中药调控内质网应激改善糖尿病视网膜病变的研究进展*

陈言[1]，单留峰[2]，车文生[3]，刘昱君[1]，刘峙岐[1]，史晓雪[1]，冯志海[4]

1. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450000；2. 郑州市中医院糖尿病科，河南 郑州 450006；
3. 郑州人民医院中医科，河南 郑州 450053；4. 河南中医药大学第一附属医院内分泌科，河南 郑州 450000

摘要：内质网应激通过调节血管生成、抑制神经变性参与糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）的发生与发展，调控内质网应激已成为防治 DR 的新靶点。中药可通过抑制内质网应激减少细胞凋亡、减轻炎症反应、抑制氧化应激，从而改善 DR 发展过程中的神经变性、血－视网膜屏障（blood－retinal barrier，BRB）破坏及新生血管形成，保护视网膜。但目前中药对内质网应激的调控作用及其对 DR 发生发展产生影响的机制尚未明确，且现有研究多停留在动物实验和体外细胞实验阶段，亟需大规模、高质量的临床试验验证其疗效，同时应进行更为深入的分子生物学和药理学研究，以明确其作用机制，为 DR 的防治提供更多依据。

关键词：糖尿病视网膜病变；中药；内质网应激；炎症反应；氧化应激；细胞凋亡
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.01.030
中图分类号：R276.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)01－0163－07

Traditional Chinese Medicine Regulating Modulation of Endoplasmic Reticulum Stress to Ameliorate Diabetic Retinopathy

CHEN Yan[1]，SHAN Liufeng[2]，CHE Wensheng[3]，LIU Yujun[1]，LIU Zhiqi[1]，SHI Xiaoxue[1]，FENG Zhihai[4]

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000；2. Department of Diabetes，Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450006；3. Department of Traditional Chinese Medicine，The People's Hospital of Zhengzhou，Zhengzhou Henan China 450053；4. Department of Endocrinology，The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000

Abstract：Endoplasmic reticulum stress is involved in the development of diabetic retinopathy（DR）by regulating angiogenesis and inhibiting neurodegeneration，and the regulation of endoplasmic reticulum stress has become a new target for the prevention and treatment of DR. By inhibiting endoplasmic reticulum stress，traditional Chinese medicine can reduce apoptosis，attenuate inflammation，and inhibit oxidative stress，thus improving neurodegeneration，blood－retinal barrier（BRB）disruption，and neovascularization in the process of DR development，and protecting the retina. However，at present，the regulatory effect of TCM on endoplasmic reticulum stress and the mechanism of its influence on the development of DR have not been clarified，and most of the existing studies remain at the stage of animal experiments and in vitro cellular experiments，so it is urgent to validate its efficacy in large－scale and high－quality clinical trials，and more in－depth molecular biology and pharmacology studies should be conducted to clarify its mechanism of action，so that it can provide a more rationale for the prevention and treatment of DR.

Key words：diabetic retinopathy；traditional Chinese medicine；endoplasmic reticulum stress；inflammatory response；oxidative stress；apoptosis

糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）是引起糖尿病患者失明的主要原因，发病早期因症状不明显而常被忽视，直至出现视力明显下降或其他视觉问题。DR 常见的症状和体征包括视力模糊、视野缺损、黑点或飞蚊症状、近视或屈光不正的改变

* **基金项目**：第七批全国老中医药专家学术经验继承项目｛国中医药人教函〔2022〕76 号｝

以及夜间视力下降等[1]。根据世界卫生组织的数据，全球 DR 的发病率约为 34.6%，即每 3 例糖尿病患者中就有 1 例患有视网膜病变[2]。DR 主要有非增殖期糖尿病视网膜病变（nonproliferative diabetic retinopathy，NPDR）和增殖期糖尿病视网膜病变（proliferative diabetic retinopathy，PDR）两种类型，其中，NPDR 是早期病变，可分为轻度、中度和重度，其病理表现包括微血管病变（包括微血管瘤、微血管通透性增加和微静脉闭塞）、糖尿病性渗出性改变（如硬性渗出和软性渗出）及微血管闭塞和无血管区域的出现；PDR 是糖尿病视网膜病变的进展阶段，此阶段新生血管开始生长以补充因缺血而引起的血管源性因子不足，这些血管在视网膜上形成的同时，易引起视网膜出血、玻璃体出血和视网膜脱离[3]。中医药因其多靶点、多通路、低副作用的优势在 DR 的防治领域受到了广泛关注，但其发挥作用的具体机制有待探究。

DR 的发病机制众多，多与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等因素有关。研究表明，内质网应激在 DR 形成过程中发挥着重要作用。内质网是细胞内的一个重要器官，负责蛋白质的合成、折叠和修饰，当细胞受到外界刺激或内部环境变化时，内质网应激启动，激活内质网应激传感器及一系列信号传导通路，导致内质网蛋白质折叠异常，进而增加异常蛋白的积累和代谢产物的沉积，引发视网膜炎症反应、细胞凋亡等病理变化，最终导致 DR 的发生[4]。因此，调控内质网应激可作为 DR 治疗的新策略，而中医药可通过干预内质网应激延缓 DR 的进展，但该领域尚缺少系统全面的总结。鉴于此，文章阐述了内质网应激的机制，综述了通过干预内质网应激调控 DR 的中药单体及复方，以期为该病的中医药治疗提供思路。

1　内质网应激概述

内质网应激是一种细胞内压力反应，主要由内质网受损或功能异常引起。内质网应激发生时，内质网蛋白质合成和折叠的平衡被破坏，导致异常蛋白积累和细胞功能紊乱[5]。当内质网中积累的异常蛋白质超过阈值时，将触发未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR），激活肌醇需要蛋白 1（inositol－requiring enzyme 1，IRE1）、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶（PER－like ER kinase，PERK）、活化转录因子 6（activating transcription factor 6，ATF6）等内质网应激传感器，这些传感器蛋白是内质网应激反应的关键分子，通常与葡萄糖调节蛋白 78（glucose－regulated protein 78，GRP78）结合，处于失活状态，在 UPR 发生时被激活，激活的内质网应激传感器启动相应的信号转导通路[6]。PERK 在 UPR 发生时最先被激活，之后真核起始因子 2α（eukaryotic initiation factor 2α，eIF2α）磷酸化，蛋白质的翻译及合成减少以缓解内质网压力，但 PERK 通路的持续活化会促进下游活化转录因子 4（activating transcription factor 4，ATF4）的激活，进而促进 CHOP 靶因子的表达，下调抗凋亡基因 Bcl－2 表达。ATF6 通路在应激时会将未折叠蛋白质转运至高尔基体，继而被剪切形成活化的特异性转录因子，以调控下游靶基因 XBP1、CHOP 等的表达[7－8]。这些信号通路的传导最终促使细胞产生一系列适应反应，如促进异常蛋白质的折叠或降解，增强抗氧化防御，调节代谢和细胞凋亡等。

2　内质网应激与 DR 的关系

2.1　内质网应激与视网膜神经变性　糖尿病视网膜病变是一种视神经退行性病变，在血管病变发生之前，神经变性和损伤已经存在[9]。视神经由视网膜神经节细胞（retinal ganglion cells，RGCs）的轴突构成，RGCs 是视网膜中传递视觉信号至大脑中枢的一种独特神经元，其功能异常和细胞凋亡是糖尿病视网膜病变的重要特征之一[10]。RGCs 的轴突再生能力较弱，加之神经胶质细胞增生导致的胶质瘢痕产生，使 RGCs 发生不可逆的损伤。研究表明，在糖尿病视网膜病变发生早期，RGCs 层显著变薄，糖尿病大鼠在发病 1～2 月内就已存在 RGCs 损伤和神经胶质细胞增生，6 个月后才出现新生血管的产生[11－12]。因此，调节 RGCs 的活性和功能、抑制其凋亡可作为防治早期糖尿病视网膜病变的突破点。

研究表明，内质网应激可促进 RGCs 的凋亡。高糖环境可激活氧化应激反应，机体产生大量活性氧物质，且糖基化终末产物的沉积可导致抗氧化酶活性的降低。内质网是蛋白质氧化的主要场所，氧自由基、过氧化氢等活性氧物质可以直接影响内质网的氧化状态，导致内质网内氧化还原平衡打破，蛋白质发生错误折叠，诱发内质网应激反应。此外，氧化应激还可以通过改变细胞内钙离子浓度、糖代谢异常等途径参与到内质网应激的发生过程中[13]。RGCs 发生的内质网应激早期，PERK/eIF2α/ATF4 信号通路首先被激活以减轻内质网负担，下游靶转录因子 Nrf2 磷酸化，促使抗氧化酶的转录与合成，

增强 RGCs 的抗氧化能力，抑制其凋亡，但持续的内质网应激使机体失代偿，ATF4 表达过度，促进下游靶基因 CHOP 的表达，加剧氧化应激、促凋亡基因 Bcl2 的转录和表达、RGCs 功能障碍，激活细胞凋亡程序，促使视网膜神经变性，神经血管偶联丧失，加速视网膜血管病变的发生[14]。

2.2　内质网应激与血－视网膜屏障（blood－retinal barrier，BRB）　BRB 是眼部重要的生物屏障，有内外两层屏障，其中，内屏障由视网膜毛细血管内皮细胞和胶质细胞紧密结合形成，外屏障由视网膜色素上皮细胞及连接复合物构成，主要功能是维持视网膜微环境的稳定，防止有害物质进入视网膜[15]。DR 早期神经胶质细胞显著增殖，释放大量炎症因子，如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、单核细胞趋化蛋白－1（monocyte chemotactic protein－1，MCP－1）和白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）等，这些炎症因子可促使血管内皮细胞损伤和坏死，破坏 BRB。同时，炎症反应又可激活内质网应激，机体发生代偿性 UPR，但持续的内质网应激反而会加剧胞浆中炎症反应及氧化应激，增加炎症介质与活性氧物质的产生，进而导致内皮细胞膜通透性的增加和细胞黏附分子的表达变化，使得 BRB 功能受损，血管内物质渗漏至视网膜组织[16]。

2.3　内质网应激与视网膜新生血管形成　VEGF 是血管内皮生长的重要调控因子，能够增加血管通透性，促进血管新生、血管扩张，是介导 DR 新生血管形成的重要因子，而新生血管脆性较大，易破裂，发生玻璃体出血[17]。Li 等[18]研究发现，经内质网应激抑制剂干预后，DR 大鼠视网膜细胞中 VEGF 表达显著下调，表明内质网应激可诱导 VEGF 的表达。UPR 激活的 3 条通路均与 VEGF 的产生有关。Ghosh 等[17]研究发现，在内质网应激时，XBP1 能够被招募结合至 VEGF 基因序列，促进 VEGF 转录，ATF6 在内质网应激条件下可与 VEGF 启动子结合，促进 VEGF mRNA 的表达和转录。Zhong 等[19]研究发现，高糖环境培养的视网膜神经胶质细胞经 ATF4 抑制剂干预后，VEGF 的表达显著下调。内质网应激导致 VEGF 过度表达，触发一系列的信号通路，使血管内皮细胞间的紧密连接松弛，BRB 通透性增加。在这种情况下，血浆中的蛋白质和其他细胞成分会渗漏至视网膜组织，引起水肿、出血和其他损伤，加速 DR 的进展。

可见，内质网应激与 DR 有密切的联系，能够通过促进神经变性、BRB 破坏及新生血管形成加速视网膜病变。此外，内质网应激可与炎症反应、氧化应激等发病机制相互促进，共同加速 DR 的进程。因此，抑制内质网应激可能是防治该病的关键靶点。

3　中医药干预内质网应激治疗 DR

3.1　中药单体

3.1.1　多糖类　枸杞多糖是中药枸杞子的主要活性成分。现代药理学表明，枸杞多糖具有降糖降脂、调节免疫、抗癌等药理作用[20]。狄梦卓[21]研究发现，经枸杞多糖干预后的 DR 小鼠早期血糖水平显著降低，视网膜结构紊乱及水肿显著改善，新生血管显著减少，同时，视网膜组织中内质网应激相关通路蛋白 CHOP 及细胞凋亡蛋白 Caspase－12 水平显著降低。枸杞多糖仅在早期发挥降糖作用，提示枸杞多糖对 DR 的视网膜保护作用并非通过降糖实现，而是通过调控内质网应激实现的。Caspase－12 是介导细胞凋亡的关键蛋白之一，研究表明，Caspase－12 基因敲除后，内质网应激激活的凋亡程序显著抑制[21]。上述研究证明，枸杞多糖能够抑制视网膜细胞凋亡及新生血管形成，延缓 DR 进展，可能是通过阻断内质网应激实现的。

黄芪多糖是黄芪的主要活性成分之一，药理作用主要有降糖降脂、抗氧化等[22]。司俊康等[23]研究表明，黄芪多糖可调控 Caspase－3 介导的人视网膜色素上皮细胞凋亡，改善氧化应激。闫丰华等[24]提出，黄芪多糖对 DR 视网膜具有保护作用，经其干预后的 DR 大鼠视网膜组织中炎症因子显著下降，视网膜结构紊乱及黄斑水肿显著改善。Peng 等[25]研究探讨了黄芪多糖对视网膜色素上皮细胞保护作用的分子机制，结果显示，DR 大鼠视网膜色素上皮细胞内内质网应激相关蛋白 PERK、IRE1、ATF6 及细胞凋亡基因表达显著升高，黄芪多糖可逆转这些现象，减少 BRB 损伤及血管渗漏，其对视网膜的保护作用是通过调节 miR－204/SIRT1 轴、抑制内质网应激实现的，提示黄芪多糖可能通过减少内质网应激诱导的视网膜色素上皮细胞凋亡改善 DR 炎症及氧化应激状态，减轻 BRB 损伤。

3.1.2　联苄类　毛兰素提取自兰科石斛属植物，具有抗炎、抗氧化、调节免疫等药理作用[26]。中药石斛具有养阴、明目的作用，有研究表明，其有效成分毛兰素可显著降低高糖环境培养的视网膜神经胶质细胞内炎症因子的表达水平，抑制 VEGF 的基因及

蛋白表达，抑制新生血管形成，减轻 BRB 损伤[27]。高玮[28]进行了体内及体外实验，探讨石斛有效成分毛兰素对高糖诱导的猴脉络膜－视网膜内皮（RF－6A）细胞的保护作用及机制，结果表明，毛兰素呈剂量依赖性降低了 RF－6A 细胞中 PERK、eIF2α 的磷酸化水平，减少了 CHOP 基因表达，提示毛兰素可能是通过阻断内质网应激激活的 PERK/eIF2α/CHOP 通路，抑制细胞凋亡程序的启动，从而延缓 DR 进展。

3.1.3　黄酮类　蓝莓花青素提取自野生蓝莓，具有多种药理作用，以抗氧化、清除自由基作用为主。研究表明，其对视疲劳、屈光不正、糖尿病性白内障等多种眼科疾病疗效显著[29]。杨丹等[30]研究发现，蓝莓花青素对 DR 同样具有改善作用，经其干预后，DR 小鼠视网膜视野灰度及黄斑水肿均显著改善，炎症因子水平明显降低，而抗氧化酶活性显著增强，表明蓝莓花青素对 DR 视网膜具有抗氧化及抗炎作用。Wang 等[31]将人视网膜色素细胞置于高糖环境下培养，培养后的细胞活性显著降低，细胞凋亡明显增多，ROS 及内质网应激标志物表达水平显著上调，而蓝莓花青素可削弱这些不良作用。综上所述，蓝莓花青素对于 DR 炎症反应、氧化应激及内质网应激均有显著的抑制作用，并可抑制由此引发的视网膜色素上皮细胞凋亡，促进 BRB 修复，改善视网膜结构。

白杨素又称白杨黄素，存在于多种药用植物中，如木蝴蝶、益智仁等，具有抗氧化、抑制血管生成等药理作用[32]。何昭华等[33]研究表明，白杨素能够显著抑制高糖培养的人视网膜微血管内皮细胞损伤，剂量依赖性降低其凋亡率，同时增强抗氧化酶活性，改善氧化应激。视网膜色素上皮细胞具有调节视网膜代谢和维持视网膜光感受器正常功能的作用，其功能异常是 DR 视觉障碍的主要因素[34]。Kang 等[34]探讨了白杨素对 DR 视觉障碍的作用机制，结果显示，白杨素能够显著逆转高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞 VEGF、色素上皮衍生因子（pigment epithelium－derived factor，PEDF）的过表达，内质网应激传感器蛋白 ATF6 和 IRE1 的磷酸化水平升高，视网膜内核层变薄，提示白杨素可减轻视网膜色素上皮细胞的内质网应激及凋亡程度，减少新生血管生成，改善 DR 的视觉障碍。

3.1.4　胆汁酸类　牛磺熊去氧胆酸是熊胆的主要活性成分，研究表明，其在抑制神经细胞凋亡、调节氧化应激、减轻神经炎症方面作用显著，且对视网膜病变有明显改善作用[35]。Chung 等[36]发现牛磺熊去氧胆酸显著减少了 DR 小鼠视网膜血管渗漏，改善了视网膜周细胞的损伤，维持了视网膜血管完整性。视网膜周细胞通过细胞间的结合蛋白和细胞外基质组成的基底膜与 BRB 相连接，负责感知和传导光信号，BRB 为视网膜周细胞提供了良好的生存环境，视网膜周细胞的正常功能是维持 BRB 结构和功能的重要因素。除此之外，周细胞的损伤可激活 VEGF 的表达，诱发新生血管形成[37]。Lenin 等[38]探讨了牛磺熊去氧胆酸对 DR 的作用机制，证明牛磺熊去氧胆酸可通过抑制 G 蛋白偶联胆汁酸受体（TGR5）信号减轻视网膜内皮细胞内质网应激，减少白细胞迁移，改善 DR 神经变性及血管病变。这些实验表明，牛磺熊去氧胆酸能够抑制内质网应激，减少视网膜细胞凋亡、BRB 破坏及新生血管形成，改善 DR。

3.1.5　有机硫类　萝卜硫素，别名莱菔硫烷，广泛存在于十字花科植物中，具有抗炎、抗氧化、抗癌等作用。研究表明，萝卜硫素对视网膜细胞凋亡具有显著的抑制作用，可有效改善视网膜结构紊乱及光损伤[39－40]。Lyu 等[41]探究萝卜硫素改善 DR 光损伤的作用机制，结果表明，经糖基化终末产物处理后的 DR 小鼠视网膜感光细胞凋亡数量显著增加，内质网应激相关蛋白 GRP78 表达显著增强，AMPK 通路相关蛋白磷酸化水平上调，提示萝卜硫素可通过激活 AMPK 通路改善 DR 视网膜感光细胞的内质网应激，减轻视网膜光损伤。

3.1.6　萜类　三七皂苷是中药三七的主要活性成分。Wang 等[42]研究发现，三七皂苷对 DR 具有显著的视网膜保护作用，可改善其结构紊乱及肿胀现象，与减少 RGCs 的凋亡数目有关，而 DR 大鼠视网膜组织中内质网应激相关蛋白的表达下调恰恰证明，三七皂苷对 DR 的内质网应激现象具有明显抑制作用，这一作用是通过调控 PERK/eIF2α/CHOP 通路及 Caspase－12 介导的 RGCs 细胞凋亡程序实现的。

3.1.7　多酚类　葡萄多酚主要存在于野生葡萄的皮和籽中，具有抗氧化、清除自由基活性[43]。视网膜色素上皮细胞是 BRB 外屏障的组成部分。Ha 等[44]发现，葡萄多酚能够显著改善人视网膜色素上皮细胞的炎症反应及其导致的细胞紧密连接丧失，有效抑制细胞凋亡，降低 PERK、eIF2α、CHOP 的基因表达，并下调 VEGF 的 mRNA 及蛋白水平，减轻内质网应激，减少 BRB 损伤及新生血管形成，有效

延缓视网膜病变，这一发现可为 DR 的治疗提供新靶点。

3.2　中药复方　玉液汤出自《医学衷中参西录》，功擅益气养阴、固肾止渴。GRP78 是反映内质网应激的重要蛋白，在发生内质网应激时过度表达，蛋白折叠增加，未折叠蛋白降解，触发 UPR，因此 GRP78 是内质网应激和 UPR 的标志物。胡雯婷[45]研究表明，经玉液汤干预后，DR 大鼠血糖显著降低，视网膜结构不规则及视网膜水肿显著改善，视网膜厚度显著增加，视网膜细胞排列较前紧密，且视网膜组织中 GRP78 蛋白的表达水平显著下调，提示玉液汤可通过改善内质网应激达到对 DR 的视网膜保护作用。

菩人丹由苦瓜、人参、丹参、制首乌、水蛭、葛根等药物组成，功擅清热活血、益气化瘀。贾璐瑶[46]实验发现，DR 大鼠视网膜 RGCs 层及内核层存在大量凋亡细胞，视网膜结构紊乱，内界膜肿胀变厚，经菩人丹灌胃处理后显著缓解，且视网膜组织中 *GRP78*、*CHOP* mRNA 及蛋白表达水平显著降低，RGCs 细胞凋亡显著减少，内质网应激显著改善，因此表明菩人丹对 DR 具有明显的视网膜保护作用，其机制可能为下调 GRP78、CHOP，改善内质网应激。

和营清热方由四妙勇安汤化裁而来，由金银花、枸杞子、牛蒡子、黄精、蒲公英、当归、生地黄、玄参 8 种药物组成，具有清热养阴、和营养血之功效。王蕾蕾等[47]探讨了和营清热方对 BRB 及神经细胞的作用，发现该方可显著减少 DR 小鼠血清糖基化终末产物的累积，降低视网膜内皮细胞/周细胞比例，减少新生血管的生成，显著改善 BRB 破坏，减轻血管渗漏。Zhang 等[48]将和营清热方用于 DR 小鼠的治疗中，结果发现，经其干预后，DR 小鼠视网膜 RGCs 损伤显著减少，视网膜组织中 ROS、ATF4 及 CHOP 表达显著降低，促凋亡因子 Caspase－3 水平显著下降，提示和营清热方可通过抑制 ATF4/CHOP 通路改善内质网应激及氧化应激，减少 RGCs 凋亡及血管损伤，发挥视网膜保护作用。上述研究表明，和营清热方可通过减轻内质网应激触发的 RGCs 凋亡程序和 BRB 破坏改善 DR。

上述中药单体和复方可通过抑制内质网应激减少细胞凋亡、减轻炎症反应、改善氧化应激，从而改善 DR 发展过程中的神经变性、BRB 破坏和新生血管形成，发挥对视网膜的保护作用。

4　结语

DR 属中医“雀目”范畴，现代医家称之为“消渴目病”，古人认为消渴以阴虚为本，燥热为标，燥热煎灼津液而成血瘀，阻于经络，终致阴虚血瘀，并认识到消渴所致并发症，如《三消论》载：“夫消渴者，多变聋盲、疮癣、痤痱之类[49]。”但古籍中未对其病因病机进行具体阐释。现代医家对 DR 的病机进行了阐述，如仝小林教授认为消渴络瘀日久而成消渴目病，林兰教授主张消渴目病是由燥热伤阴、目失所养而致[50－51]。各医家对 DR 的病机见解虽不尽相同，但病理因素整体来说不外乎“痰、瘀、虚”，因此其治疗以清热益气养阴、活血化瘀为主，与上述作用于 DR 的中药单体及复方的功效不谋而合。

内质网应激与 DR 的发生发展关系密切，通过本文的总结能够发现，抑制内质网应激可通过阻断细胞凋亡、减轻炎症反应、改善氧化应激等多重途径实现对 DR 神经变性、BRB 破坏、新生血管形成的调控，以达到防治 DR 的目的。中医药因其多靶点的特征及治疗的整体性而受到广泛关注，调控内质网应激可成为中医药治疗 DR 的新策略。文章总结了通过调控内质网应激干预 DR 的中药单体及复方，发现这些单体和复方可通过上述内质网应激对 DR 的影响机制保护视网膜。然而，中医药调控内质网应激改善 DR 的研究目前还存在一些局限性：首先，中医药对内质网应激的调控作用以及其对 DR 发生发展的影响机制还不完全清楚，虽然一些研究表明中医药可以通过抑制内质网应激通路的激活改善 DR，但具体的分子机制尚未完全阐明；其次，目前大部分相关研究还停留在动物实验和体外细胞实验阶段，临床研究的数量和质量不足，中医药对于 DR 的治疗效果仍需要更大规模、更高质量的研究来验证；此外，DR 的病理过程复杂，而中药复方具有多通路、多靶点的作用特点，复方中各种药物的活性成分相互影响，因此单纯针对某一机制探讨中医药对该病的作用进行研究难以全面、准确地评估其作用机制；最后，复方药物的剂量和配伍因人而异，药物的复杂性和个体差异性也给研究结果的复现和推广带来一定的挑战。因此，未来需要进一步深入的临床、分子生物学和药理学研究来明确中医药治疗 DR 的作用机制，并结合个体化医疗的理念，制定更加个性化的中医药治疗方案。

参考文献：

[1]ANTONETTI D A，KLEIN R，GARDNER T W. Diabetic ret-

inopathy[J]. N Engl J Med,2012,366(13):1227 - 1239.
[2]YAU J W,ROGERS S L,KAWASAKI R,et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care,2012,35(3):556 - 564.
[3]CUI Y,ZHU Y,WANG J C,et al. Comparison of widefield swept - source optical coherence tomography angiography with ultra - widefield colour fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol,2021,105(4):577 - 581.
[4]张凤俊,易敬林,李晶明,等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展[J]. 眼科新进展,2016,36(6):584 - 587.
[5]盛夏. 内质网应激信号网络在疾病防治中的作用与机制[C]. 珠海:中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集,2023:534.
[6]HETZ C,ZHANG K Z,KAUFMAN R J. Mechanisms,regulation and functions of the unfolded protein response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2020,21(8):421 - 438.
[7]MCQUISTON A,DIEHL J A. Recent insights into PERK - dependent signaling from the stressed endoplasmic reticulum[J]. F1000Res,2017,6:1897.
[8]KONG F J,MA L L,GUO J J,et al. Endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway is involved in diabetes - induced neuronal apoptosis and cognitive decline in mice[J]. Clin Sci,2018,132(1):111 - 125.
[9]王丹丹. 糖尿病早期视网膜神经节细胞退行性病变机制研究及药物干预[D]. 深圳:深圳大学,2018.
[10]CHEN Z S,SONG Y P,YAO J P,et al. Alterations of sodium and potassium channels of RGCs in RCS rat with the development of retinal degeneration[J]. J Mol Neurosci,2013,51(3):976 - 985.
[11]HUANG R,LAN Q Q,CHEN L F,et al. CD200Fc attenuates retinal glial responses and RGCs apoptosis after optic nerve crush by modulating CD200/CD200R1 interaction[J]. J Mol Neurosci,2018,64(2):200 - 210.
[12]THANGARAJU P,CHAKRABARTI A,BANERJEE D,et al. Dual blockade of Renin Angiotensin system in reducing the early changes of diabetic retinopathy and nephropathy in a diabetic rat model[J]. N Am J Med Sci,2014,6(12):625 - 632.
[13]尹青. 内质网应激参与 H_2O_2 诱导的视网膜神经节细胞的凋亡[D]. 长春:吉林大学,2014.
[14]CHAN C M,HUANG D Y,HUANG Y P,et al. Methylglyoxal induces cell death through endoplasmic reticulum stress - associated ROS production and mitochondrial dysfunction[J]. J Cell Mol Med,2016,20(9):1749 - 1760.
[15]董志军,陈志宏,于宏飞,等. 丝胶对糖尿病大鼠血视网膜屏障损伤的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(8):762 - 764.
[16]姜逸,胡娜,袁琳,等. 糖尿病视网膜病变过程中神经节细胞内质网应激的研究进展[J]. 上海预防医学,2020,32(10):867 - 871.
[17]GHOSH R,LIPSON K L,SARGENT K E,et al. Transcriptional regulation of VEGF - A by the unfolded protein response pathway[J]. PLoS One,2010,5(3):e9575.
[18]LI J M,WANG J J,YU Q,et al. Endoplasmic reticulum stress is implicated in retinal inflammation and diabetic retinopathy[J]. FEBS Lett,2009,583(9):1521 - 1527.
[19]ZHONG Y M,LI J M,CHEN Y M,et al. Activation of endoplasmic reticulum stress by hyperglycemia is essential for Müller cell - derived inflammatory cytokine production in diabetes[J]. Diabetes,2012,61(2):492 - 504.
[20]孟姣,吕振宇,孙传鑫,等. 枸杞多糖药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2018,29(10):2489 - 2493.
[21]狄梦卓. 基于 Caspase - 12 通路探讨枸杞多糖治疗糖尿病视网膜病变的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2022.
[22]杨乾方,王帆,叶婷,等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展[J]. 中草药,2023,54(12):4069 - 4081.
[23]司俊康,郭俊国,郭大东,等. 黄芪多糖对过氧化氢诱导人视网膜色素上皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 眼科新进展,2015,35(1):18 - 21.
[24]闫丰华,焦禄安,郑加军,等. 黄芪多糖对糖尿病模型大鼠视网膜病变及血清胱抑素 C 的影响[J]. 热带医学杂志,2019,19(7):813 - 816,804.
[25]PENG Q H,TONG P,GU L M,et al. Astragalus polysaccharide attenuates metabolic memory - triggered ER stress and apoptosis via regulation of miR - 204/SIRT1 axis in retinal pigment epithelial cells[J]. Biosci Rep,2020,40(1):BSR20192121.
[26]李明,赵远,马萍,等. 毛兰素的药理学作用研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2022,8(2):399 - 404.
[27]GONG C Y,YU Z Y,LU B,et al. Ethanol extract of Dendrobium chrysotoxum Lindl ameliorates diabetic retinopathy and its mechanism[J]. Vascul Pharmacol,2014,62(3):134 - 142.
[28]高玮. 鼓槌石斛及毛兰素对糖尿病视网膜病变 PERK - eIF2α - CHOP 通路的影响[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2018.
[29]姚佳宇,李志坚. 蓝莓花青素在眼科疾病的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2016,16(12):2234 - 2236.
[30]杨丹,包玉龙,张世良,等. 蓝莓花青素对糖尿病视网膜病变模型大鼠氧化损伤的修复作用及机制[J]. 河北医药,2023,9(1):44 - 47.
[31]WANG C Q,WANG K,LI P F. Blueberry anthocyanins extract attenuated diabetic retinopathy by inhibiting endoplas-

mic reticulum stress via the miR－182/OGG1 axis[J]. J Pharmacol Sci,2022,150(1):31－40.
[32]随家宁,李芳婵,郭勇秀,等. 益智仁化学成分、药理作用及质量标志物研究进展[J]. 药物评价研究,2020,43(10):2120－2126.
[33]何昭华,梁文旺,钟茜. 白杨素调控 lncRNA GAS5 表达对高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞损伤的影响[J]. 中国中医眼科杂志,2021,31(11):776－782.
[34]KANG M K,LEE E J,KIM Y H,et al. Chrysin ameliorates malfunction of retinoid visual cycle through blocking activation of AGE－RAGE－ER stress in glucose－stimulated retinal pigment epithelial cells and diabetic eyes[J]. Nutrients,2018,10(8):1046.
[35]周鸿缘,王萌,李春亭,等. 牛磺熊去氧胆酸的药理作用及应用研究进展[J]. 动物医学进展,2022,43(8):102－105.
[36]CHUNG Y R,CHOI J A,KOH J Y,et al. Ursodeoxycholic acid attenuates endoplasmic reticulum stress－related retinal pericyte loss in streptozotocin－induced diabetic mice[J]. J Diabetes Res,2017,2017:1763292.
[37]PRAIDOU A,ANDROUDI S,BRAZITIKOS P,et al. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy[J]. Curr Diabetes Rev,2010,6(5):304－312.
[38]LENIN R,JHA K A,GENTRY J,et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates endoplasmic reticulum stress－mediated visual deficits in diabetic Tie2－TNF transgenic mice via TGR5 signaling[J]. J Ocul Pharmacol Ther,2023,39(2):159－174.
[39]孙奕良,李海燕,洪汉君,等. 十字花科植物萝卜硫素生理功能及其产品应用的研究进展[J]. 食品工业科技,2024,45(2):364－372.
[40]杨阳. 金纳多和萝卜硫素对小鼠视网膜神经细胞凋亡的保护作用与机制研究[D]. 大连:大连医科大学,2011.
[41]LYU J J,BAO S Y,LIU T H,et al. Sulforaphane delays diabetes－induced retinal photoreceptor cell degeneration[J]. Cell Tissue Res,2020,382(3):477－486.
[42]WANG D D,ZHU H Z,LI S W,et al. Crude saponins of Panax notoginseng have neuroprotective effects to inhibit palmitate－triggered endoplasmic reticulum stress－associated apoptosis and loss of postsynaptic proteins in staurosporine differentiated RGC－5 retinal ganglion cells[J]. J Agric Food Chem,2016,64(7):1528－1539.
[43]李健,杨昌鹏,李泰球,等. 不同鲜食、野生葡萄皮多酚类物质抗氧化活性比较[J]. 保鲜与加工,2023,23(5):61－66.
[44]HA J H,SHIL P K,ZHU P,et al. Ocular inflammation and endoplasmic reticulum stress are attenuated by supplementation with grape polyphenols in human retinal pigmented epithelium cells and in C57BL/6 mice[J]. J Nutr,2014,144(6):799－806.
[45]胡雯婷. 基于内质网应激中的 GRP78 表达探讨玉液汤对糖尿病大鼠视网膜病变防治作用的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2020.
[46]贾璐瑶. 中药菩人丹对 OLETF 大鼠视网膜葡萄糖调节蛋白 78 和 C/EBP 同源蛋白表达的干预作用[D]. 承德:承德医学院,2016.
[47]王蕾蕾,王宁,冯奕斌,等. 和营清热方防治糖尿病视网膜病变药效评价及机制研究[C]. 邢台:世界中医药学会联合会眼科专业委员会第五届学术年会,中国中西医结合学会眼科专业委员会第十三届学术年会,中华中医药学会眼科分会第十三届学术年会,中国(河北)第二届国际眼科学术研讨会论文汇编,2014:86－87.
[48]ZHANG C,XU Y,TAN H Y,et al. Neuroprotective effect of He－Ying－Qing－Re formula on retinal ganglion cell in diabetic retinopathy[J]. J Ethnopharmacol,2018,214:179－189.
[49]刘梦伟,鲍新颖,王烁,等. 中医药治疗糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 中医临床研究,2022,14(36):45－47.
[50]包银兰,林兰,倪青,等. 林兰教授治疗糖尿病视网膜病变经验[J]. 吉林中医药,2021,41(4):471－473.
[51]王佳,李青伟,杨映映,等. 仝小林防治早期糖尿病视网膜病变经验[J]. 北京中医药,2017,36(6):512－515.

收稿日期:2024－07－19
作者简介:陈言(1999－),女,河南郑州人,硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌疾病。
通信作者:冯志海(1964－),男,河南郑州人,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治内分泌疾病。E－mail:13607649136@163.com
编辑:吴楠