

中药治疗糖尿病视网膜病变作用机制研究现状

胡锦涛,孙贵炎,申鑫惠,周城,张晖,杨宇峰,石岩

(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发病与肠道菌群、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、细胞焦亡、细胞自噬等多种作用机制有关。中药在DR的临床防治实践中具有一定的特色和优势。该文通过对近年来国内外所开展的与中药治疗DR相关的作用机制研究进行整理和综述,发现中药可以通过调节肠道菌群、抑制炎症反应、改善氧化应激、抑制细胞凋亡、抑制细胞焦亡、抑制细胞自噬等方面发挥治疗DR的作用。该文基于细胞层面及作用机制层面,从中药单体、单味中药及其提取物或药对、中药复方三个维度对与上述几个方面相关的中药治疗DR的作用机制研究进展进行论述,认识到多种中药单体、单味药、药对及复方等可以从细胞层面以及肠道菌群、炎症反应、氧化应激等机制层面,通过多途径、多机制发挥防治DR的作用,也表明了中医药能够为DR的治疗提供新的有效策略,为未来所开展的有关中医药防治DR的相关科学研究提供思路方法和科学依据。

关键词:中药;糖尿病视网膜病变;细胞;机制;研究进展

中图分类号: R255.4

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.031

Research Status of the Mechanism of TCM in the Treatment of Diabetic Retinopathy

HU Jinhao, SUN Guiyan, SHEN Xinhui, ZHOU Cheng, ZHANG Hui, YANG Yufeng, SHI Yan

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: The pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) is related to intestinal flora, oxidative stress, inflammatory response, apoptosis, pyroptosis, autophagy and other mechanisms. Traditional Chinese

基金项目:辽宁省应用基础研究计划(2023JH2/101300050);辽宁省中央引导地方科技发展专项(2019JH6/10100009)

作者简介:胡锦涛(1999-),男,河北邢台人,硕士在读,研究方向:糖尿病的中医临床应用及作用机制。

通讯作者:石岩(1963-),男,辽宁沈阳人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:糖尿病的临床应用及作用机制。

杨宇峰(1979-),男,辽宁凌源人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:糖尿病的临床应用及作用机制。

- review and network meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 272.
- [4] 蒋佳田,李溪,钟佳,等. 肩袖损伤手术的治疗进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2022, 37(7): 782-784.
- [5] YOO SJ, LEE S, SONG Y, et al. Elasticity of torn supraspinatus tendons measured by shear wave elastography: a potential surrogate marker of chronicity? [J]. Ultrasonography, 2020, 39(2): 144-151.
- [6] GOODIER HC, CARR AJ, SNELLING SJ, et al. Comparison of transforming growth factor beta expression in healthy and diseased human tendon[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18: 48.
- [7] 中华中医药学会,杨伟毅,刘军. 肩袖损伤中西医结合诊疗指南(2023年版)[J]. 中医正骨, 2024, 36(1): 1-9.
- [8] 董雅婷,谭亚芹. 中医经络生理功能探讨——中医中药事业的充实[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(61): 134-135.
- [9] LEMASTER NG, HETTRICH CM, JACOBS CA, et al. Which risk factors are associated with pain and patient-reported function in patients with a rotator cuff tear? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2021, 479(9): 1982-1992.
- [10] KUPTNIRATSAIKUL V, LAOHATHAIMONGKOL T, UMPRAI V, et al. Pre-operative factors correlated with arthroscopic reparability of large-to-massive rotator cuff tears[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 111.
- [11] HARRIS JD, PEDROZA A, JONES GL, et al. Predictors of pain and function in patients with symptomatic, atraumatic full-thickness rotator cuff tears: a time-zero analysis of a prospective patient cohort enrolled in a structured physical therapy program[J]. Am J Sports Med, 2012, 40(2): 359-366.
- [12] DUNN WR, KUHN JE, SANDERS R, et al. Symptoms of pain do not correlate with rotator cuff tear severity: a cross-sectional study of 393 patients with a symptomatic atraumatic full-thickness rotator cuff tear[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(10): 793-800.
- [13] DIENER GL, SPAHN G, HOFMANN GO. Occupational stress as a possible risk factor for rotator cuff damage-systematic review and meta-analysis[J]. Z Orthop Unfall, 2024, 162(3): 289-295.
- [14] ICHINOSE T, SHITARA H, TAJIKA T, et al. Factors affecting the onset and progression of rotator cuff tears in the general population[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1858.
- [15] MALL NA, KIM HM, KEENER JD, et al. Symptomatic progression of asymptomatic rotator cuff tears: a prospective study of clinical and sonographic variables[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(16): 2623-2633.
- [16] MOOSMAYER S, TARIQ R, STIRIS M, et al. The natural history of asymptomatic rotator cuff tears: a three-year follow-up of fifty cases[J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(14): 1249-1255.
- [17] KEENER JD, GALATZ LM, TEEFEY SA, et al. A prospective evaluation of survivorship of asymptomatic degenerative rotator cuff tears[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(2): 89-98.
- [18] YAMAMOTO N, MINETA M, KAWAKAMI J, et al. Risk factors for tear progression in symptomatic rotator cuff tears: a prospective study of 174 shoulders[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(11): 2524-2531.
- [19] KIM YS, KIM SE, BAE SH, et al. Tear progression of symptomatic full-thickness and partial-thickness rotator cuff tears as measured by repeated MRI[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2017, 25(7): 2073-2080.
- [20] KWONG CA, ONO Y, CARROLL MJ, et al. Full-thickness rotator cuff tears: what is the rate of tear progression? A systematic review[J]. Arthroscopy, 2019, 35(1): 228-234.

medicine has certain characteristics and advantages in the clinical prevention and treatment of DR. This article through to in recent years, it is necessary to develop both at home and abroad and the mechanism of action of traditional Chinese medicine treatment of DR related in this paper, and study found that Chinese medicine can adjust the intestinal flora, and inhibit inflammation, improve oxidative stress, inhibit apoptosis and inhibition of cell death, inhibition of cell autophagy aspects play a role for the treatment of DR. Based on the cellular level and the mechanism of action as the foothold, from traditional Chinese medicine monomer, single Chinese medicine and its extract or medicine, Chinese medicine compound of three dimensions of the above several aspects related research progress on the mechanism of action of traditional Chinese medicine treatment of DR, It is recognized that a variety of traditional Chinese medicine monomers, single drugs, drug pairs and compounds can play a role in the prevention and treatment of DR Through multiple pathways and mechanisms from the cellular level and the intestinal flora, inflammatory response, oxidative stress and other mechanisms. It also shows that traditional Chinese medicine can provide new effective strategies for the treatment of DR. It is necessary to develop for the future of the Chinese medicine of the relevant scientific research for the prevention and treatment of DR method and scientific basis.

Keywords: TCM; diabetic retinopathy; cell; mechanism; research progress

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病预后较差且危害较大的慢性并发症,是导致糖尿病患者失明的主要原因。DR的主要危险因素包括高血糖、高血压和血脂紊乱等。同时,缺乏眼底检查、吸烟、青春期和亚临床甲状腺功能减退同样是引起DR发生的危险因素^[1]。DR可以引起眼部血管的变化,该疾病以视网膜内出血、硬性渗出、棉絮斑、黄斑水肿、微血管瘤等为临床特征,严重者可出现牵拉性视网膜脱离,出现视力损害,甚至导致失明。DR作为眼底微血管病变,是机体内外多种因素综合作用的结果,肠道菌群改变、氧化应激、细胞凋亡、细胞焦亡、细胞自噬等诸多因素都能够导致眼部血管受损。目前,现代医学临床上针对DR的治疗主要是在经眼病筛查确诊后,在控制血糖、血压和血脂等危险因素的同时,选择外科手术或选择抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、改善微循环类药物来治疗,如羟苯磺酸钙等^[2],但尚且存在治疗不彻底,无法完全摆脱进行眼部手术的最终结局。近年来,有关中药治疗DR的机制研究取得了一定的进展,本文对此展开综述。

1 糖尿病视网膜病变的相关发病机制

1.1 肠道菌群

人体内诸多代谢性疾病和心血管疾病等都与肠道菌群变化有关^[3-5]。肠道菌群以及与之相关的代谢物如吲哚2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、次级胆汁酸(secondary bile acids, BA)和氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)等与DR的发病可能存在较为密切的相关性。次级胆汁酸由肠道菌群代谢宿主分泌的初级胆汁酸生成,具有促进机体吸收蛋白和脂质的功能。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者体内的厚壁菌门丰度与胆汁酸及结合物的变化之间呈正相关,有学者通过相关的动物实验研究表明,间断性进食的db/db小鼠体内厚壁菌门及牛磺熊去氧胆酸水平上升,从而以消除炎症、缓解氧化应激的方式来修复血-视网膜屏障以达到防止视网膜受损的作用^[6-7],除此之外还能够通过促进体内胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,降低血糖^[8]。有国外研究表明,提高膳食胆碱摄入会导致DR发生的几率上升,尤其是在女性糖尿病患者中更显著^[9]。此外还有外国学者研究表明肠道菌群

能够对IDO进行调控来对代谢类疾病产生作用^[10]。增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者体内IDO、犬尿氨酸、犬尿喹啉酸和3-羟基犬尿氨酸的含量明显增加^[11]。DR患病组的患者和小鼠视网膜中IDO和炎性细胞因子 γ -干扰素的水平均有提高,在人视网膜微血管内皮细胞中阻断IDO能够产生降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平、抑制细胞凋亡的作用^[12]。

1.2 氧化应激

氧化应激与DR的多种发病机制有着错综复杂的关系,如炎症、细胞凋亡等^[13]。高血糖导致视网膜中ROS生成过多,引起线粒体损伤、视网膜细胞凋亡与炎症以及脂质过氧化^[14]。ROS过多,直接影响线粒体的正常功能。同时ROS的积累也增加线粒体的孔通透性,激活半胱天冬酶(Caspase),促进细胞凋亡,最终导致视网膜细胞功能的受损^[15]。糖尿病视网膜病变的微血管改变包括毛细血管基底膜(capillary basement membrane, CBM)的增厚、血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的破坏以及形成无细胞、闭塞毛细血管等^[16]。研究显示^[17], ROS可以诱导多种转录因子与细胞因子的表达,使CBM增厚。同时ROS能使VEGF水平升高,其在BRB的破坏中发挥关键作用。VEGF被认为是与PDR新生血管形成关联最紧密的因子之一,是DR眼部新生血管形成的关键信号,新生血管多结构脆弱,易出血,从而损伤视网膜^[18]。除了对微血管的影响外,氧化应激也会破坏视网膜神经血管单元的功能,使视网膜组织损伤^[19]。

1.3 炎症反应

DR作为一种血管和神经退行性疾病,其许多临床特征是晚期事件,反映了视网膜结构及其细胞组成的性质。视网膜微血管病变实际上是一种由低级别、持续的白细胞活化引起的早期病变,它导致毛细血管阻塞反复发作和进行性、磨蚀性视网膜缺血。后者是明显的DR临床体征,是视网膜缺血的结果。包括脂质代谢和糖代谢的代谢失调可能导致白细胞活化。在分子水平上,不仅有研究证明巨噬细胞限制性蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)是涉及胰岛素抵抗的代谢综合征炎症的关键调节因子,PTP1B失调可能是视网膜微血管疾病的基础。同时还发现,黏附的CCR5⁺CD11b⁺单核巨噬细胞似乎选择性地

参与视网膜微血管阻塞^[20]。

1.4 细胞凋亡

高糖使多元醇通路过度激活,不但使糖代谢受到抑制,导致山梨醇过量蓄积,使细胞渗透压升高、细胞水肿破裂,降低视网膜内皮细胞和周细胞的渗透性^[19],还能对二酰甘油的产生起到促进作用,并参与蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 通路的激活,诱导线粒体内ROS的合成。视网膜内ROS水平升高会减少血流,破坏血管内皮及相关组织,导致DR的产生及加重^[21]。此外,高糖环境下晚期糖基化终产物(advanced glycation endproducts, AGE)过量蓄积还会促进新生血管生成并加重血管内皮损伤,且AGE与AGE受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)过量结合会介导核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活,使视网膜周细胞发生凋亡,对视网膜的结构与功能造成破坏^[22]。

1.5 细胞焦亡

细胞焦亡的产生与炎症小体及Caspase-1激活相关^[23]。细胞焦亡作为以炎症小体激活为基础的调节性细胞死亡,在细胞炎症反应以及免疫应答的过程中具有重要的地位。在外界刺激感染或损伤细胞后,炎症小体相关蛋白装配受到调控作用,诱导细胞发生炎症级联反应,导致细胞膜孔隙开放,增高了细胞膜的渗透性,使细胞肿胀后破裂坏死,导致细胞内成分外释,促进促炎因子分泌,导致局部炎症反应增强^[24]。DR与细胞焦亡有着十分密切的关系,内皮细胞、周细胞、Müller细胞、小胶质细胞及RPE细胞等多种视网膜细胞均可发生焦亡^[25]。有相关实验表明,DR患者视网膜内的NLRP3含量显著上升,且经抗VEGF治疗后,视网膜内的Caspase-1水平下降趋势明显^[26],证实了细胞焦亡与DR的相关性。

1.6 细胞自噬

自噬对维持细胞稳态起到了重要的作用。线粒体自噬属于巨自噬类型之一,在维持线粒体稳态中扮演着重要角色^[27]。DR和线粒体自噬障碍间具有密切的联系,高糖诱导的线粒体适应可延迟DR发病,而线粒体自噬的线粒体适应能力丧失推动了DR的发展^[28]。具体来讲,高糖能上调自噬底物p62/SQSTM1蛋白的表达,诱导VEGF的释放;DR患者长期在ROS、炎症和内质网应激的作用下,氧化应激增强,诱导病理性自噬发生,导致血管内皮细胞的结构与功能受到破坏^[29]。

2 中药对糖尿病视网膜病变的调控

2.1 抑制细胞凋亡

2.1.1 中药单体

高糖会损伤线粒体,使细胞过度凋亡,而黄芪甲苷IV可抑制miR-138-5p表达,恢复沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的活性而减少细胞不正常凋亡,同时上调miR-128表达,调节磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,保护视网膜细胞^[30-31]。黄芪多糖能调节miR-240、miR-195、miR-182等相关miRNA,影响SIRT1/Nrf2和B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)信号通路,减轻线粒体功能损伤诱导的细胞过度凋亡^[32-34]。

白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)可以上调BAX的表达,下调Bcl-2的基因表达以及有效激活Caspase-3。研究发现,葛根素显著抑制IL-1 β 诱导的细胞凋亡,减轻视网膜内皮细胞损伤,经葛根素处理后Bcl-2相关X蛋白(BAX)、Bcl-2和Caspase-3的表达水平明显逆转^[35]。现已证实,DR状态下高血糖和氧化应激的主要靶点是NF- κ B,陈放等^[36]发现葛根素可能通过抑制视网膜中NF- κ B的激活,减少氧自由基的产生,减轻氧化应激反应,抑制视网膜神经细胞的凋亡从而发挥保护视网膜的作用。

吴茱萸碱(EVO)能够通过调节环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)信号通路降低血糖、视网膜神经节细胞凋亡率、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、Bax蛋白、P53蛋白表达,升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、cAMP及p-PKA/PKA蛋白表达水平,从而减轻糖尿病大鼠视网膜组织病理损伤^[37]。当归多糖能通过阻滞Akt/GSK-3 β 通路,提高细胞内抗氧化Nrf2表达水平,从而抑制高糖诱导的视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)-5凋亡,降低细胞内氧化应激水平^[38]。冯万国等^[39]发现,牛蒡子苷能抑制高糖诱导的RGC氧化损伤和细胞凋亡,抑制视网膜神经退行性病变,治疗DR。黄连素通过调节AMPK/mTOR通路,促进自噬,抑制细胞凋亡,改善高糖诱导视锥细胞和色素上皮细胞受损^[40]。

2.1.2 单味中药及中药提取物

白花蛇舌草能够通过调节PCNA、CyclinA1和cleaved Caspase-3表达,降低高糖诱导的HRCECs凋亡水平,阻滞细胞周期^[41]。有研究表明,沙棘提取物可能通过p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路抑制Caspase-3表达,改善糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的凋亡状况^[42]。

2.1.3 中药复方

补阳还五汤能改善DR大鼠视网膜线粒体呼吸链功能,调控细胞凋亡的过程,明显降低视网膜组织中Cyt c、Bax和Caspase-3蛋白相对表达水平,提高Bcl-2蛋白相对表达水平和线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP),抑制糖尿病大鼠视网膜细胞的凋亡,通过抗凋亡途径在DR的治疗过程中发挥作用,改善视网膜各层结构和功能,从而有效缓解高糖对视网膜结构和功能损伤,改善糖尿病大鼠视网膜微循环^[43]。益气养阴活血利水方可能通过调控PI3K/Akt信号通路,上调PI3K、Akt,下调Bax、Caspase-8、Caspase-3、Bid的表达,抑制早期DR大鼠视网膜微血管周细胞的凋亡,从而发挥其对早期DR视网膜微血管周细胞凋亡的保护作用^[44]。麝香保心丸能改善视网膜硬性渗出与黄斑水肿;减少视网膜内细胞凋亡和屏障损伤;下调细胞凋亡通路蛋白Caspase-3的表达,减少视网膜RGCs细胞的损伤及凋亡,显著改善糖尿病大鼠视网膜病变^[45]。

中药抑制细胞凋亡防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结见表1。

表 1 中药抑制细胞凋亡防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结

中药	具体机制	参考文献
黄芪甲苷	抑制 miR-138-5p 表达,恢复 SIRT1/Nrf2 的活性,上调 miR-128 表达,调节 PI3K/Akt 信号通路	[30-31]
黄芪多糖	调节 miR-240、miR-195、miR-182 等 相 关 miRNA 而 影 响 SIRT1/Nrf2 和 B 细 胞 淋 巴 瘤 2 (Bcl-2) 信号通路	[32-34]
葛根素	抑制 IL-1 β 诱导的细胞凋亡,减轻视网膜内皮细胞损伤;抑制了 NF- κ B 激活,减少氧自由基的产生,减轻氧化应激反应,抑制视网膜神经细胞的凋亡	[35-36]
吴茱萸碱	调节环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A (PKA) 信号通路,降低视网膜神经节细胞凋亡率	[37]
当归多糖	阻滞 Akt/GSK-3 β 通路,提高细胞内抗氧化 Nrf2 表达水平,抑制高糖诱导的 RGC-5 细胞凋亡,降低细胞内氧化应激水平	[38]
牛蒡子苷	抑制高糖诱导的视网膜神经节细胞(RGC)氧化损伤和细胞凋亡	[39]
黄连素	调节 AMPK/mTOR 通路,促进自噬,抑制细胞凋亡,改善高糖诱导视锥细胞和色素上皮细胞受损	[40]
白花蛇舌草	调节 PCNA、CyclinA1 和 cleaved Caspase-3 表达,降低高糖诱导的 HRCECs 凋亡水平,阻滞细胞周期	[41]
沙棘提取物	调控 p38 MAPK 信号通路,抑制 Caspase-3 表达,改善糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的凋亡状况	[42]
补阳还五汤	改善 DR 大鼠视网膜线粒体呼吸链功能,调控细胞凋亡,降低 CytC、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达,提高 Bcl-2 蛋白表达和 MMP,抑制视网膜细胞的凋亡	[43]
益气养阴活血利水方	调控 PI3K/Akt 信号通路,上调 PI3K、Akt,下调 Bax、Caspase-8、Caspase-3、Bid 的表达,抑制早期 DR 大鼠视网膜微血管周细胞的凋亡	[44]
麝香保心丸	改善视网膜硬性渗出与黄斑水肿;减少视网膜内细胞凋亡和屏障损伤;下调细胞凋亡通路蛋白 Caspase-3 的表达,减少视网膜 RGCs 细胞的损伤及凋亡	[45]

中医学认为,糖尿病视网膜病变的发生与肾精不足、气血两虚、瘀血内阻等因素密切相关。其中,肾精不足导致视网膜营养失调;气血亏虚,不能滋养视网膜;瘀血内阻,则损伤视网膜微络,进而触发细胞凋亡。多种中药成分显示出抑制细胞凋亡的作用。在临床治疗糖尿病视网膜病变中,常采用单味药物或组合成复方应用。中西医结合疗法能相互补充,提高疗效。西药如抗 VEGF 药物阻止新血管生成,中药则通过调和气血、清除瘀阻来抑制细胞凋亡,同时两者共同作用减轻或修复已经发生的视网膜损伤。当前关于中医药对糖尿病视网膜病变细胞凋亡抑制作用的研究仍在不断深入,尤其在分子机制和有效成分的鉴定上。未来研究需持续探索更多中药成分及其配伍,完善中医药在糖尿病视网膜病变治疗中的作用机制,并通过大型临床试验验证其临床安全性和有效性。

2.2 抑制细胞焦亡

2.2.1 中药单体

金丝桃苷可通过抑制视网膜周细胞(RPCs)焦亡,减轻高糖诱导的 RPCs 损伤,且该作用随金丝桃苷浓度提高而增强,与高糖组比较,高糖+低浓度金丝桃苷组及高糖+高浓度金丝桃苷组 RPCs 活性升高,凋亡率降低, NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18 mRNA 及蛋白表达降低^[46]。王彤彤等^[47]发现葡萄籽原花青素能够抑制 NLRP3/Caspase-1 通路介导的焦亡途径起到对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用。来坚等^[48]发现当归多糖能调控 SMO/PKB 通路而减少 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5 蛋白表达,从而促进 DR 大鼠 lncRNA MEG3 表达,减少其视网膜上皮细胞焦亡。

2.2.2 中药药对

细胞程序性死亡极有可能是黄芪-红参治疗 DR 并延缓其发展的重要机制,通过研究发现黄芪-红参通过调控 CASP1、CASP3、CASP9 等 Caspase 蛋白家族及 BCL2 蛋白家族等相关蛋白来抑制视网膜内皮细胞、周细胞的程序性死亡,从而起到延缓 DR

发生发展的作用^[49]。

2.2.3 中药复方

张瀚文^[50]研究发现,益糖康能抑制 NLRP3/ASC/pro-Caspase-1 炎症小体通路、TLR4/Myd88/NF- κ B 信号通路的过度活化,起到抗炎、抗焦亡的作用,改善 DR 大鼠视网膜屏障功能,降低血-视网膜屏障的损伤程度,对大鼠视网膜组织的病变进程起到了延缓作用。有研究表明^[51],糖眼宁能够减轻糖尿病大鼠视网膜炎症反应,抑制视网膜细胞焦亡,进而维护血-视网膜屏障的完整性。与模型组比较,糖眼宁各剂量组视网膜组织 NLRP3、ASC、Pro-Caspase-1、Caspase-1、GSDMD、BRCC36 表达水平明显降低。益肝明目汤可通过干预 NLRP3/Caspase-1 介导的细胞焦亡,减轻炎症因子的释放,减轻视网膜水肿,改善视网膜功能^[52]。此外,还有研究发现,补肾活血方可抑制 NLRP3、GSDMD 及 IL-1 β 、IL-17A、IL-6、TNF- α 、VEGF-A、ANG-2、单核细胞趋化因子(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、细胞黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达,改善 db/db 小鼠视网膜神经组织退行性病变、微血管病变,减轻视网膜炎症反应,延缓早期 DR 的发生发展^[53]。

中药抑制细胞焦亡防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结见表 2。

细胞焦亡作为一种程序性的细胞死亡形式,在糖尿病视网膜病变的病理生理中发挥着关键作用。针对细胞焦亡的治疗策略可能成为治疗 DR 的新途径,中医药通过其整体观念和辨证施治原则,在处理此类问题上具有潜在优势。中医药配伍使用通常基于“君、臣、佐、使”的原则,有选择地组合不同药物以达到相互增效、减毒的效果。与 DR 相关的细胞焦亡抑制作用可能涉及以下几个方面:首先是抗氧化作用,中药通过提供抗氧化成分,抑制自由基生成,减轻氧化损伤,进而避免细胞因氧化压力增加而走向焦亡。其次,中药能减轻视网膜炎症反应,降低促炎细胞因子释放,间接抑制由炎症引起的细

表2 中药抑制细胞焦亡防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结

中药	具体机制	参考文献
金丝桃苷	抑制视网膜周细胞(RPCs)焦亡,减轻高糖诱导的RPCs损伤,升高RPCs活性,降低凋亡率,降低NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1β、IL-18 mRNA及蛋白表达	[46]
葡萄籽原花青素	抑制NLRP3/Caspase-1通路介导的焦亡途径	[47]
当归多糖	调控SMO/PKB通路,减少Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5蛋白表达,促进DR大鼠lncRNA MEG3表达,减少视网膜上皮细胞焦亡	[48]
黄芪-红参	调控CASP1、CASP3、CASP9等Caspase蛋白家族及BCL2蛋白家族,抑制视网膜内皮细胞、周细胞的程序性死亡	[49]
益糖康	抑制NLRP3/ASC/pro-Caspase-1炎症小体通路、TLR4/Myd88/NF-κB信号通路的过度活化,抗炎、抗焦亡	[50]
糖眼宁	减轻视网膜炎症反应,抑制视网膜细胞焦亡	[51]
益肝明目汤	干预NLRP3/Caspase-1介导的细胞焦亡,减轻炎症因子的释放	[52]
补肾活血方	抑制NLRP3、GSDMD及IL-1β、IL-17A、IL-6、TNF-α、VEGF-A、ANG-2、MCP-1、ICAM-1的表达	[53]

胞焦亡。其三,某些中药能够改善眼部微循环,提高血液供应,降低缺氧和代谢异常所致的细胞焦亡风险。

2.3 调控细胞自噬

2.3.1 中药单体

阿江榄仁酸^[54]是治疗DR的候选药物,机制可能为通过AMPK/mTOR/HO-1调节的自噬途径保护视网膜细胞免受链脲佐菌素诱导的氧化应激和炎症损伤。黄芪皂苷能够通过抑制蛋白激酶R样内质网激酶抑制真核翻译起始因子α亚基(eukaryotic initiation factor-2α, eIF-2α)和转录激活因子4(recombinant activating transcription factor 4, ATF4)的表达,抑制转录因子C/EBP的同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)和微管相关蛋白1A/1B-轻链3(light chain 3, LC3)的表达,抑制高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞自噬水平,恢复细胞活性^[55]。绿原酸是金银花、杜仲、野菊花等多种中药的活性成分,姜逸等^[56]研究表明,绿原酸可以通过上调小鼠视网膜神经节细胞系RGC-5内LC3-II/I蛋白比值表达,促进p62蛋白消耗,促进自噬泡形成,降解H₂O₂破坏的细胞器从而恢复RGC-5细胞活性。

2.3.2 单味中药及中药提取物

李卉^[57]发现两色金鸡菊通过改善氧化应激水平,下调VEGF、ICAM-1的表达以及促进自噬发挥对高糖诱导的HUVEC损伤的保护作用。阎鑫^[58]发现黄葵固体分散体能够通过激活AMPK/mTOR通路,激活自噬,减少Müller细胞凋亡,对糖尿病视网膜病变起到保护作用。

2.3.3 中药复方

方雨葳^[59]发现,明目消朦片能通过PI3K/Akt/mTOR通路调控自噬,改善视网膜的血液循环,对糖尿病大鼠的视网膜功能起到保护作用。徐赵钦等^[60]研究发现,明目地黄丸能抑制DR大鼠视网膜组织中细胞自噬,其机制可能是通过Akt-mTOR信号通路调控自噬相关蛋白表达而实现。王莹^[61]研究发现,益肝明目汤能降低视网膜中Müller细胞上TXNIP的相对表达,使其自噬水平处于一个平衡状态,使氧化应激产生的受损线粒体通过完整的自噬途径避免炎症因子的释放,诱发细胞凋亡及细胞坏死,发挥对视网膜的保护作用,治疗糖尿病视网膜水肿。

中药抑制细胞自噬防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结见表3。

表3 中药抑制细胞自噬防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结

中药	具体机制	参考文献
阿江榄仁酸	通过AMPK/mTOR/HO-1调节自噬,保护视网膜细胞	[54]
黄芪皂苷	抑制蛋白激酶R样内质网激酶,抑制eIF-2α、ATF4、CHOP、LC3表达,抑制人视网膜色素上皮细胞自噬	[55]
绿原酸	上调视网膜神经节细胞系RGC-5内LC3-II/I蛋白比值表达,促进p62蛋白消耗,促进自噬泡形成,降解H ₂ O ₂ 破坏的细胞器,恢复RGC-5细胞活性	[56]
两色金鸡菊	改善氧化应激水平,下调VEGF、ICAM1的表达,促进自噬	[57]
黄葵固体分散体	激活AMPK/mTOR通路,激活自噬	[58]
明目消朦片	通过PI3K/Akt/mTOR通路调控自噬,改善视网膜的血液循环	[59]
明目地黄丸	通过Akt-mTOR信号通路调控自噬相关蛋白表达,抑制细胞自噬	[60]
益肝明目汤	降低Müller细胞上TXNIP的相对表达,使线粒体自噬	[61]

细胞自噬作为一种细胞内的清除系统,对维持细胞稳定状态具有重要作用。在DR等疾病状态下,细胞自噬可能出现紊乱,导致视网膜细胞功能障碍。中药通过其整体调节和多靶点作用,可能对平衡细胞自噬过程起到积极作用。中药中多种抗氧化成分能够减轻由ROS引起的氧化应激,从而在一定程度上调节细胞自噬的活性。某些中药成分能够抑制炎症因子的释放,减轻炎症反应,影响与细胞自噬相

关的信号通路。部分中药成分通过调节细胞内代谢途径,如AMPK/mTOR信号通路,影响细胞代谢的成分,进而影响细胞的自噬过程。

2.4 调节肠道菌群

近些年,肠道菌群在糖尿病等代谢性疾病中的研究受到关注。目前检索到的从肠道菌群角度治疗糖尿病视网膜病变的单体、单味药及复方的研究整体较少,大致情况见表4。

表4 中药调节肠道菌群防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结

中药	具体机制	参考文献
焦山楂	调节肠道菌群并缓解内质网压力	[62]
夜明砂	调整肠道菌群结构,改善肠胃功能,协助降低血糖	[63]
吉堪明目方	调节肠道菌群,抑制肠道菌群多样性减少的趋势,抑制新生血管的形成,改善视网膜血管紊乱形态	[64]

2.4.1 单味中药

LIU C等^[62]发现焦山楂能调节肠道菌群,缓解内质网压力,缓解高脂饮食诱导的DM大鼠的高血糖状态,预防DR等并发症。罗金丽等^[63]发现夜明砂可以调整肠道菌群结构,改善肠胃功能,达到防治DR、协助降低血糖的效果。

2.4.2 中药复方

吉堪明目方可通过调节肠道菌群,抑制肠道菌群多样性减少的趋势,抑制新生血管的形成,改善视网膜血管紊乱形态,减轻糖尿病大鼠视网膜病理改变程度^[64]。

当下,以肠道菌群作为出发点所开展的有关中医药治疗糖尿病视网膜病变的机制研究整体较少,未来可以针对糖尿病视网膜病变的患者,通过拓展肠道菌群丰度及数量来全面分析肠道菌群,如利用荧光原位杂交技术研究肠道菌群之间、肠道菌群和肠道组织的结构关系,用基因芯片技术进行高通量筛选增加分析基因数量等。值得注意的是,改善肠道菌群可以缓解慢性炎症,未来的研究方向可以从肠道菌群与慢性炎症的关系角度探讨中药调节DR的机制。

2.5 抑制炎症反应

2.5.1 中药单体

三七总皂苷(PNS)为三七的提取物,有研究表明^[65],PNS溶液滴眼给药可以通过抑制NF-κB信号通路的激活降低炎症的发生,从而发挥改善非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)的作用。PNS溶液滴眼给药能够显著增加视网膜的厚度,减少无细胞毛细血管的数量以及上调紧密连接蛋白claudin-1和occludin的表达,从而缓解BRB的损伤。此外,PNS溶液滴眼给药也能够显著减少中性粒细胞的黏附和小胶质细胞的活化,降低血清中炎症因子的表达以及视网膜p65蛋白的核转移,有效抑制视网膜炎症的发生。

姜黄素能抑制高葡萄糖激活的NF-κB信号通路的激活,减少细胞因子的产生,并抑制神经系统的炎症反应,减少TNF-α、IL-1、IL-6的相关蛋白表达以及mRNA的表达水平^[66-67]。张津等^[68]证实姜黄素可以降低B淋巴细胞激活抗原B7-2(CD28)、巨噬细胞甘露糖受体(CD206)等炎症相关指标的表达。WU J L等^[69]发现,IL-17A与高糖具有协同作用,高糖水平通过组蛋白乙酰化促进视网膜色素上皮细胞中IL-17A诱导的基因表达,姜黄素是组蛋白乙酰转移酶的抑制剂,可以消除IL-17A靶基因的高葡萄糖增强组蛋白乙酰化,并阻断高糖水平对IL-17A诱导的基因表达的促进作用。

黄芪甲苷可减少糖尿病大鼠的NF-κB表达,增加其Nr2表达,并能有效降低糖化血红蛋白(HbA1C)的水平,减轻损伤^[70]。大黄素甲醚可抑制NF-κB介导的炎症反应,减轻DR大鼠视网膜

损伤^[71]。

2.5.2 中药提取物

鼓槌石斛乙醇提取物能够降低糖尿病小鼠视网膜内的低氧诱导因子-1α和VEGF水平,并抑制其受体VEGFR1和VEGFR2的基因表达,降低玻璃体和血清中增加的VEGF含量,从而明显降低STZ诱导的糖尿病小鼠视网膜血管新生程度^[72]。

2.5.3 中药复方

大黄蛰虫胶囊可减轻糖尿病大鼠视网膜病理损伤,其可能是通过抑制TLR4/p38 MAPK/NF-κB信号通路发挥抗炎作用^[73]。温胆汤加减联合激光凝治疗能够通过抑制体内炎症反应来降低血清NF-κB水平,从而对临床治疗痰瘀阻滞型糖尿病视网膜病变起到增效作用^[74]。复方丹参滴丸联合前列地尔注射液治疗早期DR临床疗效显著,能够较好地改善患者的视网膜状况,改善患者TNF-α、IL-2、IL-10、VEGF指标水平^[75]。芪黄明目胶囊可上调miR-146a,抑制IL-1R/TLR和G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)介导的NF-κB信号通路,靶向下调IL-6/STAT3/VEGF信号通路,在糖尿病大鼠视网膜组织中起到抗炎作用^[76]。

中药抑制炎症反应防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结见表5。

目前,对中药抑制炎症反应的作用机制研究较多集中在中药复方的化学成分及其靶点上。例如,黄芪等中药成分被发现能够调节炎症介质的表达,抑制炎症因子的释放等。此外,一些中药在调控炎症相关信号通路中也表现出良好的效果,如通过调节NF-κB、MAPK等信号通路来抑制炎症反应。然而,目前对于大部分中药的作用机制了解仍不够深入,许多中药复方的抑炎作用机制仍存疑。针对中药抑制炎症反应的未來研究方向,需要重点关注以下几个方面:首先,应结合系统生物学和网络药理学手段,构建中药抑制炎症反应的药物靶点网络,挖掘中药化合物与炎症相关通路之间的关联。其次,深入探索中药复方的多靶点调控策略,明确其在抑制炎症反应中的综合作用机制。此外,还应建立适合中药抑制炎症反应研究的评价模型,包括细胞模型和动物模型,建立与临床疗效相关的评价指标体系。并推动中医药现代化技术的研究应用,借助生物化学、分子生物学等技术手段揭示中药对炎症反应的调控机制。

2.6 改善氧化应激

2.6.1 中药单体

高HbA1C影响机体氧化应激水平,随着HbA1C水平升高,机体氧化应激加重^[77]。通过网络药理学、分子对接得出了黄芪甲苷在DR治疗中可能的作用靶点,并通过相关体外试验证明黄芪甲苷可有效增加PI3K、Akt磷酸化,增加Nr2转录因子的表达,减轻氧化应激损伤^[78]。同时,黄芪甲苷亦可有效抑制Caspase的级联反应,减缓细胞损伤,明显下调MDA

表5 中药抑制炎症反应防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结

中药	具体机制	参考文献
三七总皂苷	抑制NF-κB信号通路的激活,降低炎症反应,增加视网膜的厚度,减少无细胞毛细血管的数量 [65] 以及上调紧密连接蛋白 claudin-1 和 occludin 的表达,减少中性粒细胞的黏附和小胶质细胞的活化,降低血清中炎症因子的表达以及视网膜 p65 蛋白的核转移,改善非增殖性糖尿病视网膜病变	
姜黄素	抑制高葡萄糖激活的 NF-κB 信号通路的激活,减少TNF-α、IL-6、IL-1 蛋白及 mRNA 的表达 [66-69] 水平;降低 CD28、CD206 的表达,消除 IL-17A 靶基因的高葡萄糖增强组蛋白乙酰化,阻断高糖水平对 IL-17A 诱导的基因表达的促进作用	
黄芪甲苷	减少糖尿病大鼠的 NF-κB 表达,增加 Nrf2 表达 [70]	
大黄素甲醚	抑制 NF-κB 介导的炎症反应,减轻 DR 大鼠视网膜损伤 [71]	
鼓槌石斛乙醇提取物	抑制 VEGF 信号通路的基因表达,降低玻璃体和血清中 VEGF 水平,抑制 DR 病变过程中的视网膜血管新生;降低 VEGF 含量及 HIF-1α、VEGF、VEGFR1 和 VEGFR2 的基因表达 [72]	
大黄蛰虫胶囊	抑制 TLR4/p38 MAPK/NF-κB 信号通路发挥抗炎作用,减轻糖尿病大鼠视网膜病理损伤 [73]	
温胆汤加减联合激光光凝治疗	抑制炎症反应,降低血清 NF-κB 水平 [74]	
复方丹参滴丸联合前列地尔注射液	改善 TNF-α、IL-2、IL-10、VEGF 指标水平,改善患者的视网膜状况 [75]	
芪黄明目胶囊	上调 miR-146a,抑制 IL-1R/TLR 和 GPCR 介导的 NF-κB 信号通路,靶向下调 IL-6/STAT3/VEGF 信号通路 [76]	

水平,与西格列汀联合使用可以增强疗效,增强对氧化应激调控作用^[79]。除黄芪甲苷外,黄芪效应成分还有芒柄花素、毛蕊异黄酮、大豆苷元,它们能减少高糖诱导的细胞中 ROS、MDA 的含量,上调 Nrf2、HO-1 的蛋白表达水平,升高抗氧化酶 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT) 的表达,从而发挥抗氧化作用,保护细胞免受高糖诱导的氧化损伤^[80]。

黄芩素作为黄芩中含量最高的成分之一,具有抗氧化的特性。侯亚莉等^[81]通过网络药理学的方法发现 E-RAGE 信号通路是汉黄芩素治疗 DR 的主要途径,后续实验研究结果表明汉黄芩素能够提高 SOD 活性,减轻氧化应激水平^[82]。

王爽等^[83]研究发现经藏红花酸处理后的高糖人视网膜色素上皮(HRPE) 细胞较未处理组谷氨酸、MDA 含量下降, SOD 表达增多。郭斌等^[84]研究证实经藏红花素处理后的缺氧状态下的视网膜微血管内皮细胞(RMEC) 凋亡减少, ROS 产物表达降低,推测藏红花素通过减少 ROS 的生成减轻细胞受损。

研究发现^[85], DR 患者血清中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) 水平下降。GSH-Px 为主要的酶抗氧化剂,可使细胞免受过氧化物分解形成的自由基损害,减轻氧化应激。有研究结果表明,赤芍提取物可有效下调小鼠血清中 MDA 含量,增加其 SOD 及 GSH-Px 的活性,有较强的抗氧化作用^[86]。也有研究发现^[56],大黄素甲醚可抑制 VEGF 表达、抑制 Nrf2 介导的氧化应激,减轻 DR 大鼠视网膜损伤。

其他一些药物的有效成分能够改善氧化应激,如有研究表明人参皂苷 Rg3 可明显减少 DR 大鼠视网膜组织中 MDA、乳酸脱氢酶表达,同时 SOD 的含量升高,说明人参皂苷 Rg3 可减轻氧化应激对视网膜组织的损伤^[87]。此外也有部分相关研究表明^[88-90],枸杞具有高抗氧化潜力,可减轻氧化应激。枸杞多糖溶液能升高大鼠视网膜 SOD 水平,降低 MDA 及 VEGF mRNA 水平,显著降低 DR 大鼠视网膜组织中 MDA、8-OHdG 的表达,减轻视网膜氧化应激水平,

延缓 DR 的发展。朱素华^[91]研究证实,芍药苷可通过 HSP70/TLR4/NF-κB 信号通路上调 SOCS3 的表达,减少小胶质细胞 MMP-9 的激活,从而改善 DR。芍药二酮可上调 DR 大鼠 Nrf2 的表达,显著降低 SOD、CAT 与 GSH-Px,增强抗氧化活性以保护视网膜细胞^[92]。

2.6.2 单味中药及中药提取物

人参提取物具有抗炎、抗衰老以及抗氧化应激等药理作用。高洋^[93]研究发现,用人参处理后的气虚型糖尿病大鼠血清中 SOD 显著升高, MDA 水平明显下降,说明人参组分可有效降低糖尿病氧化应激水平。此外,现代研究证明枸杞可增强造血、抗辐射、抗衰老、抗癌和提高免疫力,具有高抗氧化潜力^[88],可减轻氧化应激。黄芪具有抗氧化、延缓衰老、抗癌等功效,现代研究发现黄芪可改善高糖状态的细胞损伤,调节氧化应激水平,可有效改善多种糖尿病并发症的症状^[94]。

2.6.3 中药复方

芪贞降糖颗粒可以降低血糖及糖化血红蛋白水平,升高 SOD 水平,减少 AGEs 堆积,改善氧化应激状态,从而有效改善早期 DR 患者视力及眼底状况,改善肝肾阴虚证候^[95]。

中药改善氧化应激防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结见表 6。

对于中医药改善氧化应激的机制研究可以从线粒体内氧化磷酸化的发生或氧化酶活性改变等多角度着手。例如从抑制 Cajal 间质细胞(interstitial cells of cajal, ICCs) 凋亡或促进 ICCs 增殖的信号通路入手,线粒体作为细胞内能量代谢以及氧化磷酸化发生的主要场所,能够持续产生 ROS^[96]。氧化应激能够通过线粒体依赖性和非依赖性途径两种方式导致细胞凋亡^[97],对相关机制进行研究更能阐明中医药治疗 DR 的特色。

3 小结与展望

随着糖尿病患病率的不断上升,糖尿病并发的视网膜病变患者数量亦呈逐年增长趋势。糖尿病患者发生视网膜病变将加重患者痛苦,使患者生活质

表6 中药改善氧化应激防治糖尿病视网膜病变的作用机制总结

中药	具体机制	参考文献
黄芪甲苷	增加PI3K、Akt磷酸化,增加Nrf2转录因子的表达,抑制Caspase的级联反应,减缓细胞损伤,明显下调MDA水平,减轻氧化应激损伤	[78-79]
黄芪其他效应成分	减少ROS、MDA的含量,上调Nrf2、HO-1的蛋白表达水平,升高抗氧化酶SOD、CAT的表达,从而发挥抗氧化作用,保护细胞免受高糖诱导的氧化损伤	[80]
黄芩素	经E-RAGE信号通路提高SOD活性,减轻氧化应激水平	[81-82]
藏红花酸/藏红花素	增加SOD表达,减少RMEC焦亡,降低ROS表达	[83-84]
赤芍提取物	下调小鼠血清中MDA含量,增加其SOD及GSH-Px的活性,增强抗氧化作用	[86]
大黄素甲醚	抑制VEGF表达,抑制Nrf2介导的氧化应激,减轻DR大鼠视网膜损伤	[71]
人参皂苷Rg3	减少MDA、乳酸脱氢酶表达,增高SOD的含量,减轻氧化应激	[87]
枸杞/枸杞多糖	升高大鼠视网膜SOD水平,降低MDA及VEGF mRNA水平,降低MDA、8-OHdG的表达,减轻视网膜氧化应激水平	[88-90]
芍药苷	通过HSP70/TLR4/NF-κB信号通路上调SOCS3的表达,减少小胶质细胞MMP-9的激活	[91]
芍药二酮	上调DR大鼠Nrf2的表达,显著降低SOD、CAT与GSH-Px,增强抗氧化活性	[92]
人参	升高SOD水平,降低MDA水平	[93]
黄芪	改善高糖状态的细胞损伤,调节氧化应激水平	[94]
芪贞降糖颗粒	升高SOD水平,减少AGEs堆积,改善氧化应激状态	[95]

量下降,甚至导致失明,加重了医疗成本的投入,是当下糖尿病科研与临床中亟待解决的难题。本研究主要综述了DR的发病机制及中药治疗糖尿病视网膜病变的进展,以期对DR的预防和治疗策略加以完善。高血糖、肠道菌群紊乱、氧化应激、细胞自噬、细胞焦亡、细胞凋亡等都是导致DR发生的重要病理机制。各种复杂的病理反应相互作用,导致了DR的发生和演变。现有的治疗方法,如饮食调整、生活方式改善,可以在一定程度上缓解患者的症状,但很难恢复到正常;化学药物长期应用有药效减退、不良反应大的问题。随着中药有效成分的发现和机制研究的不断深入,已发现多种中药及复方可通过多途径发挥防治DR的作用,中医药将为DR的治疗提供新的有效策略,中医治疗是根据中医理论和患者的证候特点制定灵活、个性化治疗策略,对许多复杂疾病,如心血管疾病、癌症、糖尿病并发症等都非常有效。近年来中医药在DR的防治方面取得了显著进展,本文从单体、单味药、复方层面综述了中药治疗糖尿病视网膜病变的作用。

当下,有关中医药治疗DR的相关研究领域虽获得一定突破,但仍有许多问题阻碍其发展,如中医药对DR治疗的临床及基础研究证据不足,临床研究多为小样本经验总结或临床病例报道,循证质量不高,临床试验可重复性差。基础研究对机制的研究方向单一,中药治疗DR的药理研究进展相对缓慢,存在如中药治疗DR的相关通路研究较少、与DR相关的动物模型的生物信息学研究开展较少等诸多不足。如对中医药疗效分子机制的研究数量极少。虽然动物模型是验证发病机制和药物疗效的重要平台,但糖尿病视网膜病变的发生涉及到多种生物学机制,用小鼠完全模拟人类糖尿病视网膜病变的结构功能改变尚存在诸多不足,导致糖尿病视网膜病变模型的建立方法及评估手段尚无完善统一的标准。中医理论因其复杂性而常受到质疑,虽然目前尚不能完全解释中药对各种机制的影响,但后续可借助基因组学、蛋白组学、代谢组学、微生物组学等现代科技手段多层次对机理进行研究,开展高质量、大样本、双盲、多中心随机对照试验为中医

药的进一步应用提供更有说服力的科学依据。

具体来讲,未来可从以下几方面开展工作:(1)结合蛋白检测技术、基因检测技术等,开展对眼部不同部位组织改变的机制研究,阐明中医药治疗DR的机理。(2)未来可借助生物信息学技术,或通过机器学习的方法针对DR开展基因组学或蛋白质组学的研究。DR发病机制较为复杂,肠道菌群改变、氧化应激、细胞凋亡、细胞焦亡、细胞自噬等因素并不是孤立存在的,其相互交织的关系更可能是阐明中药治疗DR机制研究的着力点。(3)未来的研究应着眼于中药的多通路、多靶点综合作用的特点,积极利用现代药理学手段深入解析中药复方治疗DR的作用机制及作用靶点,并筛选出有效单体成分,为DR的治疗积累有效的候选药物。◆

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(9): 757-784.

[2] 田久卓,李长辉. 中药干预糖尿病视网膜病变氧化应激机制的研究进展[J]. 中医临床研究,2024,16(11): 47-53.

[3] WITKOWSKI M, WEEKS TL, HAZEN SL. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. Circ Res,2020,127(4): 553-570.

[4] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2020,17(4): 223-237.

[5] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol,2021,19(1): 55-71.

[6] BELI E, YAN YQ, MOLDOVAN L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice[J]. Diabetes,2018,67(9): 1867-1879.

[7] OVESON BC, IWASE T, HACKETT SF, et al. Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration[J]. J Neurochem,2011,116(1): 144-153.

[8] HANSEN M, SCHELTEMA MJ, SONNE DP, et al. Effect of chenodeoxycholic acid and the bile acid sequestrant colestesvelam on glucagon-like peptide-1 secretion[J]. Diabetes Obes Metab, 2016,18(6): 571-580.

[9] LIU W M, REN C, ZHANG W P, et al. Association between dietary choline intake and diabetic retinopathy: national health and nutrition examination survey 2005-2008 [J]. Curr Eye Res, 2022,47(2): 269-276.

[10] LAURANS L, VENTECLEF N, HADDAD Y, et al. Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut

- microbiota-mediated metabolic health[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1113-1120.
- [11] MUNIPALLY PK, AGRAHARM SG, VALAVALA VK, et al. Evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients[J]. Arch Physiol Biochem, 2011, 117(5): 254-258.
- [12] NAHOMI RB, SAMPATHKUMAR S, MVERS AM, et al. The absence of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibits retinal capillary degeneration in Diabetic Mice Invest[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(5): 2042-2053.
- [13] ROBINSON R, BARATHI VA, CHAURASIA SS, et al. Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals[J]. Dis Model Mech, 2012, 5(4): 444-456.
- [14] KANG Q Z, YANG C X. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. Redox Biol, 2020, 37: 101799.
- [15] SHI Y G. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis[J]. Mol Cell, 2002, 9(3): 459-470.
- [16] MADSEN-BOUTERSE SA, KOWLURU RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9(4): 315-327.
- [17] MASON RM, WAHAB NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(5): 1358-1373.
- [18] APTE RS, CHEN DS, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.
- [19] WU M Y, YANG G T, LAI T T, et al. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3420187.
- [20] FORRESTER JV, KUFFOVA L, DELIBEGOVIC M. The role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 583687.
- [21] MANEU V, LAX P, DE DIEGO AMG, et al. Combined drug triads for synergic neuroprotection in retinal degeneration[J]. Biomedicine Pharmacother, 2022, 149: 112911.
- [22] 陈梦婷, 张殷建. 中医药防治糖尿病视网膜病变的机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(1): 94-100.
- [23] GU C F, DRAGA D, ZHOU C D, et al. MiR-590-3p inhibits pyroptosis in diabetic retinopathy by targeting NLRP1 and inactivating the NOX4 signaling pathway[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(13): 4215-4223.
- [24] 刘昱麟, 马贤德, 宋采秋, 等. 调节性细胞死亡在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 眼科新进展, 2022, 42(8): 644-648.
- [25] GAO S, ZHANG Y, ZHANG M X. Targeting novel regulated cell death: pyroptosis, necroptosis, and ferroptosis in diabetic retinopathy[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 932886.
- [26] LOUKOVAARA S, PIIPPO N, KINNUNEN K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy[J]. Acta Ophthalmol, 2017, 95(8): 803-808.
- [27] ZHANG R H, KRIGMAN J, LUO H K, et al. Mitophagy in cardiovascular homeostasis[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 188: 111245.
- [28] SERIKBAEVA A, LI Y R, GANESH B, et al. Hyperglycemia promotes mitophagy and thereby mitigates hyperglycemia-induced damage[J]. Am J Pathol, 2022, 192(12): 1779-1794.
- [29] 孙洪岩, 滕岩, 杨明明. 自噬的分子机制及其在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 眼科新进展, 2019, 39(10): 984-987, 1000.
- [30] TANG X Y, LI X Y, ZHANG D Y, et al. Astragaloside-IV alleviates high glucose-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR-138-5p/Sirt1/Nrf2[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 8240-8254.
- [31] WANG T, ZHANG Z W, SONG C P, et al. Astragaloside IV protects retinal pigment epithelial cells from apoptosis by upregulating miR-128 expression in diabetic rats[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(1): 340-350.
- [32] LIU P, PENG Q H, TONG P, et al. Astragalus polysaccharides suppresses high glucose-induced metabolic memory in retinal pigment epithelial cells through inhibiting mitochondrial dysfunction-induced apoptosis by regulating miR-195[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 21.
- [33] PENG Q H, TONG P, GU L M, et al. Astragalus polysaccharide attenuates metabolic memory-triggered ER stress and apoptosis via regulation of miR-204/SIRT1 axis in retinal pigment epithelial cells[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20192121.
- [34] GAO L M, FU S, LIU F, et al. Astragalus polysaccharide regulates miR-182/bcl-2 axis to relieve metabolic memory through suppressing mitochondrial damage-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells[J]. Pharmacology, 2021, 106(9/10): 520-533.
- [35] ZHU X, XIE M H, WANG K, et al. The effect of puerarin against IL-1 β -mediated leukostasis and apoptosis in retinal capillary endothelial cells (TR-iBRB2)[J]. Mol Vis, 2014, 20: 1815-1823.
- [36] 陈放, 刘开扬, 徐珊, 等. 葛根素对糖尿病大鼠视网膜的保护及对NF- κ B表达的抑制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3): 296-300.
- [37] 刘磊, 刘珊珊, 胡菲菲, 等. 吴茱萸碱调节cAMP/PKA信号通路在糖尿病大鼠视网膜损伤中的作用[J]. 眼科新进展, 2024, 44(2): 94-99.
- [38] 王艳新, 贾冠美, 曹朗, 等. 当归多糖通过Akt/GSK-3 β 通路增强Nrf2信号传导对高糖诱导视网膜神经节细胞凋亡的抑制作用[J]. 中医药导报, 2023, 29(5): 16-21.
- [39] 冯万国, 徐昕涌, 许慧. 牛蒡子苷对高糖诱导的视网膜神经节细胞凋亡和氧化损伤的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(7): 466-472.
- [40] 张占强. 黄连素通过激活AMPK/mTOR保护高糖损伤视锥及色素上皮细胞的作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [41] 李祥芸, 朱祥祥, 徐涛. 白花蛇舌草对高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞增殖、凋亡、活性氧水平的影响研究[J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 42-46.
- [42] 林建伟. 沙棘提取物对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的影响及其机制[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [43] 段天梦, 袁莹, 张天雅, 等. 补阳还五汤对糖尿病大鼠视网膜病变线粒体途径细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2527-2531.
- [44] 钟缘, 蒋鹏飞, 赵盼, 等. 基于PI3K/AKT信号通路探讨益气养阴活血利水方抑制早期糖尿病视网膜病变大鼠微血管周细胞凋亡的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2024-2033.
- [45] 杨洋. 麝香保心丸对大鼠糖尿病视网膜病变的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [46] 王晓赐, 李沙沙, 余旭, 等. 金丝桃苷对高糖诱导视网膜周细胞损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 839-845.
- [47] 王彤彤, 庄天微, 谢伟, 等. 葡萄籽原花青素调控NLRP3/Caspase-1通路介导的焦亡途径对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用[J]. 眼科新进展, 2021, 41(12): 1127-1132.
- [48] 来坚, 李能, 刘子彬, 等. 当归多糖促进lncRNA MEG3表达调控视网膜上皮细胞焦亡改善糖尿病视网膜病变作用机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(7): 592-599.
- [49] 张瀚文, 石岩. 黄芪-红参治疗糖尿病视网膜病变的潜在靶点及网络药理学作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 101-106.
- [50] 张瀚文. 中药复方益糖康通过TLR4/MyD88/NF- κ B通路防治糖尿病大鼠视网膜病变的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [51] 崔家霖, 邢俊艳, 王莺洁, 等. 糖眼宁调控Nod样受体蛋白3炎症小体通路对糖尿病大鼠视网膜细胞焦亡的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(3): 605-611.
- [52] 廉艺童, 刘志敏, 聂辅娇, 等. 益肝明目汤对糖尿病视网膜水肿模型大鼠NLRP3/Caspase-1信号通路的影响[J]. 湖南中

- 医药大学学报,2023,43(3):421-429.
- [53] 黎晓冬. 糖尿病视网膜病变伴肾病的临床特征及基于细胞焦亡研究补肾活血方对db/db小鼠视网膜和肾脏的保护作用[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [54] 蒋晨, 万新娟, 王绍飞, 等. 阿江榄仁酸由AMPK/mTOR/HO-1信号通路调控自噬对糖尿病视网膜病变影响[J]. 河北医药, 2024, 46(2): 171-175.
- [55] 余静, 赵海岚, 程凯尧, 等. 黄芪皂苷通过调控蛋白激酶R样内质网激酶途径抑制高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞自噬的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(4): 361-368.
- [56] 姜逸, 胡娜, 袁琳, 等. 绿原酸对H₂O₂致小鼠RGC-5细胞损伤的保护作用[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2672-2676.
- [57] 李卉. 新疆两色金鸡菊对糖尿病视网膜病变的影响及分子机理研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [58] 阎鑫. 黄葵固体分散体调节AMPK通路对糖尿病视网膜病变的保护作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [59] 方雨葳. 明目消膜片通过PI3K/Akt/mTOR通路调控自噬对糖尿病视网膜病变的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [60] 徐赵钊, 章仕森, 刘玲玲. 明目地黄丸对糖尿病视网膜病变大鼠细胞自噬及Akt-mTOR通路的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(20): 16-20, 32.
- [61] 王萱. 益肝明目汤对SD大鼠糖尿病视网膜病变水肿模型Müller细胞自噬的干预机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [62] LIU C, HE Q, ZENG L L, et al. Digestion-promoting effects and mechanisms of dashanzha pill based on raw and charred crataegi fructus[J]. Chem Biodivers, 2021, 18(12): e2100705.
- [63] 罗金丽, 顾成娟, 赵林华. 夜明砂、晚蚕砂、五灵脂调整肠道菌群经验——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 8-11.
- [64] 梁雨生, 曾勇, 朱正文, 等. 藏药吉堪明目方对糖尿病视网膜病变大鼠的影响及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(11): 1281-1289.
- [65] 孙鑫, 王亚茹, 程雪梅, 等. 三七皂苷溶液滴眼给药对大鼠非增殖性糖尿病视网膜病变的改善作用[J]. 药学报, 2024, 59(5): 1271-1279.
- [66] JOSHI P, BISHT A, JOSHI S, et al. Ameliorating potential of curcumin and its analogue in central nervous system disorders and related conditions: a review of molecular pathways[J]. Phytother Res, 2022, 36(8): 3143-3180.
- [67] YARMOHAMMADI F, HAYES AW, KARIMI G. Protective effects of curcumin on chemical and drug-induced cardiotoxicity: a review[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2021, 394(7): 1341-1353.
- [68] 张津, 崔新刚, 朱彦兆, 等. 姜黄素对糖尿病小鼠皮肤创面愈合的影响[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 167-174.
- [69] WU J L, HU J, ZHANG F, et al. High glucose promotes IL-17A-induced gene expression through histone acetylation in retinal pigment epithelium cells[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 108893.
- [70] 余婵娟, 赵进东, 杨迪, 等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠视网膜病变的防治作用及对氧化应激通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 194-197, 292.
- [71] 曹平, 苏露煜, 仝警安, 等. 大黄素甲醚对糖尿病视网膜病变模型大鼠的保护作用及机制[J]. 现代中医药, 2023, 43(6): 89-95.
- [72] 余增洋, 陆宾, 李莉莉, 等. 鼓槌石斛改善糖尿病性视网膜病活性及其机制[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 301-306.
- [73] 范胜男, 李宝花, 宫先旭, 等. 大黄蛰虫胶囊对糖尿病大鼠视网膜炎症的抑制作用[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1482-1487.
- [74] 张文贤, 薛晓彤. 温胆汤干预糖尿病视网膜病变核转录因子- κ B表达的研究[J]. 中医临床研究, 2023, 15(1): 104-108.
- [75] 付婷婷, 栾红, 刘兵. 复方丹参滴丸联合前列地尔注射液对早期糖尿病视网膜病变的疗效及对TNF- α 、IL-2、IL-10、VEGF影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(9): 186-189.
- [76] 王素贞. 芪黄明目胶囊干预早期糖尿病大鼠视网膜病变的作用及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [77] 郝光霞, 安平, 梁登耀, 等. 糖化血红蛋白水平和血糖波动与氧化应激关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(2): 99-103.
- [78] 于乃馨, 李国琼, 李标, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪甲苷治疗糖尿病视网膜病变的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 209-216.
- [79] 邓锦满, 胡润凯, 韩伟超, 等. 黄芪甲苷联合西格列汀对糖尿病大鼠糖脂代谢、氧化应激及TGF- β 1/PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4522-4526.
- [80] 马盼, 刘汉滢, 彭美中, 等. 黄芪水提物3种效应成分对高糖诱导的内皮细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(2): 188-198.
- [81] 侯亚莉, 梅稳, 郭菲菲, 等. 基于网络药理学研究汉黄芩素治疗糖尿病视网膜病变的机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(11): 1456-1465.
- [82] 侯亚莉, 林梅, 梅稳, 等. 汉黄芩素对2型糖尿病小鼠糖尿病视网膜病变改善作用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2398-2400.
- [83] 王爽, 王含伊, 刘娟. 藏红花酸预处理对高糖诱导人视网膜色素上皮细胞损伤的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(1): 8-11.
- [84] 郭斌, 范钦华, 王莉, 等. 藏红花素对糖基化终产物诱导视网膜微血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(11): 1141-1145.
- [85] KWONG-HAN K, ZUNAINA E, HANIZASURANA H, et al. Comparison of catalase, glutathione peroxidase and malondialdehyde levels in tears among diabetic patients with and without diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Metab Disord, 2022, 21(1): 681-688.
- [86] LI R D, GUO W Y, FU Z R, et al. Hepatoprotective action of Radix Paeoniae Rubra aqueous extract against CCl₄-induced hepatic damage[J]. Molecules, 2011, 16(10): 8684-8694.
- [87] 王皎皎, 胡燃燃, 张丹, 等. 人参皂苷Rg3对糖尿病视网膜病变大鼠PI3K-Akt/PKB通路和血管内皮生长因子、细胞间黏附分子-1表达的影响[J]. 眼科新进展, 2020, 40(1): 20-25.
- [88] MA Z F, ZHANG H X, TEH S S, et al. Goji berries as a potential natural antioxidant medicine: an insight into their molecular mechanisms of action[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 2437397.
- [89] 郭健, 徐国兴, 王婷婷, 等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜神经细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2448-2450.
- [90] 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.
- [91] 朱素华. 芍药苷抑制糖尿病视网膜病变基质金属蛋白酶9激活的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [92] SHI Q, WANG J C, CHENG Y H, et al. Palbinone alleviates diabetic retinopathy in STZ-induced rats by inhibiting NLRP3 inflammatory activity[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(7): e22489.
- [93] 高洋. 人参不同活性组分抗气虚型糖尿病的作用及潜在机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [94] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 123-128.
- [95] 胡秀. 芪贞降糖颗粒对早期糖尿病视网膜病变肝肾阴虚证临床干预及对大鼠视网膜氧化应激的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [96] WANG X, CHEN D Y. Purinergic regulation of neutrophil function[J]. Front Immunol, 2018, 9: 399.
- [97] SINHA K, DAS J, PAL PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis[J]. Arch Toxicol, 2013, 87(7): 1157-1180.