

引文格式:张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略[J]. 眼科新进展, 2024, 44(1):1-12.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2024.0001

【述评】

炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略[△]

张敬法



作者简介:张敬法 (ORCID: 0000-0003-0601-4342), 男, 1979年2月出生, 山东青岛人, 博士, 研究员, 副主任医师, 博士研究生导师, 上海市眼科研究所副所长。中国医师协会眼科医师分会第五届基础研究与临床转化副主任委员、中国老年医学学会眼科分会青年委员会副主任委员、上海市生物医药行业协会精准医疗专业委员会常委、上海市衰老与退行性疾病学会老年医学转化分会常委、上海市医学会眼科专科分会视觉研究学组组长等。研究方向:眼底病, 聚焦糖尿病视网膜病变和年龄相关性黄斑变性。E-mail: 13917311571@139.com

收稿日期:2023-11-02

修回日期:2023-11-26

本文编辑:盛丽娜, 刘雪立

[△]基金项目:国家自然科学基金(编号:82171062)

作者单位:200080 上海市, 上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)被认为是一种慢性中低度炎症性(微炎症)疾病。炎症贯穿DR发病全过程,表现为全身及眼局部炎症生物标志物增加。在DR患者眼中,促炎介质增加,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等增加;炎症细胞活化并增多,如视网膜中活化的小胶质细胞、Müller细胞和单核巨噬细胞浸润等。此外,免疫细胞也参与了DR的发病,如循环T淋巴细胞参与白细胞瘀滞。这些研究结果表明DR具有慢性炎症的病因,多种炎症相关因素共同参与、互相影响,导致血-视网膜屏障破坏和神经元损伤,加重DR的进展。因此,个体化抗炎治疗在DR治疗中具有重要意义。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;炎症;炎症因子;炎症细胞;小胶质细胞

【中图分类号】 R774.1

糖尿病视网膜病变(DR)是世界卫生组织关注的三大重要致盲眼病之一,也是工作年龄人群视力受损的主要原因。当前对DR病理学机制的认识包括微血管病变、神经元病变以及中低度炎症反应(也称为“微炎症”)^[1]。微炎症是指低度背景炎症,DR也被认为是一种慢性微炎症性疾病。炎症贯穿DR发病全过程,其表现包括患者全身和眼局部炎症相关分子表达的增加,如C反应蛋白(CRP)升高、中性粒细胞计数增加、以及眼内炎症生物标志物表达增加等^[2-3]。炎症既包括炎症相关细胞(如白细胞、单核-巨噬细胞、小胶质细胞等),也包括炎症相关因子[如CRP、白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等]。在糖尿病患者的玻璃体中,炎症因子(如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)表达水平显著升高^[4]。此外,高血糖还诱导视网膜内炎症细胞活化,如小胶质细胞活化和免疫细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞等)浸润。在DR动物模型和临床DR患者中,血管内皮细胞上调表达介导白细胞黏附的分子,导致白细胞在视网膜和脉络膜微循环中滞留^[5]。以上研究结果表明,DR是一种慢性炎症性疾病^[6]。DR的炎症病因学特点是促炎因子水平增加、细胞炎症过程激活以及由此导致的血-视网膜屏障(BRB)破坏、黄斑水肿和视网膜神经元的损伤^[6-7]。参与促炎介质产生的细胞包括内皮细胞、Müller细胞、小胶质细胞和浸润的单核-巨噬细胞等。这些炎症介质诱导的BRB破坏会加剧白细胞浸润,从而产生更多的细胞因子、趋化因子,导致BRB破坏的进一步恶化。本文从免疫角度、炎症相关细胞活化、炎症相关因子表达上调等方面探讨炎症在DR中的作用,同时提出抗炎治疗DR的策略,以期阐述炎症在DR中的作用及抗炎治疗。

1 炎症导致BRB破坏和视网膜神经元死亡

慢性低度炎症存在于DR的不同阶段。炎症是造成视网膜脉管系统损伤的原因,例如,视网膜血管通透性增加和新血管形成^[8]。炎症因子增加诱导白细胞活化和迁移以及白细胞瘀滞,随后导致毛细血管闭塞、视网膜无灌注和缺氧,并由此产生的内皮细胞损伤导致BRB破坏、视网膜水肿、微动脉瘤、出血和渗出^[1,8]。而活化的白细胞,特别是单核-巨噬细胞,释放各种炎症因子,进一步损伤内皮细胞,导致紧密连接下调和BRB破坏。活化的白细胞通过整

合素与内皮细胞表面的细胞间黏附分子1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(VCAM-1)相互作用,导致白细胞瘀滞^[9]。DR中,光感受器细胞产生的炎性因子导致BRB破坏和内皮细胞死亡^[10]。除BRB破坏外,研究表明,Müller细胞来源的IL-17A在DR动物模型中表达上调,促进视网膜节细胞死亡^[11]。

2 先天性免疫和适应性免疫活化参与DR发病

作为一种免疫特权组织,视网膜受到高度复杂、精密系统的保护,以免受全身免疫攻击。越来越多

的证据表明,免疫机制在 DR 的发病中发挥着重要作用^[12-13]。例如,DR 中的 BRB 破坏是视网膜炎症发生的先决条件。在 DR 中,内皮细胞代谢紊乱可能导致血管功能障碍以及内皮细胞和视网膜色素上皮(RPE)细胞之间紧密连接的破坏。循环免疫细胞,包括中性粒细胞和单核细胞被激活,导致白细胞黏附、瘀滞和迁移至视网膜实质的白细胞增加^[12]。BRB 破坏还会导致血清蛋白(包括免疫球蛋白和补体蛋白)渗漏到视网膜间质组织中。

免疫系统由先天免疫和适应性免疫组成。先天免疫在糖尿病并发症发展中的作用已得到广泛研究^[12-13]。先天免疫可保护宿主免受外源病原体(如病原体相关分子模式,PAMP)和内源危险分子(称为损伤相关分子模式,DAMP)的损伤。免疫细胞启动快速防御和延迟的细胞反应^[12,14]。识别 PAMP/DAMP 的常见模式识别受体(PRR)包括 Toll 样受体(TLR)、C 型凝集素受体、晚期糖基化终末产物受体、NOD 样受体(NLR)和 RIG 样受体等^[14]。先天免疫系统提供了针对 DAMP 的第一道防线。NLRP3 是炎性小体的一个组成部分,在先天免疫中发挥着关键作用。NLRP3 炎性小体是一种多聚蛋白复合物,可引发炎症形式的细胞死亡,并触发促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放。

据报道,先天免疫失调与炎症反应增加有关,从而导致 DR 进展^[12]。NLRP3 炎性小体的激活可能导致 DR 中黄斑水肿和血管渗漏的加重。在糖尿病期间,代谢紊乱会触发视网膜中 DAMP 的释放^[12]。受损细胞释放的高迁移率族蛋白 1(HMGB1)是一种 DNA 结合蛋白,能够与其受体结合,包括 TLR2、TLR4、TLR9 和晚期糖基化终末产物,然后激活 NLRP3 炎性小体。在炎症条件下,细胞外 ATP 通过 P2X7 受体介导 NLRP3 炎性小体激活^[15]。总体而言,NLRP3 炎性小体的激活会导致依赖 caspase-1 的 IL-1 β 和 IL-18 产生,从而导致细胞焦亡^[16]。几种 NLRP3 抑制剂已被研究用于治疗 DR。例如,Zhang 等^[17]研究表明,NLRP3 抑制剂 Mcc950 通过下调 Nek7-NLRP3 通路,对高糖诱导人视网膜内皮细胞的炎症反应具有抑制作用;Trotta 等^[18]研究表明, β -羟基丁酸激活羟基羧酸受体 2(HCA2)通过减少 NLRP3 炎性小体激活来抑制糖尿病对视网膜的损伤。

有人提出自身免疫是 DR 疾病进展的驱动因素。在 DR 患者血浆中检测到多种自身抗体,包括抗醛缩酶抗体和抗周细胞抗体,表明自身免疫与 DR 相关;针对视网膜周细胞的自身抗体可能通过经典途径介导的补体激活诱导血管损伤^[19]。在 DR 患者中检测到视网膜缺氧可能会诱导周细胞表达 II 型胶原蛋白,从而产生针对 II 型胶原蛋白的自身抗体^[20]。由于 BRB 破坏,血清中的抗 II 型胶原蛋白抗体与视网膜血管周围的 II 型胶原蛋白接触。视网膜血管周细胞和 II 型胶原蛋白的持续损失可能导致

免疫反应部位从视网膜转移到 II 型胶原蛋白含量丰富的玻璃体和玻璃体视网膜界面。除了自身免疫之外,还观察到循环 T 淋巴细胞参与白细胞瘀滞,T 淋巴细胞的参与和激活意味着适应性免疫在 DR 发展中的作用^[21]。总体而言,先天免疫的激活很可能导致了 DR 的发生,而适应性免疫可能在疾病的后续进展中发挥作用。

3 炎症细胞活化参与 DR 发病

炎症细胞活化参与了 DR 的发生与发展。炎症相关细胞既可来自血液系统,如白细胞、单核-巨噬细胞等,也可来自视网膜内,如小胶质细胞、Müller 细胞、血管内皮细胞等。活化的内皮细胞、小胶质细胞、浸润性单核细胞/巨噬细胞和 Müller 细胞等被认为是视网膜促炎细胞因子的主要来源。

3.1 白细胞黏附和白细胞瘀滞

白细胞黏附和白细胞瘀滞是 DR 发展过程中微血管系统炎症表现的重要早期标志。DR 的炎症本质始于白细胞与血管内皮的黏附(白细胞-内皮黏附),通常发生在 DR 的早期阶段。在对糖尿病患者遗体捐献者的尸检中,Lutty 等^[22]研究发现,糖尿病患者脉络膜和视网膜中的中性粒细胞数量显著增加。白细胞黏附导致血管内皮细胞间紧密连接的破坏和下调,并导致 BRB 破坏。黏附的白细胞可以阻塞视网膜毛细血管,参与毛细血管无灌注区的形成和发展。白细胞黏附是由白细胞和内皮细胞表面表达的黏附分子介导的,例如内皮细胞表达的 ICAM-1 与白细胞表达的 β 2 整合素结合。 β 2 整合素是异二聚体受体,由可变 α 亚基(CD11a-CD11d)和恒定 β 2(CD18)亚基组成,其中 CD18 对于中性粒细胞与内皮细胞的牢固附着至关重要^[23]。 β 2 整合素包括淋巴细胞功能相关抗原 1(LFA-1、CD11a/CD18、 α L β 2)、巨噬细胞 1 抗原(Mac-1、CD11b/CD18)、p150/95(CD11c/CD18)和 CD11d/CD18,介导白细胞黏附、吞噬、细胞骨架重构和细胞信号转导。通过与 LFA-1 的 β 2 整合素结合,ICAM-1 激活关键的黏附信号通路途径,导致炎症相关细胞因子上调,促进视网膜炎症级联反应^[24]。除了 ICAM-1/ β 2 整合素相互作用外,其他分子也介导白细胞黏附,如内皮细胞表达的 VCAM-1 和白细胞表达的极晚期抗原 4(VLA-4)相互作用。

在 DR 中,白细胞黏附与毛细血管内皮细胞损伤和一系列的微血管病变有关,如血管渗漏、BRB 破坏、血管内皮细胞损伤/死亡、毛细血管无灌注区形成等^[25]。在糖尿病动物模型中,糖尿病诱导后不到 3 d 即可观察到视网膜白细胞黏附,并且在时间和空间上与毛细血管无灌注和 BRB 破坏相关。事实上,糖尿病的早期视网膜微血管改变是由低度、持续的白细胞激活引起的,这是白细胞与内皮细胞相互作用的结果。发病早期,视网膜毛细血管功能尚能得以代偿和维持。逐渐地,这种功能受到阻碍,血管内

白细胞瘀滞变得不可逆转,随后出现血管渗漏和视网膜缺血。值得注意的是,白细胞瘀滞的增加与糖尿病代谢异常的增加是平行的^[26]。后者会导致内皮细胞表面覆盖的成分损失,例如富含内皮透明质酸的糖萼,导致 DR 后期毛细血管密度降低和无细胞毛细血管增加^[27]。

尽管人们普遍认为白细胞黏附和白细胞瘀滞在诱发 DR 慢性、低度炎症方面发挥着关键作用,但 van der Wijk 等^[28]却提出了不同的观点,认为白细胞瘀滞的增加似乎是非特异性内皮细胞功能障碍的结果,而不是 DR 发展中关键的特定步骤,白细胞瘀滞可能是 DR 发病过程中的附带现象或继发效应。因此,白细胞瘀滞和低度炎症在 DR 发生与发展中的具体作用需要进一步研究。

激活白细胞并增强白细胞-内皮细胞相互作用的潜在分子机制可能是早期 DR 的治疗靶点,例如,抑制白细胞-内皮细胞相互作用可以减少视网膜白细胞瘀滞,减少 BRB 破坏并减轻黄斑水肿^[29]。

3.2 巨噬细胞浸润

在糖尿病病程中,中性粒细胞和巨噬细胞等循环免疫细胞可能会浸润视网膜。浸润的免疫细胞与激活的小胶质细胞一起可能导致视网膜病变^[12]。据报道,增生型 DR (PDR) 患者玻璃体和纤维血管膜中的 M2 巨噬细胞增多^[30]。M2 巨噬细胞密度增加与高水平的 IL-11、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 和可溶性 CD163 相关^[31]。M2 巨噬细胞促进血管生成和纤维化,先天免疫失调可能会加剧和延长这种情况^[12]。随着 BRB 的破坏,补体、细胞因子和趋化因子等血清蛋白可能会渗入视网膜组织,加重组织损伤。已知补体激活失调与 DR 相关,并且全身补体激活与 DR 的进展呈正相关^[32]。在 2 型糖尿病患者的视网膜血管中可以检测到膜攻击复合物 (MAC) 沉积增加以及 CD55 和 CD59 显著减少^[33]。在 PDR 患者的玻璃体内检测到 C5a、C3 和补体因子 I (CFI) 增加^[34]。

3.3 小胶质细胞的活化

小胶质细胞是视网膜内主要的常驻免疫细胞类型,构成了视网膜中神经胶质细胞的关键群体。视网膜中小胶质细胞的功能相当于组织中的巨噬细胞,是视网膜微环境的传感器,对各种损伤做出快速反应,在形态和功能上转变为具有“阿米巴”形态的反应性吞噬细胞。小胶质细胞是正常视网膜生长、免疫系统功能、神经发生和突触修剪所必需的。小胶质细胞与神经元、内皮细胞和其他神经胶质细胞相互作用,控制血管形成并参与衰老和视网膜功能。小胶质细胞分泌生长因子、细胞因子以及神经保护和抗炎介质;在视网膜发育中,小胶质细胞主要位于视网膜内层,包括神经纤维层、神经节细胞层以及内丛状层和外丛状层^[35]。在视网膜中,小胶质细胞获得高度分枝的形态,具有小细胞体和可能跨越内核层和外核层的长细胞突起。分枝的小胶质细胞形成一个有组织的区域网络,通过不断移动它们的突起

来扫描每个单细胞周围特定区域中的视网膜神经元表面^[35]。

我们近期研究发现了 DR 动物模型视网膜中小胶质细胞的活化^[36-37]。在糖尿病大鼠中,小胶质细胞被激活,细胞增殖增强、数量增加,从视网膜内层到外层的迁移增强,甚至迁移到视网膜下腔和 RPE 层。活化的小胶质细胞与视网膜毛细血管紧密接触,尤其是深层毛细血管丛。进一步研究表明,活化的小胶质细胞可穿透毛细血管的基底膜并吞噬内皮细胞,导致 BRB 破坏、渗漏增加和无细胞性毛细血管 (acellular capillary) 的形成;小胶质细胞对内皮细胞的吞噬作用与其细胞内 Src/Akt/Cofilin 通路信号转导减弱有关^[36]。除了吞噬作用外,活化的小胶质细胞还可以释放多种炎症因子加重视网膜神经元及血管细胞的损伤。如活化的小胶质细胞释放 TNF- α 介导视网膜神经节细胞的非细胞自主细胞死亡^[38]。活化的小胶质细胞释放 TNF- α 、IL-1 β 和诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) 等损伤视网膜周细胞和血管内皮细胞,加重 BRB 破坏^[39]。小胶质细胞的活化与视网膜神经元凋亡导致 fractalkine (FKN, 一种小胶质细胞激活抑制剂) 表达减少有关^[37]。在实验性和临床 DR 中,可观察到神经元变性和突触连接丧失^[40]。视网膜神经元通过 CD200-CD200R 和 CX3CL1-CX3CR1 途径控制小胶质细胞的激活。神经元变性可能导致这些通路功能障碍,导致小胶质细胞激活不受控制^[41]。由于神经元凋亡的增加,导致 FKN 表达减少,从而对小胶质细胞的抑制作用不足,导致小胶质细胞活化。在概念验证中发现,在糖尿病大鼠模型中,玻璃体内注射 FKN 可减少视网膜炎症因子的表达以及细胞内活性氧的产生^[37]。

Goto Kakizaki 大鼠是一种广泛使用的自发性 2 型糖尿病模型,是通过选择性繁殖 Wistar 大鼠而产生的^[42]。在 Goto Kakizaki 大鼠中,随着糖尿病的进展,活化的小胶质细胞/巨噬细胞逐渐在视网膜下腔积聚。在长达 5 个月的时间里,视网膜下腔中可检测到稀疏的小胶质细胞/巨噬细胞,以及 RPE 细胞中的大量微孔,从而允许炎症细胞在视网膜和脉络膜之间迁移。患糖尿病 12 个月后,在视网膜外层和视网膜下腔中发现大量小胶质细胞。此时,RPE 细胞层中的孔密度显著降低,视网膜下腔中小胶质细胞/巨噬细胞积聚,同时 RPE 细胞空泡化、功能障碍和光感受器外节解体^[43]。临床上,通过频域光相干断层扫描 (SD-OCT) 观察,糖尿病患者视网膜中活化的小胶质细胞聚集体显示为高反射点或病灶 (HRD/HRF)。在糖尿病黄斑水肿 (DME) 患者中,房水中可溶性 CD14 (sCD14, 小胶质细胞/巨噬细胞释放的细胞因子) 水平与 SD-OCT 观察到的 HRF 数量呈正相关,表明小胶质细胞/巨噬细胞等炎症细胞与 DME 的发病机制密切相关^[44]。

3.4 Müller 细胞活化

Müller 细胞是多种炎性介质的重要来源,在炎

症过程的起始中发挥着关键作用^[45]。活化的 Müller 细胞会合成急性期反应蛋白以及许多生长因子和细胞因子^[46]。一项对糖尿病大鼠 Müller 细胞的基因表达研究表明,1/3 的糖尿病诱导基因与炎症有关,包括补体因子、VEGF、ICAM-1 和 IL-1 β ^[47]。在高血糖状态下,Müller 细胞被激活并释放许多细胞因子,包括 VEGF、色素上皮衍生因子(PEDF)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1^[48]。有证据表明,在糖尿病患者玻璃体中发现的大多数生长因子、细胞因子和趋化因子是由活化的 Müller 细胞产生的^[49]。例如,CD40,一种肿瘤坏死因子受体超家族成员,在各种造血和非造血细胞上表达,也由视网膜内皮细胞和 Müller 细胞表达^[50]。CD40 与其配体 CD154 的相互作用调节细胞和体液免疫,并通过激活巨噬细胞/小胶质细胞增强炎症;在 Müller 细胞特异表达 CD40 的糖尿病小鼠中发现了炎症相关的病理事件,包括白细胞瘀滞和毛细血管变性,Müller 细胞通过 CD40-ATP-P2X7 通路特异性地表达促炎因子,包括 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 和 iNOS^[50]。

3.5 星形胶质细胞释放炎症因子

与 Müller 细胞类似,星形胶质细胞接触视网膜血管和神经元,在维持 BRB 中发挥关键作用^[51]。与 Müller 细胞相比,星形胶质细胞在很大程度上仅限于视网膜神经纤维层和节细胞层,而 Müller 细胞与所有类型的视网膜神经元相连。视网膜星形胶质细胞与血管密切相关,并参与 DR 中 BRB 的破坏。在糖尿病早期,有证据表明,星形胶质细胞被激活并产生多种促炎细胞因子,如 IL-6、IL-1 β 、IL-8、环氧合酶(COX)-2、TGF- β 、表皮生长因子、巨噬细胞炎症蛋白 2 α 和 VEGF^[52]。反应性星形胶质细胞也可以分泌趋化因子,募集小胶质细胞、单核细胞/巨噬细胞和 T 细胞,放大炎症反应^[53]。

4 炎症因子参与 DR 的发生与发展

除了炎症细胞的激活外,炎症因子、趋化因子、补体等表达上调并参与 DR 的发生与发展。大量研究表明,糖尿病患者眼内液中炎症因子的水平升高,包括低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、VEGF、胎盘生长因子(PIGF)、胰岛素样生长因子 1、碱性成纤维细胞生长因子、PEDF、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、单核细胞趋化蛋白 1/2(MCP-1/2)、ICAM-1、VCAM-1、TNF- α 、干扰素- γ 、干扰素 γ 诱导蛋白 10、补体成分 3a 和 5a、CD40 等^[54]。在 DME 患者中,玻璃体中炎症细胞因子的水平,如 VEGF、ICAM-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8 和 MCP-1 等显著升高,提示炎症因子参与了 DME 的发病^[55]。

4.1 HIF-1 α

在 DR 中,HIF-1 α 的上调会导致多种缺氧调节基因产物的升高,包括 VEGF、血管生成素-2(Ang-2)、IL-6、TNF- α 和血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶等。在缺氧期间,VEGF-A 的表达通过 HIF-1 α 在转录水平上

受到调节。相反,VEGF-A 的基础水平不依赖于 HIF-1 α 调控,而是依赖于翻译后水平的 PKC β /HuR 级联调控^[56]。近期使用 Ins2Akita 糖尿病小鼠模型的研究揭示了糖尿病视网膜膜中 HIF-1 α 的时间依赖性调节事件:HIF-1 α 蛋白在第 9 周(DR 早期)显著增加,然后逐渐下降至基线水平;另一方面,PKC β /HuR 的蛋白水平在 46 周时显著上升,在 DR 后期维持 VEGF-A 水平;在 DR 中,早期升高的 HIF-1 α 蛋白水平可能有助于预防神经退行性病变,因为它似乎有利于 VEGF-A 同工型(如 VEGF120/121)的转录,而不是 VEGF164(相当于人 VEGF165);与 VEGF-A 相比,这些亚型具有神经保护、抗血管生成和抗炎作用;条件性 HIF-1 α 敲除小鼠表明 Müller 细胞来源的 HIF-1 α 是视网膜血管生成和炎症的关键介质^[57]。因此,Müller 细胞来源的 HIF-1 α 是糖尿病视网膜炎症抑制的潜在治疗靶点。

4.2 VEGF

VEGF-A 被认为是 DR 进展的核心参与者^[58]。VEGF-A 在缺血诱导和炎症下游途径中具有多种功能^[59]。结合 VEGF 受体(VEGFR)后,VEGF-A 主要通过磷酸肌醇 3 激酶-Akt/蛋白激酶 B 途径促进细胞存活。VEGF/VEGFR 还会激活 PKC 通路,从而促进细胞增殖^[60]。此外,VEGF/VEGFR 刺激丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路,参与内皮细胞通透性增强和血管生成。

因此,VEGF-A 具有多种作用。一方面,在糖尿病患者视网膜中,视网膜缺血缺氧导致 Müller 细胞、神经节细胞和活化的白细胞产生大量的 VEGF,加剧白细胞的黏附和瘀滞^[61];另一方面,聚集的白细胞可以阻断 VEGF 与其受体的结合,从而可能导致视网膜再灌注损伤^[62]。

总体而言,VEGF-A 是 DR 治疗的主要靶点。靶向 VEGF-A 可采用多种方法,包括控制上游 HIF-1 α 和 PKC β /HuR 通路、直接中和 VEGF-A、阻断 VEGF/VEGFR 轴以及调节 VEGF-A 下游通路。然而,研究表明,38% 的 PDR 患者眼内 VEGF 浓度较低,与非糖尿病病的对照者相比差异无统计学意义,表明这些患者对抗 VEGF 治疗可能无反应。换句话说,这些患者的临床表现可能归因于非 VEGF 途径。DRCR. net Protocol T 的事后分析结果表明,30% ~ 66% 的患者在常规抗 VEGF 治疗 24 周后,持续性黄斑水肿仍存在^[63],提示除 VEGF 外,其他通路,特别是炎症相关通路,也可能参与了 DME 的发病机制^[64]。

4.3 PIGF

PIGF 属于 VEGF 家族成员,可调节一系列与 VEGF-A 不同的神经、神经胶质和血管细胞反应。由于 PIGF 选择性表达与病理性血管生成和炎症相关,因此阻断 PIGF 不会影响健康的脉管系统。PIGF 的作用已在肿瘤生物学中得到广泛研究。最近,越来越多的临床前证据表明 PIGF 在视网膜疾病中可能发挥重要作用^[65]。PIGF 主要与 VEGFR-1 结合,VEGFR-1

主要表达于血管内皮细胞、造血细胞、单核细胞/巨噬细胞和周细胞;与 VEGFR-1 结合后,PIGF 可以影响内皮细胞的生长、迁移和存活^[65]。

在缺血应激下,PIGF 可以激活单核细胞,增加促炎趋化因子(如 IL-1 β 、IL-8 和 MCP-1)的表达^[66]。在进行性视网膜缺血相关的 DR 患者中,PIGF 在房水、玻璃体、视网膜以及视网膜细胞(例如内皮细胞、周细胞)中表达上调^[67]。但 PIGF 在视网膜血管疾病病理性血管生成中的确切作用以及 PIGF 特异性抑制对 DR 患者是否获益仍有待探索。

4.4 ICAM-1

高血糖导致视网膜 ICAM-1 表达上调,并伴有白细胞数量显著增加,引起毛细血管阻塞、内皮细胞损伤和血管渗漏^[68]。糖尿病患者和糖尿病动物模型的视网膜和脉络膜血管系统中 ICAM-1 表达上调^[29]。在 DME 患者中,玻璃体可溶性 ICAM-1 表达显著增加,并与黄斑中心凹厚度(CMT)增加相关^[25]。最近的一项荟萃分析结果表明,ICAM-1 在 DR 患者中普遍升高,其升高水平与 DR 严重程度相关^[6]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中,视网膜血管渗漏和无灌注区在时间和空间上与视网膜白细胞瘀滞相关;此外,ICAM-1 抑制可防止糖尿病视网膜白细胞瘀滞和血管渗漏,表明 ICAM-1 参与 DR 的炎症病因;用单克隆抗体或基因敲除阻断 ICAM-1 功能可减少白细胞瘀滞、血管渗漏和内皮细胞死亡,同时维持 BRB 的完整性^[29]。

4.5 MCP-1

MCP-1,也称为 CCL2,是 CC 趋化因子家族的成员,在 DR 炎症中发挥着至关重要的作用。例如,糖尿病眼中,Müller 细胞在房水和玻璃体中产生大量 MCP-1。MCP-1 是一种高效趋化因子,可刺激单核细胞和巨噬细胞的募集和激活。MCP-1 刺激单核细胞和巨噬细胞产生超氧化物、炎症因子和其他介质^[55]。此外,MCP-1 还促进纤维化和血管生成^[69]。MCP-1 表达受核因子 κ B(NF- κ B)的调节。MCP-1 可以增加 VEGF 表达,促进新生血管形成。在 PDR 和增生性玻璃体视网膜病变患者的肌成纤维细胞和血管内皮细胞膜中检测到 MCP-1 表达^[70]。在糖尿病患者视网膜中,视网膜神经元是 MCP-1 产生的主要来源,MCP-1 随着疾病进展而增加,随后激活视网膜小胶质细胞^[71]。

在糖尿病患者中,RPE 细胞、神经胶质细胞和内皮细胞调节 MCP-1 的产生。MCP-1 通过其受体 CC 趋化因子受体 2 型(CCR2)发挥其功能。单核细胞和巨噬细胞表达 CCR2,并参与 DR 的炎症事件^[72]。多项研究表明,DR 患者玻璃体中的 MCP-1 水平高于血清中的水平,表明 MCP-1 是眼局部表达并产生的^[73]。此外,玻璃体中 MCP-1 的表达水平与 DR 的严重程度呈正相关^[74]。总体而言,MCP-1 通过单核细胞和巨噬细胞的诱导、激活和募集在血管炎症中发挥着关键作用。在抑制 MCP-1 抗炎治疗 DR 中,

可能策略包括 MCP-1 基因抑制、NF- κ B 抑制和 MCP-1-CCR 轴抑制^[55]。

4.6 TNF- α

研究发现,与非增生型 DR(NPDR)患者相比,PDR 患者的玻璃体和血清中 TNF- α 表达上调^[75]。TNF- α 是促进白细胞黏附导致视网膜血管炎症的引发剂,在 DR 中,TNF- α 还介导 NF- κ B 激活。在糖尿病大鼠视网膜中,TNF- α 导致显著的周细胞丢失和毛细血管变性^[76]。相反,TNF- α 基因缺陷小鼠表现出白细胞瘀滞减轻、血管渗漏减少以及周细胞和内皮细胞损失减少^[77]。玻璃体内注射 TNF- α 抑制剂可以减轻糖尿病动物模型视网膜毛细血管变性和周细胞损失,从而防止 BRB 破坏^[78]。TNF- α 抑制剂治疗 DR 的可能应用需要进一步研究。

4.7 IL-1 β

IL-1 β 主要由巨噬细胞产生。IL-1 β 被裂解的 caspase-1 激活,促进 NF- κ B 转录并增加 IL-6 和 IL-8 的表达。因此,caspase-1 活性的增加促进 DR 炎症的发展。在氧诱导视网膜病变的小鼠模型中,IL-1 β 活性增加,而 IL-18 活性降低,从而促进新生血管形成;通过使用 MCC950(NLRP3 的核苷酸结合域抑制剂),可以逆转 IL-1 β /IL-18 激活模式,从而抑制视网膜新生血管形成,减少无细胞毛细血管数量和视网膜血管渗漏^[79]。此外,抗氧化剂或 caspase-1 抑制剂可以防止视网膜中 IL-1 β 的增加,并减轻这些动物视网膜毛细血管的变性;IL-1 β 受体的缺失可以防止糖尿病视网膜毛细血管变性^[80]。临床适用的 IL-1 β 抑制剂值得进一步研究。

4.8 IL-6

IL-6 由多种视网膜细胞产生并参与炎症,在 DR 早期事件中充当局部信号增强剂。这些早期事件的特点是白细胞瘀滞增加和炎症介质(如 IL-6 和 TNF- α)的存在,这些介质与内皮细胞损伤和血管功能障碍直接相关^[6]。荟萃分析结果显示,DR 患者的 IL-6 水平相对于对照组显著升高;亚组分析进一步显示,PDR 患者 IL-6 水平高于 NPDR 患者,表明 IL-6 升高也参与了 DR 的进展^[81]。

对伴有中心凹下神经视网膜脱离(SND)型 DME 患者玻璃体内细胞因子浓度的分析结果显示,玻璃体内 VEGF、IL-6 和 IL-8 浓度升高,其中,升高的 IL-6 与 SND 的存在密切相关,表明 SND 型的 DME 存在炎症病因^[82]。

4.9 Ang-2

血管生成素/酪氨酸激酶与免疫球蛋白和表皮生长因子同源结构域(Ang/Tie)通路在维持血管稳定性、血管生成和血管通透性方面发挥着重要作用^[83]。Ang-2 不仅是一种促血管生成因子,还是一种炎症因子。Ang-2 主要由内皮细胞产生并储存在 Weibel-Palade 小体中,受到刺激后 Ang-2 迅速释放。Ang-2 水平在多种疾病条件下表达上调,包括缺氧和氧化应激。Ang-2 的作用方式包括自分泌和旁分泌

方式,自分泌 Ang-2 信号转导诱导黏附分子和血管渗漏,而旁分泌信号由单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞接收。受到刺激后,先天免疫细胞会增加对血管壁的黏附力,以 $\beta 2$ 整合素依赖性方式介导,从而导致炎症^[84]。

法瑞西单抗 (faricimab) 也称为 RG7716,是一种双特异性抗体,可同时结合 VEGF-A 和 Ang-2。DME (YOSEMITE NCT03622580 和 RHINE NCT03622593) 的 3 期临床试验结果显示,使用法瑞西单抗治疗后,患者视力明显增强,解剖结构也得到改善。法瑞西单抗对部分患者的个性化治疗间隔可以延长至 16 周^[85]。法瑞西单抗于 2022 年 1 月首次被 FDA 批准用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性 (nAMD) 和 DME^[86]。

5 DR 的抗炎治疗

由于炎症在 DR 及 DME 的发病机制中发挥至关重要的作用,因此拮抗或抑制炎症可以成为治疗 DR 和 DME 的方法之一^[1]。当前在 DME 的治疗中,抗 VEGF 药物作为治疗 DME 的一线疗法。据 DRCR.net Protocol T 报道,尽管 VEGF 抑制剂具有很高的疗效,但仍有 30% ~ 67% 的患者在接受抗 VEGF 药物治疗半年后,黄斑水肿持续性存在^[63]。临床前和临床研究表明,除 VEGF 外,其他因素 (包括炎症) 在 DR 和 DME 的进展中也发挥着重要作用。因此,采用抗炎治疗 DR 的替代疗法具有一定的疗效。

5.1 皮质类固醇

由于其抗炎和抗血管生成特性,皮质类固醇已被证明有益于治疗 DR 和 DME。例如,玻璃体内注射缓释地塞米松 (傲迪适, Ozurdex, Allergan) 在治疗 DME 方面安全有效,能提升患者视力、消退黄斑水肿并减少眼内炎症介质,包括 VEGF、MCP-1 和 IL-6 等^[87]。玻璃体内注射皮质类固醇在糖尿病动物模型中显示出类似的效果。在糖尿病大鼠中,给予类固醇后,白细胞瘀滞及血管渗漏显著减少^[88]。在 Ozurdex MEAD 研究组试验中,两项大型双盲研究评估了 Ozurdex (0.35 mg 和 0.70 mg) 的安全性和有效性,两种剂量的 Ozurdex 植入物均达到了改善视力的主要疗效终点,且安全性可接受^[89]。

FAME 研究评估了氟轻松醋酸酯玻璃体植入物 (Iluvien, Alimera Sciences, Alpharetta, GA, 美国) 的长期疗效和安全性。Iluvien 植入物释放 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (低剂量) 或 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (高剂量) 氟轻松,用于治疗 DME。Iluvein 植入物在长达 3 年的时间内为 DME 患者提供了显著的视觉获益,特别是那些对其他治疗 (如抗 VEGF 治疗) 应答不佳的患者^[90]。

一些研究证明了皮质类固醇和抗 VEGF 药物联合治疗对难治性 DME 患者具有优势^[91-93]。Busch 等^[92]研究表明,注射后 3 个月对抗 VEGF 耐药的 DME 患者可能会受益于在治疗早期改用地塞米松植入物。在一项初步研究中,玻璃体内联合注射贝伐

单抗和曲安西龙可以提高一些患有严重弥漫性 DME 患者的视力并减少 CMT^[93]。在一项非随机回顾性干预研究中, Sadhukhan 等^[91] 在难治性 DME 患者中,眼内首次注射雷珠单抗联合地塞米松植入物,结果显示,30 名患者中有 21 名显示出令人鼓舞的结果,患者视力得到改善, CMT 减少。

其他药物,如二氟泼尼酯 (Difluprednate) 是一种抗炎类固醇,可有效治疗前葡萄膜炎、术后眼部炎症和疼痛^[94]。二氟泼尼酯眼用乳剂 ($0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, Dur-ezol, Sirion Therapeutics Inc., 美国) 可有效减少玻璃体切割术后难治性 DME 和弥漫性 DME, 无需手术干预^[95]。在另一项临床研究中,20 名持续性 DME 患者接受二氟泼尼酯眼用乳剂治疗后,视力得到改善,视网膜厚度降低^[96]。外用地塞米松-环糊精滴眼液 (dexamethasone-cyclodextrin eye drops) 耐受性良好,可降低 CMT, 提高 DME 患者的视力^[97]。在一项随机对照试验中,局部使用 $15 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 地塞米松 γ -环糊精纳米颗粒滴眼液可显著提高 DME 患者的视力并降低黄斑厚度^[98]。然而,眼压升高的潜在副作用限制了类固醇作为 DME 一线治疗的使用。

5.2 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药通过调节前列腺素依赖性途径来抑制 COX 系统,该酶系统是眼部炎症的重要介质。COX-2 在 DR 炎症中发挥重要作用,因此非甾体抗炎药可能具有治疗 DR 的潜力。COX-2 的表达及其产物,如前列腺素 E2 (PGE2), 在糖尿病大鼠视网膜和高糖培养的视网膜 Müller 细胞系中显著增加, COX-2 抑制可减少糖尿病大鼠视网膜中 PGE2 的产生,并减少 ICAM-1 和 TNF- α 的表达^[99]。据报道,非甾体抗炎药对 DME 有效,但结果各不相同。

溴芬酸 (bromfenac) 主要作用于 COX-2^[100], 奈帕芬胺 (nepafenac) 是一种前药,通过其活性代谢物氨芬酸抑制 COX-1 和 COX-2 的活性^[101]。在一项初步研究中,局部用溴芬酸可显著降低 DME 患者的 CMT,但对视力没有明显提高^[102]。在 5 例患者的 6 眼中测试了外用 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 奈帕芬胺治疗 DME 的安全性和有效性,结果表明,局部奈帕芬胺治疗可改善患者视力并减少视网膜厚度^[103]。据报道,在 6 周的随访期间,局部奈帕芬胺对于减轻轻度 DR 患者视网膜小动脉直径和减少 CMT 具有显著效果^[104]。糖尿病患者超声乳化术后局部使用奈帕芬胺辅助治疗可有效预防黄斑水肿,在一项前瞻性研究中,糖尿病患者患有明显白内障且无 DME 行超声乳化吸除联合人工晶状体 (IOL) 植入术后被随机分配接受术后局部奈帕芬胺、术中玻璃体内注射雷珠单抗,或不接受预防性治疗 (对照组),术后 3 个月随访时,与对照组相比,局部奈帕芬胺组患者的视力显著改善, CMT 减少,奈帕芬胺治疗组和雷珠单抗治疗组患者之间视力和 CMT 差异均无统计学意义,表明术后局部使用奈帕芬胺可能是糖尿病患者超声乳化吸除术的有效辅助疗法,可预防黄斑水肿^[105]。

5.3 血管黏附蛋白-1 抑制剂

血管黏附蛋白-1 (VAP-1), 也称为含铜胺氧化酶3或氨基脲敏感胺氧化酶, 是一种膜结合黏附蛋白, 可促进白细胞与内皮细胞的结合及其随后迁移至炎症部位^[106]。VAP-1 是一种双功能蛋白, 它可以催化伯胺的脱氨基作用, 还参与过氧化氢、醛和晚期糖基化终末产物 (AGE) 的产生^[107]。前期研究结果表明, PDR 患者玻璃体中可溶性 VAP-1 水平高于非糖尿病患者, 介导炎症和氧化应激^[108]。

视网膜内皮细胞上的 VAP-1 介导白细胞的滚动、黏附、迁移和白细胞瘀滞, VAP-1 参与白细胞募集, 在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中, VAP-1 的特异性抑制剂 (UV-002) 降低了白细胞迁移率, 表明抑制 VAP-1 可能具有治疗 DR 的潜力^[106]。VAP-1 的过表达会加剧氧化应激并调节多种炎症介质^[107]。在激光诱导的脉络膜新生血管 (CNV) 模型中, 抑制 VAP-1 表达后, CNV 形成被显著抑制, 且巨噬细胞浸润到 CNV 病灶中的量显著减少^[109]。此外, 抑制 VAP-1 会降低 ICAM-1 和 MCP-1 的表达。在视网膜激光光凝术后的小鼠中, RTU-1096 (一种 VAP-1 抑制剂) 可减少眼内白细胞的募集和 ICAM-1 的表达, 从而导致过氧化氢水平降低^[110]。因此, VAP-1 的抑制可能是预防 DR 患者视网膜光凝继发黄斑水肿的潜在治疗策略。在糖尿病动物模型中, 视网膜电图和组织病理学研究证明了 VAP-1 抑制对视网膜功能和结构的有益影响^[111]。因此, VAP-1 抑制可以作为治疗 DR 的辅助疗法。

ASP8232 是一种特异性强的小分子 VAP-1 抑制剂。一项 2 期、随机、双盲、活性对照研究 (VIDI 研究, NCT02302079) 评估了 ASP8232 治疗累及中心凹的 DME 的效果^[112], 原始数据显示, ASP8232 几乎完全抑制血浆 VAP-1 活性, 但对累及中心凹的 DME 患者的 CMT 没有影响。此外, 与雷珠单抗联合治疗并没有为 DME 患者提供额外的益处。BI 1467335 (也称为 PXS-4728A) 可抑制中性粒细胞束缚和滚动, 减少小鼠模型中的炎症^[113], ROBIN (NCT03238963) Phase 2a 临床试验结果显示, BI 1467335 达到主要安全终点, 但无法证明明确的疗效信号 (由于药物相互作用的风险而停止开发)。因此, VAP-1 抑制剂的临床应用需要进一步研究。

5.4 IL-6/IL-6R 抑制剂

IL-6 由多种细胞产生。IL-6 信号强化与慢性炎症相关的局部病理过程。一项荟萃分析结果表明, 糖尿病患者的玻璃体和/或血清中通常检测到 IL-6 水平升高, 并且与 DR 的严重程度相关^[81]。在 DR 患者中, IL-6 是视网膜血管炎症的主要介质之一。IL-6 在 DR 启动 BRB 破坏中发挥着重要作用^[114], 因为, IL-6 信号转导会扰乱视网膜内皮细胞的屏障功能, 并通过下调紧密连接蛋白导致血管渗漏、BRB 破坏。IL-6 通过其膜结合的 IL-6R 信号转导被称为“经典信号转导”。重要的是, 在不表达膜结合

IL-6R 的细胞中也可以通过可溶性 IL-6R (sIL-6R) 观察到 IL-6 信号转导, 称为“反式信号转导”^[115]。IL-6 反式信号转导的下游后果导致人视网膜内皮细胞氧化应激、炎症和 BRB 破坏^[116]。在早期 DR 小鼠模型中, 抑制 IL-6 反式信号转导可显著减少糖尿病引起的全身和局部视网膜水平的氧化损伤。越来越多的证据表明, IL-6 经典信号转导具有抗炎作用, 而反式信号转导则诱导 IL-6 的促炎作用^[117]。因此, 抑制 IL-6 反式信号转导能够预防视网膜内皮细胞的炎症和内皮屏障破坏^[116]。

当前针对 IL-6 信号通路的拮抗开发了较多的干预措施^[118], 包括抗 IL-6 抗体 (如 siltuximab、sirukumab、olokizumab 和 clazakizumab)、抗 IL-6R 抗体 (如托珠单抗、sarilumab、satralizumab 和 vobarilizumab)、以及 IL-6 反式信号转导的选择性抑制剂 [如 sgp130Fc (olamkicept)]。抗 IL-6 和抗 IL-6R 策略可全局阻断 IL-6 信号转导, 主要针对经典信号转导途径和反式信号转导途径。托珠单抗是一种抑制 IL-6R 的单克隆抗体, 可用于治疗各种自身免疫和炎症性疾病, 特别是类风湿性关节炎。因此, 阻断 IL-6 和 IL-6R 可能是治疗 DR 的潜在方法。

5.5 TNF-α 抑制剂

TNF-α 是一种多效细胞因子, 可在类风湿性关节炎、炎症性肠病、DR 等炎症性疾病中诱导促炎和促血管生成^[119]。TNF-α 是一种炎症细胞因子, 可促进黏附分子表达、白细胞募集和单核细胞趋化。研究发现, 与对照组相比, 糖尿病患者房水和玻璃体中的 TNF-α 有所增加^[120]。一项荟萃分析结果显示, 与健康人相比, 糖尿病患者的血清 TNF-α 有所增加。血清 TNF-α 升高与 DR 的存在和严重程度相关^[121]。靶向 TNF-α 可能为治疗 DR 和 DME 提供一种选择。在临床应用中, 三种抗 TNF-α 单克隆抗体, 即英夫利昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗, 以及抗 TNF-α 融合蛋白依那西普对类风湿性关节炎几乎同样有效^[119]。事实上, 一项使用英夫利昔单抗在一组 DME 患者中实现解剖学和功能改善的临床研究是一项概念验证研究, 佐证了 TNF-α 在 DR 中的致病作用, 在对激光光凝无反应的 DME 患者中进行了测试的结果显示, 静脉注射 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 英夫利昔单抗治疗后, 患者视力和水肿有一定程度的改善^[122]。

5.6 米诺环素

米诺环素是第二代半合成四环素, 具有抗炎和神经保护作用, 其抗炎作用与其抗菌作用无关。米诺环素对许多涉及小胶质细胞和炎症的神经变性动物模型有效。米诺环素生物利用度高, 已用于多种动物模型, 包括实验性 DR、视网膜变性、内毒素引起的葡萄膜炎、视网膜脱离和青光眼等^[123]。米诺环素可显著减轻炎症并防止脑缺血和光诱导的光感受器变性后的兴奋性神经元死亡^[124]。米诺环素部分通过抑制小胶质细胞的增殖和活化来发挥其神经保护作用。在实验性 DR 模型中, 米诺环素可降低炎症

介质的表达、小胶质细胞激活和 caspase-3 激活^[125]。米诺环素还被证明可以通过在亨廷顿病转基因小鼠模型中抑制 caspase-1、caspase-3 以及在脊髓损伤模型中抑制细胞色素 c 从线粒体中释放来发挥抗细胞凋亡作用^[126]。在一项单中心、前瞻性、I/II 期临床试验(NCT01120899)中,招募了 5 例患有累及中心凹的 DME 患者,他们每天两次口服米诺环素 100 mg,持续 6 个月,结果表明,口服米诺环素改善了 DME 患者的视功能、黄斑水肿和血管渗漏,初步临床数据表明,口服米诺环素抑制小胶质细胞是一种针对 DME 炎症病因的可行策略^[127]。

5.7 整合素拮抗剂

risuteganib 是一种整合素拮抗剂(亦称为 ALG-1001, Allegro Ophthalmics),是一种新型玻璃体内给药的合成精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)寡肽,可有效结合和抑制四种整合素异二聚体,即 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha M\beta 2$,抑制与血管生成、炎症、血管通透性和细胞毒性调节相关细胞的相互作用;DEL MAR 2b 期试验使用 risuteganib 作为 DME 患者单次抗 VEGF 注射后的序贯治疗,与抗 VEGF 单药治疗相比,联合治疗可持续且同等地提高患者视力^[128]。SB-267268 (GlaxoSmithKline) 是 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 整合素的小分子拮抗剂^[129]。在体外研究中,与其他整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha 3\beta 1$ 相比,SB-267268 在与 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 受体结合方面具有 1 000 倍的选择性。在早产儿视网膜病变的动物模型中,SB-267268 使病理性血管生成减少了 50%,同时也减少了 VEGF 和 VEGFR2 的 mRNA 表达水平^[129]。AXT-107 (AsclepiX Therapeutics) 靶向 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha 5\beta 1$ 整合素,在 Ang-2 转基因小鼠模型和 LPS 诱导的炎症模型中,AXT-107 具有抑制血管渗漏和炎症的作用^[130]。抗 CD49d(又称为整合素 $\alpha 4$)中和抗体阻断 VLA-4 表达,可显著减弱糖尿病引起的白细胞瘀滞和血管渗漏^[131]。此外,抗 CD49d 中和抗体降低了 NF- κ B 活性以及 VEGF 和 TNF- α 的蛋白表达水平,表明白细胞募集在 DR 炎症通路中具有正反馈作用^[132]。

5.8 免疫抑制剂

由于 DR 具有一些涉及先天免疫和适应性免疫的特征,因此值得研究治疗 DR 的免疫抑制或免疫调节疗法。包括皮质类固醇在内的各种免疫抑制剂已被证明可有效治疗 DR,尤其是 DME。玻璃体内注射甲氨蝶呤治疗对贝伐单抗无反应的持续性 DME 患者,16.6% 的患眼出现了解剖学改善和视力显著改善^[133]。西罗莫司(Rapamune, Wyeth-Ayerst, Madison, NJ)是一种有效的免疫抑制剂,可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR,一种多功能丝氨酸-苏氨酸激酶)。西罗莫司已被证明可以抑制与 DR 发展相关的许多生长因子的产生、信号转导和活性。结膜下或玻璃体内注射西罗莫司制剂对 DME 患者似乎是安全的^[134]。这些针对免疫调节的抗炎疗法前景广阔,值得进一步的临床试验。

5.9 其他潜在靶点

Canakinumab(诺华公司,巴塞尔,瑞士)是一种选择性 IL-1 β 抗体,在辅助治疗 PDR 时,患者表现为黄斑水肿减轻、病情稳定,该药对患者的新血管形成没有影响^[135]。而其他针对促炎因子的潜在疗法,如靶向 ICAM-1、MCP-1、VLA-4 等,值得在未来进行临床试验。在实验性糖尿病大鼠模型中,抗 ICAM-1 抗体可防止视网膜白细胞瘀滞并减轻血管渗漏^[29]。SAR 1118 是一种新型 LFA-1 小分子拮抗剂,是 LFA-1 与 ICAM-1 结合的直接竞争性拮抗剂,与 LFA-1 CD11a 亚基的 I 结构域结合^[136]。局部给药 SAR 1118 可显著减少链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中的白细胞瘀滞和 BRB 破坏^[137]。一项前瞻性、随机、双盲 1b 期试验表明,眼局部应用 SAR 1118 是安全的且耐受性良好,并证明了其在人眼前节治疗中具有好的药代动力学^[138]。然而,SAR 1118 在玻璃体中的含量低于测试浓度的检测阈值,因此需要进一步研究增加其在眼后段的浓度及其对 DR 患者的疗效。

组蛋白脱乙酰酶,亦称为去乙酰化酶(SIRT),参与细胞衰老、细胞周期、代谢途径和 DNA 修复。在 DR 中,SIRT 1、3、5 和 6 在炎症反应、氧化应激以及糖酵解和糖异生的激活中发挥调节作用。目前正在开发 SIRT 通路激活剂(如白藜芦醇、甘草甜素)来治疗 DR 中发生的炎症级联反应。因此,调节 SIRT 是一种值得期待的新的抗炎治疗方法^[139]。

6 结束语

DR 是一种中低度慢性炎症性疾病,涉及炎症细胞的活化、炎症因子的大量生成和表达等,炎症因素(炎症细胞和炎症因子)作用于整个视网膜中,会导致 BRB 破坏、视网膜神经元死亡,加重 DR 的发生与发展。当前,临床上对 DME 的治疗以眼内注射抗 VEGF 为主,但仍有部分患者对抗 VEGF 治疗不敏感、甚至不反应,提示其他因素,尤其是炎症因素也参与了 DR 的发病。今后有待于开发 DR 患者眼内炎症因素相关的检测,如眼内液的检测、多模影像如 OCT 对高反射点和 SND 的检测等,从而区分并判定炎症在 DR 和 DME 中的作用,针对 DR 的不同发病机制,尤其是抗炎治疗有待于开展个体化疗法,从而使患者获益。

参考文献

- [1] TANG J, KERN T S. Inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(5):343-358.
- [2] SONG J, CHEN S, LIU X, DUAN H, KONG J, LI Z. Relationship between C-reactive protein level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0144406.
- [3] WOO S J, AHN S J, AHN J, PARK K H, LEE K. Elevated systemic neutrophil count in diabetic retinopathy and diabetes: a hospital-based cross-sectional study of 30 793 Korean subjects[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(10):7697.
- [4] GUSTAVSSON C, AGARDH C D, AGARDH E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in dia-

- betic subjects with different degrees of diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91 (5) : 445-452.
- [5] MIYAMOTO K, HIROSHIBA N, TSUJIKAWA A, OGURA Y. In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39 (11) : 2190-2194.
- [6] JOUSSEN A M, POULAKI V, LE M L, KOIZUMI K, ESSER C, JANICKI H, *et al*. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (12) : 1450-1452.
- [7] ALTMANN C, SCHMIDT M. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (1) : 110.
- [8] KAŠTELAN S, OREŠKOVIĆ I, BIŠĆAN F, KAŠTELAN H, GVEROVIĆ ANTUNICA A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy [J]. *Biochem Med (Online)*, 2020, 30 (3) : 385-399.
- [9] ASCASO F J, HUERVA V, GRZYBOWSKI A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases [J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014 : 1-6.
- [10] TONADE D, LIU H, PALCZEWSKI K, KERN T S. Photoreceptor cells produce inflammatory products that contribute to retinal vascular permeability in a mouse model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (10) : 2111-2120.
- [11] QIU A W, HUANG D R, LI B, FANG Y, ZHANG W W, LIU Q H. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (11) : 1057.
- [12] XU H, CHEN M. Diabetic retinopathy and dysregulated innate immunity [J]. *Vis Res*, 2017, 139 : 39-46.
- [13] IKEDA T, NAKAMURA K, KIDA T, OKU H. Possible roles of anti-type II collagen antibody and innate immunity in the development and progression of diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260 (2) : 387-403.
- [14] TANG D, KANG R, COYNE C B, ZEH H J, LOTZE M T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity [J]. *Immunol Rev*, 2012, 249 (1) : 158-175.
- [15] KARMAKAR M, KATSNELSON M A, DUBYAK G R, PEARLMAN E. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in response to ATP [J]. *Nat Commun*, 2016, 7 : 10555.
- [16] FU Q, WU J, ZHOU X Y, JI M H, MAO Q H, LI Q, *et al*. NLRP3/caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (1) : 306-318.
- [17] ZHANG Y, LV X, HU Z, YE X, ZHENG X, DING Y, *et al*. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (7) : e2941.
- [18] TROTTA M C, MAISTO R, GUIDA F, BOCCCELLA S, LUONGO L, BALTA C, *et al*. The activation of retinal HCA2 receptors by systemic beta-hydroxybutyrate inhibits diabetic retinal damage through reduction of endoplasmic reticulum stress and the NLRP3 inflammasome [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (1) : e0211005.
- [19] LI Y, SMITH D, LI Q, SHEIBANI N, HUANG S, KERN T, *et al*. Antibody-mediated retinal pericyte injury: implications for diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (9) : 5520.
- [20] NAKAIZUMI A, FUKUMOTO M, KIDA T, SUZUKI H, MORISHITA S, SATOU T, *et al*. Measurement of serum and vitreous concentrations of anti-type II collagen antibody in diabetic retinopathy [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9 : 543-547.
- [21] HUANG J, ZHOU Q. Identification of the relationship between hub genes and immune cell infiltration in vascular endothelial cells of proliferative diabetic retinopathy using bioinformatics methods [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022 : 1-21.
- [22] LUTTY G A, CAO J, MCLEOD D S. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid [J]. *Am J Pathol*, 1997, 151 (3) : 707-714.
- [23] LAWRENCE M B, SMITH C W, ESKIN S G, MCINTIRE L V. Effect of venous shear stress on CD18-mediated neutrophil adhesion to cultured endothelium [J]. *Blood*, 1990, 75 (1) : 227-237.
- [24] LONG E O. ICAM-1: getting a grip on leukocyte adhesion [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (9) : 5021-5023.
- [25] JOUSSEN A M, MURATA T, TSUJIKAWA A, KIRCHHOF B, BURSELL S E, ADAMIS A P. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158 (1) : 147-152.
- [26] ROY S, KERN T S, SONG B, STUEBE C. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187 (1) : 9-19.
- [27] FORRESTER J V, KUFFOVA L, DELIBEGOVIC M. The role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 583687.
- [28] VAN DER WIJK A E, HUGHES J M, KLAASSEN I, VAN NOORDEN C J F, SCHLINGEMANN R O. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy? [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102 (4) : 993-1001.
- [29] MIYAMOTO K, KHOSROF S, BURSELL S E, ROHAN R, MURATA T, CLERMONT A C, *et al*. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (19) : 10836-10841.
- [30] KOBAYASHI Y, YOSHIDA S, NAKAMA T, ZHOU Y, ISHIKAWA K, ARITA R, *et al*. Overexpression of CD163 in vitreous and fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy: possible involvement of periostin [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99 (4) : 451-456.
- [31] ABU EL-ASRAR A M, AHMAD A, ALLEGAERT E, SIDDIQUEI M M, GIKANDI P W, DE HERTOGH G, *et al*. Interleukin-11 overexpression and M2 macrophage density are associated with angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28 (4) : 575-588.
- [32] GENG P, DING Y Y, QIU L, LU Y Y. Serum mannose-binding lectin is a strong biomarker of diabetic retinopathy in Chinese patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (5) : 868-875.
- [33] ZHANG J, GERHARDINGER C, LORENZI M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (12) : 3499-3504.
- [34] WANG H, FENG L, HU J, XIE C, WANG F. Differentiating vitreous proteomes in proliferative diabetic retinopathy using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108 : 110-119.
- [35] KARLSTETTER M, SCHOLZ R, RUTAR M, WONG W T, PROVIS J M, LANGMANN T. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 45 : 30-57.
- [36] XIE H, ZHANG C, LIU D, YANG Q, TANG L, WANG T, *et al*. Erythropoietin protects the inner blood-retinal barrier by inhibiting microglia phagocytosis via Src/Akt/cofilin signalling in experimental diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2021, 64 (1) : 211-225.
- [37] JIANG M, XIE H, ZHANG C, WANG T, TIAN H, LU L, *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.
- [38] TAKEDA A, SHINOZAKI Y, KASHIWAGI K, OHNO N, ETO K, WAKE H, *et al*. Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells [J]. *Glia*, 2018, 66 (11) : 2366-2384.
- [39] TANG L, ZHANG C, LU L, TIAN H, LIU K, LUO D, *et al*. Melatonin maintains inner blood-retinal barrier by regulating microglia via inhibition of PI3K/akt/Stat3/NF- κ B signaling pathways in experimental diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 831660.
- [40] HOMBREBUENO J R, CHEN M, PENALVA R G, XU H. Loss of synaptic connectivity, particularly in second order neurons is a key feature of diabetic retinal neuropathy in the Ins2Akita mouse [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5) : e97970.
- [41] SIMÓ R, STITT A W, GARDNER T W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (9) : 1902-1912.
- [42] GOTO Y, KAKIZAKI M, MASAKI N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1976, 119 (1) : 85-90.

- [43] OMRI S, BEHAR-COHEN F, DE KOZAK Y, SENNLAUB F, MAFRA VERISSIMO L, JONET L, *et al.* Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(2):942-953.
- [44] LEE H, JANG H, CHOI Y A, KIM H C, CHUNG H. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2):715.
- [45] RÜBSAM A, PARIKH S, FORT P. Role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):942.
- [46] ZONG H, WARD M, MADDEN A, YONG P H, LIMB G A, CURTIS T M, *et al.* Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Müller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(12):2656-2666.
- [47] GERHARDINGER C, COSTA M B, COULOMBE M C, TOTH I, HOEHN T, GROSU P. Expression of acute-phase response proteins in retinal Müller cells in diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(1):349.
- [48] MU H, ZHANG X M, LIU J J, DONG L, FENG Z L. Effect of high glucose concentration on VEGF and PEDF expression in cultured retinal Müller cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(8):2147-2151.
- [49] HERNÁNDEZ C, SEGURA R M, FONOLLOSA A, CARRASCO E, FRANCISCO G, SIMÓ R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Diabet Med*, 2005, 22(6):719-722.
- [50] PORTILLO J A C, LOPEZ CORCINO Y, MIAO Y, TANG J, SHEIBANI N, KERN T S, *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.
- [51] RIDET J L, PRIVAT A, MALHOTRA S K, GAGE F H. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function [J]. *Trends Neurosci*, 1997, 20(12):570-577.
- [52] PEKNY M, WILHELMSSON U, PEKNA M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 565:30-38.
- [53] ROTHHAMMER V, QUINTANA F J. Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(6):625-638.
- [54] NOMA H, MIMURA T, YASUDA K, SHIMURA M. Role of inflammation in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232(3):127-135.
- [55] TAGHAVI Y, HASSANSHAHI G, KOUNIS N G, KONIARI I, KHORRAMDELAZAD H. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations [J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13(4):451-462.
- [56] AMADIO M, SCAPAGNINI G, LUPO G, DRAGO F, GOVONI S, PASCALE A. PKC β II/HuR/VEGF: a new molecular cascade in retinal pericytes for the regulation of VEGF gene expression [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 57(1):60-66.
- [57] LIN M, CHEN Y, JIN J, HU Y, ZHOU K K, ZHU M, *et al.* Ischaemia-induced retinal neovascularisation and diabetic retinopathy in mice with conditional knockout of hypoxia-inducible factor-1 in retinal Müller cells [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(6):1554-1566.
- [58] BOULTON M, FOREMAN D, WILLIAMS G, MCLEOD D. VEGF localisation in diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(5):561-568.
- [59] PEACH C J, MIGNONE V W, ARRUDA M A, ALCOBIA D C, HILL S J, KILPATRICK L E, *et al.* Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1264.
- [60] SHIBUYA M, CLAESON-WELSH L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5):549-560.
- [61] BAI Y, MA J X, GUO J, WANG J, ZHU M, CHEN Y, *et al.* Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization [J]. *J Pathol*, 2009, 219(4):446-454.
- [62] LIU Y, SHEN J, FORTMANN S D, WANG J, VESTWEBER D, CAMPOCHIARO P A. Reversible retinal vessel closure from VEGF-induced leukocyte plugging [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(18):e95530.
- [63] BRESSLER N M, BEAULIEU W T, GLASSMAN A R, BLINDER K J, BRESSLER S B, JAMPOL L M, *et al.* Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(3):257-269.
- [64] BROMBERG-WHITE J L, GLAZER L, DOWNER R, FURGE K, BOGUSLAWSKI E, DUESBERY N S. Identification of VEGF-independent cytokines in proliferative diabetic retinopathy vitreous [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(10):6472.
- [65] VAN BERGEN T, ETIENNE I, CUNNINGHAM F, MOONS L, SCHLINGEMANN R O, FEYEN J H M, *et al.* The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69:116-136.
- [66] PERELMAN N, SELVARAJ S K, BATRA S, LUCK L R, ERDREICH-EPSTEIN A, COATES T D, *et al.* Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity [J]. *Blood*, 2003, 102(4):1506-1514.
- [67] ANDO R, NODA K, NAMBA S, SAITO W, KANDA A, ISHIDA S. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(3):e245-246.
- [68] RANGASAMY S, MCGUIRE P G, FRANCO NITTA C, MONICKARAJ F, ORUGANTI S R, DAS A. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e108508.
- [69] GHARAEI-KERMANI M, DENHOLM E M, PHAN S H. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor β 1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(30):17779-17784.
- [70] EL-ASRAR A M A, STRUYF S, KANGAVE D, GEBOES K, VAN DAMME J. Chemokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2006, 17(3):155-165.
- [71] DONG N, LI X, XIAO L, YU W, WANG B, CHU L. Upregulation of retinal neuronal MCP-1 in the rodent model of diabetic retinopathy and its function in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12):7567.
- [72] DONG N, XU B, WANG B S, CHU L Q. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2013, 19:1734-1746.
- [73] MITAMURA Y, TAKEUCHI S, MATSUDA A, TAGAWA Y, MIZUE Y, NISHIHARA J. Monocyte chemotactic protein-1 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmologica*, 2001, 215(6):415-418.
- [74] TASHIMO A, MITAMURA Y, NAGAI S, NAKAMURA Y, OHTSUKA K, MIZUE Y, *et al.* Aqueous levels of macrophage migration inhibitory factor and monocyte chemotactic protein-1 in patients with diabetic retinopathy [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(12):1292-1297.
- [75] DEMIRCAN N, SAFRAN B G, SOYLU M, OZCAN A A, SIZMAZ S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eye*, 2006, 20(12):1366-1369.
- [76] BEHL Y, KROTHAPALLI P, DESTA T, DIPIAZZA A, ROY S, GRAVES D T. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor- α production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5):1411-1418.
- [77] HUANG H, GANDHI J K, ZHONG X, WEI Y, GONG J, DUH E J, *et al.* TNF α is required for late BRB breakdown in diabetic retinopathy, and its inhibition prevents leukostasis and protects vessels and neurons from apoptosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(3):1336-1344.
- [78] JOUSSEN A M, DOEHMEN S, LE M L, KOIZUMI K, RADETZKY S, KROHNE T U, *et al.* TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations [J]. *Mol Vis*, 2009, 15:1418-1428.
- [79] SUI A, CHEN X, SHEN J, DEMETRIADES A M, YAO Y, YAO

- Y, *et al.* Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 ameliorates retinal neovascularization and leakage by reversing the IL-1 β /IL-18 activation pattern in an oxygen-induced ischemic retinopathy mouse model [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 901.
- [80] VINCENT J A, MOHR S. Inhibition of caspase-1/interleukin-1 β signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (1): 224-230.
- [81] YAO Y, LI R, DU J, LONG L, LI X, LUO N. Interleukin-6 and diabetic retinopathy; a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44 (5): 564-574.
- [82] SONODA S, SAKAMOTO T, SHIRASAWA M, YAMASHITA T, OTSUKA H, TERASAKI H. Correlation between reflectivity of subretinal fluid in OCT images and concentration of intravitreal VEGF in eyes with diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (8): 5367.
- [83] AUGUSTIN H G, YOUNG KOH G, THURSTON G, ALITALO K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10 (3): 165-177.
- [84] SCHOLZ A, PLATE K H, REISS Y. Angiopoietin-2; a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1347 (1): 45-51.
- [85] WYKOFF C C, ABREU F, ADAMS A P, BASU K, EICHENBAUM D A, HASKOVA Z, *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular edema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10326): 741-755.
- [86] SHIRLEY M. Faricimab: first approval [J]. *Drugs*, 2022, 82 (7): 825-830.
- [87] ROSENBLATT A, UDAONDO P, CUNHA-VAZ J, SIVAPRASAD S, BANDELLO F, LANZETTA P, *et al.* A collaborative retrospective study on the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in patients with diabetic macular edema; the European DME registry study [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127 (3): 377-393.
- [88] TAMURA H, MIYAMOTO K, KIRYU J, MIYAHARA S, KATSUTA H, HIROSE F, *et al.* Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (4): 1440.
- [89] BOYER D S, YOON Y H, BELFORT R, BANDELLO F, MATURI R K, AUGUSTIN A J, *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (10): 1904-1914.
- [90] CAMPOCHIARO P A, BROWN D M, PEARSON A, CHEN S, BOYER D, RUIZ-MORENO J, *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetate vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (10): 2125-2132.
- [91] SADHUKHAN K, NASKAR S. Role of combined therapy of intravitreal ranibizumab and dexamethasone in refractory diabetic macular edema: a retrospective study [J]. *Maedica (Bucur)*, 2021, 16 (4): 615-619.
- [92] BUSCH C, ZUR D, FRASER-BELL S, LAÍNS I, SANTOS A R, LUPIDI M, *et al.* Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55 (8): 789-796.
- [93] YOLCU Ü, SOBACI G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections [J]. *Int Ophthalmol*, 2015, 35 (1): 73-79.
- [94] KORENFELD M S, SILVERSTEIN S M, COOKE D L, VOGEL R, CROCKETT R S. Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% for postoperative inflammation and pain [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35 (1): 26-34.
- [95] NAKANO S, YAMAMOTO T, KIRII E, ABE S, YAMASHITA H. Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (6): 805-810.
- [96] KAUR S, YANGZES S, SINGH S, SACHDEV N. Efficacy and safety of topical difluprednate in persistent diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2016, 36 (3): 335-340.
- [97] TANITO M, HARA K, TAKAI Y, MATSUOKA Y, NISHIMURA N, JANSOOK P, *et al.* Topical dexamethasone-cyclodextrin microparticle eye drops for diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (11): 7944-7948.
- [98] OHIRA A, HARA K, JÖHANNESSON G, TANITO M, ÁSGRÍMSDÓTTIR G M, LUND S H, *et al.* Topical dexamethasone γ -cyclodextrin nanoparticle eye drops increase visual acuity and decrease macular thickness in diabetic macular oedema [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93 (7): 610-615.
- [99] DU Y, SARTHY V P, KERN T S. Interaction between NO and COX pathways in retinal cells exposed to elevated glucose and retina of diabetic rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 287 (4): R735-R741.
- [100] JONES J, FRANCIS P. Ophthalmic utility of topical bromfenac, a twice-daily nonsteroidal anti-inflammatory agent [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10 (14): 2379-2385.
- [101] GAYNES B. Topical ophthalmic NSAIDs; a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension [J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2 (2): 355-368.
- [102] PINNA A, BLASETTI F, RICCI G D, BOSCIA F. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27 (3): 326-330.
- [103] CALLANAN D. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2 (4): 689-692.
- [104] EVLIYAÖĞLU F, AKPOLAT Ç, KURT M M, ÇEKİÇ O, NURI ELÇİÖĞLU M. Retinal vascular caliber changes after topical nepafenac treatment for diabetic macular edema [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43 (3): 357-361.
- [105] HOWAIDY A, ELDALY Z H, ANIS M, OTHMAN T M. Prophylaxis of macular edema after cataract surgery in diabetic patients, topical Nepafenac versus intravitreal Ranibizumab [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32 (1): 205-212.
- [106] NODA K, NAKAO S, ZANDI S, ENGELSTÄDTER V, MASHIMA Y, HAFEZI-MOGHADAM A. Vascular adhesion protein-1 regulates leukocyte transmigration rate in the retina during diabetes [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89 (5): 774-781.
- [107] SINGH A D, KULKARNI Y A. Vascular adhesion protein-1 and microvascular diabetic complications [J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74 (1): 40-46.
- [108] MURATA M, NODA K, FUKUHARA J, KANDA A, KASE S, SAITO W, *et al.* Soluble vascular adhesion protein-1 accumulates in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (7): 4055.
- [109] YOSHIKAWA N, NODA K, OZAWA Y, TSUBOTA K, MASHIMA Y, ISHIDA S. Blockade of vascular adhesion protein-1 attenuates choroidal neovascularization [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 593-600.
- [110] MATSUDA T, NODA K, MURATA M, KAWASAKI A, KANDA A, MASHIMA Y, *et al.* Vascular adhesion protein-1 blockade suppresses ocular inflammation after retinal laser photocoagulation in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (7): 3254.
- [111] TÉKUS V, HORVÁTH Á I, CSEKŐ K, SZABADFI K, KOVÁCS-VALASEK A, DÁNYÁDI B, *et al.* Protective effects of the novel amine-oxidase inhibitor multi-target drug SZV 1287 on streptozotocin-induced beta cell damage and diabetic complications in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111105.
- [112] NGUYEN Q D, SEPAH Y J, BERGER B, BROWN D, DO D V, GARCIA-HERNANDEZ A, *et al.* Primary outcomes of the VIDI study: phase 2, double-masked, randomized, active-controlled study of ASP232 for diabetic macular edema [J]. *Int J Retina Vitre*, 2019, 5: 28.
- [113] SCHILTER H C, COLLISON A, RUSSO R C, FOOT J S, YOW T T, VIEIRA A T, *et al.* Effects of an anti-inflammatory VAP-1/SSAO inhibitor, PXS-4728A, on pulmonary neutrophil migration [J]. *Respir Res*, 2015, 16 (1): 14.
- [114] MESQUIDA M, DRAWNEL F, LAIT P J, COPLAND D A, STIMPSON M L, LLORENÇ V, *et al.* Modelling macular edema; the effect of IL-6 and IL-6R blockade on human blood-retinal barrier integrity in vitro [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8 (5): 32.
- [115] BARNES T C, ANDERSON M E, MOOTS R J. The many faces of interleukin-6; the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis [J]. *Int J*

- Rheumatol*, 2011, 2011; 1-6.
- [116] VALLE M L, DWORSHAK J, SHARMA A, IBRAHIM A S, AL-SHABRAWAY M, SHARMA S. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 178; 27-36.
- [117] SCHELLER J, CHALARIS A, SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2011, 1813(5); 878-888.
- [118] SHARMA S. Interleukin-6 trans-signaling; a pathway with therapeutic potential for diabetic retinopathy[J]. *Front Physiol*, 2021, 12; 689429.
- [119] MITOMA H, HORIUCHI T, TSUKAMOTO H, UEDA N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents: comparison among therapeutic TNF- α antagonists[J]. *Cytokine*, 2018, 101; 56-63.
- [120] FENG S, YU H, YU Y, GENG Y, LI D, YANG C, et al. Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018; 8546423.
- [121] STORTI F, PULLEY J, KUNER P, ABT M, LUHMANN U F O. Circulating biomarkers of inflammation and endothelial activation in diabetic retinopathy[J]. *Trans Vis Sci Tech*, 2021, 10(12); 8.
- [122] SFIKAKIS P P, MARKOMICHELAKIS N, THEODOSSIADIS G P, GRIGORPOULOS V, KATSILAMBROS N, THEODOSSIADIS P G. Regression of sight-threatening macular edema in type 2 diabetes following treatment with the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody infliximab[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2); 445-447.
- [123] GROTEGUT P, PIRVMAL N, KUEHN S, SMIT A, DICK H B, GRUS F H, et al. Minocycline reduces inflammatory response and cell death in a S100B retina degeneration model[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1); 375.
- [124] YRJÄNHEIKKI J, TIKKA T, KEINÄNEN R, GOLDSTEINS G, CHAN P H, KOISTINAHO J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(23); 13496-13500.
- [125] KRADY J K, BASU A, ALLEN C M, XU Y, LANOUE K F, GARDNER T W, et al. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2005, 54(5); 1559-1565.
- [126] CHEN M, ONA V O, LI M, FERRANTE R J, FINK K B, ZHU S, et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease[J]. *Nat Med*, 2000, 6(7); 797-801.
- [127] CUKRAS C A, PETROU P, CHEW E Y, MEYERLE C B, WONG W T. Oral minocycline for the treatment of diabetic macular edema (DME): results of a phase I/II clinical study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(7); 3865-3874.
- [128] SHAW L T, MACKIN A, SHAH R, JAIN S, JAIN P, NAYAK R, et al. Risuteganib-a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6); 547-554.
- [129] WILKINSON-BERKA J L, JONES D, TAYLOR G, JAWORSKI K, KELLY D J, LUDBROOK S B, et al. SB-267268, a nonpeptidic antagonist of $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ Integrins, reduces angiogenesis and VEGF expression in a mouse model of retinopathy of prematurity[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4); 1600.
- [130] MIRANDO A C, SHEN J, SILVA R L E, CHU Z, SASS N C, LORENC V E, et al. A collagen IV-derived peptide disrupts $\alpha 5 \beta 1$ integrin and potentiates Ang2/Tie2 signaling[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4); e122043.
- [131] ILIAKI E, POULAKI V, MITSIADES N, MITSIADES C S, MILLER J W, GRAGOUDAS E S. Role of $\alpha 4$ integrin (CD49d) in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10); 4898.
- [132] ZHANG W, LIU H, ROJAS M, CALDWELL R W, CALDWELL R B. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy[J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(5); 609-628.
- [133] FALAVARJANI K G, GOLABI S, MODARRES M. Intravitreal injection of methotrexate in persistent diabetic macular edema; a 6-month follow-up study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(11); 2159-2164.
- [134] KRISHNADEV N, FOROOGHIAN F, CUKRAS C, WONG W, SALIGAN L, CHEW E Y, et al. Subconjunctival sirolimus in the treatment of diabetic macular edema[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(11); 1627-1633.
- [135] STAHEL M, BECKER M, GRAF N, MICHELS S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2016, 36(2); 385-391.
- [136] GADEK T R, BURDICK D J, MCDOWELL R S, STANLEY M S, MARSTERS J C Jr, PARIS K J, et al. Generation of an LFA-1 antagonist by the transfer of the ICAM-1 immunoregulatory epitope to a small molecule[J]. *Science*, 2002, 295(5557); 1086-1089.
- [137] RAO V R, PRESCOTT E, SHELKE N B, TRIVEDI R, THOMAS P, STRUBLE C, et al. Delivery of SAR 1118 to the retina via ophthalmic drops and its effectiveness in a rat streptozotocin (STZ) model of diabetic retinopathy (DR)[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(10); 5198-5204.
- [138] PASKOWITZ D M, NGUYEN Q D, GEHLBACH P, HANDA J T, SOLOMON S, STARK W, et al. Safety, tolerability, and bioavailability of topical SAR 1118, a novel antagonist of lymphocyte function-associated antigen-1: a phase 1b study[J]. *Eye*, 2012, 26(7); 944-949.
- [139] NEBBIOSO M, LAMBIASE A, ARMENTANO M, TUCCIARONE G, SACCHETTI M, GRECO A, et al. Diabetic retinopathy, oxidative stress, and sirtuins: an in depth look in enzymatic patterns and new therapeutic horizons[J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(1); 168-183.

Role of inflammation in diabetic retinopathy: pathogenesis and treatment strategies

ZHANG Jingfa

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital), Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200080, China

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is considered to be a chronic medium- and low-grade inflammatory disease (microinflammation). Inflammation runs through the entire process of DR, manifesting as an increase in ocular and systemic inflammation biomarkers. In the eyes of DR patients, there is an increase in pro-inflammatory mediators, such as interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α , as well as activated and increased number of inflammatory cells, such as activated microglia, Müller cells in the retina, and infiltration of mononuclear macrophage. In addition, immunocytes are also involved in the pathogenesis of DR, such as the involvement of circulating T cells in leukostasis. These indicate that chronic inflammation is an inducing factor of DR, with multiple inflammation-related factors participating and influencing each other, leading to the destruction of the blood-retinal barrier and neuronal injury and exacerbating the development of DR. Therefore, personalized anti-inflammatory therapy is of great significance in the treatment of DR.

[Key words] diabetic retinopathy; inflammation; inflammatory factors; inflammatory cells; microglia