DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.044

黄芪甲苷对糖尿病视网膜病变作用机制研究进展

刘小通[1],牛军强[1],姚晓泉[1],孙邈[1],张文丽[1],陈亭亭[2],詹玉蕊[1]
(1.兰州大学第一医院,甘肃 兰州 730000;2.兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000)

摘要:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病(diabetic mellitus,DM)常见且严重的视网膜微血管并发症之一,属中医内障眼病范畴。黄芪甲苷(astragaloside Ⅳ,AS-Ⅳ)是中药黄芪的主要活性成分,其综合的多药理靶点契合DR复杂的病理机制。近年来,众多研究聚焦于AS-Ⅳ对DR的影响,各类研究验证了AS-Ⅳ具有降糖作用、抗氧化应激损伤、抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、抗视网膜细胞凋亡、抑制炎症反应、抑制铁死亡等作用机制,通过多通路、多靶点途径阻碍DR的发生发展。对AS-Ⅳ治疗DR的相关研究进展进行综述,为其进一步研发利用及临床应用提供参考依据。

关键词:中医药;中药单体;黄芪甲苷Ⅳ;糖尿病视网膜病变;作用机制;综述
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0236-06

Research Progress on Mechanism of Astragaloside Ⅳ in Treatment of Diabetic Retinopathy

LIU Xiaotong[1],NIU Junqiang[1],YAO Xiaoquan[1],SUN Miao[1],ZHANG Wenli[1],CHEN Tingting[2],ZHAN Yurui[1]
(1.Department of Traditional Chinese Medicine,The First Hospital of Lanzhou University,Lanzhou 730000,Gansu,China;
2.The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University,Lanzhou 730000,Gansu,China)

Abstract:Diabetic retinopathy(DR) is one of the most frequent and serious retinal microvascular complications of diabetic mellitus(DM),which belongs to the category of intraocular disturbance diseases of traditional Chinese medicine. Astragaloside Ⅳ (AS-Ⅳ),the main active component of Huangqi(Astragali Radix),integrates multiple pharmacological targets that align with the complex pathogenesis of DR. For the past few years,numerous studies have focused on the impact of AS-Ⅳ on DR,confirming its effects through various mechanisms such as hypoglycemic effect,anti-oxidative stress damage,inhibition of vascular endothelial growth factor(VEGF),anti-apoptosis of retinal cells,suppression of inflammatory responses,and inhibition of ferroptosis,thereby obstructing the occurrence and progression of DR through multiple pathways and targets. This paper mainly reviewed the research progress of AS-Ⅳ on the treatment of DR in order to provide reference for its further development and utilization and clinical application.

Keywords:traditional Chinese medicine;traditional Chinese medicine monomer;astragaloside Ⅳ;diabetic retinopathy;mechanism of action;review

糖尿病(diabetic mellitus,DM)是内分泌紊乱的代谢性疾病,其患病率在全球范围内不断增加,2021年全球有5.37亿人患有DM,中国患病人数居世界首位,且呈年轻化趋势[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是DM常见的微血管并发症,属中医“血灌瞳神”“云雾移睛”“视瞻昏渺”“暴盲”及等内障眼病范畴。在DM患者中,约35.4%患有DR,DR是导致DM患者获得性失明的主要原因[2]。DR传统上被认为是视网膜微血管系统的损害,然而,越来越多的证据表明,DR是一种复杂的神经血管疾病,DR发病早期便已出现视网膜神经变性[3],最初由视网膜血管和神经组织单位性功能障碍引起[4],而晚期则以血管异常为主[5]。其发病机制涉及多种病理机制,如多元醇通路激活、蛋白激酶C通路激活、氧化应激、炎症反应、细胞变性凋亡、血液-视网膜屏障破坏等。

目前,DR的病理机制尚未完全阐明,治疗主要针对的是DR晚期并发症,方式以视网膜激光光凝术和玻璃体腔注药为主,但目前此时视网膜神经血管已发生不可逆的损伤,视力已经受到严重影响,故DR早诊早治,有助于预防或减缓视力减退进程[6]。现今,中医药发展越来越受到重视,通过挖掘天然产物中的活性成分及其衍生物,对抑制DR的潜在发病机制进行了大量研究,这些研究基于抑制氧化应激、减少炎症和新生

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA903);甘肃省科技计划项目青年科技基金项目(25JRRA1020)
作者简介:刘小通(1994-),男,甘肃定西人,医师,硕士,研究方向:中西医结合防治眼病。
通讯作者:牛军强(1984-),男,甘肃天水人,副主任医师,博士,研究方向:中医内科疾病诊疗。E-mail:njqldyy@126.com。

血管、保护神经血管功能和降低血管通透性，在DR预防及治疗方面取得了较为显著地治疗效果，弥补了既往治疗策略的局限性。

黄芪是豆科植物黄芪的干燥根，主要源于中国北方、蒙古和韩国，为大宗中药材之一[7]。最早记载于《神农本草经》，两千多年来一直用于临床，有“补气补脾诸药之最”的美誉。黄芪活性成分丰富，能够对疾病进行多靶点干预，在预防和治疗疾病方面具有巨大潜力。AS－Ⅳ是从中提取的单体活性有效成分，属四环三萜皂苷类化合物，是一种 Ca^{2+} 内流拮抗剂，通常用于评价黄芪质量合格与否。AS－Ⅳ具有许多药理作用，如抗氧化、心脏保护作用、抗炎、抗病毒、抗菌、抗纤维化、抗糖尿病和免疫调节作用等。近年来随着对AS－Ⅳ研究的不断深入，发现AS－Ⅳ对DR早期治疗具有重要意义[8]。本文对AS－Ⅳ的药性理论及其对DR的分子作用机制进行综述，以期为DR早期预防、后续临床治疗提供新视角。

1 AS－Ⅳ的化学成分及药理作用

黄芪含有皂苷类化合物、多糖（杂多糖和葡聚糖）、黄酮类化合物、多种氨基酸及微量元素等多种化学成分，其中多糖、皂苷和黄酮类化合物是主要活性成分，随着提取分离技术的发展，干性黄芪根经鉴定的黄芪皂苷成分已达40余种，包括黄芪皂苷、乙酰黄芪皂苷、异黄芪皂苷、环黄芪苷等[9]。研究发现，黄芪具有补气活血之效，AS－Ⅳ是黄芪发挥药效的化学物质基础，AS－Ⅳ 分子式为 $C_{14}H_{68}O_{14}$，是小分子皂苷类物质，具有抗氧化、抗炎、调控血糖、免疫、抗病毒、抗肿瘤等作用[10]。过去研究显示AS－Ⅳ 对心脏、肾脏、大脑等各种器官有保护作用，尤其是心脑血管病方面应用广泛，取得安全良好的疗效[11]。同时，AS－Ⅳ可加速脑皮层、小脑和海马体的血管化，增加营养和能量补充，并调节新陈代谢[12]，还可通过调节神经炎症和小胶质细胞激活来维持中枢神经系统稳态并预防阿尔茨海默病发作[13]。近年来，研究已发现AS－Ⅳ是一种潜在的DM并发症治疗药物，AS－Ⅳ对DM大鼠的血管内皮功能紊乱具有保护作用[14]。皂苷可以调节嘌呤能受体，如P2X7受体[15]，这表明AS－Ⅳ在DR早期具有多系统、多药理学靶点的药理作用，与DR复杂的致病机制相契合，除DR外，AS－Ⅳ在眼科中有广泛的应用前景，其对老年性黄斑变性、视网膜色素变性、青光眼、甲状腺相关眼病等眼科疾病均有一定疗效，研究已证明AS－Ⅳ有望成为治疗DR的潜在临床药物[16－17]。

2 AS－Ⅳ对DR的保护作用及分子机制

2.1 降糖作用 正常情况下，人体内血糖保持平稳，葡萄糖代谢主要由糖酵解途径完成，同时提高细胞代谢，葡萄糖代谢异常在DM发病中起着重要作用。在体内高血糖（hyperglycemia，HG）环境下，多元醇通路的限速酶醛糖还原酶活性升高，导致多元醇通路激活，大量葡萄糖从该途径完成代谢。在该通路下，葡萄糖通过醛糖还原酶的催化以及还原型辅酶酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）和氧化性辅酶Ⅰ（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD＋）作用下逐步转化为山梨醇和果糖，促使细胞内渗透压升高，细胞代谢紊乱，进而造成微血管损害，甚至诱导周细胞凋亡[18]。不仅如此，该通路的激活导致NAPDH消耗，减少了细胞内抗氧化剂谷胱甘肽含量，引发氧化应激，同时激活蛋白激酶通路（protein kinase C，PKC），促进VEGF生成，诱导DR发病[19]。

降低HG对DR视网膜微血管病变防治起着至关重要的作用。AS－Ⅳ具有降糖作用，其作用机制是通过抑制葡萄糖－6－磷酸酶及肝糖原磷酸化酶活性，同时抑制晚期糖基化终产物形成，从而起到降糖作用[20]，HAN等[21]用AS－Ⅳ治疗高糖高脂饲养的DM大鼠，8周后发现，DM大鼠空腹血糖、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆固醇、甘油三酯、肝脏指数和肝细胞凋亡率水平降低，肝脏组织病理学得到改善。同时，有报道[22]指出，AS－Ⅳ可有效降低2型糖尿病模型大鼠空腹血糖，降血糖作用显著。通过多种分子机制缓解DM并发症[23]。郭维文等[24]发现在使用AS－Ⅳ 8周后糖尿病肾病大鼠血糖水平明显较模型组降低，且同时对肾脏具有保护作用。谢春英[25]通过研究AS－Ⅳ的降糖作用时发现AS－Ⅳ可以抑制因肾上腺素及四氧嘧啶所致的HG。

2.2 抗氧化应激损伤 正常细胞氧自由基生成与降解处于平衡状态，大部分氧用于组织代谢，少部分转化为活性氧（reactive oxygen species，ROS），包括超氧化物和过氧化氢[26]，机体通过氧化－抗氧化系统维持稳态。氧化应激（oxidative stress，OS）是由氧自由基的形成与消除不平衡而引起[27]，DM患者在HG情况下ROS水平升高，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和谷胱甘肽（glutathione，GSH）等抗氧化剂水平降低，ROS产生与内源性抗氧化防御体系出现不平衡[28]，视网膜受到OS损伤，从而加速了细胞凋亡和DR。OS诱发DR的机制很多，涉及多元醇、糖基化终端产物及氨基己糖等途径[29]，ROS过度积累使线粒体DNA损伤，进而诱导细胞凋亡。DR中OS不仅损伤微血管，而且还会导致神经病变，视网膜神经节细胞（retinal ganglion cells，RGCs）是视网膜中唯一将视觉信息传递到大脑的神经元[30]，长期的HG使DM患者体内产生过多的ROS，对蛋白质、脂质和DNA进行氧化破坏，造成RGCs死亡，最终造成视力丧失甚至失明。RGCs及神经病变的抗OS防治也十分重要[31]。

DR中OS是HG诱导内皮功能障碍的标志，AS－Ⅳ可以降低HG环境下葡萄糖转运蛋白－1（glucose transporter 1，GLUT1）的表达，抑制GLUT1由细胞质向质膜的易位，参与介导葡萄糖进入内皮细胞，使大鼠视网膜毛细血管内皮细胞（retinal capillary endothelial cells，RCECs）免受高糖的损害。而且AS－Ⅳ也可降低ROS和丙二醛（malonaldehyde，MDA）水平，对HG诱导的氧化损伤有明显的抑制作用。过氧化氢酶（catalase，CAT）、SOD和GSH等视网膜抗氧化酶可作为评价氧化应激水平的指标，AS－Ⅳ可增加HG大鼠RCECs抗氧化酶活性，调节GSH氧化还原系统活性，通过以上方式共同发挥视网膜保护机制[32]。同时也有研究报道，AS－Ⅳ 通过提高视网膜抗氧化酶的含量，使视网膜免受OS性损伤[33]。AS－Ⅳ能够抑制转化生长因子－β2（transforming growth factor－beta 2，TGFβ2），减少TGFβ2诱导的OS[34]。在视网膜中，AS－Ⅳ 通过抑制小胶质细胞活化，减轻OS和DNA损伤诱导的视网膜

坏死性凋亡,从而防止光感受器变性[35]。黎昌江等[36]观察发现AS-Ⅳ可激活PTEN诱导激酶1/E3泛素连接酶Parkin通路(PTEN-induced putative kinase 1/Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase,PINK1/Parkin通路),抑制因蓝光照射引起的人类视网膜上皮细胞系(adult retinal pigment epithelial cell line-19,APRE-19)氧化应激损伤。余婵娟等[37]证实AS-Ⅳ可激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件信号通路(nuclear factor erythroid 2 related factor 2/antioxidant response element signaling pathway,Nrf2-ARE通路),使Nrf2转录活性升高,核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)转录活性降低,改善氧化应激状态。

2.3 抑制VEGF 新生血管生成是DR血-视网膜屏障(blood-retinal barrier,BRB)受损中至关重要的环节,VEGF是最强大的血管生成因子之一,在视网膜血管的形成和稳定中扮演着至关重要的角色。VEGF-flk-1是关键介质,能够促进内皮细胞增殖,增进有丝分裂、诱导新生血管生成,增加微血管通透性[38]。VEGF在治疗眼血管疾病方面是重要靶点,是预防和治疗DR的重要途径。在HG状况下,视网膜VEGF表达上调[39-40],使视网膜通透性升高,BRB受到损害[41]。长期的机体HG状态使体内二酰基甘油合成增加,进一步激活PKC,PKC与视网膜血流动力学密切相关,PKC-β可增加微血管通透性和介导新生血管生成,此外,还可间接激活多元醇通路,引发异常糖代谢[42]。而且,PKC通路激活还可以使内皮素-1表达,产生强大的血管收缩功能,引发视网膜缺血缺氧,内皮细胞及BRB损伤[43]。

低氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1,HIF-1)可调节细胞内的氧代谢,有α和β两个亚基[44],HIF-1α可介导HG诱导的视网膜缺氧[45],在缺氧条件下,细胞核产生HIF-1α,HIF-1α与低氧反应元件位置结合点结合,上调视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)细胞、Müller细胞中VEGF表达,新生血管纤维膜加重DR眼后节缺血缺氧,导致恶性循环[46]。研究发现,AS-Ⅳ可明显下调HIF-1α和VEGF蛋白,抑制VEGF在视网膜细胞中的过度表达,从而避免了VEGF过多导致的血管通透性增加和血管生成,保护了视网膜血管并改善了微循环[33]。栾智华等[47]通过试验研究发现AS-Ⅳ可以使小鼠的VEGF、VEGF-R2基因表达明显降低,通过抑制VEGF表达来调节血管生成。唐甜甜[48]等发现AS-Ⅳ参与调节肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、VEGF时表现出较为显著的抑制效果,证实AS-Ⅳ与TNF-α、VEGF调节具有良好的相关性。

2.4 抑制炎症反应及炎症小体 DR的发病过程始终伴随着炎症,DR患者玻璃体腔炎症因子表达显著[49],免疫机制参与DR发病机制[50],HG诱导小胶质细胞、Müller细胞、内皮细胞和单核-巨噬细胞等炎症细胞产出大量的促炎因子和趋化因子,KOUSUKE[51]等发现在DR患者血清和眼部液体样本中炎症因子显著增加,如白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、IL-6和TNF-α等[52],由此产生内皮细胞损伤一系列炎症过程,进一步导致BRB受损及视网膜神经损伤。同时,白细胞黏附浸润于视网膜脉管系统和BRB[53],致使毛细血管闭塞、视网膜缺血缺氧,使受损的BRB加剧恶化[54]。NF-κB是调节众多促炎因子、趋化因子及黏附分子的主要转录因子,正常情况下NF-kB不激活,而在DR中,NF-kB的表达水平与HG及时间成正比,通过防止NF-κB过度表达可以抑制DR炎症[55]。

研究表明,AS-Ⅳ可抑制TOLL样受体4(toll-like receptor 4,TLR4)/NF-κB和钙敏感受体信号通路(calcium-sensing receptor signaling pathway,CaSR信号通路),抑制ROS生成和钙离子流动,减少核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein3,NLRP3)表达,有效抑制炎症活化[39]。蛋白激酶B(serine/threonine protein kinase,AKT)是参与细胞毒性药物诱导的炎症、凋亡和自噬的多种信号通路的调节因子[56]。AKT是磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)的关键下游信号蛋白,活化的PI3K与AKT结合,通过激活NF-κB通路,促进促炎细胞因子的表达和分泌,产生一系列炎性反应[57]。AS-Ⅳ的抗炎作用基于对T细胞和胶质细胞的调控,基础研究表明[58],AS-Ⅳ能够抑制T细胞免疫球蛋白黏蛋白-1(T cell immunoglobulin and mucin domain 1,TIM-1)信号通路,增加小鼠肾组织Th1/Th2细胞比率,下调Th2相关TIM-1、TLR4、mRNA蛋白水平,减轻炎症损伤。同时AS-Ⅳ调控Notch-1信号通路,抑制胶质细胞激活,促使星形胶质细胞由炎症表型A1转化为A2表型表达,减少炎症介质IL-6、IL-12、一氧化氮(nitric oxide,NO)分泌,从而抑制炎症。有报道称,PI3K/AKT信号的激活在抑制促炎反应中起着重要作用[32],AS-Ⅳ可通过激活PI3K/AKT信号通路发挥抗炎作用。AS-Ⅳ治疗下白细胞淤积得到缓解,视网膜血管通透性降低,同时减轻了视网膜血管扩张。不仅如此,AS-Ⅳ还可以显著降低TNF-α、IL-1β、IL-6等视网膜炎症因子的含量,从而减轻视网膜的炎症,延缓DR的发展[33]。最新有研究报道,黄芪组方基于粪便微生物群移植,能够减轻DM异常代谢的部分症状,AS-Ⅳ与肠道微生物群相互作用并被分解和利用,诱导各种有益短链脂肪酸的产生,从而降低全身炎症因子水平[59]。

2.5 抗细胞凋亡 细胞凋亡是指受基因控制的信号转导调节的程序性死亡,DR患者长期的HG会导致细胞的凋亡,其相关通路有内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)信号通路、线粒体信号通路及死亡受体信号通路[60]。在DR中,肿瘤坏死因子FasL与Fas结合转变为激活态,FasL与死亡受体Fas/CD95作用产生死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex,DISC),通过一系列反应最终激活Caspase-3蛋白酶,导致DR中视网膜神经节细胞复合体(ganglion cell complex,GCC)凋亡[61]。RPE细胞来源于胚胎视神经囊泡,有研究报道RPE细胞具有抗氧化、维持生长因子分泌及参与循环代谢等生理功能[62]。在DR发病机制中,RPE细胞的凋亡起着不可忽视的作用,持续HG导致患者RPE细胞损害,基底膜结构及功能障碍[63],体外实验中发现HG水平可诱导降低RPE-ARPE-19的通透性,从而通过抑制B淋巴细胞瘤-2

基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)蛋白水平和降低线粒体膜电位来诱导ARPE-19细胞线粒体功能障碍,进而使RPE细胞凋亡[64]。AS-Ⅳ已经被证明可以减少DM大鼠RPE的凋亡,通过降低p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-p70S6K1/p70S6K1以及上调微小RNA-128(microRNA-128,miR-128)的表达来完成。这一机制可能与体内Bcl-2和FasL蛋白的表达有关[65]。TANG[66]等发现高糖处理下miR-138-5p的表达增加,造成沉默调节蛋白1/核因子E2相关因子2(sirtuin 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Sirt1/Nrf2)活性降低,与抗氧化反应有关的分子表达减少,铁依赖性脂质活性氧物质累积,细胞膜变性诱发铁下垂,促进细胞死亡。AS-Ⅳ可以通过抑制miR-138-5p的表达,恢复Sirt1/Nrf2活性和抗氧化相关分子的表达,从而减少铁下垂,抑制HG诱导的RPE死亡。AS-Ⅳ也可抑制RGCs细胞凋亡。作为醛糖还原酶(aldose reductase,AR)抑制剂,AS-Ⅳ可以抑制DR小鼠细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK1/2)磷酸化和NF-kB的激活,抑制小鼠视网膜RGCs细胞凋亡及NF-κB过表达,缓解视网膜神经节细胞功能障碍[67]。AS-Ⅳ能够增加神经生长因子(nerve growth factor,NGF)mRNA水平,促进海马区神经干细胞增殖及分化。此外,在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中[68],AS-Ⅳ能够下调轴突生长抑制因子Nogo-A(neurite outgrowth inhibitor-A,Nogo-A)、降低下游通路Rho关联卷曲螺旋蛋白激酶2(Rho-associated,coiled-coil containing protein kinase 2,ROCK2)、磷酸化肌球蛋白磷酸酶(phospho-MYPT1,p-MYPT1)蛋白水平,抑制胶质细胞激活,增加神经元核抗原抗体(neuronal nuclei antigen,NeuN)、生长关联蛋白43(growth associated protein 43,GAP-43)及微管相关蛋白2(microtubule-associated protein 2B,MAP-2b)表达,减少神经元损伤,促进轴突修复再生。

2.6 抑制铁死亡 铁死亡是一种新型的细胞程序性死亡。其作用机制主要为细胞内铁稳态被破坏,铁含量升高,通过调节NADPH产生大量ROS,造成细胞内铁和ROS堆积,ROS和谷胱甘肽过氧化酶4(Glutathione Peroxidase 4,GPX4)作用使细胞内脂质过氧化物积累[69]。视网膜具有高耗氧量,高糖环境下细胞内抗氧化物大量消耗,在铁、ROS、GPX4、脂质过氧化物、和抗氧化物GSH水平共同作用下造成DR容易发生铁死亡[70]。AS-Ⅳ可以激活PI3K/AKT、Nrf2信号通路,减轻氧化应激损伤,提高GPX4、Nrf2表达,减少铁的积累,抑制细胞凋亡[71]。刘恩旭[72]等发现AS-Ⅳ可以降低ROS水平,恢复线粒体膜电位、改善线粒体形态以及恢复铁死亡相关蛋白的表达,使铁死亡的过程得到显著抑制。SHENG等[73]的研究表明,AS-Ⅳ可增加铁死亡标志蛋白表达,提高GSH、GPX4活性,显著缓解溶血磷脂酰胆碱引起的线粒形态变化并清除ROS,抑制铁死亡。曹慧敏等[74]在研究中发现,AS-Ⅳ干预后细胞内ROS和Fe^{2+}下调,细胞内脂质氧化终产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)减少,与此同时,细胞肿瘤抗原(cellular tumor antigen p53,P53)和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(long chain acyl CoA synthetase 4,ACSL4)的表达上调,而多通道跨膜蛋白溶质载体家族7成员11基因(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)和GPX4的表达下调,且在AS-Ⅳ剂量为200 μmol/L时效果最显著。

3 结语

DR是进行性发展性疾病,其疾病的发生发展涉及复杂多样的分子机制,随着对AS-Ⅳ预防和治疗DR的深入研究,已经揭示了AS-Ⅳ对DR损伤的保护作用。本综述总结了AS-Ⅳ通过降糖作用、抗氧化应激、抑制VEGF主导的新生血管生成、抑制炎症反应、抗细胞凋亡及抑制铁死亡等途径预防和治疗DR。但同时也存在一些问题,如不同地区AS-Ⅳ提纯技术及制药技术差异大,且目前多基于基础研究,缺乏直接的临床验证,因此未来仍需要深入挖掘并阐述AS-Ⅳ在DR中有效状态下的分子机制,应用多种DR动物模型进行大量系统研究,多层面验证其药效剂量范围,完善相关临床研究,发掘AS-Ⅳ在人眼组织中更多的潜在治疗靶点,以期AS-Ⅳ在DR及广泛的眼科疾病中达到临床最佳治疗效果。

参考文献

[1] TÖNNIES T,RATHMANN W,HOYER A,et al. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas[J]. BMJ Open Diabetes Res Care,2021,9(1): e002122.

[2] TEO Z L,THAM Y C,YU M,et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology,2021,128(11): 1580-1591.

[3] FLETCHER E L,PHIPPS J A,WARD M M,et al. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy[J]. Curr Pharm Des,2007,13(26): 2699-2712.

[4] YU M Y,NING F T E,LIU C,et al. Interconnections between diabetic corneal neuropathy and diabetic retinopathy: diagnostic and therapeutic implications[J]. Neural Regen Res,2025,20(8): 2169-2180.

[5] ROSSINO M G,DAL MONTE M,CASINI G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy[J]. Front Neurosci,2019,13: 1172.

[6] FRAGIOTTA S,PINAZO-DURÁN M D,SCUDERI G. Understanding neurodegeneration from a clinical and therapeutic perspective in early diabetic retinopathy[J]. Nutrients,2022,14(4): 792.

[7] CHEN G M,JIANG N,ZHENG J P,et al. Structural characterization and anti-inflammatory activity of polysaccharides from Astragalus membranaceus[J]. Int J Biol Macromol,2023,241: 124386.

[8] 于乃馨,李国琼,李标,等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪甲苷治疗糖尿病视网膜病变的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(13): 209-216.

[9] 赵灵改,吕学泽,刘毅,等. 黄芪中皂苷类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(12): 4937-4946.

[10] ZHANG J Q,WU C X,GAO L,et al. Astragaloside IV derived from Astragalus membranaceus: a research review on the pharmacological effects[J]. Adv Pharmacol,2020,87: 89-112.

[11] LIU N, JI Y S, LIU R, et al. The state of astragaloside IV research: a bibliometric and visualized analysis[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2024, 38(2): 208-224.
[12] ZHANG Z, WANG J, ZHU Y W, et al. Astragaloside IV alleviates myocardial damage induced by type 2 diabetes *via* improving energy metabolism[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4612-4622.
[13] BAO M L, BADE R G, LIU H, et al. Astragaloside IV against Alzheimer's disease *via* microglia-mediated neuroinflammation using network pharmacology and experimental validation[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 957: 175992.
[14] YIN Y H, QI F H, SONG Z H, et al. Ferulic acid combined with astragaloside IV protects against vascular endothelial dysfunction in diabetic rats[J]. Biosci Trends, 2014, 8(4): 217-226.
[15] HELLIWELL R M, SHIOUKHUEY C O, DHUNA K, et al. Selected ginsenosides of the protopanaxdiol series are novel positive allosteric modulators of P2X7 receptors[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(13): 3326-3340.
[16] PLATANIA C B M, GIURDANELLA G, DI PAOLA L, et al. P2X7 receptor antagonism: Implications in diabetic retinopathy[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 138: 130-139.
[17] 尚孟秋,梁丽娜,周维,等. 黄芪甲苷治疗眼科疾病药理作用的研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2024, 34(11): 1077-1080, 1100.
[18] 万光明,薛瑢. 从视网膜氧化应激与微血管改变谈糖尿病视网膜病变的发病机制和防治策略[J]. 眼科新进展, 2022, 42(7): 505-509.
[19] 杨赞章,李静,李志金. 早期糖尿病视网膜病变发病机制中相关因子的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(9): 1455-1456, 1457.
[20] LV L, WU S Y, WANG G F, et al. Effect of astragaloside IV on hepatic glucose-regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin[J]. Phytother Res, 2010, 24(2): 219-224.
[21] HAN D. Treatment with astragaloside IV reduced blood glucose, regulated blood lipids, and protected liver function in diabetic rats[J]. J Int Med Res, 2021, 49(3): 300060519841165.
[22] WANG L, SHI H, ZHAO C C, et al. Astragaloside IV protects diabetic cardiomyopathy against inflammation and apoptosis *via* regulating TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. J Funct Foods, 2022, 88: 104905.
[23] LU W S, LI S, GUO W W, et al. Effects of Astragaloside IV on diabetic nephropathy in rats[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5427-5434.
[24] 郭维文,黎帅,陈玲玲,等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(2): 351-354.
[25] 谢春英. 黄芪甲苷降血糖作用的实验研究[J]. 中药材, 2010, 33(8): 1319-1320.
[26] KASSAB A, PIWOWAR A. Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes[J]. Biochimie, 2012, 94(9): 1837-1848.
[27] BHATTACHARYYA A, CHATTOPADHYAY R, MITRA S, et al. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases[J]. Physiol Rev, 2014, 94(2): 329-354.
[28] 杨馥宇,苏杰,王玲,等. 还原型谷胱甘肽对DR大鼠细胞凋亡、氧化应激及Akt蛋白的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(2): 429-433.
[29] 邓望月,胡大军,鲁碧玉,等. 血液透析对糖尿病视网膜病变影响的研究进展[J]. 中国血液净化, 2023, 22(2): 136-140.
[30] MEAD B, TOMAREV S. Evaluating retinal ganglion cell loss and dysfunction[J]. Exp Eye Res, 2016, 151: 96-106.
[31] SACHDEVA M M. Retinal neurodegeneration in diabetes: an emerging concept in diabetic retinopathy[J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(12): 65.
[32] YANG X G, HUO F Q, LIU B, et al. Crocin inhibits oxidative stress and pro-inflammatory response of microglial cells associated with diabetic retinopathy through the activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(4): 581-589.
[33] 李昌,王爱玲,赵增强,等. 黄芪甲苷Ⅳ对2型糖尿病大鼠视网膜的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(5): 63-67.
[34] KASETTI R B, MADDINENI P, KODATI B, et al. Astragaloside IV attenuates ocular hypertension in a mouse model of TGFβ2 induced primary open angle glaucoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12508.
[35] LI M, XU J, WANG Y J, et al. Astragaloside a protects against photoreceptor degeneration in part through suppressing oxidative stress and DNA damage-induced necroptosis and inflammation in the retina[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 2995-3020.
[36] 黎昌江,李秋慧,洪娟,等. 黄芪甲苷对蓝光诱导损伤的视网膜色素上皮细胞的保护作用及其机制[J]. 眼科新进展, 2021, 41(11): 1006-1011.
[37] 余婵娟,赵进东,杨迪,等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠视网膜病变的防治作用及对氧化应激通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 194-197.
[38] ZHANG X Y, QIU B J, WANG Q Y, et al. Dysregulated serum lipid metabolism promotes the occurrence and development of diabetic retinopathy associated with upregulated circulating levels of VEGF-A, VEGF-D, and PlGF[J]. Front Med, 2021, 8: 779413.
[39] LENG B, ZHANG Y J, LIU X R, et al. Astragaloside IV suppresses high glucose-induced NLRP3 inflammasome activation by inhibiting TLR4/NF-κB and CaSR[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 1082497.
[40] ROTHSCHILD P R, SALAH S, BERDUGO M, et al. ROCK-1 mediates diabetes-induced retinal pigment epithelial and endothelial cell blebbing: Contribution to diabetic retinopathy[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8834.
[41] FOGLI S, MOGAVERO S, EGAN C G, et al. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema[J]. Pharmacol Res, 2016, 103: 149-157.
[42] 何斌斌,刘宇翔,魏丽. 糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 江苏医药, 2011, 37(15): 1821-1824.
[43] 易茜璐,于明香. 糖尿病视网膜病变的发病机制[J]. 复旦学报

(医学版),2010,37(5):604 - 607.

[44] CATRINA S B,ZHENG X W. Hypoxia and hypoxia - inducible factors in diabetes and its complications[J]. Diabetologia,2021,64(4):709 - 716.

[45] GARBER D,ZHU S. Implications of caspase 1/interleukin - 1 beta (IL - 1β) signaling and hypoxia - inducible factor 1 - alpha (HIF - 1α) on diabetic retinopathy pathology[J]. Cureus,2023,15(7):e42479.

[46] QIU F,TONG H J. Inhibitory effect of maspinon neovascularization in diabetic retinopathy[J]. World J Diabetes,2021,12(12):2050 - 2057.

[47] 栾智华,张东坡,刘必旺,等. 黄芪甲苷对肺纤维化小鼠 VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药,2019,30(7):1611 - 1613.

[48] 唐甜甜,刘文,王群,等. 基于糖尿病肾病大鼠模型黄芪六一汤药效组分的 PK - PD 结合模型的建立[J]. 药物评价研究,2024,47(8):1804 - 1819.

[49] 怀宝赓,李昌玲,宋民,等. 中药防治糖尿病视网膜神经病变研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(5):206 - 210.

[50] MESQUIDA M,DRAWNEL F,FAUSER S. The role of inflammation in diabetic eye disease[J]. Semin Immunopathol,2019,41(4):427 - 445.

[51] NODA K,NAKAO S,ISHIDA S,et al. Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy[J]. J Ophthalmol,2012,2012:279037.

[52] ARAÚJO R S,SANTOS D F,SILVA G A. The role of the retinal pigment epithelium and Müller cells secretome in neovascular retinal pathologies[J]. Biochimie,2018,155:104 - 108.

[53] RANGASAMY S,MCGUIRE P G,FRANCO NITTA C,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.

[54] 张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略[J]. 眼科新进展,2024,44(1):1 - 12.

[55] LIU N,JI Y S,LIU R,et al. The state of astragaloside IV research:a bibliometric and visualized analysis[J]. Fundam Clin Pharmacol,2024,38(2):208 - 224.

[56] YARMOHAMMADI F,HAYES A W,KARIMI G. Natural compounds against cytotoxic drug - induced cardiotoxicity:a review on the involvement of PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol,2021,35(3):e22683.

[57] DHANDAPANI K M,WADE F M,WAKADE C,et al. Neuroprotection by stem cell factor in rat cortical neurons involves AKT and NFkappaB[J]. J Neurochem,2005,95(1):9 - 19.

[58] 王晓亮,谭鹏,孔维信. 黄芪甲苷Ⅳ通过抑制 TIM - 1 信号通路增加 Th1/Th2 细胞比率减轻 IgA 肾病小鼠肾损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2024,40(6):501 - 507.

[59] ZHAO Z X,TANG X H,JIANG S L,et al. Astragaloside IV improves the pharmacokinetics of febuxostat in rats with hyperuricemic nephropathy by regulating urea metabolism in gut microbiota[J]. Front Pharmacol,2022,13:1031509.

[60] 桑智慧,李慧红,周丽娟. 加味四妙勇安汤通过 ERS 通路对高糖诱导的人视网膜内皮细胞的保护作用[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(21):2440 - 2446.

[61] 解颖,李洋,董志军. 糖尿病视网膜病变神经损伤的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2023,23(8):1323 - 1327.

[62] SPEKKER - BOSKER K,UFERMANN C M,OLDENBURG M,et al. Interplay between IDO1 and iNOS in human retinal pigment epithelial cells[J]. Med Microbiol Immunol,2019,208(6):811 - 824.

[63] 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.

[64] CHEN M,WANG W,MA J,et al. High glucose induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in human retinal pigment epithelium cells *via* promoting SOCS1 and Fas/FasL signaling[J]. Cytokine,2016,78:94 - 102.

[65] WANG T,ZHANG Z W,SONG C P,et al. Astragaloside IV protects retinal pigment epithelial cells from apoptosis by upregulating miR - 128 expression in diabetic rats[J]. Int J Mol Med,2020,46(1):340 - 350.

[66] TANG X Y,LI X Y,ZHANG D Y,et al. Astragaloside - IV alleviates high glucose - induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR - 138 - 5p/Sirt1/Nrf2[J]. Bioengineered,2022,13(4):8240 - 8254.

[67] DING Y Z,YUAN S T,LIU X Y,et al. Protective effects of astragaloside IV on db/db mice with diabetic retinopathy[J]. PLoS One,2014,9(11):e112207.

[68] 刘建春,张红珍,王青,等. 黄芪甲苷对 EAE 小鼠轴突修复和再生的促进作用机制[J]. 解放军医学杂志,2024,49(8):914 - 921.

[69] 田渼雯,秦波,刘身文. 铁死亡在眼科疾病中的应用研究进展[J]. 眼科新进展,2021,41(2):182 - 188.

[70] 张进,贾爱华,高岩,等. 铁死亡在高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤中的作用及机制[J]. 国际眼科杂志,2023,23(6):894 - 899.

[71] 黄欣,徐闪闪,韩姗姗,等. 中药调控铁死亡干预急性肾损伤作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2025,45(1):123 - 128.

[72] 刘恩旭,聂颖,段嘉豪,等. 黄芪甲苷联合 BMSCs - Exos 对 PC12 细胞铁死亡的影响[J]. 中草药,2024,55(23):8056 - 8066.

[73] SHENG S,XU J L,LIANG Q Y,et al. Astragaloside IV inhibits bleomycin - induced ferroptosis in human umbilical vein endothelial cells by mediating LPC[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6241242.

[74] 曹慧敏,单云,俞曼殊,等. 黄芪甲苷调控铁死亡途径改善高糖腹透液诱导的人腹膜间皮细胞损伤[J]. 医学研究生学报,2022,35(8):790 - 797.