

# 细胞凋亡在 STZ 诱导糖尿病大鼠早期视网膜病变中的作用机制

杨宏伟 陈晓隆 卜立敏 刘洁 卢岩 夏丽坤 杨颀 刘哲丽

## Mechanism of apoptosis in early diabetic retina induced by STZ in rat

Yang Hongwei, Chen Xiaolong, Bu Limin, Liu Jie, Lu Yan, Xia Likun, Yang Yang, Liu Zheli. Department of Ophthalmology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

**Abstract Objective** Diabetic retinopathy is one of the most devastating ocular complication of diabetes, and it remains the leading cause of blindness up to now. The aims of present study were to explore the cellular apoptosis of retina during the early stage of diabetic rats and the morphological changes of retinal vessels. **Methods** Diabetic animal model was produced in 28 adult male Wistar rats by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ), and 0.1 mol/L sodium citrate were used at the same way in 28 rats as control group. The successful model was identified based on the blood glucose value > 16.7 mmol/L 3 days later. At 4, 8, 16, 24 weeks after establishment of model, the rats were killed and eyeballs were enucleated for the retinal pathological examination by HE staining, and the retinal vessel was examined by the ADPase staining under the light microscope. Apoptosis was detected in retina using TUNEL staining. **Results** The diabetic model was successfully produced in 28 rats received injection of STZ (100%). The elevation of blood glucose and HbA<sub>1c</sub> level in periphery blood, decline of body weight were determined in model group compared with control group ( $P < 0.01$ ). Retinal vessels were stiff in shape in diabetic rats. Edema of retinal inner limiting membrane and irregular retinal cells were observed in the 4th week after injection of STZ. The TUNEL positive cells were detected in retinal ganglion cells in 4 weeks and in bipolar cells, vascular endothelial cells and pericytes at 24 weeks of diabetes. The apoptosis index was significantly higher in retina of diabetic rat compared with control rat in different time points ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** These results demonstrate that retinal apoptosis plays a critical role in the early stage of diabetes. The potential therapy of inhibiting the retina apoptosis during the pre-diabetic retinopathy might be effective.

**Key words** cellular apoptosis; diabetic retinopathy; retinal vessel; retinal ganglion cells

**摘要 目的** 观察链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠早期视网膜细胞凋亡情况及血管形态变化, 分析细胞凋亡在糖尿病早期的作用机制。 **方法** Wistar 大鼠随机分为实验组及对照组各 28 只, 实验组一次性腹腔注射 1% STZ 诱发糖尿病模型, 成模后 4、8、16、24 周行视网膜形态学检测, TUNEL 法原位检测凋亡细胞。 **结果** 实验组大鼠早期视网膜血管无明显变化, 24 周时出现内界膜水肿, 各层细胞排列不整, 视网膜部分血管管径粗细不一。TUNEL 阳性细胞最早于发病 4 周时出现在视网膜神经节细胞 (RGCs), 数量呈时间依赖性, 至 24 周时涉及到内核层的双极细胞、血管内皮细胞、周细胞等, 凋亡指数与对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。视神经节细胞层的凋亡指数明显高于内核层细胞 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 糖尿病所致的视网膜凋亡的损伤要远远早于微血管病变的发生, 对抗凋亡的发生机制有可能成为预防及治疗糖尿病视网膜病变 (DR) 的新策略。

**关键词** 凋亡; 糖尿病视网膜病变; 视网膜血管; 视网膜神经节细胞

**分类号** R 774.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)06-0472-05

本课题为辽宁省教育厅课题资助(20060994)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院眼科(杨宏伟、陈晓隆、卜立敏、夏丽坤、杨颀); 110004 沈阳, 中国医科大学实验设备处(刘洁); 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院实验中心(卢岩); 110004 沈阳, 中国医科大学附属第一医院眼科(刘哲丽)

通讯作者: 杨宏伟 (Email: hongweiyang1119@hotmail.com)

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的严重并发症之一, 是导致视力丧失的主要原因<sup>[1]</sup>。其治疗方法包括激光光凝、光动力学疗法<sup>[2]</sup>、玻璃体视网膜手术等; 但伴有黄斑病变、牵拉性视网膜脱离等严重病变, 预后很差<sup>[3]</sup>。所以, 有必要

进一步了解糖尿病早期视网膜组织的变化机制, 预防 DR 的发生。本研究建立链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病大鼠模型, 观察糖尿病早期视网膜组织血管变化及细胞凋亡的发生情况, 分析凋亡的作用机制及二者之间的关系, 为预防 DR 的发生提供理论依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 实验动物及分组** 雄性 Wistar 大鼠 56 只 (中国医科大学实验动物中心提供), 体重 180 ~ 220 g, 所有大鼠购买后适应性喂养 2 周用于实验。单个代谢笼, 标准饲料喂养, 自由进食和饮水, 室温 18 ~ 22 °C, 应用随机数字表法将动物随机分为对照组和糖尿病组各 28 只。

**1.1.2 动物模型的建立** 所有动物禁食 12 h, 实验前尾静脉取血行血糖测定, 尿糖试纸测定尿糖情况。实验组腹腔注射新鲜配制的 1% STZ 溶液 (美国 Sigma 公司), 剂量为 60 mg/kg。对照组腹腔注射相同剂量的 0.1 mol/L 枸橼酸钠缓冲液。糖尿病模型确立的标准: 连续 3 d 测尿糖, 72 h 后取大鼠尾静脉测血糖, 尿糖在 +++ 以上, 血糖 > 16.7 mmol/L, 为糖尿病大鼠造模成功。实验过程中, 所有动物不限食水喂养, 每周测 1 次尿糖, 每月测 1 次血糖和体重。

### 1.2 方 法

**1.2.1 取材方法** 分别在糖尿病大鼠建模后 4、8、16、24 周, 与对照组同时各取 7 只大鼠乙醚麻醉后, 胸腔穿刺取血, 行糖化血红蛋白检测。处死大鼠, 摘除双眼眼球, 1 只眼行视网膜铺片 ADP 酶染色, 对侧眼行石蜡包埋制成切片。

**1.2.2 视网膜铺片 ADP 酶染色** 将摘除的眼球, 注射 1% 的甲醛固定。角膜缘后 0.5 mm 平行角膜缘方向将眼球环形剪开, 轻柔取出晶状体及玻璃体, 手术显微镜下将视网膜的 4 个象限放射状剪开, 轻柔剥离视网膜, 保证视神经的完整, 并尽量去除视网膜内表面附着物。磷酸盐缓冲液 (pH 7.2) 冲洗; 4 °C 50 mmol/L Tris 马来酸盐缓冲液 (pH 7.2) 漂洗; 加入新鲜配制的 ADP 酶染色液 (美国 Amresco 公司) 中, 37 °C 孵育 30 min; 10% 硫化铵溶液反应; 50 mmol/L Tris 马来酸盐缓冲液漂洗; 视网膜铺片, 封片, 光镜观察。

**1.2.3 石蜡切片的制备及苏木精 - 伊红染色** 眼球内注射 10% 的甲醛固定。角膜缘后 0.5 mm 平行角膜缘

方向将眼球环形剪开, 轻柔取出晶状体及玻璃体。将眼杯以 10% 的甲醛溶液固定, 依次经过软蜡和 3 次硬蜡, 最后硬蜡包埋, 将包埋好的蜡块, 切成 4.0 μm 的厚度, 室温放置。常规苏木精 - 伊红染色, 梯度乙醇脱水, 透明, 封片。光镜下观察并拍照。

**1.2.4 TUNEL 法原位检测凋亡细胞** 应用细胞凋亡检测试剂盒 (POD, 武汉博士德公司) 检测。石蜡切片常规脱蜡脱水, 用末端脱氧核糖核酸转移酶反应液 37 °C 孵育, 生物素化抗地高辛抗体 (美国 Sigma 公司) 50 μL, 湿盒中 37 °C 孵育; SABC 法染色, DBA 显色, 脱水, 透明, 封片, 光学显微镜下阳性细胞为细胞核及浆呈棕色或褐色染色。高倍镜下每张玻片以视神经为基准分别向两侧各取 3 个视野, 计数阳性细胞数和视网膜全层细胞总数得到平均值, 计算凋亡指数 (apoptosis index, AI) = 凋亡细胞数/细胞总数。视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 层凋亡指数 (AI<sub>RGCs层</sub>) = RGCs 层凋亡细胞数/RGCs 层细胞总数, 内核层 (inner nuclear layer, INL) 凋亡指数 (AI<sub>INL</sub>) = INL 凋亡细胞数/INL 细胞总数。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计学软件对数据进行统计学分析。所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 模型组和对照组测量指标的比较采用独立样本的 *t* 检验, 同一视网膜样本中 RGCs 层与 INL 的 TUNEL 阳性细胞指数 (AI) 的比较采用配对样本的 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 大鼠的体重和实验室检测结果

实验前 56 只大鼠平均血糖为 (4.89 ± 0.38) mmol/L, 尿糖测定呈阴性。实验组 28 只大鼠 STZ 注射 72 h 后, 尿糖测定均呈 +++, 血糖增高明显, 均 > 16.70 mmol/L, 模型制作成功率达 100%。对照组正常大鼠在饲养过程中, 血糖、尿糖无变化, 体重呈稳定上升趋势。糖尿病模型制作后各时间点实验组与对照组相比, 血糖明显升高, 差异均有统计学意义 (*t* = 30.904, 23.298, 28.140, 35.943, P < 0.01); 表现为多饮、多食、多尿、弓背现象。各时间点实验组与对照组

表 1 大鼠模型的体重及实验室检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 The body weight measurement and blood analysis in model rats ( $\bar{x} \pm s$ )

Post-inj time (week)	Body weight (g)		Blood glucose (mmol/L)		HbAc (g/L)	
	Control	Diabetic	Control	Diabetic	Control	Diabetic
4	373.71 ± 10.73	249.14 ± 11.20 <sup>b</sup>	4.83 ± 0.44	20.17 ± 1.23 <sup>b</sup>	4.86 ± 0.57	7.19 ± 0.68 <sup>b</sup>
8	408.43 ± 11.62	286.29 ± 17.64 <sup>b</sup>	4.90 ± 0.41	20.84 ± 1.76 <sup>b</sup>	4.94 ± 0.31	8.88 ± 0.39 <sup>b</sup>
16	551.14 ± 13.20	303.43 ± 8.58 <sup>b</sup>	4.81 ± 0.38	21.34 ± 1.50 <sup>b</sup>	4.70 ± 0.39	12.10 ± 1.71 <sup>b</sup>
24	627.57 ± 13.19	256.57 ± 6.83 <sup>b</sup>	5.02 ± 0.30	19.69 ± 1.03 <sup>b</sup>	5.19 ± 0.29	11.77 ± 0.88 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> P < 0.05 vs respective control value (Student's *t* test)

相比,体重明显下降,4周时减少了约33.3%,至24周时减少了59.1%,差异均有统计学意义( $t = 21.243, 15.299, 41.637, 66.092, P < 0.01$ )。各时间点实验组与对照组相比,糖化血红蛋白质量浓度也明显增高,差异均有统计学意义( $t = 6.852, 20.551, 11.119, 18.568, P < 0.01$ )(表1)。

### 2.2 视网膜铺片 ADP 酶组织化学染色结果

实验组大鼠在糖尿病建模后4周和8周及对照组大鼠视网膜血管走行良好,视网膜浅层大血管及深层血管网均匀清晰可见,未见无血管区及视网膜新生血管,血管密度在2组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。24周时视网膜血管主干走行较为僵硬,部分微血管变窄或扩张,仍未见新生血管、微血管瘤或其他病理改变(图1)。



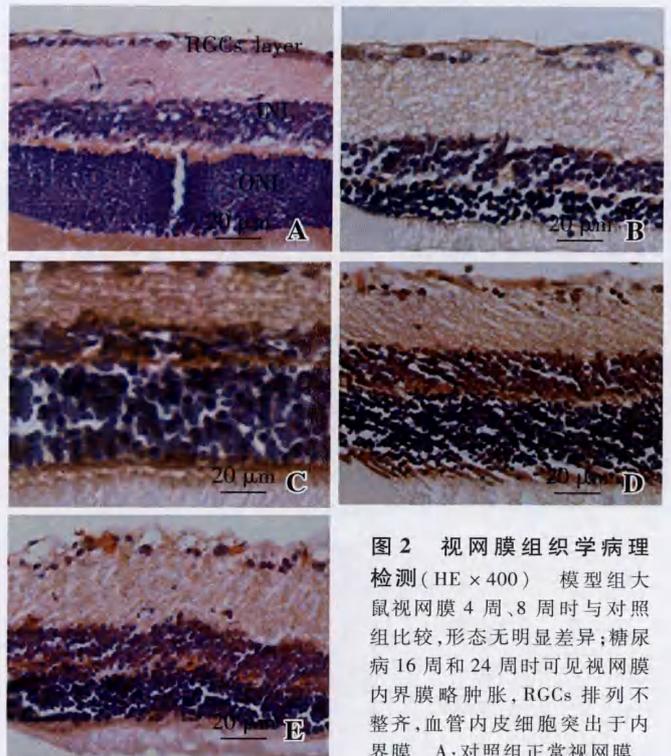
**图1 视网膜血管 ADP 酶染色** 模型组和对照视网膜血管走行正常,2组间血管网密度的差异无统计学意义。糖尿病24周时可见血管变直变窄(箭头),但未见出血、微血管瘤及新生血管 A:对照组 B:模型组16周 C:模型组24周

Fig.1 The morphology of retina vessel using ADPase staining. Retinal vessels were displayed clearly in the control and diabetic retina. The density of the retinal capillary network remained unchanged in diabetic and control rats throughout the entire study. At 24 weeks of diabetes, the vessels became straight and thin, but no haemorrhage, microaneurism or neovascularization was seen. The arrow points to the narrow vessel A: control group B: diabetes for 16 weeks C: diabetes for 24 weeks

### 2.3 视网膜组织苏木精-伊红染色结果

对照组大鼠可见视网膜表面光滑,RGCs排列整齐,内丛状层染色较均匀,内核层和外核层细胞排列较整齐,视锥细胞、视杆细胞排列整齐。实验组大鼠在建模后4周、8周时与对照组比较,视网膜形态无明显差异;16周时,可见视网膜内界膜略肿胀、表面不平、增厚,偶有毛细血管内皮细胞突出于内界膜,RGCs排

列不整齐。随着建模后时间的延长,24周时,可见视网膜内界膜水肿,较多的视网膜血管内皮细胞突出于内界膜,各层细胞排列不整齐(图2)。

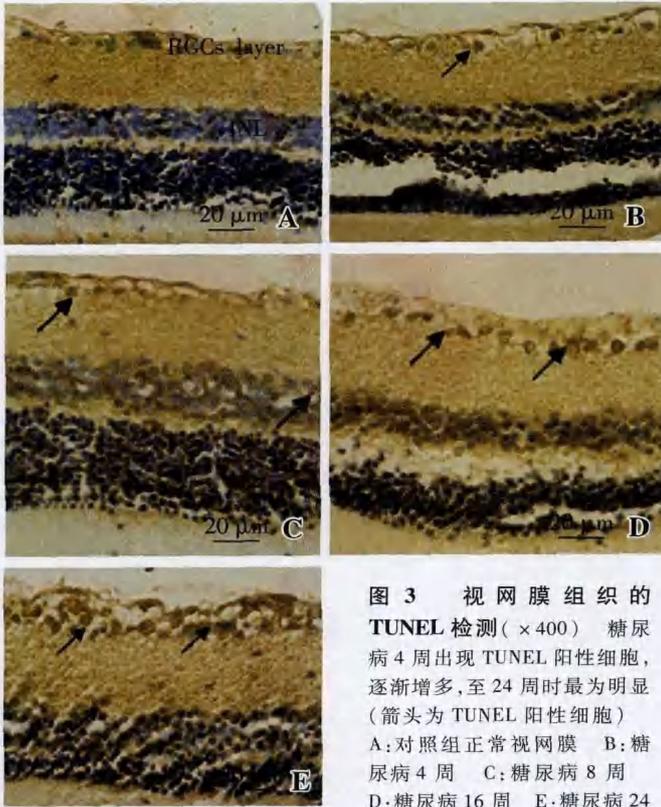


**图2 视网膜组织学病理检测(HE × 400)** 模型组大鼠视网膜4周、8周时与对照组比较,形态无明显差异;糖尿病16周和24周时可见视网膜内界膜略肿胀,RGCs排列不整齐,血管内皮细胞突出于内界膜 A:对照组正常视网膜

B:糖尿病4周 C:糖尿病8周 D:糖尿病16周 E:糖尿病24周 RGCs layer:视网膜神经节细胞层 INL:内核层 ONL:外核层 Fig.2 Retina photomicrograph of different groups(scale bar = 20 μm) No morphology difference is displayed among diabetic 4, 8 weeks and control retinas. At 16 and 24 weeks, retina became edema and irregular. The retinal vascular endothelial cells broke out the inner limiting membrane A: normal retina in control group B: diabetic model for 4 weeks C: diabetic model for 8 weeks D: diabetic model for 16 weeks E: diabetic model for 24 weeks RGCs layer: retinal ganglion cell layer INL: inner nuclear layer ONL: outer nuclear layer

### 2.4 视网膜细胞凋亡检测结果

正常大鼠视网膜各层内未见凋亡细胞,实验组大鼠建模后4周时视网膜内可见少量TUNEL阳性细胞位于RGCs层。建模后8周时阳性细胞数量增加,在内核层神经胶质细胞、双极细胞可见TUNEL阳性染色,建模后24周时阳性细胞数量进一步增加,还出现了血管内皮细胞和周细胞的凋亡(图3)。实验组与对照组AI比较,差异均具有统计学意义( $t_{4w} = 49.008, t_{8w} = 62.304, t_{16w} = 77.275, t_{24w} = 40.832, P < 0.01$ )(表2)。实验组于不同时间点相互间AI差异亦有统计学意义( $t_{4w-8w} = 16.817, t_{8w-16w} = 20.203, t_{16w-24w} = 9.686, P < 0.01$ )。AI<sub>RGL</sub>明显高于AI<sub>INL</sub>,差异均有统计学意义( $t_{4w,8w,16w,24w} = 32.343, 23.931, 6.900, 6.348, P < 0.02$ )(表3)。



**图 3 视网膜组织的 TUNEL 检测 (×400)** 糖尿病 4 周出现 TUNEL 阳性细胞, 逐渐增多, 至 24 周时最为明显 (箭头为 TUNEL 阳性细胞) A: 对照组正常视网膜 B: 糖尿病 4 周 C: 糖尿病 8 周 D: 糖尿病 16 周 E: 糖尿病 24

周 RGCs layer: 视网膜节细胞层 INL: 内核层 ONL: 外核层  
 Fig. 3 TUNEL assay of retina (scale bar = 20 μm) TUNEL positive cells appeared in the retina of diabetic model at 4 weeks and showed the strongest staining at 24 weeks (arrows) A: normal retina of control group B: diabetic retina for 4 weeks C: diabetic retina for 8 weeks D: diabetic retina for 16 weeks E: diabetic retina for 24 weeks RGCs layer: retinal ganglion cell layer INL: inner nuclear layer ONL: outer nuclear layer

**表 2 对照组与模型组视网膜凋亡指数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**  
 Table 2 Apoptosis index (AI) of retina in the control and diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	AI in different time			
		4 weeks	8 weeks	16 weeks	24 weeks
Control	7	0.007 ± 0.013	0.006 ± 0.017	0.008 ± 0.021	0.009 ± 0.038
Diabetic	7	0.040 ± 0.042	0.152 ± 0.018	0.068 ± 0.022	0.529 ± 0.037
t		49.008	62.304	77.275	40.832
P		0.000	0.000	0.000	0.000

(Student's t test)

**表 3 模型组视网膜各层细胞的凋亡指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**  
 Table 3 Apoptosis index (AI) of retinal ganglion cell layer and innernuclear layer in diabetic retina ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	AI in different time			
		4 weeks	8 weeks	16 weeks	24 weeks
Ganglion cell layer	7	0.327 ± 0.017	0.036 ± 0.015	0.445 ± 0.015	0.728 ± 0.047
Inner nuclear layer	7	0.128 ± 0.018	0.193 ± 0.011	0.366 ± 0.041	0.572 ± 0.043
t		32.343	23.931	6.900	6.348
P		0.000	0.000	0.000	0.001

(Paired t test)

### 3 讨论

本研究成功地建立了 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型, 成模率达 100%。25 只糖尿病大鼠表现为多饮、多食、多尿, 血糖明显增高, 体重减轻, 呈典型的糖尿病表现。本研究结果显示糖尿病早期的视网膜血管无明显变化, 16 周时出现视网膜内界膜肿胀、毛细血管内皮细胞突出于内界膜等病理改变, 24 周出现视网膜部分血管管径粗细不一等病理改变。而糖尿病大鼠凋亡主要发生在内层视网膜, 最早于发病 4 周时出现在 RGCs, 数量上呈时间信赖性, 逐渐出现在 INL 的双极细胞、神经胶质细胞, 24 周时涉及到血管内皮细胞、周细胞等。以上研究表明细胞凋亡的发生远远早于视网膜血管的变化, 16 周前诱导的糖尿病大鼠视网膜病变仍处于背景期, 已有凋亡机制的参与, 细胞凋亡涉及到视网膜内的多种细胞, 但主要是 RGCs; 糖尿病大鼠的视网膜血管病变要在 24 周以后甚至更晚出现。表明 RGCs 相对于其他种类的细胞较为敏感, 易受血糖等因素的刺激出现病理性改变。

STZ 诱导的糖尿病大鼠模型目前被广泛应用于 DR 的发病机制、防治及微循环形态学改变等研究。Mccaleb 等<sup>[4]</sup>报道糖尿病大鼠成模后 8 个月, 电镜观察发现 49% 视网膜外丛状层毛细血管基底膜增厚, 含较多束状胶原纤维、空泡和高密度包含物。Hammes 等<sup>[5]</sup>观察到 STZ 诱导糖尿病鼠 24 周时视网膜毛细血管数量显著增多, 而周细胞数较正常鼠减少 47%, 至 56 周上述改变更为明显, 且毛细血管基底膜显著增厚, 而血管瘤最早在 32 周出现。Hosoda 等<sup>[6]</sup>认为, 毛细血管内皮细胞及周细胞的改变可导致毛细血管通透性改变, 基底膜对维持血管壁的通透性也起着重要作用。宋鄂等<sup>[7]</sup>观察到 STZ 糖尿病大鼠的视网膜周细胞数随病程而改变, 闭塞的毛细血管既无内皮细胞也无周细胞, 管壁不规则。由此可见糖尿病大鼠视网膜微血管病变在糖尿病早期表现轻微, 与本研究相似。

目前的研究表明, 细胞凋亡在 DR 的发生发展中起重要作用。马建芳等<sup>[8]</sup>用供者的眼球分离视网膜毛细血管内皮细胞进行体外培养, 证实高血糖的环境下可引起内皮细胞的凋亡。STZ 大鼠 4 周时出现 RGCs 的凋亡<sup>[9-10]</sup>, 之后出现了光感受器细胞<sup>[11]</sup>、神经细胞的凋亡<sup>[12-13]</sup>。在糖尿病患者中, 视网膜组织细胞凋亡的程度明显高于非糖尿病者, 并且与神经胶质酸性蛋白的表达呈正相关。通过视网膜点图检测糖尿病大鼠视网膜功能发现 RGCs 主导的简单串联重复序列自 8 周开始明显下降<sup>[14]</sup>。表明 RGCs 在糖尿病早

期即出现功能的异常,这与本实验研究的糖尿病早期4周时开始出现 RGCs 的凋亡相一致。

到目前为止,糖尿病诱导视网膜细胞凋亡的机制仍不十分明确。多元醇通路的激活,山梨糖醇聚集可影响视网膜的功能,当降低山梨糖醇的聚集后,RGCs 的丧失明显缓解<sup>[15]</sup>。氧化损伤、糖基化终产物的形成可能对视网膜产生毒性作用,通过非酶糖基化途径诱导视网膜细胞凋亡<sup>[16-17]</sup>。尽管以上研究取得了一定的进展,但在诸多方面,如凋亡的损伤机制是原发于糖尿病代谢紊乱,还是继发于微血管病变,或细胞因子影响的结果还存在着争议。本研究进一步证实了糖尿病所致的视网膜凋亡的损伤要远远早于微血管病变的发生,这进一步支持前一种观点。当然也不能否认血管因素会出现正反馈作用,加重凋亡损伤的可能。

总之,本研究结果提示在糖尿病大鼠在建模后最早期发生的是 RGCs 凋亡,由此而影响 RGCs 层的功能,视网膜神经组织的变性要早于血管组织的异常。因此我们有必要进一步寻找对抗凋亡作用的方案(药物或其他疗法),尤其是对抗 RGCs 的凋亡。在糖尿病的早期来对视网膜组织采取保护性措施,可保护糖尿病患者的视功能;同时我们可以把 RGCs 作为一种较为敏感的指标,在 DR 的早期诊断上加以应用,这对 DR 的预防和治疗具有重要的意义。Carrasco 等<sup>[18]</sup>发现促肾上腺皮质激素(Cortistatin, CST)在视网膜内的表达与凋亡呈负相关,当提高 CST 的表达时可以减少凋亡的发生。

### 参考文献

- 1 Studholme S. Diabetic retinopathy [J]. J Perioper Pract, 2008, 18(5): 205 - 210
- 2 Emerson MV, Lauer AK. Emerging therapies for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema [J]. Bio Drugs, 2007, 21(4): 245 - 257
- 3 Paudyal G, Shrestha MK, Meyer JJ, et al. Prevalence of diabetic retinopathy following a community screening for diabetes [J]. Nepal Med Coll J, 2008, 10(3): 160 - 163
- 4 Mccaleb ML, Mckean ML, Hohman TC, et al. Intervention with the aldose

- reductase inhibitor, tolrestat, in renal and retinal lesions of streptozotocin-diabetic rats [J]. Diabetologia, 1991, 34(10): 695 - 701
- 5 Hammes PH, Ali SS, Uhomann M, et al. Aminoguanidine does not inhibit the initial phase of diabetic retinopathy in rats [J]. Diabetologia, 1995, 38(3): 269 - 273
- 6 Hosoda Y, Okada M, Matsumura M, et al. Epiretinal membrane of proliferative diabetic retinopathy: an immuno-histochemical study [J]. Ophthalmic Res, 1993, 25(5): 289 - 294
- 7 宋鄂,董宇,石博,等. STZ 糖尿病大鼠视网膜病变模型的评价 [J]. 眼科研究, 2004, 22(2): 124 - 127
- 8 马建芳,杨中汉,宋志宏,等. 大剂量葡萄糖诱导人视网膜内皮细胞凋亡 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(5): 435 - 438
- 9 Tatsumi Y, Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, et al. Nipradilol protects rat retinal ganglion cells from apoptosis induced by serum deprivation in vitro and by diabetes in vivo [J]. Curr Eye Res, 2008, 33(8): 683 - 692
- 10 Martin PM, Roon P, van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(9): 3330 - 3336
- 11 Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, et al. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats [J]. Neuropathology, 2002, 22(3): 161 - 170
- 12 Kusner LL, Sarthy VP, Mohr S. Nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: a role in high glucose-induced apoptosis in retinal Müller cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(5): 1553 - 1561
- 13 Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, et al. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat [J]. Diabetes, 2003, 52(2): 506 - 511
- 14 Kohzaki K, Vingrys AJ, Bui BV. Early inner retina dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(8): 3595 - 3604
- 15 Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, et al. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat [J]. Diabetes, 2003, 52(2): 506 - 511
- 16 Yatch S, Mizutani M, Yokoo T, et al. Antioxidants and an inhibitor of advanced glycation ameliorate death of retinal microvascular cells in diabetic retinopathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2006, 22(1): 38 - 55
- 17 Reber F, Geffarth R, Kasper M, et al. Graded sensitiveness of the various retinal neuron populations on the glyoxal-mediated formation of advanced glycation end products and ways of protection [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2003, 241(3): 213 - 225
- 18 Carrasco E, Hernández C, Torres ID, et al. Lowered cortistatin expression is an early event in the human diabetic retina and is associated with apoptosis and glial activation [J]. Mol Vis, 2008, 14: 1496 - 1502

(收稿:2008-08-23 修回:2009-04-22)

(本文编辑:刘 艳)

读者·作者·编者

## 本刊对作者署名的要求

作者署名应符合5个条件:参与论证、参与研究、参与写作、能够答辩、承担责任。作者名次按对论文贡献的大小排序列于文题下方,并应在投稿时确定,在编排过程中不应再做变更或增减。有英文文题的论著和综述,应有作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。作者中如有外籍作者,应征得本人同意,并附外籍作者同意刊登的信件。文章如果在国外完成,应提供国外作者(单位)同意以国内作者为第一作者在国内发表的证明信。

(本刊编辑部)