

· 综 述 ·

二甲双胍在眼部疾病中的应用研究

王春喜 综述 张晓敏 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:张晓敏,Email:xzhang08@tmu.edu.cn

【摘要】 二甲双胍是常见的口服降血糖药物,在改善胰岛素抵抗、调节机体糖脂代谢水平上具有重要影响。近年来,随着二甲双胍的广泛应用,新的证据表明其还能调节自噬、炎症、血管生成、纤维化等多种生理和病理过程,这对二甲双胍用于眼部治疗能提供部分理论依据。目前的临床前和临床研究均表明二甲双胍在治疗眼部疾病方面具有一定的潜力,尤其是对糖尿病视网膜病变患者,二甲双胍对高血糖诱导的视网膜炎症和氧化损伤,以及血管内皮生长因子信号通路的抑制对延缓糖尿病视网膜病变具有重要作用。对非糖尿病眼病患者,二甲双胍也能通过调节细胞代谢、改善氧化应激和自噬水平、下调促炎细胞因子等多种途径改善疾病进程。鉴于二甲双胍具有超出降糖效应外的多方益处以及良好的安全性,相对较低的成本,在未来有可能成为一种新的眼部疾病防治策略。本文就二甲双胍在眼部疾病中的应用研究进展进行综述。

【关键词】 二甲双胍;眼部疾病;AMP活化的蛋白激酶;综述

基金项目: 国家自然科学基金(81870651、82171042);天津市自然科学基金重点项目(20JCZDJC00100);天津市科技支撑重点项目(20YFZCSY00990)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220916-00432

Research on the application of metformin in ocular diseases

Wang Chunxi, Zhang Xiaomin

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: Zhang Xiaomin, Email: xzhang08@tmu.edu.cn

【Abstract】 Metformin is a common oral hypoglycemic drug, which has an important role in improving insulin resistance and regulating the level of glucolipid metabolism. With the widespread use of metformin in recent years, new evidence suggests that it also regulates multiple biological processes such as autophagy, inflammation, angiogenesis, and fibrosis, which may provide the theoretical basis for the use of metformin in ocular disease. Current studies have implicated that metformin has great potential in ocular therapy in preclinical and clinical applications, especially for patients with diabetic retinopathy, where metformin has an important role in delaying disease progression by inhibiting hyperglycemia-induced retinal inflammation, oxidative injury, and vascular endothelial growth factor signaling pathway. For nondiabetic ocular disease, metformin ameliorated the disease course by modulating cellular metabolism, improving oxidative stress and autophagy, and downregulating pro-inflammatory cytokines. Considering the multifaceted roles beyond glucose-lowering effects, as the advantage of safety profile and low cost, metformin has the potential as a novel therapeutic strategy for the treatment of ocular disease. This article reviews the research progress on the application of metformin in ocular diseases.

【Key words】 Metformin; Ocular disease; AMP-activated protein kinase; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870651, 82171042); Natural Science Foundation of Tianjin of China (20JCZDJC00100); The Key Science and Technology Support Project of Tianjin (20YFZCSY00990)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220916-00432

二甲双胍(1,1-二甲基双胍)源自山羊豆碱提取物,自20世纪50年代广泛用于糖尿病的治疗,是2型糖尿病的一线治

疗药物^[1]。AMP活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种异源三聚体蛋白,作为细胞能量状态的传



传感器存在于细胞质中,在代谢应激(如葡萄糖剥夺)等条件下进入细胞核,调节与产生 ATP 分解代谢途径相关的目标酶的表达^[2]。目前,二甲双胍已被证明能通过 AMPK 依赖性和非 AMPK 依赖性途径发挥药理作用。除了抗高血糖以外,近年来,对二甲双胍作用机制的研究已扩展至心血管保护、抗衰老、抗肿瘤及免疫调节等多个方面^[3]。现有研究表明,二甲双胍能通过影响与氧化应激、自噬、炎症、纤维化相关的信号通路,抑制血管内皮生成等过程,以改善糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)以及年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)等多种眼部疾病的进展^[4-6]。现将临床前和临床中二甲双胍改善眼部疾病进展的潜在作用机制及相关应用进行总结,以期眼部疾病防治提供新的治疗手段。

1 二甲双胍在眼部疾病临床前的应用

1.1 DR

DR 是一种由高血糖引发的视网膜内皮功能障碍性疾病,主要表现为视网膜微血管病变。在 DR 患者中,炎症诱导的视网膜血管通透性升高是视网膜微血管病变早期发病机制的重要环节。糖尿病引起的视网膜炎症,部分源于高糖刺激时 AMPK 通路下调所致的沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator1, SIRT1)的失活和核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的激活^[7]。高血糖应激标志物 NF- κ B 的激活可触发炎症细胞因子产生,导致视网膜血管通透性增加。此外,长期高糖刺激也可以通过诱导自噬功能障碍、氧化应激、以及应激相关性细胞衰老引起早期微血管损伤,而持续和过度的氧化应激对触发视网膜血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达和释放、诱导晚期 DR 新生血管的产生至关重要。

二甲双胍对 DR 的治疗作用是多方面的。二甲双胍靶向 DR 治疗的网络药理学研究证实,其可以通过影响细胞间紧密连接、细胞缺氧反应、调节 VEGF 信号通路等多个途径控制 DR 进展^[8]。二甲双胍对 DR 的调控机制包括 AMPK 依赖性和非 AMPK 依赖性途径^[9]。一方面,激活 AMPK 可逆转抗氧化分子 SIRT1 的抑制,阻止氧化应激、细胞凋亡对视网膜细胞的损伤,同时也能抑制 NF- κ B 触发炎症细胞因子对炎症细胞的募集;另一方面,非 AMPK 依赖途径可减轻高血糖诱导的视网膜炎症和氧化损伤,并抑制 VEGF 信号通路等在 DR 中的发展^[9-10]。

在高血糖环境下,二甲双胍抑制 VEGF 信号通路能减少促血管生成因子生成,改善炎症、缺血引起的新生血管生成。在高血糖诱导的血管病变中,VEGF-A 是血管化的主要调节因子,与 VEGFR2 结合可介导包括内皮增殖、分化、运动等多种生物学效应^[11]。研究表明,二甲双胍可直接抑制视网膜血管受体及血管化调节因子表达。Zhang 等^[12]在四氧嘧啶诱导的 DR 小鼠中给予二甲双胍腹腔注射,小鼠视网膜 miR-497a-5p 水平上调,靶向抑制 VEGF-A mRNA 的 3'-非编码区,VEGF-A 蛋白表达被抑制,视网膜新生血管密度降低。链脲霉素诱导的 DR 小鼠模型证实,二甲双胍腹腔注射能对小鼠眼部 VEGF-A

mRNA 产生剪接调节,通过增加 VEGF120/VEGF164 亚型比率抑制 VEGFR2 的活化和 VEGF 的信号传导^[4]。以上说明二甲双胍能通过调控视网膜血管受体及血管化调节因子转录水平来影响 VEGF 信号传导。

视网膜微血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cells, RVECs)作为视网膜内屏障的重要组成部分,是多种炎症介质作用的靶点,二甲双胍可减轻 DR 患者炎症水平,对 RVECs 发挥保护作用。韩静等^[13]在经肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)处理的人 RVECs 中发现,与单纯 TNF- α 干预相比,大剂量二甲双胍(>10 mmol/L)处理能显著降低上清液中单核细胞趋化蛋白-1(active monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)及白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)的浓度。他们猜测,此过程可能与二甲双胍激活 AMPK-NF- κ B 诱导炎症细胞因子的调控有关。后续研究证实,小剂量二甲双胍(5 mmol/L)处理不仅能抑制人 RVECs 中 TNF- α 上调的 MCP-1 和 IL-8 水平, NF- κ B p65 和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达也被下调,且二甲双胍对 ICAM-1 和 MCP-1 的抑制作用在加用 AMPK 抑制剂后被阻断,而该抑制剂对 NF- κ B 和 IL-8 的表达水平无影响^[14]。这表明二甲双胍能通过 AMPK 依赖和非依赖途径减少炎症介质介导的细胞迁移、黏附对 RVECs 的损伤,对早期视网膜屏障功能的破坏具有改善作用。Zheng 等^[15]则证实了二甲双胍在高糖环境下可直接激活 SIRT1,通过 SIRT1/肝激酶 B1/AMPK 通路减少 NF- κ B 和 Bcl-2 相关 X 蛋白及活性氧(reactive oxygen species, ROS)在视网膜内皮细胞中诱导的炎症和凋亡过程。

随着对 DR 作用机制的深入研究,二甲双胍对 DR 改善作用的探索已不仅限于对血管异常及视网膜炎症水平的调节,其对高糖环境下细胞代谢、氧化应激和自噬等的调节也可能对 DR 进展产生抑制作用。由于二甲双胍的作用机制广泛,对其诱导信号通路的准确鉴定对于 DR 的治疗应用值得关注。

1.2 AMD

AMD 是一种进行性、多因素眼病,主要以视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)变性介导的光感受器细胞死亡为特征。目前关于 AMD 的发病机制尚未完全阐明,但 RPE 细胞中抗氧化水平下降和过量 ROS 积累引起的氧化损伤被认为是主要原因^[16]。自噬是维持细胞稳态的重要途径,其对于受损细胞的降解有助于保护 RPE 细胞免受氧化损伤^[17]。在正常 RPE 细胞中自噬呈现高表达倾向以维持细胞稳态^[18],但在 AMD 患者中,退行性 RPE 细胞无法通过充分自噬抵抗氧化损伤^[19]。目前已在多种实验动物模型中证实,二甲双胍可激活 AMPK 不同下游分子诱导自噬,例如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、自噬激活激酶 1 等^[20]。

二甲双胍通过 AMPK 依赖途径调节 RPE 细胞中的自噬水平,减少 AMD 的氧化损伤。在过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)诱导 RPE 细胞氧化损伤的研究中,Zhao 等^[21]发现二甲双胍预处理能明显减少 H₂O₂ 诱导 RPE 细胞中 ROS 的积累,并抑制 RPE 细胞凋亡,而当使用 AMPK 抑制剂时,二甲双胍诱导的自噬标记蛋白 LC3B 和 p62 的表达明显受到抑制,其对细胞

活力与细胞凋亡的保护作用也明显减弱。Qu 等^[22]在静脉注射碘酸钠诱导氧化应激模拟干性 AMD 的大鼠中发现,二甲双胍腹腔或玻璃体腔给药能减少氧化应激诱导的 RPE 细胞的多态性改变,有助于维持 RPE 屏障功能的完整性;而在乙二醛处理人 RPE 细胞模拟干性 AMD 的体外模型中,二甲双胍预处理组相较于未处理组的 ROS 水平降低、一氧化氮水平增加,细胞凋亡减少,且磷酸化 AMPK 和 SIRT1 水平升高。二甲双胍可能通过激活 AMPK/Sirt1 发挥对 RPE 细胞氧化应激的保护作用。此外,有研究表明,二甲双胍增强共济失调毛细血管扩张突变-AMPK 驱动的自噬途径也能改善载脂蛋白 E 缺陷小鼠早期 AMD 的发生,减轻 Bruch 膜增厚和光感受器障碍,延缓 AMD 进展^[23]。以上研究均说明,靶向 AMD 氧化应激和自噬的疗法可能会阐明二甲双胍减缓 AMD 进展的治疗过程。

1.3 POAG

POAG 是一种慢性、多因素的视神经病变,其特征为视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)退化和视盘变化引起的视力丧失。由于 RGC 具有高能量需求,线粒体功能障碍会导致代谢调节缺陷引起的神经变性^[24]。已有研究表明,线粒体功能障碍是慢性青光眼小鼠眼压升高后 RGC 内早期可检测到的事件之一^[25]。此外,上调促纤维化驱动因子转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)介导的小梁网和筛板中过量细胞外基质沉积对 POAG 患者 RGC 功能受损也起重要作用^[26]。二甲双胍对线粒体功能的影响主要集中在对线粒体呼吸链复合物 1 的抑制^[27],这对后续 AMPK 的激活具有重要作用,而在抗纤维化机制中则主要集中在经典及非经典 TGF- β 1 信号通路^[28]。

关于二甲双胍能否在筛板水平上抑制 RGC 线粒体功能障碍来缓解 POAG 的进展,目前尚无相关研究,但二甲双胍的抗纤维化作用可能对 POAG 的疾病进展产生改善作用。Li 等^[29]在行青光眼滤过术后的老鼠模型中发现二甲双胍局部点眼可有效减轻手术部位波形蛋白、I 型胶原蛋白、纤连蛋白和骨桥蛋白沉积引起的纤维化过程,进一步研究表明二甲双胍通过激活 AMPK/核因子红系相关因子 2 通路能降低结膜成纤维细胞中 TGF- β 2 诱导的氧化应激及促纤维化过程,而在对二甲双胍调节炎症微环境发挥抗纤维化作用的探索中,二甲双胍也被证明能抑制促炎性 M1 型巨噬细胞极化诱导的人结膜成纤维细胞的纤维化作用。基于二甲双胍的代谢调节和抗纤维化作用机制,以 AMPK 作为关键代谢传感器,其对 POAG 患者促纤维化环境和线粒体功能障碍下的保护作用值得深入探究。

1.4 葡萄膜炎

葡萄膜炎是一种发生于眼内组织的炎症性疾病,分为感染性和非感染性。非感染性葡萄膜炎多由自身免疫反应引起,自身反应性 CD4 辅助性 T 细胞被认为是自身免疫性葡萄膜炎(autoimmune uveitis, AIU)炎症发生的主要原因^[30]。二甲双胍介导的抗炎效应是多方面的,除了对炎症细胞的代谢重编程来改善炎症进程,还具有直接抗炎作用,这个过程包括 AMPK 对多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶和 NF- κ B 诱导炎症活化的抑制,以及非 AMPK 依赖性直接抑制 NF- κ B 的激活及晚期糖基化终产

物累积导致的促炎效应^[31]。

二甲双胍的抗炎作用可能延缓葡萄膜炎的炎症进程。Kalariya 等^[32]在内毒素诱导的葡萄膜炎大鼠模型中发现,与未处理模型鼠相比,二甲双胍腹腔注射能显著降低大鼠房水中 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 等炎症细胞因子和趋化因子水平;免疫组织染色显示,炎症标志蛋白环加氧酶-2 以及 NF- κ B 在睫状体和视网膜中的表达也受到抑制,且磷酸化 AMPK 表达显著增加。这表明二甲双胍激活 AMPK 可抑制内毒素诱导的炎症标志物表达。目前缺乏二甲双胍对 AIU 的临床前研究,但现有自身免疫疾病探究可能提示了二甲双胍治疗对 AIU 的潜在益处。多项研究表明,二甲双胍在自身免疫性疾病中具有独立于降糖作用的抗炎效应和免疫调节作用,其通过作用于 AMPK/NF- κ B 和 AMPK/mTOR 等信号通路,通过下调 TNF- α 、抑制巨噬细胞表达多种炎症趋化因子、调节体内 T 细胞亚群平衡等机制,在自身免疫性关节炎、自身免疫性脑脊髓炎和炎症性肠病等疾病模型中发挥治疗作用^[33-35]。

鉴于二甲双胍被广泛证明的抗炎作用及免疫调节机制,其可能对改善葡萄膜炎炎症,调节免疫稳态产生积极影响。但值得注意的是,由于存在血-眼屏障,全身应用二甲双胍后,如何确定其在眼内发挥免疫调节作用是值得关注的地方。

1.5 视网膜色素变性

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是由光感受器细胞死亡和 RPE 萎缩引起的遗传性视网膜病变,目前尚无有效治疗方法。神经保护和炎症抑制被认为可能延缓 RP 进展。二甲双胍已被证明可以抑制 α -突触核蛋白磷酸化,通过预防线粒体功能障碍、减轻氧化应激、调节自噬等途径预防神经变性和神经炎症的发生^[36]。

二甲双胍具有治疗 RP 的潜力。A 等^[37]在 RP 特异性小鼠模型(rd1)中发现玻璃体腔注射二甲双胍能显著减少光感受器细胞凋亡,延缓光感受器和双极细胞变性,抑制视网膜外核层中的小胶质细胞活化,RNA 测序显示二甲双胍显著下调炎症基因并上调神经保护分子晶体蛋白的表达。研究者猜测二甲双胍对 RP 的神经保护作用可能与促进结晶蛋白表达以抑制炎症和细胞凋亡有关。Eltony 等^[38]在 N-乙基-N-亚硝基脲诱导的 RP 大鼠模型中发现,二甲双胍腹腔注射连续 7 d 后,与凋亡和氧化应激相关的标志物,如半胱天冬酶-3、一氧化氮合酶和巨噬细胞标志物(CD68)表达下降,且二甲双胍改善了 RP 大鼠神经胶质细胞的液泡形成与毛细血管的形态变化。二甲双胍可能通过减轻氧化应激、抗炎和抗凋亡等过程延缓 RP 发展,但其具体机制是未来研究中仍需探索的问题。

2 二甲双胍在眼部疾病中的临床应用

二甲双胍在眼部疾病中的应用尚处于探索阶段,但已有部分临床数据支持了其在 DR、AMD 和 POAG 患者中的治疗效果。

目前,大部分临床数据支持二甲双胍长期治疗对 DR 患者的潜在益处。de Jager 等^[39]在大型随机对照试验中发现,与安慰剂相比,口服二甲双胍 4.3 年在降低 DR 患者血糖水平的同时能有效抑制内皮活化性血清标志物的激活,如血管性血友病

因子和血管细胞黏附分子等,从而改善内皮功能障碍,降低炎症活性。Li 等^[40]对增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者玻璃体炎症细胞因子的检测发现,相较于非糖尿病和非二甲双胍治疗患者,长期二甲双胍治疗(>5 年)能显著降低 PDR 患者 ICAM-1 和 MCP-1 的产生。在对人群的回顾性病例研究中, Li 等^[41]也发现二甲双胍的长期使用(>15 年)与 2 型糖尿病患者的重度非增生性 DR 以及 PDR 发生率显著降低独立相关。

在 AMD 治疗方面,二甲双胍的应用也取得了一些进展。Blitzer 等^[42]对 172 459 例 AMD 患者的回顾性病例对照研究发现,二甲双胍的使用能显著降低 AMD 发生率,且呈剂量依赖性,低至中等剂量二甲双胍(2 年总剂量 271~600 g)对 AMD 的抑制显示出最大的潜在益处;在糖尿病患者的亚组分析中,除 2 年内累积使用剂量超过 1 080 g 的人群外,其他剂量下二甲双胍均对 AMD 发展具有改善作用,且其使用与无并存 DR 糖尿病患者的 AMD 风险降低有关。另一项对 1 947 例 AMD 和 5 841 例非 AMD 患者的多变量分析发现,使用二甲双胍患者的 AMD 发生率较低,在排除糖尿病对 AMD 的潜在影响后,二甲双胍依然能显著降低该人群中 AMD 的发生率^[5]。Aggarwal 等^[43]在对 231 142 例非糖尿病患者的研究中同样发现二甲双胍的使用可以预防 AMD 的发展。这些研究表明二甲双胍可降低 AMD 患病率。

在 POAG 的应用方面, Vergroesen 等^[44]发现 2 型糖尿病与 POAG 疾病风险呈正相关,而经二甲双胍治疗 1 年以上和每天增加 1 mg 累积剂量与较低的 POAG 风险相关,但二甲双胍治疗与眼压之间未见明显关联。Lin 等^[6]在回顾性队列研究中发现,与未服用患者相比,2 年累计服用二甲双胍超过 1 110 g 的糖尿病患者 POAG 患病风险降低 25%,且二甲双胍使用量每增加 1 g,风险降低 0.16%。

目前针对二甲双胍临床应用的研究主要集中于合并糖尿病患者,对非糖尿病患者眼病治疗的证据支持相对缺乏,尽管部分研究表明,使用二甲双胍可降低 AMD、POAG 的患病风险,但仍需更多独立数据来证实这些研究结果。

3 总结

二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病广泛使用的处方药之一,已被证明具有除降糖作用外的多重益处。由于二甲双胍可调节细胞代谢,具有抗氧化、抗炎、抗血管生成、抗纤维化等多种效应,因此可能在多种情况下具有疾病修饰作用。现有证据提示二甲双胍对 DR、AMD、RP、POAG、葡萄膜炎疾病进展具有改善作用,其潜在分子和细胞作用机制可能与二甲双胍调节自噬和氧化水平,下调 NF- κ B 信号传导降低促炎细胞因子表达,抑制 TGF- β 、VEGF 信号途径等相关。尽管临床中仍缺乏强有力的数据支持二甲双胍有独立于降糖效应以外对眼部疾病的治疗效果,但这提示我们,二甲双胍作为安全性良好、成本较低的药物能否成为一种新的眼部疾病防治策略,值得深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Flory J, Lipska K. Metformin in 2019 [J]. JAMA, 2019, 321 (19) : 1926-1927. DOI: 10. 1001/jama. 2019. 3805.
- [2] Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (10) : 774-785. DOI: 10. 1038/nrm2249.
- [3] Ursini F, Russo E, Pellino G, et al. Metformin and autoimmunity: a "new deal" of an old drug [J]. Front Immunol, 2018, 9 : 1236. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01236.
- [4] 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.
- [5] Brown EE, Ball JD, Chen Z, et al. The common antidiabetic drug metformin reduces odds of developing age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60 (5) : 1470-1477. DOI: 10. 1167/iovs. 18-26422.
- [6] Lin HC, Stein JD, Nan B, et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133 (8) : 915-923. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2015. 1440.
- [7] Kubota S, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (12) : 9142-9148. DOI: 10. 1167/iovs. 11-8041.
- [8] 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.
- [9] Hsu SK, Cheng KC, Mgbahuruike MO, et al. New insight into the effects of metformin on diabetic retinopathy, aging and cancer: nonapoptotic cell death, immunosuppression, and effects beyond the AMPK pathway [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (17) : 9453. DOI: 10. 3390/ijms22179453.
- [10] 刘巨平, 李筱荣. 二甲双胍改善糖尿病视网膜病变的临床和基础研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43 (8) : 749-753. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211017-00566.
- [11] Liu JP, Li XR. Clinical and basic research progress of metformin in improving diabetic retinopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43 (8) : 749-753. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211017-00566.
- [12] Dragoni S, Turowski P. Polarised VEGFA signalling at vascular blood-neural barriers [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (5) : 1378. DOI: 10. 3390/ijms19051378.
- [13] Zhang Y, Chen F, Wang L. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through microRNA-497a-5p [J]. Am J Transl Res, 2017, 9 (12) : 5558-5566.
- [14] 韩静, 闫小龙, Xiaoxi Q. 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.
- [15] 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.
- [16] Han J, Li Y, Liu X, et al. Metformin suppresses retinal angiogenesis and inflammation *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. PLoS One, 2018, 13 (3) : e0193031 [2025-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

29513760. DOI: 10.1371/journal.pone.0193031.
- [15] Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1): 217–228. DOI: 10.2337/db11-0416.
- [16] Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(4): 399–417. DOI: 10.1016/j.mam.2012.03.009.
- [17] Mitter SK, Song C, Qi X, et al. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD[J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1989–2005. DOI: 10.4161/auto.36184.
- [18] Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium; possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4160 [2025-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129916>. DOI: 10.1371/journal.pone.0004160.
- [19] Zhang ZY, Bao XL, Cong YY, et al. Autophagy in age-related macular degeneration; a regulatory mechanism of oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2896036. DOI: 10.1155/2020/2896036.
- [20] Lu G, Wu Z, Shang J, et al. The effects of metformin on autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111286. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111286.
- [21] Zhao X, Liu L, Jiang Y, et al. Protective effect of metformin against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human retinal pigment epithelial (RPE) cells by enhancing autophagy through activation of AMPK pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2524174. DOI: 10.1155/2020/2524174.
- [22] Qu S, Zhang C, Liu D, et al. Metformin protects ARPE-19 cells from glyoxal-induced oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1740943. DOI: 10.1155/2020/1740943.
- [23] Vessey KA, Jobling AI, Tran MX, et al. Treatments targeting autophagy ameliorate the age-related macular degeneration phenotype in mice lacking APOE (apolipoprotein E) [J]. *Autophagy*, 2022, 18(10): 2368–2384. DOI: 10.1080/15548627.2022.2034131.
- [24] Inman DM, Harun-Or-Rashid M. Metabolic vulnerability in the neurodegenerative disease glaucoma[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 146. DOI: 10.3389/fnins.2017.00146.
- [25] Williams PA, Harder JM, John S. Glaucoma as a metabolic optic neuropathy: making the case for nicotinamide treatment in glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2017, 26(12): 1161–1168. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000767.
- [26] Hurley DJ, Irnaten M, O'Brien C. Metformin and glaucoma-review of anti-fibrotic processes and bioenergetics[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2131. DOI: 10.3390/cells10082131.
- [27] Fontaine E. Metformin-induced mitochondrial complex I inhibition: facts, uncertainties, and consequences[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 753. DOI: 10.3389/fendo.2018.00753.
- [28] Wu M, Xu H, Liu J, et al. Metformin and fibrosis: a review of existing evidence and mechanisms[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 6673525. DOI: 10.1155/2021/6673525.
- [29] Li X, Leng Y, Jiang Q, et al. Eye drops of metformin prevents fibrosis after glaucoma filtration surgery in rats via activating AMPK/Nrf2 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1038. DOI: 10.3389/fphar.2020.01038.
- [30] Chen YH, Lightman S, Calder VL. CD4⁺ T-cell plasticity in non-infectious retinal inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9584. DOI: 10.3390/ijms22179584.
- [31] Saisho Y. Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(3): 196–205. DOI: 10.2174/1871530315666150316124019.
- [32] Kalariya NM, Shoeb M, Ansari NH, et al. Antidiabetic drug metformin suppresses endotoxin-induced uveitis in rats[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(7): 3431–3440. DOI: 10.1167/iovs.12-9432.
- [33] Son HJ, Lee J, Lee SY, et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 973986. DOI: 10.1155/2014/973986.
- [34] Lee SY, Lee SH, Yang EJ, et al. Metformin ameliorates inflammatory bowel disease by suppression of the STAT3 signaling pathway and regulation of the between Th17/Treg balance [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0135858 [2025-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360050>. DOI: 10.1371/journal.pone.0135858.
- [35] Sun Y, Tian T, Gao J, et al. Metformin ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating T helper 17 and regulatory T cells in mice[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 292: 58–67. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.014.
- [36] Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al. Emerging neuroprotective effect of metformin in Parkinson's disease: a molecular crosstalk[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104593. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104593.
- [37] A L, Zou T, He J, et al. Rescue of retinal degeneration in rd1 mice by intravitreally injected metformin[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 102. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00102.
- [38] Eltony SA, Mohaseb HS, Ahmed AA, et al. Can metformin modulate the retinal degenerative changes in a rat model of retinitis pigmentosa? [J]. *Tissue Cell*, 2022, 76: 101786. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101786.
- [39] 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.
- [40] Li Y, Gappy S, Liu X, et al. Metformin suppresses pro-inflammatory cytokines in vitreous of diabetes patients and human retinal vascular endothelium[J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0268451 [2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35802672/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0268451.
- [41] Li Y, Ryu C, Munie M, et al. Association of metformin treatment with reduced severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 2801450. DOI: 10.1155/2018/2801450.
- [42] Blitzer AL, Ham SA, Colby KA, et al. Association of metformin use with age-related macular degeneration: a case-control study [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(3): 302–309. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.6331.
- [43] Aggarwal S, Moir J, Hyman MJ, et al. Metformin use and age-related macular degeneration in patients without diabetes [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2024, 142(1): 53–57. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.5478.
- [44] Vergroesen JE, Thee EF, Ahmadizar F, et al. Association of diabetes medication with open-angle glaucoma, age-related macular degeneration, and cataract in the Rotterdam Study [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140(7): 674–681. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1435.

(收稿日期: 2025-03-12 修回日期: 2025-10-19)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

