

# 基于视网膜神经血管单元损伤及其耦联失衡防治糖尿病视网膜病变的研究进展

李宝花<sup>1</sup>, 郭超红<sup>2</sup>, 郭承伟<sup>1</sup>

引用: 李宝花, 郭超红, 郭承伟. 基于视网膜神经血管单元损伤及其耦联失衡防治糖尿病视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(8):1309-1312

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(No.2019-0086)

作者单位:<sup>1</sup>(250355) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;

<sup>2</sup>(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属医院眼科

作者简介: 李宝花, 女, 在读博士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病与炎症性眼病。

通讯作者: 郭承伟, 毕业于山东中医药大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病与炎症性眼病. guocw12009@163.com

收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-07-04

## 摘要

糖尿病视网膜病变(DR)作为常见的糖尿病并发症之一,是导致失明的主要原因。传统上,DR主要被认为是一种微血管疾病,随着研究的进展,目前认为神经-胶质-血管单元(NVU)破坏及其耦联机制(coupling)失衡在DR发病的早期起到了关键作用。了解NVU的细胞和分子基础,以及糖尿病如何改变正常的细胞通讯和破坏细胞环境,对DR的早期防治具有重要的意义。本文总结视网膜NVU及其参与DR发病分子机制,基于视网膜NVU修复的DR治疗,并对DR未来发展前景及问题进行探讨。

**关键词:** 视网膜神经血管单元; 糖尿病视网膜病变; 耦联机制; 研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.14

## Research progress in the prevention and treatment of diabetic retinopathy based on retinal neurovascular unit damage and its coupling imbalance

Bao-Hua Li<sup>1</sup>, Chao-Hong Guo<sup>2</sup>, Cheng-Wei Guo<sup>1</sup>

**Foundation item:** Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program (No.2019-0086)

<sup>1</sup>Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Cheng-Wei Guo. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China. guocw12009@163.com

Received: 2021-10-12 Accepted: 2022-07-04

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), one of the common complications of diabetes, is a major cause of blindness. Traditionally, DR has been considered primarily a microvascular disease, and as research has progressed, it is now believed that disruption of the neuro-glia-vascular unit (NVU) and imbalance in its coupling mechanisms (coupling) play a key role in the early onset of DR. Understanding the cellular and molecular basis of NVU and how diabetes alters normal cellular communication and disrupts the cellular environment is important for the early prevention and treatment of DR. This paper summarizes the retinal NVU and its involvement in the molecular mechanism of DR pathogenesis, DR treatment based on retinal NVU repair, and discusses the future prospects and problems of DR.

• **KEYWORDS:** retinal neurovascular unit; diabetic retinopathy; coupling mechanism; research progress

**Citation:** Li BH, Guo CH, Guo CW. Research progress in the prevention and treatment of diabetic retinopathy based on retinal neurovascular unit damage and its coupling imbalance. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(8):1309-1312

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最常见的糖尿病并发症之一,2017年全球有4.25亿人(年龄20~79岁)患有糖尿病,到2045年,这一数字预计将上升到6.29亿,与之相应的是DR发生率的逐年升高<sup>[1]</sup>。明确DR的发病机制,对于DR的防治显得尤为重要。常规临床评估显示出血、渗出、棉絮斑和新生血管等典型的微血管损伤作为DR的主要病理特征,一直是研究者最为关注的热点,然而随着研究的不断进展,对DR的认识已从单纯的微血管损伤转向神经-胶质-血管单元(neuro-glia-vascular unit, NVU)概念及其耦联机制(coupling)<sup>[2]</sup>,即在高血糖病理条件下,神经性损伤可能是起源,其次是血管病变、血流变化和基质分子分泌的改变<sup>[3-5]</sup>。本文总结近10a来有关神经血管单元损伤与DR发病相关的研究,探讨神经血管单元损伤及其耦联失衡在DR发病中的关键病理作用,为DR的早期治疗及预防提供参考价值。

## 1 视网膜NVU的结构组成及功能

NVU最初应用于研究血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏的一些疾病,如中风、脑梗塞及阿尔兹海默症等<sup>[6]</sup>,在维持脑内、外微环境的平衡中起着关键作用<sup>[7]</sup>,后来被引入视网膜疾病的一些研究。它是指神经元、胶质细胞和高度分化的中枢神经系统、血管系统之间

的功能耦合和相互依赖<sup>[8]</sup>。NVU的几种细胞类型之间不是孤立的,而是一系列事件相互影响的结果,神经元就像这一系列事件发生的“起搏器”,当神经元接受到外界环境的细微变化(如血糖升高、炎症等)时,与相邻的星形胶质细胞建立突触联系,星形胶质细胞的端足与血管的平滑肌细胞或周细胞有广泛的接触面,如此通过神经递质发送相关的氧化需求和命令,与血管通信,控制血管张力,导致血管收缩或血管舒张,从而影响周围区域的血液供应<sup>[9-10]</sup>。另外内皮细胞又为神经元、胶质细胞的正常工作提供足够的氧气和葡萄糖,同时限制其他的分子流量,以保护NVU耦联机制<sup>[11]</sup>。

## 2 神经血管单元维持血-视网膜屏障的完整性

在20世纪,首次提出BBB来解释某些药物不能治疗脑部疾病的原因<sup>[12-13]</sup>。BBB作为一个更高的选择性屏障,保护和分离中枢神经系统免受毒性、破坏性的血源性化合物等的侵害,保护神经突触的信号传递,允许必需分子进入,清除大分子和脑代谢产物,维持脑微环境的平衡<sup>[14]</sup>。以前认为BBB的概念是大脑的纯内皮屏障,是由紧密连接和黏附连接组成的物理屏障<sup>[15]</sup>,但是现在BBB更多的被认为是“神经胶质血管单位”<sup>[16]</sup>。从解剖及生理的角度看,眼睛被认为是大脑的延伸,血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)作为一个动态复杂的界面,控制体循环与视网膜环境之间的物质交换,调节着眼血管床和视网膜组织之间的液体和分子运动,防止大分子和其他潜在有害物质泄漏到视网膜,保持眼球的微环境。

BRB可分为外血-视网膜屏障(outer blood-retina barrier, oBRB)和内血-视网膜屏障(inner blood-retina barrier, iBRB)两部分,其中oBRB由视网膜色素上皮细胞及其连接构成,iBRB由视网膜血管内皮细胞及其连接、基底膜、周细胞和星形胶质细胞的突起共同构成<sup>[17]</sup>。内皮细胞、星形胶质细胞和视网膜神经元之间的信号通路和细胞反应的整合,是确保眼球结构和功能正常的必要条件。因此BRB可以被认为NVU的解剖中心成分,而BRB的功能正常发挥又依赖于NVU的内部协调。

## 3 视网膜NVU在DR发病中的关键作用

在DR发病中,视网膜神经退行性病变先于临床可检测到的微血管损伤<sup>[18]</sup>。虽然脉络膜毛细血管受到交感神经自主支配,但是视网膜内部的血管系统会根据神经元的代谢需求进行自动调节,确保视网膜血流量恒定,以输送氧气和营养物质,并且支配视网膜特定区域的活动,完成神经血管耦合<sup>[19]</sup>。在体内高血糖环境下,脑部神经系统受到刺激,视网膜NVU系统基质分子分泌改变,神经-血管耦联失衡,最终导致血管病变及血流改变,胶质细胞信号募集激活,反向导致神经元损伤和突触功能障碍,至此眼部组织生理障碍、代谢障碍、免疫障碍和运输障碍相继而生。下面就视网膜NVU各组成部分在整个耦联机制中的作用作一一论述,以阐明每一部分在DR发病中的关键性。

**3.1 视网膜神经元** 视网膜神经元包括光感受器、水平细胞、双极细胞、无长突细胞和神经节细胞。实验证明,视网膜内神经元是将浅层血管引导到深层的关键,对视网膜深部血管丛的形成至关重要<sup>[20]</sup>。比如在视网膜中,神经细胞和胶质细胞产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),并促进视网膜血管系统的发育<sup>[21]</sup>。

研究显示,在视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)缺陷小鼠中,内皮细胞未能从视盘迁移到视网膜<sup>[22]</sup>;无长突细胞和水平细胞中VEGF的缺失或这些细胞的功能受损,阻碍了中间血管网络的发育<sup>[23]</sup>。视网膜神经元是整个视网膜发育健全的重要发起者,高糖环境刺激神经元的分子分泌及信号传递异常,最终会导致DR。

**3.2 胶质细胞** NVU的胶质成分包括大胶质细胞(星形胶质细胞和Müller细胞)、小胶质细胞和少突胶质细胞,它们围绕在神经元周围,形成了视网膜神经元主要的防御和稳态结构。胶质细胞是神经元和血管系统之间的界面,也是他们之间功能的关键调节器<sup>[24]</sup>。Müller细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞不仅提供结构支持,还参与新陈代谢、吞噬神经元碎片、释放某些递质和营养因子以及K<sup>+</sup>摄取<sup>[25]</sup>。下面重点论述一下大胶质细胞在视网膜NVU中的关键作用。

**3.2.1 星形胶质细胞** 星形胶质细胞负责浅层视网膜血管系统发育,实验表明,星形胶质细胞中VEGF的缺失完全阻止了浅层血管网的形成<sup>[26]</sup>;并且星形胶质细胞是NVU各成分之间的信号传递的关键,正常情况下,星形胶质细胞端足与毛细血管内皮细胞基底膜及周细胞紧密贴壁,使得局部神经细胞与血管壁细胞构建连接,然而,在糖尿病环境下,星形胶质细胞足突在与神经元和毛细血管接触部位收缩、分离,使得视网膜NVU之间失去联系,导致视网膜生理功能障碍。

**3.2.2 Müller细胞** Müller细胞是唯一一种横跨整个视网膜宽度的细胞,位于内界膜和外界膜之间,并且几乎与视网膜中的每一种细胞类型都有接触,它利用自身独特的位置优势执行着视网膜稳态所必需的各种功能,如储存糖原转化为乳酸、促使视黄醇合成视黄酸、调节细胞外离子浓度来调节质膜极化/去极化、维持细胞外pH值、参与神经元谷氨酸/谷氨酰胺循环来控制神经传递、回收递质和运输代谢物、保护神经元免受谷氨酸兴奋性毒性等等<sup>[27-30]</sup>。Müller细胞在几乎所有致病因素的刺激下都能被激活。

综上所述,大胶质细胞支持光感受器和神经元的功能和代谢,并在神经元和微血管之间构成解剖和功能联系,大多数营养物质、废物、离子、水和其他分子通过大胶质细胞在血管和神经元之间传递,它们的功能失衡在启动炎症及凋亡等过程中发挥了重要作用。而小胶质细胞是高度特化的吞噬细胞,不断监测局部突触活动,清除死亡细胞和代谢碎片<sup>[31]</sup>。在DR等慢性视网膜疾病中,它们会分泌大量促炎细胞因子,影响NVU的正常功能<sup>[32-33]</sup>。

**3.3 视网膜微血管** 内皮细胞、周细胞和少量的星形胶质细胞(通过它们的端足)聚集在一起,形成视网膜的微血管。NVU的自动调节,决定了血管的充血及其腔内直径的变化,血管扩张和血管狭窄,血管主要成分的两种细胞又有其不可替代的自身价值。

**3.3.1 内皮细胞** 越来越多的证据支持内皮细胞代谢在血管生成中起关键作用。内皮细胞的增殖和迁移依赖于糖酵解的能量,糖酵解是内皮细胞产生ATP的主要来源,在此基础上,内皮细胞调节着血管收缩和舒张、中枢神经系统与外周的物质交换、抗凝和血管生成等<sup>[34]</sup>。

**3.3.2 周细胞** 周细胞具有高度可塑性和再生潜能,是一种多功能细胞,是视网膜NVU的关键细胞成分,有助于BRB的形成和维持。周细胞在视网膜类似于脑组织中,



可重新编程成神经元和胶质细胞<sup>[35-37]</sup>。周细胞可以说是 NVU 的中心,周细胞的退化不可避免地导致神经血管解耦。

微血管的形成、成熟和稳定需要周细胞-内皮细胞之间的相互作用,周细胞和内皮细胞的紧密结合促进了它们的直接接触<sup>[38]</sup>。视网膜微血管系统通过向视网膜组织提供营养和氧气,并将废物排出组织来支持神经视网膜的视觉功能。这满足了视网膜这一个代谢活跃的神血管组织高水平耗氧需求<sup>[39]</sup>。

由此可见,胶质、神经和微血管功能障碍是相互影响的,糖尿病破坏了 NVU 的所有组成部分,高糖环境可出现特征性神经病变,产生多种代谢产物,诱导神经元死亡及胶质异常应答,致使神经-血管耦合受损,最终诱发视网膜血管损伤,血管舒缩功能及血管通透性异常;视网膜血管的异常,又进一步影响了神经细胞的生长、代谢及功能,如此则形成了恶性循环。因此,NVU 能够更加科学、全面阐明 DR 的内在机制,视网膜的功能依赖于构成这个器官的复杂细胞网络之间的通信。

#### 4 视网膜 NVU 损伤导致 DR 发病的潜在分子机制

以上所述的神经胶质传导引起的视网膜血管损伤,以及视网膜血管的异常反向诱导神经细胞的生长、代谢及功能,这种恶性循环是建立在宏观基础上的认识,而该过程中各种潜在的生长因子和细胞因子通过多种信号途径在诱导视网膜 NVU 损伤。导致 NVU 破坏的分子包括 VEGF、缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和黏附分子、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)以及炎症因子等。VEGF 主要通过肾素-血管紧张素系统、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 进行介导<sup>[40]</sup>。PIGF 是 VEGF 家族的成员,与 VEGF 和神经纤毛蛋白受体亚型结合后,调节一系列不同于 VEGF 的神经、胶质和血管细胞反应,PIGF 表达选择性地与病理性血管生成和炎症相关<sup>[41]</sup>。PDGF 是创伤愈合中的一个关键因素,是第一个经证明可用于局部应用以加速伤口愈合的重组生长因子,其影响不可低估<sup>[42]</sup>。IGF 主要通过 Ras-MAP 激酶途径的异常激活,导致细胞功能失调,细胞间接接触异常,细胞连接蛋白减少,以及毛细血管渗漏<sup>[43]</sup>。慢性高血糖导致视网膜组织发生一系列病理变化,进而视网膜组织缺血缺氧, HIF 表达异常,并发展为 DR<sup>[44]</sup>。在高血糖患者中, e-选择素和细胞间黏附分子的浓度随着 HbA1c 的升高而升高,并且与视网膜微血管损伤密切相关<sup>[45]</sup>。DR 应激状态下激活 TLR、NF- $\kappa$ B 等信号通路,引起视网膜的炎症反应,诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子的高表达,这些炎症介质的累积被认为是导致视网膜 NVU 早期损伤的原因之一<sup>[46]</sup>。

#### 5 基于视网膜 NVU 的修复治疗 DR

DR 患者视网膜的损伤在传统认知里主要是关注于视网膜微血管损伤,因此大多数的治疗策略仅侧重于视网膜微血管的修复,新兴的 NVU 概念强调视网膜中不同类型细胞之间的耦合,对以微血管为中心的概念进行了补充和修正<sup>[47]</sup>。虽然 DR 在各个阶段的进展是通过病理学特征的积累来描述的,但进展也可以被认为是沿着神经血管

单位解体的连续统一体进行的演变,因而修复也是关注于统一体的协调。Galan 等<sup>[48]</sup>在小鼠结膜下注射 p75NTR 拮抗剂,阻断 proNGF/p75NTR 信号轴发现可以降低视网膜炎症、水肿、神经元死亡,并对视网膜 NVU 有长期保护作用。Barcelona 等<sup>[49]</sup>在链脉佐菌素诱导 DR 的小鼠模型中,发现 p75NTR 在发病早期的胶质细胞和周细胞中上调,介导细胞炎症,神经胶质-血管单位及血视网膜屏障的破坏、水肿和神经元死亡,并且使用 p75NTR 拮抗剂或配体 proNGF 拮抗剂可以抑制不同的病理阶段,改善视网膜 NVU,防止疾病进展。目前 DR 治疗着眼于神经血管单元的修复的实验研究比较少,期待更多的研究来拓展视网膜 NVU 的修复这一方向。

#### 6 小结

DR 目前的治疗取得了突破性的进展,如激光光凝、抗 VEGF<sup>[50]</sup>和玻璃体腔内注射类固醇等<sup>[51]</sup>。然而,这些治疗都是针对中、晚期并发症或者解剖相关,此时视力已经明显受到了影响<sup>[52]</sup>。因此,需要再更加明确该病的病理基础,以采取更新的、更有效的措施对疾病早期进行干预,以期减少 DR 的发病,甚至对其它视网膜眼病的治疗带来革命性的进展。目前的证据支持,神经退行性变是 DR 的早期事件, NVU 损伤及其耦联机制失衡是 DR 发病的病理基础。内皮细胞、胶质细胞和神经元界面的信号传导在时间和空间上具体是如何整合的,以促进眼球的正常发育,这方面的研究仍未得到很大程度的探索<sup>[53]</sup>。

我们对视网膜神经退行性变和微血管疾病相关的细胞和分子机制的了解有限,虽然 VEGF、HIF、PIGF、PDGF、IGF 和 E-选择素、FGF 以及炎症因子等可能是导致 NVU 破坏的分子机制,改变的 PI3K/Akt、TLR、proNGF/p75NTR 等信号通路和病理条件如何导致血管异常和疾病表型尚不完全清楚,因此需要更深层次的研究来证明 NVU 与 DR 发病的分子、细胞代谢动力关系。探讨糖尿病对视网膜 NVU 损伤的特异性机制以及通过 NVU 损伤引起的神经退行性变,可以更全面地了解 DR 发病的机制,有助于找到有效的预防和治疗方法,延缓甚至避免 DR 的发生。

#### 参考文献

- Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2019;36(4):424-433
- Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(1):1-6
- Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:174-190
- Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902-1912
- Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186
- Reed MJ, Damodarasamy M, Banks WA. The extracellular matrix of the blood-brain barrier: structural and functional roles in health, aging, and Alzheimer's disease. *Tissue Barriers* 2019;7(4):1651157
- Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2017;2(14):93751
- Noonan JE, Lamoureux EL, Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(7):673-682

- 9 Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit—concept review. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;210(4):790–798
- 10 Kowiański P, Lietzau G, Steliga A, *et al.* The astrocytic contribution to neurovascular coupling—still more questions than answers? *Neurosci Res* 2013;75(3):171–183
- 11 Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood–retinal barrier: cellular basis and development. *Vision Res* 2017;139:123–137
- 12 Zhao YN, Xin YG, He ZY, *et al.* Function of connexins in the interaction between glial and vascular cells in the central nervous system and related neurological diseases. *Neural Plast* 2018;2018:6323901
- 13 Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(1):a020412
- 14 Liu L, Liu XD. Roles of drug transporters in blood–retinal barrier. *Adv Exp Med Biol* 2019;1141:467–504
- 15 Rasiah PK, Ben GE, Jha KA, *et al.* Visual deficits after traumatic brain injury. *Histol Histopathol* 2021;36(7):711–724
- 16 Akanuma SI, Hirose S, Tachikawa M, *et al.* Localization of organic anion transporting polypeptide (Oatp) 1a4 and Oatp1c1 at the rat blood–retinal barrier. *Fluids Barriers CNS* 2013;10(1):29
- 17 Frey T, Antonetti DA. Alterations to the blood–retinal barrier in diabetes: cytokines and reactive oxygen species. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(5):1271–1284
- 18 Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2017;2(14):93751
- 19 Lechner J, O’Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017;139:7–14
- 20 Morita A, Yoshizumi M, Arima S, *et al.* Pharmacological depletion of retinal neurons prevents vertical angiogenic sprouting without affecting the superficial vascular plexus. *Dev Dyn* 2021;250(4):497–512
- 21 Rattner A, Williams J, Nathans J. Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the Retina and brain. *J Clin Invest* 2019;129(9):3807–3820
- 22 Biswas S, Cottarelli A, Agalliu D. Neuronal and glial regulation of CNS angiogenesis and barrierogenesis. *Development* 2020;147(9):dev182279
- 23 Edwards MM, McLeod DS, Li RZ, *et al.* The deletion of Math5 disrupts retinal blood vessel and glial development in mice. *Exp Eye Res* 2012;96(1):147–156
- 24 Sominsky L, de Luca S, Spencer SJ. Microglia: key players in neurodevelopment and neuronal plasticity. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;94:56–60
- 25 Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human Retina. *Glia* 2020;68(4):768–796
- 26 Usui Y, Westenskow PD, Kurihara T, *et al.* Neurovascular crosstalk between interneurons and capillaries is required for vision. *J Clin Invest* 2015;125(6):2335–2346
- 27 Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017;139:93–100
- 28 Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, *et al.* Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 2016;150:149–165
- 29 Jones BW, Kondo M, Terasaki H, *et al.* Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(4):289–306
- 30 Völgyi B. Molecular biology of retinal ganglion cells. *Cells* 2020;9(11):2483
- 31 Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, *et al.* Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* 2014;43:17–75
- 32 Osman AM, Rodhe J, Shen XL, *et al.* The secretome of microglia regulate neural stem cell function. *Neuroscience* 2019;405:92–102
- 33 Mugisho OO, Rupenthal ID, Squirrell DM, *et al.* Intravitreal pro-inflammatory cytokines in non-obese diabetic mice: modelling signs of diabetic retinopathy. *PLoS One* 2018;13(8):e0202156
- 34 Bierhansl L, Conradi LC, Treps L, *et al.* Central role of metabolism in endothelial cell function and vascular disease. *Physiology (Bethesda)* 2017;32(2):126–140
- 35 Nakata M, Nakagomi T, Maeda M, *et al.* Induction of perivascular neural stem cells and possible contribution to neurogenesis following transient brain ischemia/reperfusion injury. *Transl Stroke Res* 2017;8(2):131–143
- 36 Trost A, Bruckner D, Rivera FJ, *et al.* Pericytes in the Retina. *Adv Exp Med Biol* 2019;1122:1–26
- 37 Attwell D, Mishra A, Hall CN, *et al.* What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(2):451–455
- 38 Bhowmick S, D’Mello V, Caruso D, *et al.* Impairment of pericyte–endothelium crosstalk leads to blood–brain barrier dysfunction following traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2019;317:260–270
- 39 Abcouwer SF, Lin CM, Shanmugam S, *et al.* Minocycline prevents retinal inflammation and vascular permeability following ischemia–reperfusion injury. *J Neuroinflammation* 2013;10:149
- 40 Yang Y, Liu Y, Li YP, *et al.* microRNA–15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):dgaa538
- 41 van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, *et al.* The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019;69:116–136
- 42 Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: a detailed review. *Rev Endocr Metab Disord* 2019;20(2):207–217
- 43 Xi G, Wai C, Clemmons D. Inhibition of aberrant IGF–I signaling in diabetic male rat retina prevents and reverses changes of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2019;2019:6456032
- 44 Li HY, Yuan Y, Fu YH, *et al.* Hypoxia–inducible factor–1 $\alpha$ : a promising therapeutic target for vasculopathy in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res* 2020;159:104924
- 45 Tryggestad JB, Shah RD, Braffett BH, *et al.* Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study. *Pediatr Diabetes* 2020;21(6):923–931
- 46 XuWQ, Wang YS. The role of Toll–like receptors in retinal ischemic diseases. *Int J Ophthalmol* 2016;9(9):1343–1351
- 47 Eleftheriou CG, Ivanova E, Sagdullaev BT. Of neurons and pericytes: the neuro–vascular approach to diabetic retinopathy. *Vis Neurosci* 2020;37:E005
- 48 Galan A, Barcelona PF, Nedev H, *et al.* Subconjunctival delivery of p75NTR antagonists reduces the inflammatory, vascular, and neurodegenerative pathologies of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):2852–2862
- 49 Barcelona PF, Sitaras N, Galan A, *et al.* p75NTR and its ligand ProNGF activate paracrine mechanisms etiological to the vascular, inflammatory, and neurodegenerative pathologies of diabetic retinopathy. *J Neurosci* 2016;36(34):8826–8841
- 50 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two–year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351–1359
- 51 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, *et al.* Three–year, randomized, sham–controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904–1914
- 52 Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:160–180
- 53 Segarra M, Aburto MR, Cop F, *et al.* Endothelial Dab1 signaling orchestrates neuro–Glia–vessel communication in the central nervous system. *Science* 2018;361(6404):eaao2861