

引文格式:李朵,韩笑言,蒋沁.糖尿病视网膜病变的生物治疗研究最新进展[J].眼科新进展,2024,44(4):317-323.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2024.0062

【文献综述】

糖尿病视网膜病变的生物治疗研究最新进展[△]

李朵 韩笑言 蒋沁

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是最常见的眼底血管性疾病,也是导致劳动适龄成年人视力丧失的主要原因。DR的发生发展涉及多种病理生理机制,包括代谢失调、氧化应激、炎症、神经血管单元功能减退等。常规的临床治疗方案如抗血管内皮生长因子药物、视网膜激光光凝,其治疗周期长且部分患者的治疗效果存在差异,病程后期有时需要联合玻璃体切割手术治疗。随着DR发病机制分子层面研究的深入,靶向治疗、基因治疗、免疫治疗、细胞治疗等多种生物治疗方式越来越受到研究者的重视。本综述总结了目前针对DR的多种生物治疗方式并概述了这些方法的益处和局限性,以期为研究者们提供参考。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;生物治疗;免疫治疗;靶向治疗;基因治疗;细胞治疗

【中图分类号】 R774

作者简介:李朵(ORCID:0009-0002-0014-7267),女,1998年11月出生,江苏镇江人,在读硕士研究生。研究方向:眼底病、白内障。E-mail: liduo1128@163.com

通信作者:蒋沁(ORCID:0000-0001-9154-8917),男,1961年7月出生,江苏宜兴人,博士,教授,主任医师,博士研究生导师。研究方向:白内障、眼底病和眼视光学。E-mail: jqin710@vip.sina.com

收稿日期:2023-08-04
修回日期:2024-01-09
本文编辑:付中静

△基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82070983)

作者单位:210029 江苏省南京市,南京医科大学附属眼科医院(李朵,蒋沁);200031 上海市,复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科,国家卫生健康委员会近视眼重点实验室(复旦大学),中国医学科学院近视眼重点实验室,上海市视觉损伤与重建实验室(韩笑言)

1 DR的病理生理机制

1.1 代谢异常、氧化应激及炎症反应

高血糖在DR发生发展过程中有着重要的作用,首先,血糖升高导致了多种代谢途径的异常,包括己糖胺途径的激活、晚期糖基化终末产物积累、多元醇途径的激活、蛋白激酶C(PKC)途径的激活、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶激活和肾素-血管紧张素醛固酮系统激活等^[5],这些途径可驱动代谢功能障碍,导致视网膜结构和功能的损伤,进而引起DR的形成和进展。不仅如此,高血糖诱导的代谢功能障碍可以导致过度的氧化应激,这是DR形成的另一个关键环节。氧化应激可以激活与DR进展相关的级联反应,同时氧化应激也会进一步加重代谢功能障碍,从而形成恶性循环^[6]。氧化应激过程中积累的过多的活性氧可以诱导线粒体损伤、细胞凋亡,进一步导致血管通透性增加、视网膜细胞功能障碍等一系列病理过程^[3]。此外,炎症也是DR发生和进展的重要驱动因素,其与代谢失调和过度氧化应激有着内在的联系。在DR患者中可检测到细胞因子升

高、白细胞瘀滞、补体和小胶质细胞激活等炎症特征,其中白细胞瘀滞是其发病的关键过程。有研究发现糖尿病大鼠和患者的白细胞黏附性增强,白细胞β2整合素表达增加,细胞内黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1和E-选择素水平增加,且与DR的严重程度相关。且在高血糖压力下,VEGF、单核细胞趋化蛋白-1、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的分泌增加,随后这些分泌因子可通过产生促炎因子进而放大炎症反应^[7]。

1.2 神经血管单元功能障碍

目前普遍的观点认为视网膜神经血管单元(NVU)完整性的进行性丧失是疾病发病机制中的一个重要因素^[8]。NVU由神经细胞(即神经节细胞、无长突细胞、水平细胞、双极细胞)、胶质细胞(Müller细胞、星形胶质细胞)、免疫细胞(小胶质细胞、血管周围巨噬细胞)和血管细胞(内皮细胞、周细胞)组成,这些细胞紧密沟通,维持内层血-视网膜屏障的完整,从而维持整个视网膜的功能。当NVU的完整性发生损伤,则会以引起以血管基底膜增厚、内皮细胞与周细胞功能障碍等为特征的微血管病变和以神经

元凋亡和反应性胶质化为特征的神经退行性病变,进而导致视网膜疾病的发生发展^[9]。

2 生物治疗

生物治疗是一个广泛的概念,涉及一切应用生物大分子进行治疗的方法,种类十分繁多复杂,且各种分类之间互相交叉,界限尚不十分明确。生物治疗可大致分为非细胞治疗和细胞治疗,其中非细胞治疗又包含靶向治疗、基因治疗、免疫治疗、多肽或蛋白质疫苗等。

2.1 非细胞治疗

2.1.1 靶向治疗

靶向治疗是在细胞分子水平上对致病蛋白等化学分子进行特定结合的治疗方式。在过去的研究中,已经确定了一系列与 DR 发病相关的蛋白分子、信号通路、炎症因子等。针对这些不同的致病位点,靶向治疗也分为不同的方向。

2.1.1.1 靶向蛋白分子

有多种蛋白分子参与 DR 的发病机制,因此针对不同的蛋白分子位点也有多种治疗化合物。在抑制血管新生方面,抗 VEGF 药物目前已经被广泛应用于临床,其中常用的药物包括重组人源化单克隆抗体如贝伐珠单抗和雷珠单抗,以及人源化重组融合蛋白类,如阿柏西普和康柏西普等。最新研究发现,一种双特异性单克隆抗体——法瑞西单抗,其可同时抑制 VEGF-A 和血管生成素-2 以及酪氨酸激酶,该药具有更好的血管稳定性从而减少血管渗漏。同时,法瑞西单抗于 2022 年 1 月在美国获得批准用于治疗糖尿病性黄斑水肿患者^[10-11]。此外,也有研究发现可溶性信号素 4D(sSema4D)蛋白是一种强烈的促血管生成和渗出因子,且 sSema4D/PlexinB1-mDIA1 信号可以影响内皮细胞迁移、增殖,并调控内皮细胞钙黏蛋白磷酸化和周细胞神经钙黏素内化,进而导致血管渗漏。基于此,智能超分子多肽滴眼液通过特异性识别和捕获 sSema4D,使 sSema4D 的受体介导的生物学效应受到抑制,从而显著缓解 DR 中病理性视网膜血管新生和渗出。同时,此研究也发现智能超分子多肽滴眼液和抗 VEGF 注射联合使用显示出更好的治疗效果^[12]。此类靶点还有很多,比如靶向膜联蛋白 A2、分泌粒蛋白 III 以及血管生成和纤维化双诱导因子 Gremlin1 等^[13-15],这些靶点在治疗 DR 方面发挥着不同程度的作用。

2.1.1.2 靶向细胞信号转导通路

细胞信号转导通路在 DR 发病机制中的作用一直是研究的重点和热点。一直以来 DR 信号通路的研究主要集中在 PKC 通路、Wnt 通路、Notch 通路等^[16]。既往有研究报道了 PKC 抑制剂对缓解 DR 视力下降有一定的潜力^[17],以及内源性 Wnt 拮抗剂人组织激肽释放酶结合蛋白通过抑制经典 Wnt 信号在 DR 小鼠模型中发挥了抗血管生成和抗神经炎症

作用^[18]。然而 DR 的发病机制复杂,涉及多种信号通路,这便要求我们继续探索 DR 发病相关的通路,以寻求新的治疗靶点。最新有研究发现,P2X7/NLRP3 通路通过 ATP 反馈环放大炎症反应,促进视网膜内皮细胞的炎症反应、焦亡和凋亡。而 3TC,一种核苷类逆转录酶抑制剂可以靶向 P2X7/NLRP3 信号通路从而对抗这种炎症、凋亡和焦亡^[19]。此外,也有研究发现,由 JWA 蛋白 7 个氨基酸组成的优化片段 JP1 可以通过抑制小胶质细胞中的 ROS/NF- κ B 信号转导来抵抗氧化应激和炎症,并通过调节血管内皮细胞中的 MEK1/2-SP1-整合素 α V β 3 和 TRIM25-SP1-MMP2 轴来抵抗血管生成,同时此研究也发现在激光诱导的脉络膜新生血管(CNV)小鼠腹腔注射异硫氰酸荧光素(FITC)标记的 JP1(FITC-JP1)或 FITC 后,与 FITC 组相比,FITC-JP1 组小鼠 CNV 病灶中的荧光强度显著增加,证实 JP1 可以穿透血-视网膜屏障靶向 CNV 病灶,因此,推测 JP1 可用于设计新型的 CNV 或 DR 靶向治疗剂,可能取代目前的侵入性眼内注射性治疗^[20]。综上,对信号通路的探讨及其靶向干预不仅能够探索信号通路对疾病的作用,同时能够发现相关抑制剂或激动剂在控制疾病方面的疗效,从而将基础研究成果转化为临床应用。

2.1.1.3 靶向炎症因子

炎症也是 DR 发生和进展的重要驱动因素。越来越多的证据证实多种炎症因子(如 IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 等)在 DR 患者的玻璃体和视网膜中增加。这些炎症因子与 VEGF 等生长因子一起,导致血-视网膜屏障破坏、血管损伤和神经炎症以及病理性血管生成^[21]。靶向这些炎症因子的新疗法具有抑制视网膜炎症和阻止 DR 进展的潜力。其中已经有研究发现白细胞介素-17A(IL-17A)是 I 型糖尿病小鼠中 DR 的主要炎症前体^[22]。随后又有研究表明 IL-17A 在 II 型糖尿病诱导的 DR 中发挥类似于在 I 型糖尿病中确定的病理作用。同时使用鼠 IgG1 单克隆抗 IL-17A 抗体靶向治疗,明确了抗 IL-17A 或许可以作为一种潜在的非增生型 DR(NPDR)的新型治疗方法^[23]。目前,许多靶向炎症相关分子的药物,如英夫利昔单抗、利菲格拉司特(SAR1118)、鲁米特(ALG1001)、卡那单抗、托珠单抗、EBI-031 等已进入临床试验阶段,但后续大部分试验被终止或撤回,未达到主要终点。试验的局限性可能包括许多细胞因子参与了 DR 发病机制中的炎症、氧化应激和细胞凋亡,因此很难通过拮抗单个分子来治疗 DR。虽然这些药物目前尚未在 DR 的治疗中被广泛使用,但是关于靶向炎症因子的研究有助于开发基于炎症机制治疗的联合治疗,如抗 VEGF 联合抗炎药物^[21]。

2.1.2 基因治疗

基因治疗是一种通过编辑特定基因表达来达到

治疗效果的干预措施。其目的是将遗传物质导入患者的细胞,以补偿有缺陷的基因或传递治疗性的转基因^[24]。基因治疗有几种策略,包括基因扩增、基因特异性靶向以及基因组编辑^[25]。目前针对 DR 的基因治疗研究主要采用基因特异性靶向治疗。

2.1.2.1 基因特异性靶向治疗

许多基因治疗都是基于对 DR 治疗显示出明显效果的药物,主要是抑制视网膜异常新生血管方面的药物,包括抗 VEGF 药物、内源性血管生成抑制剂及肾素-血管紧张素系统(RAS)相关药物等。目前临床上单独使用抗 VEGF 治疗可能会引起视网膜中结缔组织生长因子(CTGF)的上调,增加纤维化和牵拉性视网膜脱离的风险,因此有研究通过基因治疗减少 CTGF 的表达,用 VEGF 抗体和 CTGF 小干扰 RNA 双重干预,结果提示此联合治疗方法比单一抗 VEGF 治疗能更好地保存视网膜血管超微结构^[26]。除此之外,许多实验也试图从细胞外和细胞内两方面干预眼内 VEGF 通路。已经有研究证明腺相关病毒(AAV)介导的细胞外 VEGF 受体 1 的可溶性剪接变体 sFlt-1 和细胞外抗 VEGF 受体 Flt23k 均可以降低 VEGF 水平从而达到抑制新生血管生成的作用^[27-28]。另外,有研究表明基因治疗中引进内源性血管生成抑制剂可进一步增加治疗效果,如血管抑素、内皮抑素、钙网蛋白抗血管生成结构域等。如近几年有研究玻璃体注射慢病毒传递的血管抑素发现成功地减少 90% 的治疗动物的新生血管^[29],以及在氧诱导视网膜病变(OIR)小鼠模型中玻璃体内注射 AAV 递送的钙网蛋白抗血管生成结构域可以显著减少 CNV 和视网膜新生血管^[30]。同时,基因治疗也可结合针对 RAS 系统的药物,已经有研究发现血管紧张素转换酶抑制剂在治疗 NPDR 方面的有益效果。有研究者使用 AAV2 传递的血管紧张素转换酶 2 可预防及部分逆转链脲佐菌素(STZ)诱导的大鼠的视网膜病变^[31]。

除了抑制视网膜中存在的异常血管外,DR 的基因治疗也可以通过神经保护,预防视网膜血管功能障碍或减轻氧化应激等途径展开。这些研究包括通过 AAV 编码具有神经保护作用的因子,如脑源性神经营养因子、促红细胞生成素^[32-33]、基因编码具有抗氧化应激作用的锰超氧化物歧化酶^[34]、通过 AAV8 转导可以提高胰岛素抵抗的基因 UCN2,来治疗糖尿病从而改善 DR^[35]。

2.1.2.2 小核酸药物

小核酸药物也是基因疗法之一,其由核苷酸组成,主要作用于细胞质的信使 RNA(mRNA),通过碱基互补识别和抑制靶 mRNA,实现对蛋白表达的调控,达到治疗疾病的目的。小核酸药物主要包括反义寡核苷酸(ASO)、小干扰 RNA、微小 RNA、小激活 RNA、mRNA、RNA 适配等,由于其特异性强、靶点丰富、设计周期短等特点而受到科研人员的重视。近

年来,诸多研究揭示了非编码 RNA 在 DR 发生发展中的重要作用,为小核酸药物的研发提供了理论支持^[36]。有研究团队发现 microRNA-29a(miR-29a)参与调控视网膜血管发育成熟,并对内皮细胞的增殖、迁移和成管能力具有抑制作用,同时也确定了血小板衍生生长因子 C 和几种细胞外基质基因是 miR-29a 参与调节眼部血管生成的下游靶标。此发现表明 miR-29a 或许可能是治疗新生血管性疾病的一个有前途的临床候选靶标^[37]。随着 RNA 谱测序技术的广泛应用,越来越多非编码 RNA 被筛选出来,如 miR-200b、miR-146a 和 miR-126 等都被证明可能参与 DR 的发生^[38]。此外,ASO,一种合成的单链核酸聚合物,可通过多种机制调节基因表达。近年来,ASO 相关药物陆续被批准上市,如 Viltespo、AMONDYS45 等,被用于杜氏肌营养不良等遗传相关疾病,同时也在尝试治疗 DR^[39]。

2.1.3 免疫治疗

免疫治疗是指针对机体低下或亢进的免疫状态,人为地增强或抑制机体的免疫功能以达到治疗疾病目的的治疗方法。与其他生物治疗不同的是,免疫治疗靶向的不是致病位点,而是自身的免疫系统。近些年随着分子层面的研究以及抗炎治疗在 DR 中的积极效果,免疫失调已被越来越多认为参与了 DR 的发生发展。眼部的先天免疫系统是复杂的,由小胶质细胞、非小胶质细胞(血管周围巨噬细胞、持续性透明细胞、树突状细胞)以及补体系统构成^[40]。靶向免疫系统,维持其稳定,或可延缓 DR。

2.1.3.1 调节小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统的常驻组织巨噬细胞。在静息状态下,小胶质细胞通过吞噬作用和控制低度炎症,帮助维持视网膜中的组织稳态。然而,高血糖引起的长期组织应激使小胶质细胞过度反应,并伴随促炎细胞因子和趋化因子的产生,导致慢性炎症^[41]。因此调节小胶质细胞的反应性可被认为是治疗 DR 的一种可行策略。米诺环素,一种半合成的四环素类似物,通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 、一氧化氮、环氧合酶和前列腺素的表达,对小胶质细胞表现出抗炎和抗凋亡特性。米诺环素还被发现可以显著减少外层视网膜中阿米巴样小胶质细胞的数量,并抑制转位蛋白(TSPO)的表达^[42]。TSPO 是一种反应性胶质化的生物标志物,研究发现反应性小胶质细胞表达 TSPO,而 TSPO 可以调节小胶质细胞的炎症反应、吞噬作用和活性氧的分泌,增强视网膜血管生成^[43]。因此,米诺环素可以从数量和功能上调节小胶质细胞,从而增加视网膜的稳态。此外,包括姜黄素、槲皮素和高良姜素在内的一些化合物是有效的小胶质细胞调节剂,它们在小鼠 DR 模型中的使用改善了疾病结果^[44]。

2.1.3.2 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(Tregs)是适应性免疫系统的一

部分,可以降低免疫反应以维持免疫稳态。在糖尿病患者中,Tregs的作用常常会由于各种原因而被减弱,其中包括促炎细胞因子的异常产生以及转录因子 Foxp3 稳定性的减弱等^[45]。因此,维持或者提高 Tregs 的质量或许可以成为 DR 的一种免疫治疗手段。其中,IL-35 是 IL-12 家族的一种抗炎异源二聚体细胞因子,由 IL-12a(p35) 和 Epstein-Barr 病毒诱导基因 3 蛋白链组成,在 Tregs 的功能中发挥关键作用。其已被报道可以通过扩大 Treg 细胞群和阻止促炎性辅助性 T 细胞 17(Th17)的发展来发挥抗炎作用^[46]。有临床研究发现,与对照组相比,DR 患者玻璃体中 IL-35 的表达显著下调,而在离体研究中,IL-35 给药对 Th17 有抑制作用,最终引起较少的炎症反应^[47-48]。由此可见,通过 IL-35 来调节 Tregs 的功能从而起到抗炎的作用或许可以成为未来治疗 DR 的一种潜在治疗方式。此外转录因子 Foxp3 是 Treg 细胞的标志性分子,Foxp3 必须是稳定的才可以充分发挥 Treg 细胞的功能^[49],因此,通过维持 Foxp3 的稳定性从而提高 Tregs 的质量也可以成为一种治疗策略。如有研究正在通过 CRISPR-Cas9 RNP 技术针对参与 Foxp3 稳定性的潜在基因进行分析,希望可以在人 Treg 细胞中发现新的转录调控因子和下游基因网络以用于 DR 的靶向免疫治疗^[50]。除此之外,应用间充质干细胞体外扩增 Treg 细胞群也可起到治疗作用^[51]。

2.1.3.3 抑制补体系统

补体系统在视网膜稳态中发挥着至关重要的作用。研究通过评估主要补体蛋白包括 C3、C1q、C4b,补体因子 B 和补体因子 H 及其经典和替代途径的活化片段在增生型 DR(PDR)患者和对照组玻璃体和血清样本中的水平,发现在 PDR 患者的玻璃体中 C3 及其活化片段 C3bα' 显著增加,同时伴随着补体因子 H 的相应上调,这证实了 PDR 中替代补体途径的激活增加^[52]。因此,靶向抑制补体激活可以通过减少潜在的神经炎症和异常血管生成成为 DR 的有效治疗方法。然而这方面的研究还不是很多,仍需要进一步深入研究。

2.1.4 其他

相比上述的靶向特定定位点的治疗,针对整体代谢异常状态的治疗也受到了研究者关注。如针对钠-葡萄糖转运体 2(SGLT2)的抑制剂(恩格列净,达格列净等)目前用于 2 型糖尿病的治疗且已被证明可以降低心血管和肾脏事件的风险。然而它们对 DR 的潜在有益作用研究较少,但有研究者通过动物实验发现药物处理的小鼠不仅表现出健康的体重增加和明显的葡萄糖耐量,同时也减少了视网膜微血管和神经异常的发育,增加了有益生长因子成纤维细胞生长因子 21^[53-54]。也有研究发现降脂、降压、抗凝/抗血小板治疗等或许都对延缓 DR 发展有作用,其中的具体机制还有待研究^[55-57]。

多肽疫苗也是一种治疗措施,肾素前体被认为是预防 DR 的理想靶分子。在没有抑制肾素原激活的药物问世前,针对肾素前体的疫苗接种被证实是对抗 2 型 DR 早期病理改变的有效和安全的措施^[58]。除此之外,一些药物如姜黄素、驻景丸、白藜芦醇、十六酰胺乙醇和褪黑素等通过抗炎和抗增生作用调节 DR 的病理生理变化,也作为 DR 的一种补充治疗^[21,59-60]。

2.2 细胞治疗

DR 发展过程中存在着细胞凋亡和功能障碍,利用干/祖细胞进行细胞替代也成为一种治疗方法。内皮祖细胞(EPCs)、间充质干细胞(MSCs)、诱导多能干细胞(iPSCs)和其他类型的干细胞都被证明是治疗 DR 的潜在细胞替代疗法^[61]。

2.2.1 EPCs

EPCs 是血管内皮细胞的前体细胞,在生理或病理因素刺激下,可从骨髓动员到外周血进而参与损伤血管的修复^[62]。其表面标志物为 CD34+、CD133+ 以及 VEGF 受体 2^[63]。EPCs 有两个亚群:循环血管生成细胞(CACs)和内皮集落形成细胞(ECFCs)。其中 CACs 可以通过旁分泌的方式促进血管生成^[64],而 ECFCs 则能够直接整合到发育中的血管并在体外形成管状结构,因此具有良好的治疗潜力。在糖尿病条件下,患者外周血中 ECFCs 和 CACs 的数量下降及功能失调,导致血管修复受损和微血管病变进展^[65]。因此,人们提出 CACs 和 ECFCs 可以通过直接整合到新生血管或旁分泌血管生成效应来促进血管修复。具体的治疗策略包括 EPCs 细胞移植、EPCs 与其他细胞联合移植以及内源性 EPCs 调节激活^[66]。有研究在 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中玻璃体内注射健康人骨髓或外周血来源的人 CD34+ 干细胞,发现治疗组视网膜浅层毛细血管丛的血管密度和血管长度密度显著高于对照组,此研究表明 CD34+ 干细胞可快速直接归巢并整合到视网膜血管受损部位并对其产生保护作用^[67]。此外 MSCs 可以通过 CXCR4 趋化因子受体 2 和 CXCR4 趋化因子受体 4 之间的正反馈环路吸附内皮祖细胞^[68],因此可以作为一种联合移植的策略。EPCs 治疗还可以保护和重新激活内源性干/祖细胞和内源性修复机制,使哺乳动物的视网膜能够自我修复。这类治疗可能耗时更短,免疫排斥等并发症更少。目前已经明确了几种可能靶向激活内源性修复机制的途径,但仍需要进一步的研究来证实其潜在的临床应用价值^[69]。

2.2.2 MSCs

MSCs 是一类具有多向分化潜能的干细胞,其可从骨髓、脂肪组织、牙髓、胎盘、外周血和脐带血等多种组织中分离得到^[70]。MSCs 来源广泛,具有旁分泌和营养潜能,并且免疫原性低以及拥有强大的分化潜能^[71],因此成为治疗多种疾病的细胞疗法中最

具有潜力和前景的手段之一。MSCs 的主要治疗作用方式是旁分泌,通过分泌营养因子和细胞因子发挥神经保护、血管生成、抗炎和免疫调节作用^[72]。而最近几年,相关研究表明在局部距离和短暂存活的情况下,MSCs 最有可能将营养介质包装成细胞外囊泡(外泌体、微囊泡)进行递送^[73-74],如最新有研究发现 MSCs 来源的小胞外囊泡可以通过递送 miR-22-3p 抑制 NLRP3 炎症小体的激活从而减轻 DR^[75]。MSCs 中重要的一种类型:脂肪干细胞(ASCs)功能和表型上类似于脂肪组织中微血管的周细胞^[76],因此,有研究员将人视网膜内皮细胞(HRECs)与 ASCs 和周细胞样(P)-ASCs 在高糖条件下共培养并进行 Western blot、免疫荧光染色和 ELISA 检测,结果发现在高糖的刺激下与 HRECs 共同培养的 P-ASCs 的细胞膜磷脂酶 A2 活性和前列腺素 E2 释放量显著降低并且其培养基中 VEGF-A 的水平降低。该实验突出了自体分化的 ASCs 在未来基于细胞治疗的临床应用抵抗 DR 诱导的损伤的潜力^[77]。此外,MSCs 的低免疫原性使 MSCs 具有逃避 CD4 细胞免疫识别的能力并且可能在异体环境中存活,这便为细胞移植治疗带来巨大的优势。

2.2.3 iPSCs

iPSCs 是来源于成熟细胞,通过逆转录病毒技术和表达重编程因子使其恢复多能性的一种细胞类型。Gil 等^[78]发现人 iPSCs 可以分化为具有 KDR+ CD56+ APLNR+ (KNA+) 表达特征的特定中胚层亚群。KNA+ 细胞具有较高的克隆增殖潜能,将 KNA+ 细胞植入非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷小鼠背部皮下,并注射到 2 型糖尿病小鼠的玻璃体中, KNA+ 细胞可特异性分化为 ECFCs,用来修复血管功能障碍的视网膜。这些结果证明了 iPSCs 可以通过恢复小鼠的灌注和纠正血管功能障碍起到保护视网膜的作用。除了分化为内皮前体细胞和周细胞以促进血管恢复外,iPSCs 技术也可用于修复视网膜的其他细胞,拥有巨大的潜力。

从全球范围来看,目前的权威研究主要集中于干细胞治疗 DR 的基础研究。尽管如此,近年来也有一些临床试验陆续注册进行^[79]。在一项正在进行的试验中,玻璃体内注射 CD34+ 骨髓 MSCs 被用于治疗 DR 并被证实是可行和耐受性良好的,值得进一步探索^[80]。目前而言,基于干细胞治疗 DR 的临床试验主要集中在 EPCs、骨髓 MSCs、造血干细胞以及人 iPSCs,尽管现有临床研究质量较低,证据级别不足,其研究结果尚未被临床广泛接受,但是未来很可能会出现高质量的临床证据,以促进临床转化。

3 结束语

DR 是导致糖尿病患者视力丧失的主要原因,其发病机制复杂,目前尚未完全探明。与传统的治疗相比,生物治疗集中在更基础的病理生理学水平上

来治疗 DR。由于大部分生物治疗方式是治疗 DR 的新技术,长期研究和临床应用有限,因此需要进一步研究,以更好地了解它们的治疗效果和临床实践中的长期安全性和稳定性。

参考文献

- [1] TEO Z L, THAM Y C, YU M, CHEE M L, RIM T H, CHEUNG N, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591.
- [2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, PINKEPANK M, OGURTSOVA K, DUNCAN B B, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [3] SOOD A, BAISHNAB S, GAUTAM I, CHOUDHARY P, LANG D K, JAURA R S, et al. Exploring various novel diagnostic and therapeutic approaches in treating diabetic retinopathy [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(2): 773-786.
- [4] LIU S, JU Y, GU P. Experiment-based interventions to diabetic retinopathy: present and advances [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7005.
- [5] WHITEHEAD M, WICKREMASINGHE S, OSBORNE A, VAN WLJNGAARDEN P, MARTIN K R. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(12): 1257-1270.
- [6] 万文萃, 龙洋. 糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状 [J]. *眼科新进展*, 2022, 42(9): 673-679.
- [7] WAN W C, LONG Y. Research status of epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2022, 42(9): 673-679.
- [8] KINUTHIA U M, WOLF A, LANGMANN T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 564077.
- [9] LECHNER J, MEDINA R J, LOIS N, STITT A W. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 388.
- [10] ANTONETTI D A, SILVA P S, STITT A W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(4): 195-206.
- [11] SHIRLEY M. Faricimab: first approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(7): 825-830.
- [12] WYKOFF C C, ABREU F, ADAMIS 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 oedema (yosemite and rhine): two randomised, double-masked, phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10326): 741-755.
- [13] LI Y N, LIANG H W, ZHANG C L, QIU Y M, WANG D, WANG H L, et al. Ophthalmic solution of smart supramolecular peptides to capture semaphorin 4D against diabetic retinopathy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(3): e2203351.
- [14] JI L, WADUGE P, WU Y, HUANG C, KAUR A, OLIVEIRA P, et al. Secretogranin III selectively promotes vascular leakage in the deep vascular plexus of diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10531.
- [15] DALLACASAGRANDE V, LIU W, ALMEIDA D, LUO M, HAJJAR K A. Blockade of annexin A2 prevents early microvasculopathy in murine models of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(4): 33.
- [16] WU X, QIN B, CHENG R, ZHOU R, WANG X, ZHANG Z, et al. Angiogenic and fibrogenic dual-effect of Gremlin1 on proliferative diabetic retinopathy [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(3): 897-915.
- [17] 郭海科, 方梦园, 孟倩丽. 关注糖尿病视网膜病变的信号通路研究 指导糖尿病视网膜病变的靶向治疗 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(11): 961-964.
- [18] TUO H K, FANG M Y, MENG Q L. Focusing on the signal pathway of diabetic retinopathy and guiding the target therapy of diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(11): 961-964.
- [19] PAN D, XU L, GUO M. The role of protein kinase c in diabetic microvascular complications [J]. *Front Endocrinol*

- (Lausanne), 2022, 13: 973058.
- [18] LIU X, ZHANG B, MCBRIDE J D, ZHOU K, LEE K, ZHOU Y, *et al.* Antiangiogenic and antineuroinflammatory effects of kallistatin through interactions with the canonical Wnt pathway [J]. *Diabetes*, 2013, 62(12): 4228-4238.
 - [19] KONG H, ZHAO H, CHEN T, SONG Y, CUI Y. 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.
 - [20] XIE Z, WU X J, CHENG R W, CUI J H, YUAN S T, ZHOU J W, *et al.* JPI, a polypeptide specifically targeting integrin $\alpha V\beta 3$, ameliorates choroidal neovascularization and diabetic retinopathy in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(4): 897-912.
 - [21] TANG L, XU G T, ZHANG J F. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(5): 976-982.
 - [22] SIGURDARDOTTIR S, ZAPADKA T E, LINDSTROM S I, LIU H, TAYLOR B E, LEE C A, *et al.* Diabetes-mediated IL-17A enhances retinal inflammation, oxidative stress, and vascular permeability [J]. *Cell Immunol*, 2019, 341: 103921.
 - [23] ZHOU A Y, TAYLOR B E, BARBER K G, LEE C A, TAYLOR Z R R, HOWELL S J, *et al.* Anti-IL 17A halts the onset of diabetic retinopathy in type I and II diabetic mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1347.
 - [24] BLAASE R M, CULVER K W, MILLER A D, CARTER C S, FLEISHER T, CLERICI M, *et al.* T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years [J]. *Science*, 1995, 270(5235): 475-480.
 - [25] LEE J H, WANG J H, CHEN J, LI F, EDWARDS T L, HEWITT A W, *et al.* Gene therapy for visual loss: opportunities and concerns [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 68: 31-53.
 - [26] HU B, ZHANG Y, ZENG Q, HAN Q, ZHANG L, LIU M, *et al.* Intravitreal injection of ranibizumab and CTGF shRNA improves retinal gene expression and microvessel ultrastructure in a rodent model of diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(1): 1606-1624.
 - [27] CHEN J, LIN F L, LEUNG J Y K, TU L, WANG J H, CHUANG Y F, *et al.* A drug-tunable Flt23k gene therapy for controlled intervention in retinal neovascularization [J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(1): 97-110.
 - [28] PECHAN P, RUBIN H, LUKASON M, ARDINGER J, DUFRESNE E, HAUSWIRTH W W, *et al.* Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization [J]. *Gene Ther*, 2009, 16(1): 10-16.
 - [29] IGARASHI T, MIYAKE K, KATO K, WATANABE A, ISHIZAKI M, OHARA K, *et al.* Lentivirus-mediated expression of angiotensin efficiently inhibits neovascularization in a murine proliferative retinopathy model [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(3): 219-226.
 - [30] TU L, WANG J H, BARATHI V A, PREA S M, HE Z, LEE J H, *et al.* AAV-mediated gene delivery of the calreticulin anti-angiogenic domain inhibits ocular neovascularization [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 95-109.
 - [31] DOMINGUEZ J M 2ND, HU P, CABALLERO S, MOLDOVAN L, VERMA A, OUDIT G Y, *et al.* Adeno-associated virus overexpression of angiotensin-converting enzyme-2 reverses diabetic retinopathy in type I diabetes in mice [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(6): 1688-1700.
 - [32] GONG Y, CHANG ZP, REN RT, WEI SH, ZHOU HF, CHEN XF, *et al.* Protective effects of adeno-associated virus mediated brain-derived neurotrophic factor expression on retinal ganglion cells in diabetic rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(3): 467-475.
 - [33] XU H, ZHANG L, GU L, LU L, GAO G, LI W, *et al.* Subretinal delivery of aav2-mediated human erythropoietin gene is protective and safe in experimental diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3): 1519-1530.
 - [34] ZHANG L, XIA H, HAN Q, CHEN B. Effects of antioxidant gene therapy on the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(2): 249-259.
 - [35] GAO M H, GIAMOURIDIS D, LAI N C, GUO T, XIA B, KIM Y C, *et al.* Urocortin 2 gene transfer improves glycemic control and reduces retinopathy and mortality in murine insulin deficiency [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17: 220-233.
 - [36] SUNDERMEIER T R, PALCZEWSKI K. The physiological impact of microRNA gene regulation in the retina [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(16): 2739-2750.
 - [37] PENG D W, LAN C L, DONG L Q, JIANG M X, XIAO H, D'AMATO R J, *et al.* Anti-angiogenic properties of microRNA-29a in preclinical ocular models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(45): e2204795119.
 - [38] GONG Q, SU G. Roles of miRNAs and long noncoding RNAs in the progression of diabetic retinopathy [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20171157.
 - [39] ROBERTS T C, LANGER R, WOOD M J A. Advances in oligonucleotide drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10): 673-694.
 - [40] PAN W W, LIN F, FORT P E. The innate immune system in diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84: 100940.
 - [41] 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.
 - [42] SCHOLZ R, SOBOTKA M, CARAMOY A, STEMPEL T, MOEHLE C, LANGMANN T. Minocycline counter-regulates pro-inflammatory microglia responses in the retina and protects from degeneration [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 209.
 - [43] POZZO E D, TREMOLANTI C, COSTA B, GIACOMELLI C, MILENKOVIC V M, BADER S, *et al.* Microglial pro-inflammatory and anti-inflammatory phenotypes are modulated by translocator protein activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4467.
 - [44] AL-DOSARY D I, ALHOMIDA A S, OLA M S. Protective effects of dietary flavonoids in diabetic induced retinal neurodegeneration [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(13): 1468-1476.
 - [45] PICONESI S, WALKER L S K, DOMINGUEZ-VILLAR M. Editorial: control of regulatory T cell stability, plasticity, and function in health and disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 611591.
 - [46] YE C, YANO H, WORKMAN C J, VIGNALI D A A. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(11): 391-406.
 - [47] YAN A, YOU H, ZHANG X. Levels of interleukin 27 and interleukin 35 in the serum and vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(2): 273-279.
 - [48] YAN A, ZHANG Y, WANG X, CUI Y, TAN W. Interleukin 35 regulates interleukin 17 expression and T helper 17 in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Bioengineering*, 2022, 13(5): 13293-13299.
 - [49] SHI H, CHI H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2716.
 - [50] SCHUMANN K, RAJU S S, LAUBER M, KOLB S, SHIFRUT E, CORTEZ J T, *et al.* Functional CRISPR dissection of gene networks controlling human regulatory T cell identity [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1456-1466.
 - [51] NEGI N, GRIFFIN M D. Effects of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells: current understanding and clinical relevance [J]. *Stem cells*, 2020, 38(5): 596-605.
 - [52] SHAHULHAMEED S, VISHWAKARMA S, CHHABLANI J, TYAGI M, PAPPURU R R, JAKATI S, *et al.* A systematic investigation on complement pathway activation in diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 154.
 - [53] MATTHEWS J, HERAT L, ROONEY J, RAKOCZY E, SCHLAICH M, MATTHEWS V B. Determining the role of SGLT2 inhibition with empagliflozin in the development of diabetic retinopathy [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(3): BSR20212209.
 - [54] HERAT L Y, MATTHEWS J R, ONG W E, RAKOCZY E P, SCHLAICH M P, MATTHEWS V B. Determining the role of SGLT2 inhibition with dapagliflozin in the development of diabetic retinopathy [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(12): 321.
 - [55] JENKINS A J, GRANT M B, BUSIK J V. Lipids, hyperreflective crystalline deposits and diabetic retinopathy: potential systemic and retinal-specific effect of lipid-lowering therapies [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(4): 587-603.
 - [56] JENG C J, HSIEH Y T, LIN C L, WANG I J. Effect of anticoagulant/antiplatelet therapy on the development and pro-

- gression of diabetic retinopathy [J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1):127.
- [57] PREISS D, SPATA E, HOLMAN R R, COLEMAN R L, LOVATO L, GINSBERG H N, *et al*. Effect of fenofibrate therapy on laser treatment for diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(1):e1-e2.
- [58] YOKOTA H, HAYASHI H, HANAGURI J, YAMAGAMI S, KUSHIYAMA A, NAKAGAMI H, *et al*. Effect of prorenin peptide vaccine on the early phase of diabetic retinopathy in a murine model of type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0262568.
- [59] CUI J, SHI E, WANG Y, LIU T. Network pharmacology study of the mechanism underlying the therapeutic effect of Zhujing pill and its main component oleanolic acid against diabetic retinopathy[J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(1):BSR20220893.
- [60] WANG L, XU J, YU T, WANG H, CAI X, SUN H. Efficacy and safety of curcumin in diabetic retinopathy: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2023, 18(4):e0282866.
- [61] GADDAM S, PERIASAMY R, GANGARAJU R. Adult stem cell therapeutics in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):E4876.
- [62] ASAHARA T, MUROHARA T, SULLIVAN A, SILVER M, VANDER ZEE R, LI T, *et al*. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 275(5302):964-967.
- [63] CHOPRA H, HUNG M K, KWONG D L, ZHANG C F, POW E H N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018:9847015.
- [64] MEDINA R J, BARBER C L, SABATIER F, DIGNAT-GEORGE F, MELERO-MARTIN J M, KHOSROTEHRANI K, *et al*. Endothelial progenitors: a consensus statement on nomenclature [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(5):1316-1320.
- [65] SHAO Y, CHEN J, DONG L J, HE X, CHENG R, ZHOU K, *et al*. A protective effect of PPAR α in endothelial progenitor cells through regulating metabolism [J]. *Diabetes*, 2019, 68(11):2131-2142.
- [66] 梁蓉, 邵彦, 李筱荣. 内皮祖细胞移植在糖尿病视网膜病变中的应用现状及挑战 [J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(11):999-1005.
- LUAN R, SHAO Y, LI X R. Application studies and challenges of endothelial progenitor cells transplantation for diabetes retinopathy[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(11):999-1005.
- [67] CHEUNG K W, YAZDANYAR A, DOLF C, CARY W, MARSH-ARMSTRONG N, NOLTA J A, *et al*. Analysis of the retinal capillary plexus layers in a murine model with diabetic retinopathy: effect of intravitreal injection of human CD34(+) bone marrow stem cells [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(15):1273.
- [68] TAN Y, SHU L, XU P, BAI S. Mesenchymal stem cells attract endothelial progenitor cells via a positive feedback loop between CXCR2 and CXCR4 [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:4197164.
- [69] PEARSON R A, ALI R R. Unlocking the potential for endogenous repair to restore sight [J]. *Neuron*, 2018, 100(3):524-526.
- [70] ZHOU T, YUAN Z, WENG J, PEI D, DU X, HE C, *et al*. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):24.
- [71] LAN T, LUO M, WEI X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):195.
- [72] BERTELLI P M, PEDRINI E, GUDURIC-FUCHS J, PEIXOTO E, PATHAK V, STITT A W, *et al*. Vascular regeneration for ischemic retinopathies: hope from cell therapies [J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(3):372-384.
- [73] OPHELDERS D R, WOLFS T G, JELLEMA R K, ZWANENBURG A, ANDRIESSEN P, DELHAAS T, *et al*. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect the fetal brain after hypoxia-ischemia [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(6):754-763.
- [74] ZHU J, HUANG J, SUN Y, XU W, QIAN H. Emerging role of extracellular vesicles in diabetic retinopathy[J]. *Theranostics*, 2024, 14(4):1631-1646.
- [75] CHEN Y, YAO G, TONG J, XIE H, ZHENG X, ZHANG H, *et al*. Msc-derived small extracellular vesicles alleviate diabetic retinopathy by delivering mir-22-3p to inhibit nlrp3 inflammasome activation[J]. *Stem Cells*, 2024, 42(1):64-75.
- [76] HAJMOUSA G, PRZYBYT E, PFISTER F, PAREDES-JUAREZ G A, MOGANTI K, BUSCH S, *et al*. Human adipose tissue-derived stromal cells act as functional pericytes in mice and suppress high-glucose-induced proinflammatory activation of bovine retinal endothelial cells [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(11):2371-2385.
- [77] AGAFONOVA A, COSENTINO A, ROMANO I R, GIURDANELLA G, D'ANGELI F, GIUFFRIDA R, *et al*. Molecular mechanisms and therapeutic implications of human pericyte-like adipose-derived mesenchymal stem cells in an in vitro model of diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3):39-42.
- [78] GIL C H, CHAKRABORTY D, VIEIRA C P, PRASAIN N, LI CALZI S, FORTMANN S D, *et al*. Specific mesoderm subset derived from human pluripotent stem cells ameliorates microvascular pathology in type 2 diabetic mice [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(9):eabm5559.
- [79] LI X J, LI C Y, BAI D, LENG Y. Insights into stem cell therapy for diabetic retinopathy: a bibliometric and visual analysis [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(1):172-178.
- [80] PARK S S, BAUER G, ABEDI M, PONTOW S, PANORGIAS A, JONNAL R, *et al*. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 56(1):81-89.

Recent advances in biological therapy of diabetic retinopathy

LI Duo¹, HAN Xiaoyan², JIANG Qin¹

1. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

2. Eye Institute and Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University; National Health Committee Key Laboratory of Myopia, Fudan University; Laboratory of Myopia, Chinese Academy of Medical Sciences; Key Laboratory of Visual Impairment and Restoration of Shanghai, Shanghai 200031, China

Corresponding author: JIANG Qin, E-mail: jqin710@vip.sina.com

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common fundus vascular diseases and a leading cause of blindness in adults of working age. The occurrence and development of DR involves a variety of pathophysiologic mechanisms, including metabolic dysregulation, oxidative stress, inflammation, and neurovascular unit hypofunction. Conventional clinical treatments, such as anti-vascular endothelial growth factor drugs and retinal laser photocoagulation, have long treatment cycles and variable outcomes in some patients and sometimes require vitrectomy in the later stages of the disease. With the in-depth research on the molecular level of the pathogenesis of DR, a number of biological therapeutic modalities, such as targeted therapy, gene therapy, immunotherapy and cell therapy, have received more and more attention from researchers. This review summarizes the biologic therapeutic modalities currently available for DR and outlines the benefits and limitations of these approaches with a view to informing researchers.

[Key words] diabetic retinopathy; biological therapy; immunotherapy; targeted therapy; gene therapy; cell therapy