中药提取物防治高糖诱导视网膜色素上皮细胞损伤的机制研究进展*

邹秀淇[1]，郑承红[1,2]，丁念[2]

1. 湖北中医药大学，湖北 武汉 430065；2. 武汉市中医医院，湖北 武汉 430014

摘要：糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）的发生发展与视网膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）损伤密切相关，而高糖环境可通过氧化应激、炎症反应、细胞凋亡及铁死亡等途径加剧 RPE 损伤。中药提取物如黄芪、姜黄、丹参、当归、银杏叶、石斛等，可通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、抑制铁死亡、抗细胞焦亡及促进细胞自噬等机制保护 RPE 细胞免受高葡萄糖损伤，提高 DR 疗效，应用前景广阔。但现有研究仍存在如下问题：多数中药提取物成分复杂，关键药效成分及其作用机制尚未明确；多种中药提取物对 RPE 的保护作用缺乏深入的作用机制探索；现有研究多集中于中药提取物抗氧化、抗炎及抗凋亡机制，而对铁死亡、自噬及细胞焦亡的调控机制研究较少。未来需进一步阐明中药提取物干预 RPE 损伤的具体靶点及通路，尤其是抗焦亡、抑制铁死亡等机制，以弥补传统疗法的不足，同时为开发新型中药制剂提供依据。

关键词：糖尿病视网膜病变；中药提取物；炎症；氧化应激；细胞凋亡；血糖；炎症反应；铁死亡；细胞焦亡；细胞自噬
DOI：10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2025. 06. 204
中图分类号：R276. 7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999(2025)06 - 1266 - 07

Mechanism Research Progress on Protective Effect of TCM Herbal Extracts Treating High Glucose Induced Retinal Pigment Epithelial Cell Injury

ZOU Xiuqi[1]，ZHENG Chenghong[1,2]，DING Nian[2]

1. Hubei University of Chinese Medicine，Wuhan Hubei China 430065；2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Wuhan City，Wuhan Hubei China 430014

Abstract：The occurrence and development of diabetes retinopathy (DR) is closely related to the retinal pigment epithelium (RPE) injury，and high glucose environment can aggravate RPE injury through oxidative stress，inflammatory reaction，cell apoptosis and ferroptosis. Traditional Chinese herbal medicine extracts such as Huangqi (Astragalus membranaceus)，Jianghuang (Curcuma longa)，Danshen (Salvia miltiorrhiza)，Danggui (Angelica sinensis)，Yinxingye (Ginkgo biloba leaf)，Shihu (Dendrobium officinale)，etc. can protect RPE cells from high glucose damage and improve DR efficacy through mechanisms such as antioxidant，anti - inflammatory，anti - apoptosis，inhibition of ferroptosis，anti pyroptosis，and promotion of autophagy，with broad application prospects. However，there existing the following issues in modern researches：most traditional Chinese medicine extracts have complex components，and the key active ingredients and their mechanisms of action are not yet clear；there is a lack of in - depth exploration of the protective mechanisms of various traditional Chinese medicine extracts on RPE；Existing research has mostly focused on the antioxidant，anti - inflammatory，and anti - apoptotic mechanisms of traditional Chinese medicine extracts，while there is relatively little research on the regulatory mechanisms of ferroptosis，autophagy，and cell pyroptosis. In the future，it is necessary to further clarify the specific targets and pathways of traditional Chinese medicine extracts in intervening in RPE injury，especially the mechanisms of anti pyroptosis and inhibition of ferroptosis，to make up for the shortcomings of traditional therapies and provide a basis for the development of new traditional Chinese medicine preparations.

* **基金项目：**湖北省中医药管理局中医药科研项目（ZY2023F053）；武汉市知识创新专项基础研究项目（2022020801010582）

Key words: diabetic retinopathy; TCM herbal extracts; inflammation; oxidative stress; apoptosis; blood glucose; inflammatory reaction; ferroptosis; pyroptosis; autophagy

糖尿病是一种慢性消耗性疾病，其具体发病机制尚未完全明确，以慢性高血糖为主要病理特征。国际糖尿病联盟报告显示，目前全球 20～79 岁的成年人中糖尿病患者达 5.37 亿[1]。糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）是糖尿病最常见且最严重的微血管并发症，也是成年人视力障碍的主要原因[2]。我国 2 型糖尿病患者 DR 发病率约为 31.5%[3]，因此防治 DR 意义重大。目前，现代医学治疗 DR 的方法主要包括药物治疗、激光治疗和玻璃体切割术等，虽已取得一定进展[4]，但仍存在诸多问题需要解决，如药物治疗可能引发胃肠道不适、高热等不良反应[5]；激光光凝术则存在视力下降甚至视网膜永久性损伤的风险[6]。传统认为，DR 与血－视网膜屏障破坏相关，其特征表现为视网膜血管渗漏[7]。视网膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）作为神经视网膜下方的单层细胞，构成 BRB 外层结构，调控离子等物质穿过血－视网膜屏障的运输[8-9]。动物研究显示，糖尿病小鼠模型中 PRE 屏障功能受损可加剧血－视网膜屏障渗漏并诱发 DR[10]；临床研究亦提示，RPE 改变可能参与 DR 的发生[11]。因此，高糖诱导的 PRE 损伤与 DR 进展密切相关，为 DR 的治疗提供了重要依据。

DR 属于中医“消渴目病”范畴，病机以阴虚为本、瘀热为标，治疗以补虚、化瘀热为基本原则。本文基于 DR 发生机制，综述相关研究进展，表明中药提取物可以有效改善高糖诱导的 RPE 损伤，保护 RPE 细胞，为 DR 的治疗提供了新思路。

1　高糖诱导的 RPE 损伤机制

1.1　氧化应激　氧化应激是氧自由基产生与清除失衡导致的病理状态，高葡萄糖引起的氧化应激在 DR 发病机制中起关键作用[12]。研究表明，高糖环境下，糖尿病患者视网膜内活性氧水平升高，而超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽（glutathione，GSH）等抗氧化剂水平降低，导致氧化－抗氧化系统失衡，使视网膜组织和细胞暴露于高水平活性氧，增加机体氧化应激水平，导致细胞损伤或功能障碍[13-14]，加速细胞凋亡[15]、线粒体功能障碍[16]、炎症反应及脂质过氧化，进而改变视网膜结构与功能[17]。RPE 细胞富含线粒体，其功能障碍会增加活性氧生成[18]。线粒体自噬是一种动态自噬过程，可消除多余或受损的线粒体，维持线粒体的质量和数量[11]。有研究表明，在高糖条件下 RPE 线粒体自噬减少，加剧细胞氧化应激水平[19]。

1.2　炎症反应　RPE 可能产生和释放多种细胞因子及趋化因子，如调节性激活，正常 T 细胞表达和分泌因子（regulated on activation，normal T cell expressed and secreted，RANTES）、单核细胞趋化蛋白－1（monocyte chemoattractant protein－1，MCP－1）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）和 IL－8[20]，从而引发炎症反应。有证据表明，高葡萄糖能够诱发视网膜炎症反应，通过上调 RPE 细胞中肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－alpha，TNF－α）、IL－6、IL－1β[14,21]、细胞间黏附分子－1（intercellular adhesion molecule－1，ICAM－1）[22]及 MCP－1[23]等基因表达，促进慢性炎症反应，加速 DR 的发生发展。现代研究表明，多种促炎因子和炎症因子参与了 DR 的病理过程，抗炎药物对 DR 有明显的治疗作用[24-25]。

1.3　细胞凋亡　细胞凋亡又称程序性细胞死亡，是一种正常的生理过程，其主要特点是通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine aspartyl protease，Caspase）发挥作用。RPE 位于脉络膜与视网膜神经皮层之间，后者是视网膜的重要营养、维持和代谢组织，由于其位置的特殊性，易受刺激。大量研究表明，DR 和 RPE 细胞损伤关系密切，DR 可通过多种途径诱导 PRE 凋亡，如 microRNA 相关通路调控[26-27]、p38 丝裂原激活蛋白激酶通路[28]，诱导 RPE 细胞凋亡。

1.4　铁死亡　铁死亡是一种新型的细胞死亡形式，其特点是细胞内铁超载和铁依赖性脂质过氧化物的积累[29]。有研究在链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导的糖尿病小鼠视网膜组织中观察到铁超载[30]和铁死亡[31]，糖尿病早期阶段，在玻璃体中上调的神经胶质成熟因子－β 使 ATP 酶 H^+ 转运 V1 亚单位 A 转位至溶酶体，影响 RPE 的溶酶体功能，长链脂肪酰辅酶 A 合成酶 4（acyl－coa synthetase long－chain family member 4，ACSL4）蛋白不能及时降解，引发脂质代谢异常，从而诱导 RPE 细胞铁死亡，损害视网膜功能[32]。体外研究表明，高糖可通过不同信号通路诱导 RPE 细胞中的铁死亡，如 miR－338－3p/溶质载体家族 1 成员 5（solute carrier family 1 member 5，SLC1A5）[33]，从而在 DR 的发病机制中发挥作用。

1.5　细胞焦亡　细胞焦亡是一种溶解性细胞死亡，其特征是质膜迅速破裂，释放细胞内容物和促炎介质，包括 IL－1β 和 IL－18[34]。研究表明，高血糖触

发连接蛋白 43(connexin 43,Cx43)/三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)/P2X7 受体(P2X7 receptor,P2X7R)/Ca^{2+} 流入途径、线粒体 ROS、miR-130a/TNF-α/SOD1/ROS 途径或甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase like 3,METTL3)/miR-25-3p/磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)/蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)/NACHT、LRR 和 PYD 结构域蛋白 3(NACHT,LRR and PYD domains-containing protein 3,NLRP3)信号级联以激活 NLRP3 炎症小体,导致 RPE 细胞焦亡[35-37],可见细胞焦亡在 PRE 损伤中发挥着重要作用,对高糖诱导的 RPE 细胞焦亡机制的研究或可为 DR 的治疗提供针对性策略。

1.6　细胞自噬　自噬是导致溶酶体降解的重要过程,溶酶体降解在视网膜稳态中起着至关重要的作用。研究表明,自噬障碍参与了 DR 的进展[38]。RPE 细胞是维持视网膜功能的主要细胞,脱落的感光器外段的自噬降解是 RPE 细胞最重要的功能之一,其自噬功能的激活在糖尿病视网膜病变中具有重要作用[39]。此外,RPE 细胞中的自噬可通过抑制 mTOR 途径调节糖脂代谢,减少氧化应激反应,从而减轻炎症反应,清除受损线粒体,延缓 DR 的发生发展[40]。

综上所述,高葡萄糖诱导 RPE 损伤的机制与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、铁死亡、细胞焦亡、细胞自噬等有关,影响 DR 的发生发展,可通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡等方式保护 RPE,改善 DR。

2　中药提取物对高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤保护机制

DR 可归属于中医“消渴目病”范畴,由消渴病日久发展而来。消渴病的根本病机为“阴虚为本,燥热为标”,阴精亏损,燥热耗津,肝肾之精不能上注于目,目失所养,久病入络,造成血脉瘀滞,阻滞于目,出现“目不能视而辨五色”,引起微血管异常等,血瘀日久化热,火性上炎,灼伤目络,甚至逼迫营血,导致眼底出血,视力骤降甚至失明,如《证治要诀》载:“三消久之,精血既亏,或目无所见。”故 DR 以虚为本,瘀热为标[41]。因此,改善 DR、修复 RPE 损伤当以“补虚,化瘀热”为要,中药可通过降低氧化应激、抗炎、抗凋亡等机制,保护 DR 的 RPE 损伤,起到修复作用。

2.1　抗氧化　黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降糖和改善心血管疾病等多种药理作用。周云丰等[42]研究发现,黄芪甲苷能抑制 ROS 生成,增强 SOD 等抗氧化酶活性,并降低丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,减少脂质过氧化物的产生,增强细胞的抗氧能力,缓解 DR 模型中视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)的损坏。于乃馨[43]进一步证实,黄芪甲苷不仅可减少 ROS 的产生,提高多种抗氧化酶的活性,还可参与 AKT 的磷酸化,通过上调 Nrf 转录因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)通路减轻高糖诱导的 ARPE-19 细胞的氧化应激损伤,有效治疗 DR。

除黄芪甲苷外,姜黄素、氧化苦参碱、雷公藤甲素和薯蓣皂苷等中药提取物也显示出对 RPE 的保护作用。姜黄素是一种来自姜黄根茎的天然酚,研究发现其可减轻 PRE 氧化应激,恢复 PRE 中 DNA 甲基转移酶的表达和功能[44],干扰 ROS/PI3K/AKT/mTOR 通路传导[45-46],有效减少高葡萄糖诱导的 ROS 产生,是一种有效的抗氧化化合物。张苏明[47]研究发现,氧化苦参碱可调节 Nrf2、SOD1、γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ-glutamylcysteine synthetase,γ-GCS)、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1[NAD(P)H quinone oxidoreductase 1,NQO1]表达,下调 TNF-α、IL-6、IL-1α 等炎症因子,具有抗氧化及抗炎作用。雷公藤甲素是雷公藤重要的提取物,具有抗炎、免疫抑制和抗肿瘤活性,Han 等[48]研究表明,高葡萄糖诱导的 RPE 细胞中 miR-29b 低表达,雷公藤甲素可提高 miR-29b 及其下游靶点磷酸酶、张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)表达,调控 miR-29b/PTEN 轴,阻断高葡萄糖诱导的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)信号通路,保护 PRE 细胞免受高糖诱导的氧化损伤。张新霞等[49]研究发现,山药提取物薯蓣皂苷可降低 ROS、MDA 水平,提高过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活性,维持氧化-抗氧化平衡,保护 RPE 免受高葡萄糖诱导的氧化应激损伤,从而保护 PRE 细胞,治疗 RPE 损伤。

2.2　抗炎　高血糖刺激可导致视网膜病变,诱发大量由炎症转录因子调控的炎症基因的表达,其中,NF-κB 信号通路在炎症反应的级联放大和维持方面发挥着重要作用[50]。中药提取物丹参酮ⅡA 磺酸钠、银杏叶提取物、橄榄苦苷主要通过抑制 NF-κB 改善 DR 的 RPE 损伤。Guo 等[51]研究发现,高葡萄糖可抑制 RPE 细胞的通透性。丹参酮ⅡA 磺酸钠是丹参中的天然化合物之一,可促进 5′-腺苷-磷酸激活的蛋白激酶(5′-adenosine monophos-

phate－activated protein kinase，AMPK）的磷酸化，通过抑制蛋白乙酰转移酶 p300（p300 histone acetyltransferase）降低 NF－κB 的乙酰化水平，发挥抗炎作用，从而提升 PRE 细胞的通透性，减轻高葡萄糖环境引起的 PRE 损伤，治疗 DR。南娜等[52]研究发现，银杏叶提取物可调控炎症转录因子，降低炎症因子 TNF－α、IL－1α 表达水平，促进 NF－κB 诱导激酶（NF－κB－inducing kinase，NIK）、IκB 激酶 α（IκB kinase α，IKKα）、IκBα（inhibitor of NF－κBα，IκBα）及其磷酸化的表达，抑制 NF－κB 信号通路，发挥抗炎作用，保护 RPE，增强 PRE 细胞活性，防治 DR。Hsu 等[53]研究发现，高葡萄糖条件可使 RPE 细胞中 IL－1β 表达增加，促进促炎因子 IL－6、MCP－1、可溶性细胞间黏附分子的分泌，从而引发炎症反应。橄榄苦苷可阻断 IL－1β 诱导的炎症反应，其机制涉及阻断丝裂原活化蛋白激酶/核因子－κB 信号通路（mitogen－activated protein kinase/nuclear factor kappa B pathway，MAPK/NF－κB Pathway）及 c－Jun N 末端激酶 1/2（c－Jun N－terminal kinase 1/2，JNK1/2）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路（p38 mitogen－activated protein kinase pathway，p38 MAPK Pathway）的磷酸化，减少相关促炎因子的分泌，保护 PRE 细胞，从而改善 DR 的炎症状态。

2.3　抗细胞凋亡　黄芪提取物黄芪甲苷和黄芪多糖可通过抗细胞凋亡作用保护 PRE。Wang 等[54]研究表明，黄芪甲苷可上调 miR－128 表达，调节 PI3K/AKT 通路，保护糖尿病大鼠 RPE 细胞免于凋亡，减轻 DR 的病变情况。黄芪多糖可通过调节 miR－195 和 miR－204 的表达，影响相关 Bcl－2 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1（silent mating type information regulation 2 homolog 1，SIRT1）信号通路，改善 PRE 细胞凋亡，从而抑制高糖诱导的 RPE 细胞代谢记忆，改善 DR[55－56]。葛根提取物可通过抗糖化作用及调控凋亡相关因子 Fas/FasL 通路，抑制 RPE 细胞凋亡，从而有益于 DR[57－58]。Zhang 等[59]研究表明，高葡萄糖环境会损害 RPE 细胞存活率，而积雪草苷可通过激活 cAMP/蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）信号通路，改善高糖诱导的 RPE 细胞炎症和凋亡，修复受损的 ARPE－19 细胞，恢复高葡萄糖暴露的 ARPE－19 细胞的细胞存活率，改善 DR。李晓玲等[60]研究发现，高糖条件下，ARPE－19 细胞活性降低且死亡率增加，石斛提取物通过升高 miR－223－3p 或抑制辅激活蛋白关联精氨酸甲基转移酶（coactivator－associated arginine methyltransferase，CARM1）活性，调控 miR－223－3p/CARM1 轴，激活 DR 高糖诱导人视网膜色素上皮细胞系 ARPE－19 的活性，抑制凋亡，延缓 DR 进展。李青春等[61]研究发现，白藜芦醇可以增加 Bcl－2 家族蛋白表达，减少 Bcl－2 相关 X 蛋白（Bcl－2－associated X protein，Bax），升高 Bcl－2/Bax 比值，减少 ROS 生成和相关炎症因子的释放，增加高糖状态下 ARPE－19 细胞活性，缓解细胞损伤，降低细胞凋亡率，保护高糖诱导下的 ARPE－19 细胞。南娜等[62]研究表明，高糖可诱导 ARPE－19 细胞中 Bcl－2、Bax、Caspase－3、Fas/FasL 表达升高，引起 Bcl－2 构象发生变化，进而触发级联反应，诱导 ARPE－19 细胞凋亡。银杏叶提取物可抑制 JNK 磷酸化，阻止 JNK 进入细胞核，从而抑制 JNK 通路的激活，改善高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞的凋亡，减少 DR 的发生风险。

2.4　抑制铁死亡　Tang 等[63]研究发现，铁死亡与高糖环境诱导的 RPE 细胞线粒体损伤有关。黄芪甲苷通过抑制 miR－138－5p 表达，增强 SIRT1/Nrf2 信号通路活性，提升细胞抗氧化能力，减轻高糖诱导的 RPE 细胞铁死亡，从而减少细胞死亡，进而抑制 DR 病理过程。Song 等[64]研究表明，葛根素能够纠正 RPE 细胞铁超载状态，抑制铁离子沉积，缓解氧化应激、炎症反应和细胞凋亡，并可穿透血－房水屏障，有效保护铁过载引起的视网膜损伤。

2.5　抗细胞焦亡　来坚等[65]研究发现，长链非编码 RNA 母系表达基因 3（long noncoding RNA maternally expressed 3，lncRNA MEG3）在 DR 中表达增加，当归多糖通过调控平滑蛋白/蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）通路减少 Caspase－1、Caspase－4、Caspase－5 蛋白表达，促进 DR 大鼠 lncRNA MEG3 表达，减少 RPE 细胞焦亡，改善 DR。

2.6　促进细胞自噬　余静等[66]研究发现，黄芪皂苷可通过降低葡萄糖调节蛋白 78（glucose－regulated protein 78，GRP78）表达，增强 C/EBP 同源蛋白（C/EBP homologous protein，CHOP）和蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R－like endoplasmic reticulum kinase，PERK）的表达水平，激活 PERK 信号通路，从而抑制高葡萄糖诱导的 RPE 细胞自噬水平，恢复细胞活性。李丽华[67]研究发现，青蒿琥酯可通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路，提高大鼠视网膜组织自噬水平，减轻高葡萄糖诱导的 PRE 氧化应激，减少促炎因子释放，从而保护高糖环境下的 PRE 细胞。张占强[68]研究发现，高糖环境通过抑制 RPE 细胞中 AMPK 表达及活性、增加 mTOR 表达，导致细胞自噬减少，诱导细胞凋亡，而黄连素可通过激活 AMPK/mTOR 信号通路促进 RPE 细胞自噬，减

少细胞凋亡，改善高葡萄糖诱导的 RPE 损伤。

综上所述，可用于治疗糖尿病视网膜病变 RPE 损伤的中药提取物主要来源于黄芪、姜黄、丹参、当归、银杏叶、石斛等，这些中药具有益气养阴、活血化瘀、清热等功效，与 DR“阴虚为本、瘀热为标”的病机特点相和，符合“补虚、清瘀热”的治疗原则。其提取物通过抗氧化、抗炎、抗凋亡、抑制铁死亡、抗细胞焦亡、促进细胞自噬等机制改善 PRE 损伤，保护 PRE 细胞，有益于 DR 的防治。

3　结语

DR 作为糖尿病的主要并发症之一，其发病机制复杂且影响因素多样。目前临床常用的化学药物治疗存在明显局限性，不仅可能产生明显不良反应，长期使用还会导致耐药性，严重影响后续治疗。杨稀瑞等[69]通过系统评价中国知网、万方、维普、PubMed 等国内外数据库的数据，证实中药治疗 DR 具有显著优势，能够有效改善视力，缩短视网膜循环时间，临床疗效显著且安全性高，还可有效提高患者生存质量。

研究表明，DR 的发生发展与 RPE 细胞损伤密切相关，高糖环境诱导 RPE 损伤可能与氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、铁死亡等相关。本文梳理相关研究发现，中药提取物可通过抗氧化、改善炎症、抗细胞凋亡、抑制铁死亡、促进细胞自噬等机制保护 RPE 细胞免受高葡萄糖损伤，为 DR 的临床治疗提供了新的研究方向和应用前景。然而当前研究还存在以下问题亟待解决：(1) 多数中药提取物成分复杂，具体起效成分及其协同机制尚未明确；(2) 多种中药提取物及有效成分对糖尿病视网膜病变 RPE 细胞的保护作用缺乏深入的机制阐释；(3) 现有研究多集中于抗氧化、抗炎及抗凋亡机制，对抑制铁死亡、促进细胞自噬、抗细胞焦亡等具体机制的研究较少。未来应进一步明确中药提取物多靶点的作用机制，加强抗细胞焦亡、抑制铁死亡、抗细胞焦亡等机制的研究，弥补药物疗法等传统疗法的不足，同时开发治疗 DR 的中药新制剂，对 DR 的临床治疗具有重要意义。

参考文献：

[1] MAGLIANO D J, BOYKO E J. IDF DIABETES ATLAS [M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.

[2] SABANAYAGAM C, YIP W, TING D S W, et al. Ten emerging trends in the epidemiology of diabetic retinopathy [J]. Ophthalmic Epidemiol, 2016, 23(4): 209 – 222.

[3] 张天垚，李强. 血糖波动与糖尿病视网膜病变的相关性 [J]. 医学研究生学报，2020，33(11)：1228 – 1232.

[4] 邸莎，王天铬，逄冰，等. 糖尿病视网膜病变发病机制及治疗的研究进展 [J]. 医学综述，2021，27(21)：4285 – 4291.

[5] 杨立，明国林. 羟苯磺酸钙胶囊(导升明)治疗糖尿病性视网膜病变致高热 1 例 [J]. 糖尿病新世界，2019，22(15)：57 – 58.

[6] 鞠晓妮. 探讨激光光凝术治疗糖尿病视网膜病变的疗效 [J]. 当代医学，2021，27(12)：159 – 160.

[7] KIM Y H, KIM Y S, ROH G S, et al. Resveratrol blocks diabetes – induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas [J]. Acta Ophthalmol, 2012, 90(1): e31 – e37.

[8] YANG S, ZHOU J, LI D W. Functions and diseases of the retinal pigment epithelium [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 727870.

[9] SKARPHEDINSDOTTIR S B, EYSTEINSSON T, ARNASON S S. Mechanisms of ion transport across the mouse retinal pigment epithelium measured in vitro [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(6): 31.

[10] XU H Z, LE Y Z. Significance of outer blood – retina barrier breakdown in diabetes and ischemia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2160 – 2164.

[11] DECANINI A, KARUNADHARMA P R, NORDGAARD C L, et al. Human retinal pigment epithelium proteome changes in early diabetes [J]. Diabetologia, 2008, 51(6): 1051 – 1061.

[12] KANG Q Z, YANG C X. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. Redox Biol, 2020, 37: 101799.

[13] FISHER C R, SHAAELI A A, EBELING M C, et al. Investigating mitochondrial fission, fusion, and autophagy in retinal pigment epithelium from donors with age – related macular degeneration [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 21725.

[14] LIANG Z Y, LU C Z, FENG T T, et al. Circ – ADAM9 promotes high glucose – induced retinal pigment epithelial cell injury in DR via regulating miR – 338 – 3p/CARM1 axis [J]. J Ophthalmol, 2022, 2022: 2522249.

[15] DOMINGUETI C P, DUSSE L M S, DAS GRACAS C M, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications [J]. J Diabetes Complicat, 2016, 30(4): 738 – 745.

[16] CANO M, WANG L, WAN J, et al. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction and a protective unfolded protein response in RPE cells [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 69: 1 – 14.

[17] DAMMAK A, HUETE – TORAL F, CARPENA – TORRES C, et al. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: diagnosis and treatment [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1376.

[18] DATTA S, CANO M, EBRAHIMI K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non – neovascular AMD [J]. Prog Retin Eye Res, 2017,

60:201 – 218.
[19] HUANG L, YAO T Y, CHEN J, et al. Effect of Sirt3 on retinal pigment epithelial cells in high glucose through Foxo3a/PINK1 – Parkin pathway mediated mitophagy[J]. Exp Eye Res, 2022, 218:109015.
[20] JUEL H B, FABER C, UDSEN M S, et al. Chemokine expression in retinal pigment epithelial ARPE – 19 cells in response to coculture with activated T cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(13):8472 – 8480.
[21] TANG X L, DAI Y, WANG X L, et al. microRNA – 27a protects retinal pigment epithelial cells under high glucose conditions by targeting TLR4[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(1):452 – 458.
[22] WANG W, MATSUKURA M, FUJII I, et al. Inhibition of high glucose – induced VEGF and ICAM – 1 expression in human retinal pigment epithelium cells by targeting ILK with small interference RNA[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(1):613 – 620.
[23] TAGHAVI Y, HASSANSHAHI G, KOUNIS N G, et al. Monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP – 1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations[J]. J Cell Commun Signal, 2019, 13(4):451 – 462.
[24] RANGASAMY S, MCGUIRE P G, DAS A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2012, 19(1):52 – 59.
[25] FANTE R J, GARDNER T W, SUNDSTROM J M. Current and future management of diabetic retinopathy: a personalized evidence – based approach[J]. Diabetes Manag (Lond), 2013, 3(6):481 – 494.
[26] YAO R, YAO X X, LIU R, et al. Glucose – induced microRNA – 218 suppresses the proliferation and promotes the apoptosis of human retinal pigment epithelium cells by targeting RUNX2[J]. Biosci Rep, 2019, 39(12): BSR20192580.
[27] YU J, QIN M, LI J, et al. LncRNA SNHG4 sponges miR – 200b to inhibit cell apoptosis in diabetic retinopathy[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(5):1117 – 1122.
[28] MAUGERI G, BUCOLO C, DRAGO F, et al. Attenuation of high glucose – induced damage in RPE cells through p38 MAPK signaling pathway inhibition[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:684680.
[29] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4):266 – 282.
[30] FAN X E, XU M H, REN Q F, et al. Downregulation of fatty acid binding protein 4 alleviates lipid peroxidation and oxidative stress in diabetic retinopathy by regulating peroxisome proliferator – activated receptor γ – mediated ferroptosis[J]. Bioengineered, 2022, 13(4):10540 – 10551.
[31] SHAO J Z, BAI Z X, ZHANG L R, et al. Ferrostatin – 1 alleviates tissue and cell damage in diabetic retinopathy by improving the antioxidant capacity of the Xc – – GPX4 system[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1):426.
[32] LIU C Y, SUN W, ZHU T, et al. Glia maturation factor – β induces ferroptosis by impairing chaperone – mediated autophagic degradation of ACSL4 in early diabetic retinopathy[J]. Redox Biol, 2022, 52:102292.
[33] ZHOU J, SUN C Y, DONG X, et al. A novel miR – 338 – 3p/SLC1A5 axis reprograms retinal pigment epithelium to increases its resistance to high glucose – induced cell ferroptosis[J]. J Mol Histol, 2022, 53(3):561 – 571.
[34] ZENG Z L, LI G H, WU S Y, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. Cell Prolif, 2019, 52(2): e12563.
[35] ZHA X, XI X T, FAN X Y, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high – glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR – 25 – 3p/PTEN/Akt signaling cascade through DGCR8[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(9): 8137 – 8150.
[36] MUGISHO O O, GREEN C R, KHO D T, et al. The inflammasome pathway is amplified and perpetuated in an autocrine manner through connexin43 hemichannel mediated ATP release[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2018, 1862(3):385 – 393.
[37] LI H S, LI R, WANG L J, et al. Proanthocyanidins attenuate the high glucose – induced damage of retinal pigment epithelial cells by attenuating oxidative stress and inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(9):e22845.
[38] ROSA M D, DISTEFANO G, GAGLIANO C, et al. Autophagy in diabetic retinopathy[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(8):810 – 825.
[39] GAMBHIR D, ANANTH S, VEERANAN – KARMEGAM R, et al. GPR109A as an anti – inflammatory receptor in retinal pigment epithelial cells and its relevance to diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 2208 – 2217.
[40] TANAKA Y, KUME S, KITADA M, et al. Autophagy as a therapeutic target in diabetic nephropathy[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012:628978.
[41] 董彦敏, 巫奕丽. 糖尿病眼病的防治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
[42] 周云丰, 李琳, 葛争艳, 等. 黄芪甲苷对甲基乙二醛诱导的人视网膜色素上皮细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7):915 – 921.
[43] 于乃馨. 黄芪甲苷治疗糖尿病视网膜病变的作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
[44] MAUGERI A, MAZZONE M G, GIULIANO F, et al. Curcumin modulates DNA methyltransferase functions in a cellular model of diabetic retinopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:5407482.
[45] 冉振龙. 姜黄素对糖尿病视网膜病变 PI3K/Akt/mTOR

通路的调控作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2018.
[46]李豪. 姜黄素对血糖波动诱导 RPE 细胞损伤的保护效应研究[D]. 咸宁:湖北科技学院,2020.
[47]张苏明. 氧化苦参碱对高糖致大鼠视网膜色素上皮细胞损伤的干预作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
[48]HAN F M,ZHANG J Y,LI K,et al. Triptolide protects human retinal pigment epithelial ARPE - 19 cells against high glucose - induced cell injury by regulation of miR - 29b/PTEN[J]. Arch Physiol Biochem,2023,129(1):54 - 60.
[49]张新霞,王小敏,陆丽红,等. 薯蓣皂苷对高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤的保护作用[J]. 眼科新进展,2022,42(4):278 - 283.
[50]KOLEVA - GEORGIEVA D N,SIVKOVA N P,TERZIEVA D. Serum inflammatory cytokines IL - 1beta,IL - 6,TNF - alpha and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy[J]. Folia Med (Plovdiv),2011,53(2):44 - 50.
[51]GUO Z L,LI Y,LIU X W,et al. Sodium tanshinone IIA silate alleviates high glucose induced barrier impairment of human retinal pigment epithelium through the reduction of NF - κB activation via the AMPK/p300 pathway[J]. Curr Eye Res,2020,45(2):177 - 183.
[52]南娜,赵萍,张睿. 银杏叶提取物对 NF - κB 活性抑制人视网膜色素上皮细胞炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(18):163 - 167.
[53]HSU M L,HUANG W C,ZHOU Y R,et al. Oleuropein protects human retinal pigment epithelium cells from IL - 1β - induced inflammation by blocking MAPK/NF - κB signaling pathways[J]. Inflammation,2022,45(1):297 - 307.
[54]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.
[55]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.
[56]LIU P,PENG Q H,TONG P,et al. Astragalus polysaccharides suppresses high glucose - induced metabolic memory in retinal pigment epithelial cells through inhibiting mitochondrial dysfunction - induced apoptosis by regulating miR - 195[J]. Mol Med,2019,25(1):21.
[57]SOOK KIM Y,SOO LEE I,KIM J S. Protective effects of puerariae Radix extract and its single compounds on methylglyoxal - induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells[J]. J Ethnopharmacol,2014,152(3):594 - 598.
[58]HAO L N,ZHANG Y Q,SHEN Y H,et al. Effect of puerarin on retinal pigment epithelial cells apoptosis induced partly by peroxynitrite via Fas/FasL pathway[J]. Int J Ophthalmol,2010,3(4):283 - 287.
[59]ZHANG Y X,MENG X D,LIU K Y. The modulation of cAMP/PKA pathway by asiaticoside ameliorates high glucose - induced inflammation and apoptosis of retinal pigment epithelial cells[J]. J Bioenerg Biomembr,2022,54(1):9 - 16.
[60]李晓玲,刘东敬. 石斛提取物通过调控 miR - 223 - 3p/CARM1 轴改善糖尿病视网膜病变进程[J]. 中国老年学杂志,2023,43(10):2489 - 2493.
[61]李青春. 白藜芦醇对糖尿病视网膜病变的保护作用及机制研究[D]. 武汉:武汉大学,2016.
[62]南娜,赵萍,张睿. 银杏叶提取物对高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(18):168 - 173.
[63]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.
[64]SONG Q T,ZHAO Y,LI Q,et al. Puerarin protects against iron overload - induced retinal injury through regulation of iron - handling proteins[J]. Biomed Pharmacother,2020,122:109690.
[65]来坚,李能,刘子彬,等. 当归多糖促进 lncRNA MEG3 表达调控视网膜上皮细胞焦亡改善糖尿病视网膜病变作用机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2023,33(7):592 - 599.
[66]余静,赵海岚,程凯尧,等. 黄芪皂苷通过调控蛋白激酶 R 样内质网激酶途径抑制高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞自噬的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(4):361 - 368.
[67]李丽华. 青蒿琥酯对糖尿病大鼠视网膜组织自噬的作用及机制研究[D]. 北京:中国医科大学,2021.
[68]张占强. 黄连素通过激活 AMPK/mTOR 保护高糖损伤视锥及色素上皮细胞的作用机制研究[D]. 长春:吉林大学,2020.
[69]杨稀瑞,王继雪,董霏雪,等. 中药治疗糖尿病视网膜病变的系统评价再评价[J]. 中国中医眼科杂志,2023,33(2):189 - 195.

收稿日期:2024 - 12 - 17
作者简介:邹秀淇(1997 -),女,湖北来凤人,博士研究生,主要从事中西医结合治疗内分泌代谢及免疫性疾病研究。
通信作者:郑承红,女,主任医师,博士研究生导师,主要从事中西医结合治疗内分泌代谢及免疫性疾病研究。E - mail:chzheng28@qq.com

编辑:吴楠