

DR 视网膜内皮功能失调的研究进展

卢雅琳, 艾冲, 桂馥

引用: 卢雅琳, 艾冲, 桂馥. DR 视网膜内皮功能失调的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(9): 1421-1425.

基金项目: 青年教师科研培育基金 (No.PY201925)

作者单位: (330008) 中国江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院眼科中心

作者简介: 卢雅琳, 女, 南昌大学在读硕士研究生, 研究方向: 屈光及眼科疾病的基础。

通讯作者: 桂馥, 女, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 屈光、白内障、眼底病. gfndefy2009@163.com

收稿日期: 2024-01-04 修回日期: 2024-07-17

摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病最常见的眼部并发症, 是工作人群及中老年人视力减退甚至失明的主要原因之一。在糖尿病微血管系统中, 视网膜血管功能障碍由多种因素引起, 高血糖通过不同的机制损伤视网膜内皮细胞, 增加血管通透性、破坏血-视网膜屏障, 导致视网膜内皮功能失调。其中, 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 破坏、氧化应激、炎症、晚期糖基化终产物及其受体增加及 microRNA 失调等多种病理因素均可引起视网膜血管内皮损伤, 加速视网膜内皮功能失调, 从而导致 DR 的发生发展。文章旨在对各种病理因素所致视网膜内皮功能失调的相关机制进行综述, 以深化我们对该疾病分子及细胞层面机制的理解, 了解 DR 治疗过程中的挑战, 为 DR 的临床管理和治疗提供新思路 and 策略。

关键词: 糖尿病视网膜病变 (DR); 视网膜内皮细胞; 内皮功能失调; 血-视网膜屏障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.9.13

Research progress of retinal endothelial dysfunction in diabetic retinopathy

Lu Yalin, Ai Chong, Gui Fu

Foundation item: Young Faculty Research Incubation Fund (No. PY201925)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Gui Fu. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China. gfndefy2009@163.com

Received: 2024-01-04 Accepted: 2024-07-17

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), the most common ocular complication of diabetes, is one of the major causes of vision impairment and even blindness among the working

population as well as middle-aged and elderly individuals. In the diabetic microvascular system, hyperglycemia damages retinal endothelial cells, enhances vascular permeability and disrupts the blood-retinal barrier through different mechanisms, all of which result in endothelial dysfunction. Retinal vascular dysfunction caused by multifactors, such as peroxisome proliferator-activated receptor- γ disruption, oxidative stress, inflammation, increased advanced glycation end products and their receptors, and microRNA dysregulation can cause vascular endothelial damage, accelerate retinal endothelial dysfunction, lead to the progression of DR. Therefore, the available date and the contributors in the pathophysiology of DR are reviewed with a special emphasis on the retinal endothelial dysfunction, for a better understanding of the molecular cellular mechanism in the development of DR, to analyze the challenges in the treatment of DR and to provide new ideas and strategies for the clinical management and treatment of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy (DR); retinal endothelial cells; endothelial dysfunction; blood-retinal barrier

Citation: Lu YL, Ai C, Gui F. Research progress of retinal endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(9): 1421-1425.

0 引言

糖尿病的发病率在世界范围内急剧上升, 到 2050 年, 预计有超过 13.1 亿人患糖尿病^[1]。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的主要并发症之一, 是由于高血糖或其他因素 (如高血压) 对视网膜微血管长期累积的损伤所致。我国将 DR 分为 6 期^[2], 根据有无新生血管生成将 DR 前 3 期称为非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR), 后 3 期则为增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)。虽然 DR 现在被更准确地定义为神经血管疾病而不是微血管疾病^[3], 但视网膜微血管病变仍是 DR 的主要病理改变, 包括视网膜无灌注、血管通透性增加及眼内新生血管形成^[4]。早期诊断和治疗虽能降低部分 DR 患者视力丧失的风险, 但 DR 依然对患者的视觉和日常生活构成严重威胁。在 DR 中, 与血管功能障碍尤其是视网膜内皮功能障碍相关的潜在分子机制是多样的。已有广泛的研究用以明确 DR 视网膜内皮功能障碍相关的影响因素, 如过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ) 的破坏、氧化应激、促炎细胞因子、生长因子、趋化因子、晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 和其受体

(AGE receptor, RAGE) 以及微小 RNA (microRNA, miRNA) 网络失调。我们回顾现有的数据,就近年来导致视网膜内皮功能失调的病理因素进行综述,以便更好地理解 DR 发生发展的分子和细胞机制,了解 DR 治疗过程中的挑战。

1 视网膜内皮细胞与 DR

视网膜内皮细胞 (retinal endothelial cell, REC) 是一种重要的细胞,主要分布于视网膜外丛状层和神经节细胞层。REC 及其连接构成血-视网膜内屏障 (inner blood-retinal barrier, iBRB), iBRB 的形成和维持是正常视力所必需的^[5]。在正常生理条件下,健康的 REC 不仅扮演着一个血管屏障的角色,而且还负责许多重要的生理功能,如释放血管活性因子、调节血管壁张力、平衡内环境稳态和炎症反应。在体内,REC 不仅是为新陈代谢活跃的视网膜提供氧气和营养物质的关键细胞,也是允许免疫细胞进入视网膜并监测潜在病原体的关键门户^[6]。REC 损伤预示着 DR、低氧诱导的视网膜病变、缺血再灌注损伤以及其他视网膜疾病临床前期的视网膜损伤。

多种应激源已被证明可以触发 REC 迁移及凋亡,糖尿病的高血糖状态是其结构和功能损伤的主要因素。高血糖会导致视网膜微血管病、炎症和视网膜神经变性,而这些因素都会破坏 iBRB,损伤 REC 从而形成无细胞毛细血管,并导致视网膜血管结构水肿^[7]。在高血糖、高炎症因子水平、氧化应激增加等病理因素的作用下,REC 凋亡、细胞表型改变及迁移能力增强,致使毛细血管通透性增加或毛细血管闭塞,导致糖尿病性黄斑水肿 (DME)^[8] 或视网膜新生血管形成,加速 DR 发生发展。

2 视网膜内皮功能障碍的影响因素

2.1 PPAR γ 的破坏

PPAR γ 是一种控制多种稳态功能的营养传感器,其破坏导致脂肪酸/脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗和血管病变。内皮 PPAR γ 受损会导致年龄相关性血管功能障碍,该受体对防止 REC 功能紊乱和衰老至关重要^[9]。

PPAR γ 可介导内皮细胞的抗氧化反应和一氧化氮 (NO) 生成。一方面,PPAR γ 可促进过氧化氢酶、血红素加氧酶-1 (HO-1) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化酶的表达,使活性氧 (ROS) 生成减少^[10],ROS 过度累积可诱导线粒体损伤、细胞凋亡、炎症以及视网膜的结构和功能改变^[11]。另一方面,PPAR γ 可以抑制糖尿病所致的视网膜血管白细胞淤滞,并通过增加内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 活性表达,减少氧化应激,抑制凋亡、炎症和血管生成从而减少微血管渗漏^[10]。此外,PPAR γ 还可以通过核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 活化发挥间接调节作用^[12]。Nrf2 是一种调节抗氧化蛋白表达的转录因子,当其被转运至细胞核内时,Nrf2 将和其他激活剂一起形成蛋白复合物,该复合物与细胞保护及解毒酶基因上游启动子区的抗氧化反应元件 (AREs) 结合并激活其转录^[13]。Nrf2 和 PPAR γ 之间还存在相互转录调节,可增强彼此的表达。

高血糖会诱发糖尿病患者的氧化应激,由 NADPH 氧化酶增加诱导的氧化应激是 DR 发展的一个关键因素,它会激活抑制性氧化还原调节转录因子,使 PPAR γ 在血管内皮细胞的表达和活性减弱^[14]。此外,氧化应激也会严重损害糖尿病患者内皮祖细胞再内皮化的能力,可能是因为 NADPH 氧化酶依赖的超氧化物生成增加,从而降低了 NO 的生物利用度^[15]。NO 在生理机制中起着关键作用,

是介导血管平滑肌舒张主要介质,可降低眼循环中的血管阻力^[16]。而高血糖反应产生的主要活性氧是超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$),它与 NO 结合生成过氧亚硝酸 (ONOO \cdot),这会导致 NO 生物利用度降低,从而导致内皮功能障碍^[17]。在 DR 早期阶段,NO 生成减少且生物利用度降低、ROS 生成增加,使 REC 功能紊乱及凋亡加速,损害眼部血流动力学。

尽管 PPAR γ 激活可促进抗氧化反应,增加内皮细胞中抗氧化酶和 NO 表达,但 PPAR γ 受体在 DR 患者中是下调的,其抑制与 DR 的发病机制有关^[18]。因此,在糖尿病导致视网膜病变时,仅依靠 PPAR γ 配体来改善内皮功能障碍效果有限,提高内皮细胞敏感性或上调 PPAR γ 受体表达或许是有价值的治疗方法。

2.2 炎症因子

2.2.1 促炎细胞因子

炎症是 DR 发展的关键因素,在与 DR 相关的分子变化中起着重要作用。高血糖及视网膜缺氧均可导致玻璃体中许多炎症相关因子的浓度增高^[19]。促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IFN- γ , 是 DR 炎症的主要因子,它们的浓度可能与 DR 的严重程度相关。

TNF- α 可吸引炎症细胞,诱导炎症细胞因子释放,并导致靶细胞凋亡和免疫细胞增殖^[20]。研究表明 DR 患者的 TNF- α 水平与健康对照组有显著差异,其可通过激活蛋白激酶 C zeta 和 NF- κ B,减少紧密连接蛋白的表达,增加 REC 的通透性^[21]。Leqaa 等认为 TNF- α 与 DR 严重程度高度相关,可作为 DR 严重程度的生物标志,且 TNF- α 测定可用作预测 DR 发生发展的诊断工具^[22]。

IL-1 β 已被证明在介导先天免疫方面起重要作用,并直接导致包括 DR 在内的多种视网膜变性疾病^[23]。高血糖触发 REC 通过自分泌或旁分泌刺激内皮细胞或大胶质细胞,使 IL-1 β 持续过度表达^[24]。在 PDR 患者的玻璃体液和血清中已检测到明显高水平的 IL-1 β ,其浓度随着 DR 严重程度的增加而增加^[23]。IL-1 β 可促进 ROS 释放,并促使 NF- κ B 转位至细胞核,从而导致持续炎症反应形成。此外,高血糖诱导 Müller 细胞产生高水平的 IL-1 β ,其能通过上调 p38MAPK/NF- κ B 途径及 p38MAPK/细胞外信号调节蛋白激酶 1 和 2 (ERK1/2) 途径有效地诱导 IL-6 表达^[25]。DR 患者玻璃体内 IL-6 水平显著升高,其在玻璃体内的浓度与 PDR 的严重程度和视网膜黄斑厚度相关。IL-6 可致微血管渗漏,也可促进眼部的炎症反应及异常新生血管生成,导致内皮功能障碍从而损害眼部组织^[25]。

IFN- γ 是一种免疫调节细胞因子,通过招募和激活巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞来发出先天免疫系统反应信号来产生促炎反应^[26]。在 DR 患者的玻璃体液中 IFN- γ 水平增高,其可诱导视网膜下的小胶质细胞迁移,从而影响眼部微环境对炎症的反应,IFN- γ 还可通过 Rho 激酶介导的细胞骨架收缩机制诱导内皮连接紊乱^[27],导致内皮屏障功能破坏。IFN- γ 还与 TNF- α 和 IL- β 可一起下调 HSP27 表达,导致 REC 凋亡^[28]。

尽管有越来越多的研究表明炎症是 DR 发展的关键因素,但炎症是一个复杂的级联反应,DR 炎症的确切分子机制尚不完全明确。根据现有研究可推测抑制多种炎症因子的药物可能有助于控制 DR 进展。

2.2.2 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (VEGF) 是

一种主要的血管生成因子,它不仅能诱导现有血管萌发新生血管,而且能增加血管通透性,是调节眼部血管生成和血管通透性的关键调节因子,在 DR 视网膜病理性新生血管形成过程中发挥着重要作用^[29]。

VEGF 通过增加内皮细胞黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达来增强白细胞与血管壁的黏附^[30]。血清 VEGF 水平增加还可刺激 ROS 生成,从而导致内皮细胞活化。研究发现糖尿病患者的血清和玻璃体中 VEGF 水平与血糖控制相关,且玻璃体内 VEGF 水平增加与 DR 的发展之间存在着很强的相关性^[31]。在 DR 早期,VEGF 可调节相关炎症反应,促进其他促炎细胞因子的表达。反之,活化的胶质细胞、巨噬细胞和小胶质细胞产生的 TNF- α 也可刺激 REC 释放 VEGF^[32]。VEGF 还可通过激活 NF- κ B 通路介导视网膜内皮细胞中 TNF- α 、IL-8 等表达^[33],一系列炎症反应促进萌发新生血管,增加血管通透性,使视网膜内皮功能失代偿,加重 DR 炎症病变的发展。

抗 VEGF 治疗作为 DME 患者的一线治疗方案已被广泛研究^[34]。然而,该方案对近半数(40%–50%) DME 患者疗效不佳^[8]。罗金秀等^[35]研究发现抗 VEGF 治疗后玻璃体中 VEGF-A 水平快速下降,但早期对多数炎症细胞因子的表达影响甚微,针对单因素的治疗可能是不够的。

2.2.3 单核细胞趋化蛋白-1 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)通过活化的巨噬细胞和小胶质细胞产生的氧化应激发挥其细胞毒性作用,刺激纤维化和血管生成。在糖尿病患者中,单核细胞向视网膜迁移是通过 MCP-1 与其受体 CCR2 偶联介导的^[36]。在 DR 患者的眼组织中观察到 MCP-1 升高,其在玻璃体中的水平高于在血清中的水平,玻璃体 MCP-1 水平与 DR 的严重程度相关,玻璃体内 MCP-1 水平增加可能与 NPDR 向 PDR 的进展有关^[37]。MCP-1 通过增加血管通透性和白细胞募集,影响 DR 动物眼模型的 iBRB 功能^[38]。IL-1 β 及 TNF- α 可诱导 REC 或小胶质细胞表达高水平的 MCP-1 来吸引巨噬细胞,巨噬细胞可能黏附在视网膜毛细血管内皮上,从而导致毛细血管阻塞和视网膜缺血^[39]。

尽管 MCP-1 是一种有效的血管生成诱导剂,但其促血管生成作用是通过诱导 VEGF-A 实现。在 PDR 中,已观察到 MCP-1 和 VEGF 之间存在显著正相关关系^[40]。近期,有研究表明 CXCL1 通过中性粒细胞募集损伤 DR 患者的血-视网膜屏障,使视网膜血管通透性增加,或许可用作新治疗靶点^[41]。

2.3 AGEs 增加 AGEs 是长期暴露于高血糖状态下产生的糖化蛋白或脂质。生理条件下,AGEs 的形成是一个相对缓慢的过程,而高血糖可激活多元醇途径促进糖基化剂(如果糖、果糖 3-磷酸和 3-脱氧葡萄糖酮)的产生,葡萄糖和增加的糖基化剂与蛋白质或脂质通过共价键相连形成 AGEs^[42]。AGEs 通过破坏分子构象、改变酶活性、降低降解能力和抑制受体识别来干扰细胞功能^[43]。AGEs 在细胞中的蓄积是葡萄糖衍生的二羰基前体通过非酶糖基化反应所致,该反应称为“美拉德反应”^[44]。研究表明,AGEs 在视网膜血管壁的积聚会使 REC 通透性增加,从而导致血管渗漏,促进 DR 的发生和进展^[45]。

AGEs 可以上调周细胞和微血管内皮细胞中 AGE 受体(RAGE)的表达。RAGE 的激活可传递多种信号,增强氧化应激,促进生长因子、黏附分子和促炎细胞因子合成,并激活核转录因子。AGEs 和 RAGE 的相互作用还可激活

MAPK-ERK 途径增强炎症因子的表达,促进 NADPH 氧化酶介导 ROS 生成和 NF- κ B 易位^[44]。此外,AGEs 还可上调 REC 中 VEGF 的表达,VEGF 诱导 REC 表达 ICAM-1,RAGE 可作为 Mac-1(CD11b)配体,与 ICAM-1 协同作用,在体内急性炎症期间介导白细胞黏附^[46]。AGEs 也可诱导特异性半乳糖凝集素-1(Galectin-1)表达,在 REC 中 Galectin-1 可以与 VEGF 受体-1 和受体-2 结合,分别导致血管生成和血管通透性增加^[47],这可能与 DR 活动性相关。

AGEs 促进 PKC 活化,增加 ROS 生成,促进生长因子、黏附分子和促炎细胞因子的合成,而上述因素可激活血管内皮细胞以促进血管出芽和血管新生,诱导周细胞及 REC 凋亡,破坏 BRB。了解 AGEs 诱导 DR 内皮功能障碍的潜在细胞和分子机制,有助于 DR 的早期诊断、研发新型抗 AGEs 药物,从而阻断 AGEs 的生物活性。

2.4 miRNAs 失调 近期研究发现,表观遗传学在 DR 的发生与进展中起着重要作用^[48]。miRNAs 作为表观遗传学的重要组成部分,以其调节功能而闻名,参与细胞增殖、分化和凋亡等多种生物学过程^[49]。多项研究表明 DR 的发生与进展与血液中 miRNAs 失调有关,miRNAs 调控着众多靶基因,这些靶基因参与控制血管生长和形态变化,它们已被证明可以促进或抑制 DR 的发生发展^[50–52]。

miR-21 和 miR-195 过度表达与 DR 的视网膜纤维化和氧化应激有关。miR-21 可通过激活 PI3K/AKT/VEGF 并抑制 PTEN 的表达,从而增加下游血管内皮生长因子表达,促进血管生成,增强视网膜内皮细胞活力^[53]。高糖和 TGF- β 可诱导视网膜色素上皮细胞过度表达 miR-21,其通过负向调控 PTEN 促进血管生成,促进视网膜色素上皮的增殖和迁移加快视网膜病变进程^[54]。在暴露于高糖状态下的 REC 中观察到上调的 miR-195 和下调的 SIRT1,抑制 miR-195 可恢复 SIRT1 表达并减少 DR 的视网膜损伤^[55]。此外,氧化应激诱导 miR-195 的过度表达,其可下调 REC 和 DR 中丝裂霉素 2 的表达,导致 REC 坏死,BRB 的通透性增加^[56]。

而 DR 患者体内部分 miRNAs 减少,如 miR-126 和 miR-146a,会增加血管生成因子产物,促进 NF- κ B 通路,增强氧化应激。miR-126 可通过阻滞细胞周期进程、抑制 VEGF 和 MMP-9 的表达来抵抗低氧诱导的视网膜新生血管形成^[57]。在糖尿病及合并大血管并发症患者或 PDR 患者血清中 miR-126 显著降低,而恢复其水平可降低 VEGF、IGF 和 HIF-1 α 的高表达,通过 p38MAPK 和 ERK 途径限制视网膜新生血管形成^[57]。miR-146a 在 NF- κ B 介导的炎症途径中具有调节作用^[58]。它结合 IL-1 受体相关激酶 1 的 3'-UTR,以减少 REC 和糖尿病大鼠视网膜中 ICAM-1 的表达,并减少微血管渗漏和视网膜功能缺陷。糖尿病大鼠的视网膜和高糖处理的内皮细胞中纤维连接蛋白的过度表达会导致 miR-146a 表达的降低^[59],miR-146a 可以抑制 STAT3/VEGF 通路保护 REC 免受高糖诱导的凋亡^[60],从而增强 REC 对凋亡和氧化应激的抵抗力。

miRNAs 现为研究热点,并被认为是 DR 的治疗靶点。然而,单个 miRNA 可以调节不同信号通路的多个靶基因,因此基于 miRNA 的治疗应该更精细,对其展开全面研究将有利于更加深入地认识 DR 发生发展的分子机制,为 DR 治疗提供新思路。

3 挑战与展望

糖尿病是一种与生活方式、环境和遗传等多因素相关的代谢性疾病。尽管糖尿病可能会导致 DR,但即使是血糖控制不佳且患病多年的糖尿病患者也并非都会合并 DR。相比之下,一些血糖控制良好的患者仍会出现威胁视力的 DR 并发症。目前,启动和控制 DR 发生发展的具体因子尚不明确,视网膜中几乎所有细胞都可以作为促炎细胞因子、VEGF 和 ROS 的效应器或供体,且各因素之间又可相互影响,这表明 DR 是一种多因素相互作用所致的疾病,目前很难解剖单一因子在 DR 病变某阶段中的作用,单因素治疗策略不足以阻止 DR 的发生发展。

既往研究侧重于血管损伤,而对于神经和胶质细胞的变化研究相对缺乏,这可能是治疗 DR 的另一个关键。同时,代谢组学分析可以显示细胞、组织、器官的生化状态,有助于阐明生物体不同代谢网络之间的关系,为系统了解疾病的发生发展提供新视角。代谢组学在眼部疾病研究领域也展现出了极大的潜力,为深入了解正常眼部组织的代谢以及各种疾病的发病机制提供了新途径^[61]。在 DR 的发病机制、早期诊断以及预后判断中,代谢组分析或许可发挥重要作用。可能需要一项与代谢组学相关的全基因组关联研究,包括 RNA-seq,以识别与 DR 和代谢物表型相关的特征遗传信息。这些技术不仅可丰富我们对 DR 发生发展分子机制的理解,而且可提供新的分子靶点和治疗思路。

参考文献

[1] GBD Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2023,402(10397):203-234.

[2] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年). *中华眼底病杂志*, 2023,39(2):99-124.

[3] Nian S, Lo ACY, Mi YJ, et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutical targets. *Eye Vis*, 2021,8(1):15.

[4] Hammes HP, Feng YX, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*, 2011,60(1):9-16.

[5] O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease. *FEBS J*, 2023,290(4):878-891.

[6] Runkle EA, Antonetti DA. The blood-retinal barrier: structure and functional significance. *Methods Mol Biol*, 2011,686:133-148.

[7] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*, 2018,19(6):1816.

[8] Zhang JF, Zhang JX, Zhang CY, et al. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells*, 2022,11(21):3362.

[9] Escandon P, Vasini B, Whelchel AE, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in healthy and diseased eyes. *Exp Eye Res*, 2021,208:108617.

[10] Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflamm Res*, 2019,68(6):443-458.

[11] Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, 2020,37:101799.

[12] Lee C. Collaborative power of Nrf2 and PPAR γ activators against metabolic and drug-induced oxidative injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:1378175.

[13] Deliyanti D, Alrashdi SF, Tan SM, et al. Nrf2 activation is a potential therapeutic approach to attenuate diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(2):815-825.

[14] Böhm EW, Buonfiglio F, Voigt AM, et al. Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases. *Redox Biol*, 2023,68:102967.

[15] Chhabra M, Sharma S. Potential role of Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma analogues in regulation of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus: an overview. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2019,13(2):1123-1129.

[16] Cantó A, Olivar T, Romero FJ, et al. Nitrosative stress in retinal pathologies: review. *Antioxidants*, 2019,8(11):543.

[17] Sena CM, Matafome P, Louro T, et al. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats. *Br J Pharmacol*, 2011,163(2):424-437.

[18] Tawfik A, Sanders T, Kahook K, et al. Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor gamma in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(2):878-884.

[19] Yue T, Shi Y, Luo SH, et al. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*, 2022,13:1055087.

[20] Kallioliadis GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*, 2016,12(1):49-62.

[21] Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, et al. TNF- α signals through PKC ζ /NF- κ B to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes*, 2010,59(11):2872-2882.

[22] Al Azeem Moemen LA, El Shahat Ebeid M, Abdelazeem AA, et al. Tumour necrosis factor α -308 G/a and-238 G/a polymorphisms as predictor of diabetic retinopathy in Egyptians. *Arch Physiol Biochem*, 2023,129(5):1143-1151.

[23] Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R, et al. IL-1 family members mediate cell death, inflammation and angiogenesis in retinal degenerative diseases. *Front Immunol*, 2019,10:1618.

[24] Liu Y, Biarnés Costa M, Gerhardinger C. IL-1 β is upregulated in the diabetic retina and retinal vessels: cell-specific effect of high glucose and IL-1 β autostimulation. *PLoS One*, 2012,7(5):e36949.

[25] Liu XF, Ye F, Xiong HB, et al. IL-1 β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2015,331(1):223-231.

[26] DING H, WANG G, YU Z, et al. Role of interferon-gamma (IFN-gamma) and IFN-gamma receptor 1/2 (IFN γ RI/2) in regulation of immunity, infection, and cancer development: IFN-gamma-dependent or independent pathway. *Biomed Pharmacother*, 2022,155:113683.

[27] Bonney S, Seitz S, Ryan CA, et al. Gamma interferon alters junctional integrity via rho kinase, resulting in blood-brain barrier leakage in experimental viral encephalitis. *mBio*, 2019,10(4):e01675-e01619.

[28] Nahomi RB, Palmer A, Green KM, et al. Pro-inflammatory cytokines downregulate Hsp27 and cause apoptosis of human retinal capillary endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 2014,1842(2):164-174.

[29] Uludag G, Hassan M, Matsumiya W, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further? *Expert Opin Biol Ther*, 2022,22(10):1275-1291.

[30] Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, et al. During angiogenesis,

vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med*, 1996,2(9):992-997.

[31] Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, et al. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)*, 2020,30(3):030502.

[32] Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye*, 2022 [Online ahead of print].

[33] Marumo T, Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor activates nuclear factor- κ B and induces monocyte chemoattractant protein-1 in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes*, 1999,48(5):1131-1137.

[34] Tatsumi T. Current treatments for diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*, 2023,24(11):9591.

[35] 罗金秀, 胡仔仲, 刘庆淮, 等. 抗 VEGF 辅助治疗增殖性糖尿病视网膜病变对眼内炎症因子水平的影响. *国际眼科杂志*, 2023,23(5):827-832.

[36] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*, 2021,101(Pt B):107598.

[37] 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.

[38] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One*, 2014,9(10):e108508.

[39] Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 2018,19(1):110.

[40] Hong KH, Ryu J, Han KH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood*, 2005,105(4):1405-1407.

[41] Monickaraj F, Acosta G, Cabrera AP, et al. Transcriptomic profiling reveals chemokine CXCL1 as a mediator for neutrophil recruitment associated with blood-retinal barrier alteration in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2023,72(6):781-794.

[42] Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*, 2022,11(8):1312.

[43] Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced glycation end products: building on the concept of the "common soil" in metabolic disease. *Endocrinology*, 2020,161(1):bqz006.

[44] Shen CY, Lu CH, Wu CH, et al. The development of Maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-related diseases. *Molecules*, 2020,25(23):5591.

[45] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules*, 2022,12(4):542.

[46] Frommhold D, Kamphues A, Hepper I, et al. RAGE and ICAM-1 cooperate in mediating leukocyte recruitment during acute inflammation *in vivo*. *Blood*, 2010,116(5):841-849.

[47] Kanda A, Dong Y, Noda K, et al. Advanced glycation endproducts link inflammatory cues to upregulation of galectin-1 in diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2017,7(1):16168.

[48] Zhang X, Jiang YP, Cai YY, et al. Epigenetics research in eye diseases: a bibliometric analysis from 2000 to 2023. *Clin Exp Optom*, 2023;1-8.

[49] Ramzan F, Vickers MH, Mithen RF. Epigenetics, microRNA and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*, 2021,22(9):5047.

[50] Niu SR, Hu JM, Lin S, et al. Research progress on exosomes/microRNAs in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022,13:935244.

[51] Luo YH, Li CX. Advances in research related to microRNA for diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2024,2024:8520489.

[52] Jun-Nan Y, Xiu-Li B. Research progress of microRNA in proliferative vitreoretinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2022,22(1):67-70.

[53] Lu JM, Zhang ZZ, Ma X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2020,190:107886.

[54] Usui-Ouchi A, Ouchi Y, Kiyokawa M, et al. Upregulation of miR-21 levels in the vitreous humor is associated with development of proliferative vitreoretinal disease. *PLoS One*, 2016,11(6):e0158043.

[55] Shan L, Zhang HY, Han Y, et al. Expression and mechanism of microRNA 195 in diabetic retinopathy. *Endocr J*, 2022,69(5):529-537.

[56] Zhang R, Garrett Q, Zhou HM, et al. Upregulation of miR-195 accelerates oxidative stress-induced retinal endothelial cell injury by targeting mitofusin 2 in diabetic rats. *Mol Cell Endocrinol*, 2017,452:33-43.

[57] Bai YY, Bai X, Wang ZY, et al. MicroRNA-126 inhibits ischemia-induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors. *Exp Mol Pathol*, 2011,91(1):471-477.

[58] Olivieri F, Prattichizzo F, Giuliani A, et al. MiR-21 and miR-146a: The microRNAs of inflammaging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2021,70:101374.

[59] Feng B, Chen SL, McArthur K, et al. MiR-146a-Mediated extracellular matrix protein production in chronic diabetes complications. *Diabetes*, 2011,60(11):2975-2984.

[60] Alipoor B, Ghaedi H, Meshkani R, et al. Association of miR-146a expression and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Mol Cell Med*, 2017,6(3):156-163.

[61] 蒋佳璇, 刘俊鹏, 欧阳璐雯, 等. 代谢组学在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(3):420-426.