

中药单体干预糖尿病视网膜神经退行性变的研究进展

刘璐萍, 郑燕林

引用: 刘璐萍, 郑燕林. 中药单体干预糖尿病视网膜神经退行性变的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(4):587-591

作者单位: (610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科

作者简介: 刘璐萍, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗眼底病。

通讯作者: 郑燕林, 毕业于重庆医科大学, 硕士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗眼底病. zyl3327@163.com

收稿日期: 2022-03-21 修回日期: 2023-03-06

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)传统意义上被认为是视网膜的单纯微血管疾病,目前主流疗法仍然只关注其晚期血管病变并发症和单一分子靶点-血管内皮生长因子(VEGF)。然而现在研究正转向一个更全面的观点,即DR是神经血管单元(NVU)损伤引起的一类神经血管性疾病。在DR早期阶段,糖尿病视网膜神经退行性变(DRN)占主导地位,可能先于微血管异常发生,且神经元细胞的凋亡可进一步导致微血管损伤和血-视网膜屏障(BRB)破坏。因此在早期DR中开发新的治疗策略来预防或逆转DRN是有意义的,然而目前尚没有针对DRN的药物被批准用于临床。近年来研究中药对视网膜保护作用已成为热点,且主要研究集中在中药单体。本文综述了具有代表性的中药单体在DRN中的研究现状,以期为DR的早期治疗与新药研发提供参考。

关键词: 糖尿病视网膜神经退行性变; 神经元凋亡; 视网膜胶质增生; 神经保护; 中药单体

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.11

Research progress in the intervention of Chinese herb monomers on diabetic retinal neurodegeneration

Lu-Ping Liu, Yan-Lin Zheng

Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yan-Lin Zheng, Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zyl3327@163.com

Received: 2022-03-21 Accepted: 2023-03-06

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) has been traditionally considered a purely microvascular disease in the retina.

Currently, mainstream therapies focus only on advanced vascular complications and a single molecular target - vascular endothelial growth factor (VEGF). However, the research is shifting towards a more comprehensive view that DR is a neurovascular disease caused by neurovascular unit (NVU) injury. In the early stage of DR, diabetic retinal neurodegeneration (DRN) dominates and may precede the retinal microvascular abnormalities. Moreover, neuronal apoptosis can further lead to microvascular injury and blood - retinal barrier (BRB) disruption. Therefore, it makes sense to develop new therapeutic strategies to prevent or reverse DRN. However, no drug targeting DRN has been approved for clinical use. In recent years, it has become a trend to study the protective effect of traditional Chinese medicine on the retina. The primary research focuses on Chinese herb monomers. This article reviews the research status of representative monomers in DRN to provide references for the early treatment of DR and development of new drugs.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy neurodegeneration; neuronal apoptosis; retinal gliosis; neuroprotection; Chinese herb monomer

Citation: Liu LP, Zheng YL. Research progress in the intervention of Chinese herb monomers on diabetic retinal neurodegeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(4):587-591

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是全球范围内可预防的视力损害和失明的主要原因,近几十年来发病率越来越高^[1-2]。但人们已不仅仅限于从血管角度研究DR,糖尿病视网膜神经退行性变(diabetic retinopathy neurodegeneration, DRN)的发生已在糖尿病(diabetes mellitus, DM)动物模型、DM供体眼睛的组织病理学检查和人类神经结构和功能评估中均得到证实^[3-4]。DRN的特征是视网膜结构性(如神经凋亡、神经节细胞丢失、反应性胶质增生和视网膜变薄)和功能性(视网膜电图、暗适应、对比敏感性、色觉、微视野和视野心理物理学测试)缺陷^[5-8]。此外,一系列研究表明DRN发生在DR的早期,且可能与微血管异常的发展有关^[9-11]。在这些研究的基础上,美国糖尿病协会^[12]将DR定义为一种高度组织特异性的“神经血管并发症”。“神经血管单元(neurovascular unit, NVU)”这一概念首先应用于血-脑屏障^[13],然后由Eric Newman应用于视网膜^[14]。NVU是指神经元、神经胶质细胞和血管细胞之间复杂的功能耦合和相互依赖,它在视网膜中保持血-视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB)的完整性,同时动态调节血流以满足代谢需求^[15-16]。由于目前医疗实践的重点在于DR血管病变,因此关于DRN重要性的新发现可能会导致

研究方向的转变。研究导致早期 NVU 的损伤机制以及后来神经变性的潜在机制对于开发新的治疗策略至关重要。众所周知中药的神经保护作用优势凸显,特别是中药单体。中药单体兼有中药与化药的双重优势,早期在其他疾病,如神经退行性疾病、记忆和认知障碍、脑缺血损伤中的神经保护作用已得到证实^[17-18]。在视网膜疾病方面的研究,尤其对视神经保护的研究也取得较大进展。本文将近年来中药单体成分干预 DRN 的机制研究进行综述,以期对 DR 的早期治疗提供参考。

1 DRN 的发病机制

DRN 的特点包括神经元凋亡和反应性胶质细胞增生^[15]。

1.1 神经元凋亡机制 在 DM 诱导凋亡的神经元中,视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 和无长突细胞是最先检测到的细胞^[19]。RGCs 的损伤机制可能与高血糖代谢紊乱、氧化应激损伤、谷氨酸 (glutamate) 兴奋性毒性作用及神经营养因子缺乏有关^[20]。视网膜神经元的结构和功能损伤可能与以下通路有关:蛋白激酶 C (PKC) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等一系列信号级联的异常激活^[21]。三种经典的 MAPK 信号通路包括细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 通路^[22]。此外,还可能与磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路的活化有关^[23]。

1.2 反应性胶质细胞增生 DM 患者胶质细胞的特征性变化称为反应性胶质增生。该变化与星形胶质细胞、Müller 细胞和小胶质细胞的激活和增殖有关,最终导致促炎介质和神经毒性因子的分泌,随后出现反应性胶质增生、视网膜神经功能减弱和神经细胞凋亡^[24-27]。

2 中药单体对 DRN 的作用机制

2.1 藏红花素 藏红花素 (crocin) 是活血化瘀类中药藏红花的主要成分,具有抗炎、抗氧化、血管及神经保护作用^[28-29]。在人类和动物中,藏红花素在肠道吸收过程中被水解为藏红花酸 (crocetin)^[30]。

党晓洁^[31]通过给大鼠腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 构建 DM 大鼠模型,藏红花治疗组腹腔注射藏红花素溶液 (50mg/kg),每天 1 次,3mo 后检测结果显示藏红花可抑制大鼠视网膜 RGCs 的凋亡,这一作用是通过抑制醛糖还原酶 (AR) 活性、下调凋亡促进基因 bax、cyt-c 和 caspase-3 的表达,上调凋亡抑制基因 bcl-2 的表达,抑制线粒体凋亡途径活化来实现的。

小胶质细胞可能是视网膜中最早对高血糖做出反应的细胞之一,它们通过分泌促炎细胞因子,从而增加血管通透性和导致神经细胞功能障碍^[32]。研究发现 CD11b 和 Iba-1 都是识别小胶质细胞激活的重要分子标记^[33]。Yang 等^[34]通过培养小胶质细胞系 BV-2 和 N9,用高糖 (HG) 联合游离脂肪酸 (FFA) 建立 DM 环境,发现小胶质细胞经处理后 CD11b、Iba-1 的表达显著升高。此外,环氧合酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS)、TNF- α 、IL-1 β 的表达也明显增加。部分组 BV-2 和 N9 细胞在 HG-FFA 处理前用藏红花素 (0.1、1 μ mol/L) 预处理 24h,结果显示藏红花素可剂量依赖性地抑制上述表达。结果表明藏红花素是通过其抗炎和抗氧化能力缓解

高血糖和高脂血症引起的小胶质细胞激活,从而发挥神经保护作用。

PI3K/Akt 通路是一条参与神经元保护及氧化应激调节的经典细胞代谢通路。PI3K 激活的 Akt 能通过多种途径促进细胞存活^[35]。Akt 在抗凋亡中作用突出,Akt 的磷酸化 (p-Akt) 可抑制细胞凋亡^[36]。在上述研究基础上,Yang 等^[34]进一步用 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 处理细胞 48h,藏红花素显著上调了 PI3K 和 p-Akt 的表达,而整个 Akt 表达没有明显改变,表明藏红花素激活了 PI3K/Akt 通路。且 LY294002 显著逆转了藏红花素 (1 μ mol/L) 对 CD11b 和 Iba-1 表达以及对 ROS 和 NO 水平的抑制作用,即 LY294002 逆转了藏红花素的神经保护作用。以上结果提示藏红花素是通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制小胶质细胞激活从而保护神经。

视网膜缺血再灌注损伤 (retinal ischemia reperfusion injury, RIRI) 涉及多种眼部疾病,如缺血性视神经病变、DR、青光眼和眼缺血综合征,这些疾病会导致不可逆的神经元死亡^[37-39]。氧化应激可能是 RIRI 诱导的视网膜损伤的原因之一^[40-41]。研究表明,在缺血再灌注损伤期间,心肌和大脑中的磷酸化 ERK1/2 (p-ERK1/2) 表达增加^[42-43]。Chen 等^[44]发现给 RIRI 大鼠模型腹腔注射藏红花素 (50mg/kg) 可以抑制缺血再灌注损伤诱导的视网膜细胞死亡,其机制是藏红花素可以减弱氧化应激诱导的 p-ERK 的表达,这表明藏红花素对氧化应激的神经保护依赖于 MAPK/ERK 信号通路。

PKC 存在于中枢神经系统谷氨酸能神经末梢,它们通过多种不同机制促进谷氨酸的释放,从而导致神经元死亡^[45]。赵永吉等^[46]通过给大鼠腹腔注射 STZ 构建 DM 大鼠模型,藏红花素处理组 (50、100mg/kg) 通过灌胃给药,每天 1 次,8wk 后检测结果表明藏红花素通过上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax、caspase-3、TNF- α 表达,从而抑制视网膜内核层变薄及 RGCs 的凋亡,且是通过抑制 PKC 通路的激活来发挥保护作用。

2.2 红景天苷 红景天苷 (salidroside) 是益气活血类中药红景天的最有效的活性成分之一。迄今为止,相关研究表明红景天苷的药理活性包括对血管及神经保护活性、抗炎、抗氧化等^[47-49]。

活性氧 (ROS) 增多导致 Müller 细胞线粒体功能障碍,通透性增加,继而激活 caspase 家族最终导致视网膜细胞凋亡,故抑制 Müller 细胞凋亡对视网膜有保护作用^[50]。赵宁等^[51]用红景天苷 (0.5mmol/L) 处理高糖培养的大鼠视网膜 Müller 细胞系 (rMC-1),48h 后的结果表明:红景天苷可以显著降低高糖环境中 rMC-1 细胞 ROS 的过量产生,同时提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的活力,提示红景天苷可以减少 rMC-1 细胞氧化应激损伤。此外,红景天苷可以显著降低高糖环境中 rMC-1 细胞 Cleaved caspase-3 蛋白表达,表明红景天苷可以减弱高糖诱导的 rMC-1 凋亡损伤。

在上述实验基础上,赵宁等^[51]用红景天苷联合 PI3K 抑制剂 LY294002 (25 μ mol/L) 处理高糖诱导的 rMC-1 细胞 48h,结果表明红景天苷可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制高糖诱导的 rMC-1 细胞氧化应激及其介导的凋亡损伤。

Müller 细胞通过谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS) 将谷氨酸转化成谷氨酰胺从而消除谷氨酸对 RGCs 的毒性作用, 从而减少 RGCs 死亡^[52]。并且 Müller 细胞是视网膜细胞中唯一能合成 GS 的细胞。在赵宁等^[53]的另一项实验中, 他们用高糖处理 rMC-1 细胞 48h 后的结果表明红景天苷可以提高 GS 表达水平从而发挥保护作用。

2.3 黄芪甲苷 黄芪甲苷 (astragaloside) 为补气类中药黄芪的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎、改善内皮细胞与血管功能、神经保护等药理特性^[54-55]。

Müller 细胞在 DR 中被激活的最显著迹象之一是神经胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达增加, 这是反应性胶质增生症的一个常见标志^[56]。在正常情况下, Müller 细胞通常不表达 GFAP, 当它的结构及功能异常时可见 GFAP 表达显著提高。焦伟伟等^[57]给 DM 大鼠模型灌喂黄芪甲苷混悬液 (40mg/kg), 3mo 后检测结果表明: 黄芪甲苷可减少视网膜丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的表达从而抑制氧化应激反应, 抑制 Müller 细胞中 GFAP 表达, 并能恢复 GS 的表达, 从而保护 Müller 细胞的功能。

ROS 诱导的 ERK1/2 激活已在多种细胞中得到证实, 包括神经元^[58-59]。而活化的 ERK1/2 (p-ERK1/2) 可通过调控突触前膜神经递质的释放而影响神经元的兴奋性^[60]。Ding 等^[61]用黄芪甲苷 (4.5、9mg/kg) 给 db/db 大鼠灌胃 20wk 后的结果表明, 黄芪甲苷显著抑制 p-ERK1/2 的过度表达, 明显提高了视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 的幅值, 减少了 RGCs 凋亡。

已有研究表明, JUK 与视神经受损激活 c-Jun 依赖通路的 RGCs 的死亡有关^[62]。p-c-Jun 和 p-JNK 的表达增加与 DM 患者视网膜神经节细胞层中的神经元变性有关^[63]。白建民等^[64]用黄芪甲苷联合葡萄糖 (50mmol/L) 处理 RGC-5 细胞, 分别培养 24、48、72h 后检测结果提示: 黄芪甲苷可显著可促进细胞增殖, 抑制凋亡, 降低谷氨酸的兴奋毒性及失活 JNK 信号通路发挥细胞的保护作用。

2.4 姜黄素 姜黄素 (curcumin) 是活血化瘀类中药姜黄的主要有效成分之一, 具有显著的抗氧化、抗炎、抗血管生成、神经保护等作用^[65]。由于姜黄素具有很好的血管和神经元双重保护作用, 近年来姜黄素对数种视网膜疾病的作用已被广泛探索, 如 DR、视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性等^[66]。

Li 等^[67]给 STZ 诱导的 DM 大鼠模型服用姜黄素 (100mg/kg) 12wk 后采用 ERG 评价视网膜内外功能, 结果表明, 姜黄素可抑制 DM 引起的 a 波、b 波和振荡电位的降低, 还可防止细胞从外核层、内核层和神经节细胞层丢失。由于钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (CaMK II) 的过度表达可引起视网膜损伤后 caspase-3 依赖性细胞死亡^[68], 此研究还显示, 姜黄素可抑制磷酸化的 CaMK II (p-CaMK II) 和 caspase-3 在大鼠视网膜中的表达, 并可降低谷氨酸水平, 从而抑制视网膜神经元凋亡。

2.5 三七总皂苷 三七总皂苷 (panax notoginseng saponins) 是化瘀止血类中药三七的有效成分之一, 具有抗炎、抗氧

化、抗凋亡、抗肿瘤等广泛作用^[69]。研究表明三七总皂苷在视网膜 NVU 异常的干预中效果显著^[70]。

姚青等^[71]给 DM 大鼠模型灌喂三七总皂苷 (35mg/kg) 20wk 后运用视觉电生理记录仪检测视网膜功能, 结果表明, 三七总皂苷可减少 GFAP 蛋白和 mRNA 的表达, 升高大鼠视网膜电图 a 波、b 波及 OPs 振幅, 说明三七总皂苷通过减少视网膜 GFAP 的异常表达来发挥视网膜保护作用。

2.6 芍药苷 芍药苷 (paeoniflorin) 是牡丹和白芍的主要有效成分之一, 具有抗抑郁、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗凋亡、神经保护等广泛药理活性^[72]。芍药苷因其在改善脑血液循环、缓解脑梗塞和预防神经变性疾病, 包括血管性痴呆和阿尔茨海默病方面的显著功效而被公认为潜在的神经保护剂^[73-74]。

胶质细胞谷氨酸转运体 (glutamate transporter, GLAST) 主要表达于 Müller 细胞胞体和突起, 可清除视网膜突触间隙内过多的谷氨酸, 从而抑制其兴奋毒性^[75]。张博等^[76]用芍药苷 (60mg/kg) 给 STZ 诱导的 DM 大鼠灌胃, 结果表明芍药苷可增加 GLAST、GS 表达, 下调 GFAP 表达和谷氨酸含量, 提示芍药苷可抑制胶质细胞激活, 以及抑制谷氨酸毒性作用, 从而保护 Müller 细胞, 抑制 RGCs 凋亡。

3 小结与展望

上述中药单体成分在相关研究中都显示了有效的视网膜保护作用: (1) 作用于神经元细胞: 藏红花素、红景天苷、黄芪甲苷、姜黄素、芍药苷均可通过抑制谷氨酸毒性作用来抑制神经元凋亡。其中藏红花素可通过 MAPK/ERK 通路及线粒体凋亡途径抑制 RGCs 死亡; 红景天苷可通过 PI3K/Akt 通路、黄芪甲苷可通过 MAPK/ERK 通路、JUK 通路, 姜黄素通过 CaMKII 途径抑制 RGCs 的凋亡; (2) 作用于胶质细胞: 黄芪甲苷、三七总皂苷和芍药苷均可抑制 GFAP 表达, 抑制神经胶质细胞活化; 藏红花素可通过 PI3K/Akt 通路抑制小胶质细胞活化, 从而发挥视网膜保护作用。然而目前的研究依然存在许多问题: (1) 针对 NVU 整体保护的研究较少, 大多数研究仅关注到中药单体对某类细胞的保护作用, 这限制了中药在这方面治疗前景的探索; (2) 缺乏相关临床研究, 无法客观评价其临床疗效; (3) 中药治疗眼病以复方和中成药为主, 成分组成极其复杂, 因此不能判定发挥作用机制的主要药物是否为其单体成分。未来的研究可围绕以下几点开展: (1) NVU 通过细胞间串扰的不同分子信号通路在 DR 进展中起重要作用, 有神经、血管双重保护作用的中药单体可作为未来的研究重点; (2) 在动物模型中显示有效的中药单体也可进行相关的临床研究以阐述其安全性及有效性; (3) 治疗给药方面的改良也会方便对 DR 患者的管理, 比如基于纳米技术的药物递送载体可以到达视网膜的局部药物制剂可减少全身副作用^[77], 允许患者长时间用药, 还可提升 DR 早期阶段的治疗可行性。

未来眼科医生的治疗重心应从用手术方法治疗严重视力威胁的晚期并发症转移到 DR 的早期检测和干预, 这对于减轻医疗负担、提高患者生存质量无疑是有益的。研究开发新型中药单体类 DRN 治疗药物具有广阔的平台及前景。

参考文献

- 1 Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, *et al.* Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Invest* 2021;12(8):1322-1325
- 2 Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, *et al.* Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1221-e1234
- 3 Soni D, Sagar P, Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 2021;41(9):3223-3248
- 4 Fragiotta S, Pinazo-Durán MD, Scuderi G. Understanding neurodegeneration from a clinical and therapeutic perspective in early diabetic retinopathy. *Nutrients* 2022;14(4):792
- 5 Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):110
- 6 Park JC, Chen YF, Liu M, *et al.* Structural and functional abnormalities in early-stage diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2020;45(8):975-985
- 7 Abramoff MD, Fort PE, Han IC, *et al.* Approach for a clinically useful comprehensive classification of vascular and neural aspects of diabetic retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(1):519-527
- 8 McAnany JJ, Park JC, Liu KR, *et al.* Contrast sensitivity is associated with outer-retina thickness in early-stage diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2020;98(2):e224-e231
- 9 Eisma JH, Dulle JE, Fort PE. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World J Diabetes* 2015;6(2):312-320
- 10 Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res* 2017;139:101-107
- 11 Gardner TW, Sundstrom JM. A proposal for early and personalized treatment of diabetic retinopathy based on clinical pathophysiology and molecular phenotyping. *Vis Res* 2017;139:153-160
- 12 Solomon SD, Chew E, Duh EJ, *et al.* Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412-418
- 13 Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005;57(2):173-185
- 14 Metea MR, Newman EA. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. *Exp Physiol* 2007;92(4):635-640
- 15 Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(1):1-6
- 16 Meng CR, Gu CF, He S, *et al.* Pyroptosis in the retinal neurovascular unit: new insights into diabetic retinopathy. *Front Immunol* 2021;12:763092
- 17 Zeng BY. Effect and mechanism of Chinese herbal medicine on parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;135:57-76
- 18 Peng TM, Jiang YZ, Farhan M, *et al.* Anti-inflammatory effects of traditional Chinese medicines on preclinical *in vivo* models of brain ischemia-reperfusion-injury: prospects for neuroprotective drug discovery and therapy. *Front Pharmacol* 2019;10:204
- 19 Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902-1912
- 20 Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal neurodegeneration in the course of diabetes-pathogenesis and clinical perspective. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(8):805-809
- 21 Imaten M, Duff A, Clark A, *et al.* Intra-cellular calcium signaling pathways (PKC, RAS/RAF/MAPK, PI3K) in Lamina cribrosa cells in glaucoma. *J Clin Med* 2020;10(1):62
- 22 Ahmed T, Zulfiqar A, Arguelles S, *et al.* Map kinase signaling as therapeutic target for neurodegeneration. *Pharmacol Res* 2020;160:105090
- 23 Reiter CEN, Wu XH, Sandirasegarane L, *et al.* Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: reversal with systemic and local insulin. *Diabetes* 2006;55(4):1148-1156
- 24 Graca AB, Hippert C, Pearson RA, Müller GLia reactivity and development of gliosis in response to pathological conditions. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:303-308
- 25 de Hoz R, Rojas B, Ramírez AI, *et al.* Retinal macroglial responses in health and disease. *Biomed Res Int* 2016;2016:2954721
- 26 Subirada PV, Paz MC, Ridano ME, *et al.* A journey into the retina: Müller glia commanding survival and death. *Eur J Neurosci* 2018;47(12):1429-1443
- 27 Chen JL, Shao Y, Sasore T, *et al.* Interphotoreceptor retinol-binding protein ameliorates diabetes-induced retinal dysfunction and neurodegeneration through rhodopsin. *Diabetes* 2021;70(3):788-799
- 28 Angeloni C, Vauzour D. Natural products and neuroprotection. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5570
- 29 El-Fawal R, El Fayoumi HM, Mahmoud MF. Effects of diosmin and crocin on metabolic syndrome-associated cardio-vascular complications in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2019;392(12):1523-1536
- 30 Xi L, Qian Z, Du P, *et al.* Pharmacokinetic properties of crocin (crocin digentiobiose ester) following oral administration in rats. *Phytomedicine* 2007;14(9):633-636
- 31 党晓洁. 藏红花对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞凋亡过程中线粒体途径的影响. *世界中医药* 2016;11(11):2389-2392
- 32 Sorrentino FS, Allkabet 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
- 33 Shi FJ, Xie H, Zhang CY, *et al.* Is Iba-1 protein expression a sensitive marker for microglia activation in experimental diabetic retinopathy? *Int J Ophthalmol* 2021;14(2):200-208
- 34 Yang XG, Huo FQ, Liu B, *et al.* Crocin inhibits oxidative stress and pro-inflammatory response of microglial cells associated with diabetic retinopathy through the activation of PI3K/Akt signaling pathway. *J Mol Neurosci* 2017;61(4):581-589
- 35 Goldman D. Müller glial cell reprogramming and retina regeneration. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(7):431-442
- 36 Wang LL, Chen H, Huang K, *et al.* Elevated histone acetylations in Müller cells contribute to inflammation: a novel inhibitory effect of minocycline. *Glia* 2012;60(12):1896-1905
- 37 Varga B, Prikosz D, Lampé N, *et al.* Protective effect of Prunus cerasus (sour cherry) seed extract on the recovery of ischemia/reperfusion-induced retinal damage in Zucker diabetic fatty rat. *Molecules* 2017;22(10):1782
- 38 Fu YY, Hu T, Zhang QY, *et al.* Transneuronal degeneration in the visual pathway of rats following acute retinal ischemia/reperfusion. *Dis Markers* 2021;2021:2629150
- 39 Minhas G, Sharma J, Khan N. Cellular stress response and immune signaling in retinal ischemia-reperfusion injury. *Front Immunol* 2016;7:444
- 40 Xu YP, Han F, Tan J. Edaravone protects the retina against ischemia/reperfusion-induced oxidative injury through the PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Mol Med Rep* 2017;16(6):9210-9216
- 41 Yan ZY, Zhang YL, Wang CF, *et al.* Withaferin A attenuates retinal ischemia-reperfusion injury via Akt-dependent inhibition of oxidative stress. *Cells* 2022;11(19):3113
- 42 Liu P, Yang X, Niu JG, *et al.* Hyperglycemia aggravates ischemic brain damage via ERK1/2 activated cell autophagy and mitochondrial

fission. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:928591

43 Hu ZY, Liu J, Zhou L, et al. AKT and ERK1/2 activation via remote ischemic preconditioning prevents Kcne2 - dependent sudden cardiac death. *Physiol Rep* 2019;7(3):e13957

44 Chen L, Qi Y, Yang XG. Neuroprotective effects of crocin against oxidative stress induced by ischemia/reperfusion injury in rat retina. *Ophthalmic Res* 2015;54(3):157-168

45 Lu CW, Hung CF, Lin TY, et al. Allicin inhibits glutamate release from rat cerebral cortex nerve terminals through suppressing Ca²⁺ influx and protein kinase C activity. *J Med Food* 2019;22(7):696-702

46 赵永吉, 陆莹, 游志鹏. 藏红花酸对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜神经上皮的保护作用. *中国药理学通报* 2020;36(3):399403

47 Zhang X, Xie L, Long J, et al. Salidroside: a review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties. *Chem Biol Interact* 2021;339:109268

48 Fan F, Yang L, Li R, et al. Salidroside as a potential neuroprotective agent for ischemic stroke: a review of sources, pharmacokinetics, mechanism and safety. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110458

49 Zhao CC, Wu XY, Yi H, et al. The therapeutic effects and mechanisms of salidroside on cardiovascular and metabolic diseases: an updated review. *Chem Biodivers* 2021;18(7):e2100033

50 Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017;139:93-100

51 赵宁, 于洪丹, 冯珍, 等. 红景天苷抑制高糖诱导大鼠视网膜 Müller 细胞的凋亡. *中国组织工程研究* 2021;25(11):1664-1669

52 Pfeiffer RL, Marc RE, Jones BW. Müller cell metabolic signatures: evolutionary conservation and disruption in disease. *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(4):320-329

53 赵宁, 于洪丹, 刘学政. 高糖培养大鼠 Müller 细胞中红景天苷对炎症反应和细胞凋亡的抑制作用. *沈阳药科大学学报* 2021;38(4):408-414

54 Meng PP, Yang R, Jiang FJ, et al. Molecular mechanism of astragaloside IV in improving endothelial dysfunction of cardiovascular diseases mediated by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:1481236

55 Zhang J, Wu C, Gao L, et al. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: a research review on the pharmacological effects. *Adv Pharmacol* 2020;87:89-112

56 Sanchez MC, Chiabrando GA. Multitarget Activities of Müller Glial Cells and Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 in Proliferative Retinopathies. *ASN Neuro* 2022;14:17590914221136365

57 焦伟伟, 刘学政. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞的影响. *解剖科学进展* 2015;21(5):512-514

58 Subramaniam S, Unsicker K. ERK and cell death: ERK1/2 in neuronal death. *FEBS J* 2010;277(1):22-29

59 Rybakova Y, Akkuratov E, Kulebyakin K, et al. Receptor-mediated oxidative stress in murine cerebellar neurons is accompanied by phosphorylation of MAP (ERK 1/2) kinase. *Curr Aging Sci* 2012;5(3):225-230

60 Mingou N, Blackwell KT. The Road to ERK activation: do neurons take alternate routes? *Cell Signal* 2020;68:109541

61 Ding YZ, Yuan ST, Liu XY, et al. Protective effects of astragaloside IV on db/db mice with diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014;9(11):e112207

62 Fernandes KA, Harder JM, Fornarola LB, et al. JNK2 and JNK3 are major regulators of axonal injury-induced retinal ganglion cell death. *Neurobiol Dis* 2012;46(2):393-401

63 Oshitari T, Yamamoto S, Roy S. Increased expression of c-fos, c-Jun and c-Jun N-terminal kinase associated with neuronal cell death in retinas of diabetic patients. *Curr Eye Res* 2014;39(5):527-531

64 白建民, 高菲, 胡泊, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导视网膜神经节细胞保护作用的机制. *中国老年学杂志* 2019;39(20):5092-5095

65 Yeung AWK, Horbańczuk M, Tzvetkov NT, et al. Curcumin: total-scale analysis of the scientific literature. *Molecules* 2019;24(7):1393

66 Wang LL, Sun Y, Huang K, et al. Curcumin, a potential therapeutic candidate for retinal diseases. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(9):1557-1568

67 Li J, Wang PP, Zhu YX, et al. Curcumin inhibits neuronal loss in the retina and elevates Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity in diabetic rats. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(9):555-562

68 Goebel DJ. Selective blockade of CaMKII -alpha inhibits NMDA-induced caspase-3-dependent cell death but does not arrest PARP-1 activation or loss of plasma membraneselectivity in rat retinal neurons. *Brain Res* 2009;1256:190-204

69 Qu J, Xu N, Zhang JL, et al. Panax notoginseng saponins and their applications in nervous system disorders: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;8(22):1525

70 金茹娜, 郭红, 徐静, 等. 三七总皂苷对新生血管性视网膜病变的干预效应及机制研究. *世界科学技术-中医药现代化* 2021;23(1):108-116

71 姚青, 马晓东, 张茜, 等. 三七总皂苷对糖尿病早期大鼠视网膜功能的保护作用. *宁夏医学杂志* 2014;36(3):204-206

72 Wang XL, Feng ST, Wang YT, Paeoniflorin: a neuroprotective monoterpenoid glycoside with promising anti-depressive properties. *Phytomedicine* 2021;90:153669

73 Kapoor S. Neuroprotective effects of paeoniflorin: an emerging concept in neurology. *Folia Neuropathol* 2013;51(1):92

74 Zhang HR, Peng JH, Cheng XB, et al. Paeoniflorin attenuates amyloidogenesis and the inflammatory responses in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2015;40(8):1583-1592

75 Zhang LN, Sun YJ, Wang LX, et al. Glutamate transporters/Na⁺, K⁺-ATPase involving in the neuroprotective effect as a potential regulatory target of glutamate uptake. *Mol Neurobiol* 2016;53(2):1124-1131

76 张博, 李凤君, 左中夫. 芍药苷对糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞的保护作用. *中国中医眼科杂志* 2019;29(1):5-9

77 Sadasivam R, Packirisamy G, Shakya S, et al. Non-invasive multimodal imaging of Diabetic Retinopathy: a survey on treatment methods and Nanotheranostics. *Nanotheranostics* 2021;5(2):166-181