

· 综 述 ·

糖尿病视网膜神经变性研究进展

张琳 综述 汪枫桦 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科, 上海 200080

通信作者: 汪枫桦, Email: shretina@sjtu.edu.cn

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)曾被普遍认为是一种原发性血管病变,但越来越多的研究显示,糖尿病视网膜神经变性(DRN)发生于 DR 早期,且可能发生于微血管病变之前,但其与微血管病变的关联尚不明确。DRN 早期即可能表现出对比敏感度降低、视野异常、电生理变化和光学相干断层扫描显示的视网膜厚度变薄,出现这些异常的主要原因是神经节细胞凋亡增加和神经胶质细胞反应性增生。而视网膜神经细胞中促凋亡分子(如谷氨酸盐、血管紧张素 II 等)和神经保护分子(如色素上皮衍生因子、生长抑素等)之间的不平衡及炎症、氧化应激增加等是引起 DRN 的重要原因。因此,减少抗凋亡分子的产生及抑制神经细胞的凋亡通路、使用抗氧化剂和神经保护因子等成为了干预神经变性的主要策略。研究发现,对动物模型神经变性的早期干预可以有效控制神经变性进展以及预防和延缓 DR 进展,但目前可用于临床试验的药物较少。因此,进一步探索 DRN 和微血管病变之间的联系,以及积极评估针对 DRN 的神经保护策略和相关药物,可为预防 DR 发生和延缓 DR 进展提供有效策略。本文就 DRN 的临床检测方法、病理机制和干预策略等方面进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 糖尿病视网膜神经变性; 综述

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220412-00153

Advances in diabetic retinal neurodegeneration

Zhang Lin, Wang Fenghua

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Wang Fenghua, Email: shretina@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) has long been recognized as a primary microvasculopathy disease. However, more and more studies have proved that diabetic retinal neurodegeneration (DRN) occurs in the early stage of DR, and may precede microvascular disease. Nevertheless, the association between vasculopathy and neuropathy remains unclear. Reduced contrast sensitivity, localized deficits in visual field, electrophysiological changes and thinning of retinal thickness on optical coherence tomography can occur in the early stage of DRN, the main pathological changes for those abnormalities are increased apoptosis of ganglion cells and increased reactivity of glial cells. The imbalance between pro-apoptotic molecules (such as glutamate, angiotensin II, etc.) and neuroprotective molecules (such as pigment epithelium-derived factor, somatostatin, etc.), inflammation, and oxidative stress in retinal neurons are important causes of DRN. Strategies for treating neurodegeneration include reducing the production of anti-apoptotic molecules, inhibiting the apoptosis pathway of nerve cells, and using antioxidants and neuroprotective factors. Studies on neurodegeneration have found that early intervention can effectively control the progression of neurodegeneration and prevent the progression of DR in animal models, but there are currently few drugs available for clinical trials. Further research is needed to discover the link between vascular dysfunction and DRN and to evaluate neuroprotective agents for retinal neurodegeneration to develop effective strategies for preventing DR and delaying its progression. This article reviews the clinical detection methods, pathological mechanisms, and intervention strategies of DRN.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Diabetic retinal neurodegeneration; Review

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220412-00153

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的常见并发症之一,可严重损害患者视力。DR 不是一种单纯的血管病变,其发病机制极为复杂,涉及不同因素和多种病理生理机制。高血糖本身有害的代谢作用及高血糖触发的代谢途径是糖尿病和 DR 并发症之间的重要联系。长时间处于高血糖水平会通过多种途径,如多元醇途径、己糖胺途径、DAG-PKC 途径、晚期糖基化终产物途径、氧化应激和炎症反应^[1-2],引起视网膜组织新陈代谢异常,导致多种介质调节途径失调,从而

损害视网膜。视网膜微环境改变是造成扩张性血管病变进展和视网膜细胞死亡的重要原因^[3]。然而,越来越多的证据证实,在 DR 早期阶段存在视网膜神经元损伤,糖尿病视网膜神经变性(diabetic retinal neurodegeneration, DRN)可能发生于微血管病变之前^[4-5]。美国糖尿病协会对 DR 的最新定义为“神经血管并发症”^[6],但 DRN 与微血管病变之间是否有因果关系尚不明确,但已知神经元、神经胶质细胞和血管内皮细胞在神经血管单元中紧密相连^[7];且已有实验证据表明,神经胶质细



胞、神经元和微血管功能障碍相互依赖,并与 DR 发展密切相关^[8]。本文就 DRN 研究进展进行综述。

1 DRN 的临床检测方法

目前,DR 的临床分期主要基于视网膜血管变化制定,但研究表明在 DR 出现前已有视网膜神经功能的改变,如对比敏感度降低、视野和电生理检查结果异常等。使用 Pelli-Robson 图表示测试的对比敏感度结果在非增殖性 DR(non-proliferative DR, NPDR)眼中发生显著改变,并与血糖水平相关^[9]。在无 DR 的糖尿病患者中,Pelli-Robson 对比敏感性显著降低,与健康受试者相比,年龄校正后平均降低 19%^[10]。与健康者对比,无 DR 糖尿病患者的视野平均敏感性损失为 2.9 dB,而在 NPDR 患者中更严重,敏感性损失更为明显,为 3.9 dB^[9]。FDT 视野检查检测神经功能下降的能力优于微视野检查,在追踪神经细胞损伤方面更准确^[10]。多项电生理实验发现,未出现 DR 的糖尿病患者即可出现震荡电位潜伏期延长和振幅下降^[11-12]。一项通过多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)预测 1 年后 DR 病变进展的研究中发现,mfERG 基线异常的患者在 1 年内发展成 DR 的风险比基线正常的患者高 21 倍^[13]。同时也有多项 mfERG 实验表明,mfERG 异常的区域可能对将会发生血管病变的区域有提示作用^[14-15]。

使用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可以更直观、更清晰地观察视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)及视网膜总厚度的变薄。在正常受试者中,下方象限的 RNFL 最厚,其次为上方、鼻侧、颞侧象限,而 RNFL 变薄与年龄增长和近视度数增加有关^[16]。Toprak 等^[17]研究发现,在没有 DR 的糖尿病患者中,视乳头下方及颞下侧 RNFL 变薄可能是神经视网膜变性的早期迹象,并且独立于血管内皮损伤。不良的血糖控制似乎会导致视乳头上 RNFL 变薄,而随着糖尿病持续时间的延长,黄斑中心凹厚度趋于变薄。在一项对 40 例 1 型糖尿病患者进行 6 年随访的研究中发现,患者 RNFL、GCL 随着时间的推移显著变薄,但内丛状层(inner plexiform layer, IPL)显著增厚,且在随访期间,GCL 变化在 DR 眼中更明显^[17]。Kim 等^[18]研究发现,在无 DR 或轻度 NPDR 的糖尿病患者中,GCL-IPL 厚度变薄与周围神经传导和自主神经功能减退均呈正相关。这也提示了当糖尿病患者出现周围神经病变或自主神经功能障碍时,应同时进行眼科评估,以进行更严格的糖尿病控制,延缓视网膜病变进展。

2 DRN 的病理机制研究进展

2.1 DRN 的解剖变化

在链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的 1 型糖尿病小鼠模型和 db/db 2 型糖尿病小鼠模型中均发现,糖尿病小鼠在诱导早期即发生视网膜厚度变薄,且该变薄趋势随时间延长呈逐渐进展态势^[4,19-20]。对患有糖尿病但无 DR 已故患者捐赠眼的解剖发现,与健康捐赠眼相比,糖尿病患者的 RNFL 更薄,但视网膜各层毛细血管密度无明显差异^[4]。

2.2 DRN 的病理变化

在视网膜中,所有细胞相互交流,维持正常的视网膜结构和功能。神经元、神经胶质细胞、血管细胞等在解剖学和功能上的相互依赖性组成了神经血管单元。神经血管单元损伤被认为是 DR 早期的主要病理变化^[21]。而 DRN 的病理改变主要表现为神经节细胞(ganglion cells, GCs)凋亡增加和神经胶质细胞反应性增生^[8,19]。但目前尚不清楚神经细胞凋亡或反应性小胶质细胞增生是否是糖尿病患者视网膜神经退行性变的起因。

GCs 是视觉传导通路上的第二级神经元,是将视觉信息传递给大脑的重要通路,损伤时可能造成视力损害。GCs 多位于内层视网膜,GCs 凋亡是 DRN 早期检测到的指标之一^[19]。GCs 凋亡的增加在临床上可以表现为 RNFL、GCL 厚度变薄等^[8]。Cui 等^[22]对 STZ 诱导的高血糖小鼠研究发现,高血糖可以导致 GCs 的结构重塑,并观察到神经细胞树突覆盖面积明显减少,而树突分支总数增加,尤其表现为树突的远处分支减少,近处分支增加。对早期糖尿病患者供体的视网膜免疫组织化学分析显示,视网膜神经细胞中 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达增加,提示视网膜神经细胞在糖尿病早期存在凋亡^[23]。

胶质细胞活化增生也是 DRN 的主要病理表现。胶质细胞位于视网膜血管和神经细胞之间,不仅维持着血管的正常功能和结构,而且从血液中摄取葡萄糖为视网膜神经元提供能量。视网膜胶质细胞包括大胶质细胞(星形胶质细胞和 Müller 细胞)和小胶质细胞。小胶质细胞有 2 种活化表型,即促炎状态和抗炎状态^[24]。研究表明在 DRN 中,神经元活动刺激小胶质细胞发生坏死性凋亡,包括受体相互作用蛋白激酶 1/3 复合物在内的坏死因子表达显著升高^[25],引起胶质细胞活化,转变为促炎状态,进而引发促炎性细胞因子,如白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等释放^[26],该过程可能发生在神经细胞死亡之前^[27]。Müller 细胞也是胶质细胞增生中主要的反应细胞,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的 Müller 细胞存活是糖尿病视网膜神经单元维持生存能力所必需的^[28]。胶质细胞活化的始动因素是氧化应激及多元醇通路的激活^[29]。因此,胶质细胞激活引发的炎症和氧化应激增强,可能会加速糖尿病视网膜 GCs 神经变性的恶化^[30]。

2.3 DRN 的分子生物学变化

视网膜神经细胞中促凋亡分子和神经保护分子之间的不平衡是引起 DRN 的重要原因之一^[31-32]。在视网膜神经细胞的促凋亡相关分子中,谷氨酸盐是一类非常重要的神经毒性代谢产物;此外,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)过度激活后异常生成血管紧张素 II,也会引发神经毒性作用。谷氨酸盐作为重要的兴奋性神经递质,在双极细胞和光感受器之间及双极细胞和 GCs 之间传递信息。神经元过度刺激会通过 caspase3 依赖通路和 caspase 非依赖通路(即钙途径和线粒体凋亡诱导因子途径),引起过量谷氨酸盐释放,进而引发兴奋性毒性,最终导致神经变性^[31,33-34]。RAS 系统除在肾脏表达外,还在眼中表达。在视网膜中,RAS 主要在内层视网膜的神经元和 GCs 及视网膜血管中合成。DR 患者中,血管

紧张素 II 过表达对血管紧张素 1 型受体 (angiotensin type 1 receptor, AT1-R) 的激活刺激了炎症反应、氧化应激、细胞增殖、周细胞迁移、白细胞异常黏附和神经凋亡等多种途径^[33,35]。

神经保护分子对视网膜各种细胞的生长、分化和维持以及神经血管单元至关重要,如色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF)、生长抑素 (somatostatin, SST)、促红细胞生成素以及脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 等^[31]。它们可以通过减少谷氨酸盐毒性、抑制氧化应激损伤、抗神经细胞凋亡等多种作用保护神经元。神经保护因子的补充可以作为延缓 DRN 发展的重要策略。

线粒体氧化应激损伤可能是视网膜神经细胞凋亡的重要原因。DR 患者体内的高糖环境会诱导线粒体来源活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的异常产生,进而增加氧化应激水平^[36-37]。还有研究显示,异常糖原合酶激酶 3 β 激活引起的 tau 蛋白高磷酸化和 β -连环蛋白下调,进而引发的线粒体损伤发生在 GCs 凋亡和视网膜微血管病变之前^[38-39]。

DRN 对视觉功能造成的影响是单独的作用途径还是与微血管异常有关仍不明确。越来越多的证据支持神经病变在 DR 发病机制中所起的作用^[4,8,40],这也为预防 DR 发生或延缓 DR 进展提供了潜在的有效治疗策略。

3 DRN 的干预策略

由于神经变性在 DR 中是早期事件,虽然 DRN 和血管病变的关系尚不明确,但许多研究发现在 DR 早期阶段对神经变性进行药物干预,有助于预防或延缓 DR 进展。针对 DRN 神经保护的治疗可以通过减少氧化应激、减少促凋亡分子的产生和使用神经保护剂等方式进行。

3.1 减少促凋亡分子

有研究表明,在玻璃体内注射谷氨酸盐可以更有效地建立 DRN 的动物模型,同时证明了谷氨酸盐在 DRN 中的病理作用^[34]。NMDA 受体拮抗剂美金刚在 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中也具有明显的治疗效果,长期给药有利于减少玻璃体和视网膜中 VEGF 表达水平,改善视网膜屏障的完整性^[41]。而替米沙坦作为一种 AT1-R 阻滞剂,在对糖尿病大鼠的实验中,治疗组大鼠视网膜 BDNF 和 CNTF 水平明显升高,且视网膜谷胱甘肽浓度明显增加。因此,替米沙坦通过其 RAS 阻断作用,可明显改善糖尿病大鼠的神经营养支持和减少视网膜神经细胞凋亡^[35]。

3.2 使用神经保护分子

神经保护分子是目前研究较多且效果较好的 DRN 干预策略。

PEDF 是视网膜色素上皮的内源性物质,具有保护神经元免受谷氨酸盐诱导的氧化应激和毒性损伤以及抗血管生成的作用^[42]。在针对早期视网膜病变的动物模型研究中发现, PEDF 可以通过抑制 NADPH 驱动的氧化应激反应来预防早期 DR 的神经元紊乱和血管通透性增高。因此, PEDF 替代治疗或

可为延缓 DR 进展提供新的治疗思路^[43]。

SST 作为神经调节因子,可以促进细胞内 Ca^{2+} 介导的一氧化氮传导功能和促进谷氨酸盐从光感受器中释放。SST 低表达是 DR 中的早期事件,并与 DRN 有关^[44]。SST 局部给药和玻璃体内注射 SST 类似物或基因疗法在预防糖尿病引起的 DRN 方面具有有效作用,已成为 DR 的新疗法^[45-47]。

胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)、神经营养因子 (BDNF、CNTF 等)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等是新发现的靶向治疗靶点。在 db/db 小鼠模型中,使用 GLP-1R 激动剂利拉鲁肽滴眼液,可以通过减少 VEGF 过表达来保持视网膜屏障的完整性,且在全身性给药的实验中也表现出明显的神经保护作用。研究发现利拉鲁肽通过抑制氧化应激和内质网应激对 DRN 具有改善作用^[48-50]。Ma 等^[51]研究发现,早期 DRN 涉及 CNTF 的表达降低,并且可以通过外源供应这种神经营养蛋白来缓解 DRN。在糖尿病小鼠模型中发现,早期玻璃体内注射 NGF 也有助于抑制神经细胞凋亡^[52]。

胞磷胆碱作为一种具有神经保护作用的分子,已被广泛应用于全身性神经退行性疾病的治疗中。胞磷胆碱在 DRN 中的保护作用可能有多种机制,包括降低谷氨酸盐毒性、调节氧化应激、增加神经营养蛋白水平、促进线粒体功能等^[53-54]。一项为期 3 年的前瞻性随机临床试验表明,使用胞磷胆碱滴眼液可以改善 mfERG 结果,而安慰剂组表现出黄斑功能的恶化^[55]。

3.3 使用抗氧化剂

使用绿茶、叶黄素等抗氧化剂可以有效抑制糖尿病小鼠视网膜 ROS 的产生和改善糖尿病引起的视力障碍,而且在长时间用药后实验组小鼠的视网膜厚度和 GCs 数量与对照组相比均有明显改善^[56-58]。

3.4 抑制神经细胞凋亡通路

由于 DRN 直接表现为视网膜神经细胞凋亡增加,所以直接针对神经细胞凋亡的多种通路也可以作为 DRN 的干预策略之一。有研究发现,熊去氧胆酸可以直接抑制神经细胞中 p-c-Jun 和 p-JNK 的表达,从而抑制神经细胞的凋亡通路^[59-60]。而玻璃体内注射人脐带间充质干细胞及小干扰 RNA-TLR9 均可以通过抑制 p38MAPK 通路抑制糖尿病大鼠视网膜细胞凋亡^[61-62]。

多项研究证明了神经保护作为 DR 早期治疗及延缓 DR 进展策略的合理性,但该阶段患者多为无症状患者或 NPDR 早期阶段患者,所以目前开展的药物临床试验多采用无创点眼疗法,而非玻璃体内注射。目前,多种新型药物干预措施在临床试验中均显示出较好的神经保护效果,但由于相关药物多处于临床试验阶段,仍缺乏长期随访数据,无法充分评估患者视网膜神经的长期保护效果及对微血管病变的改善作用。

4 小结

DRN 在 DR 中的作用逐渐得到认可,且研究发现 DRN 可能发生于血管病变之前。然而血管病变与神经病变之间的关系仍需进一步研究确定。随着病程的进展,DRN 可能引起视觉功能减退,如对比敏感度和色觉异常等^[63],因此临床上需要更

多可早期检测 DRN 的方法,以延缓视觉功能减退。神经视网膜功能可通过 mfERG 进行检测,在 DRN 早期,mfERG 密度和幅度均降低^[4,64];DRN 患者的视野也可能出现早期异常改变^[10];还可通过 OCT 检测平均视网膜厚度和 GCL-IPL 厚度,两者厚度变薄可能是 DRN 的早期征兆^[4,63,65]。引起以上结果异常的主要原因是 GCs 凋亡增加和神经胶质细胞反应性增生^[30,66],从而导致视网膜神经炎症反应失衡,促进 VEGF 过表达。Rossino 等^[67]发现 VEGF 可能是 DRN 和微血管病变之间的重要关联介质,视网膜神经元损伤可能导致 VEGF 表达上调,并引起血管改变。Sadikan 等^[68]的研究也证实,使用生育三烯酚补充剂可以预防糖尿病大鼠的视网膜退行性病变,并抑制 VEGF 表达;全身补充 C 肽也可以通过抑制糖尿病小鼠 VEGF 的表达,进而改善 DRN^[69]。此外,大量的基础和临床研究证据显示,二甲双胍可通过保护视网膜微血管和视网膜细胞,从而改善 DR,延缓其发生和进展^[70]。因此,寻找更多在视网膜神经元损伤和血管病变之间起关键作用的介质(如 VEGF 等),并使用神经保护类新药干预,可能是预防 DR 发生或延缓其进展的有效策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy [J]. *ISRN Ophthalmol*, 2013, 2013 : 343560. DOI: 10.1155/2013/343560.
- [2] van de Kreeke JA, Dharma S, Chan Pin Yin J, et al. The spatial relation of diabetic retinal neurodegeneration with diabetic retinopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(4) : e0231552 [2025-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298369/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0231552.
- [3] Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311 : 174-190. DOI: 10.1111/nyas.12412.
- [4] Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19) : E2655-E2664 [2025-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114552/>. DOI: 10.1073/pnas.1522014113.
- [5] Satue M, Cipres M, Melchor I, et al. Ability of swept source OCT technology to detect neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2020, 64(4) : 367-377. DOI: 10.1007/s10384-020-00729-0.
- [6] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(3) : 412-418. DOI: 10.2337/dc16-2641.
- [7] Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1) : 29-38. DOI: 10.1007/s00125-017-4435-8.
- [8] Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(9) : 1902-1912. DOI: 10.1007/s00125-018-4692-1.
- [9] Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(5) : 699-703. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300467.
- [10] Montesano G, Ometto G, Higgins BE, et al. Evidence for structural and functional damage of the inner retina in diabetes with no diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(3) : 35. DOI: 10.1167/iovs.62.3.35.
- [11] Kizawa J, Machida S, Kobayashi T, et al. Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early diabetic retinopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2006, 50(4) : 367-373. DOI: 10.1007/s10384-006-0326-0.
- [12] Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3) : 1002-1008. DOI: 10.1167/iovs.03-1080.
- [13] Han Y, Bearse MA Jr, Schneek ME, et al. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3) : 948-954. DOI: 10.1167/iovs.03-1101.
- [14] Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR project [J]. *Diabetes*, 2017, 66(9) : 2503-2510. DOI: 10.2337/db16-1453.
- [15] McAnany JJ, Persidina OS, Park JC. Clinical electroretinography in diabetic retinopathy: a review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(3) : 712-722. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.08.011.
- [16] Alasil T, Wang K, Keane PA, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography [J]. *J Glaucoma*, 2013, 22(7) : 532-541. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318255bb4a.
- [17] Toprak I, Fenkci SM, Fidan Yaylali G, et al. Early retinal neurodegeneration in preclinical diabetic retinopathy: a multifactorial investigation [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(6) : 1100-1107. DOI: 10.1038/s41433-019-0646-1.
- [18] Kim K, Yu SY, Kwak HW, et al. Retinal neurodegeneration associated with peripheral nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 170 : 15-24. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.06.038.
- [19] Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(4) : 783-791. DOI: 10.1172/JCI2425.
- [20] Martin PM, Roon P, Van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(9) : 3330-3336. DOI: 10.1167/iovs.04-0247.
- [21] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13) : 1227-1239. DOI: 10.1056/NEJMra1005073.
- [22] Cui RZ, Wang L, Qiao SN, et al. ON-type retinal ganglion cells are preferentially affected in STZ-induced diabetic mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(5) : 1644-1656. DOI: 10.1167/iovs.18-26359.
- [23] Oshitari T, Yamamoto S, Hata N, et al. Mitochondria- and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(4) : 552-556. DOI: 10.1136/bjo.2007.132308.
- [24] Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 564077. DOI: 10.3389/fimmu.2020.564077.
- [25] Huang Z, Liang J, Chen S, et al. RIP3-mediated microglial necroptosis promotes neuroinflammation and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3) : 227. DOI: 10.1038/s41419-023-05660-z.
- [26] Arroba AI, Alcalde-Estevéz E, García-Ramírez M, et al. Modulation of microglia polarization dynamics during diabetic retinopathy in db/db mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9) : 1663-1674. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.05.024.
- [27] Gaucher D, Chiappore JA, Pâques M, et al. Microglial changes occur without neural cell death in diabetic retinopathy [J]. *Vision Res*, 2007, 47(5) : 612-623. DOI: 10.1016/j.visres.2006.11.017.
- [28] Fu S, Dong S, Zhu M, et al. Müller glia are a major cellular source of survival signals for retinal neurons in diabetes [J]. *Diabetes*, 2015, 64(10) : 3554-3563. DOI: 10.2337/db15-0180.
- [29] Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, et al. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat [J]. *Diabetes*, 2003, 52(2) : 506-511. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.506.
- [30] Rølev KD, Shu XS, Ying Y. Targeted pharmacotherapy against neurodegeneration and neuroinflammation in early diabetic retinopathy [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 187 : 108498. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108498.
- [31] Iwona BS. Growth factors in the pathogenesis of retinal neurodegeneration in diabetes mellitus [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(8) : 792-804. DOI: 10.2174/1570159x14666160813182009.
- [32] Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(1) : 23-33. DOI: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
- [33] Wan TT, Li XF, Sun YM, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74 : 145-147. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.08.002.
- [34] Gao L, Zheng QJ, Ai LQ, et al. Exploration of the glutamate-mediated retinal excitotoxic damage: a rat model of retinal neurodegeneration [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(11) : 1746-1754. DOI: 10.18240/ijo.2018.11.03.
- [35] Ola MS, Ahmed MM, Abuhashish HM, et al. Telmisartan ameliorates neurotrophic support and oxidative stress in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(8) : 1572-1579. DOI: 10.1007/s11064-013-1058-4.
- [36] Rohowetz LJ, Kraus JG, Koulen P. Reactive oxygen species-mediated

- damage of retinal neurons: drug development targets for therapies of chronic neurodegeneration of the retina [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3362. DOI: 10.3390/ijms19113362.
- [37] Chang KC, Liu PF, Chang CH, et al. The interplay of autophagy and oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal degenerative diseases [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 1. DOI: 10.1186/s13578-021-00736-9.
- [38] Shu XS, Zhu H, Huang X, et al. Loss of β -catenin via activated GSK3 β causes diabetic retinal neurodegeneration by instigating a vicious cycle of oxidative stress-driven mitochondrial impairment [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13437–13462. DOI: 10.18632/aging.103446.
- [39] Zhu H, Zhang W, Zhao Y, et al. GSK3 β -mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 62. DOI: 10.1186/s13024-018-0295-z.
- [40] Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1816. DOI: 10.3390/ijms19061816.
- [41] Kusari J, Zhou S, Padillo E, et al. Effect of memantine on neuroretinal function and retinal vascular changes of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 5152–5159. DOI: 10.1167/iovs.07-0427.
- [42] Shen X, Zhong Y, Xie B, et al. Pigment epithelium derived factor as an anti-inflammatory factor against decrease of glutamine synthetase expression in retinal Müller cells under high glucose conditions [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(8): 1127–1136. DOI: 10.1007/s00417-010-1362-5.
- [43] Yoshida Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Protective role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in early phase of experimental diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(7): 678–686. DOI: 10.1002/dmrr.1007.
- [44] Carrasco E, Hernández C, Miralles A, et al. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2902–2908. DOI: 10.2337/dc07-0332.
- [45] Hernández C, Simó R. Strategies for blocking angiogenesis in diabetic retinopathy: from basic science to clinical practice [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2007, 16(8): 1209–1226. DOI: 10.1517/13543784.16.8.1209.
- [46] Hernández C, García-Ramírez M, Corraliza L, et al. Topical administration of somatostatin prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2569–2578. DOI: 10.2337/db12-0926.
- [47] Simó R, Hernández C, Porta M, et al. Effects of topically administered neuroprotective drugs in early stages of diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR clinical trial [J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 457–463. DOI: 10.2337/db18-0682.
- [48] Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, et al. Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 172–187. DOI: 10.2337/db15-0443.
- [49] Ma X, Lin W, Lin Z, et al. Liraglutide alleviates H₂O₂-induced retinal ganglion cells injury by inhibiting autophagy through mitochondrial pathways [J]. *Peptides*, 2017, 92: 1–8. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.04.008.
- [50] Liu J, Wei L, Wang Z, et al. Protective effect of Liraglutide on diabetic retinal neurodegeneration via inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. *Neurochem Int*, 2020, 133: 104624. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104624.
- [51] Ma M, Xu Y, Xiong S, et al. Involvement of ciliary neurotrophic factor in early diabetic retinal neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(9): 1463–1471. DOI: 10.1038/s41433-018-0110-7.
- [52] 吕航, 王启常, 唐罗生. 神经生长因子玻璃体腔注射对早期糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(6): 425–431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.06.005.
- [53] Lv H, Wang QC, Tang LS. Protective effects of intravitreal injection of nerve growth factor on retinal ganglion cells in early diabetic rats [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(6): 425–431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.06.005.
- [53] Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, et al. Cytidine 5'-diphosphocholine (citicoline): evidence for a neuroprotective role in glaucoma [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 793. DOI: 10.3390/nu12030793.
- [54] Oddone F, Rossetti L, Parravano M, et al. Citicoline in ophthalmological neurodegenerative disease: a comprehensive review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 281. DOI: 10.3390/ph14030281.
- [55] Parisi V, Ziccardi L, Barbano L, et al. Citicoline and vitamin B₁₂ eye drops in type 1 diabetes: results of a 36-month pilot study evaluating macular electrophysiological changes [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(7): 3924–3936. DOI: 10.1007/s12325-021-01771-1.
- [56] Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5): 971–979. DOI: 10.1007/s00125-009-1655-6.
- [57] Silva KC, Rosales MA, Hamassaki DE, et al. Green tea is neuroprotective in diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 1325–1336. DOI: 10.1167/iovs.12-10647.
- [58] Duarte DA, Rosales MA, Papadimitriou A, et al. Polyphenol-enriched cocoa protects the diabetic retina from glial reaction through the sirtuin pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(1): 64–74. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.003.
- [59] Oshitari T, Bikhova 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.
- [60] 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.
- [61] 刘曦, 孙晓萍, 杨建伟, 等. 人脐带间充质干细胞对 DR 大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响及对 p38MAPK 通路的调控作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(1): 21–28. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200804-00559.
- [62] Liu X, Sun XP, Yang JW, et al. Effect of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells on apoptosis of rat retinal ganglion cells under high glucose and on the regulation of p38MAPK pathway [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(1): 21–28. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200804-00559.
- [62] 杨慧慧, 阚全娥, 于璐, 等. 小干扰 RNA-TLR9 对高糖下大鼠视网膜神经节细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(1): 38–44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.008.
- [63] Yang HH, Kan QE, Yu L, et al. Inhibitory effect of small interfering RNA-TLR9 on high glucose-induced retinal ganglion cell apoptosis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(1): 38–44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.008.
- [63] Kim K, Kim ES, Rhee SY, et al. Clinical characteristics and risk factors for retinal diabetic neurodegeneration in type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(11): 993–999. DOI: 10.1007/s00592-017-1043-5.
- [64] Picconi F, Mataluni G, Ziccardi L, et al. Association between early neuroretinal dysfunction and peripheral motor unit loss in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9763507. DOI: 10.1155/2018/9763507.
- [65] Muc R, Saracen A, Grabska-Liberek I. Associations of diabetic retinopathy with retinal neurodegeneration on the background of diabetes mellitus: overview of recent medical studies with an assessment of the impact on healthcare systems [J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13: 130–136. DOI: 10.1515/med-2018-0008.
- [66] Micera A, Balzamino BO, Di Zazzo A, et al. Biomarkers of neurodegeneration and precision therapy in retinal disease [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 601647. DOI: 10.3389/fphar.2020.601647.
- [67] Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1172. DOI: 10.3389/fnins.2019.01172.
- [68] Sadikan MZ, Nasir N, Agarwal R, et al. Protective effect of palm oil-derived tocotrienol-rich fraction against retinal neurodegenerative changes in rats with streptozotocin-induced diabetic retinopathy [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 556. DOI: 10.3390/biom10040556.
- [69] Lee AJ, Moon CH, Lee YJ, et al. Systemic C-peptide supplementation ameliorates retinal neurodegeneration by inhibiting VEGF-induced pathological events in diabetes [J/OL]. *FASEB J*, 2023, 37(2): e22763 [2025-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625326/>. DOI: 10.1096/fj.202201390RR.
- [70] 刘巨平, 李筱荣. 二甲双胍改善糖尿病视网膜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.
- [70] 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.

(收稿日期: 2025-05-10 修回日期: 2025-11-10)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

