

· 综述 ·

## 炎症在糖尿病视网膜病变中的研究进展

薛君<sup>1\*</sup>, 武学慧<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 内蒙古包头钢铁医院老年病科, 内蒙古自治区 包头 014010; <sup>2</sup> 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古自治区 包头 014010)

**【摘要】** 目前,我国糖尿病发病率呈现不断上升趋势,糖尿病会导致严重的代谢紊乱以及多种急、慢性并发症,糖尿病视网膜病变(DR)就是其中最常见微血管并发症之一。近年来,2型糖尿病中DR的发病率明显升高,已成为全世界范围内致盲的主要原因之一。关于DR的原因及机制目前尚未明确,但众多研究表明,炎症细胞、炎症因子及炎症信号通路共同作用,引起炎症级联反应,在DR的发生与发展中发挥了关键作用。本文将对炎症细胞、炎症因子及炎症信号通路在DR中的研究进展进行综述,阐述炎症在糖尿病视网膜病变中的作用机制,以期进一步研究防治方法,改善DR患者的生存质量。

**【关键词】** 糖尿病;视网膜病变;炎症;炎症因子

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.12.205

## Research progress of inflammation in diabetic retinopathy

XUE Jun<sup>1\*</sup>, WU Xue-Hui<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Geriatrics, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

**【Abstract】** At present, the incidence rate of diabetes is in an increasing trend in our country. Diabetes can lead to serious metabolic disorders and various acute and chronic complications. Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common microvascular complications. In recent years, the incidence of DR has increased significantly among the patients with type 2 diabetes mellitus, and DR has become one of the main causes of blindness all over the world. The etiology and pathogenesis of DR remain unclear, but many studies have shown that inflammatory cells, inflammatory factors and inflammatory signaling pathways work together to cause inflammatory cascade reaction, which play key roles in the occurrence and development of DR. This article reviews the research progress of inflammatory cells, inflammatory factors and inflammatory signaling pathways in the pathogenesis of DR, and elaborates the mechanism of inflammation in DR in order to further study its prevention and treatment and improve the quality of life in DR patients.

**【Key words】** diabetes mellitus; retinopathy; inflammation; inflammatory factor

*This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019MS08178) and the Joint Project of Science and Technology Million Project of Inner Mongolia Medical University (YKD2018KJBW(LH)077).*

*Corresponding author: XUE Jun, E-mail: byxuejun@sina.com*

近年来,随着生活质量的不断提高以及人们生活方式的改变,糖尿病成为了严重危害人类健康的世界性公共卫生问题。糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一。在DR的早期,患者一般无明显症状,因此极少在早期对DR进行干预,当DR患者发生严重的视力下降甚至出现失明时,将错过最佳治疗阶段<sup>[1]</sup>。目前,关于DR的具体发病机制并不是十分清楚,但众多研究表明,DR的发病机制与长期高血糖导致的急性、慢性炎症关系密切。现就炎症在DR中发病机制的研究进展进行综述。

## 1 炎症与DR

### 1.1 炎症细胞与DR

1.1.1 小胶质细胞 小胶质细胞属于神经胶质细胞中的一类,参与中枢神经系统的发育并起着重要的生理作用。视网膜中发育的小胶质细胞主要存在于内、外网状层,它通过处于活动状态中的突触监控整个微环境,进而维持视网膜内环境的稳态<sup>[2]</sup>。生理状态下,小胶质细胞分泌神经营养因子和抗炎因子,促进神经及血管的发育<sup>[3]</sup>。病理状态下,小胶质细胞由于周围环境的改变而表现出两种主要

收稿日期: 2022-01-15; 接受日期: 2022-05-25

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08178); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(YKD2018KJBW(LH)077)

通信作者: 薛君, E-mail: byxuejun@sina.com

的激活表型,即 M1 促炎表型与 M2 抗炎表型<sup>[4]</sup>。M1 促炎表型分泌促炎因子白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),对视网膜的内环境有一定的细胞毒性;M2 抗炎表型分泌抗炎因子,包括 IL-4、IL-10、IL-13、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )和精氨酸酶 1,促进碎片的清除以维持稳态<sup>[5]</sup>。研究表明,M1 极化的小胶质细胞表达高水平的炎症细胞因子,导致视网膜血管通透性增加,形成新生血管,最终造成糖尿病视网膜病变<sup>[6]</sup>。在殷亮等<sup>[7]</sup>研究中,证实了肿瘤坏死因子超家族 15 可以通过诱导胶质细胞向 M2 极化来抑制炎症细胞聚集,进而阻止新生血管的形成,改善 DR 小鼠的症状。因此,通过增加 M2 型胶质细胞比例或减少 M1 型胶质细胞的比例可能会逆转 DR 的病理过程,进而治疗 DR。

**1.1.2 Müller 细胞** Müller 细胞是一种存在于视网膜中具有保护、营养神经作用的神经胶质细胞,参与构成血-视网膜屏障。在 DR 早期,Müller 细胞被激活并分泌多种炎症细胞因子,参与视网膜细胞的免疫应答和炎症反应<sup>[8]</sup>。研究表明,Müller 细胞源性血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)是视网膜炎症、血管渗漏以及微血管增殖的主要原因<sup>[9]</sup>。Cre-loxP 重组系统是一种条件性的、诱导性的基因打靶技术<sup>[10]</sup>,研究发现,使用可诱导的 Cre-loxP 系统干扰 Müller 细胞中的 VEGF,并条件性敲除 VEGF 基因,可以发现 VEGF 基因敲除后的小鼠视网膜并不会出现视网膜形态和功能的明显缺陷,反而显著抑制了视网膜新生血管的形成和血管渗漏<sup>[9]</sup>。因此,敲除 Müller 细胞源性 VEGF 可以阻止视网膜血管增殖和血管渗漏,并改善血-视网膜屏障的损坏。这充分说明 DR 视网膜炎症、血管渗漏和病理性新生血管的形成与 Müller 细胞源性的 VEGF 关系密切。

**1.1.3 星形胶质细胞** 星形胶质细胞是大胶质细胞中的一大类,在 DR 中,星形胶质细胞激活后,其形态、增殖、迁移改变后,可以上调各种基因编码细胞因子、趋化因子以及补体的表达,并参与小胶质细胞、单核巨噬细胞、T 细胞和树突状细胞的募集,增强炎症反应,参与破坏血-视网膜屏障的完整性,促进视网膜变性<sup>[11]</sup>。参与胶质细胞发育的生长因子在密切调节视网膜微环境中也起着关键作用,因此胶质细胞代谢的变化和视网膜神经元的损伤发生于微血管损伤之前,这也是造成视网膜神经系统早期损害的原因<sup>[12]</sup>。血管生成素 2 (angiopoietin 2, Ang2)的水平可以反映视网膜的微血管病变程度,有

研究表明,Ang2 通过整合素  $\alpha v\beta 5$  信号通路诱导星形胶质细胞凋亡,共同导致早期糖尿病视网膜血管渗漏<sup>[13]</sup>。因此,阻断 Ang2/整合素信号通路,防止星形胶质细胞凋亡,避免发生血管渗漏,可能是预防早期血-视网膜屏障破坏的潜在治疗靶点。

## 1.2 炎症因子与 DR

**1.2.1 VEGF** VEGF 是一种具有增加血管通透性以及促进内皮细胞增殖作用的促炎因子,与 DR 视网膜血管生成和水肿密切相关。研究发现,血糖升高可引起视网膜组织中 VEGF 及促血管生成素的持续升高,DR 的损伤程度与 VEGF 表达的增加关系密切<sup>[14]</sup>。在高糖状态下,VEGF 水平表达增加,VEGF 可与视网膜血管内皮细胞上的相关受体结合,上调视网膜局部细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及更多活性物质的释放,促进血管内皮细胞的增殖、分裂,导致视网膜新生血管的形成,进而诱发 DR<sup>[15]</sup>。研究表明,VEGF 抑制剂通过降低 DR 模型大鼠 VEGF、ICAM-1 及 IL-1 $\beta$  的水平,可以显著抑制 DR 模型大鼠的炎症反应<sup>[16]</sup>。

**1.2.2 TNF- $\alpha$**  TNF- $\alpha$  属于机体炎症反应中最早产生的因子,可通过外分泌、自分泌及旁分泌方式对相应靶细胞与靶器官产生作用,其和特异性受体有效结合后,能够介导神经内分泌、生长调节、免疫调节及炎症反应等过程<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  大量分布于血管内皮细胞上,使得视网膜组织血管通透性提高,促进血管外基质形成与血管内皮细胞增殖,从而为新生血管的形成提供条件。有研究发现,中老年 DR 患者的泪液中检测出 TNF- $\alpha$  水平明显超出正常人水平,且由于视网膜病变的进行性加重,泪液中 TNF- $\alpha$  水平显著升高,这也说明了血清 TNF- $\alpha$  及泪液 TNF- $\alpha$  水平均能在一定程度上反映 DR 患者视网膜病变的严重程度<sup>[18]</sup>。

**1.2.3 TGF- $\beta$**  内皮细胞、周细胞及基底膜共同组成了视网膜毛细血管。TGF- $\beta$  是一种多效性细胞因子,在健康的视网膜中,它作为一种因子,抑制内皮细胞的生长和迁移,诱导周细胞分化和生长停滞,是维持血管内环境稳定的基础;当 TGF- $\beta$  发生信号转导失调时,大量的细胞外基质生成,造成基底膜增厚,这被认为是 DR 发病的关键机制之一<sup>[19]</sup>。TGF- $\beta$  超家族包括 TGF- $\beta 1$  和 TGF- $\beta 2$ ,TGF- $\beta 1$  可使增殖的视网膜色素上皮失去极性,发生上皮-间充质转化,致使纤连蛋白和胶原等主要细胞外基质蛋白以及其他大量胶原蛋白等细胞外基质成分增加,从而引起视网膜纤维化<sup>[20]</sup>。TGF- $\beta 2$  可以提高胶原纤维蛋白的合成,加剧视网膜间质成分的纤维化,最终促进视网膜组织的增生<sup>[21]</sup>。因此,TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$  的表达与 DR 患者视网膜增生期的纤维化改变密切相关。

### 1.3 炎症通路与 DR

1.3.1 P2X7/NLRP3 炎症信号通路 P2X7 受体在视网膜上的多种细胞表达,激活 P2X7 受体会导致视网膜周细胞释放 IL-1 $\beta$ ,进一步促进周细胞丢失,损害血-视网膜屏障的完整性,导致血管渗漏和黄斑水肿<sup>[22]</sup>。NLRP3 炎症小体在 DR 的发展中发挥重要的促炎作用。NLRP3 炎症小体将 P2X7 受体激活后 K<sup>+</sup>通道打开,K<sup>+</sup>外流激活 NLRP3 炎症小体,促进炎症反应<sup>[23]</sup>。NLRP3 炎症小体还可导致 IL-1 $\beta$  对胰岛  $\beta$  细胞产生细胞毒性作用,诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡和损伤,增加胰岛素抵抗,导致糖尿病的发生<sup>[24]</sup>。因此,可通过抑制 P2X7/NLRP3 炎症信号通路降低 IL-1 $\beta$  的释放,减轻炎症反应,延缓 DR 的发生。

1.3.2 PI3K/Akt/m TOR 信号通路 PI3K/Akt 通路是机体维持正常功能重要的调控机制之一,参与体内新陈代谢,在血管生成、炎症反应以及细胞增生中发挥着重要作用<sup>[25]</sup>。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 参与调控众多炎症因子基因的表达,从而产生炎症反应。活化的 NF- $\kappa$ B 还可引起视网膜细胞中细胞间黏附分子-1、纤连蛋白等表达增多,增强白细胞浸润、视网膜纤维化和血液视网膜屏障破坏<sup>[26]</sup>。PI3K/Akt/m TOR 是通过促进广泛的抗炎作用对炎症级联反应发挥调节作用而对 NF- $\kappa$ B 产生抑制作用,进而降低下游促炎因子的表达<sup>[27]</sup>。研究发现,用高糖处理色素上皮细胞,可以降低血管内皮细胞活力,增加炎症因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的表达,同时促进活性氧的形成以及 Akt 和 mTOR 的磷酸化水平,导致炎症的发生,而抑制 PI3K/Akt 信号通路可以减轻高糖诱发的炎症反应<sup>[28]</sup>。因此,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制 NF- $\kappa$ B 的表达,可减轻缺血缺氧时视网膜血管的炎症反应,发挥其保护作用。

## 2 治疗

研究表明,新型降糖药物如胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂可以促进分泌、合成胰岛素,同时还可降低视网膜神经细胞的凋亡,抑制胶质细胞活化,对视网膜神经-血管单元产生保护作用;二肽基肽酶 4 抑制剂可抑制 TNF- $\alpha$  的产生以及 NF- $\kappa$ B 途径的激活,对炎症反应产生抑制作用<sup>[29,30]</sup>。此外,肾素血管紧张素酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂类降压药物以及他汀类降脂药物均可通过抑制炎症反应降低 DR 的发生风险<sup>[31]</sup>。近年来,有关中医药治疗 DR 的研究也越来越多,原花青素可通过降低 NLRP3 炎症小体的表达,抑制下游炎症因子的释放,产生抗炎作

用<sup>[32]</sup>。最新研究发现,纳米材料具有良好的靶向作用,可辅助修饰药物透过视网膜屏障,作用于 DR 发展过程中的某一特定环节,对 DR 进行靶向治疗<sup>[31]</sup>。

目前,临床 DR 的抗炎治疗均属于 DR 发生后的补救治疗,而抗 VEGF 类药物、糖皮质激素以及手术治疗作为临床一线治疗方法,仍会产生一些较为严重的不良反应。因此,靶向调控疾病的发展与进程对 DR 的早期预防具有重要意义,而纳米技术作为辅助药物发挥靶向调控作用的手段,在今后 DR 的治疗中极具发展潜力。

## 3 小结

近年来的研究表明,炎症在 DR 的发展中起着关键作用,炎症细胞、炎症因子及炎症信号通路共同作用,引起视网膜的炎症级联反应。目前治疗 DR 的方法有控制代谢紊乱、抗 VEGF、激光、糖皮质激素以及手术治疗等,但均具有局限性和不良反应。而纳米技术可辅助抗炎药物靶向调控炎症反应的进展过程,对 DR 进行早期预防。因此,早期防治是临床治疗 DR 的关键,通过靶向调控炎症反应是解决视网膜血管改变和神经元变性的新疗法。目前关于炎症在 DR 中作用的确切机制尚不是十分明确,仍需进一步研究,但靶向调控炎症反应进而抑制 DR 的进展为今后的治疗提供了新思路。

### 【参考文献】

- [1] Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583687. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- [2] Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: analysis of vitreous samples[J]. *Cytokine*, 2010, 49(3): 269-274. DOI: 10.1016/j.cyt.2009.11.004.
- [3] Arroba AI, Alvarez-Lindo N, van Rooijen N, et al. Microglia-mediated IGF-I neuroprotection in the RD10 mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 9124-9130. Published 2011 Nov 25. DOI: 10.1167/iov.11-7736.
- [4] Tang Yu, Le Weidong. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-1194. DOI: 10.1007/s12035-014-9070-5.
- [5] Li J, Yu S, Lu X, et al. The phase changes of M1/M2 phenotype of microglia/macrophage following oxygen-induced retinopathy in mice[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(2): 183-192. DOI: 10.1007/s00011-020-01427-w.
- [6] Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1276-1290. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.018.
- [7] 殷亮, 张明雪, 李家男, 等. 诱导巨噬细胞向 M2 极化降低糖尿病视网膜病变模型小鼠的氧化损伤[J]. *中国组织工程研*

- 究, 2022, 26(17): 2685-2689.
- Yin L, Zhang MX, Li JN, *et al.* Inducing macrophage to M2 polarization reduces oxidative damage in diabetic retinopathy mice[J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*, 2022, 26(17): 2685-2689.
- [8] Abu El-Asrar AM, Mohammad G, Nawaz MI, *et al.* Relationship between vitreous levels of matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85857. DOI: 10.1371/journal.pone.0085857.
- [9] Bai Y, Ma JX, Guo J, *et al.* Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization[J]. *J Pathol*, 2009, 219(4): 446-454. DOI: 10.1002/path.2611.
- [10] 王肖, 赖舒畅, 叶艳诗, 等. 利用 Cre/lox P 系统构建胰岛  $\beta$  细胞特异性敲除 PDHA1 基因的小鼠模型[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(31): 5023-5029.
- Wang X, Lai SC, Ye YS, *et al.* Construction of islets using Cre/lox P system  $\beta$  mouse model of cell specific knockout of PDHA1 gene[J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*, 2019, 23(31): 5023-5029.
- [11] Fu S, Dong S, Zhu M, *et al.* Müller glia are a major cellular source of survival signals for retinal neurons in diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(10): 3554-3563. DOI: 10.2337/db15-0180.
- [12] Vallejo S, Palacios E, Romacho T, *et al.* The interleukin-1 receptor antagonist Anakinra improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 158. DOI: 10.1186/s12933-014-0158-z.
- [13] Yun JH, Park SW, Kim JH, *et al.* Angiotensin 2 induces astrocyte apoptosis via  $\alpha\beta 5$ -integrin signaling in diabetic retinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(2): e2101. DOI: 10.1038/cddis.2015.347.
- [14] D'Amico AG, Mauerer G, Bucolo C, *et al.* Nap interferes with hypoxia-inducible factors and VEGF expression in retina of diabetic rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(2): 256-266. DOI: 10.1007/s12031-016-0869-6.
- [15] 张玉敏. 血清 HO-1、VEGF 水平与 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性[J]. *数理医学杂志*, 2021, 34(10): 1438-1440.
- Zhang YM. Correlation between serum HO-1 and VEGF levels and retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *J Math Med*, 2021, 34(10): 1438-1440.
- [16] 侯立亭, 郭洋, 胡红霞. VEGF 抑制剂对糖尿病性视网膜病变模型大鼠的干预效果及对 CRA 血流动力学的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(9): 84-89.
- Hou LT, Guo Y, Hu HX. Intervention effect of VEGF inhibitor on diabetic retinopathy rats and its effect on CRA hemodynamics[J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(9): 84-89.
- [17] Zhu R, Xie J. Effect of aerobic exercise combined with ginkgo polysaccharide on weight, blood glucose and glycosylated serum protein in diabetic rats[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(3 Suppl): 1045-1050.
- [18] 徐清芳, 韩晨鹏. 中老年 DR 严重程度与血清 HbA1c、TNF- $\alpha$  水平的相关性分析[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(4): 740-743.
- Xu QF, Han CP. Study on the correlation of diabetic retinopathy with serum HbA1c and TNF- $\alpha$  levels and in middle-aged and senile diabetes patients[J]. *Int Eye Sci*, 2018, 18(4): 740-743.
- [19] Arboleda-Velasquez JF, Valdez CN, Marko CK, *et al.* From pathobiology to the targeting of pericytes for the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(2): 573. DOI: 10.1007/s11892-014-0573-2.
- [20] Caja L, Diturio F, Mancarella S, *et al.* TGF- $\beta$  and the tissue microenvironment; relevance in fibrosis and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1294. DOI: 10.3390/ijms19051294.
- [21] 王娟, 储辉. 糖尿病视网膜病变患者 TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$  水平及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(18): 123-126.
- Wang J, Chu H. TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$  level and clinical significance in patients with diabetic retinopathy[J]. *Chin Med Herald*, 2021, 18(18): 123-126.
- [22] Klinker MW, Marklein RA, Lo Surdo JL, *et al.* Morphological features of IFN- $\gamma$ -stimulated mesenchymal stromal cells predict overall immunosuppressive capacity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(13): E2598-E2607. DOI: 10.1073/pnas.1617933114.
- [23] Franceschini A, Capece M, Chiozzi P, *et al.* The P2X7 receptor directly interacts with the NLRP3 inflammasome scaffold protein[J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2450-2461. DOI: 10.1096/fj.14-268714.
- [24] 潘徐彪, 李向玉, 王志鑫, 等. NLRP3-(Caspase-1)/IL-1 $\beta$  信号通路的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(1): 41-44.
- Pan XB, Li XY, Wang ZX, *et al.* NLRP3-(Caspase-1)/IL-1  $\beta$  research progress of signal pathway[J]. *Chin Med Herald*, 2019, 16(1): 41-44.
- [25] Coronas-Serna JM, Valenti M, Del Val E, *et al.* Modeling human disease in yeast; recreating the PI3K-PTEN-Akt signaling pathway in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Int Microbiol*, 2020, 23(1): 75-87. DOI: 10.1007/s10123-019-00082-4.
- [26] Roy S, Amin S, Roy S. Retinal fibrosis in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 71-75. DOI: 10.1016/j.exer.2015.04.004.
- [27] 胡婷婷, 罗向霞, 张钰洁, 等. 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路 with 糖尿病视网膜病变的关系研究进展[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(29): 139-142.
- Hu TT, Luo XX, Zhang YJ, *et al.* Progress in the relationship between animal phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target rapamycin signaling pathway and diabetic retinopathy[J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(29): 139-142.
- [28] Ran Z, Zhang Y, Wen X, *et al.* Curcumin inhibits high glucose-induced inflammatory injury in human retinal pigment epithelial cells through the ROS/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1024-1031. DOI: 10.3892/mmr.2018.9749.
- [29] Pang B, Zhou H, Kuang H. The potential benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetic retinopathy[J]. *Peptides*, 2018, 100: 123-126. DOI: 10.1016/j.peptides.
- [30] Li H, Zhang J, Lin L, *et al.* Vascular protection of DPP-4 inhibitors in retinal endothelial cells in *in vitro* culture[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 162-168. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.040.
- [31] 陈若瑜, 曹丹, 张良. 糖尿病视网膜病变药物治疗研究进展[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(3): 244-248. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2022.0050.
- Chen RY, Cao D, Zhang L. Research progress in drug therapy of diabetes retinopathy[J]. *Recent Adv Ophthalmol*, 2022, 42(3): 244-248. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2022.0050.
- [32] 王彤彤, 庄天微, 谢伟, 等. 葡萄籽原花青素调控 NLRP3/Caspase-1 通路介导的焦亡途径对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(12): 1127-1132. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2021.0236.
- Wang TT, Zhuang TW, Xie W, *et al.* Protective effect of grape seed proanthocyanidins on focal death mediated by NLRP3/Caspase-1 pathway in diabetes retinopathy rats[J]. *Recent Adv Ophthalmol*, 2021, 41(12): 1127-1132. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2021.0236.