

糖尿病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002413

PKC β 与糖尿病并发症的研究进展谢佩佩¹, 赵 丽²

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 首都医科大学神经生物学系, 北京 100069)

【摘要】蛋白激酶 C β (protein kinase C β , PKC β)属于经典型 PKC 亚型, 在高血糖诱导下发生活化并引起多种糖尿病并发症。活化的 PKC β 通过下游信号通路引起内皮功能障碍、诱导白细胞黏附、调节细胞因子和转录因子表达, 引起包括动脉粥样硬化、心脏病、脑卒中在内的大血管并发症和包括糖尿病肾病、视网膜病和周围神经病变在内的微血管并发症。本文对 PKC β 在糖尿病并发症中的作用及其在临床应用方面的相关研究作一阐述。

【关键词】蛋白激酶 C β ; 糖尿病并发症; 蛋白激酶 C β 抑制剂

【中图分类号】R34

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-25

Research progress of PKC β and diabetic complicationsXie Peipei¹, Zhao Li²

(1. Capital Medical University; 2. Department of Neurobiology, Capital Medical University)

【Abstract】Protein kinase C β (PKC β) is a classical PKC subtype, which can be induced and activated by hyperglycemia, leading to a variety of diabetes complications. Activated PKC β causes endothelial dysfunction, induces white blood cell adhesion, regulates the expression of cytokines and transcription factors through downstream signaling pathways, leading to macrovascular complications, such as atherosclerosis, cardiomyopathy and apoplexy and microvascular complications, such as diabetic nephropathy, retinopathy and peripheral neuropathy. In this paper, the role of PKC β in diabetic complications and its related research in clinical treatment were described.

【Key words】protein kinase C β ; diabetic complications; protein kinase C β inhibitor

蛋白激酶 C β (protein kinase C β , PKC β)是经典型蛋白激酶 C 的成员之一, 在平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞等细胞中广泛表达。高糖环境导致二酰甘油(diacylglycerol, DAG)水平在各种组织中普遍增加, 进而激活 PKC β ^[1]。PKC β 能够激活一系列下游信号通路, 引发多组织器官发生病变, 导致相应的糖尿病并发症产生, 这些并发症包括微血管并发症如糖尿病视网膜病、肾小球病、周围神经病变及大血管并发症如动脉粥样硬化、脑卒中、糖尿病心肌病等^[2](图 1)。

作者简介: 谢佩佩, Email: xpp1_3@126.com,

研究方向: 糖尿病脑病的发病机制。

通信作者: 赵 丽, Email: zhaoli@ccmu.edu.cn。

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(编号: 7192016); 首都医科大学长学制导师资助项目(编号: 7NZDS2019008); 首都医科大学学生科研创新资助项目(编号: XSKY2019008); 首都医科大学第二课堂资助项目(编号: D2KT2019019)。

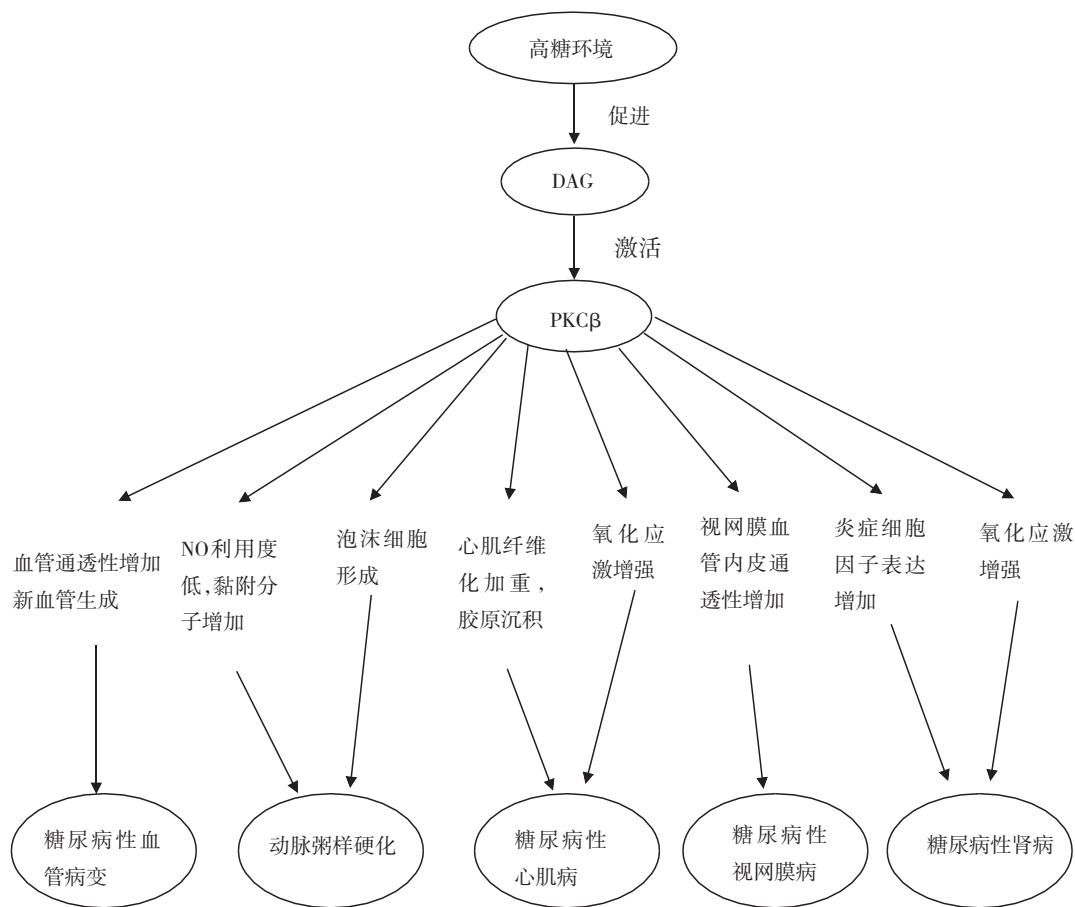
优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1735.058.html>
(2020-03-26)

1 PKC β 的结构

PKC β 是由 4 个保守区(C1~C4)和穿插在中间的 5 个可变区(V1~V5)构成的一条多肽链, 分为假底物结构域、调节区、铰链区和催化区。C1、C2、V1、V2 和部分 V3 组成调节区, 位于氨基末端, 具有 DAG 和 Ca²⁺的结合位点; C3、C4、V4 和部分 V3、V5 组成催化区, 位于羧基末端, 在 PKC β 的磷酸化中起重要作用, 二者由对蛋白酶敏感的铰链相连^[3]。

2 PKC β 在糖尿病中的激活

在糖尿病人群中, 观察到 DAG 的整体水平在血管组织和一些非血管组织如肝、骨骼肌中明显升高, 并伴有 PKC β 激活现象。磷脂酰丝氨酸、Ca²⁺、DAG 或佛波醇酯类可与 PKC β 的调节区结合。糖尿病人群中, 显著升高的 DAG 通过

图 1 PKC β 在糖尿病并发症中的作用机制示意图

与细胞膜上的 C1a 结合,引起假底物从底物结合位点释放,从而消除假底物所介导的自动抑制,激活 PKC β ^[2]。

3 PKC β 与糖尿病并发症

3.1 PKC β 与糖尿病性血管病变

PKC β 促进血管平滑肌的增殖和迁移,并与血管通透性增加和新血管形成有关。在体外培养的血管平滑肌中,高血糖条件下 PKC β 表达明显增加,Raf/MEK/ERK 信号通路被激活,促进血管通透性因子(vascular permeability factor,VPF) mRNA 表达,平滑肌细胞出现增殖和迁移,提示 PKC β 通过激活上述通路来促进血管通透性的增加和新血管的形成^[2-3]。

3.2 PKC β 与动脉粥样硬化

在链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)诱导的糖尿病大鼠中,使用 PKC β 抑制剂改善了肠系膜动脉的一氧化氮利用度低,血流依赖性血管舒张功能下降情况;高糖环境下培养的内皮细胞中,PKC β 的过度表达导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)表达降低^[4],提示 PKC β 通过 eNOS 相关的信号转导通路造成内皮细胞功能异常。

Prabhakara RN 等^[5]在 2009 年对糖尿病大鼠模型进行研究,指出 PKC β 的激活可导致诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)过表达,进而促进与动脉粥样硬化中白细胞黏附过程有关的细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule,ICAM)表达。这些研究表明 PKC β 参与了动脉粥样硬化的发生发展。

临床研究显示糖尿病加速动脉粥样硬化与血浆高水平细胞因子白介素-18(interleukin-18,IL-18)之间存在相关性。在 Apoe^{-/-}糖尿病大鼠模型中,使用 PKC β 抑制剂治疗,主动脉 IL-18 结合蛋白(IL-18-binding protein,IL-18bp)表达减少;高糖环境中培养的内皮细胞 IL-18bp 表达减少,引起血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)和单核细胞黏附增加^[6]。以上结果提示 PKC β 活性增加导致 IL-18/IL-18bp 通路的调节出现紊乱,IL-18 的表达增加,IL-18 结合蛋白表达减少,进而引起内皮功能障碍,导致单核细胞黏附动脉管壁并造成动脉粥样硬化。

在体外培养的人原代巨噬细胞中,使用 PKC β 抑制剂和小干扰 RNA 可以调节巨噬细胞载脂蛋白 E 的分泌,进而减少对低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)和胆固醇的吞

噬,从而抑制泡沫细胞的形成。此外,PKC β 抑制剂还可通过减少 ICAM1 和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)的表达显著减弱巨噬细胞的活化^[7]。以上结果说明高血糖通过激活人类单核细胞源性巨噬细胞膜上的 PKC β 促进单核细胞形成巨噬细胞,进而形成泡沫细胞,造成动脉粥样硬化。

3.3 PKC β 与糖尿病心肌病

在心肌中,PKC β 是糖尿病氧化应激主要的上游调节物质,诱导产生心肌肥大和糖尿病心肌病^[8]。在糖尿病大鼠模型中,敲除心肌细胞微囊蛋白 3(caveolin-3, Cav-3)基因后,缺氧后细胞和线粒体损伤增加,提示 Cav-3 与心肌损伤有关;PKC β 抑制剂能显著降低缺血后心肌梗死面积,减轻心功能不全,阻止心肌 Cav-3 减少,从而保护糖尿病心脏免受心肌缺血/再灌注损伤^[9]。

在 STZ 糖尿病大鼠模型中,使用 PKC β 抑制剂进行治疗后,糖尿病心肌肥大和功能障碍明显缓解。免疫组化及 Western blot 结果显示烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶亚基 p67phox 的膜转位和 p22phox 的表达显著减少^[10]。STZ 加高能量摄入诱导的糖尿病大鼠模型中,通过心脏超声评价心功能,观察到其心肌收缩能力明显下降,通过免疫组化和 Western blot 检测相关蛋白和因子,发现 phos-p66shc 表达增加。以上结果提示 PKC β 2/p66shc 信号通路可能与糖尿病性心脏病有关^[11]。

对糖尿病大鼠和对照组大鼠分离出的心肌细胞进行研究,发现糖尿病大鼠心肌细胞中 PKC β 和 RhoA/Rho 激酶(RhoA/Rho kinase, ROCK)通路激活了 PKC β 2,产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),影响糖尿病大鼠心脏收缩功能,同时 PKC β 2 又通过诱导 iNOS 表达来上调 RhoA 并增加 ROCK 活性,大大提升了氧化应激水平,提示 RhoA/ROCK 通路与 PKC β 2 激活和 ROS 产生之间存在正反馈调节。破坏该调节能显著减弱糖尿病诱导的氧化应激^[12]。以上结果提示 RhoA/ROCK 通路与氧化应激有关,且二者之间存在正反馈调节。

另有研究显示,在糖尿病小鼠模型中,PKC β 激活造成肌钙蛋白-1 过度磷酸化从而导致对钙离子亲和的肌丝减少,提示心肌肥大和纤维化的加重与 PKC β 2 表达增强成正相关^[1]。根据以上研究,推测 PKC β 可能通过增强氧化应激和肌钙蛋白的过度磷酸化造成糖尿病心肌病。

Arikawa E 等^[13]于 2007 年的研究中指出 PKC β 抑制剂可直接调节心肌能量代谢基因的表达并改善糖尿病心肌功能和代谢。在心肌细胞中,游离脂肪酸能强化代谢调控基因如丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)基因、解偶联蛋白 3(uncoupling protein 3, UCP3)基因的表

达,抑制基础的及胰岛素刺激下的葡萄糖氧化,PKC β 抑制剂则能削弱游离脂肪酸的作用,从而增强心肌舒张功能,提高葡萄糖利用率,缓解糖尿病大鼠心肌细胞肥厚和胶原沉积^[2]。

3.4 PKC β 与糖尿病性视网膜病

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与血管通透性和疤痕组织形成有关,临床研究显示增殖性糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy, DR)患者的 VEGF 水平升高,原因可能是 PKC β 2 活化导致视网膜血流量减少,进而造成局部缺氧^[1]。在糖尿病大鼠模型中,高血糖通过激活 PKC β /HuR/VEGF 通路调节视网膜中 VEGF 的表达,反过来,VEGF 可结合到血管内皮细胞上引起 DAG 释放并激活 PKC β ^[14]。推测 VEGF 和 PKC β 2 之间的相互作用与视网膜病变相关。

在视网膜内皮细胞中,内皮素-1(endothelin-1, ET-1)导致视网膜血流量减少,其表达增加是 PKC 激活而引起血管收缩的可能机制之一^[2]。2 型糖尿病患者的临床研究发现外周血单核细胞中 ET-1 的表达可能与 DR 的严重程度有相关性^[15]。Yokota T 等^[16]于 2001 年的研究显示,4 周糖尿病大鼠视网膜前蛋白 ET-1(pro protein ET-1, ppET-1)mRNA 水平显著增加,使用 PKC β 抑制剂可减少视网膜 ET-1 的表达。根据以上研究,推测 PKC β 可通过促进 ET-1 的过表达来引起 DR。

Ben-Mahmud BM 等^[17]于 2004 年的研究显示 PKC β 抑制剂削弱了乙酰氨基葡萄糖转移酶(acetylglucosaminyltransferase, Core 2 GlcNAc-T)丝氨酸磷酸化并减少了白细胞-内皮细胞的黏附,减轻了视网膜毛细血管闭塞。提示 PKC β 可通过活化 Core 2 GlcNAc-T 促进视网膜白细胞-内皮细胞的黏附,进而促进 DR 的发生发展。

视网膜血管通透性增高,可能导致糖尿病性黄斑水肿,且增殖性 DR 中,新血管的形成和 VEGF 有关。然而向成年大鼠玻璃体腔内注射 PKC β 抑制剂,几乎完全逆转了因注射 VEGF 而诱导的视网膜血管通透性增加^[18]。另有研究显示,在高糖条件下的牛视网膜内皮细胞和周细胞中,PKC β 被激活,向玻璃体内注射 PKC β 抑制剂能使视网膜异常病变恢复正常^[1]。这些研究提示 PKC β 2 在 DR 中发挥重要作用。

3.5 PKC β 与糖尿病肾病

在糖尿病 2 型大鼠模型中,观察到晚期糖基化终产物的积累和多元醇通路的激活,同时 PKC β 的表达增加,促炎症介质如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), IL-1 β , IL-6 等被释放,肾脏出现炎症反应进而导致蛋白尿和肾纤维化^[19]。上述结果提示 PKC β 与肾纤维化有关。

在内皮细胞 PKC β 2 高表达的糖尿病小鼠模型中,使用胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的小干扰 RNA 进行研究,发现激活的 PKC β 可以促进 GLP-1 的泛素化降解,导致 GLP-1 对肾小球内皮的保护作用减弱^[20]。推测

表 1 PKC β 抑制剂相关临床研究

PKC β 抑制剂名称	性质	研究对象及人群	研究结果
ruboxistaurin	PKC β 特异性抑制剂	DR 患者;DN 患者;DPN 患者	可缓解 DN;减少 DR 患者视力损失;改善 DPN 症状
enzastaurin	PKC β 特异性抑制剂	糖尿病大鼠	可缓解肾脏损伤
CGP41251	非特异性广泛 PKC 抑制剂	1 型及 2 型糖尿病大鼠;DR 患者	减少糖尿病大鼠蛋白尿的产生;改善 DR

PKC β 与肾小球内皮功能障碍有关。

在糖尿病大鼠模型中,高血糖导致糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)加重和肾小球内皮细胞(glomerular endothelial cells, GEC)凋亡,使用 PKC β 抑制剂治疗显著减少了糖尿病小鼠中 GEC 凋亡^[21]。这一结果提示 PKC β 通过加剧 GEC 的凋亡而导致 DN。

在敲除 PKC β 基因或用 PKC β 抑制剂治疗的糖尿病大鼠中,肾脏肥大、肾小球超滤、细胞外基质产物及活性氧的产生被削弱, DN 得到缓解^[22]。在糖尿病大鼠模型及人肾近端小管上皮细胞培养中,发现 NADPH 氧化酶、PKC β 和 p66shc 表达增加;使用 PKC β 抑制剂后,逆转了高浓度葡萄糖诱导的 p-p66shc/p66shc、NADPH 氧化酶升高^[23]。这些结果提示 PKC β 作为 NADPH 氧化酶和 p66shc 的上游分子参与 DN 中的氧化应激过程。

3.6 其他

在高血糖 Wistar 大鼠短暂局灶性脑缺血动物模型实验中,抑制 PKC β 的活化能阻止血脑屏障通透性的增加并预防脑水肿的形成^[24]。Sasase T 等^[25]于 2009 年对自发性糖尿病 Tor II 大鼠进行研究,发现 PKC β 亚型选择性抑制剂 JTT-010 既可缓解 STZ 诱导的糖尿病大鼠痛觉过敏和痛觉减退,又能够预防糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)。

4 PKC β 抑制剂的临床应用

Ruboxistaurin(RBX)也称作 LY333531,是 PKC β 特异性抑制剂。RBX 可以减少视网膜血管渗漏,改善糖尿病性黄斑水肿和 DR。同时在减少糖尿病患者的蛋白尿和维持肾功能中具有明显的辅助效果,可延缓糖尿病肾病的发展。此外, RBX 还可以明显改善患病较轻的糖尿病神经性疾病患者的感觉症状和神经纤维功能,但是不能阻止糖尿病性神经疾病的发展^[7, 18, 26-28](表 1)。Enzastaurin 是一种 PKC β 特异性抑制剂,能够减少 p66shc 和 NADPH 氧化酶的异常表达,并缓解肾脏损伤^[29](表 1)。CGP41251 是一种非特异性的广泛 PKC 抑制剂。CGP41251 抑制剂治疗能减少蛋白尿的产生,但是对肾脏肥大疗效不明显,并且在大量剂量时死亡率增加。使用 CGP41251 治疗后,增殖性视网膜病变的糖尿病患者增厚最严重区域和黄斑中央凹的增厚显著减少,视网膜体积减小,视敏度有一定改善^[30](表 1)。

5 展 望

PKC β 在糖尿病并发症的发生发展过程中发挥重要作用。PKC β 抑制剂可以通过抑制 PKC β 的激活来阻断下游信号通路,从而发挥治疗糖尿病并发症的疗效。目前发现的 PKC β 抑制剂中, RBX 在糖尿病性视网膜病及肾病的临床治疗试验中有积极的疗效,且无明显的不良反应,但对糖尿病性神经疾病的治疗效果较差。此外 enzastaurin 和 CGP41251 也具有一定的治疗效果。然而,目前所发现的 PKC β 抑制剂种类较少,相关分子机制尚不清楚。随着 PKC β 在糖尿病并发症中相关研究的进一步深入,未来通过 PKC β 特异性抑制剂治疗糖尿病并发症将有更广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Sobhia ME, Grewal BK, Bhat J, et al. Protein kinase C β II in diabetic complications: survey of structural, biological and computational studies[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(3): 325-344.
- [2] Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J]. Circ Res, 2010, 106(8): 1319-1331.
- [3] Panchatcharam M, Miriyala S, Yang F, et al. Enhanced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in response to vascular injury under hyperglycemic conditions is controlled by β 3 integrin signaling[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(6): 965-974.
- [4] Pierce GL. Targeting vascular endothelial cell insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: is protein kinase C β the bullseye for reducing vascular risk in diabetes[J]. Circulation, 2013, 127(1): 16-18.
- [5] Prabhakara RN, Hesham S, Guorong L, et al. Selective inhibition of protein kinase C2 attenuates inducible nitric oxide synthase-mediated cardiovascular abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Diabetes, 2009, 58(10): 2355-2364.
- [6] Durpès MC, Morin C, Paquin-Veillet J, et al. PKC- β activation inhibits IL-18-binding protein causing endothelial dysfunction and diabetic atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(2): 303-313.
- [7] Fan HC, Fernández-Hernando C, Lai JH. Protein kinase C isoforms in atherosclerosis: pro- or anti-inflammatory[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88(2): 139-149.
- [8] Lei S, Li H, Xu J, et al. Hyperglycemia-induced protein kinase C

- $\beta 2$ activation induces diastolic cardiac dysfunction in diabetic rats by impairing caveolin-3 expression and Akt/eNOS signaling[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2318–2328.
- [9] Liu Y, Jin J, Qiao S, et al. Inhibition of PKC $\beta 2$ overexpression ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury in diabetic rats via restoring caveolin-3/Akt signaling[J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(4): 331–344.
- [10] Liu Y, Lei S, Gao X, et al. PKC β inhibition with ruboxistaurin reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy and dysfunction in rats with streptozotocin-induced diabetes Clinical Science [J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(4): 161–173.
- [11] Zheng W, Li D, Gao X, et al. Carvedilol alleviates diabetic cardiomyopathy in diabetic rats[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 479–487.
- [12] Soliman H, Gador A, Lu YH, et al. Diabetes-induced increased oxidative stress in cardiomyocytes is sustained by a positive feedback loop involving Rho kinase and PKC $\beta 2$ [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303(8): H989–H1000.
- [13] Arikawa E, Ma RCW, Isshiki K, et al. Effects of insulin replacements, inhibitors of angiotensin, and PKC's actions to normalize cardiac gene expression and fuel metabolism in diabetic rats[J]. Diabetes, 2007, 56(5): 1410–1420.
- [14] Amadio M, Bucolo C, Leggio GM, et al. The PKC β /HuR/VEGF pathway in diabetic retinopathy[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(8): 1230–1237.
- [15] Strzalka-Mrozik B, Nowak A, Gola J, et al. Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Mol Vis, 2010, 16: 1272–1279.
- [16] Yokota T, Ma RC, Park JY, 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(3): 838–845.
- [17] Ben-Mahmud BM, Mann GE, Datti A, et al. Tumor necrosis factor- α in diabetic plasma increases the activity of core 2 GlcNAc-T and adherence of human leukocytes to retinal endothelial cells; significance of core 2 GlcNAc-T in diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2004, 53(11): 2968–2976.
- [18] Deissler HL, Lang GE. The protein kinase C inhibitor; ruboxistaurin[J]. Dev Ophthalmol, 2016, 55: 295–301.
- [19] Khanra R, Bhattacharjee N, Dua TK, et al. Taraxerol, a pentacyclic triterpenoid, from *Abroma augusta* leaf attenuates diabetic nephropathy in type 2 diabetic rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 726–741.
- [20] Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2967–2979.
- [21] Wang ZB, Zhang S, Li Y, et al. LY333531, a PKC β inhibitor, attenuates glomerular endothelial cell apoptosis in the early stage of mouse diabetic nephropathy via down-regulating swiprosin-1[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(7): 1009–1023.
- [22] Vivian S, Kenichi W, Flori R, et al. Curcumin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting PKC- α and PKC- $\beta 1$ activity in streptozotocin-induced type I diabetic rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2011, 55(11): 1655–1665.
- [23] Cheng YS, Chao J, Chen C, et al. The PKC β -p66shc-NADPH oxidase pathway plays a crucial role in diabetic nephropathy[J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(3): 338–347.
- [24] Cipolla MJ, Huang Q, Sweet JG. Inhibition of PKC β reverses increased blood-brain barrier permeability during hyperglycemic stroke and prevents edema formation *in vivo*[J]. Stroke, 2011, 42(11): 3252–3257.
- [25] Sasase T, Morinaga H, Abe T, et al. Protein kinase C β inhibitor prevents diabetic peripheral neuropathy, but not histopathological abnormalities of retina in spontaneously diabetic Tor II rat[J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(11): 1084–1087.
- [26] Lv M, Chen Z, Hu G, et al. Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives[J]. Drug Discov Today, 2015, 20(3): 332–346.
- [27] Tuttle KR, McGill JB, Bastyr EJ 3rd, et al. Effect of ruboxistaurin on albuminuria and estimated GFR in people with diabetic peripheral neuropathy: results from a randomized trial[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(4): 634–636.
- [28] Sheetz MJ, Aiello LP, Shahri N, et al. Effect of ruboxistaurin (RBX) on visual acuity decline over a 6-year period with cessation and reinstitution of therapy: results of an open-label extension of the protein kinase C diabetic retinopathy study 2 (PKC-DRS2)[J]. Retina, 2011, 31(6): 1053–1059.
- [29] Cheng YS, Chao J, Chen C, et al. The PKC β -p66shc-NADPH oxidase pathway plays a crucial role in diabetic nephropathy[J]. Pharm Pharmacol, 2019, 71(3): 338–347.
- [30] Menne J, Shushakova N, Bartels J, et al. Dual inhibition of classical protein kinase C- α and protein kinase C- β isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1167–1174.

(责任编辑:冉明会)