

小胶质/巨噬细胞在 OIR 模型中的双重作用:致病机制与治疗潜能

刘文慧 高景昭 苏琳 李筱荣

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】 氧诱导视网膜病变(OIR)是视网膜新生血管性疾病的重要动物模型。近年来研究表明,视网膜免疫微环境的改变参与了 OIR 发生和发展的全过程,其中小胶质细胞和巨噬细胞等髓系免疫细胞是连接炎症反应、血管重塑与组织修复的关键调控者。OIR 中的髓系细胞具有明显的来源异质性和功能可塑性:常驻小胶质细胞通过局部增殖和激活参与炎症反应,而外周单核细胞则可在缺血条件下募集至视网膜并分化为巨噬细胞。现有研究表明,这些细胞受糖酵解、乳酸代谢、琥珀酸信号及炎症通路的共同调控,在疾病不同阶段可呈现以促炎或修复为主的功能状态,表现出明显的双重作用:一方面可放大炎症反应、加重血管闭塞并促进病理性新生血管形成;另一方面又可参与血管稳态维持、生理性再血管化和组织修复。因此,围绕髓系免疫细胞进行精准干预逐渐成为新的研究热点。本文综述小胶质细胞和巨噬细胞在 OIR 中的来源、功能状态转化、代谢-炎症调控网络及其双重作用,并总结近年来相关治疗策略的研究进展,以期为视网膜新生血管性疾病的机制研究和精准治疗提供参考。

【关键词】 氧诱导视网膜病变;小胶质细胞;巨噬细胞;视网膜新生血管;免疫微环境

基金项目: 国家自然科学基金(82471106);天津市医学重点学科建设项目(TJYXZDXK-3-004A-2)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20260331-00151

Dual role of microglia and macrophages in the oxygen-induced retinopathy model: pathogenic mechanisms and therapeutic potential

Liu Wenhui, Gao Jingzhao, Su Lin, 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】 Oxygen-induced retinopathy (OIR) is an important animal model for retinal neovascular diseases. In recent years, increasing evidence has shown that alterations in the retinal immune microenvironment are involved throughout the development and progression of OIR, among which myeloid immune cells, such as microglia and macrophages, serve as key regulators linking inflammatory responses, vascular remodeling, and tissue repair. Myeloid cells in OIR exhibit marked heterogeneity in origin and functional plasticity: resident microglia participate in inflammatory responses through local proliferation and activation, whereas peripheral monocytes can be recruited into the retina under ischemic conditions and differentiate into macrophages. Current studies have shown that these cells are jointly regulated by glycolysis, lactate metabolism, succinate signaling, and inflammatory pathways, and may display predominantly pro-inflammatory or reparative functional states at different stages, thereby exerting a distinct dual role. On the one hand, they can amplify inflammatory responses, aggravate vascular obliteration, and promote pathological retinal neovascularization; on the other hand, they can contribute to vascular homeostasis, physiological revascularization, and tissue repair. Therefore, precise targeting of myeloid immune cells has gradually emerged as a new research focus. This review summarizes the origins, functional state transitions, metabolic-inflammatory regulatory networks, and dual roles of microglia and macrophages in OIR, and further outlines recent advances in related therapeutic strategies, with the aim of providing references for mechanistic studies and precision treatment of

retinal neovascular diseases.

[Key words] Oxygen-induced retinopathy; Microglia; Macrophages; Retinal neovascularization; Immune microenvironment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82471106); Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJYXZDXK-3-004A-2)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260331-00151

氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)是研究视网膜新生血管性疾病的重要动物模型之一,其典型病理过程具有明显的双相性:高氧阶段可导致视网膜毛细血管闭塞和退化,返回常氧后,相对缺氧微环境进一步诱导异常视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)形成。越来越多的研究表明,视网膜免疫微环境紊乱是除血管生成因子失衡外,推动OIR发生和发展的另一关键因素。在参与OIR调控的免疫细胞中,小胶质细胞和巨噬细胞是视网膜内主要髓系细胞群。小胶质细胞是视网膜常驻免疫细胞,主要来源于胚胎期卵黄囊祖细胞,在稳态条件下参与免疫监视、碎片清除及血管稳态维持;而巨噬细胞多指由外周循环单核细胞募集而来的浸润性髓系细胞,在炎症或缺血背景下进入视网膜并参与病变调控。临床研究表明,与健康人群、无糖尿病视网膜病变的糖尿病患者及非增殖性糖尿病视网膜病变患者相比,增殖性糖尿病视网膜病变患者视网膜血管周围小胶质/巨噬细胞样细胞数量显著增多^[1-2]。需要指出的是,二者在病理状态下部分表面标志物存在重叠,因此单纯依赖整合素 α M(integrin α M, 即CD11b)、F4/80、离子钙接头蛋白1(ionized calcium-binding adapter molecule 1, IBA1)或CX3C趋化因子受体1(CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)等标志物往往难以完全区分其来源和功能状态,这也是当前相关研究结论存在差异的重要原因之一。

既往研究常以M1/M2分型概括视网膜内这类髓系细胞的功能:M1型主要表现为促炎表型,可分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 及诱导型一氧化氮合酶等炎症介质,从而加重血管退化及组织损伤;而M2型主要表现为修复表型,分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、精氨酸酶-1及IL-10等因子促进血管修复与组织重塑。然而,随着单细胞测序和空间转录组学技术的发展,研究者逐渐认识到视网膜髓系细胞具有高度异质性,并非简单二分状态,而是呈现连续、动态且高度异质的功能谱系。例如,持续活化的M2型细胞在特定情况下可促进异常血管生成^[3];C-C趋化因子受体(C-C chemokine receptor, CCR)2⁺外周单核细胞则可在不同微环境中分化为促炎或促血管生成表型^[4-5];不同疾病阶段中,多条炎症-代谢通路参与调控髓系细胞功能^[6-7],使该类细胞在不同的时间窗内呈现“致病与修复”并存的双重作用特征。基于此,本文围绕OIR模型,综述小胶质细胞和巨噬细胞的来源异质性、动态功能转化、代谢-炎症调控网络及其双重作用机制,并总结相关治疗策略的研究进展,以期对视网膜新生血管性疾病的机制研究和精准治疗提供参考。

1 小胶质细胞和巨噬细胞在OIR中的作用与机制

视网膜中髓系细胞的异质性主要来自两类细胞:一类是视网膜常驻小胶质细胞,另一类是外周循环单核细胞募集并分化而来的浸润性巨噬细胞。二者在病理过程中均可发生激活、迁移和功能重塑,但在起源、募集方式、作用时间窗及生物学效应方面并不完全相同。需要说明的是,OIR研究中仍采用CD11b、F4/80、IBA1、CX3CR1、CCR2等标志物识别髓系细胞亚群,但这些标志物存在一定交叉表达,因此应结合细胞来源、时空分布及功能进行综合判断。此外,传统的M1/M2表述有助于理解髓系细胞促炎与修复的基本趋势,因此本文在后续论述中沿用M1/M2分型的表述方法。

1.1 趋化因子轴与细胞募集

1.1.1 C-C基序趋化因子配体2/CCR2轴和外周单核细胞浸润的关键机制 在视网膜新生血管性疾病中,C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2),也称为单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)表达上调,通过激活循环单核细胞表面的CCR2受体,介导其跨越血-视网膜屏障并定向迁移至缺血区域。单细胞RNA测序显示,在OIR模型的视网膜中CCR2⁺巨噬细胞显著富集,并分化为促炎性M1表型,释放IL-1 β 和TNF- α ,从而加剧血管退化^[4]。ROCK抑制剂或MCP-1中和抗体能够有效减少CCR2⁺细胞浸润^[4]。此外,CCL2的调控还具有级联效应:在野生型小鼠中,玻璃体内注射肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)可显著上调CCL2 mRNA水平,通过VE-钙黏蛋白和CCL2通路破坏血管屏障,从而促进巨噬细胞募集;然而在CCL2^{-/-}小鼠中,这一效应完全消失,证实CCL2是单核细胞响应微环境信号的必要前提^[8]。进一步研究发现,CCL2与*Itgam*、*Tlr2*等关键基因协同调控缺血区域M2型巨噬细胞的浸润^[9]。在OIR模型中,F4/80⁺细胞数量增加与CCL2上调呈正相关,进一步证明外周单核细胞浸润在髓系细胞扩增中的主导作用^[10]。此外,研究还表明,骨髓来源的F4/80⁺巨噬细胞可通过MIP-1 β /CCR5轴被招募至缺血性视网膜,进而促进生理性血管再生;而抑制这种浸润则会加剧病理性新生血管形成^[11](图1A)。

总体而言,CCL2/CCR2轴是OIR中外周单核细胞募集的重要通路,但其作用并不局限于单纯扩大促炎反应,还可能同时影响后续髓系细胞的功能分化。不同研究得出“促损伤”或“促修复”结论的差异,可能与观察时间窗、募集细胞来源及终点评价指标的不同有关。因此,对该通路的干预策略不应是不加区分地全局阻断,而应关注其不同阶段对病理性新生血管和生理性再血管化的双向影响。

1.1.2 趋化因子(C-X3-C基序)配体1/CX3CR1轴和常驻小胶质细胞的双重功能及争议 与CCL2/CCR2轴不同,趋化因子(C-X3-C基序)配体1[chemokine (C-X3-C motif) ligand 1, CX3CL1](又称分形趋化因子)及其受体CX3CR1主要调控视网膜常驻小胶质细胞的增殖与激活(图1A)。在OIR模型中, CX3CR1⁺小胶质细胞可通过直接与新生血管的尖端细胞相互作用,促进病理性血管生成,而浸润的LysM⁺巨噬细胞则通过清除炎症碎片参与组织修复^[3]。然而,针对CX3CR1缺失小鼠的研究表明,该信号通路的缺失对血管修复、新生血管形成以及小胶质细胞与血管的相互作用并无显著影响,这对CX3CR1作为核心治疗靶点的传统观点提出了挑战^[12]。这提示CX3CL1/CX3CR1轴在OIR中与常驻小胶质细胞的作用并非绝对,其生物学意义可能依赖于疾病阶段、细胞状态及局部微环境,因而仍需结合更精细的细胞亚群分析加以阐明。

1.2 功能状态转化及其调控机制

1.2.1 不同阶段视网膜髓系细胞功能状态的动态变化 在OIR模型中,小胶质细胞/巨噬细胞的功能状态与病理性血管变化密切相关,并呈现明显的时间依赖性。在OIR早期[出生后第12~17天(P12~P17)],F4/80⁺巨噬细胞主要与CD11c(M1型标志物)共定位,并聚集在血管生长前沿和缺血区域,释放IL-1 β 、TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶等炎症介质,加重血管损伤并放大炎症反应;而在OIR晚期(P17~P21),部分细胞与CD206(M2型标志物)共定位,表达精氨酸酶-1、TGF- β 等修复相关分子,并围绕新生血管簇分布^[13-14]。部分研究发现,在OIR视网膜的缺血区和新生血管区中,M1与M2型标志物水平均升高,但M2型细胞未必发挥保护作用。例如,OIR模型中,M2型标志物在新生血管簇周围表达更为显著,提示其在病理性血管生成中具有核心作用^[15-17];IL-19可促进巨噬细胞向M2表型极化,并直接刺激内皮细胞增殖,从而增强病理性新生血管的形成^[17];血红素加氧酶1与M2相关浸润及铁死亡通路的关联,也提示M2型细胞在特定背景下也可能促进血管退行性病变^[18](图1)。由此可见,M1/M2更适合作为理解细胞功能倾向的概念框架,而不能完全代表OIR中髓系细胞连续且异质的状态谱系,其具体作用仍需结合疾病阶段、局部代谢环境和细胞间互作综合判断。

1.2.2 影响表型重编程的关键代谢通路 除经典炎症通路,如核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)、信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3、STAT6等外,代谢重编程也对巨噬细胞/小胶质细胞的表型转变产生深远影响。丝裂原活化蛋白激酶家族中p38、c-Jun氨基末端激酶、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)以及Notch1信号在缺氧诱导的M1型极化中发挥关键作用^[15]。在病理性血管微环境中,视网膜髓系细胞(尤其是邻近内皮细胞的细胞)表现出高度糖酵解活性,同时表达M1/M2混合标志物(如CD86/CD206、IL-1 β /Arg1),并分泌促炎与促血管生成因子(IL-1 β 、TNF- α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2,

FGF2),这类细胞被称为“病理性血管生成相关糖酵解型巨噬细胞/小胶质细胞”(pathological retinal angiogenesis-associated glycolytic macrophages/microglia, PRAGM),其作用机制涉及内皮细胞分泌乳酸,激活6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3),促进髓系细胞重编程,并通过乳酸/乙酰辅酶A诱导组蛋白乙酰化和PRAGM相关基因的表达^[19-20]。此外,研究发现缺氧诱导的乳酸积累可驱动p300介导的转录因子YY1在K183位点发生乳酸化修饰,上调FGF2表达并促进病理性血管生成^[21](图1)。虽然传统观点认为M2型极化在病理性血管生成中占主导地位,但PRAGM的发现揭示了一种“代谢依赖型混合表型”,同时表达M1与M2特征标志。这些发现提示,视网膜中的髓系细胞并非只能归类为传统M1或M2,而可能形成由代谢重编程驱动的混合表型。既往研究中提及的M1/M2型,可理解为不同刺激条件下的功能状态倾向。这一认识对于解释既往研究中“同为M2型细胞却呈现促修复或促病理性血管生成”的差异具有重要意义,也为后续靶向代谢-炎症耦联通路的研究提供了理论基础。

1.3 双重调控血管的作用机制

在OIR视网膜中,小胶质细胞和巨噬细胞并非单纯促进或抑制血管生成,而是在血管闭塞、病理性新生血管形成及修复性再血管化等不同阶段发挥双重作用。这种差异既与细胞来源、募集方式和功能状态有关,也受高氧期与缺氧期不同微环境的影响。因此,理解其双重作用的关键不在于简单回答“有害还是有益”,而在于明确“何种细胞、在何种阶段、通过何种机制、对哪一种血管结局产生影响”。

1.3.1 小胶质细胞与血管稳态 小胶质细胞是视网膜中的主要常驻髓系免疫细胞,在生理状态下参与清除细胞垃圾、调节局部炎症反应以及维持血管稳态。在缺血损伤背景下,其形态和功能发生改变并参与病理过程。在OIR中,小胶质细胞从静息状态的分支状形态转变为激活状态的阿米巴样形态,并与缺血区域和RNV簇密切相关^[22-23]。部分研究表明,清除小胶质细胞可抑制病理性新生血管形成并减少光感受器凋亡^[21,24]。然而,也有研究发现,在OIR的高氧或缺氧阶段抑制小胶质细胞活化,反而会加重视网膜血管损伤,提示其在血管维持中可能具有保护作用^[23,25]。这些结果提示小胶质细胞在不同疾病阶段和微环境中的作用可能不同,并依赖于复杂的细胞间相互作用。这种看似矛盾的结论,除受“高氧期(血管闭塞阶段)与缺氧期(新生血管阶段)”的微环境差异影响外,还可能归因于以下三点:(1)干预时间窗的差异 在OIR高氧期,于P7~P12清除小鼠小胶质细胞,可能阻碍其清除凋亡内皮细胞、维持毛细血管稳定性的生理功能,从而加重血管闭塞;而在缺氧早期(P12~P14)干预,则主要抑制其释放促炎因子与促血管生成因子,减少病理性新生血管簇形成。(2)清除手段特异性的局限 早期研究多使用氯膦酯脂质体或CD11b-DTR转基因小鼠清除髓系细胞,此类方法同时影响常驻小胶质细胞与浸润性巨噬细胞,而二者功能相反,导致表型混杂。(3)靶向亚群的精度不足 小胶质细胞并非功能均一的

细胞群体,单细胞测序已揭示 MKI67⁺增殖性亚群驱动血管新生^[26],而 Tsp-1⁺亚群抑制血管生成^[27]。若清除策略不对上述亚群加以区分,则可能抵消保护效应、暴露损伤效应。因此,未来研究需在明确干预时间窗的基础上,结合谱系示踪与亚群特异性敲除工具,分别解析不同小胶质细胞亚群在血管稳态与新生血管中的确切作用机制。

1.3.2 髓系来源巨噬细胞的促血管生成机制 在 OIR 中,外周单核细胞跨越血-视网膜屏障并分化为浸润性巨噬细胞,直接参与病理性新生血管的调控。体内成像结果显示,CD115⁺单核祖细胞主要分布在静脉周围,CD11b⁺细胞则集中在缺血区域^[28],巨噬细胞与新生血管和退化血管密切相关^[29]。实验研究证实,清除玻璃体中的巨噬细胞可显著减少 RNV 形成,移植外源性巨噬细胞可促进血管生成^[30]。此外,巨噬细胞还可通过多种途径促进血管生成,包括基质细胞衍生因子-1/趋化因子受体(SDF-1-CXCR4)轴、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-12 信号、SLIT-ROBO-磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K γ)通路、VEGF-C/D 与 TGF- β 信号(受 furin 调控)^[31-34]。然而,一部分骨髓来源单核细胞可通过巨噬细胞炎症蛋白-1 β /CCR5 轴促进生理性血管修复,其缺失会加重病理性新生血管形成^[9]。单细胞追踪研究还发现,循环 CXCR4⁺髓系细胞可通过缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 依赖机制分化为小胶质细胞样细胞,促进缺血区域的血管正常化^[35]。因此,巨噬细胞既可能驱动病理性血管生成,也可能促进生理性血管修复,其作用取决于干预对象(全体髓系细胞 vs 特定亚群)、观察阶段(血管闭塞期 vs 缺氧新生血管期)。

1.3.3 细胞相互作用与代谢-炎症网络 小胶质细胞/巨噬细胞与视网膜内皮细胞(retinal endothelial cells, RECs)、Müller 细胞及调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)之间的相互作用,通过炎症和代谢网络共同调控血管命运(图 1)。例如,RECs 在缺氧条件下通过乳酸旁分泌诱导巨噬细胞发生 PFKFB3 依赖性糖酵解及 PRAGM 表型转化,后者释放的 MMP-9/IL-1 β 反向促进 RECs 代谢,构成正反馈调节轴^[20];小胶质细胞可产生分泌型磷蛋白 1 (secreted

phosphoprotein 1, Spp1),通过 NF- κ B/HIF-1 α -Kit/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路激活内皮信号,阻断该通路可减少 RNV^[36];髓系细胞可通过激活 Müller 细胞 VEGF-A 的表达间接促进血管异常^[37],而 Müller 细胞则通过 IL-1 α -角化细胞趋化因子轴参与炎症与血管生成调控^[38];Tregs 通过细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 依赖通路抑制小胶质细胞激活及其促炎因子释放,增加 Tregs 数量可减少 OIR 病理性新生血管^[39];此外,在缺氧应激下,光感受器细胞可释放损伤相关分子模式,如三磷酸腺苷和高迁移率族蛋白,从而激活小胶质细胞并驱动炎症性血管生成^[40]。这些研究表明,病理性血管形成并非单一髓系细胞作用的结果,而是由视网膜内免疫细胞、胶质细胞、神经细胞与血管内皮细胞共同构成的代谢-炎症网络驱动。因此,单纯抑制某一因素往往难以完全重塑病理微环境,这也解释了多靶点、分阶段干预策略的必要性。

2 靶向小胶质细胞/巨噬细胞的治疗策略

鉴于小胶质细胞和巨噬细胞在 OIR 中的双重作用,其干预目标不应仅限于“广泛抑制免疫反应”,而应力求在抑制致病反应的同时保留或增强修复功能。现有研究主要围绕功能状态调控、代谢-炎症通路干预、新型分子靶点发掘、精准递送系统

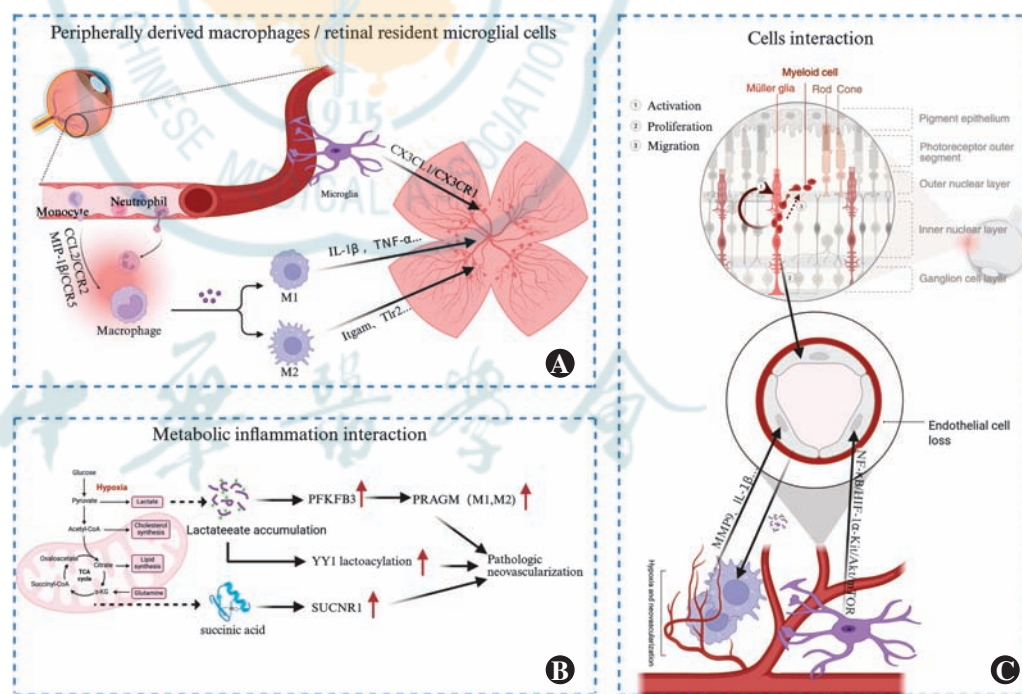


图 1 巨噬细胞和小胶质细胞在 OIR 中的作用与机制 A: 髓系细胞来源与表型视网膜常驻小胶质细胞(CX3CL1/CX3CR1 轴)与外周单核细胞经 CCL2/CCR2 轴浸润分化为巨噬细胞,均可呈现 M1 型或 M2 型功能状态 B: 代谢-炎症调控缺氧条件下糖酵解增强,乳酸驱动 PFKFB3 向 PRAGM 表型转化及 YY1 乙酰化通路,琥珀酸通过 SUCNR1 信号促进病理性新生血管生成 C: 细胞互作网络 髓系细胞与 Müller 胶质细胞、血管内皮细胞及光感受器细胞相互作用,共同调控血管闭塞与新生血管形成 OIR: 氧诱导视网膜病变; CCL2: C-C 基序趋化因子配体 2; CCR: C-C 趋化因子受体; MIP: 巨噬细胞炎症蛋白; IL: 白细胞介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; TLR2: Toll 样受体 2; CX3CL1: 趋化因子(C-X3-C 基序)配体 1; CX3CR1: CX3C 趋化因子受体 1; MMP: 基质金属蛋白酶; NF- κ B: 核因子 κ B; HIF-1 α -Kit: 缺氧诱导因子-1 α -KIT 原癌基因; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PFKFB3: 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3; PRAGM: 病理性血管生成相关糖酵解型巨噬细胞/小胶质细胞; YY1: 转录因子阴 1; SUCNR1: 琥珀酸受体 1

构建及联合治疗等方向展开,并逐步从“非特异性抗炎”转向“亚群特异、时间窗特异和多靶点协同”的精准干预。

2.1 功能状态调控策略

调节小胶质细胞/巨噬细胞的功能状态是OIR治疗研究的重要方向。鉴于M1/M2型细胞的功能倾向,既往研究多以抑制M1型、促进M2型为主要思路^[41-44](图2A)。然而,M2型细胞并不总是发挥修复性的有益作用:利用甘露糖-氯膦酸盐脂质体或敲低lncRNA-MM2P选择性清除这些M2巨噬细胞,可有效抑制异常血管生成^[16,45];利用IL-19促进M2表型时,也刺激了微血管内皮细胞,从而进一步加重了RNV^[17]。这些研究提示,未来研究和临床应用不能单纯促进M1向M2转化,还需要在更精细的亚群分辨基础上,选择性抑制致病性M1样或促病理性血管生成的M2样/混合状态细胞,同时保留参与修复的髓系细胞群。

2.2 代谢重编程与炎症信号网络的交互调控

髓系细胞的功能状态与其代谢模式高度相关。在OIR中,糖酵解增强、乳酸堆积、乙酰辅酶A生成及琥珀酸信号激活等变化,可驱动小胶质细胞/巨噬细胞向促炎或促血管生成状态转化;反之,干预这些代谢节点,则有望同时调控炎症反应、内皮细胞活化及血管重塑。因此,代谢重编程为连接发病机制与精准治疗提供了新的切入点。

M1型巨噬细胞依赖糖酵解供能,并通过HIF-1 α 上调VEGF及炎症因子,淫羊藿苷通过抑制糖酵解关键酶己糖激酶2或PFKFB3,可有效减轻M1型炎症反应,减少视网膜血管损伤^[20,46]。此外,糖酵解抑制剂联合表型调控策略可实现炎症抑制与血管修复兼顾,如高糖酵解状态下可积累乙酰辅酶A,诱导组蛋白乙酰化并促进血管生成基因激活,靶向该通路中的关键节点丙酮酸激酶M2型、单羧酸转运蛋白、ATP柠檬酸裂解酶可以有效抑制血管生成表型^[20](图2B)。

缺氧可导致乳酸堆积,乳酸不仅是代谢产物,也具有表观遗传调控作用,可通过乳酰化修饰增强FGF2表达,促进新生血管生成。通过靶向乳酸合成或乳酸转运蛋白(A485或DCA),可调节M2型巨噬细胞促血管生成功能,进而优化血管再生质量^[21]。MKI67⁺小胶质细胞亚群富集糖酵解和乳酸代谢基因(*LDHA*、*SPP1*),并通过SPP1-ITGA4信号促进RNV,美国食品药品监督管理局批准的细胞增殖抑制剂阿贝西利(abemaciclib)通过抑制该通路能够显著减少病理性血管生成^[26](图2B)。

这些代谢中间产物不仅能通过表观遗传机制间接调控基因表达,还可直接作用于血管系统。例如,琥珀酸可通过SUCNR1-RBP4-VEGFR2轴直接激活内皮细胞并加重血管生成^[47];同时,炎症与代谢在该网络中高度交织,四氢生物蝶呤通过抑制Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4-NF- κ B/MAPK通路平衡炎症反应与组织修复^[48];IL-17A/内质网应激模拟TXNIP/NLRP3环路放大炎症反应,阻断IL-17A与巨噬细胞内质网应激间的相互作用可减少OIR中的RNV^[49]。此外,多种靶向分子(如CD200Fc、非奈利酮、IGFBP-3和MMP-12抑制剂)可通过调节髓系细胞炎症信号影响血管生成^[31,50-52]。总体而

言,与传统炎症通路相比,代谢通路更能解释髓系细胞功能状态的连续变化,也更有助于理解OIR中促炎、促血管和修复表型的交叠现象。未来若能结合单细胞转录组学与代谢组学技术识别关键亚群,将更有望实现真正意义上的精准代谢干预。

2.3 新型分子靶点与递送系统

近年来,多种信号分子被证实参与巨噬细胞/小胶质细胞调控,并成为潜在治疗靶点。研究表明,小胶质细胞Sirt2通过Akt/IGF-1信号通路促进病理性血管生成;Sirt2抑制剂AGK2在OIR模型中可显著改善血管损伤并恢复视觉功能^[53]。然而,在OIR模型中,无论是Sirt1的过表达还是其药物激活(如使用白藜芦醇或SRT1720),均未显示出预期保护作用,这表明Sirt1的作用具有特定的细胞类型和微环境依赖性,其临床应用潜力需进一步验证^[54](图2C)。

其他分子靶点同样展现出治疗潜力。例如,长效胰高血糖素样肽-1受体激动剂NLY01通过直接调节单核-巨噬细胞/小胶质细胞群体,具有抑制病理性血管生成和促进修复性血管生成的双重作用^[55];维甲酸相关孤儿受体 γ /IL-17A信号在缺氧条件下显著上调,抑制该通路可减少新生血管形成和血管渗漏^[56-57];furin蛋白酶由髓系细胞产生,可促进缺血区修复性血管形成且不影响正常血管发育^[34];骨膜蛋白在缺血视网膜的内皮细胞、周细胞和M2型巨噬细胞中高表达,通过 α v β 3/Akt通路促进血管生成,其RNA干扰制剂NK0144已显示出显著抑制作用^[58];髓系细胞触发受体1在RNV区域的小胶质细胞/巨噬细胞中高度富集,靶向其肽类抑制剂可显著减少异常血管生成^[59];鞘氨醇-1-磷酸阻断剂(如sonenpcizumab单抗)在小鼠OIR模型中已被证实安全有效,为临床转化提供基础^[60]。

同时,递送系统的创新显著提高了这些策略的精准性和可行性。天然载体系统如小胶质细胞来源外泌体(如Tsp-1 RMG1亚群)通过miR-27a-5p/Smad3轴调节血管生成,具有内源性抗血管生成作用^[27];M2型小胶质细胞来源外泌体可促进血管重塑,提示不同外泌体群体可能具有互补甚至相反的功能^[61];凋亡T细胞来源微囊泡可被巨噬细胞吞噬,通过下调ERK1/2和HIF-1 α 缓解炎症和血管异常^[62]。合成工程化递送系统则实现了更精准的靶向调控,如树枝状大分子(如D-TA)可靶向递送药物至激活的小胶质细胞,抑制炎症反应并改善视觉功能^[63];磷脂酰丝氨酸纳米颗粒利用“eat-me”信号被巨噬细胞高效吞噬,实现STING抑制剂的选择性递送并持续抑制血管生成^[6];肽-金纳米杂化物(P12)可同时靶向内皮细胞和小胶质细胞,通过阻断TLR4/NF- κ B通路抑制RNV^[64]。

总体而言,新型分子靶点的意义不仅在于抑制单一炎症信号,更在于提供了对特定髓系细胞亚群进行差异化干预的可能。与此同时,纳米颗粒、外泌体和树枝状分子等递送平台的发展,为提高局部靶向性、减少全身不良反应并实现时空特异性干预提供了重要技术支撑。

2.4 联合治疗策略

在视网膜新生血管性疾病中,单靶点治疗往往难以同时控制炎症反应、抑制病理性新生血管并促进修复性血管新生。因此,多维度联合与分阶段干预正逐渐成为更具潜力的治疗方向

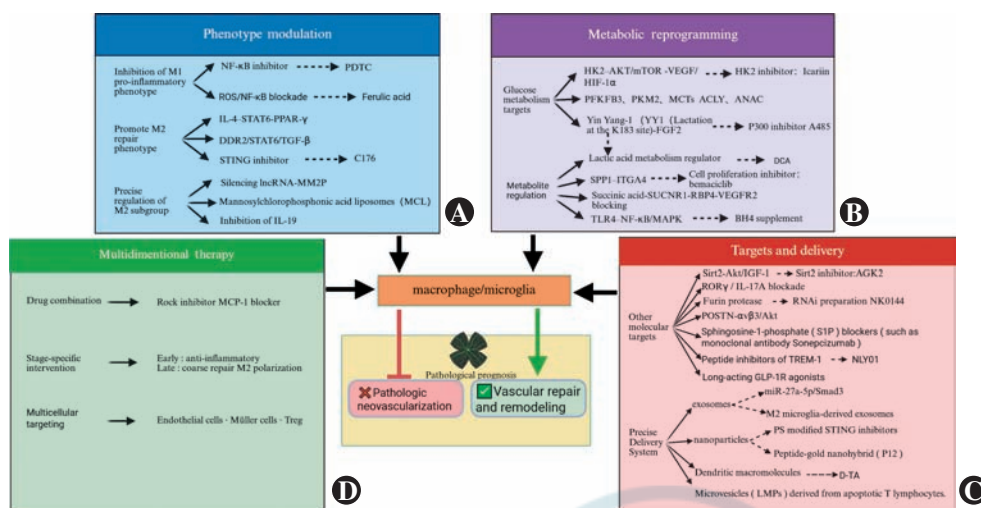


图2 靶向巨噬细胞/小胶质细胞的治疗策略 A:表型调控 抑制M1促炎表型(NF-κB抑制剂PDTC、阿魏酸阻断ROS/NF-κB轴)、促进M2修复表型、精准调控M2亚群(沉默lncRNA-MM2P、甘露糖-氯膦酸脂脂质体MCL清除M2表型、阻断IL-19) B:代谢重编程 靶向糖酵解(HK2抑制剂淫羊藿苷、PFKFB3/PKM2/MCTs/ACLY节点),干预乳酸信号(DCA调节乳酸代谢,阻断YY1 K183位点乙酰化),抑制SPP1-ITGA4轴(增殖抑制剂abemaciclib)及琥珀酸-SUCNR1-RBP4-VEGFR2轴,补充BH4阻断TLR4-NF-κB/MAPK通路 C:靶点与递送 Sirt2/Akt、RORγ/IL-17A阻断、furin蛋白酶、POSTN(αvβ3/Akt) RNAi制剂NK0144、S1P阻断剂sonopizumab、TREM-1肽类抑制剂、长效GLP-1R激动剂NLY01等新型靶点;精准递送系统包括小胶质质外泌体(miR-27a-5p/Smad3)、M2外泌体、PS修饰STING抑制剂纳米粒、肽-金纳米杂化物P12、树枝状大分子D-TA及凋亡T细胞微囊泡LMPs D:多维联合治疗 ROCK抑制剂联合MCP-1阻断、早期抗炎与晚期促修复分阶段干预、内皮细胞-Müller细胞-Tregs多细胞靶向 PDTC:吡咯烷二硫代氨基酸酯;ROS:活性氧;NF-κB:核因子κB;MCL:甘露糖-氯膦酸盐脂质体;IL:白细胞介素;STAT:信号转导及转录激活因子;PPAR-γ:过氧化物酶体增殖物激活受体γ;DDR2:盘状结构域受体2;TGF-β:转化生长因子β;STING:干扰素基因刺激因子;lncRNA:长链非编码RNA;MM2P:M2型巨噬细胞极化;HK2:己糖激酶2;AKT:蛋白激酶B;VEGF:血管内皮生长因子;PFKFB3:6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3;PKM2:丙酮酸激酶M2型;MCTs:单羧酸转运蛋白;ACLY:ATP柠檬酸裂解酶;ANAC:乙酰辅酶A与NAD+相关代谢循环;FGF:成纤维细胞生长因子;DCA:二氯乙酸;SPP1:分泌型磷蛋白1;ITGA4:整合素α4;SUCNR1:琥珀酸受体1;RBP4:视黄醇结合蛋白4;VEGFR2:血管内皮生长因子受体2;TLR4:Toll样受体4;MAPK:丝裂原活化蛋白激酶;BH4:四氢生物蝶呤;MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1;Tregs:调节性T细胞;Sirt2:沉默信息调节因子2;IGF-1:胰岛素样生长因子1;AGK2:Sirt2的特异性抑制剂;RORγ:维甲酸相关孤儿受体γ;POSTN:骨膜蛋白;S1P:鞘氨醇-1-磷酸;TREM-1:髓系细胞触发受体1;GLP-1R:胰高血糖素样肽-1受体;PS:磷脂酰丝氨酸;LMPs:淋巴细胞来源微囊泡

(图2D)。其核心在于在缺氧阶段和增殖早期,侧重减轻血管损伤和抑制过度炎症;而在新生血管快速增生期,则在抑制异常血管生成的同时尽量保留修复性血管新生和组织重塑能力。例如,醛固酮合成酶抑制剂FAD286兼具抗血管生成作用和抗炎作用,可较大程度上克服单靶点治疗的局限^[65];仅抑制髓系细胞来源VEGF-A不足以完全阻断血管生成,但若同时调控Müller细胞VEGF-A信号,将更有助于抑制异常血管生长并改善微环境^[37];在增生早期使用地塞米松,可有效抑制炎症并减少缺血损伤,但在晚期使用则可能阻碍异常血管清除和组织重塑^[3]。未来OIR相关治疗策略的发展方向不应只是不断增加新靶点,而应建立“阶段-亚群-机制”相匹配的干预体系,整合炎症、代谢和血管生成调控,并结合分阶段干预和多细胞靶向调控,实施个体化、组合式和局部精准治疗。

3 结论

在OIR中,巨噬细胞和小胶质细胞是连接炎症反应、血管

重塑与组织修复的核心髓系免疫细胞。现有研究表明,这两类细胞在OIR中并非单向致病或单向保护,而是表现出显著的双重作用:既可通过释放促炎因子、趋化募集及代谢重编程促进血管闭塞和病理性新生血管形成,也可在特定来源、特定时间窗和特定微环境下参与血管稳态维持、生理性血管新生和组织修复。

近年来,围绕小胶质细胞和巨噬细胞的功能状态调控、代谢通路干预、新型分子靶向治疗及精准递送系统的相关研究不断推进,为OIR的免疫靶向治疗提供了新思路。然而,目前仍存在若干关键问题有待解决:其一,如何更准确地区分常驻小胶质细胞与浸润性巨噬细胞及其不同功能亚群;其二,如何阐明不同病程阶段髓系细胞在病理性新生血管形成与修复性再血管化中的相对作用;其三,如何实现“抑制致病反应”与“保留修复功能”的平衡。

未来,可进一步结合单细胞测序、空间转录组学、多组学整合及高分辨率体内示踪技术,解析OIR中髓系细胞亚群的动态演变及细胞间互作网络,并在此基础上构建时间窗特异、亚群特

异和多靶点协同的精准干预体系。这将有助于推动视网膜新生血管性疾病的研究由机制描述走向更具针对性的治疗转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ong JX, Nesper PL, Fawzi AA, et al. Macrophage-like cell density is increased in proliferative diabetic retinopathy characterized by optical coherence tomography angiography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(10): 2. DOI: 10.1167/iiov.62.10.2.
- [2] Zhang NT, Nesper PL, Ong JX, et al. Macrophage-like cells are increased in patients with vision-threatening diabetic retinopathy and correlate with macular edema[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(11): 2793. DOI: 10.3390/diagnostics12112793.
- [3] Hata M, Hata M, Dejda A, et al. Corticosteroids reduce pathological angiogenesis yet compromise reparative vascular remodeling in a model of retinopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(52): e2411640121[2026-03-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39693344/. DOI: 10.1073/pnas.2411640121.
- [4] Yamaguchi M, Nakao S, Arima M, et al. Heterotypic macrophages/microglia differentially contribute to retinal ischaemia and neovascularisation[J].



- Diabetologia, 2024, 67(10): 2329–2345. DOI: 10.1007/s00125-024-06215-3.
- [5] Boeck M, Thien A, Wolf J, et al. Temporospatial distribution and transcriptional profile of retinal microglia in the oxygen-induced retinopathy mouse model[J]. *Glia*, 2020, 68(9): 1859–1873. DOI: 10.1002/glia.23810.
- [6] Shao A, Jin L, Ge Y, et al. C176-loaded and phosphatidylserine-modified nanoparticles treat retinal neovascularization by promoting M2 macrophage polarization[J]. *Bioact Mater*, 2024, 39: 392–405. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.038.
- [7] Ni B, Yang Z, Zhou T, et al. Therapeutic intervention in neuroinflammation for neovascular ocular diseases through targeting the cGAS-STING-necroptosis pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 164. DOI: 10.1186/s12974-024-03155-y.
- [8] Lorenc VE, Lima E Silva R, Hackett SF, et al. Hepatocyte growth factor is upregulated in ischemic retina and contributes to retinal vascular leakage and neovascularization[J]. *FASEB Bioadv*, 2020, 2(4): 219–233. DOI: 10.1096/fba.2019-00074.
- [9] Wang JH, Kumar S, Liu GS. Bulk gene expression deconvolution reveals infiltration of M2 macrophages in retinal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(14): 22. DOI: 10.1167/iov.62.14.22.
- [10] Davies MH, Eubanks JP, Powers MR. Microglia and macrophages are increased in response to ischemia-induced retinopathy in the mouse retina[J]. *Mol Vis*, 2006, 12:467–477.
- [11] Ishikawa K, Yoshida S, Nakao S, et al. Bone marrow-derived monocyte lineage cells recruited by MIP-1 β promote physiological revascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(1): 91–101. DOI: 10.1038/labinvest.2011.141.
- [12] Zhao L, Ma W, Fariss RN, et al. Retinal vascular repair and neovascularization are not dependent on CX3CR1 signaling in a model of ischemic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(6): 1004–1013. DOI: 10.1016/j.exer.2008.12.013.
- [13] Li J, Yu S, Lu X, et al. The phase changes of M1/M2 phenotype of microglia/macrophage following oxygen-induced retinopathy in mice[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(2): 183–192. DOI: 10.1007/s00011-020-01427-w.
- [14] Zhu Y, Zhang L, Lu Q, et al. Identification of different macrophage subpopulations with distinct activities in a mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 281–292. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3022.
- [15] Gao S, Li C, Zhu Y, et al. PEDF mediates pathological neovascularization by regulating macrophage recruitment and polarization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42846. DOI: 10.1038/srep42846.
- [16] Zhou Y, Yoshida S, Nakao S, et al. M2 macrophages enhance pathological neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(8): 4767–4777. DOI: 10.1167/iov.14-16012.
- [17] Zou J, Tan W, Li B, et al. Interleukin-19 promotes retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(8):9. DOI: 10.1167/iov.63.8.9.
- [18] Zhou H, Zhang L, Ding C, et al. Upregulation of HMOX1 associated with M2 macrophage infiltration and ferroptosis in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134: 112231. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112231.
- [19] Liu Z, Shi H, Xu J, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal microglia types associated with proliferative retinopathy[J/OL]. *JCI Insight*, 2022, 7(23): e160940[2026–03–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36264636/>. DOI: 10.1172/jci.insight.160940.
- [20] Liu Z, Xu J, Ma Q, et al. Glycolysis links reciprocal activation of myeloid cells and endothelial cells in the retinal angiogenic niche [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(555): eaay1371[2026–03–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759274/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1371.
- [21] Wang X, Fan W, Li N, et al. YY1 lactylation in microglia promotes angiogenesis through transcription activation-mediated upregulation of FGF2[J]. *Genome Biol*, 2023, 24(1): 87. DOI: 10.1186/s13059-023-02931-y.
- [22] Hartman GD, Muniyandi A, Sishtla K, et al. Ref-1 redox activity regulates retinal neovascularization by modulating transcriptional activation of HIF-1 α [J/OL]. *FASEB J*, 2025, 39(3): e70348[2026–03–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39902892/>. DOI: 10.1096/fj.202401989RR.
- [23] Liu J, Tsang J, Fung F, et al. Retinal microglia protect against vascular damage in a mouse model of retinopathy of prematurity[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:945130. DOI: 10.3389/fphar.2022.945130.
- [24] Zhou Z, Jing Y, Niu Y, et al. Distinguished functions of microglia in the two stages of oxygen-induced retinopathy: a novel target in the treatment of ischemic retinopathy[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10): 1676. DOI: 10.3390/life12101676.
- [25] Xu W, Hu Z, Lv Y, et al. Microglial density determines the appearance of pathological neovascular tufts in oxygen-induced retinopathy[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374(1): 25–38. DOI: 10.1007/s00441-018-2847-5.
- [26] Zou K, Li X, Ren B, et al. Single-cell analysis identifies MKI67+ microglia as drivers of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 310. DOI: 10.1186/s12967-025-06320-w.
- [27] Luo Q, Jiang Z, Jiang J, et al. Tsp-1+ microglia attenuate retinal neovascularization by maintaining the expression of Smad3 in endothelial cells through exosomes with decreased miR-27a-5p[J]. *Theranostics*, 2023, 13(11): 3689–3706. DOI: 10.7150/thno.84236.
- [28] Brockmann C, Dege S, Crespo-Garcia S, et al. Spatial distribution of CD115+ and CD11b+ cells and their temporal activation during oxygen-induced retinopathy in mice[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(2): 313–323. DOI: 10.1007/s00417-017-3845-0.
- [29] Shen J, Xie B, Dong A, et al. *In vivo* immunostaining demonstrates macrophages associate with growing and regressing vessels[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(9): 4335–4341. DOI: 10.1167/iov.07-0113.
- [30] Kataoka K, Nishiguchi KM, Kaneko H, et al. The roles of vitreal macrophages and circulating leukocytes in retinal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(3): 1431–1438. DOI: 10.1167/iov.10-5798.
- [31] Li J, Wang JJ, Peng Q, et al. Macrophage metalloelastase (MMP-12) deficiency mitigates retinal inflammation and pathological angiogenesis in ischemic retinopathy[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52699[2026–03–14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23285156/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0052699.
- [32] Gao X, Wang YS, Li XQ, et al. Macrophages promote vasculogenesis of retinal neovascularization in an oxygen-induced retinopathy model in mice[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 364(3): 599–610. DOI: 10.1007/s00441-015-2353-y.
- [33] Geraldo LH, Xu Y, Mouthon G, et al. Monoclonal antibodies that block Roundabout 1 and 2 signaling target pathological ocular neovascularization through myeloid cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(774): eadn8388[2026–03–14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39565875/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.adn8388.
- [34] Vähätupa M, Cordova ZM, Barker H, et al. Furin deficiency in myeloid cells leads to attenuated revascularization in a mouse-model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 166: 160–167. DOI: 10.1016/j.exer.2017.10.013.
- [35] Ritter MR, Banin E, Moreno SK, et al. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12): 3266–3276. DOI: 10.1172/JCI29683.
- [36] Bai Q, Wang X, Yan H, et al. Microglia-derived Spp1 promotes pathological retinal neovascularization via activating endothelial Kit/Akt/mTOR signaling[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(1): 146. DOI: 10.3390/



- jpm13010146.
- [37]Nürnberg C, Kociok N, Brockmann C, et al. Myeloid cells contribute indirectly to VEGF expression upon hypoxia via activation of Müller cells[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 166: 56–69. DOI: 10.1016/j.exer.2017.10.011.
- [38]Powers MR, Davies MH, Eubanks JP. Increased expression of chemokine KC, an interleukin-8 homologue, in a model of oxygen-induced retinopathy[J]. *Curr Eye Res*, 2005, 30(4): 299–307. DOI: 10.1080/02713680590923276.
- [39]Deliyanti D, Talia DM, Zhu T, et al. Foxp3+ Tregs are recruited to the retina to repair pathological angiogenesis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 748. DOI: 10.1038/s41467-017-00751-w.
- [40]Joyal JS, Sun Y, Gantner ML, et al. Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 439–445. DOI: 10.1038/nm.4059.
- [41]Sui A, Chen X, Demetriades AM, et al. Inhibiting NF- κ B signaling activation reduces retinal neovascularization by promoting a polarization shift in macrophages[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(6): 4. DOI: 10.1167/iovs.61.6.4.
- [42]Sun X, Ma L, Li X, et al. Ferulic acid alleviates retinal neovascularization by modulating microglia/macrophage polarization through the ROS/NF- κ B axis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 976729. DOI: 10.3389/fimmu.2022.976729.
- [43]Dai Q, Su W, Zhou Z, et al. DDR2 alleviates retinal vaso-obliteration and pathological neovascularization by modulating microglia M1/M2 phenotypic polarization in a mouse model of proliferative retinopathy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(5): 167787. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167787.
- [44]Gao S, Li N, Wang Y, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor alleviates neovascular retinopathy with regulated neurotrophic/proinflammatory cytokines through the modulation of DBI-TSPO signaling[J/OL]. *FASEB J*, 2022, 36(7): e22367[2026–03–16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35639422/>. DOI: 10.1096/fj.202101294RRR.
- [45]Wang Z, Tan W, Li B, et al. LncRNA-MM2P regulates retinal neovascularization through M2 macrophage polarization[J]. *Exp Eye Res*, 2024, 248: 110072. DOI: 10.1016/j.exer.2024.110072.
- [46]Li X, Wang G, Li N, et al. Icarin alleviates oxygen-induced retinopathy by targeting microglia hexokinase 2[J]. *Immunology*, 2024, 173(1): 141–151. DOI: 10.1111/imm.13818.
- [47]Shen T, Lin R, Hu C, et al. Succinate-induced macrophage polarization and RBP4 secretion promote vascular sprouting in ocular neovascularization[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 308. DOI: 10.1186/s12974-023-02998-1.
- [48]Edgar KS, Cuning C, Gardiner TA, et al. BH4 supplementation reduces retinal cell death in ischaemic retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21292. DOI: 10.1038/s41598-023-48167-5.
- [49]Wang Y, Gao S, Gao S, et al. Blocking the interaction between interleukin-17A and endoplasmic reticulum stress in macrophage attenuates retinal neovascularization in oxygen-induced retinopathy[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 82. DOI: 10.1186/s13578-021-00593-6.
- [50]Hu Y, Wei T, Gao S, et al. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of CD200-CD200R1 axis in oxygen-induced retinopathy mice model[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(11): 945–955. DOI: 10.1007/s00011-019-01276-2.
- [51]Jerome JR, Deliyanti D, Suphaimol V, et al. Finerenone, a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, reduces vascular injury and increases regulatory T-cells: studies in rodents with diabetic and neovascular retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2334. DOI: 10.3390/ijms24032334.
- [52]Kielczewski JL, Hu P, Shaw LC, et al. Novel protective properties of IGFBP-3 result in enhanced pericyte ensheathment, reduced microglial activation, increased microglial apoptosis, and neuronal protection after ischemic retinal injury[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(4): 1517–1528. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.031.
- [53]Hu Z, Xu W, Yang X, et al. SIRT2 inhibition attenuates the vasculopathy and vision impairment via Akt signaling in retinopathy of prematurity[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 233: 109547. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109547.
- [54]Michan S, Juan AM, Hurst CG, et al. Sirtuin1 over-expression does not impact retinal vascular and neuronal degeneration in a mouse model of oxygen-induced retinopathy[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85031 [2026–03–16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24416337/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0085031.
- [55]Zhou L, Xu Z, Oh Y, et al. Myeloid cell modulation by a GLP-1 receptor agonist regulates retinal angiogenesis in ischemic retinopathy[J/OL]. *JCI Insight*, 2021, 6(23): e93382[2026–03–16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673570/>. DOI: 10.1172/jci.insight.93382.
- [56]Talia DM, Deliyanti D, Agrotis A, et al. Inhibition of the nuclear receptor ROR γ and interleukin-17A suppresses neovascular retinopathy: involvement of immunocompetent microglia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1186–1196. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.307080.
- [57]Sui A, Chen X, Yao Y, et al. The IL-23/IL-17 axis promotes the formation of retinal neovascularization by activating the NLRP3 inflammasome in macrophages in an experimental retinopathy mouse model[J]. *Immunology*, 2021, 164(4): 803–816. DOI: 10.1111/imm.13402.
- [58]Nakama T, Yoshida S, Ishikawa K, et al. Therapeutic effect of novel single-stranded RNAi agent targeting periostin in eyes with retinal neovascularization[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 6: 279–289. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.01.004.
- [59]Rojas MA, Shen ZT, Caldwell RB, et al. Blockade of TREM-1 prevents vitreoretinal neovascularization in mice with oxygen-induced retinopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9 Pt B): 2761–2768. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.001.
- [60]Xie B, Shen J, Dong A, et al. Blockade of sphingosine-1-phosphate reduces macrophage influx and retinal and choroidal neovascularization [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(1): 192–198. DOI: 10.1002/jcp.21588.
- [61]Wang X, Xu C, Bian C, et al. M2 microglia-derived exosomes promote vascular remodeling in diabetic retinopathy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 56. DOI: 10.1186/s12951-024-02330-w.
- [62]Cai C, Tahiri H, Fortin C, et al. Lymphocytic microparticles suppress retinal angiogenesis via targeting Müller cells in the ischemic retinopathy mouse model[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 399(2): 112470. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112470.
- [63]Cho H, Kambhampati SP, Lai MJ, et al. Dendrimer-triamcinolone acetate reduces neuroinflammation, pathological angiogenesis, and neuroretinal dysfunction in ischemic retinopathy[J]. *Adv Ther (Weinh)*, 2021, 4(2): 2000181. DOI: 10.1002/adtp.202000181.
- [64]Du M, Zhao X, Guo M, et al. Drugless peptide-based nanohybrids alleviate diabetic retinopathy by suppressing microglial activation and endothelial inflammation[J]. *Theranostics*, 2025, 15(9): 3943–3960. DOI: 10.7150/thno.102775.
- [65]Deliyanti D, Miller AG, Tan G, et al. Neovascularization is attenuated with aldosterone synthase inhibition in rats with retinopathy[J]. *Hypertension*, 2012, 59(3): 607–613. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.111.188136.

(收稿日期:2026-03-31 修回日期:2026-08-07)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

