

# 神经元退行性病变在糖尿病视网膜病变中的研究进展

姜萌萌<sup>1</sup>, 柳林<sup>1</sup>, 张敬法<sup>1,2</sup>

引用:姜萌萌,柳林,张敬法. 神经元退行性病变在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(3):442-445

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81570852);市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(No.SHDC12016116);仁济医院临床科研创新培育基金(No.PYIII-17-030)

作者单位:<sup>1</sup>(200127)中国上海市,上海交通大学医学院附属仁济医院眼科;<sup>2</sup>(200080)中国上海市,上海交通大学附属第一人民医院眼科

作者简介:姜萌萌,在读博士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:柳林,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:白内障、眼底病。18918358758@163.com;张敬法,博士,副教授,研究方向:糖尿病视网膜病变。13917311571@139.com

收稿日期:2020-04-24 修回日期:2021-01-21

## 摘要

糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的并发症,作为微血管病变被广泛报道。研究发现视网膜神经元退行性病变在糖尿病视网膜病变早期已经发生,且在糖尿病视网膜病变进展过程中扮演重要角色。神经元退行性病变以神经元凋亡和胶质反应为主要特征,其发生机制包括高血糖、氧化应激、谷氨酸毒性、炎症等。糖尿病视网膜神经退行性病变与微血管病变的发生发展密切相关。

关键词:糖尿病视网膜病变;神经元退行性病变;神经元凋亡;胶质反应;微血管病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.12

## Advance of neurodegeneration in diabetic retinopathy

Meng-Meng Jiang<sup>1</sup>, Lin Liu<sup>1</sup>, Jing-Fa Zhang<sup>1,2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81570852); Shanghai Shenkang Hospital Development Center's Clinical Science and Technology Innovation Project (No. SHDC12016116); Renji Hospital Clinical Research Innovation and Cultivation Foundation (No.PYIII-17-030)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital), Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Lin Liu. Department of Ophthalmology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China. 18918358758@163.com; Jing-Fa Zhang. Department of Ophthalmology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital (Shanghai

First People's Hospital), Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China. 13917311571@139.com

Received:2020-04-24 Accepted:2021-01-21

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), one of the most common complications of diabetes, has been widely reported as microangiopathy. However, retinal neurodegeneration was reported to occur early in DR and played a significant role in DR progression. Retinal neurodegeneration in DR was characterized as neuronal apoptosis and reactive gliosis. The mechanisms for its pathogenesis include hyperglycemia, oxidative stress, glutamate excitotoxicity, and inflammation etc. Furthermore, retinal neurodegeneration has a close relationship with the microangiopathy in the pathogenesis of DR.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; neurodegeneration; neuronal apoptosis; reactive gliosis; microangiopathy

Citation: Jiang MM, Liu L, Zhang JF. *et al.* Advance of neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):442-445

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病最常见的并发症,是全球范围内工作人群致盲的首要原因<sup>[1]</sup>。糖尿病视网膜病变的发生发展与糖尿病其它并发症有密切联系,可作为大血管并发症的风险预估和评测指标<sup>[2]</sup>。然而目前临床针对糖尿病视网膜病变的诊断和治疗主要在微血管损害发生后,此时疾病往往已经进展到后期,患者视功能已发生明显损害。因此,糖尿病视网膜病变的早诊断及早治疗对患者来说可以最大程度降低疾病带来的风险。研究发现视网膜神经元退行性病变在糖尿病视网膜病变早期已经发生,且与视网膜微血管损伤紧密相关<sup>[3]</sup>。随着研究进展,糖尿病视网膜病变不再是传统意义上单一的糖尿病微血管并发症,视网膜神经元退行性病变在糖尿病视网膜病变中扮演的角色受到越来越多的重视,并为更早期介入糖尿病视网膜病变的治疗提供可能。本篇综述旨在总结早期糖尿病视网膜病变中视网膜神经元退行性病变的表现及发生机制,并探究其与视网膜微血管病变之间的关系。

### 1 糖尿病视网膜病变中视网膜神经元退行性病变的表现

神经血管单元(neurovascular unit, NVU)概念的提出,为解释糖尿病视网膜病变中视网膜神经元退行性病变奠定了生理基础<sup>[4]</sup>。NVU的概念首先在中枢神经系统中提出并用于研究神经元、胶质细胞及血管之间的关系,后被延伸到眼科领域以更好地研究视网膜相关疾病<sup>[4-5]</sup>。视网膜中,NVU的细胞组成包括神经元(如神经节细胞、无

长突细胞、水平细胞和双极细胞)、胶质细胞(Müller细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞)和血管组成细胞(血管内皮细胞和周细胞)。在NVU中,各细胞组件之间交流密切,共同构成血-视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB),同时通过血流动力学方式完成血管自我收缩及扩张调节以应对视网膜微环境变化,维持视网膜正常功能<sup>[4-5]</sup>。研究表明,在出现可见的微血管病变之前,如微血管瘤、点状出血等,早期糖尿病视网膜病变的临床特征就已出现,如闪光诱发血管收缩法(flicker-evoked vasodilation)可检测出视网膜微血管自我调节功能障碍,表明NVU细胞组件功能损害<sup>[4]</sup>。研究证实糖尿病视网膜病变中神经元退行性病变包括视网膜神经元凋亡(neuronal apoptosis)和胶质反应(reactive gliosis)两个主要特征<sup>[4-5]</sup>。

**1.1 视网膜神经元凋亡** 在视网膜的众多神经元中,光感受器细胞(视杆细胞和视锥细胞)对光敏感并能够感受光。来自视杆细胞和视锥细胞的神经信号经过视网膜上其他神经元的处理和传递后,最终由视网膜神经节细胞以动作电位的形式经其轴突聚集形成的视神经传输输出至大脑。

神经节细胞(GCs)的凋亡在糖尿病视网膜病变中最先被发现。早在1961年,密歇根大学的Wolter通过对糖尿病患者供体眼的研究,检测到供体视网膜的神经节细胞层萎缩和内核层(INL)变性,发现视网膜神经元退行性病变是糖尿病视网膜病变病程中的一个重要事件。这一发现后来被Barber和Gardner等科学家证实,至此,糖尿病视网膜病变中,神经节细胞凋亡被广泛接受<sup>[4-5]</sup>。目前研究证实糖尿病视网膜病变中所有神经元,包括神经节细胞、无长突神经细胞、双极细胞、水平细胞和光感受器细胞均会发生凋亡<sup>[5]</sup>。

视网膜神经元凋亡可导致视网膜组织结构破坏和功能障碍,这些病理学特征在临床检查中也能得到验证,如利用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可检测视网膜厚度(retinal thickness, RT)和神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)厚度变薄,这些神经元病变甚至早于临床上所能检测到的微血管病变<sup>[6]</sup>。多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mfERG)作为检测视网膜功能的金标准可检测到糖尿病视网膜病变患者P1潜伏期延长,提示视网膜功能减退<sup>[6]</sup>。糖尿病患者视网膜神经元病变还表现在患者辨色能力下降、对比敏感度降低、暗适应延迟和视野异常,严重导致患者视觉相关的生活质量下降。

**1.2 胶质反应** 视网膜中的胶质细胞包括大胶质细胞(Müller胶质细胞和星形胶质细胞)和小胶质细胞。胶质细胞作为NVU的重要细胞组件,在参与调节视网膜血流、维持水离子平衡以及血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)完整性方面发挥了重要作用。在糖尿病视网膜病变中,上述三种胶质细胞反应不一,即胶质反应,共同损害了视网膜NVU<sup>[5]</sup>并参与了糖尿病视网膜神经退行性病变的发生与发展。

**1.2.1 大胶质细胞反应** 大胶质细胞在视网膜中与视网膜血管的关系依位置不同稍有差别,视网膜浅层血管由Müller细胞和星形胶质细胞共同包裹;而深层血管仅由Müller细胞包裹,这种分布差异提示胶质细胞在糖尿病视

网膜病变尤其是黄斑水肿发病机制中可能发挥重要作用。

Müller细胞作为视网膜中主要的大胶质细胞,是唯一跨越视网膜全层的细胞,与视网膜血管和视网膜神经元都有密切联系<sup>[7]</sup>。研究表明,早期糖尿病视网膜病变与Müller细胞反应性增生有关,表现为Müller细胞数量增多、胞体肥大、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和水通道蛋白(aquaporins, AQP)早期表达水平升高等<sup>[8]</sup>。在糖尿病视网膜病变早期,Müller细胞通过反应性增生并释放生长因子和细胞因子对紊乱的视网膜微环境进行代偿,但随着疾病进展,视网膜内微环境持续恶化,Müller细胞逐渐失代偿,参加并导致视网膜慢性炎症反应、神经元功能障碍、新生血管形成等<sup>[7]</sup>。

星形胶质细胞是视网膜内另一种大胶质细胞,其参与iBRB的形成并维持其功能的完整。星形胶质细胞表达缝隙连接蛋白,如Connexin 43等,有利于NVU之间信息的交流与沟通。在早期糖尿病视网膜病变中,星形胶质细胞与Müller细胞反应不同,其发生退行性病变,早期就出现了细胞凋亡,表现为细胞数量减少、GFAP表达早期降低等<sup>[9]</sup>。

**1.2.2 小胶质细胞反应** 小胶质细胞是视网膜中特化的巨噬细胞,参与维持视网膜内环境稳定<sup>[10]</sup>。生理条件下,视网膜中小胶质细胞处于静息状态,呈分枝状;如果内环境稳态破坏,小胶质细胞迅速活化,呈阿米巴样,并迅速迁移至病灶处发挥作用。在早期糖尿病视网膜病变中,小胶质细胞处于活化状态,表现为数量增多、迁移增强、形态从分枝状变为阿米巴状,并释放炎症因子等<sup>[10-11]</sup>。研究发现,激活的小胶质细胞有两种作用相反的表型,即促炎型(M1)和抗炎型(M2),在糖尿病视网膜病变早期,激活的小胶质细胞主要以M2型为主,对视网膜有保护作用。而到晚期,M1型小胶质细胞逐渐增加并占据主导地位,导致视网膜微血管病变、神经元损伤等<sup>[5,10]</sup>。

**2 糖尿病视网膜病变中视网膜神经元退行性病变的分子机制**

**2.1 高血糖** 在糖尿病视网膜病变中,高血糖(hyperglycemia)可以通过多种生化代谢途径导致视网膜氧化应激并形成恶性环路,相互促进导致视网膜神经元退行性病变的发生发展<sup>[12]</sup>。(1)多元醇途径增强。高血糖会导致多元醇途径增加,导致山梨醇在细胞内积累,降低NADPH/NADP含量,增加NADH/NAD<sup>+</sup>比值,细胞NADPH的下降可能会减少细胞中一氧化氮的生成,改变细胞氧化还原平衡。(2)晚期糖基化终产物(AGEs)生成增加。高血糖也会促进蛋白质的糖基化,早期糖基化尚可逆,但晚期不可逆。AGEs可以通过特定的受体(RAGE)激活炎症细胞,如单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等产生炎症因子。(3)蛋白激酶C(PKC)通路活化。高血糖通过糖酵解途径导致磷酸丙糖生成增多,最终导致甘油二酯(DAG)合成增加,DAG可进一步激活蛋白激酶C通路。在糖尿病视网膜病变中,当PKC途径激活时,其介导的大量生化信号通路上调,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等,导致视网膜损害。(4)氨基己糖途径增强。在氨基己糖途径中,6-磷酸果糖被一系列酶转化成二磷酸尿嘌呤-N-乙酰葡萄糖胺(UDP-N-acetylglucosamine, UDP-Glc-NAc),后者是许多胞质及核蛋白的调节因子。糖尿病视网膜病变中,UDP-Glc-NAc合成增加与一系列病理过程有关。(5)聚腺苷二磷

酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)激活。PARP活化会消耗大量的 $\text{NAD}^+$ 并抑制三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成,进而引起视网膜神经元的损伤及胶质细胞的激活。

**2.2 氧化应激** 在糖尿病视网膜病变发生发展过程中,活性氧(ROS)的产生主要取决于两个因素:(1)线粒体氧化磷酸化;(2)烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)-氧化酶(Nox)系统。线粒体是细胞内ROS来源的主要途径,在糖尿病中,线粒体电子传输的解偶联导致过多的超氧化物产生可能刺激多种异常生化反应代谢途径,如多元醇、PKC和AGEs途径。而Nox系统可以产生ROS,并通过接受NADPH中的电子将其转运给分子氧,催化分子氧生成超氧化物和/或过氧化氢<sup>[13]</sup>。细胞内ROS聚积标志着氧化应激(oxidative stress)程度增高,继而介导异常的生化代谢反应。由于神经元承担着复杂的生理功能,更容易受视网膜微环境变化而代谢紊乱,产生氧化应激,导致视网膜功能障碍及神经元退行病变的发生<sup>[12,14]</sup>。

**2.3 线粒体损伤** 在高血糖的情况下,葡萄糖代谢通过主要途径和替代途径得到增强,糖酵解及线粒体内大量产生超氧阴离子( $\text{O}^{2-}$ )为ROS提供合成原料。由于线粒体是视网膜细胞内源性ROS的重要来源,容易受ROS损害。高血糖生成的ROS和伴随的氧化应激导致电子传递链功能受损,其本身导致线粒体DNA受损。线粒体损伤(mitochondrial dysfunction)导致线粒体功能损害,能量生产减少,导致视网膜病变的发生和发展<sup>[15]</sup>。

**2.4 谷氨酸毒性作用** 谷氨酸是视网膜中重要的兴奋性神经递质。视网膜中Müller细胞主要负责调节视网膜细胞内外的谷氨酸水平。谷氨酸有两种代谢方式,即酰胺化生成谷氨酰胺和转胺生成 $\alpha$ -酮戊二酸。研究表明,谷氨酸水平过高与中枢神经系统和视网膜神经元损伤有关<sup>[16]</sup>。在高血糖状态下,胶质细胞和神经元之间谷氨酸和谷氨酰胺的平衡被改变,在视网膜神经变性中起重要作用。二者失衡包括如下可能的机制:(1)Müller细胞中谷氨酰胺合成酶活性降低;(2)谷氨酸被氧化为 $\alpha$ -酮戊二酸;(3)Müller细胞对谷氨酸的摄取减少,导致神经视网膜细胞外谷氨酸的积累<sup>[15-16]</sup>。

**2.5 神经营养因子分泌减少** 脑衍生的神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)对视网膜神经节细胞具有保护作用,糖尿病患者视网膜中BDNF水平降低<sup>[15]</sup>。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)被证明可以防止神经元和Müller细胞发生凋亡。相反,它的前体蛋白(pro-NGF)则被认为具有促进视网膜神经节细胞凋亡的作用。糖尿病视网膜的氧化应激环境破坏pro-NGF到成熟NGF生成的过程,NGF生成障碍,pro-NGF/NGF比例失衡,从而导致神经节细胞死亡、血管通透性增加和视网膜炎症<sup>[17]</sup>。色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种有效的血管生成抑制剂,被认为具有保护神经元免受光损伤和氧化应激的作用,研究发现糖尿病患者和小鼠视网膜中PEDF水平下降<sup>[15]</sup>。

**2.6 炎症因子增加** 在糖尿病视网膜病变中,视网膜氧化应激导致内皮细胞、胶质细胞及神经元分泌众多炎症因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、

细胞间黏附分子-1(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等。这些炎症因子在视网膜神经元退行性病变中发挥了重要作用<sup>[12]</sup>。视网膜炎症因子的聚积导致视网膜处于低中度炎症水平,引起BRB破坏,加重神经元凋亡。血管生成素2(angiopoietin 2, Ang2)可以导致星形胶质细胞凋亡,导致BRB破坏<sup>[9]</sup>。炎症因子也可以直接激活小胶质细胞和Müller细胞,并导致星形胶质细胞死亡,促进视网膜神经元退行性病变的进展<sup>[10]</sup>。

### 3 糖尿病视网膜病变中神经元退行性病变和微血管损伤的联系

**3.1 神经元退行性病变与血-视网膜屏障破坏** 糖尿病视网膜病变的早期阶段微血管病变包括iBRB的破坏和血管基底膜的增厚,同时伴有周细胞和内皮细胞凋亡和丢失<sup>[3,5]</sup>。随着疾病的进展,新生血管生成甚至破裂出血,造成严重的视力损害。研究表明,糖尿病视网膜病变早期神经元退行性病变及微血管损伤均会发生,但二者之间的联系并不十分明确。有研究认为由于视网膜神经元本身可能是氧化应激的重要来源,能促进视网膜炎症环境形成<sup>[5,12]</sup>。也有研究表明视网膜神经元可分泌信号蛋白-3a(semaphorin-3a)等分子,促进BRB功能障碍,可能导致黄斑水肿<sup>[18]</sup>。糖尿病视网膜病变中胶质细胞激活同样会释放大量促炎作用炎症因子,导致iBRB的破坏,促进微血管损伤<sup>[7,10]</sup>。由于微血管损伤引起视网膜内环境紊乱,导致神经元退行性病变的发生发展<sup>[3]</sup>。

**3.2 神经元退行性病变与微血管病变** 有研究利用电镜观察2型糖尿病患者视网膜组织切片,结果发现Müller细胞可引起毛细血管壁的改变和阻塞,引起增殖性视网膜病变和视网膜囊样变性,提示神经胶质细胞退行性病变早于微血管病变,为神经细胞和胶质细胞在糖尿病视网膜病变病理过程中的作用提供了形态学证据<sup>[19]</sup>。

mfERG作为检测视网膜功能比较敏感的方法,可提示视网膜尤其是神经元的功能。有研究对11项使用mfERG检测神经退行性变的研究进行总结分析,结果发现尚未出现糖尿病视网膜病变的患者中,mfERG的潜伏期明显延长,提示神经元退行性病变出现在微血管病变之前<sup>[20]</sup>。欧洲大样本临床研究(European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy, EUROCONDOR)对纳入的449例糖尿病患者分析发现58%的患者在没有临床意义上视网膜病变的情况下存在mfERG异常,提示神经元退行性病变早于微血管病变出现<sup>[6]</sup>。

OCT可通过检测和分析视网膜各层厚度提示神经元退行性病变的发生。通过对45例糖尿病患者4a的OCT随访发现,糖尿病患者RNFL和GCL厚度随着糖尿病进展变薄,而且要早于糖尿病视网膜微血管病变<sup>[21]</sup>。另有研究通过分析OCT结果发现糖尿病患者神经元病变早于临床上可见的微血管病变<sup>[20]</sup>。

此外,随着光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术的临床应用,在糖尿病早期发现进行性结构性视网膜神经病变与旁中心凹微血管的改变密切相关,黄斑神经节细胞/内丛状层(macular ganglion cell/inner plexiform layer, mGCIPL)变薄可能先于微血管损伤<sup>[22]</sup>。然而,EUROCONDOR研究另一项分析也发现无糖尿病视网膜病变或早期糖尿病视网膜病变患者的视网膜血管直径与神经视网膜结构变化无明显相关性<sup>[23]</sup>。也有研究报道OCTA检查发现糖尿病视网

膜病变早期视神经乳头区微血管损伤出现在神经损伤之前<sup>[24]</sup>。

因此,虽然目前大量研究为神经元退行性病变早于微血管损伤提供了证据,但是解释二者之间的关系仍需要更多临床和基础研究。

#### 4 总结

糖尿病不仅会引起典型的视网膜微血管病变还会引起以神经元凋亡和胶质细胞反应为特征的神经退行性变,神经胶质细胞功能障碍在糖尿病引起的神经血管损伤中发挥着重要作用。然而目前对视网膜神经退行性变和微血管疾病之间的细胞和分子机制的了解仍然有限,需要更多的研究来阐述复杂的细胞相互作用关系。有证据表明,神经退行性变是糖尿病视网膜病变的早期事件,可能与微血管疾病的发生和进展无关,属于糖尿病视网膜病变发病的独立事件。因此,在未来的研究中,期望大样本的纳入及高度敏感新技术的应用来更好地阐述这一问题。

#### 参考文献

- 1 Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, *et al.* Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016; 39 (9): 1643-1649
- 2 Paterson EN, Ravindran ML, Griffiths K, *et al.* Association of reduced inner retinal thicknesses with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2020; 21(1): 37
- 3 Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. Relationships Between Neurodegeneration and Vascular Damage in Diabetic Retinopathy. *Front Neurosci* 2019; 13: 1172
- 4 Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(1): 1-6
- 5 Simo R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018; 61 (9): 1902-1912
- 6 Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, *et al.* Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes* 2017; 66(9): 2503-2510
- 7 Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139: 93-100
- 8 Vujosevic S, Micera A, Bini S, *et al.* Aqueous Humor Biomarkers of Müller Cell Activation in Diabetic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(6): 3913-3918
- 9 Yun JH, Park SW, Kim JH, *et al.* Angiopoietin 2 induces astrocyte apoptosis via alphavbeta5-integrin signaling in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2016; 7(2): e2101

- 10 Altmann C, Schmidt MHH. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1): 110
- 11 易秋雪, 张敬法, 柳林. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用. *国际眼科杂志* 2019; 19(12): 2048-2052
- 12 Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 942
- 13 Li C, Miao X, Li F, *et al.* Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 9702820
- 14 李俊娴, 席晓婷, 李燕. 自噬与糖尿病视网膜病变氧化应激的关系. *国际眼科杂志* 2018; 18(7): 1215-1218
- 15 Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal Neurodegeneration in the Course of Diabetes-Pathogenesis and Clinical Perspective. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(8): 805-809
- 16 Saxena R, Singh D, Saklani R, *et al.* Clinical biomarkers and molecular basis for optimized treatment of diabetic retinopathy: current status and future prospects. *Eye Brain* 2016; 8: 1-13
- 17 Mohamed R, El-Remessy AB. Imbalance of the Nerve Growth Factor and Its Precursor: Implication in Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol* 2015; 6(5): 483
- 18 Salehi P, Ge MX, Gundimeda U, *et al.* Role of Neuropilin-1/Semaphorin-3A signaling in the functional and morphological integrity of the cochlea. *PLoS Genet* 2017; 13(10): e1007048
- 19 Feher J, Taurone S, Spoletini M, *et al.* Ultrastructure of neurovascular changes in human diabetic retinopathy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 31: 394632017748841
- 20 Jonsson KB, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Res* 2016; 56(1): 1-9
- 21 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, *et al.* Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113 (19): E2655-E2664
- 22 Kim K, Kim ES, Kim D, *et al.* Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetol* 2019; 56(12): 1275-1282
- 23 Frydkjaer-Olsen U, Soegaard Hansen R, Simó R, *et al.* Correlation between Retinal Vessel Calibre and Neurodegeneration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). *Ophthalmic Res* 2016; 56(1): 10-16
- 24 Li Z, Wen X, Zeng P, *et al.* Do microvascular changes occur preceding neural impairment in early-stage diabetic retinopathy? Evidence based on the optic nerve head using optical coherence tomography angiography. *Acta Diabetol* 2019; 56(5): 531-539