

熊去氧胆酸对高糖下视网膜的保护作用研究及前景

孙佳琪 综述 邹海东 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科 国家眼部疾病临床医学研究中心 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心 上海市眼底病重点实验室,上海 200080

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@sjtu.edu.cn

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的严重微血管并发症之一,可导致视网膜不可逆损伤和严重视力损害。熊去氧胆酸(UDCA)及其衍生物牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)作为亲水胆汁酸,具有抗凋亡、抗炎和抗氧化等多重细胞保护作用,近年来在 DR 的防治研究中展现出潜在的应用前景。本文综述了 UDCA/TUDCA 在高糖环境下对视网膜神经血管单元的保护作用及其分子机制。研究表明,UDCA/TUDCA 能够通过抑制线粒体依赖的细胞凋亡通路、JNK/AP-1 信号通路等,保护视网膜神经元免受高糖诱导的损伤;通过抑制内质网应激和减少血管渗漏,维持视网膜血管内皮细胞和周细胞的完整性;通过下调炎症因子表达和抑制小胶质细胞活化,减轻视网膜的炎症反应。此外,UDCA/TUDCA 通过结合视网膜细胞上的胆汁酸受体(如 TGR5 等),激活相关信号通路,发挥其保护作用。UDCA/TUDCA 在 DR 治疗中展现出广阔的应用前景,未来研究需进一步探索其最佳给药途径和剂量,以期为 DR 的早期预防和治疗提供新的策略。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 熊去氧胆酸; 牛磺熊去氧胆酸; 视网膜神经血管单元; 抗凋亡; 抗炎; 抗氧化

基金项目:国家自然科学基金(82071012)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210826-00480

Research and prospects on the protective effect of ursodeoxycholic acid on retina under high glucose

Sun Jiaqi, Zou Haidong

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, National Clinical Research Center for Eye Diseases, Shanghai Engineering Research Center of Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zou Haidong, Email: zouhaidong@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is one of the severe microvascular complications of diabetes, which can lead to irreversible retinal damage and significant visual impairment. Ursodeoxycholic acid (UDCA) and its derivative tauroursodeoxycholic acid (TUDCA), as hydrophilic bile acids, exhibit multiple cytoprotective effects including anti-apoptotic, anti-inflammatory, and antioxidant properties and show promising potential in the prevention and treatment of DR. This article reviews the protective effects and molecular mechanisms of UDCA/TUDCA on the retinal neurovascular unit under high glucose conditions. Studies have demonstrated that UDCA/TUDCA protects retinal neurons from high glucose-induced damage by inhibiting mitochondrial-dependent apoptotic pathways and the JNK/AP-1 signaling pathway, maintains the integrity of retinal vascular endothelial cells and pericytes by suppressing endoplasmic reticulum stress and reducing vascular leakage, and alleviates retinal inflammation by downregulating the expression of inflammatory factors and inhibiting microglial activation. Moreover, UDCA/TUDCA exerts its protective effects by binding to bile acid receptors, such as TGR5, on retinal cells and activating related signaling pathways. UDCA/TUDCA holds great potential in the treatment of DR, and future research should focus on optimizing delivery methods and dosages to provide new strategies for the early prevention and treatment of DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Ursodeoxycholic acid; Tauroursodeoxycholic acid; Retinal neurovascular unit; Anti-apoptosis; Anti-inflammation; Anti-oxidation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82071012)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210826-00480

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见且较严重的眼部微血管并发症, 最终可致盲。世界卫生组织指出, 在美国和欧洲, 约有 15% ~ 17% 的盲是由 DR 造成。DR 已成为西方国家工作年龄段人群严重视力丧失的主要原因^[1]。根据国际糖尿病联盟公布的数据, 2019 年全球糖尿病患者人数约为 4.63 亿; 糖尿病患者中 DR 的患病率约为 22.27%; 2020 年 DR 患病人数约为 1.03 亿, 到 2045 年将增加至 1.61 亿^[2]。DR 主要分为非增生性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)。目前已知 DR 与高血糖导致的氧化应激、炎症、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 积累、细胞因子异常激活、线粒体 DNA 破坏、周细胞丢失、神经元损伤、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达升高等均相关^[3], 但具体发病机制尚未完全明确。

DR 的治疗手段至今仍较少, 除控制血糖、治疗高血压外, 玻璃体内注射抗 VEGF 药物和糖皮质激素类药物已被应用于糖尿病性黄斑水肿的治疗^[4]; 但这些治疗方法对至少一半的患者疗效不明显, 且频繁注射给患者的负担较大。对于重度 NPDR 和 PDR, 全视网膜激光光凝术或玻璃体手术是主要的治疗手段, 但预后均较差^[5]。因此, 寻找安全、低成本的药物来早期预防和控制 DR 的发生和发展, 仍是 DR 治疗领域重要的研究方向。本文回顾了近期关于熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 及其衍生物牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) 保护高糖下视网膜组织和细胞的相关研究, 并探讨其在 DR 临床应用的前景。

1 UDCA/TUDCA 的代谢过程

胆汁酸是胆汁的主要成分, 参与脂质的乳化、吸收和消化, 也调节肝葡萄糖代谢等各种代谢过程^[6]。初级胆汁酸由肝脏合成, 被排泄到肠道, 再由肠道微生物通过化学修饰转化为次级胆汁酸, UDCA 就是由初级胆汁酸中的鹅去氧胆酸在肠道中转化而来。约 95% 的胆汁酸在回肠中被重新吸收, 剩余 5% 经粪便排出。经肠上皮细胞吸收的胆汁酸进入门静脉, 其中约 90% 通过肝肠循环回到肝脏, 剩下少部分进入体循环, 因此在人血浆和脑脊液中均可以检测到极低浓度 (ng/ml 级) 的胆汁酸^[7]。

2 UDCA/TUDCA 对高糖下视网膜神经血管单元的保护作用

目前, DR 被广泛认为是视网膜神经血管单元损伤性眼病^[8]。视网膜神经血管单元是由神经元成分 (主要包括视网膜神经节细胞、双极细胞等)、血管成分 (包括视网膜血管内皮细胞和周细胞) 和胶质细胞成分 (包括 Müller 细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞) 共同组成的复合体。在这个复合体内, 各细胞通过彼此之间复杂的信息交流, 形成动态平衡的网络, 维持血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 的完整性, 调节血流、氧气和营养物质供应, 清除代谢产物, 以维持视网膜的正常结构与功能^[9]。在 DR 发生和发展过程中, 高血糖会直接导致视网

膜血管神经单元各成分损伤和功能紊乱。

UDCA 亲水, 且细胞毒性较低, 目前已被广泛应用于临床^[10]。由于被证实具有肝细胞保护作用, UDCA 于 1987 年被批准上市, 是目前多种胆汁淤积综合征的首选治疗药物^[11]。近些年来, 越来越多的研究证明 UDCA 和 TUDCA 还可用于治疗多种代谢性疾病 (如糖尿病、肥胖等) 以及神经退行性疾病 (包括阿尔兹海默症、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩性侧索硬化症) 等。在 DR 等多种眼病的动物模型实验中, UDCA 和 TUDCA 也被证实具有保护视网膜神经血管单元各成分的作用^[12]。

2.1 对高糖下视网膜神经血管单元中神经元成分的保护作用

神经细胞死亡和轴突变性常发生在 DR 早期, 且不可再生, 是 DR 患者视力下降的主要原因。在高血糖、AGEs、氧化应激等多种刺激下, 多条可导致视网膜神经节细胞凋亡的通路被激活, 包括线粒体和 Caspase 依赖的细胞凋亡通路、JNK/AP-1 信号通路等^[13]。Gaspar 等^[14]发现 TUDCA 可抑制线粒体释放高糖诱导的凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF), 减少 AIF 在细胞核内积累, 减少高糖诱导的氧化应激产物如蛋白质羰基和活性氧簇的产生, 起到对神经细胞的保护作用。Oshitari 等^[15]证明了 TUDCA 可以通过抑制高糖诱导的 p-c-Jun 和 p-JNK 的表达, 进而抑制 JNK/AP-1 信号通路, 显著减少高糖诱导的大鼠视网膜神经细胞凋亡。

2.2 对高糖下视网膜神经血管单元中血管成分的保护作用

在 DR 动物模型实验中, 许多研究发现 UDCA/TUDCA 能够保护视网膜血管内皮细胞和周细胞, 维持视网膜血管的完整性。Chung 等^[16]研究发现 UDCA 能够抑制内质网应激, 减少暴露于 AGEs 的人视网膜血管周细胞发生凋亡, 也减少链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠发生视网膜血管渗漏, 毛细血管密度减少以及周细胞的丢失。Wang 等^[17]发现 TUDCA 能够显著抑制高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞增殖, TUDCA 灌胃可以显著改善 STZ 诱导糖尿病大鼠的视网膜病理改变。Shiraya 等^[18]通过注射抗血小板衍生生长因子受体- β 抗体 (anti-platelet derived growth factor receptor- β mAb, clone APB5) 构建了视网膜周细胞丢失小鼠模型, 来模拟 DR 早期的病理变化, 发现 UDCA 能够减少模型小鼠视网膜血管异常扩张, 保证视网膜血管完整性, 改善视网膜水肿。

2.3 对高糖下视网膜神经血管单元中胶质细胞成分的保护作用

在 DR 早期, Müller 细胞即发生肿胀, 并上调 VEGF 的表达, 加剧 BRB 的破坏^[19]。小胶质细胞在高血糖的刺激下会通过 ERK/NF- κ B 信号通路活化由抗炎状态转为促炎状态, 释放多种炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等^[13]。Ouyang 等^[20]发现 UDCA 可抑制 STZ 诱导的糖尿病小鼠视网膜小胶质细胞的活化, 还能降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和

VEGF 的表达^[20]。在 APB5 诱导的小鼠中同样也能观察到 UDCA 可减少视网膜组织中炎症因子表达^[18]。TUDCA 也能通过降低高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞中以及 STZ 诱导 DR 模型大鼠血浆中一氧化氮含量,抑制 NF- κ B 通路,下调炎症因子表达^[17]。

综上所述,UDCA/TUDCA 主要通过抗凋亡、抗炎、抗氧化 3 个方面起到对多种视网膜细胞的保护作用,进而改善 DR 的病理进程。

3 UDCA/TUDCA 对视网膜保护作用的分子机制

UDCA/TUDCA 作为次级胆汁酸,无法在视网膜细胞中自行合成,因此其是在转运体介导下,通过外周血液循环进入视网膜组织,通过结合视网膜细胞上的受体蛋白来激活信号通路,进而发挥保护作用^[21]。

在已知的胆汁酸转运体中,有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)转运体在视网膜神经细胞和视网膜色素上皮细胞上被发现^[22-23]。研究发现,OATP1A2 在光感受器细胞中表达,OATP1B2 在视网膜内核层和内丛状层中表达^[24]。在视网膜微血管内皮细胞中还发现了多药耐药的相关蛋白 4 转运体^[25]。

胆汁酸受体包括膜受体和核受体。主要的膜受体有 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1(G-protein bile acid-activated receptor 1, TGR5)、鞘氨醇-1-磷酸受体 2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2)及整合素 $\alpha 5\beta 1$ 等;主要的核受体有法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体及维生素 D 受体等^[26]。目前,有研究已发现视网膜组织中存在多种胆汁酸受体,如大鼠视网膜内核层,小鼠及人的视网膜微血管内皮细胞中均存在 S1PR2,人视网膜微血管内皮细胞和星形胶质细胞中存在整合素 $\alpha 5\beta 1$,在视网膜色素上皮细胞中存在孕烷 X 受体,维生素 D 受体也在视网膜组织中有表达^[7,27-32]。对于 FXR,目前研究仅发现其在角膜和睫状体上皮细胞的细胞核内存在,尚未有研究报道 FXR 在视网膜细胞中表达^[33]。在视网膜神经节细胞层和微血管内皮细胞中都发现了 TGR5 的存在^[34-35]。

Beli 等^[34]在 db/db 小鼠动物模型研究中发现,间歇性禁食可以通过改变肠道微生物的组成,进而改变胆汁酸的代谢,使得 TUDCA 的含量增加,并激活视网膜中的 TGR5 受体,抑制 DR 的进程。TGR5 的激活可以通过抑制 RhoA/ROCK 通路依赖的肌动蛋白重塑,改善糖尿病大鼠视网膜微血管功能障碍,抑制 TNF- α 引起的视网膜微血管内皮细胞增殖、迁移和通透性改变等作用,也可以通过调节 PKC δ /Drp1-HK2 通路抑制线粒体分裂和增强线粒体吞噬,改善视网膜微血管内皮细胞的凋亡^[35-36]。TGR5 的激活还能够抑制 Müller 细胞中线粒体 Ca^{2+} 超载,改善线粒体功能障碍并减轻 cGAS-STING 途径介导的神经炎症^[37]。此外,TUDCA 与小胶质细胞表面的 TGR5 结合,能够引起环磷酸腺苷的升高,进而起到抗炎作用^[38]。

4 UDCA/TUDCA 在 DR 的临床应用前景与挑战

熊胆汁在中医中已有 3 000 余年的应用历史,古代中医文

献中记载了其诸多功效,主要包括解毒肝脏、溶解胆结石、止惊厥等。值得一提的是,其在治疗眼部疾病、改善视力方面有显著疗效^[39]。《本草纲目》等中医古籍中记载熊胆有“明目退翳”的功效,可用于治疗“目赤肿痛,畏光流泪,目生障翳”等症状。2020 年修订的《中国药典》收录了以熊胆胆汁为主要成分的复方熊胆滴眼液,用于治疗急性细菌性结膜炎、流行性角膜炎等^[40]。迄今,在 ClinicalTrials.gov 上登记有 205 项有关 UDCA 的临床试验和 37 项有关 TUDCA 的临床试验。目前尚无 UDCA/TUDCA 直接应用于 DR 的临床研究报道。

UDCA 应用于 DR 治疗的前景十分广阔。首先,由于 UDCA 是已获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗多种肝胆疾病的药物,对人体的安全性和耐受性良好,不良反应少^[41]。其次,UDCA 可抗氧化、抗凋亡、抗炎等,对于 DR 的多种病理过程都有潜在的治疗作用。一项关于 UDCA 作为孔源性视网膜脱离辅助治疗的 I 期临床实验(NCT02841306;法国洛桑大学)证实了口服 UDCA 后,UDCA 可通过 BRB 进入视网膜组织,在视网膜下液中可达到有效浓度,显著保护了大鼠视网膜的光感受器免于凋亡和坏死^[42]。BRB 的破坏程度是影响 UDCA 眼部生物利用度的主要因素。对于 DR 患者来说,BRB 的破坏可增加 UDCA/TUDCA 的眼部生物利用度,因此推测 UDCA/TUDCA 对于 DR 的治疗也具有潜在的临床应用前景。

然而,将 UDCA 用于治疗 DR 仍存在很多挑战,需全面权衡其疗效以及可能带来的不良反应,以获得患者的利益最大化。将 UDCA/TUDCA 转化应用于眼科疾病临床治疗的挑战之一是如何将这种药物输送到眼睛。口服全身给药的方式较为方便,但容易出现全身不良反应。在既往关于肌萎缩性侧索硬化症治疗的一项临床试验中发现,口服 UDCA 剂量低于每天 50 mg/kg 时,患者仅有轻微的腹泻等胃肠道不良反应,未发现其他不适和对于神经系统的毒害作用^[43]。但在 DR 大鼠模型中能够降低血浆一氧化氮从而起到视网膜保护作用的有效 UDCA 喂养剂量对人类来说非常高,达到了 500 mg/kg^[44]。过高剂量摄入 UDCA 有可能会造成肝毒性等严重不良反应^[45]。此外,BRB 破坏程度不同,口服的药物被真正转运到视网膜组织中的量也不同。为此,Fernández-Sánchez 等^[46]开发了 TUDCA 缓释制剂微球,并每月向在 P23H 光感受器退化大鼠模型玻璃体内注射 1 次微球,与每周全身注射 TUDCA 相比,前者表现出更好的功能保存效果。但玻璃体腔注射是一种侵入性手段,可能会诱发排斥反应和眼内炎症等严重不良反应^[47]。因此,探索并明确适宜的给药方式和给药剂量,是将 UDCA/TUDCA 真正应用于 DR 临床治疗的先决条件。

5 结语

根据目前已有的研究,在细胞和动物模型层面,可以明确 UDCA/TUDCA 对于高糖下视网膜具有保护作用。这种保护作用主要是通过抗凋亡(包括抑制 AIF 从线粒体释放,抑制 p-c-Jun 和 p-JNK 的表达,抑制内质网应激)、抗炎(包括下调 ICAM-1、诱导型一氧化氮合酶、NF- κ B p65、VEGF、MCP-1、TNF- α 等炎症介质和炎症因子,抑制小胶质细胞等免疫细胞的活化)和抗

氧化(降低氧化应激产物的产生)来实现。因此,UDCA/TUDCA 对于 DR 的治疗具有潜在的临床应用前景,但真正将其应用于 DR 临床防治,仍需进一步探索适宜的给药方式和给药剂量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128 : 40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [2] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128 (11) : 1580–1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- [3] Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17 (4) : 195–206. DOI: 10.1038/s41574-020-00451-4.
- [4] Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: screening, prevention, and treatment [J]. *Cleve Clin J Med*, 2024, 91 (8) : 503–510. DOI: 10.3949/ccjm.91a.24028.
- [5] Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51 : 156–186. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001.
- [6] Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (7) : 804–816. DOI: 10.3748/wjg.15.804.
- [7] Danuich A, Picard E, Boatright JH, et al. Review: the bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease [J]. *Mol Vis*, 2019, 25 : 610–624.
- [8] Ji L, Tian H, Webster KA, et al. Neurovascular regulation in diabetic retinopathy and emerging therapies [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (16) : 5977–5985. DOI: 10.1007/s00018-021-03893-9.
- [9] Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, et al. Neurovascular unit: a new target for treating early stages of diabetic retinopathy [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (8) : 1320 [2024–06–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34452281>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081320.
- [10] Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317 (6) : G872–G881. DOI: 10.1152/ajpgi.00163.2019.
- [11] Wagner M, Fickert P. Drug therapies for chronic cholestatic liver diseases [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60 : 503–527. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021059.
- [12] Vang S, Longley K, Steer CJ, et al. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases [J]. *Glob Adv Health Med*, 2014, 3 (3) : 58–69. DOI: 10.7453/gahmj.2014.017.
- [13] Oshitari T. The pathogenesis and therapeutic approaches of diabetic neuropathy in the retina [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (16) : 9050 [2024–06–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34445756>. DOI: 10.3390/ijms22169050.
- [14] Gaspar JM, Martins A, Cruz R, et al. Tauroursodeoxycholic acid protects retinal neural cells from cell death induced by prolonged exposure to elevated glucose [J]. *Neuroscience*, 2013, 253 : 380–388. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.053.
- [15] Oshitari T, Bikbova G, Yamamoto S. Increased expression of phosphorylated c-Jun and phosphorylated c-Jun N-terminal kinase associated with neuronal cell death in diabetic and high glucose exposed rat retinas [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 101 : 18–25. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.002.
- [16] Chung YR, Choi JA, Koh JY, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates endoplasmic reticulum stress-related retinal pericyte loss in streptozotocin-induced diabetic mice [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017 : 1763292 [2024–06–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127564>. DOI: 10.1155/2017/1763292.
- [17] Wang CF, Yuan JR, Qin D, et al. Protection of tauroursodeoxycholic acid on high glucose-induced human retinal microvascular endothelial cells dysfunction and streptozotocin-induced diabetic retinopathy rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185 : 162–170. DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.026.
- [18] Shiraya T, Araki F, Ueta T, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates the retinal vascular abnormalities in anti-PDGFR- β antibody-induced pericyte depletion mouse models [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 977 [2024–06–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31969665>. DOI: 10.1038/s41598-020-58039-x.
- [19] Yang S, Zhang J, Chen L. The cells involved in the pathological process of diabetic retinopathy [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132 : 110818 [2024–06–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33053509>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110818.
- [20] Ouyang H, Mei X, Zhang T, et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 840 : 20–27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.09.027.
- [21] Win A, Delgado A, Jadeja RN, et al. Pharmacological and metabolic significance of bile acids in retinal diseases [J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11 (2) : 292 [2024–06–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33669313>. DOI: 10.3390/biom11020292.
- [22] Akanuma S, Hirose S, Tachikawa M, et al. Localization of organic anion transporting polypeptide (Oatp) 1a4 and Oatp1c1 at the rat blood-retinal barrier [J/OL]. *Fluids Barriers CNS*, 2013, 10 (1) : 29 [2024–06–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083450>. DOI: 10.1186/2045-8118-10-29.
- [23] Chan T, Zhu L, Madigan MC, et al. Human organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) mediates cellular uptake of all-trans-retinol in human retinal pigmented epithelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (9) : 2343–2353. DOI: 10.1111/bph.13060.
- [24] Gao B, Vavricka SR, Meier PJ, et al. Differential cellular expression of organic anion transporting peptides OATP1A2 and OATP2B1 in the human retina and brain: implications for carrier-mediated transport of neuropeptides and neurosteroids in the CNS [J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467 (7) : 1481–1493. DOI: 10.1007/s00424-014-1596-x.
- [25] Tagami M, Kusuhara S, Imai H, et al. MRP4 knockdown enhances migration, suppresses apoptosis, and produces aggregated morphology in human retinal vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400 (4) : 593–598. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.109.
- [26] Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3 (3) : 1191–1212. DOI: 10.1002/cphy.c120023.
- [27] Porter H, Qi H, Prabhu N, et al. Characterizing sphingosine kinases and sphingosine 1-phosphate receptors in the mammalian eye and retina [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12) : 3885 [2024–06–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30563056>. DOI: 10.3390/ijms19123885.
- [28] Skoura A, Sanchez T, Claffey K, et al. Essential role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in pathological angiogenesis of the mouse retina [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (9) : 2506–2516. DOI: 10.1172/JCI31123.
- [29] Yang Y, Zhao Q. Exenatide regulates inflammation and the production of reactive oxygen species via inhibition of S1PR2 synthesis [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30 (5) : 555–561. DOI: 10.17219/acem/133483.
- [30] Brem RB, Robbins SG, Wilson DJ, et al. Immunolocalization of integrins in the human retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35 (9) : 3466–3474.



- [31] Neumann C, Garreis F, Paulsen F, et al. Osteopontin is induced by TGF- β 2 and regulates metabolic cell activity in cultured human optic nerve head astrocytes [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(4) : e92762 [2024-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718314>. DOI: 10.1371/journal.pone.0092762.
- [32] Zhang Y, Lu M, Sun X, et al. Expression and activity of p-glycoprotein elevated by dexamethasone in cultured retinal pigment epithelium involve glucocorticoid receptor and pregnane X receptor [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(7) : 3508-3515. DOI: 10.1167/iov.11-9337.
- [33] Higashiyama H, Kinoshita M, Asano S. Immunolocalization of farnesoid X receptor (FXR) in mouse tissues using tissue microarray [J]. *Acta Histochem*, 2008, 110(1) : 86-93. DOI: 10.1016/j.acthis.2007.08.001.
- [34] Beli E, Yan Y, 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. DOI: 10.2337/db18-0158.
- [35] Zhu L, Wang W, Xie TH, et al. TGR5 receptor activation attenuates diabetic retinopathy through suppression of RhoA/ROCK signaling [J]. *FASEB J*, 2020, 34(3) : 4189-4203. DOI: 10.1096/fj.2019.02496RR.
- [36] Zhang MY, Zhu L, Zheng X, et al. TGR5 activation ameliorates mitochondrial homeostasis via regulating the PKC δ /Drp1-HK2 signaling in diabetic retinopathy [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 759421 [2024-06-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35096809>. DOI: 10.3389/fcell.2021.759421.
- [37] Li Y, Zhu L, Cai MX, et al. TGR5 suppresses cGAS/STING pathway by inhibiting GRP75-mediated endoplasmic reticulum-mitochondrial coupling in diabetic retinopathy [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9) : 583 [2024-06-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37658045>. DOI: 10.1038/s41419-023-06111-5.
- [38] Yanguas-Casás N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M, et al. TUDCA: an agonist of the bile acid receptor GPBAR1/TGR5 with anti-inflammatory effects in microglial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(8) : 2231-2245. DOI: 10.1002/jcp.25742.
- [39] Boatright JH, Nickerson JM, Moring AG, et al. Bile acids in treatment of ocular disease [J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2009, 2(3) : 149-159. DOI: 10.1007/s12177-009-9030-x.
- [40] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [41] Pan XL, Zhao L, Li L, et al. Efficacy and safety of tauroursodeoxycholic acid in the treatment of liver cirrhosis: a double-blind randomized controlled trial [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33(2) : 189-194. DOI: 10.1007/s11596-013-1095-x.
- [42] Daruich A, Jaworski T, Henry H, et al. Oral ursodeoxycholic acid crosses the blood retinal barrier in patients with retinal detachment and protects against retinal degeneration in an *ex vivo* model [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2) : 1325-1338. DOI: 10.1007/s13311-021-01009-6.
- [43] Parry GJ, Rodrigues CM, Aranha MM, et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(1) : 17-21. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181c47569.
- [44] Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 65 : 50-76. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.02.002.
- [45] Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects; ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7) : 8882-8914. DOI: 10.3390/ijms13078882.
- [46] Fernández-Sánchez L, Bravo-Osuna I, Lax P, et al. Controlled delivery of tauroursodeoxycholic acid from biodegradable microspheres slows retinal degeneration and vision loss in P23H rats [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(5) : e0177998 [2024-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28542454>. DOI: 10.1371/journal.pone.0177998.
- [47] Kim HM, Woo SJ. Ocular drug delivery to the retina: current innovations and future perspectives [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1) : 108 [2024-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33467779>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010108.

(收稿日期:2024-07-17 修回日期:2025-02-21)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用英文斜体大写 M , 标准差用英文大写 SD , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间 (CI)。

(本刊编辑部)