

血管内皮细胞钙粘蛋白在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展

朱宇杰¹, 刘雨臻¹, 杨沐林², 王桂芳^{3*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²南华大学衡阳医学院, 湖南 衡阳

³娄底市中心医院眼科, 湖南 娄底

收稿日期: 2024年12月7日; 录用日期: 2025年1月1日; 发布日期: 2025年1月8日

摘要

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是成人致盲的主要原因之一, 目前认为VEGF在DR的进展中占据重要地位, 却缺乏对其上下游环节的研究, 而血管内皮细胞钙粘蛋白(Vascular endothelial cell cadherin, VE-cadherin)作为VEGF介导的信号通路的下游环节与视网膜血管通透性改变、视网膜屏障破坏及新生血管形成密切相关。本文分析了VE-cadherin在维持DR血管结构和功能稳定、血管形成、炎症反应中起到的重要作用, 发现通过调节其表达和磷酸化状态, 可能有助于防止血管渗漏和新生血管形成, 因此我们推测VE-cadherin可能是治疗DR的潜在靶点。

关键词

血管内皮细胞钙粘蛋白, 糖尿病视网膜病变, 血管通透性, 视网膜屏障, 血管形成

Advances in the Study of the Role of Vascular Endothelial Cell Cadherin in Diabetic Retinopathy

Yujie Zhu¹, Yuzhen Liu¹, Mulin Yang², Guifang Wang^{3*}

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

³Department of Ophthalmology, Loudi Central Hospital, Loudi Hunan

Received: Dec. 7th, 2024; accepted: Jan. 1st, 2025; published: Jan. 8th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 朱宇杰, 刘雨臻, 杨沐林, 王桂芳. 血管内皮细胞钙粘蛋白在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 13-19. DOI: 10.12677/acm.2025.151003

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the major cause of severe vision loss in adults. Currently, VEGF is recognized to play a pivotal role in the progression of DR, yet there is a lack of research on its upstream and downstream mechanisms. Vascular endothelial cell cadherin (VE-cadherin), as a downstream component of VEGF-mediated signaling pathways, is closely associated with alterations in retinal vascular permeability, disruption of the retinal barrier, and neovascularization. This paper analyzes the crucial role of VE-cadherin in maintaining the stability of vascular structure and function, angiogenesis and inflammatory responses in DR. It is also found that by modulating its expression and phosphorylation status, it may help prevent vascular leakage and neovascularization. Therefore, we hypothesize that VE-cadherin could be a potential therapeutic target for the treatment of DR.

Keywords

Vascular Endothelial Cell Cadherin, Diabetic Retinopathy, Vascular Permeability, Retinal Barrier, Angiogenesis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球范围内, 由于人口老龄化和生活方式的转变, 糖尿病的发病率持续攀升, 成为一个严重的公共健康挑战。2021年由国际糖尿病联盟发布的第10版糖尿病地图显示, 全球约有5.73亿人患有糖尿病, 到2045年预计II型糖尿病患者人数将激增至7.83亿[1]。糖尿病是一种慢性疾病, 它不仅缩短患者的预期寿命, 还伴随着众多并发症, 极大地降低了患者的生活质量。其中, 约30%至40%的糖尿病患者会出现视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR) [2], 这是一种常见的微血管并发症, 也是在全球范围内引起视力丧失的主要原因之一。DR的发病机制较为复杂, 涉及多细胞和分子层面的相互作用, 近期研究发现钙粘蛋白特别是血管内皮细胞钙粘蛋白(Vascular endothelial cell cadherin, VE-cadherin), 在DR的发展中扮演着重要角色, 并可能成为预测微血管病变的标志物。因此, 本文旨在深入探讨VE-cadherin在DR发展中的作用, 并评估其作为潜在治疗靶点的可能性。

2. VE-Cadherin 的生物学特性

VE-cadherin是一种重要的跨膜蛋白, 最初由Suzuki等人[3]在大脑组织中识别出来。这种蛋白质的分子量大约为140,000道尔顿, 由784个氨基酸构成, 具有五个细胞外重复域、一个单一的跨膜域以及一个包含拓扑区和丰富丝氨酸的区域。在VE-cadherin的细胞外部分, 其氨基末端序列与其他VE-cadherin相关的分子相互作用, 而在细胞内其羧基末端和细胞质尾区则与p120连环蛋白、 β 连环蛋白和斑点蛋白相结合, 通过进一步 α 连环蛋白与F肌动蛋白细胞骨架相连, 共同构成了一个复杂的钙黏蛋白-连环蛋白复合体, 这个复合体使得血管内皮细胞之间能够紧密相连。通过这种方式, 跨膜的钙黏蛋白被固定在细胞内部的细胞骨架上, 它通过与其他VE-cadherin分子相互作用, 形成粘附连接从而维持血管内皮细胞的连接, 这些连接不仅确保了血管的物理稳定性, 还有助于调节血管的通透性, 控制物质进出血管壁, 同

时这个复合体还能够传递信号,影响细胞的行为,如细胞迁移、增殖和存活[4]。此外,VE-cadherin 还能响应外部信号,如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF),调节血管通透性和重塑[5],这对于维持血管结构的完整性、调控内皮细胞之间的渗透性、促进白细胞的迁移以及细胞内信号传导至关重要。

3. VE-Cadherin 在 DR 中的临床研究

当前的研究表明,VE-cadherin/连环蛋白复合体的酪氨酸磷酸化和去磷酸化是其功能调节的关键机制,VEGF 可以通过 VEGF/VEGFR2/Src/VE-cadherin 信号通路,导致 VE-cadherin 酪氨酸磷酸化引起 VE-cadherin 解离,进而导致血-视网膜屏障破坏和血管通透性增加[6],此外还有缓激肽(BK)[7]、组胺(H)[8]以及人肿瘤坏死因子- α (TNF- α) [9]等均可诱导 VE-cadherin 细胞质结构域的磷酸化触发其胞外结构域的裂解,产生蛋白质的可溶性形式-可溶性 VE-cadherin [10],因此检测玻璃体或者血清中 VE-cadherin 的表达可间接推断是否存在视网膜血管通透性增加和微血管内皮细胞损伤。

许多研究通过检测 VE-cadherin 水平变化证实了 DR 与 VE-cadherin 的关联,OZER F 等人[11]发现用贝伐珠单抗玻璃体腔注射处理后,增殖期糖尿病视网膜病变患者玻璃体中的 VEGF 和 VE-cadherin 浓度显著降低。Deng 等人[12]研究发现 DR 患者血清 VE-cadherin 水平明显高于健康人群,给予雷珠单抗治疗后患者血清 VE-cadherin 水平明显降低,说明 VE-cadherin 与 DR 的发生有着密切联系,我国的学者孙文娟等人[13]的研究也证实了这一点,她们选取了符合要求的 85 例 DR 患者作为研究对象,随机分为两组,其中对照组单纯行玻璃体切除术,试验组在对照组的基础之上在给予雷珠单抗进行玻璃体腔注射,通过观察两组血清中相关因子水平变化情况包括 VEGF、人表皮生长因子和 VE-cadherin,结果显示两组患者血清中 VEGF、人表皮生长因子和 VE-cadherin 水平均较治疗前降低,且试验组患者血清中 VEGF、人表皮生长因子和 VE-cadherin 水平明显下降。然而目前 DR 的治疗主要是针对 VEGF [14],治疗策略虽然有效,但其作用仅限于 VEGF 本身,较少触及 VEGF 所介导的信号通路的上下游环节,VE-cadherin 作为 VEGF 信号通路介导的下游环节所引起的关注较低,缺乏相应的临床研究对其与 DR 的发生的机制研究和作为治疗靶标的潜力的理解仍不完全,限制了其在临床治疗中的应用。

4. VE-Cadherin 在 DR 的机制研究

4.1. VE-Cadherin 在维持视网膜微血管稳定性中的作用

VE 钙粘蛋白的细胞质结构域包括与 p120 连环蛋白结合的膜旁结构域和与 β -或 γ -连环蛋白相互作用的羧基末端结构域。在细胞质结构域的酪氨酸位点中的一个或多个上调酪氨酸磷酸化对于调节血管生成和通透性有着重要意义,研究表明 VE-cadherin 在 Y658 位点的磷酸化可能会降低其与 p120 的结合并诱导其内化,进而恢复细胞迁移,并降低屏障通透性[15],值得注意的是,VEGFR2 在 Y949 (人体内为 951)的磷酸化通过破坏真皮脉管系统中的粘附连接来增强通透性,而当 DR 发生时 VEGFR2 pY949 信号转导受损时,Y685 位点的 VE-cadherin 磷酸化减少,而非 Y658 位点的磷酸化,这表明 VE-cadherin Y685 磷酸化选择性地与过度血管渗漏相关[16]。

此外 DR 是糖尿病患者中最普遍的并发症之一,长期以来被视为一种微血管疾病,其特征是血管结构和功能破裂,导致异常血管增生。而在糖尿病性视网膜病变的发展过程中,视网膜血管对高血糖水平的最初反应就表现为血管扩张和血液流动状态的改变,临床上,这种病变的初期迹象通常是微动脉瘤的出现,这主要与周细胞的丧失有关[17]。周细胞在维持毛细血管结构稳定性方面发挥着重要作用,因此一旦它们消失,就会导致毛细血管壁出现局部膨胀,形成微动脉瘤[18]。研究表明,无论是在体内还是体外实验下,都已证实高糖环境能够诱发周细胞的凋亡[19],当然除了周细胞的损失之外,DR 的发展过程中

还会观察到内皮细胞的凋亡和基底膜的增厚[20],周细胞和内皮细胞的大量丧失会导致视网膜血管的阻塞和缺血,进而造成视网膜组织的氧气供应不足,这种缺氧状态会进一步刺激新生血管的异常生长。DR的发展与多种血管相关细胞的凋亡紧密相连,这些细胞就包括 Müller 细胞、周细胞以及内皮细胞,而 VE-cadherin 通过与其他分子相互作用,如血管内皮生长因子受体 2 和血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶来影响细胞内信号传导,进而调控细胞的凋亡,同时 VE-cadherin 作为这些细胞间的黏附分子,起到了连接周细胞与血管内皮细胞的作用对于保持血管结构的完整性具有决定性的作用。

4.2. VE-Cadherin 在 DR 炎症反应中的作用

VE-cadherin 是与 β -连环蛋白相互作用并形成复合物的主要粘附连接蛋白,在维持血管内皮的完整性和屏障功能上起到重要作用,同样的炎症在 DR 的发病机制中也起着至关重要的作用,一方面炎症信号通路可以激活蛋白激酶,导致 VE-cadherin 的酪氨酸残基磷酸化,导致血管内皮细胞间的黏附作用减弱屏障功能受损[21],加上炎症条件下 VE-cadherin 可能经历更快的内化和裂解,减少其在细胞膜上的表达,这主要因为 VE-cadherin 的酪氨酸磷酸化这一过程不仅能导致黏附连接的局部结构松动,还会引起 VE-cadherin 与连环蛋白复合体的分离,这种分离的结果是一部分 VE-cadherin 分子从细胞表面脱落,进入血液循环,而另一部分则通过细胞的内吞作用被摄取进入细胞质内部[22][23]。研究表明脂多糖可以介导炎症因子的释放,通过激活特定的信号通路,促进 VE-cadherin 的内吞作用,降低细胞间的黏附连接,从而破坏血管内皮屏障,增加血管通透性[16],使得蛋白质和其他大分子物质能够穿过血管壁进入视网膜组织,进一步引起炎症反应和组织损伤。

另一方面炎症细胞如巨噬细胞和中性粒细胞等在视网膜病变部位聚集,释放炎症介质如肿瘤坏死因子,白细胞介素等,这些炎症介质将进一步加剧视网膜病变的发展[24]。内皮连接的稳定性破坏导致白细胞外渗这个过程在体内与 VE-cadherin-Y731 的去磷酸化密切相关[25],其潜在机制可能与白细胞诱导的血小板内皮细胞黏附分子 1 刺激触发磷酸酶 SHP2 的解离,然后磷酸酶 SHP2 直接靶向 VE-cadherin-Y731 有关[26]。而 VE-cadherin 介导的毛细血管内皮细胞黏附连接的“开”和“关”是中性粒细胞迁移的关键,以中性粒细胞为首的炎症细胞会通过粘附连接处迁移至血管腔内进一步损伤视网膜血管屏障形成恶性循环,同时血管内皮细胞在炎症刺激下表达 P-选择素对白细胞进行捕获,此后在 P-选择素、E-选择素作用下开始滚动和缓慢滚动,细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 逮捕白细胞使白细胞爬行,在 VE-cadherin 介导的粘附连接进行跨膜穿越进而引起炎症细胞的迁移[27]。同时研究表明 VE-cadherin 通过 Src 激酶调节迁移抑制因子的合成和释放[28],炎症因子的聚集又可以通过 VEGF/VEGFR2/Src 通路激活 VE-cadherin 的磷酸化,导致视网膜屏障的破坏,引发连锁反应,进而促进 DR 的进展。

4.3. VE-Cadherin 在 DR 新生血管形成中的作用

VE-cadherin 的功能机制相当复杂,涉及到内皮细胞内部骨架的重新排列和重组,以及基因转录活动的调控,在胚胎发育期间,VE-cadherin 是构建稳定的血管网络不可或缺的要素,而在成年的生物体中,VE-cadherin 则扮演着调节血管通透性和血管形成的角色[16][29][30]。在 DR 中 VE-cadherin 的表达降低,这会导致血管内皮细胞间的连接弱化,而血管形成过程中血管内皮细胞在此过程中执行一项艰巨的任务,当暴露于来自环境的各种生物力学信号时,血管内皮细胞会改变其行为,以响应增殖,迁移和分化等因素,血管生成由血管内皮细胞运动和重排推动,这对血管发育至关重要,包括发芽、迁移和管腔形成,而这些是基于 VE-cadherin 的黏附连接将血管内皮细胞相互连接,血管内皮细胞中血管生成芽的发育也需要重塑黏附连接[31],即血管萌发也需要黏附连接的破坏,而连接强度受 VE-cadherin 内吞作用的调节,并且血管稳定性随表面 VE-cadherin 水平的降低而降低,VE-cadherin 通过增强血管内皮细胞之间

的连接来促进血管内皮细胞迁移和血管腔形成,同时功能性血管内皮细胞重排亦由 VE-cadherin 连接动力学驱动[32],可见萌芽血管生成需要一个严格的调节系统来管理血管内皮细胞之间连接的发育和终止。

5. VE-Cadherin 可能是 DR 治疗的潜在靶点

VE-cadherin 作为维系血管内皮细胞间紧密连接的关键蛋白质,对维持血管稳定性和通透性至关重要。糖尿病环境下,高糖刺激导致 VE-cadherin 功能异常,内皮细胞的紧密连接受损,血管通透性增加,促炎因子与血管生长因子释放,触发了一系列连锁反应,加速了 DR 的病理进程。因此,VE-cadherin 的异常表达被认为是 DR 进展的关键驱动因素,目前认为 VE-cadherin/联蛋白复合体酪氨酸磷酸化及去磷酸化是调节 VE-cadherin 功能的主要方式,靶向 VE-cadherin 的治疗策略,旨在通过改善 VE-cadherin 的状态,修复受损的内皮屏障,防止血管渗漏,抑制炎症反应与异常新生血管生成。

具体而言,这可能涉及调节 VE-cadherin 相关信号通路,如激活或抑制特定分子,Liu 等人[6]的研究表明在 DR 大鼠模型中使用促红细胞生成素治疗能通过抑制 VE-cadherin 的磷酸化和内化维持 VE-cadherin 在实验性 DR 大鼠中的表达,从而提高了大鼠视网膜的完整性,延缓了大鼠的 DR 进展。Li 等人[33]发现肿瘤坏死因子配体相关分子 1A (TL1A)在视网膜微血管内皮细胞和大鼠视网膜微血管内皮细胞中都以剂量依赖性方式抑制了葡萄糖处理诱导的 VE-cadherin 在 Y685 位点的磷酸化,总的来说,TL1A 可以通过靶向抑制 VE-cadherin 磷酸化来挽救视网膜血管的高通透性,以响应高葡萄糖刺激,可见抑制 VE-cadherin 磷酸化有望为 DR 的精准治疗开辟更广阔的道路。

此外,增强 VE-cadherin 的结合力或利用特定药物促进其正常表达,也是潜在的有效路径,Ting [34] 等人开发了一种基于寡核苷酸的新型药物 CD5-2,在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型和氧诱导的视网膜病变小鼠模型中,用 CD5-2 治疗患病小鼠可减少动物模型中的血管渗漏,增强眼睛微血管中 VE-cadherin 的表达,并改善视网膜血管系统的周细胞覆盖率,这进一步表明通过调节 VE-cadherin 的表达来治疗 DR 是可行的。

6. 结论与展望

VE-cadherin 在维持视网膜微血管稳定性、炎症反应、新生血管形成中均有重要作用,且与 DR 的发生发展密切相关,通过调节 VE-cadherin 的表达和磷酸化状态可能有助于防止血管渗漏和新生血管形成,从而减缓 DR 进展,这为 DR 的治疗提供了新的潜在靶点。然而,当前治疗 DR 主要是针对 VEGF 的治疗策略,虽然有效但其作用仅限于 VEGF 本身,并未触及 VEGF 所介导的信号通路的上下游环节,而 VE-cadherin 作为 VEGF 所介导的信号通路的下游环节以及血管内皮细胞的黏附连接的一个关键组成部分,其结构和功能缺陷可导致黏附连接分解,尽管调节机制尚不清楚,但作用于血管内皮细胞的一系列致疾病刺激是导致 VE-cadherin 异常激活、损伤、内吞作用、黏附连接减弱和血管内皮细胞分化的开始。在这一背景下,对 VE-cadherin-连环蛋白复合体的磷酸化、内吞作用和重塑过程的深入研究,寻找增强 VE-cadherin 稳定性的药物,可能为我们提供一条全新的治疗途径,以应对 DR 中新生血管形成这一难题。因此,探索 VE-cadherin 作为治疗靶点的可能性,为 DR 的治疗提供了思路。

基金项目

湖南省自然科学基金青年项目(2020JJ5460);娄底市科技局项目(娄财教指[2022]2号)。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation (2022) Shape the Future of Diabetes at the IDF World Diabetes Congress 2022. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **187**, Article 109909. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109909>
- [2] Yin, L., Zhang, D., Ren, Q., Su, X. and Sun, Z. (2020) Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Diabetic Patients. *Medicine*, **99**, e19236. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019236>
- [3] Suzuki, S., Sano, K. and Tanihara, H. (1991) Diversity of the Cadherin Family: Evidence for Eight New Cadherins in Nervous Tissue. *Cell Regulation*, **2**, 261-270. <https://doi.org/10.1091/mbc.2.4.261>
- [4] Nan, W., He, Y., Wang, S. and Zhang, Y. (2023) Molecular Mechanism of Ve-Cadherin in Regulating Endothelial Cell Behaviour during Angiogenesis. *Frontiers in Physiology*, **14**, Article 1234104. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1234104>
- [5] Gavard, J. and Gutkind, J.S. (2006) VEGF Controls Endothelial-Cell Permeability by Promoting the B-Arrestin-Dependent Endocytosis of Ve-Cadherin. *Nature Cell Biology*, **8**, 1223-1234. <https://doi.org/10.1038/ncb1486>
- [6] Liu, D., Xu, H., Zhang, C., Xie, H., Yang, Q., Li, W., et al. (2020) Erythropoietin Maintains Ve-Cadherin Expression and Barrier Function in Experimental Diabetic Retinopathy via Inhibiting VEGF/VEGFR2/Src Signaling Pathway. *Life Sciences*, **259**, Article 118273. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118273>
- [7] Dragoni, S., Caridi, B., Karatsai, E., Burgoyne, T., Sarker, M.H. and Turowski, P. (2021) AMP-Activated Protein Kinase Is a Key Regulator of Acute Neurovascular Permeability. *Journal of Cell Science*, **134**, jcs253179. <https://doi.org/10.1242/jcs.253179>
- [8] Richards, M., Pal, S., Sjöberg, E., Martinsson, P., Venkatraman, L. and Claesson-Welsh, L. (2021) Intra-Vessel Heterogeneity Establishes Enhanced Sites of Macromolecular Leakage Downstream of Laminin A5. *Cell Reports*, **35**, Article 109268. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109268>
- [9] Rudraraju, M., Narayanan, S.P. and Somanath, P.R. (2021) Distinct Mechanisms of Human Retinal Endothelial Barrier Modulation *in Vitro* by Mediators of Diabetes and Uveitis. *Life*, **12**, Article 33. <https://doi.org/10.3390/life12010033>
- [10] Zhang, R., Li, R. and Tang, Y. (2019) Soluble Vascular Endothelial Cadherin: A Promising Marker of Critical Illness? *Critical Care*, **23**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2343-7>
- [11] Ozer, F., Tokuc, E.O., Albayrak, M.G.B., Akpinar, G., Kasap, M. and Karabas, V.L. (2022) Comparison of before versus after Intravitreal Bevacizumab Injection, Growth Factor Levels and Fibrotic Markers in Vitreous Samples from Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **260**, 1899-1906. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05515-3>
- [12] Deng, H., Wang, S., Wang, X., Li, L., Xie, F., Zeng, Z., et al. (2019) Puerarin Protects against LPS-Induced Vascular Endothelial Cell Hyperpermeability via Preventing Downregulation of Endothelial Cadherin. *Inflammation*, **42**, 1504-1510. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01014-0>
- [13] 孙文娟, 纪风涛, 李永蓉. 雷珠单抗对糖尿病视网膜病变患者手术前后血清 VE-cadherin 和 bFGF 的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(8): 1237-1241.
- [14] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷. VEGF 在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1260-1265.
- [15] Orsenigo, F., Giampietro, C., Ferrari, A., Corada, M., Galaup, A., Sigismund, S., et al. (2012) Phosphorylation of Ve-Cadherin Is Modulated by Haemodynamic Forces and Contributes to the Regulation of Vascular Permeability *in Vivo*. *Nature Communications*, **3**, Article No. 1208. <https://doi.org/10.1038/ncomms2199>
- [16] Smith, R.O., Ninchoji, T., Gordon, E., André, H., Dejana, E., Vestweber, D., et al. (2020) Vascular Permeability in Retinopathy Is Regulated by VEGFR2 Y949 Signaling to Ve-Cadherin. *E Life*, **9**, e54056. <https://doi.org/10.7554/elife.54056>
- [17] Sun, W., An, X., Zhang, Y., Zhao, X., Sun, Y., Yang, C., et al. (2023) The Ideal Treatment Timing for Diabetic Retinopathy: The Molecular Pathological Mechanisms Underlying Early-Stage Diabetic Retinopathy Are a Matter of Concern. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1270145. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1270145>
- [18] 索龙, 曹国凡. 周细胞在新生血管性眼病中的作用研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 22(1): 79-82.
- [19] Sheng, X., Zhang, C., Zhao, J., Xu, J., Zhang, P., Ding, Q., et al. (2024) Microvascular Destabilization and Intricate Network of the Cytokines in Diabetic Retinopathy: From the Perspective of Cellular and Molecular Components. *Cell & Bioscience*, **14**, Article No. 85.
- [20] Zhang, C., Gu, L., Xie, H., Liu, Y., Huang, P., Zhang, J., et al. (2024) Glucose Transport, Transporters and Metabolism in Diabetic Retinopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1870**, Article 166995. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166995>
- [21] Garrett, J.P., Lowery, A.M., Adam, A.P., Kowalczyk, A.P. and Vincent, P.A. (2017) Regulation of Endothelial Barrier

- Function by P120-Catenin·Ve-Cadherin Interaction. *Molecular Biology of the Cell*, **28**, 85-97. <https://doi.org/10.1091/mbc.e16-08-0616>
- [22] Zhang, L., Ma, L., Li, J., Lei, J., Chen, J. and Yu, C. (2021) Ve-Cadherin N-Glycosylation Modified by N-Acetylglucosaminyltransferase V Regulates Ve-Cadherin- β -Catenin Interaction and Monocyte Adhesion. *Experimental Physiology*, **106**, 1869-1877. <https://doi.org/10.1113/ep089617>
- [23] Grimsley-Myers, C.M., Isaacson, R.H., Cadwell, C.M., Campos, J., Hernandez, M.S., Myers, K.R., *et al.* (2020) Ve-cadherin Endocytosis Controls Vascular Integrity and Patterning during Development. *Journal of Cell Biology*, **219**, e201909081. <https://doi.org/10.1083/jcb.201909081>
- [24] 刘爽. 炎性细胞因子在糖尿病视网膜病变发病中的作用[J]. 国际眼科纵览, 2022, 46(4): 327-332.
- [25] Haidari, M., Zhang, W., Willerson, J.T. and Dixon, R.A. (2014) Disruption of Endothelial Adherens Junctions by High Glucose Is Mediated by Protein Kinase C- β -Dependent Vascular Endothelial Cadherin Tyrosine Phosphorylation. *Cardiovascular Diabetology*, **13**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-105>
- [26] Arif, N., Zinnhardt, M., Nyamay'Antu, A., Teber, D., Brückner, R., Schaefer, K., *et al.* (2021) PECAM-1 Supports Leukocyte Diapedesis by Tension-Dependent Dephosphorylation of Ve-Cadherin. *The EMBO Journal*, **40**, 1-20. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020106113>
- [27] Vestweber, D. (2015) How Leukocytes Cross the Vascular Endothelium. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 692-704. <https://doi.org/10.1038/nri3908>
- [28] Li, R., Li, L., Liu, Y., Tang, Y. and Zhang, R. (2019) Ve-Cadherin Regulates Migration Inhibitory Factor Synthesis and Release. *Inflammation Research*, **68**, 877-887. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01270-8>
- [29] Smith, R.O., Ninchoji, T., *et al.* (2020) Vascular Permeability in Retinopathy Is Regulated by VEGFR2 Y949 Signaling to VE-Cadherin. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312382/>
- [30] Wakasugi, R., Suzuki, K. and Kaneko-Kawano, T. (2024) Molecular Mechanisms Regulating Vascular Endothelial Permeability. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 6415. <https://doi.org/10.3390/ijms25126415>
- [31] Chrifi, I., Louzao-Martinez, L., *et al.* (2019) CMTM4 Regulates Angiogenesis by Promoting Cell Surface Recycling of VE-Cadherin to Endothelial Adherens Junctions. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097810/>
- [32] Bentley, K., Franco, C.A., Philippides, A., Blanco, R., Dierkes, M., Gebala, V., *et al.* (2014) The Role of Differential Ve-Cadherin Dynamics in Cell Rearrangement during Angiogenesis. *Nature Cell Biology*, **16**, 309-321. <https://doi.org/10.1038/ncb2926>
- [33] Li, J., Xie, R., Jiang, F., Li, Y., Zhu, Y., Liu, Z., *et al.* (2021) Tumor Necrosis Factor Ligand-Related Molecule 1A Maintains Blood-Retinal Barrier via Modulating SHP-1-Src-VE-Cadherin Signaling in Diabetic Retinopathy. *The FASEB Journal*, **35**, e22008. <https://doi.org/10.1096/fj.202100807r>
- [34] Ting, K.K., Zhao, Y., Shen, W., Coleman, P., Yam, M., Chan-Ling, T., *et al.* (2018) Therapeutic Regulation of Ve-Cadherin with a Novel Oligonucleotide Drug for Diabetic Eye Complications Using Retinopathy Mouse Models. *Diabetologia*, **62**, 322-334. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4770-4>