

· 综 述 ·

神经-免疫交互作用在糖尿病视网膜病变中的研究进展

张丹蕾 侯胜平

首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所, 北京 100730

通信作者: 侯胜平, Email: sphou828@163.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管并发症,也是主要致盲性眼病之一。近年来研究表明,视网膜神经退行性改变和慢性低度炎症可在DR早期出现,并参与病变进展;神经细胞与免疫细胞之间的双向信号交流,可能是DR早期病理过程的重要组成部分。本文概述视网膜神经-免疫交互的生理基础,重点讨论免疫反应介导的神经损伤以及神经细胞对免疫反应的调节机制。在机制方面,现有研究显示,小胶质细胞活化及免疫代谢重编程、Müller细胞功能失调和相关炎症信号通路均与神经炎症及神经退行性改变有关。CX3CL1-CX3CR1、CD200-CD200R等信号轴则参与维持小胶质细胞稳态并调节炎症反应。此外,本文还总结了反映神经-免疫异常的候选生物标志物及相关干预策略,为阐明DR早期病理变化、探索新的防治途径提供参考。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;神经退行性改变;炎症反应;小胶质细胞;神经-免疫交互作用

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260422-00186

Research progress on neuroimmune interactions in diabetic retinopathy

Zhang Danlei, Hou Shengping

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Hou Shengping, Email: sphou828@163.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes and one of the main blinding eye diseases. Recent studies have shown that retinal neurodegenerative changes and chronic low-grade inflammation can occur in the early stage of DR and participate in the progression of the disease. The two-way signal communication between nerve cells and immune cells may be an important part of the early pathological process of DR. This article summarizes the physiological basis of neuroimmune interactions in the retina, focusing on the related mechanisms of immune response-mediated nerve injury and nerve cell regulation of immune response. In terms of mechanism, existing studies have shown that microglial activation and immunometabolic reprogramming, Müller cell dysfunction and related inflammatory signaling pathways are all related to neuroinflammation and neurodegenerative changes. Signaling axes such as CX3CL1-CX3CR1 and CD200-CD200R are involved in maintaining microglial homeostasis and regulating inflammatory responses. In addition, this paper also summarizes the candidate biomarkers reflecting neuroimmune abnormalities and related intervention strategies, in order to provide reference for understanding the early pathological changes of DR and exploring new prevention and treatment approaches.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Neurodegeneration; Inflammation; Microglia; Neuroimmune interaction

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260422-00186

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是全球工作年龄人群主要的致盲原因之一^[1]。流行病学研究显示,约1/3的糖尿病患者可发展为不同程度的DR,其中相当比例进展为威胁视力的增殖性DR或糖尿病黄斑水肿,对公共卫生系统造成沉重负担^[2-3]。目前,DR的临床治疗主要包括抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、糖皮质激素及激光光凝等,这些治疗在控制新生血管形成及黄斑水肿方面取得了一定成效^[4]。然而,上述治疗方式目前多应用于中晚期DR治疗,且临床实际使

用中存在部分患者疗效差、需反复治疗等问题^[5-6]。这提示,现有的治疗方式仍存在一定的局限性,针对血管异常生成的干预治疗难以完全阻断DR的进展,亟需探索DR早期治疗策略。

已有研究证实,DR以视网膜微血管病变为主要临床特征,但其发生和发展还涉及视网膜神经及免疫系统异常^[7]。多项临床及实验研究表明,神经视网膜结构及功能损伤可早于微血管病变出现,提示神经退行性改变可能是DR的早期病理改变^[8]。此外,慢性低度炎症也被认为是DR进展的重要机制,主要表现为小胶质细胞活化、炎症因子释放及免疫细胞募集

等^[9]。神经视网膜损伤与炎症反应并非完全独立,二者可能相互影响,共同参与DR早期病理过程。

近年DR相关研究中提出神经血管单元的概念。这一概念强调,视网膜中的神经元、血管内皮细胞、胶质细胞及局部免疫细胞间的相互作用对维持视网膜稳态十分重要^[10]。已有多项神经系统疾病相关研究证实,神经细胞和免疫细胞之间的双向调控在组织稳态维持和DR疾病进展中发挥作用,二者通过细胞因子、神经递质及直接细胞接触等多种方式相互影响^[11-12]。所以,阐明DR中的神经-免疫交互作用,有助于认识其早期病理变化,并为筛选诊断标志物和干预靶点提供依据。本文围绕神经-免疫交互作用在DR中的研究进展进行综述,以期为DR早期病理机制的理解及相关诊疗策略的开发提供参考。

1 视网膜神经特点与免疫基础

1.1 视网膜神经生物学基础

视网膜是具有层状结构的神经组织,负责将眼球接收到的光刺激转换为神经信号,并初步处理视觉信息^[13]。成熟哺乳动物的视网膜中,神经元再生能力有限,细胞丢失后通常不能自行补充^[14]。所以,DR相关神经损伤一旦发生,可能难以完全恢复。从细胞组成上看,视网膜主要包括光感受器细胞、双极细胞、水平细胞、无长突细胞和神经节细胞5类神经元^[13]。这些细胞的胞体分别位于视网膜不同层面,并在外丛状层和内丛状层形成突触连接。除神经元外,视网膜中还分布有小胶质细胞。作为视网膜中的常驻免疫细胞,其主要位于内、外层神经结构之间^[15]。在生理状态下,小胶质细胞呈分支状形态,其突起持续对周围微环境进行监测,小胶质细胞是维持视网膜局部微环境的重要组成细胞^[16]。

视网膜能量代谢高,对氧和葡萄糖供应十分敏感,是机体耗氧较高的组织之一^[17]。不同视网膜细胞的代谢方式并不完全相同。神经元的ATP生成高度依赖线粒体功能,而Müller细胞等胶质细胞则具有较强的糖酵解能力,可为神经元提供代谢支持^[18-19]。Müller细胞还可通过Kir4.1通道完成K⁺空间缓冲,利用谷氨酸转运体清除细胞外谷氨酸,借助水通道蛋白AQP4调节水分平衡,从而维持局部内环境稳定^[20-22]。此外,Müller细胞等胶质细胞也参与神经血管耦合,可根据神经活动变化调节局部毛细血管血流,从而实现血流供给与神经代谢需求的平衡^[23]。小胶质细胞则通过监测局部环境、清除细胞碎片以及参与突触重塑与维护,维持视网膜稳态和神经网络功能^[24]。

1.2 视网膜免疫系统的组成及稳态维持

视网膜是一种具有免疫豁免特征的神组织。在生理状态下,局部免疫调节机制抑制过度炎症反应,血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)限制循环免疫细胞进入视网膜,共同维持视网膜稳态^[25]。

小胶质细胞是视网膜中的主要常驻免疫细胞。生理状态下,小胶质细胞胞体较小,呈分支状突起,可通过突起伸缩及表达多种感知细胞外信号的受体监测周围微环境,对维持神经网络的完整性和正常功能至关重要^[26-28]。此外,小胶质细胞还通过与周围神经元、胶质细胞及血管相关细胞的相互作用,维持

局部免疫稳态^[29]。受组织损伤或异常代谢刺激后,小胶质细胞可迅速活化,典型特征包括突起缩短或回缩、胞体增大、增殖及向损伤部位聚集,部分细胞可呈变形虫样形态^[30]。同时,活化的小胶质细胞可表达并释放多种炎症因子和趋化因子,参与局部炎症反应的启动与调控。

除小胶质细胞外,视网膜Müller细胞可表达多种模式识别受体及细胞因子,参与炎症信号识别及炎症反应调节^[31];星形胶质细胞分布于视网膜内层血管周围,参与内层BRB的维持和炎症调控^[32];血管内皮细胞和周细胞亦可通过表达黏附分子及炎症相关分子参与免疫调控过程^[33-34]。

BRB则是维持免疫稳态的重要结构基础。内层BRB由视网膜血管内皮细胞之间的紧密连接构成,外层则由相邻视网膜色素上皮细胞间的紧密连接形成,二者共同限制循环大分子和免疫细胞进入视网膜,维持局部微环境稳定^[25]。生理条件下,外周免疫细胞较少进入视网膜;但在组织损伤或炎症刺激下,单核细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等可通过血管壁迁移至视网膜内,这一过程受趋化因子、黏附分子及血管通透性等多种因素调控^[35]。

2 神经-免疫交互作用在DR中的机制

2.1 免疫反应介导的视网膜神经损伤机制

糖尿病状态下,持续高糖及相关代谢异常可使视网膜逐渐形成慢性低度炎症状态。现有研究提示,固有免疫反应可在DR早期被激活,并通过多种相互关联的机制参与神经损伤。这些机制主要涉及小胶质细胞活化与持续性神经炎症、Müller细胞功能异常引起的代谢和炎症反应放大,以及补体活化和细胞死亡通路参与的神经结构损伤。

小胶质细胞是视网膜内主要的固有免疫细胞,其活化可出现在明显微血管病变之前^[36]。Wang等^[37]利用单细胞RNA测序对早期DR大鼠视网膜进行分析,鉴定出Egr2⁺M1样、Egr2⁻M1样和M2样3类小胶质细胞功能亚群,分别对应C1qa⁺Ccr5⁺Egr2⁺、C1qa⁺Ccr5⁺Egr2⁻和C1qa⁺Ccr5⁻Egr2⁻细胞。从炎症因子表达谱看,Egr2⁺M1样细胞的促炎和趋化作用最强,可能加重神经炎症和神经元损伤;Egr2⁻M1样细胞表现出补体相关信号及Rac1/NADPH氧化酶相关基因高表达,可能参与早期低度炎症、氧化应激及补体相关神经结构损伤;M2样细胞的炎症因子表达较低,氧化磷酸化及核糖体相关通路相对富集,提示其更偏向代谢和稳态维持。上述结果说明,DR中小胶质细胞的活化具有明显的时序性和亚群异质性,难以用传统M1/M2二元模式完整概括。其中,促炎相关亚群的扩增被认为是驱动神经炎症和神经损伤的重要细胞基础。在链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的早期DR小鼠中,多组学研究发现,小胶质细胞是白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的重要来源^[38]。活化的小胶质细胞释放的IL-1 β 、TNF- α 和活性氧可破坏神经元突触稳态和细胞存活,并通过作用于血管内皮细胞影响BRB及局部微环境^[39]。Ben等^[40]还发现,小胶质细胞与内皮细胞之间存在包括CSF1-CSF1R轴在内的配体-受体互作,表明神经炎症与微血管改变可能通过细胞

间信号相互影响。此外,小胶质细胞活化同时伴有代谢变化,主要表现为糖酵解、嘌呤代谢和三酰甘油合成增强,而三羧酸循环减弱;其中糖酵解增强有助于维持促炎表型并加剧神经炎症^[41]。

小胶质细胞还可通过补体介导的吞噬作用直接影响神经结构:异常激活的经典补体通路可使C1q及C3片段沉积于突触,随后由小胶质细胞CR3识别并吞噬,造成病理性突触丢失^[42-43]。在STZ诱导的糖尿病小鼠中,Church等^[44]发现,小胶质细胞短暂耗竭并重新增殖后,C1qa、C1qb和C1qc等补体相关突触修剪基因表达下调,同时神经及血管损伤减轻。该研究虽未直接观察糖尿病视网膜中的突触吞噬,但结合前述Egr2⁻M1样亚群的补体特征,提示补体相关突触修剪可能参与DR早期神经损伤。

在糖尿病条件下,Müller细胞的功能发生明显改变,其神经支持作用受损,同时参与代谢异常及炎症反应过程^[45]。高糖环境下,Müller细胞谷氨酰胺代谢发生异常重编程,转而利用胞内谷氨酰胺进行回补代谢以满足自身能量需求,导致其无法充分清除突触间隙的谷氨酸,也无法向光感受器细胞和内皮细胞提供足够的代谢底物,从而引发谷氨酸积聚性神经毒性并损害内皮细胞功能^[46]。糖尿病状态下,Müller细胞中Kir4.1通道表达下调,同时谷氨酸转运体及谷氨酰胺合成酶活性降低,导致谷氨酸清除能力下降及离子稳态紊乱,从而促进谷氨酸积聚并增强神经元兴奋性毒性损伤^[47]。在免疫调控层面,Müller细胞来源的IL-33参与维持局部神经-免疫稳态,其缺失可加剧炎症反应并促进神经退行性改变^[48]。此外,Müller细胞可分泌VEGF及多种炎症介质,并通过CD40-P2X7等信号通路调控小胶质细胞的炎症反应,参与局部炎症反应的放大^[49-50]。这种胶质细胞间的相互作用可能加重局部神经炎症微环境,进而参与视网膜神经元损伤的发生。

在上述机制之外,近年研究还揭示了若干新型损伤通路。Huang等^[51]研究显示,受体相互作用蛋白3介导的小胶质细胞坏死性凋亡可促进早期DR中的神经炎症与神经退行性改变,提示小胶质细胞的异常死亡方式本身即可放大炎症效应。Kong等^[52]的研究则表明,P2X7/NLRP3通路在糖尿病视网膜中整体呈激活状态,高糖和炎症刺激可通过ATP反馈环激活P2X7/NLRP3信号轴,诱导视网膜内皮细胞的炎症反应、凋亡及焦亡。既往研究还发现,ATP-P2X7信号还可介导Müller细胞与小胶质细胞之间的炎症通讯,从而放大局部神经炎症^[50]。因此,P2X7相关炎症信号可能在血管内皮损伤与神经胶质炎症之间发挥桥梁作用,DR中的炎症损害具有神经-血管-免疫多细胞协同放大的特征。

综上,DR中的神经-免疫异常与微血管病变并非相互独立。小胶质细胞释放的炎症介质以及Müller细胞的代谢和炎症异常可影响血管内皮功能和BRB完整性,而微血管屏障受损会改变神经视网膜微环境,进而加重神经炎症和神经损伤(图1)。

2.2 神经细胞对免疫反应的调控作用

近年来,多项临床与影像学研究发现,在DR临床可见微血管病变出现前,糖尿病患者已存在视网膜神经功能和结构异

常。前瞻性队列研究显示,糖尿病患者短期内较快的视网膜神经纤维层变薄与后续DR发生风险升高相关,这说明神经结构改变可先于临床可见DR出现^[53-54]。近年来电生理研究进一步支持这一观点:无临床DR的2型糖尿病患者可见多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)部分环区P1波和N1波峰时延长,病程较长且无临床DR的1型糖尿病患者可能出现图形视网膜电图振幅下降,提示亚临床期即已存在神经节细胞功能受损^[55-56]。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)影像研究亦提示,无DR糖尿病患者可出现神经节细胞复合体厚度改变及微循环异常^[57]。上述研究共同说明,神经改变是DR早期的病理改变,而非继发于晚期血管损伤。

神经元调控免疫细胞的通路中,目前研究较为深入的通路之一是CX3CL1-CX3CR1轴。趋化因子CX3CL1(即分形趋化因子)广泛表达于神经元、胶质细胞和内皮细胞,而其受体CX3CR1主要表达于免疫细胞表面,如小胶质细胞、巨噬细胞、T细胞和树突状细胞^[58]。CX3CL1-CX3CR1轴在生理状态下参与维持小胶质细胞稳态,而在糖尿病视网膜组织中,其调控效应发生了动态改变。Rodriguez等^[59]研究表明,不同CX3CL1异构体对糖尿病视网膜中小胶质细胞介导的炎症反应具有差异性调控作用,并可影响视觉功能结局。由此可见,CX3CL1并非静态的稳态维持分子,其在病理条件下可动态调控小胶质细胞的活化状态,进而影响DR的炎症程度与功能预后。

除CX3CL1-CX3CR1信号通路外,CD200-CD200R信号通路对小胶质细胞与神经元之间的直接通讯也至关重要。膜蛋白CD200属于免疫球蛋白超家族,表达于多种视网膜神经元,其受体CD200R主要位于小胶质细胞表面^[60-61]。CD200-CD200R轴在抑制小胶质细胞介导的炎症中发挥重要作用,敲除*Cd200*基因会导致小胶质细胞数量增多和活化水平上调^[62]。Pfeifer等^[60]发现,早期糖尿病中CD200-CD200R信号失调可加重小胶质细胞介导的视网膜病变,在糖尿病小鼠模型中靶向CD200R可以预防视觉功能障碍、小胶质细胞活化和视网膜炎症。

糖尿病状态下,视网膜神经细胞释放的可溶性信号介质亦可能调控小胶质细胞功能。Chen等^[63]研究表明,受损神经节细胞可释放溶血磷脂酰丝氨酸(lysophosphatidylserine, LysoPS),通过小胶质细胞表面的GPR34受体激活GPR34-PI3K-AKT-NINJ1信号轴,增强小胶质细胞炎症反应及胞外诱捕结构形成,进而上调IL-6、IL-8及VEGF等因子,促进视网膜病理性血管生成。该研究提示,神经元来源的脂质介质可能作为神经-免疫互作的重要调控信号参与DR的病理过程。神经递质是另一类重要的可溶性信号介质。视网膜的主要神经递质包括谷氨酸、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和甘氨酸,小胶质细胞已被证实表达谷氨酸受体和GABA受体^[64-65]。离体视网膜外植体研究进一步提供直接证据:阻断 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸/红藻氨酸型谷氨酸受体可显著降低小胶质细胞突起的复杂性与运动性,而阻断N-甲基-D-天冬氨酸受体亦产生类似但较弱的效应;相反,增强离子型谷氨酸能神经传递可增加其突起动态性^[66]。同时,GABA处理可抑制小胶质细胞突起的动态变化,而阻断GABA_A受体则可

提高其突起活动水平^[66]。这些结果提示,神经元的活动水平可通过神经递质信号影响小胶质细胞的状态。

综上,DR早期视网膜神经改变并非炎症反应的单纯结果,而可能通过CX3CL1-CX3CR1、CD200-CD200R、LysoPS-GPR34及可溶性信号等多种信号轴,直接或间接调控小胶质细胞的活化状态,共同推动DR进展(图1)。

3 神经-免疫交互作用在DR中的临床意义与干预前景

3.1 神经-免疫交互作用的早期诊断标志物及无创检测策略

神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是近年来广受关注的神经退行性与胶质激活标志物。NfL是神经轴索损伤后的释放产物,GFAP则反映星形胶质细胞的损伤与激活状态,二者均可在外周血中检测^[67-68]。Hernández等^[69]的病例对照研究发现,随访期间视网膜神经功能异常进展者的基线血清GFAP水平较高,提示其可能有助于识别早期DR相关的视网膜神经功能异常。另一项探索性横断面研究显示,DR患者血浆NfL水平高于健康对照者,且在增殖性DR和糖尿病黄斑水肿患者中升高更为明显,并随病变严重程度增加呈上升趋势^[67]。NfL已用于多发性硬化疾病活动监测和治疗反应评估,但该用途能否延伸至DR,仍需前瞻性研究验证^[70]。目前有关DR患者NfL和GFAP的研究样本量较小,且二者均缺乏疾病特异性及组织来

源特异性。阿尔茨海默病、青光眼等神经退行性疾病,以及年龄、肾功能状态和糖尿病周围神经病变等因素,均可能影响其循环水平^[71]。因此,现阶段二者更适合作为辅助风险分层和动态监测指标,尚不能作为DR的特异性诊断指标。

除血液标志物外,无创眼科检查还可提供视网膜结构、微循环、神经功能及细胞形态等方面的信息。在DR早期,OCT、光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)和mfERG可分别用于评估神经节细胞-内丛状层及视网膜神经纤维层厚度、视网膜微循环改变和神经功能异常^[53,69]。基于OCTA扫描数据生成的en face OCT结构图像还可显示玻璃体视网膜界面的巨噬细胞样细胞,此类细胞在视力较差的DR患者中密度升高,且与黄斑水肿程度相关^[72-73]。常规OCT图像中的视网膜高反射点也可能与局部炎症反应或小胶质细胞活化有关^[74]。联合应用血液标志物检测、眼部影像学检查以及视网膜结构和功能检查,可能有助于提高DR早期评估的准确性。

3.2 靶向神经-免疫交互作用的干预策略

糖尿病控制与并发症试验及其长期随访研究显示,1型糖尿病患者早期接受强化血糖控制,可降低DR远期发生和进展风险^[75]。尽管加强治疗组与常规治疗组后续的糖化血红蛋白水平逐渐接近,但是前者在长期随访中的DR发生和进展风险仍较低,这一现象被称为“代谢记忆”^[75]。该结果提示,早期血糖控制状况可对DR远期结局产生持续影响。DR机制研究发现,早期DR中活化的小胶质细胞可发生免疫代谢重编程,而高糖环境可改变Müller细胞的支链氨基酸代谢和组蛋白修饰,进而促进炎症基因表达^[38,76]。这些发现为胶质细胞代谢和炎症变化可能参与代谢记忆提供了实验依据。因此,DR早期干预不仅应加强血糖控制以减少上游代谢刺激,还应关注神经-免疫异常的早期治疗,以阻断持续性炎症和神经损伤的相互放大效应。

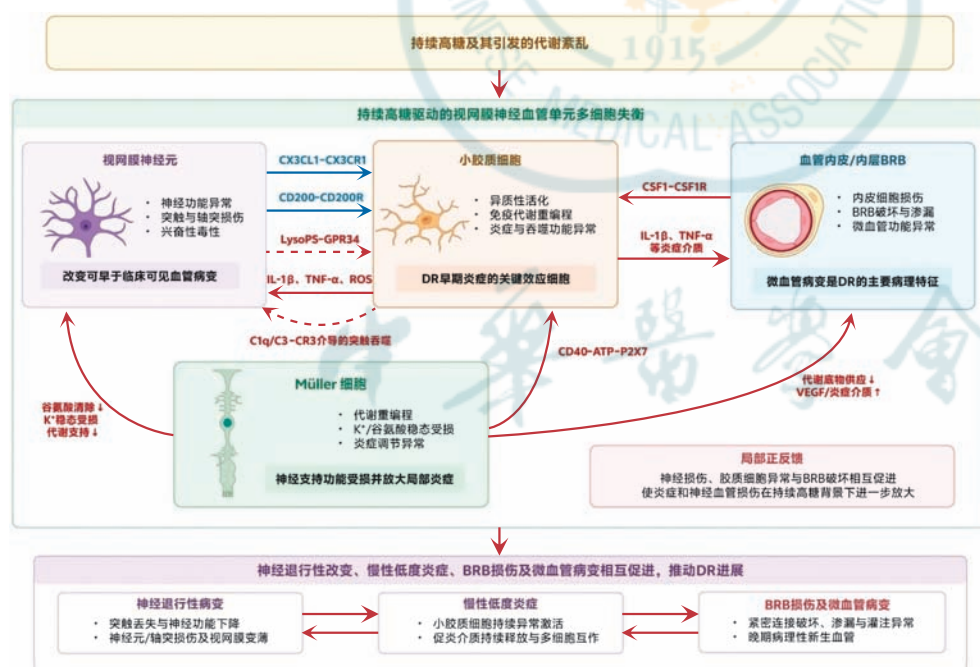


图1 神经-免疫交互作用在DR中的作用机制 持续高糖及其引发的代谢紊乱可导致视网膜神经元、小胶质细胞、Müller细胞、血管内皮细胞及内层BRB功能失衡,并通过多种细胞间信号介导神经退行性改变、慢性低度炎症、BRB损伤及微血管病变的相互促进。蓝色实线箭头表示维持稳态或抑制炎症的作用;红色实线箭头表示促进炎症或组织损伤的作用;红色虚线箭头表示相关机制目前在早期DR中的直接因果证据有限 DR:糖尿病视网膜病变;BRB:血-视网膜屏障;CX3CL1:C-X3-C基序趋化因子配体1;CX3CR1:C-X3-C基序趋化因子受体1;CD200:分化抗原簇200;CD200R:CD200受体;LysoPS:溶血磷脂酰丝氨酸;GPR34:G蛋白偶联受体34;IL-1β:白细胞介素1β;TNF-α:肿瘤坏死因子α;ROS:活性氧;C1q:补体成分1q;C3:补体成分3;CR3:补体受体3;CSF1:集落刺激因子1;CSF1R:集落刺激因子1受体;CD40:分化抗原簇40;ATP:三磷酸腺苷;P2X7:P2X嘌呤能受体7;VEGF:血管内皮生长因子

糖控制状况可对DR远期结局产生持续影响。DR机制研究发现,早期DR中活化的小胶质细胞可发生免疫代谢重编程,而高糖环境可改变Müller细胞的支链氨基酸代谢和组蛋白修饰,进而促进炎症基因表达^[38,76]。这些发现为胶质细胞代谢和炎症变化可能参与代谢记忆提供了实验依据。因此,DR早期干预不仅应加强血糖控制以减少上游代谢刺激,还应关注神经-免疫异常的早期治疗,以阻断持续性炎症和神经损伤的相互放大效应。

CX3CL1-CX3CR1轴是神经元主动维持小胶质细胞稳态的关键通路,其在糖尿病状态下的失调是神经-免疫交互作用失衡的核心机制之一。Rodriguez等^[59]采用重组腺相关病毒介导的基因治疗方式,在糖尿病诱导前向视网膜递送可溶性CX3CL1,发现重组腺相关病毒处理可恢复小胶质细胞的稳态形态特征,并减轻星形胶质细胞增殖、

轴突丢失及突触损伤,提示补充CX3CL1具有改善免疫失衡和神经损伤的潜力。另一项研究进一步证实,在早期DR模型中,增强CX3CL1/CX3CR1信号可抑制小胶质细胞活化,减少炎症因子释放、活性氧生成及视网膜神经元凋亡,从而减轻早期DR中的神经炎症反应^[77]。一项横断面研究发现,DR患者血清CX3CL1水平显著高于无视网膜病变的糖尿病患者,且在严重非增殖期DR中升高最为显著,提示循环CX3CL1水平可能反映神经-免疫交互作用失衡程度,兼具诊断标志物和治疗靶点的潜在价值^[78]。

通过清除病理性小胶质细胞或阻断其坏死性凋亡,可在一定程度上实现对视网膜神经功能的保护。Church等^[44]在STZ诱导的糖尿病小鼠中,采用集落刺激因子1受体拮抗剂PLX5622及遗传学方法,分别诱导小胶质细胞耗竭后再自发补充,发现该过程可诱导具有稳态表型的小胶质细胞重建,并伴随神经元/轴突损伤减轻、血管渗漏改善以及与小胶质细胞活化、补体相关突触修剪相关基因的下调。Huang等^[51]在小胶质细胞坏死性凋亡的研究中,采用受体相互作用蛋白3特异性抑制剂GSK-872处理糖尿病小鼠,不仅抑制了小胶质细胞的促炎死亡方式,还同步评估了神经功能结局。GSK-872处理的糖尿病小鼠在明暗偏好测试中表现出更接近正常小鼠的行为模式,视网膜电图电生理反应和瞳孔对光反射均得到部分恢复,证明阻断小胶质细胞的坏死性凋亡可实现对视网膜神经功能的保护。此外,IL-12玻璃体腔注射可通过上调小胶质细胞表面髓系细胞触发受体2/DNAX激活蛋白12通路增强其吞噬功能,在高糖条件下减轻视网膜神经节细胞损伤,提示通过调节小胶质细胞功能状态来保护神经元是可行的DR干预方向^[79]。

遗传干预和细胞靶向免疫调节亦可作为DR的潜在干预方式。近期研究显示,靶向小胶质细胞干扰素基因刺激蛋白的遗传干预可抑制高糖或缺氧诱导的小胶质细胞促炎激活,减少其对视网膜神经节细胞的氧化损伤及对内皮细胞的促血管生成作用,从而减轻实验性DR的神经血管损伤^[80]。工程化细胞外囊泡向促炎性小胶质细胞递送IL-4,可促进其向抗炎和修复相关状态转变,并通过生长停滞特异性基因6-酪氨酸蛋白激酶受体(GAS6-MERTK)通路增强对异常血管的吞噬,减少血管渗漏和周细胞丢失,改善内层BRB^[81]。上述方法均处于临床前研究阶段,其细胞靶向特异性、脱靶效应及长期免疫安全性仍需进一步验证。

4 总结与展望

DR的临床和病理表现仍以视网膜微血管病变为主,但神经退行性改变和免疫炎症反应可在疾病早期出现,并与血管损伤相互影响。持续高糖可改变小胶质细胞的亚群组成和代谢状态,削弱Müller细胞的神经支持功能;神经元也可通过CX3CL1-CX3CR1、CD200-CD200R和LysoPS-GPR34等信号通路调控小胶质细胞。炎症介质释放、突触损伤和BRB破坏进一步使神经、免疫与微血管改变相互关联,共同参与DR进展。循环NFL和GFAP与OCT/OCTA及mfERG等检查为早期风险评估和随访提供了新的线索,但尚不能用于DR的特异性诊断。代

谢记忆现象提示,早期血糖控制仍是DR防治的基础;围绕CX3CL1信号和小胶质细胞状态开展的药物、基因递送及细胞靶向免疫调节已在动物模型中显示出一定的神经血管保护作用,可能成为抗VEGF等血管靶向治疗的补充。

尽管如此,现有研究距离临床应用仍有明显差距。多数机制证据来自动物模型,人视网膜中的细胞状态及其调控关系尚未得到充分验证;同一分子或细胞功能在不同病程中可能产生不同作用,干预时机和强度也缺乏可靠依据。NFL和GFAP缺乏组织特异性及疾病特异性,相关影像学表现的细胞来源也有待进一步明确。与此同时,现有临床研究多关注血管相关结局指标,对神经功能和免疫状态的评价仍不够充分。今后需要结合人视网膜单细胞测序及多组学研究技术,明确DR不同病程阶段的主要细胞亚群和信号变化,并在前瞻性研究中同时评价血管、神经和免疫结局,以确定这些标志物和干预方法在DR早期识别及治疗中的实际应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy[J]. N Engl J Med, 2020, 382(17): 1629-1637. DOI: 10.1056/NEJMr1909637.
- [2] Hou X, Wang L, Zhu D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and vision-threatening diabetic retinopathy in adults with diabetes in China[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4296. DOI: 10.1038/s41467-023-39864-w.
- [3] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16012. DOI: 10.1038/nrdp.2016.12.
- [4] Clements JN, Mesawich J, Twisdale C. Current and emerging pharmacologic therapies for diabetic retinopathy[J/OL]. Pharmacotherapy, 2026, 46(3): e70119[2026-04-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41693076/. DOI: 10.1002/phar.70119.
- [5] Fu DJ, Mishra AV, Quek C, et al. Visual and anatomical failure of anti-VEGF therapy for retinal vascular diseases: a survival analysis of real-world data[J]. Eye (Lond), 2025, 39(5): 977-985. DOI: 10.1038/s41433-024-03529-9.
- [6] Callan A, Heckman J, Tah G, et al. VEGF in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(11): 4992. DOI: 10.3390/ijms26114992.
- [7] Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(4): 195-206. DOI: 10.1038/s41574-020-00451-4.
- [8] 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[2026-04-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114552/ DOI: 10.1073/pnas.1522014113.
- [9] Qian HY, Wei XH, Huang JO. Inflammatory mechanisms in diabetic retinopathy: pathogenic roles and therapeutic perspectives[J]. Am J Transl Res, 2025, 17(8): 6262-6274. DOI: 10.62347/GBF05856.
- [10] Nian S, Lo A, Mi Y, et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets[J]. Eye Vis (Lond), 2021, 8(1): 15. DOI: 10.1186/s40662-021-00239-1.
- [11] Chen BR, Wu T, Chen TH, et al. Neuroimmune interactions and their roles in neurodegenerative diseases[J]. Fundam Res, 2024, 4(2): 251-261. DOI: 10.1016/j.fmre.2023.04.002.
- [12] Huh JR, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune circuits in inter-organ communication[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(4): 217-228. DOI: 10.1038/s41577-019-0247-z.
- [13] Pito M, Bleau M, Bouskila J. The retina: a window into the brain[J]. Cells, 2021, 10(12): 3269. DOI: 10.3390/cells10123269.



- [14]Wu S, Mo X. Optic nerve regeneration in diabetic retinopathy: potentials and challenges ahead[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1447. DOI: 10.3390/ijms24021447.
- [15]Jeon J, Park YS, Kim SH, et al. Deciphering perivascular macrophages and microglia in the retinal ganglion cell layers[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1368021. DOI: 10.3389/fcell.2024.1368021.
- [16]Zhang Y, Zhao L, Wang X, et al. Repopulating retinal microglia restore endogenous organization and function under CX3CL1-CX3CR1 regulation[J/OL]. *Sci Adv*, 2018, 4(3): eaap8492[2026-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750189/>. DOI: 10.1126/sciadv.aap8492.
- [17]Chen Y, Coorey NJ, Zhang M, et al. Metabolism dysregulation in retinal diseases and related therapies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 942. DOI: 10.3390/antiox11050942.
- [18]Calbiague García V, Chen Y, Cádiz B, et al. Imaging of lactate metabolism in retinal Müller cells with a FRET nanosensor[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 226: 109352. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109352.
- [19]Lindsay KJ, Du J, Sloat SR, et al. Pyruvate kinase and aspartate-glutamate carrier distributions reveal key metabolic links between neurons and glia in retina[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(43): 15579–15584. DOI: 10.1073/pnas.1412441111.
- [20]Beverley KM, Pattnaik BR. Inward rectifier potassium (Kir) channels in the retina: living our vision[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(3): C772–C782. DOI: 10.1152/ajpcell.00112.2022.
- [21]Katoozi S, Rao SB, Skauli N, et al. Functional specialization of retinal Müller cell endfeet depends on an interplay between two syntrophin isoforms[J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 40. DOI: 10.1186/s13041-020-00581-w.
- [22]Subair TI, Oyetayo B, Morales-Ramírez N, et al. Glutamate uptake activity in retina Müller cells: circadian modulation[J]. *Exp Eye Res*, 2025, 260: 110603. DOI: 10.1016/j.exer.2025.110603.
- [23]Grimes WN, Berson DM, Sabnis A, et al. Layer-specific anatomical and physiological features of the retina's neurovascular unit[J]. *Curr Biol*, 2025, 35(1): 109–120. DOI: 10.1016/j.cub.2024.11.023.
- [24]Xiao R, Huang X, Gao S, et al. Microglia in retinal diseases: from pathogenesis towards therapeutic strategies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 230(Pt 1): 116550. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116550.
- [25]Fan Q, Li Z. Breach and restoration of retinal immune privilege: barrier failure, innate dysregulation, and adaptive autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1703382. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1703382.
- [26]Lu T, Shang J, Pu S, et al. The role of microglia in the development of diabetic retinopathy and its potential clinical application[J]. *Hum Cell*, 2025, 38(4): 101. DOI: 10.1007/s13577-025-01226-7.
- [27]Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2018, 4: 45–77. DOI: 10.1146/annurev-vision-091517-034425.
- [28]Murenu E, Gerhardt MJ, Biel M, et al. More than meets the eye: the role of microglia in healthy and diseased retina[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006897. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1006897.
- [29]Jobling AI, Greferath U, Dixon MA, et al. Microglial regulation of the retinal vasculature in health and during the pathology associated with diabetes[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2025, 106: 101349. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2025.101349.
- [30]Ramírez AI, de Hoz R, Fernández-Albarral JA, et al. Time course of bilateral microglial activation in a mouse model of laser-induced glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4890. DOI: 10.1038/s41598-020-61848-9.
- [31]Balzamino BO, Cacciamani A, Dinice L, et al. Retinal inflammation and reactive müller cells: neurotrophins' release and neuroprotective strategies[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(12): 1030. DOI: 10.3390/biology13121030.
- [32]Apostolidi A, Stergiopoulos G, Bellou S, et al. Advances in modeling the inner blood-retinal barrier: from static tissue cell cultures to microphysiological systems[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(9): 1374. DOI: 10.3390/ph18091374.
- [33]Kaur G, Sharma D, Bisen S, et al. Vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 516. DOI: 10.1038/s42003-023-04905-z.
- [34]D'Esposito F, Cappellani F, Visalli F, et al. Pericytes as key players in retinal diseases: a comprehensive narrative review[J]. *Biology (Basel)*, 2025, 14(7): 736. DOI: 10.3390/biology14070736.
- [35]Sterling JK, Rajesh A, Droho S, et al. Retinal perivascular macrophages regulate immune cell infiltration during neuroinflammation in mouse models of ocular disease[J/OL]. *J Clin Invest*, 2024, 134(20): e180904 [2026-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39207852/>. DOI: 10.1172/JCI180904.
- [36]Quiriconi P, Hristov V, Aburaya M, et al. The role of microglia in the development of diabetic retinopathy[J]. *NPJ Metab Health Dis*, 2024, 2(1): 7. DOI: 10.1038/s44324-024-00009-2.
- [37]Wang Y, Yang X, Zhang Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals roles of unique retinal microglia types in early diabetic retinopathy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 49. DOI: 10.1186/s13098-024-01282-3.
- [38]Lv K, Ying H, Hu G, et al. Integrated multi-omics reveals the activated retinal microglia with intracellular metabolic reprogramming contributes to inflammation in STZ-induced early diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 942768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.942768.
- [39]Bai Y, Wang X, Qi F, et al. Mechanisms of action of retinal microglia in diabetic retinopathy (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2025, 56(6): 202. DOI: 10.3892/ijmm.2025.5643.
- [40]Ben S, Ma Y, Bai Y, et al. Microglia-endothelial cross-talk regulates diabetes-induced retinal vascular dysfunction through remodeling inflammatory microenvironment[J]. *iScience*, 2024, 27(3): 109145. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109145.
- [41]Cai L, Xia M, Zhang F. Redox regulation of immunometabolism in microglia underpinning diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(4): 423. DOI: 10.3390/antiox13040423.
- [42]Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712–716. DOI: 10.1126/science.aad8373.
- [43]Wilton DK, Mastro K, Heller MD, et al. Microglia and complement mediate early corticostriatal synapse loss and cognitive dysfunction in Huntington's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11): 2866–2884. DOI: 10.1038/s41591-023-02566-3.
- [44]Church KA, Rodriguez D, Vanegas D, et al. Models of microglia depletion and replenishment elicit protective effects to alleviate vascular and neuronal damage in the diabetic murine retina[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 300. DOI: 10.1186/s12974-022-02659-9.
- [45]Yang S, Qi S, Wang C. The role of retinal Müller cells in diabetic retinopathy and related therapeutic advances[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1047487. DOI: 10.3389/fcell.2022.1047487.
- [46]Corano Scheri K, Hsieh YW, Tedeschi T, et al. Müller cell glutamine metabolism links photoreceptor and endothelial injury in diabetic retinopathy[J/OL]. *Life Sci Alliance*, 2026, 9(2): e202503434[2026-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41266111/>. DOI: 10.26508/lsa.202503434.
- [47]Li X, Lv J, Li J, et al. Kir4.1 may represent a novel therapeutic target for diabetic retinopathy (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1021. DOI: 10.3892/etm.2021.10453.
- [48]Augustine J, Pavlou S, Harkin K, et al. IL-33 regulates Müller cell-mediated retinal inflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy[J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16(9): dmm050174. DOI: 10.1242/dmm.050174.
- [49]Rezzola S, Guerra J, Krishna Chandran AM, et al. VEGF-independent activation of müller cells by the vitreous from proliferative diabetic retinopathy patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2179. DOI: 10.3390/ijms22042179.
- [50]Portillo JC, Lopez Corcino Y, Miao Y, et al. CD40 in retinal müller cells induces P2X7-dependent cytokine expression in macrophages/microglia in diabetic mice and development of early experimental diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 483–493. DOI: 10.2337/db16-0051.
- [51]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.
- [52] Kong H, Zhao H, Chen T, et al. Targeted P2X7/NLRP3 signaling pathway against inflammation, apoptosis, and pyroptosis of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 336. DOI: 10.1038/s41419-022-04786-w.
- [53] Tang Z, Yang D, Nguyen TX, et al. Relationship of OCT-based diabetic retinal neurodegeneration to the development and progression of diabetic retinopathy: a cohort study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(2): 32. DOI: 10.1167/iov.66.2.32.
- [54] Zhong X, Li H, Tan S, et al. Initial retinal nerve fiber layer loss and risk of diabetic retinopathy over a four-year period[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(12): 5. DOI: 10.1167/iov.65.12.5.
- [55] Li RR, Yang Y, Zhang MG, et al. Abnormalities of retinal function in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy detected by multifocal electroretinogram[J]. *BMC Ophthalmol*, 2024, 24(1): 71. DOI: 10.1186/s12886-024-03335-7.
- [56] Arias-Alvarez M, Sopena-Pinilla M, Fernandez-Espinosa G, et al. Retinal function in long-term type 1 diabetes without retinopathy: insights from pattern electroretinogram and pattern visual evoked potentials assessments[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(5): 492. DOI: 10.3390/diagnostics14050492.
- [57] Vinković M, Kopic A, Benašić T, et al. HD-OCT angiography and SD-OCT in patients with mild or no clinically apparent diabetic retinopathy[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(5): 1251. DOI: 10.3390/biomedicines13051251.
- [58] Paolicelli RC, Bisht K, Tremblay MÈ. Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 129. DOI: 10.3389/fncel.2014.00129.
- [59] Rodriguez D, Church KA, Pietramale AN, et al. Fractalkine isoforms differentially regulate microglia-mediated inflammation and enhance visual function in the diabetic retina[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 42. DOI: 10.1186/s12974-023-02983-8.
- [60] Pfeifer CW, Walsh JT, Santeford A, et al. Dysregulated CD200-CD200R signaling in early diabetes modulates microglia-mediated retinopathy[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(45): e2308214120[2026-04-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37903272/>. DOI: 10.1073/pnas.2308214120.
- [61] Kotwica-Mojzych K, Jodłowska-Jędrych B, Mojzych M. CD200:CD200R interactions and their importance in immunoregulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1602. DOI: 10.3390/ijms22041602.
- [62] Broderick C, Hoek RM, Forrester JV, et al. Constitutive retinal CD200 expression regulates resident microglia and activation state of inflammatory cells during experimental autoimmune uveoretinitis[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1669-1677. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64444-6.
- [63] Chen L, Zhang H, Zhang Y, et al. Ganglion cell-derived LysoPS induces retinal neovascularisation by activating the microglial GPR34-PI3K-AKT-NINJ1 axis[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 278. DOI: 10.1186/s12974-024-03265-7.
- [64] Massey SC, Redburn DA. Transmitter circuits in the vertebrate retina [J]. *Prog Neurobiol*, 1987, 28(1): 55-96. DOI: 10.1016/0301-0082(87)90005-0.
- [65] Bi Q, Cheng G, Chen N, et al. Microglial neurotransmitter receptors in health and disease[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2026, 41(5): 0. DOI: 10.1152/physiol.00030.2025.
- [66] Fontainhas AM, Wang M, Liang KJ, et al. Microglial morphology and dynamic behavior is regulated by ionotropic glutamatergic and GABAergic neurotransmission[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15973 [2026-04-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21283568/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0015973.
- [67] Hajari JN, Ilginis T, Pedersen TT, et al. Novel blood-biomarkers to detect retinal neurodegeneration and inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6): 2625. DOI: 10.3390/ijms26062625.
- [68] Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(8): 870-881. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320106.
- [69] Hernández C, Simó-Servat O, Porta M, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain as biomarkers of retinal neurodysfunction in early diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR study[J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(6): 837-844. DOI: 10.1007/s00592-023-02076-1.
- [70] Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response [J/OL]. *Neurology*, 2019, 92(10): e1007-e1015[2026-04-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737333/>. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007032.
- [71] Buonocore J, Fratto E, Arcuri F, et al. Plasma NFL and GFAP in the preclinical stages of neurodegenerative diseases: insights from the UK Biobank[J]. *J Neurol*, 2025, 272(12): 755. DOI: 10.1007/s00415-025-13498-y.
- [72] Wang W, Sun G, Xu A, et al. Proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema are two factors that increase macrophage-like cell density characterized by en face optical coherence tomography[J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 46. DOI: 10.1186/s12886-023-02794-8.
- [73] 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.
- [74] Mat Nor MN, Green CR, Squirrell D, et al. Retinal hyperreflective foci are biomarkers of ocular disease: a scoping review with evidence from humans and insights from animal models[J]. *J Ophthalmol*, 2025, 2025: 9573587. DOI: 10.1155/joph/9573587.
- [75] Lachin JM, Nathan DM, DCCT/EDIC research group. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the diabetes control and complications trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC)[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(10): 2216-2224. DOI: 10.2337/dc20-3097.
- [76] Wang J, Yin Z, Yang J, et al. BCAT1 activation reprograms branched-chain amino acid metabolism and epigenetically promotes inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(6): 59. DOI: 10.1167/iov.66.6.59.
- [77] Jiang M, Xie H, Zhang C, et al. Enhancing fractalkine/CX3CR1 signalling pathway can reduce neuroinflammation by attenuating microglia activation in experimental diabetic retinopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 1229-1244. DOI: 10.1111/jcmm.17179.
- [78] Yilmaz O, Erdogan M, Algemi M, et al. Relationship between the degree of diabetic retinopathy and serum fractalkine (CX3CL1) in patients with type 2 diabetes: a single-center cross-sectional study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2026, 62(2): 312. DOI: 10.3390/medicina62020312.
- [79] Fang W, Liu S, Wu Y, et al. IL-12 ameliorates diabetic retinal neurodegeneration by activating microglial phagocytosis via the TREM2/DAP12 pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 63(1): 215. DOI: 10.1007/s12035-025-05512-1.
- [80] Li HY, Wang J, Xiao T, et al. STING immune activation of microglia aggravating neurovascular unit damage in diabetic retinopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 233: 86-101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.042.
- [81] Fan Y, Ge P, Wang X, et al. Microglia-specific interleukin-4 delivery by engineered extracellular vesicles restores inner blood-retinal barrier in diabetic retinopathy via GAS6-MERTK pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 24(1): 101. DOI: 10.1186/s12951-025-03976-w.

(收稿日期:2026-04-22 修回日期:2026-08-30)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

