程中起着非常重要作用,是 DR 早期防治研究中的一个重要观察指标。然而,目前对微血管 PCs 在 DR 中凋亡的确切机制、PCs 凋亡与 DR 关系以及中医药防治 DR 微血管 PCs 等一系列问题仍不十分清楚。本文从微血管 PCs 的来源、形态与分布、生理功能、细胞培养与鉴定等方面进行文献研究,探讨周细胞凋亡与 DR 的关系以及中药防治 DR 微血管 PCs 等,为 DR 微血管 PCs 的研究及 DR 的防治提供一种新思路。

1 PCs 的来源

为了观察 PCs 在 DR 早期防治中的作用,对 PCs 来源的研究就非常重要。关于 PCs 来源的研究有不同的观点,大部分学者认为 PCs 是来源于间充质,也有学者认为 PCs 来源于内皮细胞的转分化^[4];还有部分学者认为 PCs 可能来源于中胚层^[5];一些学者通过研究发现不同部位的 PCs 来源也不相同^[6-8]。基于上述研究,有学者推测 PCs 与间充质干细胞可能具有共同的起源^[9-10]。PCs 的多来源理论打破了传统认为特殊类细胞分化过程是沿着一个细胞系直线发展,并且需要在特定条件下,由内皮祖细胞的连续发展来完成的观点,这也阐释了为什么一个基因序列可以表达出数个 PCs 标志物的现象,尽管这些标志物也不一定是 PCs 所独有。关于 PCs 真正起源的研究还在继续,目前也存在许多争议,多数学者认为 PCs 是一种原始的间充质细胞,具有多种分化潜能,起源于间充质,在胚胎时期或出生后均可产生,全身不同部位及组织血管中来源各异^[6,11]。对 PCs 起源的探讨,为我们研究 PCs 与 DR 关系提供一种思路。

2 微血管 PCs 的形态与分布

PCs 顾名思义是血管周围细胞,是根据其围绕

血管周围的特殊解剖位置而被命名的。典型成熟组织内 PCs 是沿微血管长轴方向延伸到多个微血管内皮细胞外侧壁表面,细胞核突出呈椭圆形,胞浆围绕细胞核周围,发出长长手指状突触,并逐渐分枝变细,其末端环绕微血管,支撑微血管管腔^[12]。周细胞与微血管内皮细胞解剖位置比邻,更重要的是还存在多种连接方式,如紧密连接、缝隙连接、针-槽复合体和黏着斑等^[13]。PCs 的特殊形态为我们鉴别 PCs 提供了帮助。

PCs 的分布非常广泛,不仅出现在微血管周围,大血管的外膜中及外膜滋养血管周围同样也存在周细胞样细胞 (adventitial pericyte-like progenitor, APs)^[14-15]。PCs 在不同组织器官中的分布密度有较大差异,这些差异与 PCs 的生理功能密切相关。多数研究表明,PCs 与内皮细胞的分布比例在普通组织中为 1:1~1:10,在血管内皮细胞上的覆盖率为 10%~70%^[16]。以 PCs 与血管内皮细胞的分布比例来衡量周细胞分布密度,周细胞在骨骼肌中仅为 1:100,肺循环中为 1:10,视网膜和中枢神经系统中则高达 1:1。普遍认为,PCs 被覆盖率越高,微血管的屏障功能就越好^[17]。所以,PCs 在视网膜和中枢神经系统中的血-视网膜和血-脑屏障作用非常重要。PCs 在视网膜组织中分布比例高 (1:1),决定了它在血-视网膜屏障等方面起着非常重要的作用。PCs 的形态与分布特点为其的培养、鉴定与检测奠定了解剖基础。

3 微血管 PCs 的生理功能

PCs 的生理功能主要表现在:维持微血管结构的完整性,调节血脑、血视网膜屏障功能,调节生理性血管新生与成熟,修复组织损伤和器官再生,病理性血管新生、血管渗漏、肿瘤形成等方面。PCs 对维持微血管结构的完整性具有重要作用^[12]。PCs 可以调节血-视网膜屏障的渗透率,调节脑、视网膜血流以及应激反应^[18]。PCs 还具有多能干细胞功效,对组织损伤修复和器官再生也具有重要作用,因此,对 PCs 的多分化特效及组织修复与再生功能方面研究越来越受到广泛关注^[19-20]。微血管 PCs 在血-视网膜屏障方面发挥着非常重要的保护作用,并通过产生

糖蛋白和黏多糖参与基底膜的代谢^[21]。PCs分泌血管生成素-1(angiotensin receptor-1, Ang-1),并且通过Tier2受体作用于内皮细胞,稳定视网膜微血管,降低视网膜毛细血管的通透性,相反,如果血管生成素-2(Ang-2)通过结合VEGF时,将导致血管退化^[22]。PCs通过上调内皮素-1和下调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的产生来实现对内皮细胞病理性新生的抑制作用^[23]。所以,微血管PCs在DR早期预防和治疗中扮演着重要角色。PCs结构异常及功能失调与DR、冠心病、高血压等很多微血管性疾病紧密相关,甚至与肿瘤的血管新生也息息相关^[24]。随着对PCs生理功能研究的深入,PCs在许多疾病中所起的作用及其治疗策略越来越引起广大研究者的高度关注^[25-26]。

4 PCs的鉴定和培养

PCs的分离和鉴定是被广泛关注的课题。由于PCs在不同组织器官内形态各异,表现在分子水平时,即有多种抗原表达,而且这些抗原表达并不是PCs所特有,在不同组织器官以及不同发育阶段的表达是有变化的^[13,27-31]。譬如,正常情况下,a平滑肌肌动蛋白在皮肤和中枢神经系统的PCs不表达,但在病变视网膜内的PCs内表达水平却明显上调^[18,32-34]。不仅如此,PCs标记物在不同组织器官、不同发育阶段的表达也不同,在不同种属表达也各异^[18,35-36]。这些抗原表达为周细胞的鉴定提供了证据。PCs还能表达多能干细胞的一些抗原,但对内皮细胞的标志物——血管性血友病因子(VWF)及CD31和星型胶质细胞的标志物——胶质纤维酸性蛋白(GFAP)并不表达^[37]。这一特性为PCs与内皮细胞的鉴别提供一种参考。

由于上述标记分子会随着PCs的组织分布、发育变化、病理反应、种属差异等因素而发生表达变化,目前尚无单一标记分子可以特异标记所有组织的PCs,因此识别组织中的PCs仍是一个挑战。目前大多采取形态与分子标记相结合的方法来鉴定PCs,即通过形态学观察与血管内皮细胞的定位关系确定PCs,同时采用2个以上的PCs标记分子的

多重标记法,配合高分辨激光共聚焦显微镜观察相佐证^[13]。通过PCs功能测定,可以将PCs与表型相似的平滑肌细胞分辨出来^[38]。PCs对血管内皮细胞形成管腔和维持其稳定性具有重要的作用^[39]。通过对PCs与血管内皮细胞共同培养并进行血管生成作用的实验室是常见的鉴定PCs与血管内皮细胞方法。

PCs的体外培养有一定困难,在体外培养中获取高纯度的PCs是实验成功的关键^[40]。杨建华等^[41]成功地建立起分离和培养视网膜毛细血管PCs的有效方法,并通过选择性培养方法已经获得高纯度的PCs,并为PCs的培养提供了一种借鉴方法。

5 微血管PCs凋亡与DR

微血管PCs凋亡与DR存在许多相关因子通路及细胞因子参与,归纳起来主要有以下5个方面:(1)STAT1信号通路介导的Bim蛋白表达与DR周细胞凋亡:Bim蛋白属于Bcl-2家族促凋亡蛋白之一,可以通过维持线粒体稳态来调控细胞凋亡,对PCs的凋亡具有重要的作用。一些学者研究证实,Bim促凋亡蛋白的表达受STAT1转录调控,同时发现高糖环境下,大鼠视网膜PCs中促凋亡蛋白Bim表达增多,同时阐明了视网膜PCs中Bim表达增多是依赖于持续活化的信号转导与转录激活因子1(signal transducers and activators of transcriptions, STAT1)^[42-43]。STAT1可以通过多种途径上调Bim蛋白表达,从而调控视网膜PCs凋亡;如果我们能检测到STAT1磷酸化水平明显升高,同时检测到PCs中Bim表达增多,就可以推测视网膜PCs可能处于凋亡状态。上述研究为我们从STAT1信号通路探讨PCs的凋亡提供了一种依据。(2)氧化应激与PCs凋亡:氧化应激过程中产生的体内活性氧(reactive oxygen species,ROS)作为一种信号分子在体内通过多种途径激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号通路来诱导细胞损伤、自噬和凋亡,而ROS-JNK信号通路对细胞的生存状态的调控高度依赖于细胞内ROS水平,体内适宜浓度的ROS可以短暂激活JNK通路,只引起细胞自噬,不足以引起细胞凋亡,而体内过量ROS,可引起JNK

通路持续活化,经线粒体途径引起细胞凋亡^[44-45]。通过检测体内 ROS 水平,可以推测视网膜 PCs 可能处于凋亡状态。由此可见,氧化应激反应在 DR 的发生、发展过程中起着重要的作用。(3)多元醇通路与 PCs 凋亡:葡萄糖多元醇通路中主要有醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)和山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)参与,AR 是此过程的限速酶。高糖刺激下,AR 活性增加,过量的葡萄糖被还原为山梨醇,山梨醇在 SDH 作用下被氧化为果糖,山梨醇和果糖代谢缓慢,容易造成视网膜微血管高渗透压性损伤,引起微血管 PCs 凋亡。Miwa k 等^[46]研究也证实了 AR 催化的多元醇通路在高糖诱导的 PCs 凋亡中起着重要作用。通过多元醇通路研究 PCs 凋亡已经成为多数学者关注的热点。(4)硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)表达与 PCs 凋亡:硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)通过抑制硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)系统来发挥介导氧化应激、诱导细胞凋亡、对抗细胞增殖等作用而被称为促氧化应激/促凋亡蛋白^[47]。研究者发现,实验性糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠视网膜 PCs 中 TXNIP 表达增加,并阐明视网膜 PCs 中 TXNIP 表达增加与 ROS 产生、蛋白质硫基亚硝基化及促凋亡蛋白 caspase-3 表达量呈正相关,提示 TXNIP 表达与 DR 微血管 PCs 凋亡关系密切^[48]。我们通过检测视网膜 PCs 中 TXNIP 抗原含量,可以推测视网膜 PCs 的凋亡情况。(5)促凋亡转录因子 FoxO1 与 PCs 凋亡:FoxO1 转录因子属于叉行头转录因子的 O 亚型,可以通过转录与传导各种生长因子和细胞因子来调节细胞氧化应激、增殖、凋亡与炎症反应等多种病理生理过程。研究者体外实验已经证实,通过肿瘤坏死因子- α 或羟甲基赖氨酸刺激,视网膜 PCs 中的促凋亡转录因子 FoxO1DNA 结合活性明显增强,PCs 活性则明显降低,如果使用 siRNA 干扰技术,抑制 FoxO1 表达,可以显著抑制 PCs 凋亡^[49]。尽管是体外实验,但可以提示 FoxO1 在 DR 周细胞凋亡中发挥重要作用。微血管 PCs 凋亡与 DR 存在上述多种相关因子通路及细胞因子参与,我们可以通过这些

通路来研究 DR 的发病机制以及 DR 的防治,为研究中药防治 DR 提供了多种思路。

6 中药防治 DR 微血管周细胞

近年来,中药单方、有效成分以及复方等在防治 DR 上临床疗效显著,对 DR 微血管 PCs 保护方面的研究也取得了一定进展,主要表现在以下几个方面:(1)减轻高血糖对视网膜 PCs 的损害:高血糖是引起 DR 的基础因素,早期主要表现在视网膜 PCs 的影响。研究者发现^[50-51]:中药黄芪和黄芪总黄酮对高糖状态下牛视网膜微血管 PCs 增生和凋亡均有影响,结果表明:①黄芪注射液对牛视网膜 PCs 生长具有促进作用,且中等浓度(10 mg/mL)促进作用最为显著;②黄芪总黄酮对高糖情况下牛视网膜周细胞凋亡有明显的抑制作用,并呈剂量依赖性。上述实验证实,黄芪注射液和黄芪总黄酮可以促进高糖培养下牛视网膜 PCs 的增生,抑制 PCs 的凋亡。还有研究显示:槲皮素可以减轻高糖培养下牛视网膜 PCs 的凋亡,中药复方络通对 DM 大鼠视网膜微血管病变早、中期 PCs 凋亡有较好的抑制作用^[52-53]。以上研究表明:部分中药对高血糖引起的牛、大鼠视网膜微血管 PCs 具有保护作用,减轻了高血糖对视网膜 PCs 的损害,但作用确切机制、作用靶点尚需进一步从细胞、分子层面进行深入研究。(2)抑制视网膜微血管炎症反应:DR 视网膜细胞的炎症反应与核因子 KB(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活密切相关,而视网膜组织的炎症反应又是 DR 病理改变之一,DM 患者视网膜微血管 PCs 中存在大量 NF- κ B 表达,如果抑制视网膜微血管炎症反应,则视网膜微血管 PCs 中 NF- κ B 表达减少。罗旭昇等^[54]观察了交泰丸可以抑制实验性糖尿病大鼠视网膜微血管 PCs 中 NF- κ B 的表达,从而抑制视网膜微血管炎症反应,使视网膜 PCs 免于凋亡。(3)抑制氧化反应损伤:由于 DM 引起体内代谢紊乱,引起体内 ROS 增加,持续 ROS 增加,产生氧化应激损伤。已有的研究表明,氧化应激与 PCs 凋亡存在密切关系^[44-45]。江红等^[55]观察了黄芪总黄酮对高糖培养下的牛视网膜微血管 PCs 氧化应激损伤有明显的抑制作用,对牛

视网膜 PCs 具有保护作用,且呈剂量依赖性。(4)抑制晚期糖基化终末产物的损伤:晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGES)的沉积与早期视网膜微血管损害直接相关。研究者发现:银杏叶注射液可以减轻 AGES 对牛视网膜微血管 PCs 的毒性作用,对牛视网膜 PCs 具有保护作用;复方 KIOM-79(厚朴、葛根、甘草、大戟)对 AGES 诱导的视网膜微血管 PCs 凋亡具有明显的抑制作用^[56-57]。总之,中医药在防治 DR 方面具有很好的临床效果,但是真正的作用机制、信号通路、作用靶点等方面尚需要进一步研究。

7 小结与展望

微血管 PCs 的凋亡是 DR 早期主要病理改变之一,目前对于 DR 早期防治也主要集中在微血管 PCs 的研究。关于微血管 PCs 的来源普遍认为 PCs 是一种原始的间充质细胞,具有多种分化潜能,具有维持血-视网膜屏障、调节血管新生与成熟,并具有修复组织损伤和再生器官的作用。对 PCs 鉴定,目前大多采取形态与分子标记相结合的方法;现有的动物实验已经成功地分离和培养视网膜微血管 PCs;微血管 PCs 凋亡与 DR 的关系主要集中在 5 个方面的相关因子通路及细胞因子参与;中药单方、复方及有效成分防治 DR 临床疗效显著,关于 PCs 凋亡的研究取得了一定进展,也是目前最具潜力研究方向。

对于 DR 的 PCs 研究虽然已经取得了较大的成功,但还是局限于体外实验或动物实验,直接支持的证据尚不充分。中医药在 DR 的防治方面尽管有很好的临床效果,实验证实对微血管 PCs 也具有保护作用,但是真正的作用机制、信号通路、作用靶点等方面也需要进一步研究。当然,随着科学技术的发展,这些问题必将最终得到阐释,PCs 可能成为 DR 早期防治的最佳靶点。

参考文献

- [1] 彭清华.中医眼科学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016:175.
- [2] CAI X, MCGINNIS J F. Diabetic retinopathy: animal models,

- therapies, and perspectives[J]. Journal of Diabetes Research, 2016, 2016: 3789217.
- [3] HAMMES H P, FENG Y X, PFISTER F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression[J]. Diabetes, 2011,60(1):9-16.
- [4] DERUITER M C, POELMANN R E, VANMUNSTEREN J C, et al. Embryonic endothelial cells transdifferentiate into mesenchymal cells expressing smooth muscle actins in vivo and in vitro[J]. Circulation Research, 1997,80(4): 444-451.
- [5] HUNGERFORD J E, LITTLE C D. Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: building a multilayered vessel wall[J]. Journal of Vascular Research, 1999, 36(1): 2-27.
- [6] ETCHEVERS H C, VINCENT C, LE DOUARIN N M, et al. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain[J]. Development, 2001,128(7): 1059-1068.
- [7] VRANCKEN PEETERS M P, GITTENBERGER-DE GROOT A C,MENTINK M M,et al.Smooth muscle cells and fibroblasts of the coronary arteries derive from epithelial-mesenchymal transformation of the epicardium[J]. Anatomy and Embryology, 1999, 199(4): 367-378.
- [8] RAJANTIE I, ILM ONEN M, ALMINAITE A, et al. Adult bone marrow-derived cells recruited during angiogenesis comprise precursors for periendothelial vascular mural cells [J]. Blood,2004,104(7): 2084-2086.
- [9] WONG S P, ROWLEY J E, REDPATH A N, et al. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2015,151:107-120.
- [10] DE SOUZA L E B, MALTA T M, KASHIMA HADDAD S, et al. Mesenchymal stem cells and pericytes: to what extent are they related[J]. Stem Cells and Development, 2016, 25(24): 1843-1852.
- [11] FOSTER K, SHERIDAN J, VEIGA-FERNANDES H, et al. Contribution of neural crest-derived cells in the embryonic and adult thymus[J]. J Immunol, 2008,180(5):3183-3189.
- [12] FORBES M S, RENNELS M L, NELSON E. Ultrastructure of pericytes in mouse heart[J]. Am J Anat, 1977,149(1):47-69.
- [13] ARMULIK A, ABRAMSSON A, BETSHOLTZ C. Endothelial/Pericyte interactions[J]. Circulation Research, 2005,97(6):512-523.
- [14] AVOLIO E, RODRIGUEZ-ARABOLAZA I, SPENCER H L, et al. Expansion and characterization of neonatal cardiac pericytes provides a novel cellular option for tissue engineering in congenital heart disease[J]. Journal of the American Heart Association, 2015,4(6):e002043.

- [15] OREKHOV A N, BOBRYSHYEV Y V, CHISTIYAKOV D A. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericyte-like cells[J]. Cardiovascular Research, 2014, 103(4): 438–451.
- [16] SIMS D E. The pericyte: a review[J]. Tissue Cell, 1986, 18(2): 153–174.
- [17] ARMULIK A, GENOVÉ G, BETSHOLTZ C. Pericytes developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises[J]. Developmental Cell, 2011, 21(2): 193–215.
- [18] DORE-DUFFY P, CLEARY K. Morphology and properties of pericytes[J]. Methods Mol Biol, 2011, 686: 49–68.
- [19] WONG S, PROWLEY J, REDPATH A, et al. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair[J]. Pharmacol Ther, 2015, 151: 107–120.
- [20] LEVESQUE J P. A niche in a dish: pericytes support HSC[J]. Blood, 2013, 121(15): 2816–2818.
- [21] CANFIELD A E, ALLEN T D, GRANT M E, et al. Modulation of extracellular matrix biosynthesis by bovine retinal pericytes in vitro: effects of the substratum and cell density[J]. Journal of Cell Science, 1990, 96(Pt1): 159–169.
- [22] RAMSAUER M, D'AMORE P A. Getting Tie(2) up in angiogenesis[J]. Journal of Clinical Investigation, 2002, 110(11): 1615–1617.
- [23] MARTIN A R, BAILIE J R, ROBSON T, et al. Retinal pericytes control expression of nitric oxide synthase and endothelin-1 in microvascular endothelial cells[J]. Microvascular Research, 2000, 59(1): 131–139.
- [24] BIRBRAIR A, ZHANG T, WANG Z M, et al. Pericytes at the intersection between tissue regeneration and pathology[J]. Clinical Science, 2015, 128(2): 81–93.
- [25] O'FARRELL F M, ATTWELL D. A role for pericytes in coronary no-reflow[J]. Nature Reviews Cardiology, 2014, 11(7): 427–432.
- [26] MURRAY I R, BAILY J E, CHEN W C W, et al. Skeletal and cardiac muscle pericytes: Functions and therapeutic potential[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2017, 171(3): 65–74.
- [27] AVOLIO E, MADEDDU P. Discovering cardiac pericyte biology: From physiopathological mechanisms to potential therapeutic applications in ischemic heart disease[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 86(11): 53–63.
- [28] GERHARDT H, BETSHOLTZ C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis[J]. Cell & Tissue Research, 2003, 314(1): 15–23.
- [29] HELLSTRÖM M, KALÉN M, LINDAHL P, et al. Role of PDGF- β and PDGFR- β in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse[J]. Development, 1999, 126(14): 3047–3055.
- [30] HUGHES S, CHAN-LING T. Characterization of smooth muscle cell and pericyte differentiation in the rat retina in vivo[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(8): 2795–2806.
- [31] CHAN-LING T, PAGE M P, GARDINER T, et al. Desmin ensheathment ratio as an indicator of vessel stability: evidence in normal development and in retinopathy of prematurity[J]. American Journal of Pathology, 2004, 165(4): 1301–1313.
- [32] MORIKAWA S, BALUK P, KAIDOH T, et al. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors[J]. American Journal of Pathology, 2002, 160(3): 985–1000.
- [33] BJARNEGÅRD M, ENGE M, NORLIN J, et al. Endothelium-specific ablation of PDGFB leads to pericyte loss and glomerular, cardiac and placental abnormalities[J]. Development, 2004, 131(8): 1847–1857.
- [34] LINDBLOM P, GERHARDT H, LIEBNER S, et al. Endothelial PDGF- β retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall[J]. Genes & Development, 2003, 17(15): 1835–1840.
- [35] ABRAMSSON A, BERLIN O, PAPAYAN H, et al. Analysis of mural cell recruitment to tumor vessels[J]. Circulation, 2002, 105(1): 112–117.
- [36] MARIN F, NIETO M A. Expression of chicken slug and snail in mesenchymal components of the developing central nervous system[J]. Developmental Dynamics, 2004, 230(1): 144–148.
- [37] AVOLIO E, MADEDDU P. Discovering cardiac pericyte biology: From physiopathological mechanisms to potential therapeutic applications in ischemic heart disease[J]. Vascular Pharmacology, 2016, 86(11): 53–63.
- [38] DAR A, DOMEV H, BEN-YOSEF O, et al. Multipotent vasculogenic pericytes from human pluripotent stem cells promote recovery of murine ischemic limb[J]. Circulation, 2012, 125(1): 87–99.
- [39] BLOCKI A, WANG Y T, KOCH M, et al. Not all MSCs can act as pericytes: functional in vitro assays to distinguish pericytes from other mesenchymal stem cells in angiogenesis[J]. Stem Cells & Development, 2013, 22(17): 2347–2355.
- [40] 赵平, 于华军. 基质金属蛋白酶及其组织抑制剂在糖尿病小鼠视网膜组织中的表达[J]. 国际眼科杂志, 2004, 4(4): 610–614.
- [41] 杨建华, 段俊国, 周春阳. 牛视网膜毛细血管周细胞的选择性培

- 养[J].国际眼科杂志,2007,7(2):389-391.
- [42] SHIN E S, HUANG Q, GUREL Z, et al. STAT1-mediated Bim expression promotes the apoptosis of retinal pericytes under high glucose conditions[J]. Cell Death and Disease, 2014, 5: e986.
- [43] BARTHSON J, GERMANO C M, MOORE F, et al. Cytokines tumor necrosis factor- α and interferon- γ induce pancreatic β -cell apoptosis through STAT1-mediated bim protein activation[J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(45): 39632-39643.
- [44] FAID I, AL-HUSSAINI H, KILARKAJE N. Resveratrol alleviates diabetes-induced testicular dysfunction by inhibiting oxidative stress and c-Jun N-terminal kinase signaling in rats[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2015, 289(3): 482-494.
- [45] SCHERZ-SHOVAL R, ELAZAR Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2011, 36(1):30-38.
- [46] MIWA K, NAKAMURA J, HAMADA Y, et al. The role of polyol pathway in glucose-induced apoptosis of cultured retinal pericytes[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2003, 60(1): 1-9.
- [47] SINGH L P. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) and pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology, 2013, 4(1): 30-42.
- [48] DEVI T S, HOSOYA K, TERASAKI T, et al. Critical role of TXNIP in oxidative stress, DNA damage and retinal pericyte apoptosis under high glucose: implications for diabetic retinopathy[J]. Experimental Cell Research, 2013, 319(7): 1001-1012.
- [49] MANI A, SAYON R, GRAVES D T. FOXO1 plays an essential role in apoptosis of retinal pericytes[J]. Molecular Vision, 2010, 16: 408-415.
- [50] 杨建华,段俊国.黄芪提取物对体外高糖培养牛视网膜毛细血管周细胞的影响[J].国际眼科杂志,2007,7(3):685-687.
- [51] 康英英,匡洪宇,马丽丽,等.不同浓度的黄芪总黄酮对高糖培养下牛视网膜血管周细胞凋亡的影响[J].哈尔滨医科大学学报, 2008,42(2):135-137.
- [52] 张翔,耿燕,薛丽丽.槲皮素对高糖培养牛视网膜周细胞增殖和凋亡的影响[J].国际眼科杂志,2009,9(11):2078-2080.
- [53] 周水平,全小林,潘琳,等.络通对不同病程糖尿病大鼠视网膜微血管细胞凋亡的影响[J].中华中医药杂志,2006,21(5):273-275.
- [54] 罗旭昇,高健生,潘琳,等.交泰丸对实验性糖尿病大鼠视网膜及视网膜血管NF- κ B表达的影响[J].成都中医药大学学报, 2008,30(4):52-57.
- [55] 江红,匡洪宇,马丽丽,等.不同质量浓度的黄芪总黄酮对高糖培养下牛视网膜血管周细胞氧化应激的影响[J].中国中医急症, 2011,20(7):1105,1133.
- [56] 倪劲松,王越晖,陈兰悦,等.银杏叶注射液对牛视网膜毛细血管周细胞的保护作用[J].吉林大学学报(医学版),2005,31(3): 368-371.
- [57] KIM O S, KIM J, KIM C S, et al. KIOM-79 prevents methylglyoxal-induced retinal pericyte apoptosis in vitro and in vivo[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 129(3): 285-292.

(本文编辑 匡静之)