

· 综 述 ·

视网膜细胞死亡方式在糖尿病视网膜病变中的研究现状

于欣悦 综述 张晓敏 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】 程序性细胞死亡是机体重要的防御机制,可监视内部病变、抵御外部感染以维持机体的稳定。在既往研究中,细胞死亡方式主要分为细胞凋亡和细胞坏死两大类。随着研究不断进展,新型细胞死亡方式逐渐被发现,细胞焦亡、铁死亡等备受关注,并参与了糖尿病视网膜病变(DR)的发生和发展。氧化应激、高血糖、炎症等多种致病因素导致视网膜细胞以凋亡、焦亡、铁死亡等不同方式死亡。凋亡是 DR 最早期的病理反应,氧化应激起始阶段便会发生,细胞膜的完整性在凋亡的早期阶段得以保持。凋亡细胞在溶解之前在组织内被吞噬细胞清除,这避免了不必要的炎症;细胞焦亡由 Caspase-1 激活,随后切割 GSDMD,可导致质膜成孔,渗透性细胞裂解,从而引起炎症和免疫反应;铁死亡涉及脂质过氧化代谢和铁稳态异常,脂质过氧化和谷胱甘肽耗竭是铁死亡的主要标志。3 种细胞死亡方式各自独立,又相互联系,与其他细胞死亡方式一起在疾病的发生和发展中发挥作用。本文就细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡在 DR 中的研究现状进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 细胞凋亡; 细胞焦亡; 铁死亡; 氧化应激

基金项目: 天津市教科科研计划 (2019ZD030); 天津市视网膜功能与疾病重点实验室自主与开放课题 (2019tjswmm001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211109-00615

Research status of retinal cell death in diabetic retinopathy

Yu Xinyue, Zhang Xiaomin, 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] Programmed cell death is an important defense mechanism of the body, which monitors internal lesions and defends external infections to maintain the stability of the body. In the past, there were two main types of cell death: apoptosis and necrosis. With the development of scientific research, new cell death modes, such as pyroptosis and ferroptosis, have attracted much attention and are involved in the occurrence and development of diabetic retinopathy (DR). Many pathogenic factors, such as oxidative stress, hyperglycemia and inflammation, lead to the death of retinal cells in different ways, such as apoptosis, pyroptosis and ferroptosis. Apoptosis is the earliest pathological response of DR, which occurs at the initial stage of oxidative stress, and the integrity of cell membranes is maintained at the early stage of apoptosis. Apoptotic cells are cleared by phagocytes in the tissue before dissolution, which avoids unnecessary inflammation. Pyroptosis is activated by Caspase-1, then cleaves GSDMD, which can lead to pore formation and osmotic cell lysis, resulting in inflammation and immune response. Ferroptosis involves lipid peroxidation and abnormal iron homeostasis. Lipid peroxidation and glutathione depletion are the main markers of ferroptosis. The three cell death modes are independent and interrelated, and play a role in the occurrence and development of diseases together with other cell death modes. This article reviews the current status of cell apoptosis, pyroptosis and ferroptosis in DR.

[Key words] Diabetic retinopathy; Apoptosis; Pyroptosis; Ferroptosis; Oxidative stress

Fund program: The Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (2019ZD030); Open Project of Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases (2019tjswmm001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211109-00615



细胞死亡是所有多细胞有机体必需的生理过程,是维持组织机能和形态的基本特征。2005 年第一届细胞死亡学术命名委员会对细胞死亡这一生命活动做出了清晰且确切的定义:不同于濒死细胞的可逆生命状态,细胞死亡是指细胞生命现象不可逆停止及生命的结束。只有符合以下任一分子水平或形态学条件,才可明确界定一个细胞的死亡:(1)细胞质膜完整性丧失;(2)细胞凋亡小体形成;(3)邻近的细胞吞噬死亡细胞碎片^[1-2]。以往,细胞凋亡被视为最经典的细胞死亡形式,随后细胞坏死及细胞自噬在细胞死亡中的重要意义也逐渐阐明。然而仅仅对这几种细胞死亡方式的调控和干预并不能阻止视网膜细胞的死亡、逆转糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发生和发展。在 DR 中,炎症相关分子水平上调、氧化应激分子增多使研究者逐渐关注并探究氧化应激及炎症水平对视网膜细胞的损伤作用。本文就细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡在 DR 中的研究现状进行综述。

1 细胞死亡方式概述

1.1 细胞凋亡

1965 年, Kerr 等^[3]在大鼠干细胞中观察到,机体局部发生缺血时,此处细胞会变成脂质团。当时,这种现象被称为皱缩型坏死。研究人员还观察到发生皱缩型坏死的细胞质膜完整,细胞内保留完整的溶酶体及线粒体跨膜电位,体内无炎症反应。1972 年该细胞死亡形式被命名为细胞凋亡^[4]。细胞凋亡这一生命活动具有固有的自杀机制,属于程序性细胞死亡,是组织更新所必需,以维持个体发育。但若活性氧(reactive oxygen species, ROS)、内质网应激等促凋亡因素增加使细胞过度凋亡则会引起相关疾病。

细胞凋亡存在内在固有途径和外途径 2 种主要途径^[5]。内在固有途径特征是非受体介导和线粒体调节。氧化应激、ROS 过量以及促凋亡分子 Bcl-2 等内环境改变会破坏线粒体跨膜,导致渗透性增加,线粒体外膜形成通透性转换孔,使线粒体破裂、凋亡小体形成,最终发生细胞凋亡^[6]。外途径是由膜上的死亡受体与细胞外死亡配体相互作用后启动细胞凋亡。参与细胞凋亡的膜受体属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体家族,其激活取决于 TNF 和 Fas 2 个主要配体。受体激活后招募受体相关死亡域、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(cysteine-specific proteinase-8, Caspase-8)组装成凋亡诱导信号复合体,裂解 Caspase-3 前体(Pro-Caspase-3),产生活性 Caspase-3,负责执行各种细胞内蛋白质降解,发生细胞凋亡^[7-8]。

1.2 细胞焦亡

1992 年, A Zychlinsky 在感染弗氏志贺菌的巨噬细胞中首次发现了一种炎性凋亡,当时认为这种炎性凋亡属于细胞凋亡的一种类型^[9]。随后 Cookson 等^[10]观察到其与细胞凋亡在生物学特性及细胞形态等方面存在显著差异,如不同于细胞凋亡保持质膜及溶酶体完整性的特点,炎性凋亡表现为细胞膜肿胀、孔隙形成,质膜迅速破裂失去完整性为其形态学特征,并在 2001 年将其命名为细胞焦亡。在形态学上,细胞焦亡同时具备

细胞凋亡和细胞坏死的部分特征。发生焦亡的细胞在形态和功能上表现为细胞核浓缩、染色质破坏,胞膜出现众多孔隙,丧失调节物质进出的能力,内外离子失衡,细胞肿胀破裂,包括炎症因子在内的大量细胞内容物释放至胞外,激发机体免疫反应,募集更多炎症细胞并扩大炎症反应^[11]。

细胞焦亡是由基因参与调控的细胞死亡方式,属于调控性细胞死亡^[12],其途径分为由病原微生物刺激以组装炎症小体来激活 Caspase-1 的经典细胞焦亡途径和由胞质脂多糖直接激活 Caspase-4/5/11 的非经典细胞焦亡途径。在经典细胞焦亡途径中,当病原微生物感染宿主细胞时,胞质内的模式识别受体在接头蛋白作用下与 Pro-Caspase-1 连接形成一个炎性复合物,称为依赖 Caspase-1 的炎症小体^[13]。当病原微生物刺激人体后,该炎症小体可激活 Pro-Caspase-1 为有活性的 Caspase-1。在非经典的细胞焦亡途径中,脂多糖可直接与 Pro-Caspase-11/4/5 结合并将其激活。激活后的 Caspase-1 和 Caspase-4/5/11 一方面作用于底物 GSDMD,使其裂解为 C 端和 N 端, N 端结构域诱导细胞膜形成孔隙,导致细胞内外失衡、膜破裂,胞内物质外释引起炎症反应,从而触发细胞焦亡;另一方面,活化的 Caspase-1 会促进白细胞介素 1 β (interleukin-1 β)前体和 IL-18 前体的成熟,形成有活性的 IL-1 β 和 IL-18 并分泌至细胞外,募集更多的炎症细胞聚集以扩大炎症反应^[14]。

1.3 铁死亡

2012 年, Dixon 等^[15]首次提出了一种新型细胞死亡方式并引起广泛关注,即铁死亡。这是一种由铁依赖的脂质过氧化损伤引起的新型调控性细胞死亡,区别于细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬,其机制多涉及铁代谢异常和氧化损伤 2 个方面^[16]。铁死亡的特征是过度依赖的细胞内铁离子、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化体系表达量降低,以及机体清除 GSH 过氧化物酶 4 等氧化体系作用减弱,机体无法平衡脂质过氧化损伤生成与降解^[17-18]。因此,体内过度堆积的脂质过氧化若无法及时清除,将引发细胞铁死亡^[19]。调控铁死亡的关键是提高机体抗氧化能力、调节参与铁代谢和产生脂质过氧化的各种分子和信号通路。在形态学上,铁死亡明显不同于细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬。其不具有细胞质和细胞器肿胀、细胞膜破裂等典型坏死特征;不具备细胞收缩、染色质凝聚、凋亡小体形成等细胞凋亡特征;也没有形成经典的封闭双层膜结构。铁死亡主要表现为明显的线粒体改变,如线粒体皱缩、线粒体嵴减少或消失,这是其明显区别于其他细胞死亡形式的形态学特征^[20]。

2 视网膜细胞死亡方式在 DR 中的研究现状

2.1 细胞凋亡

DR 是一种典型的微血管疾病,多种代谢途径参与了高血糖诱导的微血管损伤^[21]。周细胞丢失是 DR 的一个早期事件,在视网膜中,周细胞与内皮细胞的数量比例为 1:1,并且其覆盖微血管面积的 85%,形成了血-视网膜屏障,这表明周细胞在视网膜微血管系统中发挥着重要作用^[22]。糖尿病环境不利于周细胞存活,在 DR 早期阶段,周细胞与内皮细胞的数量比例

从 1:1 降低至 1:4^[23]。研究证明高血糖是触发周细胞凋亡的诱因^[24-26]。视网膜周细胞暴露于高糖环境时,氧化应激加剧,ROS 和高级糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)产生增加,Caspase-3 及核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等促凋亡关键信号因子活性增强,加速细胞凋亡。早期视网膜损害与 AGEs 沉积直接相关,包括线粒体肿胀、周细胞丢失等病理生理过程;此外,与其受体 RAGE 结合也可激活周细胞内的异常信号传递通路,引起周细胞凋亡^[27]。上述研究表明高糖、氧化应激、AGEs 等因素可直接引起视网膜细胞凋亡。

另外,有研究表明高糖可通过诱导小胶质细胞活化间接引起视网膜细胞凋亡。视网膜小胶质细胞作为中枢神经系统的组成部分,扮演着巨噬细胞的角色,维持视网膜正常生长并具有神经保护作用。静止状态的小胶质细胞在糖尿病氧化应激状态下被过量的 ROS 诱导活化,活化的小胶质细胞增殖能力增强、形态改变并获得迁移能力,其吞噬能力也随之增强,发挥抗炎作用;然而异常活化的小胶质细胞也会激活 NF- κ B,细胞外信号调节激酶信号通路,导致 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、血管细胞黏附分子、细胞内黏附分子等多种促炎因子释放,而发挥促炎作用^[28]。因此,在高血糖等病理条件下,小胶质细胞活化失调会加剧视网膜多种细胞凋亡,导致神经纤维层变薄及视力丧失。Kim 等^[29]发现,葛根素可有效抑制 AGEs 诱导的视网膜细胞凋亡,对缓解 DR 的发生和发展起一定作用,其机制是干扰 NADPH 氧化酶相关的 ROS 通路,抑制 NF- κ B 的活化^[30]。此外,Li 等^[17]发现白藜芦醇可通过抑制 ROS/AMPK/Sirt1/PGC-1 α 通路,减少高血糖环境下 ROS 积累及 Caspase-3 裂解水平增加引起的细胞凋亡。

综上所述,细胞凋亡在 DR 早期阶段发挥着重要作用,常常作为细胞死亡的开端。而细胞凋亡与糖尿病相关的氧化应激或 ROS 过量产生密切相关,因此阐明 DR 背后氧化应激相关机制以阻止细胞凋亡十分重要。调节高血糖诱导的多种信号传导通路,可作为糖尿病的潜在治疗靶点,以抑制 ROS 生成和细胞因子分泌,并减少细胞凋亡。

2.2 细胞焦亡

视网膜通过线粒体内膜的线粒体电子传输链消耗大量葡萄糖和氧气以产生维持视觉功能所需的能量(三磷酸腺苷)^[31-32]。在此过程中,电子从电子传输链泄露被氧分子捕获,进而产生 ROS,破坏线粒体膜脂质、蛋白质以及线粒体基因组。受损的线粒体三磷酸腺苷生成效率降低,但会产生更多的 ROS。线粒体 ROS 和氧化的线粒体基因组释放到细胞质中会被胞质模式识别受体识别为损伤相关分子模式,其中包括 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体^[33]。NLRP3 炎症小体是 Pro-Caspase-1 加工和激活的平台,被激活后的 Caspase-1 又负责加工促炎性因子 IL-1 β 和 IL-18 的激活并分泌至细胞外,募集更多的炎症细胞扩大炎症反应,最后通过焦亡的形式诱导细胞死亡^[34]。Gu 等^[35]发现,高糖处理的人视网膜微血管内皮细胞中 NLRP3 的表达水平上调,并且 Caspase-1 和 IL-1 β

水平升高。而 NLRP3 炎症抑制剂 MCC950 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来抑制高糖环境对人视网膜微血管内皮细胞的损伤^[36]。此外,Huang 等^[37]研究发现高糖也可以激活视网膜小胶质细胞 NLRP3 信号,触发焦亡的发生。用 NLRP3 炎症抑制剂处理小胶质细胞可显著减弱高糖诱导的细胞毒性、NLRP3 激活及 IL-1 β 分泌,从而抑制细胞焦亡的发生。

Yu 等^[38]发现人视网膜周细胞(human retinal pericyte, HRPC)在模拟 DR 环境中发生了细胞焦亡,表现为 Caspase-1 激活、DSDMD 裂解、IL-1 β 及 IL-8 等炎症因子和乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)释放,细胞活力降低,并且细胞中 miR-342-3p 表达降低。使用 miR-342-3p 模拟物可抑制 HRPC 焦亡,使用 miR-342-3p 抑制剂则 HRPC 焦亡。这些发现有助于更好地了解视网膜周细胞耗竭的发病机制和开发 DR 的新治疗策略。另外,有研究报道,Müller 细胞中也发现了细胞焦亡的存在^[39]。与非糖尿病小鼠相比,7 个月时糖尿病小鼠的 Müller 细胞显著丢失,高糖诱导的 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 活化及孔形成呈剂量和时间依赖性,并导致损伤,释放出炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-18 和 LDH,这些均为细胞焦亡的特征^[40]。抑制 Caspase-1/IL-1 β 通路则可预防糖尿病引起的 Müller 细胞丢失,表明细胞焦亡参与 Müller 细胞的死亡过程。Gan 等^[41]使用 Caspase-3 抑制剂 DEVD 抑制 Caspase-3 介导的细胞凋亡,使用 Caspase-1 抑制剂 YVAD 及 NLRP3 抑制剂格列本脲来阻断 NLRP3-Caspase-1 信号传导,发现高糖介导的细胞孔隙形成和 LDH 释放可以被 YVAD 抑制,而不被 DEVD 抑制,由此说明高糖引起的细胞焦亡是由 Caspase-1 参与的经典焦亡途径介导。这些结果首先揭示高糖部分通过 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 介导的细胞焦亡引起视网膜损伤,并且 GSDMD-N 的成孔特性是焦亡的驱动力。其次揭示联合使用格列本脲和 YVAD 可以抑制高糖介导的 NLRP3-Caspase-1 的活化减轻视网膜细胞的炎症及成孔损伤,并且有助于阐明细胞焦亡和高糖刺激之间的关联,为 DR 和其他糖尿病并发症提供了新的靶标。

综上,细胞焦亡不仅广泛参与 DR 中多种细胞死亡,还会增加 IL-1 β 、IL-8 等炎症介质水平,加剧炎症反应,促进 DR 发展。因此,深入探索细胞焦亡发生的潜在分子机制,将为 DR 治疗带来更广阔的前景。

2.3 铁死亡

越来越多的研究表明,ROS 与 DR 发病进程密切相关^[24]。视网膜是高度耗氧组织,GSH 是视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中主要的内源性抗氧化剂,在视网膜和 RPE 细胞中水平较高^[42]。研究表明,脂质过氧化物的积累与 GSH 耗竭是铁死亡的关键特征,二者共同导致细胞氧化损伤和死亡。当视网膜处于高糖状态时,还原性 GSH 等抗氧化剂被大量消耗,ROS 产生增多,促进细胞铁死亡^[43]。Totsuka 等^[44]观察到,用叔丁基过氧化物(tert-butyl hydroperoxide, tBH)诱导的细胞死亡伴随着 3 个特征:脂质过氧化、GSH 耗竭和亚铁积累,这些现象可被铁死亡抑制剂(ferrostatin-1)和去铁胺显著减弱。外源性铁超载可增强 tBH 诱导的 RPE 细胞发生铁死亡,该作用也可被 ferrostatin-1 和去

铁胺显著抑制。为了进一步证明糖尿病氧化应激导致 RPE 细胞死亡的过程中铁死亡发挥了关键作用, Totsuka 等^[44]在体外实验中比较了同样在 tBH 刺激下, 半胱氨酸蛋白水解酶抑制剂、坏死抑制剂和 ferrostatin-1 对 ARPE-19 活性的影响。实验结果表明, 低浓度 tBH 时 3 种抑制剂均可以提高 ARPE-19 细胞的活力, 但高浓度 tBH 刺激下仅有 ferrostatin-1 提高 ARPE-19 细胞的活力。研究者进一步评估了 tBH 刺激下 ARPE-19 细胞总 ROS 水平和脂质过氧化水平在 3 h 和 6 h 均上调, 经 ferrostatin-1 处理后显著受到抑制; 且 tBH 刺激下 ARPE-19 细胞内 Fe^{2+} 水平升高, 预先加入铁螯合剂细胞内 Fe^{2+} 无明显变化。综上所述, 糖尿病状态下 RPE 细胞发生铁死亡, 抑制铁死亡可以成为 DR 治疗新靶点。

3 展望与总结

3 种细胞死亡方式在形态学及发生机制上存在差异, 但又相互关联。糖尿病所致的氧化应激及 ROS 过度积累会诱导线粒体损伤、炎症和脂质过氧化, 进而引发细胞凋亡、焦亡和铁死亡, 损伤视网膜多种细胞。在 DR 的早期阶段, 凋亡通常是首先出现的细胞死亡形式之一, 在氧化应激初始阶段, 视网膜微血管系统的周细胞因代偿性血流增加而最易受损; 随着 ROS 积累、炎症的发生、脂质过氧化会出现细胞焦亡与铁死亡。3 种细胞死亡方式各自独立, 又在疾病的发生和发展中发挥协同作用, 这为联合治疗方案提供了可能。但就目前的研究成果来看, 关于这 3 种细胞死亡方式在 DR 中发挥生物学效应的确切机制仍处于起步阶段, 尚缺乏临床研究支持。因此, 深入了解 3 种细胞死亡方式的确切机制, 发现三者之间的联系及调节的共同点, 通过干预阻止细胞死亡可为 DR 的治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582–592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
- [2] Khan I, Yousif A, Chesnokov M, et al. A decade of cell death studies: breathing new life into necroptosis[J]. Pharmacol Ther, 2021, 220: 107717. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107717.
- [3] Kerr JF. A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes[J]. J Pathol Bacteriol, 1965, 90(2): 419–435. DOI: 10.1002/path.1700900210.
- [4] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33.
- [5] Qi K, Mu Y, Hu Y, et al. Comprehensive landscape of cell death mechanisms: from molecular cross-talk to therapeutic innovation in oncology[J]. Front Cell Dev Biol, 2025, 13: 1611055. DOI: 10.3389/fcell.2025.1611055.
- [6] Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - a review[J]. Braz J Biol, 2021, 81(4): 1133–1143. DOI: 10.1590/1519-6984.228437.
- [7] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992.
- [8] Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(7): 395–417. DOI: 10.1038/s41571-020-0341-y.
- [9] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382): 167–169. DOI: 10.1038/358167a0.
- [10] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113–114. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
- [11] Broz P. Pyroptosis: molecular mechanisms and roles in disease[J]. Cell Res, 2025, 35(5): 334–344. DOI: 10.1038/s41422-025-01107-6.
- [12] Ying Y, Padanilam BJ. Regulation of necrotic cell death: p53, PARP1 and cyclophilin D-overlapping pathways of regulated necrosis? [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11–12): 2309–2324. DOI: 10.1007/s00018-016-2202-5.
- [13] 刘岳衡, 王慧. 细胞焦亡: 程序性死亡研究新热点[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(7): 1006–1011. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.07.022.
- [13] Liu YH, Wang H. Pyroptosis: a new hotspot in the programmed cell death[J]. J Clin Pathol Res, 2016, 36(7): 1006–1011. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.07.022.
- [14] Ren D, Ye X, Chen R, et al. Activation and evasion of inflammasomes during viral and microbial infection[J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1): 56. DOI: 10.1007/s00018-025-05575-2.
- [15] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [16] 田溪雯, 秦波, 刘身文. 铁死亡在眼科疾病中的应用研究进展[J]. 眼科新进展, 2021, 41(2): 182–188. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2021.0039.
- [16] Tian MW, Qin B, Liu SW. Application of ferroptosis in ophthalmic diseases[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2021, 41(2): 182–188. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2021.0039.
- [17] Li J, Yu S, Ying J, et al. Resveratrol prevents ros-induced apoptosis in high glucose-treated retinal capillary endothelial cells via the activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7584691. DOI: 10.1155/2017/7584691.
- [18] 马德亮, 姜英健, 李洪波, 等. 铁死亡调控机制及其与其他细胞死亡关系的研究进展[J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(6): 750–753. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2020.56.098.
- [18] Ma DL, Jiang YJ, Li HB, et al. Research advances in the regulatory mechanism of ferroptosis and its relationship with other cell deaths[J]. J Qingdao Univ (Med Sci), 2020, 56(6): 750–753. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2020.56.098.
- [19] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424–442. DOI: 10.1038/s41580-024-00703-5.
- [20] Thi Nghiem TH, Kusuma F, Park J, et al. Brief guide to detecting ferroptosis[J]. Mol Cells, 2025, 48(11): 100276. DOI: 10.1016/j.mocell.2025.100276.
- [21] 惠延年. 精确评估和控制糖尿病视网膜病变的进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(1): 1–4. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20201224-00634.
- [21] Hui YN. Accurate assessment and control of the progression of diabetic retinopathy[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2021, 37(1): 1–4. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20201224-00634.
- [22] Huang BB, Fukuyama H, Burns SA, et al. Imaging the retinal vascular mural cells in vivo: elucidating the timeline of their loss in diabetic retinopathy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(2): 465–476. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.320169.
- [23] Roy S, Kim D, Lim R. Cell-cell communication in diabetic retinopathy[J]. Vision Res, 2017, 139: 115–122. DOI: 10.1016/j.visres.2017.04.014.
- [24] Volkert MR, Crowley DJ. Preventing neurodegeneration by controlling oxidative stress: the role of OXR1[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 611904. DOI: 10.3389/fnins.2020.611904.
- [25] Ruan Y, Jiang S, Musayeva A, et al. Oxidative stress and vascular dysfunction in the retina: therapeutic strategies[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(8): 761. DOI: 10.3390/antiox9080761.



- [26] 孙娟,何红. 糖尿病视网膜病变危险因素的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(12): 986-990. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20191009-00317.
- Sun J, He H. Research progress on the risk factors of diabetic retinopathy[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2020, 36(12): 986-990. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20191009-00317.
- [27] Kim J, Jo K, Lee IS, et al. The extract of aster koraiensis prevents retinal pericyte apoptosis in diabetic rats and its active compound, chlorogenic acid inhibits AGE formation and AGE/RAGE interaction [J]. Nutrients, 2016, 8(9): 585. DOI: 10. 3390/nu8090585.
- [28] Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts[J]. Cell, 2019, 179(2): 292-311. DOI: 10. 1016/j. cell. 2019. 08. 053.
- [29] Kim J, Kim KM, Kim CS, et al. Puerarin inhibits the retinal pericyte apoptosis induced by advanced glycation end products in vitro and in vivo by inhibiting NADPH oxidase-related oxidative stress [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(2): 357-365. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2012. 04. 030.
- [30] 周云丰, 李琳, 葛争艳, 等. 中医药防治糖尿病视网膜病变周细胞凋亡的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10): 1819-1823. DOI: 10. 11842/wst. 2016. 10. 025.
- Zhou YF, Li L, Ge ZY, et al. A research progress on the protective effects of traditional chinese medicine on pericyte loss in diabetic retinopathy [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2016, 18(10): 1819-1823. DOI: 10. 11842/wst. 2016. 10. 025.
- [31] Country MW. Retinal metabolism: a comparative look at energetics in the retina [J]. Brain Res, 2017, 1672: 50-57. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2017. 07. 025.
- [32] 邵彦, 李筱荣. 从能量代谢角度看糖尿病相关眼病的诊疗[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(9): 729-732. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200527-00377.
- Shao Y, Li XR. A metabolic perspective in diabetic ocular disease [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(9): 729-732. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200527-00377.
- [33] 张聿剑, 季敏, 管怀进. NLRP3 炎症小体与眼部疾病[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(4): 365-368. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200325-00203.
- Zhang YJ, Li XR, Guan HJ. NLRP3 inflammasome and eye diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(4): 365-368. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200325-00203.
- [34] Zhang Y, Zhao D, Wang T, et al. Pyroptosis, a double-edged sword during pathogen infection: a review [J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 289. DOI: 10. 1038/s41420-025-02579-6.
- [35] Gu C, Draga D, Zhou C, 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. DOI: 10. 1167/iovs. 19-27825.
- [36] Shi Q, Wang J, Cheng Y, et al. Palbinone alleviates diabetic retinopathy in STZ-induced rats by inhibiting NLRP3 inflammatory activity [J/OL]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(7): e22489 [2025-02-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202043/>. DOI: 10. 1002/jbt. 22489.
- [37] Huang L, You J, Yao Y, et al. High glucose induces pyroptosis of retinal microglia through NLRP3 inflammasome signaling [J]. Arq Bras Oftalmol, 2021, 84(1): 67-73. DOI: 10. 5935/0004-2749. 20210010.
- [38] Yu X, Ma X, Lin W, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates primary human retinal pericyte pyroptosis by modulating miR-342-3p targeting of CASP1 in diabetic retinopathy [J]. Exp Eye Res, 2021, 202: 108300. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108300.
- [39] Bai Y, Xie M, Zhu Y. Mechanism underlying Müller cell pyroptosis and its role in the development of proliferative vitreoretinopathy [J]. Clinics (Sao Paulo), 2023, 78: 100241. DOI: 10. 1016/j. clinsp. 2023. 100241.
- [40] McCurry CM, Sunilkumar S, Subrahmanian SM, et al. NLRP3 inflammasome priming in the retina of diabetic mice requires REDD1-dependent activation of GSK3 β [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(3): 34. DOI: 10. 1167/iovs. 65. 3. 34.
- [41] Gan J, Huang M, Lan G, et al. High glucose induces the loss of retinal pericytes partly via NLRP3-caspase-1-GSDMD-mediated pyroptosis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4510628. DOI: 10. 1155/2020/4510628.
- [42] Brodzka S, Baszyński J, Rektor K, et al. The role of glutathione in age-related macular degeneration (AMD) [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4158. DOI: 10. 3390/ijms25084158.
- [43] Malaviya P, Kumar J, Kowluru RA. Role of ferroptosis in mitochondrial damage in diabetic retinopathy [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 225: 821-832. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2024. 10. 296.
- [44] Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells [J]. Exp Eye Res, 2019, 181: 316-324. DOI: 10. 1016/j. exer. 2018. 08. 019.

(收稿日期: 2025-03-11 修回日期: 2025-10-17)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L $\pm$ 18.2 ng/L”可以表示为“(75.4 $\pm$ 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 *A*。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)

