doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.029
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.029

糖尿病性视网膜病中血 – 视网膜屏障损伤的研究进展

贺鹏程[1]，刘昌汶[2] 综述 尹卫东[3]，石金凤[4] 审校

(南华大学 1. 研究生院；2. 衡阳医学院医学影像学专业；3. 衡阳医学院生物系；4. 衡阳医学院应用解剖与生殖医学研究所，湖南 衡阳 421001)

[摘 要] 糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy，DR)病理过程与血-视网膜屏障(blood-retinal barrier，BRB)损伤密切相关，BRB损伤和渗透性增加，导致黄斑水肿，是2型糖尿病患者视力丢失的主要原因。BRB主要包括内屏障(iBRB)和外屏障(oBRB)，其功能及生理作用不同，对环境刺激的敏感性也不同。

[关键词] 糖尿病视网膜病；血-视网膜屏障；血管内皮生长因子；糖尿病黄斑水肿

Research progress of blood-retinal barrier injure in diabetic retinopathy

HE Pengcheng[1], LIU Changwen[2], YIN Weidong[3], SHI Jinfeng[4]

(1. Graduate School; 2. Major of Medical Imaging, Hengyang Medical School; 3. Department of Biology, Hengyang Medical School; 4. Institute of Applied Anatomy and Reproductive Medicine, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract The pathological process of diabetic retinopathy (DR) is closely related to the damage to blood-retinal barrier (BRB). The increase of BRB damages and permeability lead to macular edema, which is the main cause of visual loss in type 2 diabetic patients. BRB mainly includes inner barrier and outer barrier, which have physiological functions, and have different sensitivities to environmental stimuli.

Keywords diabetic retinopathy; blood-retinal barrier; vascular endothelial growth factor; diabetic macular edema

糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy，DR)是最严重的糖尿病性微血管病变之一，是西方国家工作龄人群主要的致盲原因。根据病程的不同，DR可分为非增殖性糖尿病性视网膜病(non-proliferative diabetic retinopathy，NPDR)和增殖性糖尿病性视网膜病(proliferative diabetic retinopathy，PDR)。DR的具体致病机制目前尚未明确，可能涉及多种因素，主要有多元醇通路激活、高级糖基化终末产物(advanced glycation end products，AGEs)形成、蛋白激酶C通路激活、炎

收稿日期 (Date of reception)：2019–01–08

通信作者 (Corresponding author)：尹卫东，Email: wdy20042004@126.com

基金项目 (Foundation item)：湖南省自然科学基金 (14JJ2084)；南华大学大学生研究性学习和创新性试验计划 (2017XJXZ037)。This work was supported by Hunan Provincial Natural Science Foundation (14JJ2084) and Student Research Learning and Innovative Pilot Project of University of South China (2017XJXZ037), China.

症、氧化应激，细胞因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)及表观遗传学变化等[1-3]。DR主要临床表现为动脉瘤、出血斑点、硬性渗出、棉绒斑、黄斑水肿，视网膜内微血管异常以及新生血管等。DR病理过程与血-视网膜屏障(blood-retinal barrier，BRB)损伤密切相关。BRB渗漏临床上可分为弥漫型和局部型，后期大量渗漏导致NPDR出现黄斑水肿，是糖尿病患者视力丢失的主要原因。BRB存在于视网膜神经组织及血液之间，为视网膜提供营养支持，并对物质吸收有高度选择性，物理屏障能隔离血液中有害物质对神经组织的损伤，维持视网膜内部微环境的动态平衡，以及其他对视网膜生理活动的支持功能。

BRB主要包括内屏障(iBRB)和外屏障(oBRB)，iBRB主要由视网膜毛细血管内皮细胞及其紧密连接(tight junction，TJ)构成，周细胞、Müller细胞、星形胶质细胞对其起支持作用[4]。视网膜毛细血管由视网膜中央动脉发出，浅层部分位于神经纤维层和神经节细胞层，深层部分位于内核层和外网层。oBRB主要由视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium，RPE)及其紧密连接构成，RPE位于视网膜的最外层，并与脉络膜相连。以往对DR的研究[5-8]主要集中在iBRB，一般认为DR的关键病变机制在于视网膜毛细血管内皮细胞对缺氧环境非常敏感，缺氧诱导VEGF高表达，VEGF是血管内皮的强渗透因子，其渗透性是组胺的5万倍，VEGF的高表达使iBRB通透性增加，引起黄斑水肿及血管新生，是DR病理发展过程关键因素(图1)。临床上使用VEGF单克隆抗体贝伐单抗或雷珠单抗等，对DR能取得良好的治疗效果[9]。而基于RPE对视网膜生理活动的重要性，DR病理发展过程漫长，oBRB在DR病理发展中的重要性也不可忽视。BRB屏障破坏机制包括：1)跨细胞运输通道开放，如VEGF作用内皮细胞囊泡运输增加；2)细胞旁运输通道开放，主要通过紧密连接蛋白下调及磷酸化途径；3)内皮细胞受损及凋亡；4)周细胞丢失和功能障碍。

1 DR 致病因素与 BRB 损伤

一般认为，DR多种致病因素并不是独立的，而是多种因素相互作用和影响的结果，iBRB和oBRB对这些致病因素的应激反应也不同。

1.1 缺氧缺血

缺氧环境与高血糖被认为是DR两个最主要的刺激因素[10]。视网膜毛细血管内皮细胞对缺氧非常敏感，缺氧诱导因子HIF-1α-VEGF通路被认为主要参与缺氧缺血环境血管新生；在正常生理状态下，HIF-1α蛋白合成后迅速被降解，而缺氧环境中HIF-1α蛋白降解途径被抑制而呈指数级增长[11]。HIF-1α蛋白复合物入核调控指导下游VEGF蛋白合成增加，并激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS)使NO产生增多，血管内皮通透性大大增加[12-13]。iBRB损伤会进一步导致血管源性水肿，使用HIF抑制剂能减少BRB血管渗漏。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein，GFAP)是星型胶质细胞特异性标志物，活化的星型胶质细胞GFAP蛋白表达上调，血脑屏障破坏导致星型胶质细胞活化，而在视网膜缺氧大鼠实验[14]中发现星型胶质细胞GFAP表达上调，且细胞形态呈现活化样改变，同样Müller细胞在缺氧环境中GFAP的表达增加及形态活化，热休克蛋白及细胞骨架蛋白重构。神经胶质细胞的激活也进一步提示血-视网膜屏障损伤与缺氧环境有关。正常情况下Müller细胞分泌色素上皮源性生长因子(pigment epithelium derived growth factor，PEDF)来拮抗VEGF的作用[15-16]。缺氧状态下Müller细胞的PEDF分泌降低，而VEGF增加[17]。RPE对缺氧不敏感，在7%低氧大鼠实验模型[14]中，2 h后并未发现oBRB及紧密连接异常，从视网膜剥离的RPE表现出一定的离体存活能力。实验中激光损伤RPE细胞，临近的RPE细胞迁移，对损伤部位进行修复，并重新形成紧密连接，证明RPE细胞及oBRB具有较好的自我修复能力。视网膜缺氧环境同时能使NO，活性氧(ROS)生成增加，激活相关炎症因子，这些因素都与BRB破坏相关。

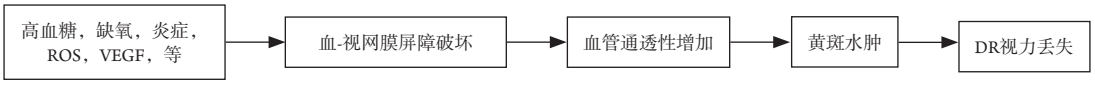

图1 BRB损伤与DR病理发展过程

Figure 1 BRB injury and pathological development of DR

1.2 高血糖

高血糖是DR另外一大刺激因素，高血糖环境下蛋白非酶糖基化增加，糖化血红蛋白使红细胞的氧结合能力下降[18]，并出现多元醇通路激活[19]，PKC蛋白激活，线粒体ROS产生增多[20-21]。研究[22]发现：AGEs是非增殖型DR过度表达VEGF的一个重要刺激因素，AGEs对DNA合成有抑制作用，引起内皮细胞核心转录因子NF-κB表达上调，周细胞凋亡。高血糖还可引起RPE凋亡[23]、水通道蛋白4(aquaporin 4，AQP4)表达过低以及RPE细胞骨架的重构，引起oBRB功能受损[24]。视网膜高糖环境是周细胞丢失和基底膜增厚的主要因素，尽管iBRB损伤及DR病程早期存在周细胞丢失，但在正常老年人群中视网膜周细胞及内皮细胞丢失大量存在，而并未见BRB破坏及黄斑水肿[14]。严格控制糖尿病患者血糖水平并不能完全消除DR的风险，可能部分患者存在遗传易感性，并与细胞对高血糖的“代谢记忆”有关。

1.3 VEGF

VEGF是血管通透性增加的最主要因素，DR患者玻璃体中VEGF含量是正常人群的10倍。正常生理条件，视网膜VEGF分布于神经纤维层，低水平的VEGF有助于维持血管结构稳定性，在糖尿病病理条件下，整个视网膜都可见VEGF分布。VEGF使内皮细胞胞饮性囊泡运输增加，并诱导Occludin 5蛋白Ser490磷酸化，磷酸化蛋白可被泛素化，使紧密连接稳定性降低，对BRB屏障作用有破坏性[25]。VEGF处理BREC细胞，发现紧密连接相关蛋白Claudin-5，Occludin等表达异常[26-27]。VEGF-VEGFR2通路被认为对DR视网膜血管新生与渗漏起关键作用[28]。

1.4 ROS

氧化应激诱导细胞凋亡，激活NF-κB通路，前炎症因子如细胞黏附因子ICAM-1表达增加。并使紧密连接蛋白Occludin，ZO-1发生重构[29]，从而破坏BRB。在氧化应激实验模型[30]中，过氧化氢诱导内皮细胞使Cadherin蛋白内化，VEGF表达上调，细胞骨架蛋白发生重构，ZO-1表达下调。视网膜毛细血管内皮与RPE都对氧化应激敏感。在SD大鼠实验模型[31]中，细胞氧化应激信号转导关键因子Nrf2的激活能缓解糖尿病状态下对视网膜的损伤和视力丢失。在湿性老年黄斑变性中，氧化应激被认为可能导致oBRB破坏及黄斑水肿的发展。缺氧缺血、高糖、多元醇激活都是ROS生成增加的因素。

1.5 炎症

眼是免疫赦免器官，临床上DR患者PCDR眼部并未发现明显的炎症因子如黏附因子的激活现象，但已可见DR前征象，如周细胞丢失、基底膜增厚、BRB通透性增加等。PDR患者的玻璃体、视网膜及血清中，MCP-1，IL-1β，IL-6，IL-8，TNF-α含量较正常组高[32]。在动物模型早期就可见炎症因子激活，这一点与DR的临床征象不同。DR患者可见TNF-α上调，视网膜发生白细胞浸润，炎症因子如IL-1β，VEGF表达上调，BRB屏障破坏，内皮细胞凋亡增加[33]。TNF-α处理大鼠发现NF-κB途径激活、Claudin 5及ZO-1蛋白转录和翻译水平下调，引起BRB损伤，这与VEGF作用BRB通透性途径不同[34-35]。黏附因子引起白细胞浸润，毛细血管变窄，视网膜内局部液体积累增加，可导致血管内皮的渗透增加，同时白细胞能破坏内皮细胞紧密连接，导致内屏障损伤。趋化因子MCP-1能募集单核细胞，炎症的激活能损伤BRB，使血管通透性增加[36]。早期小胶质细胞与补体系统的低水平激活可能引起视网膜慢性炎症，长期慢性炎症对BRB有破坏作用，BRB的破坏改变了视网膜免疫赦免特性，白细胞及炎症因子的浸润进一步损伤视网膜神经元和血管，促进了DR的发展[37]。

近年来，随着第三代基因编辑技术的发展成熟，研究人员发现更多的蛋白与BRB功能损伤及黄斑水肿有关，试图寻找新的治疗靶点和开发新药[38]。

2 RPE 的主要功能作用与 DR

RPE细胞是视网膜的最外层，位于光感受器细胞与脉络膜之间，是视网膜的oBRB组成部分，RPE对光感受器细胞具有重要的支持和营养功能[39]。

RPE的主要功能包括：1)RPE细胞可向前视网膜运输葡萄糖、脂肪酸等营养物质，维持光感受器细胞离子平衡[40]及水的运输排出。RPE选择性运输功能和紧密连接主要与Claudins蛋白有关[41]。糖尿病动物实验模型可见oBRB破坏并出现渗漏现象[14]。视网膜生理活动十分频繁，细胞代谢水平高，代谢需要大量的葡萄糖及氧，并产生大量的水。一部分水由前视网膜的Müller细胞运输，一部分经RPE运出至脉络膜。RPE细胞排列致密，细胞旁通路通过阻力大，水的运输主要通过跨细胞通路排出[42]。RPE能表达多种水通道蛋白，缺氧刺激使AQP9表达下调[43]。2)RPE细胞含有的色素能吸

收光能量，减少光对视网膜的损伤性。3)在视觉形成过程中，RPE与光感受器细胞维生素A的循环交换，在光传导发生过程，光感受器细胞中的11-顺式视黄醇变为全反式视黄醛，而RPE细胞中的特异性蛋白RPE65将全反式视黄醛异构化为具有光活性的11-顺式视黄醇，再次运输至光感受器细胞继续该过程。DR早期已存在RPE细胞异构能力受损现象[43]。4)清除频繁的视网膜活动产生的大量氧化脂质，对不断凋亡的光感受器细胞有吞噬作用，帮助其再生和更新。5)分泌多种细胞因子如PEDF，VEGF，TGF-β，BDNF，促红细胞生成素等，对视网膜完整结构和功能有重要的保护作用。

对于糖尿病如何影响视网膜葡萄糖转运蛋白、紧密连接蛋白、水通道蛋白的改变仍存在争议，这些改变可能是由高血糖等引起的直接损伤，也可能是对DR病理环境的应激保护[44]。DR作为一种视网膜血管源性疾病，内屏障的内皮细胞一直都是DR研究的重点方向，但基于RPE在视网膜中的屏障功能及其他重要生理作用，长期糖尿病病理环境下RPE功能受损对DR的发展和视网膜生理活动影响巨大。

3 结语

目前仍缺乏理想的动物模型以探索论证DR的具体机制，链脲佐菌素诱导大鼠动物模型只能模仿DR发病的早期，各种动物模型都难复制黄斑水肿与血管增生现象，一些生理指标如炎症激活发生时期也并不一致。DR具体致病机制复杂，病理形成过程长，而实验动物模型建立时间短。多种药物试验，如醛糖还原酶抑制剂Sorbinil[45]、AGEs抑制剂[7]，在动物实验模型中治疗效果较好，但临床试验并未见疗效。DR多种致病因素对视网膜内外屏障作用敏感性不同，针对具体病理机制及新药研发有待进一步探索。

参考文献

1. Brownlee, M. The Pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.
2. Kowluru RA, Santos JM, Mishra M. Epigenetic modifications and diabetic retinopathy[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013(11): 635284.
3. Perrone L, Matrone C, Singh LP. Epigenetic modifications and potential new treatment targets in diabetic retinopathy[J]. J Ophthalmol, 2014, 2014: 789120.
4. Runkle EA, Antonetti DA. The blood-retinal barrier: structure and functional significance[J]. Methods Mol Biol, 2011, 686: 133-148.
5. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 1994, 118(4): 445-450.
6. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142(6): 961-969.
7. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 34: 19-48.
8. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 2156273.
9. Karim R, Tang B. Use of antivascular endothelial growth factor for diabetic macular edema[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 4(4): 493-517.
10. Wilkinson-Berka JL. Vasoactive Factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cycoloxygenase-2 and nitric oxide[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(27): 3331-3348.
11. Stroka DM, Burkhardt T, Desbaillets I, et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia[J]. FASEB J, 2001, 15(13): 2445-2453.
12. Jośko J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis[J]. Med Sci Monit, 2004, 10(4): RA89-RA98.
13. Jośko J, Knefel K. The role of vascular endothelial growth factor in cerebral oedema formation[J]. Folia Neuropathol, 2003, 41(3): 161-166.
14. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management[J]. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(6): 622-647.
15. Eichler W, Yafai Y, Kuhrt H, et al. Hypoxia: modulation of endothelial cell proliferation by soluble factors released by retinal cells[J]. Neuroreport, 2001, 12(18): 4103-4108.
16. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(3): 821-829.
17. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(3): 1126-1141.
18. Glenn JV, Stitt AW. The role of advanced glycation end products in retinal ageing and disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790(10): 1109-1116.
19. Takamura Y, Tomomatsu T, Kubo E, et al. Role of the polyol pathway in high glucose-induced apoptosis of retinal pericytes and proliferation of endothelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(7): 3216-3223.

20. Geraldes P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M, et al. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy[J]. Nat Med, 2009, 15(11): 1298-1306.
21. Li L, Renier G. Activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) oxidase by advanced glycation end products links oxidative stress to altered retinal vascular endothelial growth factor expression[J]. Metabolism, 2006, 55(11): 1516-1523.
22. Maeda S, Matsui T, Ojima A, et al. Sulforaphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products[J]. Nutr Res, 2014, 34(9): 807-813.
23. Kim DI, Park MJ, Choi JH, et al. Hyperglycemia-induced GLP-1R downregulation causes RPE cell apoptosis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 59: 41-51.
24. Willermain F, Janssens S, Arsenijevic T, et al. Osmotic stress decreases aquaporin-4 expression in the human retinal pigment epithelial cell line, ARPE-19[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(2): 533-538.
25. Murakami T, Frey T, Lin C, et al. Protein kinase Cβ phosphorylates occludin regulating tight junction trafficking in vascular endothelial growth factor-induced permeability in vivo[J]. Diabetes, 2012, 61(6): 1573-1583.
26. Klaassen I, Hughes J M, Vogels I M C, et al. Altered expression of genes related to blood-retina barrier disruption in streptozotocin-induced diabetes[J]. Exp Eye Res, 2009, 89(1): 4-15.
27. Wang C, Poon S, Murali S, et al. Engineering a vascular endothelial growth factor 165-binding heparan sulfate for vascular therapy[J]. Biomaterials, 2014, 35(25): 6776-6786.
28. Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of retinal disease: from bench to bedside[J]. Ophthalmology, 2016, 123(10S): S78-S88.
29. Bailey TA, Kanuga N, Romero IA, et al. Oxidative stress affects the junctional integrity of retinal pigment epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(2): 675-684.
30. Musch MW, Walshreitz MM, Chang EB. Roles of ZO-1, occludin, and actin in oxidant-induced barrier disruption[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(2): G222-G231.
31. Deliyanti D, Alrashdi SF, Tan SM, et al. Nrf2 activation is a potential therapeutic approach to attenuate diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(2): 815-825.
32. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, et al. Increases of vitreous monocyte chemotactic protein 1 and interleukin 8 levels in patients with concurrent hypertension and diabetic retinopathy[J]. Retina, 2011, 31(9): 1951-1957.
33. Joussen AM, Doehmen S, Le ML, et al. TNF-alpha mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations[J]. Mol Vis, 2009, 15(151): 1418-1428.
34. Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, et al. TNF-α signals through PKCζ/NF-κB to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability[J]. Diabetes, 2010, 59(11): 2872-2882.
35. Vinores SA, Xiao WH, Shen JK, et al. TNF-α is critical for ischemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage[J]. J Neuroimmunol, 2007, 182(1-2): 73-79.
36. Rangasamy S, Mcguire PG, Nitta CF, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e108508
37. Xu H, Chen M. Diabetic retinopathy and dysregulated innate immunity[J]. Vision Res, 2017 Oct;139: 39-46.
38. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 63: 20-68.
39. Futter CE. The molecular regulation of organelle transport in mammalian retinal pigment epithelial cells[J]. Pigment Cell Res, 2006, 19(2): 104-111.
40. Reichhart N, Strauss O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium[J]. Exp Eye Res, 2014, 126(3): 27-37.
41. Kirwin SJ, Kanaly ST, Hansen CR, et al. Retinal gene expression and visually evoked behavior in diabetic long evans rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(10): 7654-7663.
42. Peng S, Wang SB, Singh D, et al. Claudin-3 and claudin-19 partially restore native phenotype to ARPE-19 cells via effects on tight junctions and gene expression[J]. Exp Eye Res, 2016, 151: 179-189.
43. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, et al. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier--implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 190724.
44. Xia T, Rizzolo LJ. Effects of diabetic retinopathy on the barrier functions of the retinal pigment epithelium[J]. Vision Res, 2017, 139: 72-81.
45. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy[J]. Arch Ophthalmol, 1990, 108(9): 1234-1244.

本文引用： 贺鹏程, 刘昌汶, 尹卫东, 石金凤. 糖尿病性视网膜病中血-视网膜屏障损伤的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1090-1094. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.029

Cite this article as: HE Pengcheng, LIU Changwen, YIN Weidong, SHI Jinfeng. Research progress of blood-retinal barrier injure in diabetic retinopathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(5): 1090-1094. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.029