

糖尿病视网膜病变中视网膜色素上皮细胞氧化应激损伤的中医药治疗研究进展*

江婕妤^{1,2}, 王雨莎^{1,2}, 廉艺童^{1,2}, 阳承^{1,2}, 刘志敏², 陈向东^{2,3,4,5,Δ}

- 1 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2 湖南中医药大学第一附属医院眼科, 湖南 长沙 410007;
3 湖南省中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208;
4 中医药防治眼病与视功能保护湖南省工程研究中心, 湖南 长沙 410208;
5 中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410007

[摘要] 从血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞两方面总结了糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与RPE细胞的结构与主要功能作用, 指出在DR发生发展中, 修复BRB外屏障的RPE细胞发挥关键作用。对DR中RPE细胞的作用及氧化应激损伤机制进行综述, 阐明了中药单体及其有效提取物、中药复方及中成药对DR的抗氧化治疗作用, 以期对DR的临床治疗提供参考。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 视网膜色素上皮细胞; 氧化应激; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0112-06

Research Progress of TCM Therapy for Oxidative Stress Injury of Retinal Pigment Epithelium Cells in Diabetic Retinopathy

JIANG Jieyu^{1,2}, WANG Yusha^{1,2}, LIAN Yitong^{1,2}, YANG Cheng^{1,2}, LIU Zhimin², CHEN Xiangdong^{2,3,4,5,Δ}

- 1 Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
2 Eye Department, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;
3 Hunan Engineering Technology Research Center for the Prevention and Treatment of Otorhinolaryngologic Diseases and Protection of Visual Function with Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
4 Hunan Engineering Technology Research Center for the Prevention and Treatment of Oculopathy and Protection of Visual Function with Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
5 Hunan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of Otorhinolaryngologic Diseases, Changsha 410007, China

Abstract The structure and main functions of DR and RPE cells were summarized from BRB and RPE cells, it was pointed out that the repair of RPE in the outer barrier of BRB is playing the vital role in the incidence and development of DR. This paper summarizes the role of RPE cells in DR and the mechanism of oxidative stress damage, and expounds the effect of Chinese medicine, including herbal monomer, and its effective extracts, herbal compounds and Chinese patent drug, on DR from the perspective of RPE cell oxidative stress injury, so as to provide the reference for clinical treatment of DR.

Keywords diabetic retinopathy; retinal pigment epithelium; oxidative stress; traditional Chinese Medicine; research progress

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的一种慢性、进行性、潜在危害视力的视网膜微血管并发症,可引发不可逆的视网膜损伤,是全球范围内引起致盲的主要原因之一。流行病学显示,到2025年,糖尿病患者人数将从2000年的1.71亿增长到3.00亿,到2030年将增加到3.66亿^[1]。DR患者数量预计到2030年将增加至1910万,是成年人失明的主要原因^[2]。数据显示中国大陆糖尿病人群DR患病率为23%(17.8%~29.2%),其中非增殖型和增殖型分别为19.1%(13.6%~

26.3%)、2.8%(1.9%~4.2%)^[3]。DR在全球3700万病例中占4.8%,WHO已将其列入可以部分预防和治疗的优先名单^[4]。血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的破坏是DR的主要病理学基础^[5],视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及其间的紧密连接(tight junction, TJ)构成BRB的外屏障,在修复BRB过程中RPE细胞发挥关键作用,从RPE细胞结构和功能受损角度出发探讨DR具有重大意义。目前,诸多研究表示氧化应激是造成糖尿病微血

管病变的重要原因之一^[6-8]。因此,探索DR中RPE细胞氧化应激损伤机制,发现有效的中医药治疗方法并挖掘其治疗机制,对DR的治疗具有重大临床意义。

1 DR与RPE细胞的结构与主要功能作用

1.1 BRB BRB是保护视神经及视网膜细胞免受血液或细胞毒性物质影响,并为其提供稳定代谢环境的组织结构,BRB的破坏是DR发病的主要病理学基础之一,BRB包括内屏障和外屏障,两者共同保证视网膜发挥正常功能。TJ是内、外屏障的结构和功能基础,对维持BRB的完整性起决定作用。TJ由三个结构完整的跨膜蛋白:封闭蛋白(claudins)、闭锁蛋白(occludin)和连接黏附分子(junctional adhesion molecule,JAMs)组成,其中闭锁蛋白仅在视网膜血管内皮细胞上高表达,是观察BRB功能和血管通透性的重要指标^[9]。胞内支架蛋白最主要的是带状闭合蛋白(zona occludens,ZO),其是TJ结构的基础,ZO-1对TJ结构和功能的稳定性方面起重要作用^[10]。BRB的外屏障是上皮屏障,主要由RPE细胞及其TJ构成,RPE位于视网膜最外层,并与脉络膜相连。BRB具有内向和外向两种通透性,内向通透性使营养物质进入视网膜组织,外向通透性使视网膜代谢物质排入视网膜毛细血管。生理情况下,二者维持血管内外渗透平衡、离子浓度、营养物质及代谢产物的转运等功能,使视网膜微环境保持稳态^[11]。视网膜在缺氧条件下可诱导新生血管生成,形成无灌注区,这也是非增殖性糖尿病性视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy,NPDR)的表现之一。BRB的开放是导致DR从非增殖性糖尿病性视网膜病变向增殖性糖尿病性视网膜病变转变的关键,伴随着DR病情的发展,视网膜缺氧缺血程度不断加重,BRB进一步被破坏,出现毛细血管内皮细胞通透性增加、基底膜增厚、毛细血管闭塞、新生血管生成等一系列病理变化。

1.2 视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium cell,RPE cell) 视网膜色素上皮层是视网膜的最外层,位于光感受器细胞与脉络膜之间,由单层紧密排列的色素上皮细胞组成。RPE细胞胞质内充满色素颗粒,顶部微绒毛可伸入视细胞之间,可向视网膜运输葡萄糖、脂肪酸等营养物质,对光感受器具有重要支持和营养功能,维持光感受器细胞离子平衡^[12]。RPE细胞又是多种细胞因子和生长因子的分泌场所,对视网膜结构和功能具有调节作用^[13-14]。作为BRB外屏障组成部分,RPE细胞能选择性通过特定成分,与其相

邻的Bruch's膜也对某些大分子物质形成屏障,二者分离视网膜组织液与脉络膜组织液,起保护视网膜的作用^[15]。当BRB外屏障受损,RPE细胞无法分离,使脉络膜组分渗漏到视网膜,从而引起视网膜水肿^[16]。DR的发生发展过程中,持续高糖状态下,视网膜缺氧环境中,RPE细胞有不同程度损伤^[17]。在山羊的视网膜周细胞,色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor,PEDF)通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT),下调高血糖诱导的细胞凋亡,说明高糖可以造成RPE细胞损伤^[18]。高糖环境下可以引起培养的人RPE细胞氧化损伤,细胞形态和活力发生改变,损伤机制可能是高糖诱导RPE细胞产生大量细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS),同时使细胞抗氧化能力下降,过量的ROS通过毒性作用和抑制作用造成RPE细胞损伤,参与DR的发生发展^[19]。可见,在DR发生发展中,修复BRB外屏障的RPE细胞发挥关键作用^[20]。因此,从RPE细胞结构和功能受损角度出发探讨治疗DR具有重大意义。

2 DR氧化应激与RPE细胞损伤

2.1 缺氧及氧化应激 氧化应激是一种由ROS与活性氮自由基(reactive nitrogen species,RNS)生产和清除不协调从而导致机体失衡的状态。目前,高糖与缺氧微环境被认为是DR发生发展的两个最主要的刺激因素^[21]。糖尿病患者长期处于高血糖状态,升高的血糖水平和与高血糖直接相关的代谢途径,如多元醇和氨基己糖途径、蛋白激酶C通路的激活和晚期糖基化终产物的积累等四条经典通路^[22-24],均参与了DR的病理生理学改变。上述4条通路均有统一机制——ROS的过度产生^[25]。高糖状态下,内皮细胞通过糖酵解和丙酮酸盐参与三羧酸循环,使葡萄糖分解加快,ROS增加,进而诱发氧化应激反应,导致视网膜氧化损伤,或作为启动视网膜新生血管的信使,促使视网膜新生血管形成^[26]。此外,细胞还具有一套抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD),SOD是普遍存在的抗氧化酶家族,是抗ROS的主要抗氧化剂之一。SOD可将超氧化物转化为H₂O₂,过氧化氢酶(catalase,CAT)又可将H₂O₂还原为水,起抗氧化作用。

糖尿病并发症的所有机制似乎都与ROS过量产生有关。ROS过量产生,可诱导胰岛β细胞凋亡坏死,致胰岛素颗粒的储存和胞吐减少,故糖尿病的常见并发症DR与氧化应激密切相关^[27]。相关

研究发现^[28],在SD大鼠实验中,细胞氧化应激信号转导关键因子Nrf2的激活能缓解糖尿病状态下对视网膜的损伤和视力丢失。高血糖可作为起始因素诱导氧化应激反应,并启动各相关致病分子通路,在各分子启动的相互过程中正反馈导致ROS增加,进一步加重氧化应激损伤,促进DR的发生与发展。在DM中,视网膜抗氧化防御酶受到损害,最终导致自由基积累增加^[29]。谷胱甘肽(glutathione, GSH)作为自由基的清除剂,在DR视网膜及其脉管系统中的GSH水平降低,从而导致ROS积累,引起细胞中的氧化应激^[30]。

2.2 RPE细胞氧化应激损伤 氧化应激是视网膜病变中造成RPE细胞受损的重要发病机制之一^[31-32]。ROS的增加、丙二醛含量的升高以及SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等酶活性的降低均与RPE细胞氧化损伤密切相关^[33]。有研究表明^[34],H₂O₂可诱导人RPE细胞高水平凋亡,内源性神经酰胺(ceramide, CM)含量同时增高。有实验发现^[35],DR患者白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增高,同时患者体内存在明显氧化应激,可见氧化应激对DR的发生发展具有重要作用。RPE细胞是视网膜VEGF的重要来源,氧化应激可使RPE细胞产生大量VEGF,VEGF与VEGFR2结合后,会活化NADPH合酶,进而产生更多ROS,加重氧化损伤^[36-37]。RPE细胞对缺氧敏感,在其氧化代谢中,缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)是关键靶点之一。在视网膜缺氧、氧化应激条件下,HIF-1促使VEGF通路激活,进一步诱导促红细胞生成素1(erythropoietin, EPO-1)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter, GLUT-1)、碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase, CAIX)及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)等多种物质生产,介导自产氧途径增多,增强细胞防御功能,使细胞在低氧环境下适应性存活^[38-41]。ZHANG等^[42]采用siRNA技术剔除HIF-1 α 基因在RPE细胞中的表达,发现在低氧状态下RPE细胞中HIF-1 α 的mRNA及蛋白质水平提高,随后VEGF表达上升;HIF-1 α 的特异性siRNA转染后RPE细胞中,HIF-1 α 及VEGF的mRNA和蛋白质水平均下降,由此提出通过抑制HIF-1 α 可以治疗缺血性DR中的血管新生问题。HIF-1活性上调可提高细胞在低氧和局部缺血状况下的生存能力,增加缺氧组织血管生成。相反,HIF-1抑制剂能阻止血管生

成,降低缺氧或炎症组织存活能力。

RPE细胞受损后,其结构与功能障碍很难恢复。对于DR的治疗除了重点放在阻止疾病进展的原发损伤,即有效控制血糖、血压、血脂等情况,同时也应尽可能挽救已损伤的RPE细胞,促进视网膜功能修复。所以研究相关抗氧化剂对保护和修复氧化应激损伤的RPE细胞越来越重要^[43]。

3 中医药抗氧化治疗

相关古代文献中并没有提出或记载DR这一病名,而是根据不同程度症状表现将其归于不同病症中,如视瞻昏渺、暴盲等。彭清华主编的《中医眼科学》将其命名为消渴内障。消渴病实则“阴虚为本,燥热为标”,古代医家治疗消渴内障多喜用甘寒之品泻火热滋阴津;现代医家则多认为DR与“瘀”有关^[44]。具有抗氧化活性的中药在调控DR中RPE细胞抗氧化损伤方面发挥重要作用,可延缓DR病程发展。

3.1 中药单体及其有效提取物的治疗

3.1.1 丹参 丹酚酸A(salvianolic acid A, SAA)是从丹参中提取出来的活性最强的酚酸类物质。SAA可改善肥胖糖尿病大鼠视网膜病理学形态,减少氧化低密度脂蛋白、丙二醛含量,下调脂蛋白相关磷脂酶A2活性,减少尿液中转铁蛋白、视黄醇结合蛋白含量^[45]。另有实验^[46]发现,SAA通过增强SIRT3的表达,对人视网膜色素上皮细胞(adult retinal pigment epithelial cell line-19, ARPE-19)氧化损伤发挥治疗作用。丹参酮II A是丹参的主要成分,对多种细胞有抗炎、抑制增生、诱导凋亡、抑制新生血管生成等作用。研究表明^[47],丹参酮II A对DR具有一定治疗作用,且能有效清除ROS,改善视网膜微循环。刘美琳等^[48]研究发现丹参脂溶性成分及丹参酮II A均能抑制AGEs条件下大鼠视网膜Müller细胞HIF-1表达,增强谷氨酰胺合成酶表达,进而提高VEGF的生成量以及谷氨酸浓度。雷祥等^[49]研究表明,丹参酮II A在缺氧条件下可以抑制RPE细胞增生,促进细胞凋亡,其机制可能与其在缺氧环境下对HIF-1 α 蛋白及其下游因子VEGF的抑制作用有关,这可为进一步探讨丹参活性成分治疗DR作用机制提供依据。

3.1.2 牡丹皮 牡丹皮作为清热凉血、活血化瘀要药,其化学成分较复杂,含有酚及苷类成分、单萜及其苷类成分、三萜类成分、甾醇类成分、香豆素类成分、有机酸、黄酮类成分等,此外还含有大量多糖及挥发油^[50]。牡丹皮的主要活性成分包括丹皮酚、芍药苷、丹皮酚苷、丹皮酚原苷等。牡丹

皮水提物可使2型糖尿病模型大鼠血糖下降,可有效降低模型动物血胆固醇、甘油三酯和SOD,并证实了其对2型糖尿病的血脂代谢和氧化应激敏感性的改善作用,可降低胰岛素抵抗症状,增加葡萄糖耐受量^[51]。此外,牡丹皮还具有抑制体内ROS生成,减轻细胞氧化损伤,增强SOD活性,降低MDA水平等作用,有利于改善DR病理变化^[52]。

3.1.3 地黄 地黄被广泛用来治疗消渴病,是治疗消渴病的“四大圣药”之一,其主要有效成分之一是地黄多糖。现代药理研究进展提出^[53-55],其具有改善胰岛素释放、调节糖代谢紊乱、抗细胞凋亡等功效。研究发现^[56-57],对以链脲霉素(streptozotocin,STZ)联合高脂高糖喂养诱导肥胖DM大鼠及四氧嘧啶诱导DM小鼠,地黄多糖表现出降血糖作用,可减缓模型动物体质量下降、降低血糖值、增加肝糖原。地黄多糖对正常动物和病理动物都有较好抗氧化能力。另外,地黄多糖还有较强的抗氧化能力,有研究表明^[58]其可有效降低动物血清MDA含量,增强血清GSH-Px和SOD活性,增强抗氧化作用。

3.1.4 枸杞 枸杞多糖是枸杞保护视网膜的主要成分之一,对氧化应激反应和炎症反应均具有抑制作用。黄洁等^[59]通过实验发现,与光损伤模型组比较,枸杞多糖(10 mg/mL,100 mg/L)组细胞活力升高,细胞凋亡率降低,p-PI3K、p-AKT(Thr308)、p-mTOR蛋白表达升高($P<0.01$),说明枸杞多糖可抑制光诱导下ARPE-19细胞凋亡,其机制可能与失活PI3K/AKT/mTOR信号通路有关。张慧西等^[60]通过体外实验发现,枸杞多糖灌胃视网膜内新生血管的糖尿病小鼠,细胞中晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products,AOPP),DNA中鸟嘌呤氧化损伤产物8-羟化脱氧鸟苷及MDA、ROS等水平较模型组变化明显,推测通过调控蛋白水平和基因表达共同影响视网膜氧化应激,说明枸杞多糖能抑制新生血管生成及氧化应激反应。

3.1.5 黄芪 黄芪多糖是中药黄芪提取物。近年来关于黄芪多糖保护RPE细胞免受氧化应激损伤的研究较多。司俊康等^[61]用H₂O₂诱导体外培养的ARPE-19细胞氧化损伤,应用不同浓度黄芪多糖进行干预,发现细胞中Caspase-3含量下降,说明黄芪多糖可能通过抑制凋亡因子Caspase-3的产生来保护ARPE-19细胞免受氧化损伤。

3.2 中药复方及中成药治疗

3.2.1 丹黄明目汤 丹黄明目汤是由牡丹皮、生地、丹参、麦冬等组成的中药复方,其主要功效

是养阴清热、活血利水。孙淑铭等^[62]发现,丹黄明目汤可增强抗氧化活力而改善视网膜氧化应激状态,有效清除ROS,使MDA含量下降,保护RPE细胞免受氧化损伤。谢鹤等^[63]采用丹黄明目汤联合激光治疗DR,其疗效优于单纯激光治疗。陈向东等^[64]研究证实丹黄明目汤可抑制DR激光术后大鼠VEGF表达,改善眼底血液循环,减轻视网膜水肿,降低血管内皮通透性,减轻氧化损伤。

3.2.2 双丹明目胶囊 双丹明目胶囊处方是在二至丸和六味地黄丸基础上加减而来,以滋阴、补肾、活血为基本法则,主治肝肾阴虚、瘀血阻络所致DR^[65]。彭俊等^[66]证实双丹明目胶囊能改善糖尿病模型大鼠视网膜组织形态和超微组织结构,抑制新生血管增生,降低缺氧组织的存活能力。

3.2.3 消朦灵方 消朦灵方主要由生脉散和温胆汤加蒺藜、密蒙花、毛冬青等药物组成,具有益气养阴、活血化痰、通络明目功效^[67]。王旻等^[68]实验表明消朦灵对糖尿病大鼠视网膜中TNF- α 和Janus激酶2/信号转导与转录激活子途径5(janus kinase-signal transducers 2/activator of transcription,JAK2/STAT5)信号通路有调控作用,能有效延缓DR。袁灵梅等^[69]通过体外实验证实,明目消朦预处理能有效减少H₂O₂诱导的RPE细胞凋亡,改善视网膜微循环障碍,改善视网膜缺血缺氧状态,从而促进视网膜渗出、出血吸收,预防RPE细胞损伤。

4 小结

氧化应激与DR中RPE细胞损伤的发生发展关系密切,调节氧化应激反应对DR发病过程中的生物学效应及其发病机制的影响非常重要。当前,氧化应激是DR发病机制中前沿研究点之一,探索DR中RPE细胞氧化应激损伤机制,合理抗氧化修复RPE细胞将成为治疗DR新的切入点,成为延缓与阻止DR进展的思路与方法。目前,西药治疗DR主要为单靶点治疗,而现代药理学及相关实验证实,中医药在整体观念和辨证论治理论指导下,多层次、多成分、多靶点、多途径协同干预DR患者,具有一定优势。因此,更深层次了解DR的发病机制,从RPE细胞微观角度探索中医药与DR的关系,研究发现更多中医药或复方防治DR,有利于为DR的预防及对后期干预治疗提供新思路。

参考文献

- [1] ANIMAW W, SEYOUM Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors[J]. PLoS One, 2017, 12(11):187670.
- [2] YANG M, LIU Y, WEN C, et al. Association between spousal diabetes status and diabetic retinopathy

- in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2019, 16(5):474-477.
- [3] PAN C W, WANG S, QIAN D J, et al. Prevalence, awareness, and risk factors of diabetic retinopathy among adults with known type 2 diabetes mellitus in an urban community in China [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2017, 24(3):188-194.
- [4] AL-KHARASHI A S. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2018, 32(4):318-323.
- [5] ZHANG C, NIE J, FENG L, et al. The emerging roles of clusterin on reduction of both blood retina barrier breakdown and neural retina damage in diabetic retinopathy [J]. *Discov Med*, 2016, 21(116):227-237.
- [6] 刘雅玲, 唐勇华, 黄慕槿, 等. 蒲黄治疗糖尿病视网膜病变的网络药理学研究 [J]. *西部中医药*, 2024, 37(11):44-49.
- [7] 孟祥云, 汪永锋, 郭树明, 等. 当归多糖对STZ诱导的糖尿病大鼠糖化血清蛋白、免疫反应及氧化应激的影响 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(2):27-31.
- [8] CHAN T C, WILKINSON BERKA J L, DELIYANTI D, et al. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases [J]. *Experimental Eye Research*, 2020, 108:255.
- [9] KOWLURU R A. Retinopathy in a diet-induced type 2 diabetic rat model and role of epigenetic modifications [J]. *Diabetes*, 2020, 69:689-698.
- [10] LI C H, SHYU M K, JHAN C, et al. Gold nanoparticles increase endothelial paracellular permeability by altering components of endothelial tight junctions, and increase blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 148(1):192-203.
- [11] 吴永强, 惠延年. 血-视网膜屏障及其临床意义 [J]. *国外医学(眼科学分册)*, 1992, 16(1):18-23.
- [12] REICHHART N, STRAUSS O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 126(3):27-37.
- [13] 尤冉, 郭笑霄, 陈曦, 等. 高度近视患者视网膜和脉络膜形态结构研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(22):2396-2400.
- [14] 栗怡然, 朱瑞琳, 杨柳. 炎症在视网膜静脉阻塞性黄斑水肿中的作用 [J]. *眼科新进展*, 2020, 40(1):90-94.
- [15] 张瀚文, 石岩. 糖尿病视网膜病变与血-视网膜屏障损伤机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(3):105-109.
- [16] 张小娟, 曹楠珏, 强薇, 等. 水通道蛋白1和4在糖尿病视网膜病变中的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(6):1077-1081.
- [17] 蔡莉, 易敬林. 视网膜色素上皮细胞损伤机制研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2012, 32(9):898-900.
- [18] HARIBALAGANESH R, SHEIKPRANBABU S, ELAYAPPAN B, et al. Pigment-epithelium-derived factor down regulates hyperglycemia-induced apoptosis via PI3K/Akt activation in goat retinal pericytes [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(4):381-389.
- [19] MIRANDA S, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ Á, GARCÍA-RAMÍREZ M, et al. Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6):2352-2362.
- [20] 孙珂, 胡瑶, 蒋怡, 等. 中医药防治糖尿病视网膜病变的实验研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(86):57-60.
- [21] SAMHITHA G, DIVYA T, MAKRAND P. Diabetic retinopathy: Pathogenesis, treatment, and complications [J]. *Drug Delivery for the Retina and Posterior Segment Disease*, 2018, 5(1):83-94.
- [22] 张凤俊, 李晶明, 刘秋平. 糖尿病视网膜病变发病机制及潜在治疗研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2020, 6(7):677-685.
- [23] 姜宇欣. 糖尿病性视网膜病变的发病机制及治疗进展 [J]. *上海医药*, 2020, 41(11):61-64.
- [24] 温德佳, 任新军, 郑传珍, 等. 玻璃体液中细胞因子表达水平与糖尿病视网膜病变发病关系的研究进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(2):151-155.
- [25] MAHAJAN N, ARORA P, SANDHIR R. Perturbed biochemical pathways and associated oxidative stress lead to vascular dysfunctions in diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8458472.
- [26] 郭艺娟. 糖尿病视网膜病变之氧化应激-线粒体-脾的关系探析 [J]. *光明中医*, 2015, 30(2):224-226.
- [27] 苏梅贵, 罗向霞. 中医药基于氧化应激途径防治糖尿病视网膜病变的机制进展 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(11):821-824.
- [28] DELIYANTI D, ALRASHDI S F, TAN S M, et al. Nrf2 activation is a potential therapeutic approach to attenuate diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2):815-825.
- [29] KOWLURU R A, KOWLURU A, MISHRA M, et al. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48:40-61.
- [30] GARCÍA-GIMÉNEZ J L, IBAÑEZ-CABELLOS J S, SECO-CERVERA M, et al. Glutathione and cellular redox control in epigenetic regulation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 75(Suppl 1):3.
- [31] 杨影, 吴峰峰, 曲超. 白藜芦醇对人视网膜色素上皮细胞氧化损伤的保护作用及机制研究 [J]. *四川医学*, 2017, 38(8):872-875.
- [32] COUCHA M, ELSHAER S L, ELDAHSHAN W S, et al. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy: potential therapeutic targets [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22(2):135-144.
- [33] 白鸽, 张东蕾, 何伟. 中药单体对视网膜色素上皮细胞氧化损伤保护作用研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(6):104-108.
- [34] QIAN J, KEYES K T, LONG B, et al. Impact of HMG-CoA reductase inhibition on oxidant-induced injury in human retinal pigment epithelium cells [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(9):2480-2489.
- [35] 高玮, 王婧, 张超, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清炎症因

- 子和氧化应激指标的检测及意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(1): 79-81, 84.
- [36] 杜军辉, 孙宏志, 成静. 复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(22): 7373-7375.
- [37] 侯鹏飞, 马楼艳, 程文佳, 等. 氧化应激在糖尿病视网膜病变中的作用及机制[J]. 实用防盲技术, 2017, 12(1): 42-45.
- [38] 费霏. 缺血缺氧性视神经视网膜损伤的分子机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [39] 蔡晖, 石华宗, 杨豫湘. 过表达低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)对体外培养人视网膜血管内皮细胞增殖、炎症反应及血管生成的影响[J]. 眼科新进展, 2019, 39(1): 32-35.
- [40] 王静. 糖尿病大鼠视网膜中BIP、HIF-1 α 和VEGF的表达[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [41] 贺鹏程, 刘昌汶. 糖尿病性视网膜病中血-视网膜屏障损伤的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1090-1094.
- [42] ZHANG P, WANG Y, HUI Y, et al. Inhibition of VEGF expression by targeting HIF-1 alpha with small interference RNA in human RPE cells [J]. Ophthalmologica, 2007, 221(6): 411-417.
- [43] SHEU S J, LIU N C, CHEN J L. Resveratrol protects human retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced damage[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(3): 231-236.
- [44] 王蕾蕾, 王宁, 冯奕斌, 等. 中医药治疗糖尿病视网膜病变临床与基础研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2014, 24(3): 227-232.
- [45] 马全鑫, 陈小真, 戎亦骊, 等. 丹酚酸A改善ZDF大鼠视网膜病变及其作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(10): 40-46.
- [46] 李霞, 王彦方, 陈战巧, 等. 沉默信息调节因子3在丹酚酸A抗紫外线诱导视网膜色素上皮细胞氧化应激性损伤中的作用及机制[J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(4): 272-276.
- [47] 李杨, 徐秒, 陈换飞, 等. 丹参提取物对糖基化终末产物/缺氧条件下视网膜Müller细胞低氧诱导因子-1 α 作用的谱效关系研究[J]. 中草药, 2017, 48(11): 2231-2236.
- [48] 刘美琳, 徐秒, 董佳悦, 等. 丹参脂溶性成分对AGEs条件下视网膜Müller细胞HIF-1及谷氨酰胺合成酶表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 3(2): 99-102.
- [49] 雷祥, 栗占荣, 范珂. 丹参酮IIA对缺氧状态下视网膜色素上皮细胞增生的抑制作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(5): 342-347.
- [50] 翟春梅, 孟祥瑛, 付敬菊, 等. 牡丹皮的现代药学研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 109-114.
- [51] 程龙艳, 包方晶, 金玉, 等. 丹蛭降糖胶囊治疗2型糖尿病气阴两虚血瘀证研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(15): 40-42.
- [52] 王云. 牡丹皮有效成分药理及分析方法研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 63-64.
- [53] 王志江, 魏国栋, 马思缙. 地黄多糖的化学和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 231-234.
- [54] 李莉. 生地黄治疗糖尿病的药理研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(4): 670-672.
- [55] CHAN C M, CHAN Y W, LAU C H, et al. Influence of an anti-diabetic foot ulcer formula and its component herbs on tissue and systemic glucose homeostasis[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 109(1): 10-20.
- [56] 蔡春沉, 王洪玺, 王肃. 地黄多糖对肥胖糖尿病大鼠模型的治疗作用及对血清中GLP-1、GIP水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4506-4507.
- [57] 赵平鸽, 刘晓. 地黄多糖的提取纯化及其对糖尿病小鼠血糖的影响研究[J]. 海峡药学, 2010, 22(9): 29-32.
- [58] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. 中国处方药, 2017, 15(1): 14-15.
- [59] 卢宗琴. 枸杞提取物对人视网膜色素上皮细胞的保护作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [60] 张慧西, 薛凯, 高伟, 等. 枸杞多糖对糖尿病小鼠视网膜内血管新生及氧化应激反应、炎症反应的抑制作用[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20): 2365-2368.
- [61] 司俊康, 郭俊国, 郭大东, 等. 黄芪多糖对过氧化氢诱导人视网膜色素上皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 眼科新进展, 2015, 35(1): 18-21.
- [62] 孙淑铭. 丹黄明目汤对糖尿病视网膜病变激光术后大鼠模型氧化应激及血-视网膜屏障的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [63] 谢鹤. 丹黄明目汤联合激光治疗DR临床疗效观察及相关基础研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [64] 陈向东, 李怡琛, 聂辅娇, 等. 丹黄明目汤对糖尿病视网膜病变激光术后大鼠VEGF表达的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(18): 13-16.
- [65] 涂良钰, 王文长, 王育良, 等. 双丹明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(24): 2331-2336.
- [66] 彭俊, 潘坤, 刘峥嵘, 等. 双丹明目胶囊对糖尿病大鼠模型视网膜组织结构改变的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2018, 28(4): 210-214.
- [67] 张彩霞, 邱波, 张梅芳. 消朦灵方对糖尿病大鼠视网膜新生血管的抑制作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 620-623.
- [68] 王畅, 王家玲, 邱波, 等. 消朦灵对糖尿病大鼠视网膜TNF- α 及JAK/STAT信号转导通路的调控作用[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2018, 20(8): 492-497.
- [69] 袁灵梅, 贾洪亮, 王燕, 等. 明目消朦预处理对H₂O₂诱导人视网膜色素上皮细胞凋亡及氧化应激损伤的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(39): 21-24.

收稿日期: 2024-06-10

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82374525); 湖南省眼科疾病(中医)临床医学研究中心(2023SK4038); 湖南省自然科学基金(2021JJ30520); 湖南省教育厅科学研究项目(19A362, 22A0250); 湖南省中医药管理局科研项目(201917); 长沙市科学技术局基金项目(kq2014226)。

作者简介: 江婕妤(1997—), 女, 在读博士研究生。研究方向: 中医药防治眼底病。

△通讯作者: 陈向东(1975—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 博士后合作导师, 教授。研究方向: 中医药防治眼底病。Email: 564259166@qq.com。