

· 综 述 ·

二甲双胍改善糖尿病视网膜病变的临床和基础研究进展

刘巨平 综述 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384
通信作者: 李筱荣, Email: xiaorli@163. com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是常见的糖尿病微血管并发症之一,其发病机制复杂,涉及炎症和氧化应激,最终导致视网膜微血管病变和神经退行性改变。大量的临床和基础研究证据显示,二甲双胍可改善DR,延缓其发生和进展。二甲双胍可通过依赖和不依赖腺苷酸活化蛋白激酶途径,对视网膜微血管和视网膜细胞起到保护作用。二甲双胍还可以通过减轻氧化应激反应,调节线粒体能量代谢等,改善视网膜细胞自噬、凋亡和衰老,从而对视网膜起保护作用。二甲双胍的临床与基础研究为DR治疗提供了新思路,为药物研发提供了潜在的方向。本文就二甲双胍改善DR的临床和基础研究进展进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 二甲双胍; 药物治疗; 腺苷酸活化蛋白激酶; 临床研究; 基础研究

基金项目: 天津医科大学天津市高等学校基本科研业务费资助项目(2018KJ063)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20211017-00566

Clinical and basic research progress of metformin in improving diabetic retinopathy

Liu Juping, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163. com

【Abstract】 Diabetic retinopathy, one of the microvascular complications of diabetes, has become a leading cause of blindness in developed countries. The disease's pathogenesis is complex and involves inflammation and oxidative stress, which eventually lead to retinal microvascular disease and neurodegenerative changes. A large body of clinical and basic research evidence shows that metformin can improve diabetic retinopathy and delay its onset and progression. Metformin exerts protective effects on retinal microangiopathy and retinal cells via AMP-activated protein kinase-dependent and -independent pathways. Metformin can improve retinal cell autophagy, apoptosis and senescence by reducing the oxidative stress response and regulating mitochondrial energy metabolism. Metformin clinical and basic research provides a new approach to treating diabetic retinopathy and a potential direction for developing drugs. This article reviews the progress of clinical and basic research on metformin's protective effects against diabetic retinopathy.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Metformin; Medication; AMP-activated protein kinase; Clinical research; Basic research

Fund program: Tianjin education commission research project (2018KJ063)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20211017-00566

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见的糖尿病微血管并发症之一,其以血管渗漏和异常血管生成为特征,确切的发病机制尚不清楚,涉及生物化学途径改变、蛋白激酶C通路激活、炎症和氧化应激等^[1-3]。近年来,越来越多的研究关注凋亡、细胞衰老和自噬在DR发病中的作用。

二甲双胍是治疗2型糖尿病的一线口服降糖药物^[4-5]。近年来,大量研究证实二甲双胍除了具有降低血糖的作用外,对糖尿病相关的大血管病变也具有改善作用,可延缓微血管并

症的进展。英国前瞻性糖尿病研究和其他几项临床试验结果表明,与其他口服降糖药或安慰剂相比,二甲双胍可降低糖尿病患者心血管并发症的风险,且与降糖效果无关^[6-8]。本文就二甲双胍改善DR的临床和基础研究进展进行综述。

1 二甲双胍改善DR的临床研究进展

服用二甲双胍的2型糖尿病患者DR进展明显延缓。Ryu等^[9]回顾性观察了78例DR患者22年,发现45例服用二甲双

胬的 DR 患者中进展为增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的人数占 27.3%, 明显低于 33 例不服用二甲双胍的 DR 患者的 45.5%。Li 等^[10] 随后又进行了大样本的临床观察研究, 收集了 335 例糖尿病病程长于 15 年的 DR 患者, 发现重度非增生性 DR/PDR 在不服用二甲双胍组 (67/142, 47%) 比服用二甲双胍组 (48/193, 25%) 更多见, 且这种效果独立于性别和种族。一项波斯尼亚的临床观察研究结果显示, 服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者发生 DR 的可能性低于服用其他降糖药的患者 ($OR = 0.33$, 95% CI : 0.14 ~ 0.82, $P = 0.017$), 而且是经过年龄、性别、糖尿病病程、血脂水平、吸烟、身体质量指数和其他眼部疾病等混杂因素调整后的结果^[11]。Fan 等^[12] 观察 10 044 例 2 型糖尿病患者 12 年, 发现服用二甲双胍的糖尿病患者发生重度非增生性 DR 的风险 ($aHR = 0.76$, 95% CI : 0.68 ~ 0.87) 低于不服用二甲双胍人群, 威胁视力的 DR 也有类似效果 ($aHR = 0.29$, 95% CI : 0.19 ~ 0.45)。然而, 在非增生性 DR 人群中发生威胁视力的 DR 风险处于风险降低的临界值 ($aHR = 0.54$, 95% CI : 0.28 ~ 1.01)。此外, 二甲双胍还可以降低糖尿病患者体内炎症和氧化应激等相关因子的水平。de Jager 等^[13] 观察了 390 例 2 型糖尿病患者 4.3 年, 发现二甲双胍可明显降低患者血清血管性血友病因子、可溶性血管细胞黏附蛋白-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂-1、C 反应蛋白和可溶性细胞间黏附分子-1 水平, 即使调整了年龄、性别、吸烟和心血管疾病的严重程度, 差异依然明显。

二甲双胍在改善 DR 方面的作用得到了多方面的支持, 不止于控制血糖, 其通过改善内皮功能障碍并抑制微血管炎症反应, 为糖尿病微血管并发症防治提供了“一药多效”的新视角, 其机制可能涉及对炎症和氧化应激的调节。然而, 仍需进一步的随机对照试验来验证其在不同人群中的一致性和长期安全性, 确立其在 DR 临床管理中的精准定位, 为临床治疗提供更坚实的依据。

2 二甲双胍改善 DR 的基础研究进展

尽管目前仍以小样本和回顾性观察为主, 但在临床应用中二甲双胍已显示出其在改善 DR 方面的潜在价值。这些临床发现激发了对二甲双胍作用机制的深入探索, 基础研究逐渐揭示了其在 DR 发病机制多个关键环节中的作用。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是细胞能量代谢中的一个关键调节分子, 对维持细胞能量稳态具有重要作用。二甲双胍是 AMPK 的激活剂, 可以通过活化 AMPK 发挥其保护效果^[14]。在分子水平上, 二甲双胍改善 DR 的作用机制包括依赖和非依赖 AMPK 途径。

2.1 依赖 AMPK 途径

有研究显示, 下调 AMPK 可抑制 NAD 依赖性脱乙酰基酶 Sirtuin-1, 该酶通过其 p65 亚基的脱乙酰化, 抑制核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 的激活^[15]。然而, NF- κB 可触发炎症细胞因子的产生以及上调 VCAM-1, 随后导致视网膜血管通透性增加^[16]。2 型糖尿病患者的 C1q/TNF 相关蛋白 3 (C1q/

TNF-related protein-3, CTRP3) 水平普遍降低。CTRP3 可导致 AMPK 磷酸化和 VCAM-1 下调。相反, 当存在 CTRP3 时, 通过 siRNA 沉默 AMPK 不会抑制高糖高脂诱导的 VCAM-1 生成^[17]。这表明完整的 AMPK 途径可显著抑制炎症和 DR 的进展。

一旦出现异常蛋白, 未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 就会被激活, 从而修复和清除异常蛋白。过量错误折叠蛋白质的积聚可能最终导致细胞凋亡^[18]。研究表明, UPR、活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 和自噬之间存在密切的相关性^[19]。高血糖条件下, 视网膜血管细胞、胶质细胞、视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞内均会激活 UPR。涉及 UPR 3 条通路上的蛋白葡萄糖调节蛋白 78、活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)、X-框结合蛋白 1、ATF6 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平增加, 视网膜内炎症因子和血管通透性因子表达升高。Zhong 等^[20] 发现, 高糖条件下人视网膜血管周细胞中 UPR 激活的 PEAK 通路中 ATF4 表达增加, 其目标基因 *CHOP* 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 表达也增加。UPR 主要通过蛋白激酶 R 样内质网调节激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 和 ATF6 信号通路调节氧化应激。氧化应激条件下, Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 会使核呼吸因子 2 (nuclear respiratory factor 2, Nrf2) 在细胞核蓄积, 起到抗氧化的保护作用。改变 Keap1 的构象和上调 ATF4 可以激活 PERK, 从而导致 Nrf2 的释放。这 2 种效应都有助于清除氧化物质的积聚^[21-22]。氧化应激不仅可以通过 Raf/MEK/ERK1/2 轴上调 VEGF-A, 还可以通过上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 诱导细胞凋亡^[23-24]。ATF4 和 ATF6 可激活 AMPK, AMPK 抑制雷帕霉素靶蛋白表达, 进而促进自噬激酶 1 激活, 两者均触发自噬, 从而导致糖尿病小鼠视网膜外核层变薄、电位波幅下降、视紫红质和视蛋白表达降低。Song 等^[25] 通过体内外实验证实晚期糖基化终末产物处理的 661w 细胞中凋亡细胞比例增加, 凋亡相关蛋白 Bax 升高而 Bcl-2 下降; 自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3) 表达下降而自噬接头蛋白 p62 表达增加; 线粒体功能相关蛋白 Nrf1、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, Tfam)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC-1 α)、超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 降低; 线粒体核 DNA 拷贝数和膜电位降低。二甲双胍激活 AMPK 通路后, 凋亡细胞比例降低, Bax 表达下降, Bcl-2 表达上升; Nrf1、Tfam、PGC1 α 和 SOD2 蛋白表达量明显升高。与此同时, 线粒体核 DNA 拷贝数明显增加且膜电位得到改善。AMPK 的激活剂二甲双胍通过调节自噬和线粒体功能可以延缓和减轻由糖尿病造成的光感受器损伤。Zhang 等^[26] 发现高糖刺激人脐带血管内皮细胞可造成持续性内皮细胞衰老, 二甲双胍处理后可活化 AMPK 途径, 增强沉默信息调节因子转录蛋

白 1 (silent information regulator transcript 1, SIRT1) 表达, 预防细胞衰老。

AMPK 通路在 DR 的发病机制中发挥着关键作用, 其通过调节炎症、氧化应激、自噬和线粒体功能等多条信号通路, 影响视网膜细胞的存活与功能。二甲双胍是 AMPK 的激活剂, 激活 AMPK 及其相关信号通路可能为 DR 的防治提供新的策略。

2.2 非依赖 AMPK 途径

2.2.1 二甲双胍通过自噬-VEGF 轴改善 DR 自噬参与细胞内物质循环和降解, 是调节细胞存活的一种生物学过程, 已被证明在神经保护和 DR 预防中发挥作用^[27]。适度的自噬可维持机体平衡, 过量的自噬可造成大量细胞死亡以及 DR 加重^[28]。此外, 自噬损伤也与 DR 的发病机制有关。高糖刺激后, 视网膜 Müller 细胞中的 Beclin-1、LC3II 和 p62/SQSTM1 水平升高, 这表明自噬体形成; 然而, 在高糖条件下, 自噬体降解减少。体外和体内实验结果表明高糖促进自噬, 但由于溶酶体功能障碍, 增加 p62/SQSTM1 产物的积聚, 导致 VEGF 释放和 Müller 细胞死亡。VEGF 是导致 PDR 新生血管生成的主要细胞因子之一, 无论是糖尿病动物模型还是人视网膜、玻璃体液中 VEGF 浓度均明显升高。二甲双胍不仅可以抑制 VEGFR2 的磷酸化, 还可以诱导 VEGF-A mRNA 剪接成 VEGF120, 导致 VEGFR2 和 VEGF-A 之间的活性降低。这些均可以通过抑制新生血管生成而延缓 DR 进展^[29]。此外, 二甲双胍还可以明显改善 TNF- α 处理过的人视网膜血管内皮细胞增生、移行能力以及减少 MCP-1 和白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 表达, 从而改善 DR^[30]。自噬在 DR 的发生和发展中具有复杂的双重作用, 适度的自噬有助于维持细胞稳态并发挥保护作用, 而过度的自噬则可能导致细胞损伤和病变加重。二甲双胍通过调节自噬、抑制 VEGF 信号通路和炎症反应改善 DR, 为 DR 的治疗提供了潜在的干预策略。

2.2.2 二甲双胍靶向氧化应激与内质网应激拮抗视网膜细胞凋亡 高糖环境下, 氧化应激和内质网应激均参与了细胞凋亡过程。持续性高糖环境暴露可上调 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 表达和氧化应激反应, 激活基质金属蛋白酶 9, 进一步导致线粒体功能障碍, 这些过程使视网膜细胞更易于凋亡^[31]。Cheng 等^[32]发现二甲双胍通过上调锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 和下调 NOX2 及 NOX4 的表达, 从而抑制细胞内 ROS。因此, 二甲双胍可以通过调节 MnSOD 和 NOX 来预防 ROS 诱导的视网膜细胞凋亡。持续的内质网应激可能导致错误折叠蛋白的积聚, 引起细胞凋亡^[18]。伴随细胞凋亡过程的 PERK 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 与 DR 发病机制高度相关。此外, 高糖诱导的内质网应激还可以通过 IRE-1/JNK 轴启动视网膜细胞凋亡, 并激活 caspase-12 和 caspase-3^[33]。相反, 上调 Bip (负责修复未折叠蛋白的分子伴侣) 可抑制 CHOP 诱导的视网膜细胞凋亡^[34]。Chen 等^[35]证实二甲双胍可通过抑制 CHOP 触发的凋亡和恢复线粒体功能来防止细胞发生凋亡。高糖环境通过氧化应激和内质网应激诱导视网膜细胞凋亡, 而二甲双胍可通过调节抗氧化酶 (如 MnSOD) 和抑制内质网应激相关凋

亡通路 (如 CHOP 和 IRE-1/JNK 轴) 来减轻氧化应激和内质网应激, 从而保护视网膜细胞免受凋亡损伤, 为 DR 的防治提供了潜在的干预靶点。

2.2.3 二甲双胍靶向细胞衰老通路阻断视网膜微血管损伤

二甲双胍对不同组织细胞衰老的保护性作用已得到大量实验证实^[36-38]。细胞衰老在 DR 的发病机制中也发挥了重要作用。应激诱导的早熟衰老可因高血糖诱导的 miR-34a 上调而引发微血管损伤和 DR, miR-34a 可抑制 SIRT-1 和 SOD2 表达, 导致 ROS 升高和线粒体功能障碍, 进一步加重 DR^[39]。精氨酸酶通过与一氧化氮合酶竞争底物 L-精氨酸来诱导细胞内 ROS 的产生^[40]。高糖环境会导致精氨酸酶的上调, 并促进视网膜内皮细胞衰老和细胞应激。高糖通过 p300/CBP 启动 p53 乙酰化和 p21 激活产生大量 ROS, 最终导致内皮细胞衰老。此外, 与非糖尿病小鼠相比, 糖尿病小鼠中衰老相关基因, 如 p21、p16INK4 和 p53 的表达显著增加。然而, 精氨酸酶抑制剂 ABH 可逆转这些变化。总之, 这些发现表明精氨酸酶上调促进高血糖条件下 ROS 的积累, 促进内皮细胞衰老和 DR 进展^[41-42]。高糖条件下视网膜缺血缺氧引发内质网应激, 通过肌醇需求酶 1 途径诱导衰老细胞出现分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 并且玻璃体液中 SASP 相关的细胞因子, 如 IL-6、IL-8、VEGF 浓度升高, 通过玻璃体腔注射二甲双胍可显著降低 SASP 相关的视网膜新生血管生成^[43]。二甲双胍通过抑制 miR-34a 介导的氧化应激和线粒体功能障碍, 减少精氨酸酶诱导的 ROS 积累, 缓解内质网应激引发的 SASP, 并降低 SASP 相关因子的表达, 从而减轻内皮细胞衰老和视网膜新生血管生成, 为 DR 的治疗提供了潜在的干预途径。

3 小结与展望

作为传统的一线口服降糖药, 二甲双胍的“意外”功效成为近年来研究的热门和焦点, 在“老药新用”领域备受关注。通过依赖 AMPK 途径和非依赖 AMPK 途径, 二甲双胍在衰老、新生血管性疾病和神经退行性疾病中显示了其独特的保护效果。DR 的发病机制复杂, 涵盖炎症、氧化应激、细胞衰老、细胞凋亡、自噬等多个方面, 最终导致视网膜微血管功能异常和神经退行性改变。二甲双胍在 DR 发病机制的多个环节和通路上都显示了其治疗或保护作用, 为治疗 DR 提供了多个思路 and 方向。

目前, 二甲双胍改善 DR 的临床研究以小样本和回顾性观察为主, 缺乏前瞻性和长期随访的临床试验。一项比较降糖方案对 DR 发生率影响的大型多中心随机对照临床研究正在开展中 (NCT02587741)。该研究计划入组 600 例 2 型糖尿病患者, 随访 5 年, 旨在通过对比二甲双胍、甘精胰岛素、诺和锐 30 降糖方案的稳定性和对 DR 远期预后的影响, 探索以控制血糖波动为主的延缓 DR 进展方案。这项研究的开展有望填补当前临床研究的空白, 为二甲双胍在 DR 治疗中的应用提供更有力的循证医学证据, 进一步推动其在 DR 领域的临床应用。

尽管已有大量研究揭示了二甲双胍在 DR 中的潜在作用机制, 但基础研究中仍有许多途径和环节的关系以及相互作用

尚未探索清楚。未来的研究可以采用网络药理学的方法,高效快捷地寻找二甲双胍可能的作用位点和潜在的作用通路^[44]。通过构建药物-靶点-通路网络,系统分析二甲双胍在 DR 中的多靶点作用机制,有望为临床应用提供更精准的治疗策略。同时,开展大规模、前瞻性和长期随访的临床试验,评估二甲双胍在不同类型和阶段的 DR 患者中的疗效和安全性,也是未来研究的重要方向。总之,二甲双胍在 DR 治疗中的应用前景广阔,但仍有诸多问题亟待解决。未来的研究需要在基础研究和临床应用之间架起桥梁,以期为 DR 患者提供更有有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6) : 1816 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925789/>. DOI: 10. 3390/ijms19061816.
- [2] Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 583687 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240272/>. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 583687.
- [3] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J/OL]. *Redox Biol*, 2020, 37 : 101799 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248932/>. DOI: 10. 1016/j. redox. 2020. 101799.
- [4] Holman R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience [J]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, 2007 : 13-20.
- [5] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (9) : 1577-1585. DOI: 10. 1007/s00125-017-4342-z.
- [6] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131) : 854-865.
- [7] Wurm R, Resl M, Neuhold S, et al. Cardiovascular safety of metformin and sulfonylureas in patients with different cardiac risk profiles [J]. *Heart*, 2016, 102 (19) : 1544-1551. DOI: 10. 1136/heartjnl-2015-308711.
- [8] Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin [J]. *Diabetologia*, 2006, 49 (5) : 930-936. DOI: 10. 1007/s00125-006-0176-9.
- [9] Ryu C, Munie M, Noorulla S, et al. Effect of metformin on the development of diabetic retinopathy [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (15) : 2449 [2024-12-10]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2147143>.
- [10] Li Y, Ryu C, Munie M, et al. Association of metformin treatment with reduced severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018 : 2801450 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854819/>. DOI: 10. 1155/2018/2801450.
- [11] Maleškić S, Kusturica J, Gušić E, et al. Metformin use associated with protective effects for ocular complications in patients with type 2 diabetes - observational study [J]. *Acta Med Acad*, 2017, 46 (2) : 116-123. DOI: 10. 5644/ama2006-124. 196.
- [12] Fan YP, Wu CT, Lin JL, et al. Metformin treatment is associated with a decreased risk of nonproliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020 : 9161039 [2024-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377525/>. DOI: 10. 1155/2020/9161039.
- [13] de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *J Intern Med*, 2014, 275 (1) : 59-70. DOI: 10. 1111/joim. 12128.
- [14] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (9) : 1016-1023. DOI: 10. 1038/ncb2329.
- [15] Shrikant CB, Nandini CD. AMPK in microvascular complications of diabetes and the beneficial effects of AMPK activators from plants [J/OL]. *Phytomedicine*, 2020, 73 : 152808 [2024-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935723/>. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2018. 12. 031.
- [16] Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF-κB and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (10) : 1939-1948. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2013. 06. 007.
- [17] Yan Z, Zhao J, Gan L, et al. CTRP3 is a novel biomarker for diabetic retinopathy and inhibits HGHL-induced VCAM-1 expression in an AMPK-dependent manner [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (6) : e0178253 [2024-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632765/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0178253.
- [18] Hsu SK, Chiu CC, Dahms HU, et al. Unfolded protein response (UPR) in survival, dormancy, immunosuppression, metastasis, and treatments of cancer cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (10) : 2518 [2024-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121863/>. DOI: 10. 3390/ijms20102518.
- [19] Rashid HO, Yadav RK, Kim HR, et al. ER stress: autophagy induction, inhibition and selection [J]. *Autophagy*, 2015, 11 (11) : 1956-1977. DOI: 10. 1080/15548627. 2015. 1091141.
- [20] Zhong Y, Wang JJ, Zhang SX. Intermittent but not constant high glucose induces ER stress and inflammation in human retinal pericytes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 723 : 285-292. DOI: 10. 1007/978-1-4614-0631-0_37.
- [21] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 regulates both cytoplasmic-nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles [J]. *Genes Cells*, 2003, 8 (4) : 379-391. DOI: 10. 1046/j. 1365-2443. 2003. 00640. x.
- [22] Llanos-González E, Henares-Chavarino ÁA, Pedrero-Prieto CM, et al. Interplay between mitochondrial oxidative disorders and proteostasis in Alzheimer's disease [J/OL]. *Front Neurosci*, 2019, 13 : 1444 [2024-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063825/>. DOI: 10. 3389/fnins. 2019. 01444.
- [23] Schäfer G, Cramer T, Suske G, et al. Oxidative stress regulates vascular endothelial growth factor-A gene transcription through Sp1- and Sp3-dependent activation of two proximal GC-rich promoter elements [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (10) : 8190-8198. DOI: 10. 1074/jbc. M211999200.
- [24] Wang Y, Yang C, Elsheikh N, et al. HO-1 reduces heat stress-induced apoptosis in bovine granulosa cells by suppressing oxidative stress [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (15) : 5535-5547. DOI: 10. 18632/aging. 102136.
- [25] Song S, Bao S, Zhang C, et al. Stimulation of AMPK prevents diabetes-induced photoreceptor cell degeneration [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021 : 5587340 [2024-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093959/>. DOI: 10. 1155/2021/5587340.
- [26] Zhang E, Guo Q, Gao H, et al. Metformin and resveratrol inhibited high glucose-induced metabolic memory of endothelial senescence through SIRT1/p300/p53/p21 pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (12) : e0143814 [2024-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629991/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0143814.
- [27] Chen H, Ji Y, Yan X, et al. Berberine attenuates apoptosis in rat retinal Müller cells stimulated with high glucose via enhancing autophagy and the AMPK/mTOR signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108 : 1201-1207. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 09. 140.
- [28] Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, et al. Diabetic retinopathy



- pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress[J]. Life Sci, 2018, 193 : 20-33. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2017. 12. 001.
- [29] Yi QY, Deng G, Chen N, et al. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through inducing alternative splicing of VEGF-A [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(9) : 3947-3954.
- [30] 韩静, 闫小龙, Xiaoxi Qiao. 二甲双胍对炎症状态下人视网膜血管内皮细胞生物学行为的保护作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(7) : 581-585. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 07. 002.
- Han J, Yan XL, Qiao XX. Protection effects of metformin on biological behaviour of human vascular endothelial cells under inflammatory conditions[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(7) : 581-585. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 07. 002.
- [31] Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(11) : 2474-2483. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2015. 08. 001.
- [32] Cheng G, Lanza-Jacoby S. Metformin decreases growth of pancreatic cancer cells by decreasing reactive oxygen species; role of NOX4[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(1) : 41-46. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2015. 07. 118.
- [33] Kong DQ, Li L, Liu Y, et al. Association between endoplasmic reticulum stress and risk factors of diabetic retinopathy [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(10) : 1704-1710. DOI: 10. 18240/ijo. 2018. 10. 20.
- [34] Jing G, Wang JJ, Zhang SX. ER stress and apoptosis: a new mechanism for retinal cell death[J/OL]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012 : 589589 [2024-12-12]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/22216020/. DOI: 10. 1155/2012/589589.
- [35] Chen Q, Thompson J, Hu Y, et al. Metformin attenuates ER stress-induced mitochondrial dysfunction[J]. Transl Res, 2017, 190 : 40-50. DOI: 10. 1016/j. trsl. 2017. 09. 003.
- [36] Chen M, Zhang C, Zhou N, et al. Metformin alleviates oxidative stress-induced senescence of human lens epithelial cells via AMPK activation and autophagic flux restoration[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(17) : 8376-8389. DOI: 10. 1111/jcmm. 16797.
- [37] Le Pelletier L, Mantecon M, Gorwood J, et al. Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction[J/OL]. Elife, 2021, 10 : e62635 [2024-12-12]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/34544550/. DOI: 10. 7554/eLife. 62635.
- [38] Kim H, Yu MR, Lee H, et al. Metformin inhibits chronic kidney disease-induced DNA damage and senescence of mesenchymal stem cells [J/OL]. Aging Cell, 2021, 20(2) : e13317 [2024-12-12]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/33524231/. DOI: 10. 1111/acer. 13317.
- [39] Thounaojam MC, Jadeja RN, Warren M, et al. MicroRNA-34a (miR-34a) mediates retinal endothelial cell premature senescence through mitochondrial dysfunction and loss of antioxidant activities [J/OL]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(9) : 328 [2024-12-12]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/31443378/. DOI: 10. 3390/antiox8090328.
- [40] Zhou L, Sun CB, Liu C, et al. Upregulation of arginase activity contributes to intracellular ROS production induced by high glucose in H9c2 cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3) : 2728-2736.
- [41] Shosha E, Xu Z, Yokota H, et al. Arginase 2 promotes neurovascular degeneration during ischemia/reperfusion injury [J/OL]. Cell Death Dis, 2016, 7(11) : e2483 [2024-12-12]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/27882947/. DOI: 10. 1038/cddis. 2016. 295.
- [42] Shosha E, Xu Z, Narayanan SP, et al. Mechanisms of diabetes-induced endothelial cell senescence: role of arginase 1 [J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4) : 1215 [2024-12-13]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/29673160/. DOI: 10. 3390/ijms19041215.
- [43] Oubaha M, Miloudi K, Dejda A, et al. Senescence-associated secretory phenotype contributes to pathological angiogenesis in retinopathy [J/OL]. Sci Transl Med, 2016, 8(362) : 362ra144 [2024-12-13]. https://pubmed. ncbi..nlm.nih.gov/27797960/. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aaf9440.
- [44] 陈源, 邢茜, 黄正如. 二甲双胍对糖尿病视网膜病变治疗作用的网络药理学分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(12) : 1011-1015. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20191215-00543.
- Chen Y, Xing Q, Huang ZR. Network pharmacology analysis of metformin against diabetic retinopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(12) : 1011-1015. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20191215-00543.

(收稿日期: 2025-01-10 修回日期: 2025-07-07)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件: (1) 参与课题的选题和实验设计, 参与实验资料的收集、分析和论证。 (2) 参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。 (3) 能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修, 能够答辩并承担责任。 (4) 对论文的诚信负责。 仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。 文中如有外籍作者, 应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。 集体署名的文章应于题名下列出署名单位, 于文末列出论文整理者的姓名, 并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方, 每篇论文须列出通信作者 1 名。 如无特殊约定, 则视第一作者为通信作者。 作者 (包括通信作者) 的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定, 在编排过程中不宜变更或增减, 尤其是通信作者和前三名作者, 若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。 有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音, 列于英文文题之下。

本期英文缩略语名词解释

PRMT1: 蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 (protein arginine methyltransferase 1)

VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)

(本刊编辑部)

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究