

双丹明目胶囊抑制 cGAS-STING 信号通路改善糖尿病视网膜病变小鼠早期炎症损伤

汤 中¹, 胡 勇²

引用:汤中,胡勇. 双丹明目胶囊抑制 cGAS-STING 信号通路改善糖尿病视网膜病变小鼠早期炎症损伤. 国际眼科杂志, 2025, 25(9):1406-1412.

基金项目:永州市科技计划项目(No.2023YZ076)

作者单位:(425000)中国湖南省永州市,永州职业技术学院附属医院¹眼科;²检验科

作者简介:汤中,硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:胡勇,硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病视网膜病变炎症与免疫相关基础研究. huyong.860920@163.com

收稿日期:2024-12-02 修回日期:2025-07-29

摘要

目的:探讨双丹明目胶囊通过抑制 cGAS-STING 信号通路改善糖尿病视网膜病变(DR)小鼠视网膜炎症反应的作用机制。

方法:将 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 40 只随机分为 2 组:正常组 10 只连续 5 d 腹腔注射等体积柠檬酸钠缓冲液;模型组 30 只,连续 5 d 腹腔注射 STZ (50 mg/kg) 诱导建立 DR 小鼠模型,所有小鼠均建模成功后再随机分为模型组(使用等体积生理盐水灌胃)、双丹明目胶囊组(使用临床等效剂量 11.2 g/kg 双丹明目胶囊溶液灌胃)、阳性药物组(使用 11.6 mg/kg 羟苯磺酸钙溶液灌胃),每组 10 只;正常组 10 只小鼠使用等体积生理盐水灌胃。各组小鼠每日灌胃 1 次,干预治疗 8 wk 后,通过伊文思蓝染色检测各组小鼠视网膜渗漏情况,HE 染色检测小鼠视网膜组织结构变化,TUNEL 染色检测视网膜凋亡水平,免疫荧光检测视网膜视紫红质(Rhodopsin)、视蛋白(Opsin)、Iba1 及 GFAP 表达水平,Western blot 检测小鼠视网膜 cGAS、STING、TNF- α 、IL-6 与 IL-1 β 的蛋白表达水平。

结果:与正常组比较,模型组小鼠神经视网膜渗漏水平增加,视网膜变薄,视网膜凋亡水平上升并伴随着视网膜 Iba1、GFAP 表达水平的上调,Rhodopsin、Opsin 表达下降。视网膜组织 cGAS、STING、TNF- α 、IL-6 与 IL-1 β 的蛋白表达水平均明显升高。与模型组比较,双丹明目胶囊组与阳性药物组小鼠神经视网膜渗漏水平降低,视网膜凋亡水平下降并伴随着视网膜 Iba1、GFAP 表达水平的下调,Rhodopsin、Opsin 表达上调。视网膜组织 cGAS、STING、TNF- α 、IL-6 与 IL-1 β 的蛋白表达水平比较均明显下降,但双丹明目胶囊组与阳性药物组无显著差异。

结论:双丹明目胶囊可改善糖尿病视网膜病变小鼠视网膜炎症及早期损伤,其机制可能与抑制 cGAS-STING 信号途径有关。

关键词:双丹明目胶囊;cGAS-STING;糖尿病视网膜病变;炎症反应

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.04

Protective effect of Shuangdan Mingmu Capsules on the early inflammatory injury of mice with diabetic retinopathy by inhibiting cGAS-STING signaling pathway

Tang Zhong¹, Hu Yong²

Foundation item: Yongzhou Science and Technology Program Project (No.2023YZ076)

¹Department of Ophthalmology; ²Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Yongzhou Vocational Technical College, Yongzhou 425000, Hunan Province, China

Correspondence to: Hu Yong. Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Yongzhou Vocational Technical College, Yongzhou 425000, Hunan Province, China. huyong.860920@163.com

Received:2024-12-02 Accepted:2025-07-29

Abstract

• **AIM:** To investigate the mechanism by which Shuangdan Mingmu Capsules alleviate retinal inflammatory responses in mice with diabetic retinopathy (DR) through the inhibition of the cGAS-STING signaling pathway.

• **METHODS:** SPF C57BL/6J male mice were first randomly divided into two groups: a DR model group ($n=30$) receiving daily intraperitoneal STZ injections (50 mg/kg) for 5 d, and a normal control group ($n=10$) receiving equivalent sodium citrate buffer. After successful diabetes induction, the mice were randomly divided into model group, Shuangdan Mingmu Capsules group, and positive drug group, with 10 mice in each group. The Shuangdan Mingmu Capsules group received gavage with Shuangdan Mingmu Capsules solution at a clinically equivalent dose (11.2 g/kg), while the positive drug group received gavage with Calcium Dobesilate solution at an equivalent dose of 11.6 mg/kg. The model group and the normal group received gavage with an equal volume of normal saline. Each group of mice received gavage once daily, and after 8 weeks of intervention treatment, Evans blue staining was used to detect the retinal leakage in each group of mice, HE staining was used to detect

changes in the retinal tissue structure, TUNEL staining was used to observe the apoptosis of retinal cells, and immunofluorescence was used to detect the expression levels of retinal Rhodopsin, Opsin, Iba1 and GFAP. Furthermore, Western blot was used to detect the protein expression levels of cGAS, STING, TNF- α , IL-6 and IL-1 β in the mouse retina.

• **RESULTS:** Compared with the normal group, the model group mice exhibited increased levels of neuroretinal leakage, retinal thinning, and elevated retinal cells apoptosis, accompanied by upregulation of Iba1 and GFAP expression levels in the retina, and downregulation of Rhodopsin and Opsin expression. The protein expression levels of cGAS, STING, TNF- α , IL-6, and IL-1 β in the retinal tissue were significantly increased. In contrast to the model group, the Shuangdan Mingmu Capsules group and positive drug group mice showed decreased levels of neuroretinal leakage and retinal cells apoptosis, along with downregulation of Iba1 and GFAP expression levels in the retina, and upregulation of Rhodopsin and Opsin expression. The protein expression levels of cGAS, STING, TNF- α , IL-6, and IL-1 β in the retinal tissue were significantly decreased. However, there was no significant difference between the Shuangdan Mingmu Capsules group and the positive drug group.

• **CONCLUSION:** Shuangdan Mingmu Capsules exert therapeutic effects on retinal inflammation and early damage in DR mouse models, with the underlying mechanism involving the inhibition of the cGAS-STING signaling pathway.

• **KEYWORDS:** Shuangdan Mingmu Capsules; cGAS-STING; diabetic retinopathy; inflammatory response

Citation: Tang Z, Hu Y. Protective effect of Shuangdan Mingmu Capsules on the early inflammatory injury of mice with diabetic retinopathy by inhibiting cGAS-STING signaling pathway. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(9):1406-1412.

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种与糖尿病紧密相关的微血管并发症,可对成人视力造成巨大威胁,是导致劳动力人群失明的主要原因之一^[1-2]。随着社会经济的发展和生活方式的改变,全球糖尿病患病率逐年上升,预计到 2040 年,糖尿病患者数量将达到近 6 亿^[3]。在中国,糖尿病患者数量已超过 1.4 亿,居世界首位。DR 的主要病理是高血糖对视网膜微血管的持续性损害,最终导致血管渗漏、出血以及新生血管的形成^[4]。目前,临床 DR 的口服药物治疗主要为羟苯磺酸钙胶囊,然而其依赖性高、不良反应较大^[5],因此,寻找一种有效控制 DR 进展的中药复方具有重要临床意义。

双丹明目胶囊是由女贞子、旱莲草、山茱萸等药物制备而成的中药复方药剂,主治肝肾阴虚、瘀血阻络所致的 DR,具有较好的临床疗效^[6]。既往研究表明,双丹明目胶囊能降低 DR 小鼠低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible

factor-1 α , HIF-1 α) 和视网膜上核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 表达水平,并抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达,进而抑制视网膜新生血管的生成,改善 DR 病理损伤。cGAS-STING 通路与 NF- κ B 通路是炎症激活的两个关键信号传导途径。cGAS-STING 通路主要通过识别细胞质中的 DNA,激活并触发 I 型干扰素和促炎细胞因子的产生,如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),并最终促进神经炎症并导致组织损伤^[7-8]。但目前关于双丹明目胶囊对 cGAS-STING 通路的影响尚未报道,因此,本研究在前期研究基础上,通过构建 STZ 相关 DR 小鼠模型,以炎症损伤为切入点,探讨双丹明目胶囊对 DR 的作用机制,为其进一步的临床应用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 40 只,体质量 20 $\pm$ 5 g,购自长沙市天勤生物技术公司。动物适应性喂养 5 d 后进行造模,本实验经永州职业技术学院附属医院医学伦理委员会批准,符合国家有关实验动物的伦理管理及使用规定。双丹明目胶囊源于北京岐黄制药有限公司,羟苯磺酸钙胶囊源于上海朝晖药业有限公司,血糖测量仪及试纸源自罗氏 (Roche) 公司,cGAS 抗体、STING 抗体、TNF- α 抗体、IL-6 抗体、IL-1 β 抗体、视紫红质 (Rhodopsin) 抗体与 GAPDH 抗体购自 Proteintech 公司,视蛋白 (Opsin) 抗体、Iba1 抗体、GFAP 抗体购自 abcam 公司,STZ 购自上海麦克林生化科技股份有限公司,伊文思蓝染液、免疫染色封闭液、抗荧光淬灭封片液 (含 DAPI)、苏木素-伊红 (HE) 染色试剂盒、一步法 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒 (绿色荧光)、RIPA 裂解液、BCA 蛋白质测定试剂盒均购自碧云天生物有限公司,PVDF 膜购自北京利科生化科贸有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模与给药 40 只 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组 10 只和模型组 30 只。模型组小鼠禁食不禁水 12 h 后,腹腔注射 STZ (50 mg/kg) 建立 DR 小鼠模型,持续 5 d,正常组小鼠腹腔注射等量生理盐水,持续 5 d。造模 1 wk 后对模型组小鼠进行空腹血糖检测 (小鼠禁食 6 h,酒精擦小鼠尾部,剪尾取小鼠尾根部动脉血,并通过血糖仪测定其空腹血糖水平),以血糖 $\geq$ 16.7 mmol/L 为糖尿病模型造模成功,30 只小鼠均造模成功。小鼠造模成功后随机分为模型组 (使用等体积生理盐水灌胃)、双丹明目胶囊组 (使用临床等效剂量 11.2 g/kg 双丹明目胶囊溶液灌胃)、阳性药物组 (使用 11.6 mg/kg 羟苯磺酸钙溶液灌胃),每组 10 只;正常组 10 只小鼠使用等体积生理盐水灌胃,各组小鼠每日灌胃 1 次,干预治疗 8 wk 后麻醉处死小鼠进行取材。

1.2.2 伊文思蓝染色 每组选取 2 只小鼠进行伊文思蓝染色,固定小鼠后,尾静脉注射伊文思蓝染料,待循环 2 h 后,麻醉处死小鼠,取眼球固定,分离神经视网膜进行视网膜铺片,然后使用荧光显微镜进行观察,评估各组小鼠视网膜渗漏水平^[6]。

1.2.3 视网膜病理学观察 每组取 4 只小鼠的右眼于 4%

多聚甲醛中固定,包埋切片后,对各组小鼠视网膜组织切片进行脱蜡,随后据 HE 染色试剂盒说明书进行染色,最后中性树胶封片,于光学显微镜下观察各组小鼠视网膜组织病理改变。

1.2.4 TUNEL 染色 石蜡切片脱蜡,高温修复后恢复室温,PBS 浸泡清洗 3 遍,0.2% Triton X100 破膜 15 min,随后封闭 1 h。加入 TUNEL 反应混合液,配置比例为酶溶液:荧光标记液=1:9,于 37℃ 避光孵育 1 h 后清洗封片。于荧光显微镜下观察视网膜细胞凋亡水平。

1.2.5 视网膜免疫荧光染色 视网膜冰冻组织切片复温 1 h 后,PBS 清洗,0.2% Triton X100 破膜 10 min,随后封闭 1 h,加入一抗:Rhodopsin、Opsin、Iba1、GFAP 进行孵育,次日,孵育相应的二抗,封片后于荧光显微镜下观察 Rhodopsin 与 Opsin、Iba1 与 GFAP 荧光表达水平。

1.2.6 Western blot 实验 取液氮的小鼠视网膜组织,加入 RIPA 裂解液,冰上匀浆后取上清,通过 BCA 试剂盒测定各组小鼠视网膜组织蛋白浓度后并进行调整。视网膜组织蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳后转至 PVDF 膜,将膜置于 5% 脱脂牛奶中封闭 2 h 后,加入一抗:cGAS 抗体、STING 抗体、TNF-α 抗体、IL-6 抗体、IL-1β 抗体与 GAPDH 抗体,4℃ 冰箱中孵育过夜;次日,室温孵育二抗 1 h,通过化学发光检测各组蛋白表达强度。通过 Image J 软件分析 cGAS、STING、TNF-α、IL-6 与 IL-1β 与 GAPDH 对应灰度值的比值,获得

各组小鼠视网膜组织蛋白的相对表达量。
统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。对符合正态性和方差齐性的连续型数值变量均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,进一步的两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜渗漏的影响 伊文思蓝染色检测发现正常组小鼠视网膜组织无明显渗漏,模型组小鼠视网膜组织出现多处渗漏灶,双丹明目胶囊组和阳性药物组小鼠视网膜灶均较模型组减少,阳性药物组与双丹明目胶囊组无显著差异,这表明双丹明目胶囊能够在一定程度上保护血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的功能,改善 DR 进展,见图 1。

2.2 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜病理损伤的影响 HE 染色结果表明,与正常组比较,模型组小鼠视网膜组织结构紊乱,厚度变薄;而与模型组比较,双丹明目胶囊组和阳性药物组小鼠视网膜紊乱程度均减轻,厚度变薄程度均减轻,但阳性药物组与双丹明目胶囊组小鼠视网膜结构无显著差异,见图 2。

2.3 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜细胞凋亡的影响 TUNEL 染色发现各组小鼠视网膜组织细胞凋亡情况比较差异有统计学意义($P < 0.01$),进一步两两比较结果见表 1,图 3。

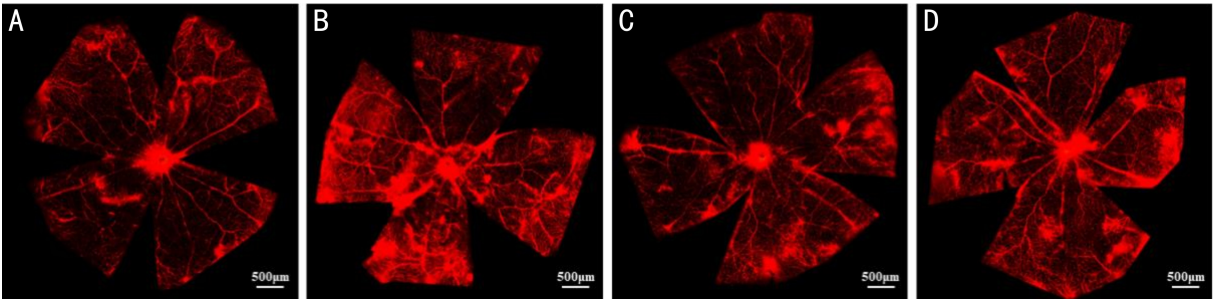


图 1 伊文思蓝染色观察各组小鼠视网膜渗漏情况 A:正常组;B:模型组;C:双丹明目胶囊组;D:阳性药物组。

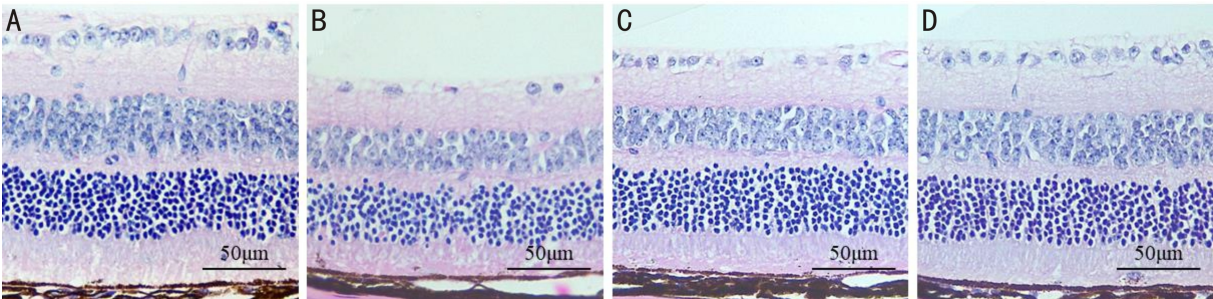


图 2 HE 染色观察各组小鼠视网膜组织病理变化图 A:正常组;B:模型组;C:双丹明目胶囊组;D:阳性药物组。

表 1 各组小鼠视网膜组织各指标结果比较

组别	TUNEL 阳性细胞数(个)	Rhodopsin	Opsin	GFAP	Iba1	$\bar{x} \pm s$
正常组	0.66±0.58	1.00±0.07	1.00±0.05	1.00±0.12	1.00±0.22	
模型组	18.00±2.00 ^a	0.25±0.02 ^a	0.35±0.05 ^a	6.78±0.97 ^a	3.25±0.15 ^a	
双丹明目胶囊组	9.00±2.00 ^c	0.50±0.03 ^c	0.63±0.05 ^c	3.32±0.36 ^c	1.80±0.09 ^c	
阳性药物组	9.00±1.00 ^c	0.50±0.06 ^c	0.62±0.07 ^c	3.50±0.45 ^c	1.74±0.11 ^c	
<i>F</i>	64.429	118.910	67.178	52.104	23.083	
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注:^a $P < 0.05$ vs 正常组;^c $P < 0.05$ vs 模型组。

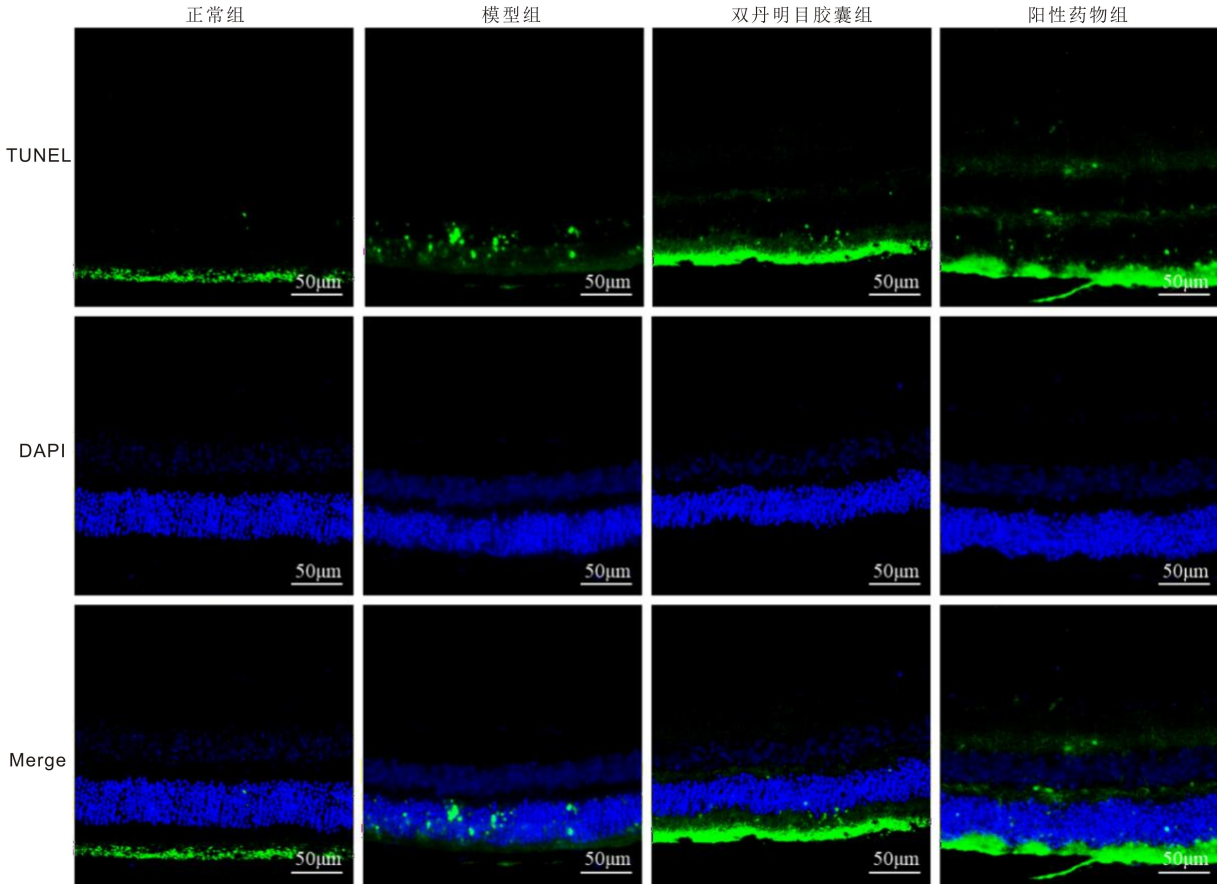


图3 TUNEL 染色检测各组小鼠视网膜组织细胞凋亡水平。

2.4 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜组织 Rhodopsin 和 Opsin 的影响 免疫荧光检测各组小鼠视网膜组织 Rhodopsin 和 Opsin 表达水平比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$),进一步两两比较结果见表 1,图 4。

2.5 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜组织 GFAP 和 Iba1 的影响 免疫荧光检测各组小鼠视网膜组织 GFAP 和 Iba1 表达水平比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$),进一步两两比较结果见表 1,图 5。

2.6 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜组织蛋白表达水平的影响 Western blot 检测各组小鼠视网膜组织 cGAS、STING、TNF- α 、IL-6 与 IL-1 β 的蛋白表达水平比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$),进一步两两比较结果见表 2,图 6。

3 讨论

DR 作为糖尿病微血管病变中常见并发症之一,严重威胁着糖尿病患者的视力健康。在临床上,DR 主要以出血、渗漏及视网膜新生血管生成为主要病理特征^[9]。在中医上,DR 的病理机制为肝肾阴虚、瘀血阻络,因此,中医对 DR 的治疗法则主要为滋阴、补肾、活血。双丹明目胶囊立足于 DR 中药治疗原则,并结合临床经验,具有显著疗效。临床研究表明,双丹明目胶囊能够改善 DR 患者的视网膜病变^[10]。同时,实验研究发现双丹明目胶囊能够通过抑制大鼠视网膜微血管生成,改善血管渗漏,减缓 DR 进展^[11]。本研究通过构建 DR 小鼠模型探讨双丹明目胶囊对视网膜炎症的作用机制,结果表明双丹明目胶囊能够抑制小鼠视网膜炎症及 cGAS-STING 信号通路的激活。

BRB 由视网膜毛细血管内皮细胞、周细胞和视网膜

神经胶质细胞构成,起到限制血液成分进入视网膜组织的作用,维持视网膜内环境稳定。但在 DR 早期,高血糖环境会引发一系列病理生理变化,导致 BRB 功能受损。当 BRB 完整性受损后,诱发视网膜内皮细胞损伤、微血管通透性增加以及炎症细胞的聚集,促进 DR 的发生和发展^[12-13]。C1Q/肿瘤坏死因子相关蛋白-3 (C1q and tumor necrosis factor-related protein 3, CTRP3) 作为一个预测 DR 的严重性的生物学标志,其能够通过稳定内层 BRB 的紧密连接以缓解 DR 的血管通透性,抑制 DR 进展^[14]。神经突蛋白 (neuritin, NRN1) 是一种小分子神经营养因子,能够保持神经元细胞活性,抑制凋亡。实验表明,神经突蛋白能够改善 DR 的视网膜结构,抑制视网膜细胞的凋亡,并维持 DR 大鼠 BRB 的正常功能^[15]。我们研究结果同样表明,双丹明目胶囊能够改善视网膜血管通透性,改善 BRB 的损伤。

Rhodopsin 主要存在于视杆细胞中,维持着低光照条件下的视觉功能,而 Opsin 主要存在于视锥细胞中,维持着视网膜的感光能力。Rhodopsin、Opsin 表达的下降是视网膜光感受器的功能受损的标志^[16]。在 DR 中,视黄醇代谢受到破坏,抑制了 11-顺视黄醛的生成,进而导致 Rhodopsin 的生成不足^[17]。我们发现双丹明目胶囊能够改善 DR 诱发的 Rhodopsin 表达的下降。研究显示,DR 的促炎环境可能抑制视黄醛循环关键酶活性,间接阻碍 Opsin-视黄醛复合体的再生^[18]。我们同样发现双丹明目胶囊能够改善 DR 诱发的 Opsin 表达的下降,改善视网膜功能。

DR 的主要病理基础之一是慢性炎性反应,在 DR 初

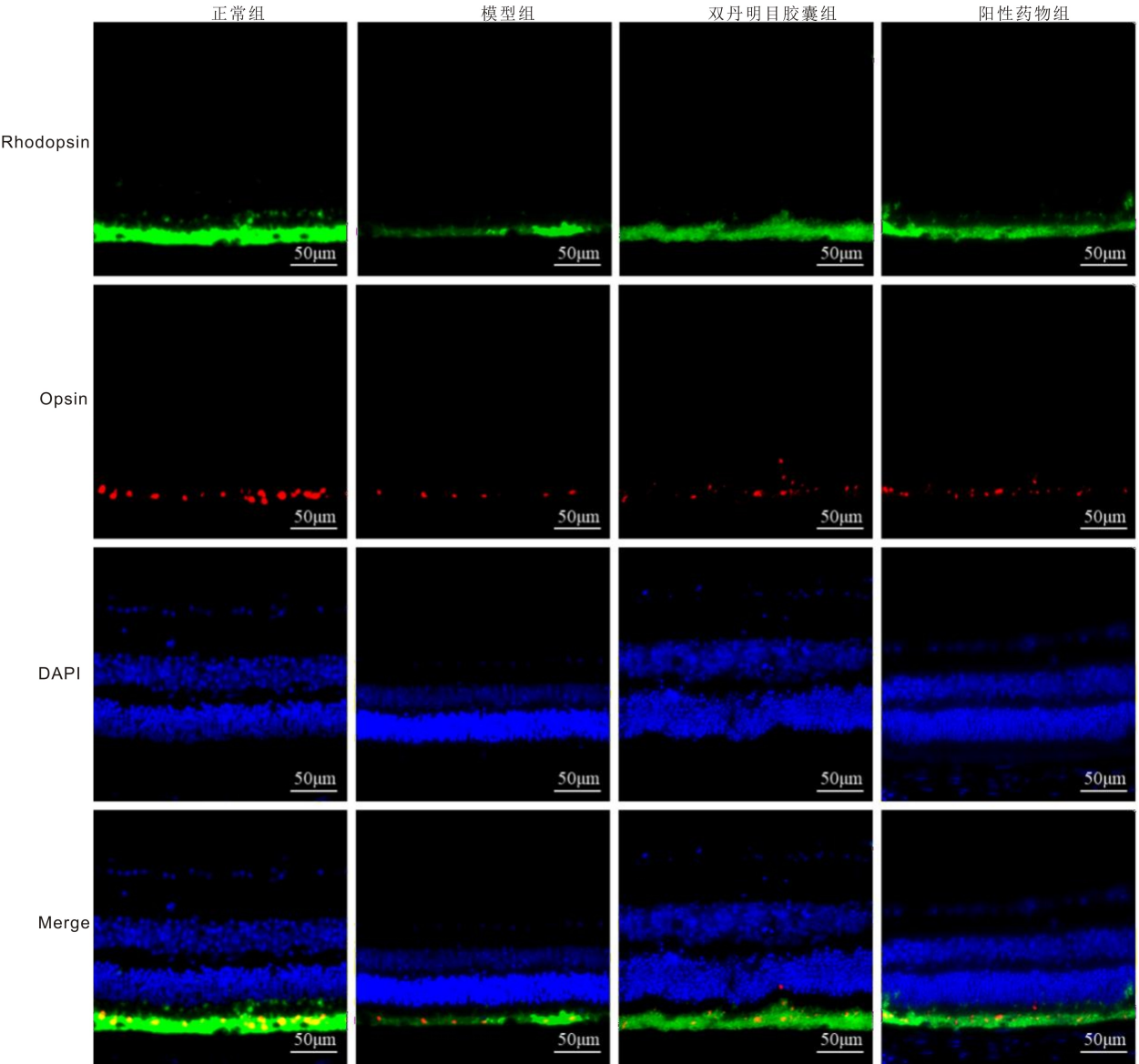


图 4 免疫荧光检测各组小鼠视网膜组织 Rhodopsin 和 Opsin 的表达水平。

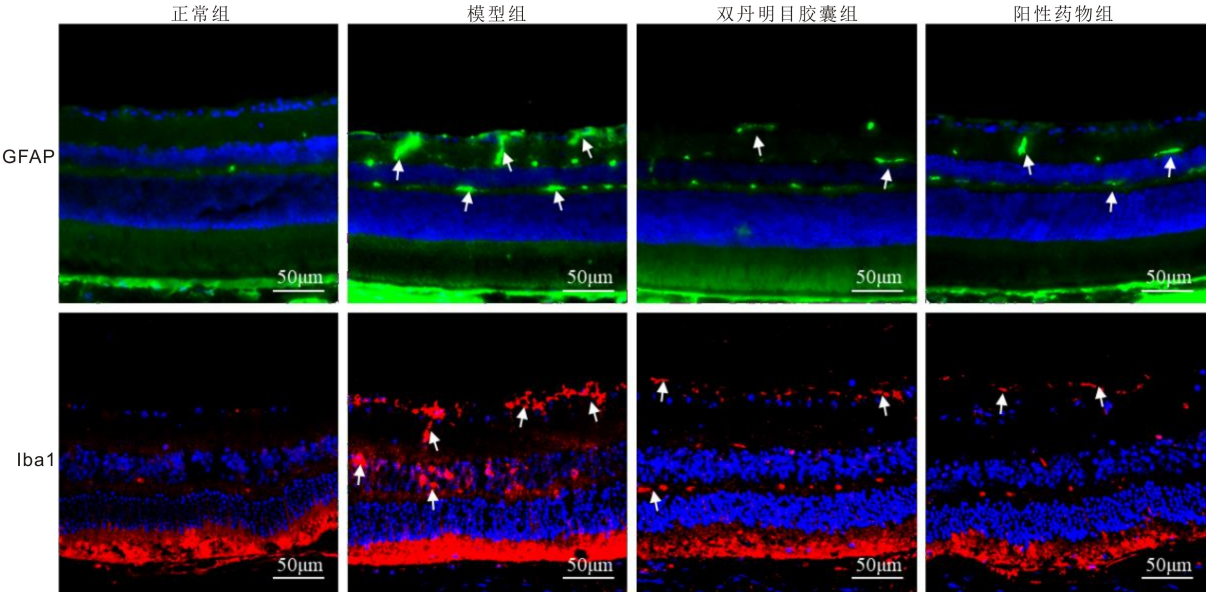


图 5 免疫荧光检测各组小鼠视网膜组织 GFAP 和 Iba1 的表达水平 箭头示重点区域。

期,白细胞黏附于视网膜脉管系统或白细胞停滞能够加剧视网膜炎症,进而诱发视网膜屏障受损^[19]。此外,炎症不仅能够损伤视网膜血管,还参与神经退行性病变。研究

发现视网膜炎症反应的增加会加剧神经元病变,进一步损伤视网膜功能^[20-21]。因此,抑制视网膜炎症分子或相关信号通路的激活是预防 DR 进展的关键。GFAP 和 Iba1

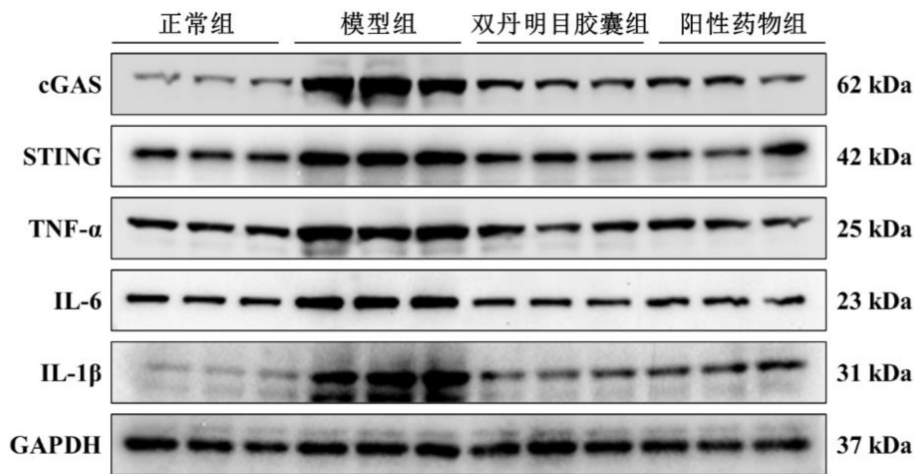


图6 Western blot 检测各组小鼠视网膜组织蛋白表达情况。

表2 双丹明目胶囊对各组小鼠视网膜组织蛋白表达水平的影响					$\bar{x} \pm s$
组别	cGAS	STING	TNF- α	IL-6	IL-1 β
正常组	1.00 $\pm$ 0.25	1.00 $\pm$ 0.14	1.00 $\pm$ 0.13	1.00 $\pm$ 0.13	1.00 $\pm$ 0.32
模型组	4.49 $\pm$ 0.63 ^a	1.79 $\pm$ 0.08 ^a	1.83 $\pm$ 0.25 ^a	1.96 $\pm$ 0.14 ^a	4.45 $\pm$ 0.46 ^a
双丹明目胶囊组	1.54 $\pm$ 0.28 ^c	0.99 $\pm$ 0.11 ^c	0.95 $\pm$ 0.10 ^c	0.88 $\pm$ 0.08 ^c	1.37 $\pm$ 0.24 ^c
阳性药物组	1.71 $\pm$ 0.17 ^c	1.09 $\pm$ 0.17 ^c	1.00 $\pm$ 0.13 ^c	1.01 $\pm$ 0.21 ^c	1.88 $\pm$ 0.38 ^c
F	52.104	23.083	20.763	34.269	56.819
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:^a*P*<0.05 vs 正常组;^c*P*<0.05 vs 模型组。

是反应视网膜星形胶质细胞和小胶质细胞的活化的生物指标,二者表达的上调是视网膜炎症反应的重要表现^[22-23]。小白菊内酯(parthenolide,PTL)作为一种具有抗炎作用的天然化合物,其通过抑制NF- κ B核转运并降低Iba1表达,减少了促炎性细胞因子并抑制小胶质细胞激活^[24]。Toll样受体4(Toll like receptors,TLR4)是炎症激活的上游核心靶标,研究表明,TLR4敲除小鼠能够通过抑制视网膜炎症细胞因子的释放及GFAP的表达,改善DR的进展^[25]。我们的实验研究表明,双丹明目胶囊能够抑制GFAP和Iba1的活化,减少视网膜胶质细胞的激活。

cGAS-STING信号通路在炎症性疾病的发生发展中扮演着关键角色^[26]。cGAS-STING信号通路的激活能够加剧视网膜炎症反应,诱发视功能损伤^[27]。当cGAS对细胞质中异常双链DNA进行识别后,催化合成第二信使cGAMP,进而激活STING,进而激活免疫应答。随后,干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3,IRF3)和TANK结合激酶1(recombinant TANK binding kinase 1,TBK1)被磷酸化,诱导I型干扰素(type I interferon,IFN- I)和促炎细胞因子表达,激活宿主的免疫应答^[28-29]。研究发现,对STING进行敲除或给予STING抑制剂可减弱糖尿病诱导的单核细胞活化,改善视网膜损伤^[19]。此外,糖尿病小鼠在敲除STING后,能够改善视网膜内皮细胞衰老、炎症和毛细血管变性^[30]。在强光下诱导的小鼠视网膜变性模型中,靶向降解溴结构域和超末端结构域抑制反应性视网膜小胶质细胞中的cGAS-STING通路能够具有显著的神经保护作用^[31]。在来自于干性年龄相关性黄斑变性(dry age-related macular degeneration,dARMD)患者的黄斑视网

膜中,STING的RNA表达上调,cGAS和STING启动子周围染色质可及性增加。对cGAS-STING通路的抑制能够改善ARMD视网膜炎症和光感受器变性^[32]。本文同样发现双丹明目胶囊能够抑制视网膜cGAS-STING信号通路的激活,抑制视网膜细胞凋亡,改善血管渗漏,缓解视网膜炎症反应。

综上,本研究表明双丹明目胶囊通过抑制cGAS-STING信号的激活改善小鼠视网膜炎症反应而发挥抑制新血管生成作用,然而,本文仍存在一定的不足之处:(1)仅在体内动物实验表明双丹明目胶囊能够抑制视网膜炎症及cGAS-STING信号通路的激活,缺乏进一步的体外细胞实验。(2)双丹明目胶囊对cGAS-STING信号通路的具体作用机制仍有待进一步明确。总之,本研究为双丹明目胶囊治疗DR提供了新的理论基础。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:汤中论文选题与修改,初稿撰写;胡勇文献检索,数据分析,选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Yuan Y, Ji SL, Song YL, et al. Global trends in diabetic eye disease research from 2012 to 2021. *Neural Regen Res*, 2024,19(10): 2310-2320.

[2] Le P, Nguyen M, Lee KR, et al. Incidence of epiretinal membrane formation following treatment of diabetic retinopathy with panretinal photocoagulation therapy. *Int J Ophthalmol*, 2025,18(3):449-453.

[3] Almas S, Wahid F, Ali S, et al. Visual impairment prevention by early detection of diabetic retinopathy based on stacked auto-encoder. *Sci Rep*, 2025,15(1):2554.

[4] Studnička J, Němčanský J, Vysloužilová D, et al. Diabetic retinopathy – diagnostics and treatment guidelines. *Cesk Slov Oftalmol*, 2023,79(5):238–247.

[5] 郑新宝, 陈佳玉, 杨爱萍, 等. 双丹明目胶囊对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜的保护作用及其机制. *眼科新进展*, 2023,43(4):279–283.

[6] 刘文娜, 苏艳, 夏燕婷, 等. 双丹明目胶囊治疗2型糖尿病视网膜病变的有效性和安全性评价. *中国中医眼科杂志*, 2022,32(5):348–353.

[7] Zhong SY, Zhou QL, Yang JR, et al. Relationship between the cGAS–STING and NF– κ B pathways – role in neurotoxicity. *Biomed Pharmacother*, 2024,175:116698.

[8] Qiu NS, Xu C, Zhang Z, et al. Autologous tumoral esterase–driven therapeutic polymers sequentially orchestrated antigen–induction, STING activation and anti–angiogenesis for systemic cancer immune therapy. *Biomaterials*, 2025,320:123260.

[9] Zhou J, Chen B. Retinal cell damage in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023,12(9):1342.

[10] Du JA, Mao YQ, Xu YH, et al. Shuangdan Mingmu capsule for diabetic retinopathy: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023,2023:4655109.

[11] Li X, Yang YJ, Song Y, et al. Effect of Shuangdan Mingmu capsule on diabetic retinopathy in rats via regulation of miRNAs. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022,15:3181–3194.

[12] Deng RJ, Zhu SH, Fan B, et al. Exploring the correlations between six serological inflammatory markers and different stages of type 2 diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2025,15(1):1567.

[13] Zhang Y, Liu XJ, Zhai XR, et al. Knockdown of fibrillin–1 suppresses retina–blood barrier dysfunction by inhibiting vascular endothelial apoptosis under diabetic conditions. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(8):1403–1410.

[14] Yan ZY, Wang CF, Meng ZJ, et al. C1q/TNF–related protein 3 prevents diabetic retinopathy via AMPK–dependent stabilization of blood–retinal barrier tight junctions. *Cells*, 2022,11(5):779.

[15] Wen S, Hu M, Chen CZ, et al. Neuritin alleviates diabetic retinopathy by regulating endoplasmic reticulum stress in rats. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024,27(16):2454–2461.

[16] Zhang HJ, Liu XB, Chen XM, et al. Lutein delays photoreceptor degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Neural Regen Res*, 2022,17(7):1596–1603.

[17] Hamedian A, Vakili M, Brandán SA, et al. Theoretical study on the structure, spectroscopic, and current–voltage behavior of 11–Cis and Trans retinal isomers in rhodopsin. *Sci Rep*, 2024,14(1):12452.

[18] Malechka VV, Moiseyev G, Takahashi Y, et al. Impaired rhodopsin generation in the rat model of diabetic retinopathy. *Am J Pathol*, 2017,187(10):2222–2231.

[19] Dong LJ, Cheng R, Ma X, et al. Regulation of monocyte activation by PPAR α through interaction with the cGAS–STING pathway. *Diabetes*, 2023,72(7):958–972.

[20] Gomułka K, Ruta M. The role of inflammation and therapeutic concepts in diabetic retinopathy—a short review. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1024.

[21] Sheemar A, Goel P, Thakur PS, et al. Diabetes, diabetic retinopathy, and inflammatory disorders. *Ocul Immunol Inflamm*, 2024,32(7):1155–1168.

[22] 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.

[23] Wang T, Li HC, Ma J, et al. Effect of Sonic hedgehog gene–modified bone marrow mesenchymal stem cells on graft–induced retinal gliosis and retinal ganglion cells survival in diabetic mice. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(1):34–41.

[24] Li ZL, Xiong Q, Li Q, et al. Parthenolide ameliorates diabetic retinopathy by suppressing microglia–induced Müller cell gliosis and inflammation via the NF– κ B signalling. *Int Immunopharmacol*, 2025,151:114219.

[25] Fu H, Liu H. Deletion of toll–like receptor 4 ameliorates diabetic retinopathy in mice. *Arch Physiol Biochem*, 2023,129(2):519–525.

[26] Hu B, Ma JX, Duerfeldt AS. The cGAS–STING pathway in diabetic retinopathy and age–related macular degeneration. *Future Med Chem*, 2023,15(8):717–729.

[27] Zhou LB, Ho BM, Chan HYE, et al. Emerging roles of cGAS–STING signaling in mediating ocular inflammation. *J Innate Immun*, 2023,15(1):739–750.

[28] Yu L, Liu PD. cGAS/STING signalling pathway in senescence and oncogenesis. *Semin Cancer Biol*, 2024,106–107:87–102.

[29] Mohammadi S, Khorasani M. Implications of the cGAS–STING pathway in diabetes: risk factors and therapeutic strategies. *Int J Biol Macromol*, 2024,278(Pt 1):134210.

[30] Liu HT, Ghosh S, Vaidya T, et al. Activated cGAS/STING signaling elicits endothelial cell senescence in early diabetic retinopathy. *JCI Insight*, 2023,8(12):e168945.

[31] Zhu XF, Liu W, Tang XC, et al. The BET PROTAC inhibitor dBET6 protects against retinal degeneration and inhibits the cGAS–STING in response to light damage. *J Neuroinflammation*, 2023,20(1):119.

[32] Zou M, Ke Q, Nie Q, et al. Inhibition of cGAS–STING by JQ1 alleviates oxidative stress–induced retina inflammation and degeneration. *Cell Death Differ*, 2022,29(9):1816–1833.