

血小板源性生长因子与增生性玻璃体视网膜病变

孙 蕾 综述 吴雅臻 审校

Platelet-derived growth factor and proliferative vitreoretinopathy

SUN Lei, WU Ya-Zhen

[Key words] platelet-derived growth factor; proliferative vitreoretinopathy; retinal pigment epithelium

[Abstract] Platelet-derived growth factor plays a key role in the progress of proliferative vitreoretinopathy (PVR), which is the main reason to the failure of retinal detachment surgery, and many researchers try to explore a new way to prevent PVR. This article briefly reviews the research advances on PVR and platelet-derived growth factor in recent years.

[Rec Adv Ophthalmol 2008;28(1):69-72]

[中图分类号] R774.1 **[文献标识码]** A

[文章编号] 1003-5141(2008)01-0069-04

[关键词] 血小板源性生长因子;增生性玻璃体视网膜病变;视网膜色素上皮细胞

[摘要] 增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是视网膜脱离手术失败的主要原因。近年来越来越多的学者发现血小板源性生长因子在 PVR 的发展过程中起着关键的作用,并试图探索出一条新的防治 PVR 的途径。本文就近几年来国内外对于 PVR 与血小板源性生长因子的研究进展作一简要概述。

[眼科新进展 2008;28(1):69-72]

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是孔源性视网膜脱离的并发症之一,也是造成视网膜脱离手术失败的常见原因。大多数学者认为 PVR 的发生始于细胞的移行,主要是视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞和神经胶质细胞。血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 由多种细胞产生,能刺激平滑肌细胞、胶质细胞增生的多肽,具有广泛的生理活性。在中枢神经系统大量表达,对神经元及神经胶质细胞的生长及发育发挥重要作用,其过度表达又可引起中枢神经系统增生性疾病。目前越来越多

的研究表明,PDGF 对诱发 RPE 细胞移行、最终导致 PVR 起到了重要作用,本文对近年来研究进展做一综述。

1 PDGF 的基因结构及生物学特性

PDGF 最初是 Ross 等^[1]在血小板的 α 颗粒中发现的,故称为 PDGF。以往发现的 PDGF 分子是由 PDGF-A 和 PDGF-B 以二硫键连接形成的同源二聚体或异源二聚体组成,即 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB,其相对分子质量约为 30.0×10^3 ^[2]; PDGF-C 和 PDGF-D 是 PDGF 家族的新成员,是在进行表达序列标签 (expressed sequence tag, EST) 数据库比对寻找新的血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的同源体过程中发现的,相对分子质量大约是 36.7×10^3 和 40.2×10^3 。PDGF-C 和 PDGF-D 在组织结构上存在相似性,但只能以二硫键形成同源二聚体 PDGF-CC、PDGF-DD^[3-5]。人 PDGF-A 和 PDGF-B 基因分别位于 7 号和 22 号染色体^[6],PDGF-C 和 PDGF-D 基因分别位于染色体 4q32 和 11q22.3 上^[7]。

PDGF 生物学特征主要有 3 方面:(1) 促分裂效应,PDGF 能刺激血管平滑肌细胞、成纤维细胞、胶质细胞的分裂增生。其中,PDGF-CC 的促有丝分裂活性要强于 PDGF-AA,与 PDGF-BB、PDGF-AB 的活性相当或有更强的有丝分裂活性;(2) 趋化活性,对中性粒细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞有趋化性;(3) 具有缩血管活性。

2 血小板源性生长因子受体

血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 是 PDGF 所携带的信息向细胞内传递的关键环节。是一种含氮乙酰氨基葡萄糖和半乳糖残基的单链膜糖蛋白,其相对分子质量为 180.0×10^3 ,分为 3 部分:含 PDGF 结合位点的胞外区、跨膜区与含酪氨酸激酶和酪氨酸磷酸的胞内区。PDGFR 广泛分布于人体组织,如成纤维细胞、内皮细胞、神经胶质细胞、软骨细胞等。PDGFR 有 α 、 β 2 种亚单位,其中 α 能和 A、B、C 链结合, β 能和 B、D 链结合,且具有高度亲和性,但 2 种受体亚单位均介导相似的生物学作用^[4-5,8]。在 PVR 的发展过程中,此种具有酪氨酸激酶活性的受体在 PDGF 激活的生长调节中通过对多种靶蛋白磷酸化实现其对 RPE 细

收稿日期:2007-04-09 修回日期:2007-05-29 本文编辑:苗 媛
作者简介:孙蕾,女,1978年11月出生,在读博士研究生。联系电话:
13604326051;E-mail:widedoor@sina.com

作者单位:130041 吉林省长春市,吉林大学附属第二临床医院眼科
通讯作者:吴雅臻,E-mail:wuyazhen@yahoo.com

Received date: Apr 9, 2007 Accepted date: May 29, 2007

From the Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Responsible author: WU Ya-Zhen, E-mail: wuyazhen@yahoo.com

胞增生的调节^[9]。

3 PDGF 的信号转导

PDGF 发挥其作用必须与靶细胞上的酪氨酸激酶受体相结合。PDGF-A 和 PDGF-B 直接与受体结合发挥其生物学作用。PDGF-C 和 PDGF-D 的分泌蛋白最初以无活性状态存在,与受体结合发挥作用前需在铰链区进行蛋白水解,将生长因子结构域与 CUB 结构域分离开来。PDGF-C 和 PDGF-D CUB 结构域的一个重要作用可能是通过空间阻碍生长因子结构域与其相应 PDGFR 结合来维持蛋白的无活性状态,直至胞外蛋白酶将 CUB 结构域水解之后,2 种因子才具有生物活性,从而激活下游信号转导通路^[4]。

PDGFR 介导的转导强度的调节依靠刺激和抑制信号同时激活,后者(抑制)是通过磷酸化信号转导通路中的蛋白而实现的:PDGFR 诱导的酪氨酸磷酸化与 PDGF 诱导的酪氨酸磷酸酶激活相协调。具体来讲,环磷腺苷依赖的蛋白激酶可被 PDGF 激活;而此蛋白激酶又反过来抑制被 PDGF 激活的细胞的信号转导。2 种反应在人体生理病理上共同维持 PDGFR 不同强度的信号转导。

4 PVR 与细胞因子

PVR 的发生机制一直是学者们关注的热点。目前研究已经发现的与 PVR 发病有关的细胞因子包括 PDGF、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、碱性成纤维细胞生长因子、VEGF、肿瘤坏死因子、肝细胞生长因子、单核细胞移动抑制因子、单核细胞趋化蛋白等。正常情况下,这些细胞因子相互协调平衡,共同调节细胞的生长代谢,一旦这种平衡受到破坏,RPE 细胞即被激活,发生明显的形态和生理功能的改变,开始重新合成 DNA,细胞去极化,启动 PVR 的发生,进而细胞蛋白的表达也发生变化。部分 RPE 细胞可以转化为肌成纤维细胞样细胞开始表达 α -平滑肌肌动蛋白,介导胶原等细胞外基质的收缩,从而形成增生期 PVR。

5 PDGF 及 PDGFR 与 PVR

随着研究的深入,PDGF 在 PVR 的发生过程中所起到的作用越来越受到重视。PDGF 是一种重要的多功能调节因子,在细胞增生、存活、趋化作用以及创伤愈合、血管形成等多种过程中都有重要作用。目前 PDGF 在 PVR 中研究最多的是 PDGF-A 和 PDGF-B 的表达及其生物学功能。

梁勇等^[10]采用免疫电镜的双标记法,为 PVR 增生膜中的 RPE 细胞和神经胶质细胞是 PDGF 的分泌细胞这一理论增加了实验依据,并提出 PDGF 以自分泌及旁分泌的方式在视网膜的生理及病理情况下都发挥了重要作用。Liang 等^[11]对 21 例 PVR 患者

增生膜的研究发现,15 例增生膜有 PDGF 表达,而且更多的出现在细胞外基质富含细胞区。因此认为视网膜增生膜中细胞具有合成和分泌 PDGF 的能力。

5.1 PDGF 引起 PVR 的可能机制

5.1.1 促进细胞外基质收缩 PVR 进入增生期,纤维条索收缩,易造成牵拉性视网膜脱离。有研究表明,PDGF 的表达在 PVR 增生期达到高峰,Bando 等^[12]提出 PDGF 促进 RPE 细胞介导的细胞外基质收缩机制是通过细胞分裂素(丝裂原)活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) 2 条细胞内信号转导途径完成的。MAPK 通过增强整合素的表达,提高 PDGFR 对 PDGF 的敏感性。但是 PI3K 通过何种途径调节胶质收缩还有待进一步研究。

5.1.2 促进 RPE 细胞分裂 PDGF 能够刺激停滞于 G_0 、 G_1 期的细胞进入分裂增生周期。PDGF 可促进 RPE 细胞趋化、增生和去分化^[13]。

5.1.3 其他 PDGF 还可以促进人 RPE 细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白,它的表达能够促进 RPE 细胞的转型,对 PVR 的发生和发展起重要作用^[14]。

5.2 PDGF-A 与 PDGF-B 对 PVR 的不同影响

Mori 等^[15]研究发现增加 PDGF-A 的表达能导致广泛的视网膜胶质细胞收缩,并牵拉视网膜脱离,而不伴有新生血管组织,类似于临床上的 PVR;增加 PDGF-B 的表达能同时诱导血管细胞和非血管细胞的增生,类似于临床的糖尿病视网膜病变;光感受器高表达 PDGF-B 的转基因小鼠的双眼也均有视网膜牵拉剥离^[16]。而 PDGF 抗体及 TGF- β 抗体可抑制 RPE 细胞介导的视网膜收缩、牵拉^[17]。Ren 等^[18]发现 PDGF-B 于 DR 后期,即 DR 增生期,在视网膜中表达水平显著升高,并且参与了视网膜新生血管的形成及视网膜牵拉、剥离。临床资料^[19-20]也显示糖尿病视网膜病变患者的玻璃体、房水中 PDGF 浓度升高。这可能是由于 PDGF-B 介导内皮细胞增生、调节微环境细胞外基质的代谢及牵引力的产生,改变蛋白水解作用及微血管内皮细胞对其他调节因子的反应性,促进微血管的形成;PDGF-B 诱导、刺激并维持 RPE 细胞、成纤维细胞和胶质细胞的生长,引起视网膜增生;还能促进视网膜上胶原网络收缩,导致视网膜剥离。Lindblom 等^[21]发现 PDGF-B 由内皮细胞产生,广泛存在于发育中的血管,能够促进微血管周细胞生长、保持微血管的正常功能,因此 PDGF-B 在微血管的发育及病变中,尤其在肾脏及视网膜中具有极其重要的作用。而且,新生血管形成过程中,PDGF-BB 在促进内皮细胞的存活、增生、继发出芽以及促进细胞迁移等方面,都是最强有力的刺激因子^[22]。

5.3 PDGF 与其他细胞因子在 PVR 中的相互作用

5.3.1 PDGF 与 TGF TGF- β 是以 112 个氨基酸残基组成的多肽为单位,通过二硫键相连形成相对

分子质量为 25.0×10^3 的二聚体分子。TGF- β 家族至少分为 5 个亚型。它可以趋化单核细胞、成纤维细胞,加快毛细血管形成,促进细胞外基质沉积。TGF- β 受体有 I、II、III 3 种形式,I、II 型受体为糖蛋白,III 型则为蛋白聚糖,后者是 TGF- β 主要的受体,可能在 TGF- β 发挥生物学效应中起着作用。近年来研究认为视网膜脱离患者的视网膜下液或玻璃体的 TGF 浓度升高说明视网膜脱离可能诱导 TGF- β 的合成与分泌。TGF 刺激成纤维细胞沉积、聚集于玻璃体及视网膜前膜,进一步形成牵拉性视网膜脱离^[23-24]。

已有研究证实^[25] TGF- β_1 可作用于脉络膜成纤维细胞及其他间充质细胞,间接激活 PDGFR,促进 PDGF 的合成和分泌,而且 TGF- β_1 刺激成纤维细胞收缩必须通过 PDGF- α 受体的介导。Naginei 等^[26] 认为, TGF- β 能增强人 RPE 细胞对 PDGF-AF 和 PDGF-B mRNA 的表达。

5.3.2 PDGF 与 VEGF VEGF 是一种针对血管内皮细胞具有高度特异性的肝素结合蛋白,能够促进血管生成。VEGF 受体主要是两种结构类似的受体酪氨酸激酶,即 VEGFR-1 和 VEGFR-2。Hollborn 等^[27] 认为 PDGF 能够选择性的促进 RPE 细胞对 VEGF-A 的表达,从而促进细胞的移行、增生。

5.3.3 PDGF 与内皮素-1 内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是一种功能很强的内源性缩血管多肽^[28]。能够收缩血管、减少视网膜血流,导致视网膜局部的缺血缺氧。可促进角膜上皮细胞、虹膜色素上皮细胞和视网膜血管周细胞增生^[29-30]。ET-1 能在 PDGF 与受体结合后进一步升高前 ET-1 原 mRNA 水平^[31]。

5.3.4 PDGF 与胰岛素样生长因子 Freyberger 等^[32] 发现 PDGF 与胰岛素样生长因子、VEGF、肿瘤坏死因子、碱性成纤维细胞生长因子等起协同作用,因此认为 PDGF 在增生型糖尿病视网膜病变的发病机制中起重要作用。

5.4 针对 PDGF 治疗 PVR 的临床应用 PVR 形成的病理过程主要是由于 RPE 细胞、神经胶质细胞等在细胞因子及细胞外基质的效应下,经视网膜裂孔进入视网膜表面或玻璃体内,在血浆中的一些成分如纤维连接蛋白、PDGF 或由于自身分泌的 PDGF 作用下大量增生,从而产生恶性循环导致 PVR 的形成。PDGF 在 PVR 增生膜中的自分泌、旁分泌作用机制亦提示我们在 PVR 发病早期,局部应用阻断 PDGF 生物学效应的药物,有可能延缓 PVR 的发展,减轻其病变程度^[33]。

5.4.1 酪氨酸激酶抑制剂 蛋白酪氨酸激酶是一类具有酪氨酸激酶活性的蛋白质,它们能催化 ATP 上的磷酸基转移到其他很多重要蛋白质的酪氨酸残基上,发生磷酸化反应。蛋白酪氨酸激酶在细胞内的信号转导通路中调节着细胞的生长、分化、死亡等一系列重要过程。PDGF 与其相应受体结合后,依靠

该受体的酪氨酸激酶活性发挥其生物学效应。近年来,国内外研究通过抑制 PDGFR 的酪氨酸激酶活性来治疗 PVR。Imai 等^[34] 曾报道应用酪氨酸激酶抑制剂治疗 PVR,但由于非选择性的酪氨酸激酶抑制剂在拮抗病理性增生的同时,亦可能伤害到正常的组织结构而使其临床使用受到限制。任百超等^[35] 通过实验证明一种新的特异性的 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 AG1295 可完全抑制 PDGF 诱导的成纤维细胞的增生,并可一定程度缓解免 PVR 的进展。但是 AG1295 是一种高选择性 PDGF 受体阻断剂,PDGF 的表达高峰在 PVR 发生的早期,所以它只能在 PVR 发生早期起到治疗作用,也就是说只能推迟牵拉性视网膜脱离的发生。而且主要针对 PDGF-B 受体,对 PDGF-A 受体作用微弱。Akiyama 等^[36] 玻璃体内注射 PDGF-B 的配体能显著减轻视网膜增生膜的形成及视网膜的脱离。

5.4.2 皮质类固醇药物 皮质类固醇药物可抑制细胞 DNA、RNA 及蛋白质合成,抑制细胞增生及其迁移过程,达到防治 PVR 的目的。根据 PVR 的病理分期,Hui 等^[37] 提出了相应的防治策略,即在炎症期应用皮质类固醇,在增生期应用皮质类固醇和抗代谢药物,在瘢痕期应用手术和药物灌注,并通过动物实验得到证实,根据病理的时相给药或联合用药能明显提高防治效果。Kaven 等^[38] 通过实验证明沙立度胺和泼尼松龙能够有效的抑制 PDGF 等细胞因子作用下的人 RPE 细胞的增生。

5.4.3 牛玻璃体脂质因子 Diaz-Rodriguez 等^[39] 提出牛玻璃体脂质因子能抑制细胞外信号调节激酶的激活及 PDGF 等细胞因子对 RPE 细胞的促增生作用,认为牛玻璃体脂质因子在控制 RPE 细胞的增生上起到关键的作用。

5.4.4 基因治疗 Ikuno 等^[40] 使用变异的 PDGFR 基因载体阻断 PDGF 的自分泌环路来治疗 PVR。通过基因定点诱变的方法,改变了 PDGFR 的 DNA 结构,缩短 PDGFR 肽链、改变 PDGFR 功能,然后将其导入正常表达 PDGFR 的细胞,分析在 PDGF-AA 的作用下,细胞 PDGF 依赖的酪氨酸磷酸化和 DNA 合成情况。结果发现,处理细胞导入玻璃体切割术后的兔眼,发生 PVR 的严重程度较对照组兔眼偏低,通过抑制 PDGFR 可以降低 PVR 的严重程度。

综上所述,PDGF 在 PVR 的发生、发展过程中发挥了重要作用,适当的阻断 PDGF 的产生,为临床治疗 PVR 提供了一条新路。

参考文献

- 1 Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells *in vitro* [J]. *Proc Natl Acad Sci* 1974; 71:1207-1210.
- 2 Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and *in vivo* role of platelet-derived growth factor [J]. *Physiol Rev* 1999; 79:1283-1316.

- 3 Li X, Ponten A, Aase K, Karlsson L, Abramsson A, Uutela M, et al. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF alpha-receptor [J]. *Nat Cell Biol* 2000;2(5):302-309.
- 4 Bergsten E, Uutela M, Li X, Pietras K, Ostman A, Heldin CH, et al. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF beta-receptor [J]. *Nat Cell Biol* 2001;3:512-516.
- 5 LaRoche WJ, Jeffers M, McDonald WF, Chillakuru RA, Giese NA, Lokker NA, et al. PDGF-D, a new protease-activated growth factor [J]. *Nat Cell Biol* 2001;3:517-521.
- 6 Johnsson A, Heldin CH, Wasteson A, Westermark B, Deuel TF, Huang JS, et al. The c-sis gene encodes a precursor of the B chain of platelet-derived growth factor [J]. *EMBO J* 1984;3:921-928.
- 7 Uutela M, Lauren J, Bergsten E, Li X, Horelli-Kuitunen N, Eriksson U, et al. Chromosomal location, exon structure, and vascular expression patterns of the human PDGFC and PDGFD genes [J]. *Circulation* 2001;103:2242-2247.
- 8 Debra GG, Meghan ED, James W. Platelet-derived growth factor C (PDGF-C), novel growth factor that binds to PDGF and receptor [J]. *Biol Chem* 2001;276:27406-27414.
- 9 Betsholtz C, Karlsson L, Lindahl P. Developmental roles of platelet-derived growth factors [J]. *Bioessays* 2001;23:494-507.
- 10 梁勇,黎晓新,樊禹禹,赵明威,姜燕荣. 血小板源性生长因子对增生性玻璃体视网膜病变增生膜形成的影响 [J]. 中华眼科杂志 2002;38(3):144-147.
- 11 Liang X, Li C, Li Y, Huang J, Tang S, Gao R, et al. Platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor immunolocalized in proliferative retinal diseases [J]. *Chin Med J (Engl)* 2000;113(2):144-147.
- 12 Bando H, Ikuno Y, Hori Y, Sayanagi K, Tano Y. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) pathways differently regulate retinal pigment epithelial cell-mediated collagen contraction [J]. *Exp Eye Res* 2006;82(3):529-537.
- 13 Ando A, Ueda M, Uyama M, Masu Y, Ito S. Enhancement of dedifferentiation and myoid differentiation of retinal pigment epithelial cells by platelet derived growth factor [J]. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1306-1311.
- 14 司艳芳,惠延年,关娟,王君,陈丹,杜红俊. 血小板源性生长因子对视网膜色素上皮细胞表达肌动蛋白的影响 [J]. 中华眼底病杂志 2003;19:241-243.
- 15 Mori K, Gehlbach P, Ando A, Dyer G, Lipinsky E, Chaudhry AG, et al. Retina-specific expression of PDGF-B versus PDGF-A; vascular versus nonvascular proliferative retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(6):2001-2006.
- 16 Seo MS, Okamoto N, Vinore MA, Vinore SA, Hackett SF, Yamada H, et al. Photoreceptor-specific expression of platelet-derived growth factor-B results in traction retinal detachment [J]. *Am J Pathol* 2000;157(3):995-1005.
- 17 Carrington L, McLeod D, Boulton M. IL-10 and antibodies to TGF-b2 and PDGF inhibit RPE-mediated retinal contraction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5):1210-1216.
- 18 Ren G, Fuse N, Abe T, Tamai M. mRNA expression of proto-oncogenes and platelet-derived growth factor in proliferative vitreoretinal diseases [J]. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:308-311.
- 19 Endo H, Naito T, Asahara T, Kajima M, Shiota H. Cytokines in the vitreous fluid proliferative diabetic retinopathy-vascular endothelial growth factor and growth factor are elevated in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2000;104(10):711-716.
- 20 Freyberger H, Brocker M, Yakut H, Hammer J, Effert R, Schifferdecker E, et al. Increased levels of platelet-derived growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(2):106-109.
- 21 Lindblom P, Gerhardt H, Liebner S, Abramsson A, Eng M, Hellstrom M, et al. Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall [J]. *Genes Dev* 2003;17(15):1835-1840.
- 22 Castellon R, Hamdi HK, Sacero I, Aoki AM, Kenney MC, Ijubimov AV. Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells [J]. *Exp Eye Res* 2002;74:523-535.
- 23 Guerin CJ, Hu L, Scicli G, Scicli AG. Transforming growth factor beta in experimentally detached retina and periretinal membranes [J]. *Exp Eye Res* 2001;73(6):753-764.
- 24 Bochaton-Piallat ML, Kapetanios AD, Donati G, Redard M, Gabbiani G, Pournaras CJ. TGF-beta1, TGF-beta receptor II and ED-A fibronectin expression in myofibroblast of vitreoretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(8):2336-2342.
- 25 Ikuno Y, Kazlauskas A. TGF-beta1 dependent contraction of fibroblasts mediated by the PDGF-alpha receptor [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:41-46.
- 26 Nagineni CN, Kuttu V, Detrick B, Hooks JJ. Expression of PDGF and their receptors in human retinal pigment epithelial cells and fibroblasts: regulation by TGF-beta [J]. *J Cell Physiol* 2005;203(1):35-43.
- 27 Hollborn M, Bringmann A, Faude F, Wiedemann P, Kohlen L. Signaling pathways involved in PDGF-evoked cellular responses in human RPE cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;344(3):912-919.
- 28 Bhatt AD. Endothelins and anti-endothelins [J]. *J Assoc Physicians India* 1997;45(11):868-872.
- 29 Wu KY, Hong SJ, Wang HZ, Hwang JH, Lai YH. Related articles effects of drugs on cellular proliferation in cultured iris pigment epithelial cells and retinal pigment epithelial cells [J]. *Kaohsiung J Med Sci* 2001;17(2):77-83.
- 30 Martin AR, Baillie JR, Robson T, McKeown SR, Al-Assar O, McFarland A, et al. Retinal pericytes control expression of nitric oxide synthase and endothelin-1 in microvascular endothelial cells [J]. *Microvasc Res* 2000;59(1):131-139.
- 31 Yokota T, Ma RC, Park JY, Isshiki K, Sotiropoulos KB, Rauniyar RK, et al. Role of protein kinase C on the expression of platelet-derived growth factor and endothelin-1 in the retina of diabetic rats and cultured retinal capillary pericytes [J]. *Diabetes* 2003;52:838-845.
- 32 Freyberger H, Brocker M, Yakut H, Hammer J, Effert R, Schifferdecker E, et al. Increased levels of platelet-derived growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(2):106-109.
- 33 邱怀雨,陈辉,朱冬青. 血小板源性生长因子抗体防治实验性增生性玻璃体视网膜病变的效果 [J]. 中华眼底病杂志 2004;20(2):115-116.
- 34 Imai K, Loewenstein A, Koroma B, Grebe R, de Juan E Jr. Herbimycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:440-447.
- 35 任百超,权彦龙,郑玉萍,孙乃学,生野恭司,田野保雄. 选择性PDGF受体酪氨酸激酶抑制剂对兔PVR的治疗作用 [J]. 西安交通大学学报(医学版) 2003;24(3):267-270.
- 36 Akiyama H, Kachi S, Silva RL, Umeda N, Hackett SF, McCauley D, et al. Epstein DM intraocular injection of an aptamer that binds PDGF-B; a potential treatment for proliferative retinopathies [J]. *J Cell Physiol* 2006;207(2):407-412.
- 37 Hui YN, Hu D. Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with daunomycin and triamcinolone based on the time course of the disease [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(7):601-605.
- 38 Kaven C, Spraul CW, Zavazava N, Lang GK, Lang GE. Thalidomide and prednisolone inhibit growth factor-induced human retinal pigment epithelium cell proliferation in vitro [J]. *Ophthalmologica* 2001;215(4):284-289.
- 39 Diaz-Rodriguez E, Pineiro A, Casanueva FF, Camina JP. The bovine vitreous-derived lipid factor (bVLF) is a powerful inhibitor of retinal pigmented epithelial (hRPE) cell proliferation [J]. *FEBS Lett* 2005;579(18):4020-4030.
- 40 Ikuno Y, Leong FL, Kazlauskas A. Attenuation of experimental proliferative vitreoretinopathy by inhibiting the platelet-derived growth factor receptor [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3107-3116.