

# 奎宁酸衍生物 KZ-41 通过 IGF-1 受体依赖机制缓解视网膜内皮细胞高糖性损伤的机制研究

孙晶晶, 刘玉平, 孙建标

(廊坊市第四人民医院眼科, 河北 廊坊 065700)

**【摘要】目的:** 探究奎宁酸衍生物 KZ-41 通过 IGF-1 受体依赖机制缓解视网膜内皮细胞高糖性损伤的机制。**方法:** 采用 M131 培养基对原代人视网膜微血管内皮细胞 (REC) 进行常规培养, 取第 6 代 REC 随机分为对照组 ( $n = 20$ )、高葡萄糖组 ( $n = 20$ )、KZ-41 处理组 ( $n = 20$ ), 并分别在 5 mmol/L 葡萄糖培养基、25 mmol/L 葡萄糖培养基、25 mmol/L 葡萄糖 + 10  $\mu$ mol/L KZ-41 培养基中培养 3 d。通过蛋白印迹分析各细胞系中 TNF- $\alpha$ 、caspase-3 表达及细胞裂解物中磷酸化 (Ser473) Akt 和 (Tyr458) p85 调节亚基的蛋白表达; 酶联免疫吸附实验检测细胞系中 IRS-1、ERK 的水平; 逆转录 - 聚合酶链反应检测 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 表达情况。**结果:** 高葡萄糖组 TNF- $\alpha$ 、caspase-3 蛋白表达较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), KZ-41 处理组 TNF- $\alpha$ 、caspase-3 蛋白表达较高葡萄糖组降低 ( $P < 0.05$ ); 高葡萄糖组 Ser473、Tyr458 表达较对照组降低 ( $P < 0.05$ ), KZ-41 处理组 Ser473、Tyr458 表达较高葡萄糖组升高 ( $P < 0.05$ ); 高葡萄糖组 IRS-1 水平较对照组降低 ( $P < 0.05$ ), KZ-41 处理组 IRS-1 水平较高葡萄糖组升高 ( $P < 0.05$ ); 高葡萄糖组 ERK 水平较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), KZ-41 处理组 ERK 水平较高葡萄糖组降低 ( $P < 0.05$ ); 高葡萄糖组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 表达较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), KZ-41 处理组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 表达较高葡萄糖组降低 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 奎宁酸衍生物 KZ-41 可逆转 REC 中高葡萄糖诱导的胱天蛋白酶-3 和 TNF- $\alpha$  的激活, 缓解视网膜内皮细胞高糖性损伤。

**【关键词】** 奎宁酸衍生物 KZ-41; IGF-1R / IRS-1; 视网膜细胞损伤; 视网膜内皮细胞

**【中图分类号】** R512.91 **【文献标志码】** A

## Mechanism of KZ-41, a quinic acid derivative, alleviating high glucose injury of retinal endothelial cells through IGF-1 receptor dependent mechanism

SUN Jing-jing, LIU Yu-ping, SUN Jian-biao

(Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital, Langfang 065700, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the mechanism of KZ-41, a quinic acid derivative, alleviating the high glucose injury of retinal endothelial cells through IGF-1 receptor dependent mechanism. **Methods:** The M131 medium was used to routinely culture primary human retinal microvascular endothelial cells (REC). The 6th generation REC was randomly divided into control group ( $n = 20$ ), high glucose group ( $n = 20$ ), and KZ-41 treatment group ( $n = 20$ ), and cultured in 5 mmol/L glucose medium, 25 mmol/L glucose medium, 25 mmol/L glucose + 10  $\mu$ mol/L KZ-41 medium for 3 days. The expression of TNF- $\alpha$ , caspase-3 in each cell line and the protein expression of phosphorylated (Ser473) Akt and (Tyr458) p85 regulatory subunits in cell lysates were analyzed by Western blotting, the levels of IRS-1 and ERK were detected by ELISA. The expression of VEGF, IL-6 and MMP9 mRNA was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results:** The expression of TNF- $\alpha$  and caspase-3 protein in high glucose group was higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The expression of TNF- $\alpha$  and caspase-3 in KZ-41 group was higher than those in the high glucose group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the expression of Ser473 and Tyr458 was decreased in the high glucose group ( $P < 0.05$ ), and the expression of Ser473 and Tyr458 in KZ-41 treatment group was higher than those in the high glucose group ( $P < 0.05$ ). The level of IRS-1 in the high glucose group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the level of IRS-1 in KZ-41 treatment group was higher than that in the higher glucose group ( $P < 0.05$ ). The level of ERK in the high glucose group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the level of ERK in the KZ-41 treatment group was lower than that in the higher glucose group ( $P < 0.05$ ). The expression of VEGF, IL-6 and MMP9 mRNA in the high glucose group was higher than that in the con-

trol group ( $P < 0.05$ ). The expression of VEGF, IL-6 and MMP9 mRNA in the KZ-41 treatment group was lower than those in the high glucose group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Quinic acid derivative KZ-41 can reverse the activation of caspase-3 and TNF- $\alpha$  induced by high glucose in REC, and alleviate the high glucose-induced damage of retinal endothelial cells.

**[Key words]** Quinic acid derivative KZ-41; IGF-1R / IRS-1; Retinal cell injury; Retinal endothelial cell

糖尿病性视网膜细胞损伤是由血-视网膜屏障的破坏、异常的微血管通透性以及随后流体和血浆成分泄漏到黄斑层中引起<sup>[1]</sup>,是糖尿病视网膜病变的一种特殊形式,是一种高度特异性的糖尿病眼睛微血管并发症<sup>[2-3]</sup>,也是糖尿病患者视力丧失的主要原因<sup>[4-5]</sup>。既往研究<sup>[6-8]</sup>表明,胰岛素生长因子-1受体(insulin growth factor-1 receptor, IGF-1R)在视网膜退行性疾病等的病理和生理过程中均有重要作用,且 IGF-1R 在 Akt 信号转导伴随受体酪氨酸激酶过程中自身磷酸化,而高葡萄糖状态会造成 IGF-1R 水平异常,进而造成视网膜损伤。有学者<sup>[9-10]</sup>指出,奎宁酸衍生物 KZ-41 可通过钝化应激诱导的 p38 MAPK 活化来促进视网膜内皮细胞(retinal endothelial cell, REC)存活。因此奎宁酸衍生物 KZ-41 促视网膜内皮细胞存活的作用可能是通过对 IGF-1 受体产生作用而发生的。本研究即探究奎宁酸衍生物 KZ-41 通过 IGF-1 受体依赖机制缓解视网膜内皮细胞高糖性损伤的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

原代人视网膜微血管内皮细胞(REC)及 M131 培养基[微血管生长补充剂、庆大霉素(10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )和两性霉素 B(0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )]由上海玉博生物科技有限公司提供。KZ-41 购自上海碧云天生物科技有限公司。一抗[小鼠抗人 TNF- $\alpha$  单克隆抗体、小鼠抗人 caspase-3 单克隆抗体、兔抗人 p-Akt(Ser473)单克隆抗体、兔抗人 p-PI3K p85(Tyr458)单克隆抗体、兔抗 p-IGF-1R 单克隆抗体]购自美国 Sigma 公司,二抗(IRDye 800CW 山羊抗兔 IgG 和 IRDye 680LT 山羊抗小鼠 IgG)购自上海碧云天公司。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养、分组及处理 采用 M131 培养基对 REC 进行常规培养,取第 6 代 REC 随机分为对照组(细胞在中培养)、高葡萄糖组(细胞在中培养)、KZ-41 处理组,并分别在 5 mmol/L 葡萄糖培养基、25 mmol/L 葡萄糖培养基、25 mmol/L 葡萄糖 + 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  KZ-41 培养基中培养 3 d。

1.2.2 指标检测 (1) Western blotting 法检测 TNF- $\alpha$ 、caspase-3 及磷酸化(p-)Akt、p-p85 和 p-IGF-1R 蛋白表达:取各组 REC 于冰上裂解,离心,BCA 法测定总蛋白质浓度;上样,SDS-PAGE 电泳分离蛋白,将蛋白转移至硝酸纤维素膜;一抗 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,以 GAPDH 为内参;二抗室温下避光孵育 45

min。用 Odyssey 红外成像系统进行双通道红外扫描,分析目的蛋白相对表达量。(2) qPCR 法检测血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶 9(MMP9) mRNA 相对表达量:提取细胞总 RNA,逆转录为 cDNA,在 Applied Biosystems ABI 7000 型定量 PCR 仪上进行 PCR 扩增反应,检测 VEGF、IL-6 及 MMP 基因相对表达量。PCR 反应条件:95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min;95  $^{\circ}\text{C}$  变性 20 s,60  $^{\circ}\text{C}$  退火 20 s,72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 30 s,共 40 个循环;添加溶解曲线。用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算目的基因相对表达量。引物序列见表 1。(3) 酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定细胞上清液中 IRS-1、ERK 水平,试剂盒购自上海碧云天公司,检测过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

表 1 引物序列

基因	上游引物	下游引物	产物长度(bp)
VEGF	3'-GAAACCCGATGCTAACCAAC-5'	3'-AGCCTCCACAGGATCCACT-5'	600
IL-6	3'-AAACCGCCCGGAACGAGTC-5'	3'-TCTGAAGTCTCCTCTCCTCTGA-5'	509
MMP9	3'-TAGCAAGAAGTCAAGAAAA-5'	3'-TCAACTATGATAAAGTGCTG-5'	1 475
GAPDH	3'-TCTGCTCTCCTCCCTGTC-5'	3'-CCTTCACCATCTTGACACCGA-5'	250

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件分析处理数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组 TNF- $\alpha$ 、caspase-3、p-Akt、p-p85 和 p-IGF-1R 蛋白表达量比较

与对照组比较,高葡萄糖组 TNF- $\alpha$ 、caspase-3 蛋白表达量明显升高,p-Akt、p-p85 和 p-IGF-1R 蛋白表达量明显降低(均  $P < 0.05$ );与高葡萄糖组比较,KZ-41 处理组 TNF- $\alpha$ 、caspase-3 蛋白表达量显著降低,p-Akt、p-p85 和 p-IGF-1R 蛋白表达量明显升高(均  $P < 0.05$ )。见图 1、表 2。

### 2.2 三组细胞上清液中 IRS-1 和 ERK 水平比较

与对照组比较,高葡萄糖组细胞上清液中 IRS-1 水平降低,ERK 水平升高( $P < 0.05$ );与高葡萄糖组比较,KZ-41 处理组 IRS-1 水平升高,ERK 水平降低( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 三组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 相对表达量比较

与对照组比较,高葡萄糖组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 相对表达量均明显升高( $P < 0.05$ );与高葡萄糖组比较,KZ-41 处理组 VEGF、IL-6、MMP mRNA 相对表达量明显降低( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 三组 TNF- $\alpha$ 、caspase-3、p-Akt、p-p85 和 p-IGF-1R 蛋白表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	caspase-3/GAPDH	TNF- $\alpha$ /GAPDH	p-IGF-1R/GAPDH	p-Akt/GAPDH	p-p85/GAPDH
对照组 ( $n=20$ )	1.02 $\pm$ 0.25	1.12 $\pm$ 0.31	2.96 $\pm$ 0.22	1.77 $\pm$ 0.31	2.05 $\pm$ 0.45
高葡萄糖组 ( $n=20$ )	1.88 $\pm$ 0.53 *	2.06 $\pm$ 0.57 *	1.55 $\pm$ 0.34 *	0.82 $\pm$ 0.53 *	1.19 $\pm$ 0.30 *
KZ-41 处理组 ( $n=20$ )	1.26 $\pm$ 0.34 #	1.36 $\pm$ 0.42 #	2.27 $\pm$ 0.20 #	1.36 $\pm$ 0.24 #	1.88 $\pm$ 0.43 #
F 值	11.264	10.363	8.120	9.228	11.225
P 值	0.023	0.035	0.026	0.023	0.006

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与高葡萄糖组相比。

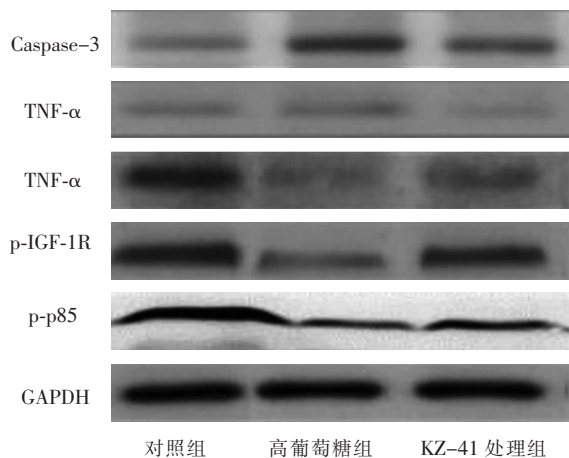


图 1 Western blotting 蛋白电泳图

表 3 三组细胞上清液中 IRS-1 和 ERK 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IRS-1	ERK
对照组 ( $n=20$ )	22.67 $\pm$ 4.16	14.28 $\pm$ 2.19
高葡萄糖组 ( $n=20$ )	8.64 $\pm$ 2.54 *	38.41 $\pm$ 6.55 *
KZ-41 处理组 ( $n=20$ )	19.21 $\pm$ 3.77 #	17.36 $\pm$ 2.41 #
F 值	10.636	11.039
P 值	0.014	0.001

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与高葡萄糖组相比。

表 4 三组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 相对表达量比较

组别	VEGF	IL-6	MMP9
对照组 ( $n=20$ )	1.12 $\pm$ 0.15	0.86 $\pm$ 0.16	1.06 $\pm$ 0.15
高葡萄糖组 ( $n=20$ )	2.36 $\pm$ 0.41 *	1.79 $\pm$ 0.20 *	2.37 $\pm$ 0.26 *
KZ-41 处理组 ( $n=20$ )	1.25 $\pm$ 0.27 #	1.06 $\pm$ 0.11 #	1.25 $\pm$ 0.19 #
F 值	9.665	10.338	10.117
P 值	0.024	0.036	0.014

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与高葡萄糖组相比。

### 3 讨论

糖尿病性视网膜细胞损伤患病率为 6.8%, 是糖尿病患者失明的主要原因。视网膜细胞损伤可发生在糖尿病性视网膜病的任何阶段<sup>[11-13]</sup>。由于血液视网膜屏障的破坏, 糖尿病性视网膜细胞损伤由黄斑中过量的液体和脂质积聚引起<sup>[14]</sup>。当水肿延伸到中央凹时, 患者就会出现视物变形和视力丧失的症状<sup>[15]</sup>。糖尿病性视网膜细胞损伤是糖尿病视网膜病变的一种特殊形式, 是一种高度特异性的糖

尿病微血管并发症<sup>[16]</sup>。

炎症在糖尿病性视网膜细胞损伤中起着至关重要的作用, 涉及多种趋化因子和细胞因子, 包括 VEGF。糖尿病中血液视网膜屏障的破坏涉及血管腔和视网膜实质内的许多因素和级联事件<sup>[17-18]</sup>。在糖尿病视网膜病变患者中, 常常可以检测持续的炎症反应, 炎症反应在糖尿病性视网膜病变过程中发挥着重要作用。因此, 糖尿病性视网膜病变也被认为是一种慢性的轻型炎症反应。眼组织在正常状态下存在一定浓度的 IGF-1, 其对眼部的正常发育和功能维持均有重要作用。糖尿病患者长期处于高血糖状态下, 此时蛋白质糖基化及交叉连接作用可造成视网膜损伤, 因此糖尿病患者常合并血-视网膜屏障损害, IGF-1 呈现高表达<sup>[19-20]</sup>。而高浓度的 IGF-1 可促进眼底视网膜新生血管形成, 促进毛细血管内皮细胞增生, 促进糖尿病视网膜病变的病情进展<sup>[21]</sup>。有学者<sup>[22]</sup>对 GH-IGF 轴与血红蛋白间的关系进行研究, 发现 IGF-1 可促进骨髓基质细胞生成和释放, 在细胞的增殖和分化中均有重要作用。结合既往研究<sup>[23]</sup>, 可以认为 IGF-1 在持续高血糖水平下呈现高水平, 而高水平的 IGF-1 则会增大糖尿病视网膜病变的发生率。同时 IGF-1 水平过高不仅会加强细胞迁移和增殖, 也会促进视网膜胶原酶的生成, 进一步增大糖尿病视网膜病变的发生率<sup>[24]</sup>。本研究发现, KZ-41 可降低高葡萄糖诱导的视网膜内皮细胞 TNF- $\alpha$  表达水平, 且高糖诱导的 ERK 活化有助于降低 IRS-1 水平, 血管内皮细胞 IRS1 的低表达可加剧粥样硬化。此外, 本研究中高葡萄糖组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 表达较对照组升高, 而 KZ-41 处理组 VEGF、IL-6、MMP9 mRNA 表达较高葡萄糖组降低 ( $P < 0.05$ )。

分析本研究结果, Caspase-3 是凋亡蛋白, 高糖可诱导细胞凋亡, 而 KZ-41 能抑制高糖启动的细胞凋亡。同时 ERK 信号通路蛋白磷酸化水平升高, 说明 KZ-41 通过激活 ERK 信号通路来抑制细胞凋亡, 从而减轻高葡萄糖诱导的 REC 损伤。更好地理解葡萄糖诱导的 REC 死亡的机制可以为糖尿病性视网膜病变的治疗的发展提供新的靶标。为此, 本研究使用暴露于高葡萄糖的 REC 的体外模型系统扩展了奎宁酸衍生物对人 REC 存活作用机制的理解。KZ-41 由于其酚羟基连接位置的特点成为抗

氧化剂, KZ-41 保护视网膜高糖损伤作用与抗氧化应激有关, 其可明显抑制 NF $\kappa$ B1、p38、AKT、ERK 蛋白的表达, 从而通过抑制细胞凋亡发挥神经保护作用。既往研究<sup>[25-26]</sup>指出, PI3K/Akt 为 IGF-1 抑制细胞凋亡的主要经典路径, 依据本研究结果, 奎宁酸衍生物 KZ-41 可能是凭借 PI3K/Akt 信号通路启动应答反应, 而发挥了抑制细胞凋亡的作用, 缓解了视网膜内皮细胞的凋亡。

综上所述, 奎宁酸衍生物 KZ-41 可通过增强 PI3K/Akt 促存活信号传导来逆转 REC 中高葡萄糖诱导的 caspase-3 和 TNF- $\alpha$  的激活, 缓解视网膜内皮细胞高糖性损伤。

#### 参考文献

- [1] Yang L, Cao L, Li X. Metal-organic frameworks constructed from tib and carboxylate acid ligands; selective sensing of nitro explosives and magnetic properties [J]. Dalton Trans, 2017, 46 (23) : 7567 - 7576.
- [2] Wang MM, Yeh Y, Shih YE, et al. Relative content of gallic acid over 5-galloylquinic acid as an index for the baking intensity of oolong teas [J]. J Food Drug Anal, 2018, 26 (2) : 609 - 619.
- [3] Motta EVDS, Dacosta JC, Bastos JK. A validated HPLC-UV method for the analysis of galloylquinic acid derivatives and flavonoids in Copaifera langsdorffii leaves [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 1061-1062 : 240 - 247.
- [4] Nam SY, Han NR, Ran SY, et al. Anti-inflammatory effects of Artemisia scoparia and its active constituent, 3,5-dicafeoyl-epi-quinic acid against activated mast cells [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40 (1) : 52 - 58.
- [5] Jang SA, Park DW, Kwon JE, et al. Quinic acid inhibits vascular inflammation in TNF- $\alpha$ -stimulated vascular smooth muscle cells [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96 : 563 - 571.
- [6] Huang W, Yao L, Xiao H, et al. Hypoglycemic activity and constituents analysis of blueberry (Vaccinium corymbosum) fruit extracts [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2018, 11 : 357 - 366.
- [7] Bai J, Wu Y, Zhong k, et al. A Comparative study on the effects of Quinic acid and Shikimic acid on cellular functions of staphylococcus aureus [J]. J Food Prot, 2018, 81 (7) : 1187 - 1192.
- [8] Ashraf H, koohestani S, Nowroozadeh M. Early macular changes after phacoemulsification in eyes with high myopia [J]. Journal of Ophthalmic & Vision Research, 2018, 13 (3) : 249 - 252.
- [9] Abc El-salam M, Bastos JK, Han JJ, et al. The synthesized plant metabolite 3,4,5-tri-o-galloylquinic acid methyl ester inhibits calcium oxalate crystal growth in a drosophila model, downregulates renal cell surface annexin A1 expression, and decreases crystal adhesion to cells [J]. J Med Chem, 2018, 61 (4) : 1609 - 1621.
- [10] Wang J, Li F, Zeng Kn, et al. Bioactive compounds of Shuang-Huang-Lian prescription and an insight into its binding mechanism by  $\beta$ 2-adrenoceptor chromatography coupled with site-directed molecular docking [J]. J Sep Sci, 2017, 40 (22) : 4357 - 4365.
- [11] Wang WW, Wang HZ, Liu JR, et al. Diagnostic ability of ganglion cell complex thickness to detect glaucoma in high myopia eyes by Fourier domain optical coherence tomography [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11 (5) : 791 - 796.
- [12] Tan Q, Ng AL, Cheng GP, et al. Combined atropine with orthokeratology for myopia control; study design and preliminary results [J]. Curr Eye Res, 2019, 44 (6) : 671 - 678.
- [13] Zhu SQ, Pan AP, Zheng LY, et al. Posterior scleral reinforcement using genipin-cross-linked sclera for macular hole retinal detachment in highly myopic eyes [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102 (12) : 1701 - 1704.
- [14] Huang L, Zhang X, Tam POS, et al. Association of coding and UTR variants in the known regions with wet age-related macular degeneration in Han Chinese population [J]. J Hum Genet, 2018. 63 (10) : 1055 - 1070.
- [15] Cheng J, Li Z, Gu Z, et al. Structure-preserving guided retinal image filtering and its application for optic disc analysis [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2018, 37 (11) : 2536 - 2546.
- [16] Laviers H, Li JO, Grabowska A, et al. The management of macular hole retinal detachment and macular retinoschisis in pathological myopia; a UK collaborative study [J]. Eye, 2018, 32 (11) : 1743 - 1751.
- [17] Zhou Y, Liu M, Zhang T, et al. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after small incision lenticule extraction with accelerated cross-linking (SMILE Xtra) in patients with thin corneas and high myopia [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256 (1) : 199 - 207.
- [18] Yoshikawa T, Yamanaka C, Kinoshita T, et al. Macular retinoschisis in eyes with glaucomatous optic neuropathy: Vitrectomy and natural course [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256 (2) : 281 - 288.
- [19] Yamashiro K, Kinoshita-nakano E, Ota T, et al. Floating flap of internal limiting membrane in myopic macular hole surgery [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256 (4) : 693 - 698.
- [20] Tang SM, Ma L, Lu SY, et al. Association of the PAX6 gene with extreme myopia rather than lower grade myopias [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102 (4) : 570 - 574.
- [21] Li F, Liu Y, Ren L, et al. IGF-1 regulates Ang II and VEGF signaling pathways in retinal neovascularization [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (19) : 6175 - 6180.
- [22] Wenhua Z, Qian M, Haitao W, et al. IGF-1-Mediated Survival from Induced Death of Human Primary Cultured Retinal Pigment Epithelial Cells Is Mediated by an Akt-Dependent Signaling Pathway [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55 (3) : 1915 - 1927.
- [23] Arroba AI, Campos CA, Aguilar DM, et al. IGF-1, Inflammation and Retinal Degeneration: A Close Network [J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10 (5) : 203.
- [24] Jianbin S, Meixue H. Etidronate protects chronic ocular hypertension induced retinal oxidative stress and promotes retinal ganglion cells growth through IGF-1 signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 841 (15) : 75 - 81.
- [25] Javvaji PK, Dhali A, Francis JR, et al. IGF-1 treatment during in vitro maturation improves developmental potential of ovine oocytes through the regulation of PI3K/Akt and apoptosis signaling [J]. Anim Biotechnol, 2020, 15 (4) : 1 - 8.
- [26] Bakr AG, El-Bahrawy AH, Taha HH, et al. Diosmin enhances the anti-angiogenic activity of sildenafil and pentoxifylline against hepatopulmonary syndrome via regulation of TNF- $\alpha$ /VEGF, IGF-1/PI3K/AKT, and FGF-1/ANG-2 signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 873 (15) : 173008.

(收稿日期: 2020 - 01 - 03)

学术编辑: 兰长骏)