

# 糖尿病视网膜病变炎症机制研究进展

张妍<sup>1</sup> 马晓梅<sup>2,\*</sup>

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院内分泌科 青海西宁 810000

**摘要:** 糖尿病视网膜病变 (Diabetic Retinopathy, DR) 是糖尿病患者最为常见的微血管并发症之一, 也是致盲的主要原因。炎症反应在糖尿病视网膜病变的发生和发展过程中扮演关键角色。炎症因子的异常表达与调控, 以及炎症细胞的浸润和激活会影响视网膜的结构与功能, 破坏血-视网膜屏障并促成神经元损伤。本文主要从炎症反应相关角度对糖尿病视网膜病变的发生发展展开论述, 旨在为DR的防治提供新的思路和参考。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 炎症机制; 信号通路; 临床治疗

## 引言

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病患者常见且严重的微血管并发症, 其发病机制复杂, 涉及多种病理生理过程, 其中炎症反应被认为是关键因素之一。近年来, 研究逐渐发现炎症因子的释放、炎症细胞的浸润以及相关信号通路的激活加速视网膜结构和功能损伤<sup>[1]</sup>。本综述旨在分析有关糖尿病视网膜病变的炎症机制, 包括细胞因子的产生与调控、炎症信号通路对视网膜结构和功能的相关影响<sup>[2]</sup>。同时讨论现有和新兴的治疗策略在临床应用中的研究进展和疗效评估<sup>[3]</sup>。此外, 还将考察个体化治疗方法的潜力, 以及未来研究方向, 包括新型炎症标志物的发现和个体化治疗策略的探索<sup>[4]</sup>。特别是针对炎症反应的药物干预, 有望通过减轻视网膜的炎症反应来阻止疾病的进展<sup>[5]</sup>。同时探讨视网膜炎症信号通路, 如NF- $\kappa$ B、MAPK和JAK-STAT通路的作用机制及其与糖尿病视网膜病变的关系<sup>[6]</sup>。通过深入理解这些机制和通路有望揭示更多有效的药物靶点, 从而推动糖尿病相关视网膜病变的诊治进程<sup>[7]</sup>。

## 一、糖尿病视网膜病变的病理特征

糖尿病视网膜病变 (Diabetic Retinopathy, DR) 是糖尿病患者常见的微血管并发症之一, 是导致成年人口视力损伤和失明的重要原因。糖尿病视网膜病变的病理特征主要体现在视网膜的微血管和神经损伤方面。微血管病变导致视网膜渗漏、水肿和新生血管形成, 而神经损伤则涉及视网膜神经元的退化和功能障碍。

## 二、炎症反应在糖尿病视网膜病变中的作用

### (一) 炎症因子的产生与调控

慢性高血糖诱发产生炎症因子, 如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、和VEGF等, 这些因子在炎症反应的启动与维持中起至关重要的作用。高血糖可以通过促进氧化应激和形成高级糖基化终产物 (AGEs), 而激活NF- $\kappa$ B等炎症信号通路, 导致炎症因子大量释放<sup>[8]</sup>。研究发现而应用特定抑制剂, 如SP1抑制剂, 可以有效地减少这些因子的分泌, 从而减轻视网膜病变的发生发展<sup>[9]</sup>。

### (二) 炎症细胞的浸润与激活

高糖状态下, 中性粒细胞及巨噬细胞可趋化迁移至视网膜, 这些细胞的活化和分泌的炎症因子会加重微血管通透性, 破坏血-视网膜屏障。相关研究显示糖尿病视网膜病变模型中巨噬细胞的浸润显著增加, 可导致局部TNF- $\alpha$ 和IL-6的水平升高, 因此调控炎症细胞的发生发展可能为治疗糖尿病视网膜病变提供新靶点。通过对炎症反应及其介导的视网膜损伤的了解, 我们可以进一步设计出更有效的方法来缓解疾病进程<sup>[10]</sup>。

## 三、视网膜炎症信号通路

糖尿病视网膜病变 (DR) 中, 炎症信号通路在病理进程中扮演了至关重要的角色。在这些信号通路中, NF- $\kappa$ B、MAPK和JAK-STAT尤为重要。

### (一) NF- $\kappa$ B信号通路

NF- $\kappa$ B信号通路在糖尿病视网膜病变中的作用已经得到广泛研究。NF- $\kappa$ B是一种转录因子, 通过调节多种炎症介质及基因表达, 这种通路的激活通常与细胞因子的释放以及炎症反应增强相关。在糖尿病视网膜病变中,

NF- $\kappa$ B的激活可以被高血糖条件和氧化应激诱导,进一步促进炎症反应及视网膜血管内皮细胞的损伤。这种机制可能通过增加血管内皮生长因子(VEGF)和其他炎症因子的表达,导致血-视网膜屏障的破坏<sup>[11]</sup>。实验研究表明,抑制NF- $\kappa$ B通路可以减轻视网膜的炎症反应和纤维化。在小鼠模型中使用NF- $\kappa$ B抑制剂能够有效降低视网膜的炎症因子如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和COX-2的水平,从而为治疗糖尿病视网膜病变提供潜在的策略<sup>[12]</sup>。

### (二) MAPK信号通路

在糖尿病视网膜病变中,MAPK信号通路的异常激活会促进视网膜细胞的凋亡和炎症细胞因子的过度表达。这条通路的激活常常伴随炎症介质如IL-6和TNF- $\alpha$ 的释放,这均加速病变的进展。研究显示,通过干预MAPK信号通路,可以改善视网膜炎症状态,减缓病变进展。特定的MAPK抑制剂能有效减少炎症因子的释放,缓解视网膜血管内皮和神经细胞的损伤。

### (三) JAK-STAT信号通路

JAK-STAT信号通路对细胞内多种免疫反应和炎症反应有调节作用。在糖尿病视网膜病变中,这一通路的激活可以引发细胞因子的过度表达,导致复杂的炎症级联反应。JAK抑制剂可以通过阻断这一信号通路降低视网膜中VEGF的产生,减少新生血管及相关出血、渗漏现象,展示了良好的临床应用前景<sup>[13]</sup>。

## 四、炎症因子在视网膜炎症中的作用

### (一) 炎症因子作用机制

IL-6在视网膜炎症中通过多种途径促进病变。IL-6不仅诱导炎症细胞因子的产生,还能通过JAK/STAT3信号通路影响细胞增殖和凋亡<sup>[14]</sup>。在糖尿病视网膜病变中,IL-6水平的升高与血-视网膜屏障的破坏及微血管病变加重有关。IL-8作为趋化因子,主要通过吸引中性粒细胞和其他白细胞至炎症部位,导致组织损伤和功能丧失。临床研究表明,IL-8水平的升高与视网膜缺血及新生血管形成呈正相关,而针对IL-8的治疗可在一定程度上减少病理性血管生长<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$ 是重要的促炎细胞因子,在炎症反应的早期就被激活,直接参与血-视网膜屏障的破坏和视网膜神经元的损伤<sup>[16]</sup>。应用抗TNF- $\alpha$ 治疗在减少细胞凋亡和炎症反应中表现出潜在的临床益处。

### (二) VEGF的促进和抑制机制

VEGF(血管内皮生长因子)促进视网膜新生血管生成有关。高糖环境促进VEGF的表达,它通过与其受体结合,诱导内皮细胞增殖和血管生成加重视网膜病变<sup>[17]</sup>。

当前,抗VEGF药物作为一线治疗手段通过抑制VEGF与受体结合,阻断下游信号通路,减轻糖尿病视网膜病变的程度从而减少新生血管的形成及延缓相关并发症的发生发展。

## 五、临床治疗策略及其研究

针对DR的治疗,临床上已开发多种方法以改善患者视力和抑制病情进展,包括抗炎药物、生物制剂和其他创新治疗方法等。常用的抗炎药物包括皮质类固醇和非甾体抗炎药(NSAIDs),它们通过抑制炎症因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 的表达,减少视网膜的炎症损害。生物制剂的应用是DR治疗领域的新兴趋势,主要通过特异性靶向炎症信号通路和血管生成过程来调节视网膜健康。抗VEGF药物如雷珠单抗和阿柏西普已在临床上广泛使用,通过抑制新生血管的形成来减少视网膜出血和水肿。这些生物制剂在提高患者视觉质量和延缓疾病进展方面发挥了重要作用<sup>[18]</sup>。此外基因治疗、细胞治疗等方法在临床试验中已显示出一定的效果,但仍需要更广泛的研究以评价其长期疗效和安全性。总体而言,通过提高治疗的安全性和有效性,可以提高糖尿病视网膜病变患者的生活质量,减轻社会负担。

## 参考文献

- [1] Ramos H, Hernández C, Simó R, et al. Inflammation: The Link between Neural and Vascular Impairment in the Diabetic Retina and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8796.
- [2] Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023;18(5):976-982.
- [3] Biswas A, Choudhury AD, Agrawal S, et al. Recent Insights into the Etiopathogenesis of Diabetic Retinopathy and Its Management. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2024;40(1):13-33.
- [4] Chiara Bianca Maria Platania, Gian Marco Leggio, Salvatore Salomone, et al. Innovative approaches to identify new pharmacological targets for diabetic retinopathy[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2023, 39(8).
- [5] Luo Y, Li C. Advances in Research Related to MicroRNA for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2024;2024:8520489.
- [6] Jiajian Guo, Qingqing Yu, Genlan Yang, et al. Neuroprotective effects of etanercept on diabetic retinopathy

via regulation of the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2022; 21 (10): 2077-2083

[7]Kovoor E, Chauhan SK, Hajrasouliha A. Role of inflammatory cells in pathophysiology and management of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 2022;67(6):1563-1573.

[8]杨可来尔, 匡洪宇. 糖尿病视网膜病变与NLRP3炎性小体[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43 (2):

[9]黄丹, 邓芳祝, 谢功泽, 等. 转录因子SP1调控MAP3K1表达影响糖尿病视网膜病变细胞凋亡和炎症反应[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40 (3): 519-523.024.

[10]Bikbova G, Oshitari T, Bikbov M. Diabetic Neuropathy of the Retina and Inflammation: Perspectives. Int J Mol Sci. 2023;24(11):9166.

[11]汪涛, 范隆华, 陈斌, 等. NLRP3-NF- $\kappa$ B炎症信号通路在糖尿病足伤口细胞焦亡中的作用研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25 (10): 795-799.

[12]Palazzo I, Kelly L, Koenig L, Fischer AJ. Patterns of NF $\kappa$ B activation resulting from damage, reactive microglia, cytokines, and growth factors in the mouse retina. Exp Neurol. 2023;359:114233.

[13]Cho CH, Roh KH, Lim NY, et al. Role of the JAK/STAT pathway in a streptozotocin-induced diabetic retinopathy mouse model.[J]. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 2022, 260(11).

[14]Xiao R, Lei C, Zhang Y, Zhang M. Interleukin-6 in retinal diseases: From pathogenesis to therapy. Exp Eye Res. 2023;233:109556.

[15]Lee MY, Park S, Song JY, et al. Inflammatory cytokines and retinal nonperfusion area in quiescent proliferative diabetic retinopathy.[J]. Cytokine, 2022, 154.

[16]Ferreira LB, Williams KA, Best G, et al. Inflammatory cytokines as mediators of retinal endothelial barrier dysfunction in non-infectious uveitis. Clin Transl Immunology. 2023 Dec 12;12(12):e1479.

[17]任芳芳, 陈菲, 付群, 等. 糖尿病视网膜病变患者疾病进展与房水细胞因子的相关性研究[J]. 眼科新进展, 2024, 44 (6): 464-469.

[18]郑雅琴, 陈继东, 曾明星, 等. 糖尿病视网膜病变炎症机制与中药提取物干预的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31 (14): 2029-2035.