

糖尿病视网膜病变神经损伤的研究进展

解颖,李洋,董志军

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

作者单位:(067000)中国河北省承德市,承德医学院附属医院眼科

作者简介:解颖,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:董志军,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. dongzj1978@126.com

收稿日期:2022-10-08 修回日期:2023-06-28

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是全球职业活跃个体实质性视力损害的主要原因,已经成为导致工作人群不可逆性视力损害的最常见眼病之一。DR早期病变的准确识别及精准干预,对阻断或延缓其病程发展具有重要意义。近年的研究表明,DR神经损伤要先于视网膜微血管病变发生,具有暗适应延迟、对比敏感度及色调辨别力下降等一系列特征性临床表现,是DR早期的关键事件,与细胞凋亡、胶质细胞增生、氧化应激、炎症、谷氨酸兴奋性毒性及神经营养因子失衡等因素密切相关。本文对DR神经损伤及其相关因素的研究进展作一综述,以期对DR防治的研究提供新思路。

关键词:糖尿病视网膜病变;神经损伤;细胞凋亡;胶质细胞;氧化应激

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.16

Research progress on the nerve damage in diabetic retinopathy

Ying Xie, Yang Li, Zhi-Jun Dong

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to:Zhi-Jun Dong. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China. dongzj1978@126.com

Received:2022-10-08 Accepted:2023-06-28

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is the main cause of substantial visual impairment of occupational active individuals in the world, which has become one of the most common eye diseases that lead to irreversible visual impairment of the working population. Precise identification and accurate intervention of early DR lesions are of great significance to block or delay the development of this disease. Recent studies have shown that DR nerve injury occurs before retinal microangiopathy, it has a series of characteristic clinical manifestations, such as

dark adaptation delay, contrast sensitivity and decreased tone discrimination. These characteristic clinical manifestations are key events in the early stage of DR, which are closely related to apoptosis, glial cell proliferation, oxidative stress, inflammation, excitotoxicity of glutamate and imbalance of neurotrophic factors. In this paper, the research progress of DR nerve damage and its related factors are reviewed in order to provide new ideas for the prevention and treatment of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; nerve damage; apoptosis; glial cells; oxidative stress

Citation:Xie Y, Li Y, Dong ZJ. Research progress on the nerve damage in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(8):1323-1327

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种重要的糖尿病眼部并发症^[1],在糖尿病发病10a以上的患者,高概率合并视网膜的并发症,可导致不可逆、永久性的视力损害,严重降低患者的生活质量^[2-3]。基于DR导致不可逆性盲的特点,早期病变的准确识别及后继的有效干预,对延缓DR发展至关重要^[4-5]。近年的研究表明,神经损伤是DR早期的关键事件,发生在经典的视网膜微血管病变之前^[6],具有暗适应延迟、对比敏感度和色调辨别力下降及视野异常等表现^[7],成为目前DR早期防治策略研究领域的焦点问题,本文将就DR神经损伤的研究进展做一综述。

1 细胞凋亡与DR神经损伤

细胞凋亡是一种通过信号转导机制进行调节,受基因控制的程序化死亡^[8]。凋亡对多种真核生物的生长发育、生长平衡、细胞存活和机体衰老等方面起重要作用^[9]。在DR中,长期持续的高糖状态会引起视网膜神经细胞的凋亡^[10],已经明确的介导DR神经细胞凋亡的信号通路包括下列3条: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^[11-12]。

1.1 ERS信号通路 内质网具有修饰、合成蛋白质,调节钙稳态等功能,被认为是维持生物体正常活动的重要细胞器^[13]。高糖、氧化应激、低氧、缺乏营养物质等因素持续作用于内质网时,引起的内质网功能障碍称为ERS,ERS通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)和Ca²⁺信号通路两个途径诱导细胞凋亡^[14]:(1)UPR通路:当内质网受到一定程度损伤时,UPR成为对内质网实现有效保护的一项措施。生理状态下,分子伴侣蛋白调节因子78(glucose regulated protein, GRP78)分别与内质网内的转录激活因子(activating transcription factor, ATF)6、需肌醇酶(inositol-requiring enzyme, IRE)1 α 和蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum

kinase, PERK) 3个因子结合为无活性的复合物。ERS时, GRP78与3个因子相互解离, 激活的 ATF6、IRE1 α 和 PERK分别激活三条通路启动UPR, 减少未折叠蛋白、错误折叠蛋白在内质网的积累, 以达到缓解内质网压力的目的。ERS持续时激活C/EBP同源蛋白(CHOP)/GADD153途径、IRE1/ASK1/JNK途径, 诱导细胞凋亡。1) ERS持续时, CHOP表达明显增加, CHOP可通过上调Bax, 下调Bcl-2表达, 诱导细胞凋亡。2) ERS持续时, JNK被IRE1与肿瘤坏死因子受体相关因子2和凋亡信号调节激酶1形成的复合物激活, 激活的JNK可使c-Jun磷酸化, 使凋亡蛋白的表达上调, 或者间接使线粒体上的细胞色素C(cyt-c)释放, 调控Bcl-2家族, 活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)级联反应, 进而诱导细胞凋亡^[15-17]。(2) Ca²⁺信号通路: 生理条件下Ca²⁺储存在内质网维持稳态。ERS时, Ca²⁺由内质网释放, Ca²⁺浓度上调, 激活Ca²⁺依赖的钙蛋白酶, 钙蛋白酶切割Caspase-12前体, 使procaspase-12成为激活态, 激活的Caspase-12通过级联反应, 相继激活Caspase-9和Caspase-3, 诱导神经细胞凋亡^[18-19]。

ERS诱导的细胞凋亡在中枢神经病变中扮演了重要角色^[20], 近年研究表明ERS在DR过程中也起重要作用。在DR早期, 主要发生以细胞凋亡为主要表现的视网膜神经细胞损伤, Zhang等^[21]发现, 在注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导高血糖建立的小鼠DR模型中, 证实了视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)数量的减少与CHOP的表达升高有关。Yang等研究发现, DR时, Caspase-12表达的显著增加与视网膜神经节细胞凋亡相关^[15]。Qi等^[22]研究发现, 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)可能通过提高PTPN1和PTPN11的表达水平来抑制JNK信号通路, 从而抑制高糖引发的RGCs的凋亡发挥对DR中RGCs的保护作用。一系列研究证明ERS在DR神经损伤过程中发挥了重要作用。

1.2 线粒体信号通路 线粒体不仅是动态的适应生理需求的代谢中心, 而且在细胞凋亡中也起着核心作用。在线粒体信号通路介导的细胞凋亡过程中, Bcl-2家族中抑制细胞凋亡的因子Bcl-2、Bcl-x、BAG和促进细胞凋亡的因子Bax、Bid、Bcl-10、Bad、Bim等共同调控线粒体外膜的通透性, 进而促使凋亡的发生^[9]。线粒体信号通路介导的细胞凋亡分为Caspase依赖的凋亡途径和非Caspase依赖的凋亡途径。Caspase依赖的凋亡途径: 当细胞受到缺氧、细胞营养因子缺乏、DNA损害等因素刺激时, 线粒体膜通透性发生改变, cytochrome c, 凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)等促凋亡因子释放到胞质, 与Caspase家族中的启动子Caspase-9结合形成“凋亡小体”, 凋亡小体不可逆地激活凋亡执行者Caspase-3, 进而启动细胞凋亡^[23-24]。在早期DR小鼠模型中, Bcl-2/Bax的比例失衡导致视网膜神经节细胞的损伤作用可能是通过线粒体介导的细胞凋亡途径实现的^[25]。非Caspase依赖的凋亡途径: 凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)和核酸内切酶G(endonuclease, EndoG)在非Caspase依赖凋亡中起主要作用。AIF是一种线粒体氧化还原酶, 主要以清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)的功能被熟知, 当AIF受到非Caspase依赖的凋亡信号刺激, 刺激作用于AIF的结构域FAD, 使AIF由通透化的线粒体转移进入细胞核, 导致

大量DNA片段化和核染色质凝聚, 最终引起细胞凋亡^[24]。EndoG在线粒体损伤时可以从线粒体转移到细胞核, 使DNA片段化^[26], 高糖状态下各种因素导致由线粒体介导的凋亡发生, 继而促使DR神经组织变性, Gaspar等^[27]研究发现, 高糖诱导下的线粒体释放AIF增加和AIF在细胞核中的积累增加可以促进RGCs死亡。

1.3 死亡受体信号通路 死亡受体介导的凋亡信号通路主要是由肿瘤坏死因子受体(tumour necrosis factor receptor, TNFR)超家族中的死亡受体通过与其跨膜受体相互作用启动的, 死亡受体通过与它们的同源配体或激动抗体结合促使细胞凋亡^[28]。在糖尿病高糖状态时, 肿瘤坏死因子超家族成员6配体(FasL)通过与肿瘤坏死因子超家族成员6(Fas)结合转变为激活态, FasL与死亡受体Fas/CD95相互作用组装为死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC), DISC通过连锁反应启动依赖Caspase的细胞凋亡过程, 最终激活Caspase-3导致DR神经细胞凋亡^[29], 且大量研究发现糖尿病患者的神经视网膜中促凋亡分子FasL表达显著增加^[29-30]。另外, TNFR-1在高糖诱导的视网膜细胞死亡中起核心作用, Costa等^[31]通过对高糖环境中培养的视网膜神经细胞研究发现视网膜神经细胞死亡与TNFR-1表达升高有关, 这表明TNFR-1与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)结合后激活Caspase级联反应可以促进视网膜神经细胞凋亡。

2 胶质细胞增生与DR神经损伤

视网膜的神经胶质细胞主要包括大胶质细胞和小胶质细胞, 其中大胶质细胞包括Müller细胞和星形胶质细胞。生理状态下, 它们共同发挥视网膜支持、稳态维持、神经碎片吞噬、K⁺摄取、参与代谢以及一些营养因子和递质释放的作用^[32]。在糖尿病高血糖状态下, 视网膜神经胶质细胞过度活化增生, 导致DR神经损伤^[33]。

2.1 大胶质细胞增生与DR神经损伤 Müller细胞位于视网膜中, 在视网膜神经胶质细胞中处于主导地位, 对视网膜全局发挥维持形态和功能的支持作用^[34-35]。在DR早期, Müller细胞主要通过反应性增生和代偿性释放生长因子维持视网膜微环境的稳态^[36], 随着DR进展, 这种代偿保护效用不能维持视网膜环境稳态, Müller细胞胞体肥大、数量增加, 视网膜中水通道蛋白和胶质纤维酸性蛋白水平增高, 进而导致视网膜神经元功能障碍^[36-37]。星形胶质细胞具有神经营养支持、轴突机械支持及维持血-视网膜屏障完整性的生物学功能^[32]。糖尿病时机体持续的高血糖状态, 促使视网膜星形胶质细胞反应被激活, 星形胶质细胞发生增殖、肥大、胶质纤维酸性蛋白水平增高^[38], 导致了视网膜神经组织损伤。已有研究发现, DR早期, 位于视网膜星形胶质细胞中的胶质纤维酸性蛋白在神经节细胞层和神经纤维层高表达, 证实星形胶质细胞增生是视网膜神经细胞损伤的重要因素^[39]。

2.2 小胶质细胞增生与DR神经损伤 小胶质细胞是驻留在视网膜组织中的巨噬细胞, 其对视网膜组织稳态的维持起重要作用^[40]。生理状况下, 小胶质细胞以静息的分枝状驻留在视网膜, 当遇到危险因素刺激时转变为阿米巴样的激活态, 可以极化为M1促炎型、M2抗炎型。在DR的早期, M2型与M1型表达一致, 可以延缓疾病的发展。随着DR病程的进展, M1型的表达得以维持, 而M2型的表

达则下降,在这种情况下,经典的促炎信号通路被长期激活,导致视网膜神经变性、神经纤维层变薄,造成视觉功能损害^[41-42]。

3 氧化应激与 DR 神经损伤

氧化应激是由自由基形成和清除之间不平衡引起的,指的是体内氧化与抗氧化失衡且氧化占优势的一种状态。ROS 的聚积是氧化应激程度增高的标志,以超氧化物和过氧化氢的生成最为直接的主导表现。在 DR 的病理生理过程中 ROS 主要由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)和线粒体氧化磷酸化系统产生^[43]:(1)高血糖状态时,NOX 作为氧化应激的关键酶源,将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯(NADPH)作为电子供体传输给分子氧,通过单电子还原驱动分子氧转化为超氧化物和/或过氧化氢。(2)线粒体氧化磷酸化产生机体内大部分 ROS,其原因可能是:高糖情况下,三羧酸循环活跃程度增加,黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)两种电子供体数量达到线粒体膜电压梯度的极限,导致多余的电子转移到氧分子,使得超氧化物水平升高,最终导致氧化应激^[43-44]。此时,视网膜 Müller 细胞暴露于氧化应激环境,其转运细胞外谷氨酸的转运蛋白活性显著下降,从而引起谷氨酸代谢失衡,导致视网膜神经节细胞凋亡^[45]。Fahmy 等^[46]研究发现,严格控制血糖水平可减轻氧化应激程度,减轻 RGCs 的过度凋亡,从而延缓 DR 的神经损伤,这从另一角度证实了氧化应激是 DR 神经损伤的重要因素。

4 高血糖与 DR 神经损伤

视网膜组织主要依靠糖酵解供能,当发生糖尿病时,会导致糖酵解超负荷,使得糖酵解中间体的浓度异常升高,这些中间体可以分流到不同的破坏途径,造成视网膜神经细胞的损伤,这些途径包括晚期糖基化终产物(advanced glycation-end products, AGEs)积累、多元醇途径活化、己糖胺和蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)途径的激活^[47]。(1)AGEs 积累:高血糖状态下,蛋白质的糖基化因血糖高而加速发生,促使大量的 AGEs 积累于视网膜内,AGEs 与其受体结合,激活多条信号转导通路,导致氧化应激及炎症反应,造成视网膜 Müller 细胞功能障碍^[48];(2)多元醇途径的过度活化:生理状况下只有较少的葡萄糖经过多元醇途径。在糖尿病患者中,流入多元醇途径的葡萄糖增加,导致辅助因子 NADPH 的消耗增加,NADPH 水平降低会增加细胞氧化应激程度^[49],导致视网膜 Müller 细胞凋亡^[50];(3)己糖胺途径的激活:在高血糖条件下,己糖胺途径被过度激活,可通过不同途径导致视网膜神经细胞凋亡。首先,己糖胺途径的过度激活可以抑制胰岛素 PI3K/AKT 信号通路的神经保护作用增加视网膜神经细胞凋亡;另外,它可通过增加核因子(nuclear factor, NF)- κ B 促进糖尿病动物模型小鼠模型中的 RGCs 死亡^[15];(4)PKC 途径:二酰甘油(diacylglycerol, DAG)是细胞中 PKC 途径的关键激活剂,在高血糖条件下,DAG 的合成增强^[47],PKC- α 表达增加导致糖尿病 RGCs 的损伤,造成了 DR 的神经组织变性^[51]。

5 炎症与 DR 神经损伤

研究表明,DR 是一种微炎症病变,以“慢性、低度”为特征,多种炎症因子通过不同途径参与了 DR 神经损伤^[52]:(1)血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF):VEGF 在生理情况下有保护神经细胞的作用

用,且正常视网膜神经元细胞中存在 VEGF 的受体,表明 VEGF 在神经视网膜中可能发挥作用^[53]。在病理情况下,VEGF 是由视网膜缺血缺氧诱导 DR 发生的介质,根据 Ferreira de Melo 等^[54]研究发现,VEGF 在 DR 患者的神经节细胞层和内核层表达显著,且伴随着神经保护因子的下调,证实 VEGF 与 DR 神经损伤有关^[54-55]。(2)TNF- α :TNF- α 是一种重要的炎症因子,由 Müller 细胞释放,研究发现,阻断 TNF- α 受体可减少神经细胞死亡,并进一步证实 DR 时,TNF- α 可以通过上调 Caspase-3 水平导致视网膜神经细胞死亡^[56]。(3)单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1:MCP-1 是单核细胞和巨噬细胞的强效趋化因子,可以刺激单核细胞和巨噬细胞产生超氧化物,高糖状态下视网膜色素上皮细胞、内皮细胞和 Müller 细胞都可产生 MCP-1^[57]。DR 发生时,来源于视网膜神经元的 MCP-1 表达水平增加,MCP-1 通过作用于 p38 和 ERK 通路来诱导小胶质细胞释放 TNF- α 从而激活小胶质细胞,最终导致 DR 神经损伤^[58-59]。(4)白介素(interleukin):IL-1 β 是一种促炎因子,在高糖状态下,大鼠的神经视网膜上 IL-1 β 水平上升,IL-1 β 可以促进视网膜大胶质细胞和小胶质细胞的增殖,从而造成视网膜神经细胞损伤^[60]。在 DR 早期,炎症因子 IL-6、IL-8 可触发小胶质细胞的激活,导致视网膜神经节细胞的凋亡^[61-62]。(5)转录因子:NF- κ B 为一二聚体核转录因子,在 DR 早期即增高。Chen 等^[63]研究发现,NF- κ B 可导致 DR 视网膜神经纤维层水肿。以往研究多认为炎症主要导致 DR 微血管损伤,近年来的研究证实,炎症也是导致 DR 神经损伤的重要因素。

6 谷氨酸兴奋性毒性与 DR 神经损伤

谷氨酸是一种兴奋性神经递质,由 α -酮戊二酸经过谷氨酸脱氢酶途径和谷氨酰胺途径产生,生理状态下在兴奋神经元和神经传递过程中发挥重要作用。在 Ca²⁺ 超载、线粒体功能障碍、ROS 产生等病理状态下,谷氨酸代谢发生障碍,最终可导致神经细胞凋亡^[64]。在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中,12wk 后 RGCs 的谷氨酸转运蛋白和谷氨酸受体转录水平降低,造成视网膜神经细胞损伤^[65],其原因可能是,谷氨酸转运蛋白和谷氨酸受体转录水平下降,造成谷氨酸在突触间隙积累过多,引起谷氨酸兴奋性毒性,过量的谷氨酸持续作用于谷氨酸受体,导致 RGCs 损伤^[36]。

7 神经营养因子失衡与 DR 神经损伤

神经营养因子对视网膜神经元的生长和生存起到营养支持作用,其失衡是 DR 神经损伤的关键因素^[55]:(1)神经生长因子(nerve growth factor, NGF):NGF 是第一个被发现的神经营养因子。生理状态下,成熟的 NGF 与其酪氨酸激酶受体结合可以激活保护性的信号传导途径,proNGF 通过与 p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor with the co-receptor, p75^{NTR})结合激活炎症和凋亡途径。在 DR 中,成熟的 NGF 合成下降,proNGF 积累增加从而激活凋亡途径,促进 RGCs 凋亡,导致 DR 时视网膜神经组织变性^[66-67]。(2)脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factors, BDNF):是神经营养因子家族的成员,由视网膜中的神经元和神经胶质细胞产生,BDNF 通过与 TrkB 酪氨酸激酶受体结合启动其神经营养信号通路,可以在神经细胞存活、修复和发育中发挥作用,降低 BDNF 水平可以促进 DR 动物模型的神经变性,且 BDNF

水平降低与早期视网膜神经病变呈正相关^[68-69]。(3)生长抑素(somatostatin, SST):主要来源于视网膜色素上皮,数量相对丰富,在维持视网膜正常稳态中起关键作用。在DR患者中,SST的下调与Müller神经胶质细胞激活和神经元凋亡有关^[70],局部应用SST能够预防db/db小鼠的视网膜神经变性^[71]。(4)色素上皮衍生因子(pigment epithelial derived factors, PEDF):是一种神经营养保护性糖蛋白,视网膜中的PEDF主要由视网膜色素上皮分泌,PEDF通过对抗神经毒性因素发挥对神经的保护作用^[72-73]。在DR中,视网膜内PEDF降低,促进视网膜Müller细胞的谷氨酰胺合成酶增加,导致Müller细胞损伤,这表明PEDF可通过抑制Müller细胞中谷氨酰胺合成酶活性,达到DR神经保护作用^[74-75]。上述研究表明,神经营养因子对DR神经损伤具有确切的保护作用,这为防治DR神经损伤的新途径提供了一定的导向作用。

8 小结与展望

针对DR神经损伤的因素,国内外学者从细胞凋亡、神经胶质细胞过度活化、氧化应激、炎症、谷氨酸兴奋性毒性、神经营养因子失衡等方面进行了一定深度的研究,这些研究结果提示DR神经损伤的发生发展是始动因素多元化、介导途径多向性的病理生理过程,因此立体、深入地探究其确切的发病机制,探寻其精准的治疗靶标,成为目前DR防治研究领域的新方向。

参考文献

- 1 Yin L, Zhang DL, Ren Q, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine* 2020;99(9):e19236
- 2 Shan Y, Xu YF, Lin XL, *et al.* Burden of vision loss due to diabetic retinopathy in China from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study. *Acta Ophthalmol* 2021;99(2):e267-e273
- 3 Liu Y, Yang JR, Tao LY, *et al.* Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open* 2017;7(9):e016280
- 4 Nian S, Lo ACY, Mi YJ, *et al.* Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets. *Eye Vis* 2021;8(1):15
- 5 Chakravarthy H, Devanathan V. Molecular mechanisms mediating diabetic retinal neurodegeneration: potential research avenues and therapeutic targets. *J Mol Neurosci* 2018;66(3):445-461
- 6 Zhu HZ, Zhang WZ, Zhao YY, *et al.* GSK3 β -mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions. *Mol Neurodegener* 2018;13(1):62
- 7 Safi H, Safi S, Hafezi-Moghadam A, *et al.* Early detection of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2018;63(5):601-608
- 8 Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci* 2021;78(24):8001-8047
- 9 Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(11):678-695
- 10 Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med* 2021;10(3):458
- 11 郭双, 邢栋, 吕勃. 细胞凋亡及细胞程序性坏死和细胞焦亡的研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志* 2021;35(3):321-324
- 12 刘大锐, 李报春, 李怀东. 细胞凋亡核心基因Caspase家族的研究进展. *中国医药导刊* 2020;22(11):800-805

- 13 Lemmer IL, Willemsen N, Hilal N, *et al.* A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Mol Metab* 2021;47:101169
- 14 Han Y, Yuan M, Guo YS, *et al.* Mechanism of endoplasmic reticulum stress in cerebral ischemia. *Front Cell Neurosci* 2021;15:704334
- 15 Yumnamcha T, Guerra M, Singh LP, *et al.* Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants* 2020;9(12):1244
- 16 Yang LP, Wu LM, Wang DM, *et al.* Role of endoplasmic reticulum stress in the loss of retinal ganglion cells in diabetic retinopathy. *Neural Regen Res* 2013;8(33):3148-3158
- 17 Lu TH, Tseng TJ, Su CC, *et al.* Arsenic induces reactive oxygen species-caused neuronal cell apoptosis through JNK/ERK-mediated mitochondria-dependent and GRP 78/CHOP-regulated pathways. *Toxicol Lett* 2014;224(1):130-140
- 18 Saito T, Konno T, Hosokawa T, *et al.* p25/Cyclin-dependent kinase 5 promotes the progression of cell death in nucleus of endoplasmic reticulum-stressed neurons. *J Neurochem* 2007;102(1):133-140
- 19 Vu JT, Wang E, Wu J, *et al.* Calpains as mechanistic drivers and therapeutic targets for ocular disease. *Trends Mol Med* 2022;28(8):644-661
- 20 Yuan ZL, Zhang ZX, Mo YZ, *et al.* Inhibition of extracellular signal-regulated kinase downregulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and decreases brain injury in a cardiac arrest rat model. *Physiol Res* 2022;71(3):413-423
- 21 Zhang C, Xu Y, Tan HY, *et al.* Neuroprotective effect of He-Ying-Qing-Re formula on retinal ganglion cell in diabetic retinopathy. *J Ethnopharmacol* 2018;214:179-189
- 22 Qi YX, Su XJ, Wei LL, *et al.* Erythropoietin inhibits apoptosis of retinal ganglion cells induced by high glucose through JNK signaling pathway. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021;35(2):547-557
- 23 Abu El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, *et al.* Expression of antiapoptotic and proapoptotic molecules in diabetic retinas. *Eye* 2007;21(2):238-245
- 24 Yamada K, Yoshida K. Mechanical insights into the regulation of programmed cell death by p53 via mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019;1866(5):839-848
- 25 Fan YC, Lai JE, Yuan YZ, *et al.* Taurine protects retinal cells and improves synaptic connections in early diabetic rats. *Curr Eye Res* 2020;45(1):52-63
- 26 Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-inducing factor (AIF) in physiology and disease: the tale of a repented natural born killer. *EBioMedicine* 2018;30:29-37
- 27 Gaspar JM, Martins A, Cruz R, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid protects retinal neural cells from cell death induced by prolonged exposure to elevated glucose. *Neuroscience* 2013;253:380-388
- 28 Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death. *Immunol Rev* 2017;277(1):76-89
- 29 Valverde AM, Miranda S, García-Ramírez M, *et al.* Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2013;19:47-53
- 30 Ye Q. Effects of etanercept on the apoptosis of ganglion cells and expression of Fas, TNF- α , caspase-8 in the retina of diabetic rats. *Int J Ophthalmol* 2019;12(7):1083-1088
- 31 Costa GN, Vindeirinho J, Cavadas C, *et al.* Contribution of TNF receptor 1 to retinal neural cell death induced by elevated glucose. *Mol Cell Neurosci* 2012;50(1):113-123
- 32 Vecino E, Rodríguez FD, Ruzafa N, *et al.* Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:1-40
- 33 Rolev KD, Shu XS, Ying Y. Targeted pharmacotherapy against neurodegeneration and neuroinflammation in early diabetic retinopathy. *Neuropharmacology* 2021;187:108498

- 34 Mendonca HR, Carpi - Santos R, da Costa Calaza K, *et al.* Neuroinflammation and oxidative stress act in concert to promote neurodegeneration in the diabetic retina and optic nerve: galectin - 3 participation. *Neural Regen Res* 2020;15(4):625-635
- 35 孙磊, 陶勇. Apelin-13 通过调节 YAP 入核抵抗缺氧诱导的视网膜 Müller 细胞凋亡. *国际眼科杂志* 2020;20(6):946-950
- 36 Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vis Res* 2017;139:93-100
- 37 Picconi F, Parravano M, Sciarretta F, *et al.* Activation of retinal Müller cells in response to glucose variability. *Endocrine* 2019;65(3):542-549
- 38 Sorrentino FS, Allkables M, Salsini G, *et al.* The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy. *Life Sci* 2016;162:54-59
- 39 Xia Y, Luo QH, Chen JF, *et al.* Retinal astrocytes and microglia activation in diabetic retinopathy Rhesus monkey models. *Curr Eye Res* 2022;47(2):297-303
- 40 Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EG, *et al.* Retinal microglia-A key player in healthy and diseased retina. *Prog Neurobiol* 2019;173:18-40
- 41 Arroba AI, Valverde ÁM. Modulation of microglia in the retina: new insights into diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2017;54(6):527-533
- 42 Li X, Yu ZW, Li HY, *et al.* Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci* 2021;38:E006
- 43 Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol* 2020;37:101799
- 44 Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, *et al.* Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:40-61
- 45 Mandal LK, Choudhuri S, Dutta D, *et al.* Oxidative stress-associated neuroretinal dysfunction and nitrosative stress in diabetic retinopathy. *Can J Diabetes* 2013;37(6):401-407
- 46 Fahmy R, Almutairi NM, Al - Muammar MN, *et al.* Controlled diabetes amends oxidative stress as mechanism related to severity of diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2021;11:17670
- 47 Aldosari DI, Malik A, Alhomida AS, *et al.* Implications of diabetes-induced altered metabolites on retinal neurodegeneration. *Front Neurosci* 2022;16:938029
- 48 Bejarano E, Taylor A. Too sweet: problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res* 2019;178:255-262
- 49 Balestri F, Moschini R, Mura U, *et al.* In search of differential inhibitors of aldose reductase. *Biomolecules* 2022;12(4):485
- 50 Chakrabarti S, Sima AAF, Nakajima T, *et al.* Aldose reductase in the BB rat: isolation, immunological identification and localization in the retina and peripheral nerve. *Diabetologia* 1987;30(4):244-251
- 51 Fang WY, Huang XJ, Wu KC, *et al.* Activation of the GABA-alpha receptor by berberine rescues retinal ganglion cells to attenuate experimental diabetic retinopathy. *Front Mol Neurosci* 2022;15:930599
- 52 Saxena R, Singh D, Saklani R, *et al.* Clinical biomarkers and molecular basis for optimized treatment of diabetic retinopathy: current status and future prospects. *Eye Brain* 2016;8:1-13
- 53 Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):942
- 54 Ferreira de Melo IM, Martins Ferreira CG, Lima da Silva Souza EH, *et al.* Melatonin regulates the expression of inflammatory cytokines, VEGF and apoptosis in diabetic retinopathy in rats. *Chem Biol Interact* 2020;327:109183
- 55 Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal neurodegeneration in the course of diabetes - pathogenesis and clinical perspective. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(8):805-809
- 56 Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):110
- 57 Taghavi Y, Hassanshahi G, Kounis NG, *et al.* Monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations. *J Cell Commun Signal* 2019;13(4):451-462
- 58 Dong N, Xu B, Shi H. Long noncoding RNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to regulate Amadori - glycated albumin - induced MCP - 1 expression in retinal microglia by a microRNA - 124 - dependent mechanism. *Inflamm Res* 2018;67(11):913-925
- 59 Dong N, Xu B, Shi H, *et al.* Baicalein inhibits amadori - glycated albumin - induced MCP - 1 expression in retinal ganglion cells via a microRNA - 124 - dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(10):5844-5853
- 60 Baptista FI, Aveleira CA, Castilho ÁF, *et al.* Elevated glucose and interleukin - 1β differentially affect retinal microglial cell proliferation. *Mediat Inflamm* 2017;2017:4316316
- 61 Zhang JJ, Cui CL, Xu HY. Downregulation of miR - 145 - 5p elevates retinal ganglion cell survival to delay diabetic retinopathy progress by targeting FGF₅. *Bio Sci Biotechnol Biochem* 2019;83(9):1655-1662
- 62 Mallmann F, Canani LH. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2019;82(4):275-282
- 63 Chen N, Jiang K, Yan GG. Effect of fenofibrate on diabetic retinopathy in rats via SIRT1/NF - κB signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(19):8630-8636
- 64 李春艳, 赵洪庆, 杨慧, 等. 谷氨酸兴奋毒性及其调节剂的研究进展. *中国药理学通报* 2022;38(5):645-649
- 65 Lau JC, Kroes RA, Moskal JR, *et al.* Diabetes changes expression of genes related to glutamate neurotransmission and transport in the Long - Evans rat retina. *Mol Vis* 2013;19:1538-1553
- 66 Mysona BA, Shanab AY, Elshaer SL, *et al.* Nerve growth factor in diabetic retinopathy: beyond neurons. *Expert Rev Ophthalmol* 2014;9(2):99-107
- 67 Wang QC, Sheng W, Yi CJ, *et al.* Retrobulbarly injecting nerve growth factor attenuates visual impairment in streptozotocin - induced diabetes rats. *Int Ophthalmol* 2020;40(12):3501-3511
- 68 Afarid M, Namvar E, Sanie - Jahromi F. Diabetic retinopathy and BDNF: a review on its molecular basis and clinical applications. *J Ophthalmol* 2020;2020:1602739
- 69 朱安民, 谭薇, 伍姜霓. 脑源性神经营养因子在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(2):225-229
- 70 Simó - Servat O, Hernández C, Simó R. Somatostatin and diabetic retinopathy: an evolving story. *Endocrine* 2018;60(1):1-3
- 71 Hernández C, Arroba AI, Bogdanov P, *et al.* Effect of topical administration of somatostatin on retinal inflammation and neurodegeneration in an experimental model of diabetes. *J Clin Med* 2020;9(8):2579
- 72 Kiamehr M, Klettner A, Richert E, *et al.* Compromised barrier function in human induced pluripotent stem - cell - derived retinal pigment epithelial cells from type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3773
- 73 Iwona BS. Growth factors in the pathogenesis of retinal neurodegeneration in diabetes mellitus. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(8):792-804
- 74 Shen X, Xie B, Cheng Y, *et al.* Effect of pigment epithelium derived factor on the expression of glutamine synthetase in early phase of experimental diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(4):246-254
- 75 Shen X, Zhong YS, Xie B, *et al.* Pigment epithelium derived factor as an anti - inflammatory factor against decrease of glutamine synthetase expression in retinal Müller cells under high glucose conditions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(8):1127-1136