# 中药活性成分治疗糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展

寇翊卿，梁　瑜#，杨梦茹，刘志东*，李佳玮*
天津中医药大学 中药学院，天津　301617

**摘　要：**糖尿病视网膜病变是糖尿病引起的常见眼部并发症。目前治疗手段大多为侵入性给药或手术，治疗成本高，不良反应累积。中药活性成分可通过抑制炎症和氧化应激、改善微血管异常和修复视网膜微环境、调节糖脂代谢以及其他途径改善糖尿病视网膜病变。综述了中药活性成分治疗糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展，旨在为研发更安全、有效的创新型抗糖尿病视网膜病变药物提供参考。

**关键词：**中药活性成分；糖尿病视网膜病变；炎症；氧化应激；微血管异常；视网膜微环境；糖脂代谢
**中图分类号：**R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 3021 - 08
**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.042

# Advances in pharmacological effects of active ingredients in traditional Chinese medicine for treating diabetic retinopathy

KOU Yiqing, LIANG Yu, YANG Mengru, LIU Zhidong, LI Jiawei
College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** Diabetes retinopathy is a common ocular complication caused by diabetes. At present, most treatment methods are invasive drug administration or surgery, with high treatment costs and accumulated adverse reactions. The active ingredients of traditional Chinese medicine can improve diabetes retinopathy by inhibiting inflammation and oxidative stress, improving microvascular abnormalities, repairing retinal microenvironment, regulating glucose and lipid metabolism and other ways. This article reviews the research progress of pharmacological effects of active ingredients of traditional Chinese medicine on diabetes retinopathy, aiming to provide a reference for the development of more safe and effective innovative anti-diabetic retinopathy drugs.

**Key words:** active ingredients of traditional Chinese medicine; diabetic retinopathy; inflammation; oxidative stress; microvascular abnormality; retinal microenvironment; glucose and lipid metabolism

糖尿病视网膜病变是糖尿病引起的常见眼部并发症。根据 2023 年美国眼科学会发布的《糖尿病视网膜病变临床指南》，糖尿病视网膜病变在全球糖尿病患者中发病率为 34.6%（约 9 300 万人）[1]。我国同样面临糖尿病视网膜病变的困扰，我国糖尿病患者中糖尿病视网膜病变患病率为 22.4%，并且随着糖尿病患病率逐年攀升和人口老龄化问题，这一比例将不断增加[2]。糖尿病视网膜病变是糖尿病患者长期高血糖导致机体代谢异常引起的眼部微血管损害和神经退行性病变，集中表现为视网膜毛细血管基底膜增厚、视网膜血管通透性增加、血管活性物质释放导致新生血管形成、微血管瘤等，是一种进行性致盲性眼病。糖尿病视网膜病变可分为非增殖性糖尿病视网膜病变和增殖性糖尿病视网膜病变。其中轻度、中度非增殖性糖尿病视网膜病变以微动脉瘤为主，重度非增殖性糖尿病视网膜病变会出现静脉串珠和轻微视网膜出血；增殖性糖尿病视网膜病变则表现为视网膜周围形成不稳定、易渗出的新生血管，可导致玻璃体出血和牵拉性视网膜脱落，是糖尿病视网膜病变的晚期阶段。在糖尿病视网膜病变的任何时期，患者都可能因血-视网膜屏障的破坏而发展为糖尿病性黄斑水肿。目前糖

**收稿日期：**2026-06-03
**作者简介：**寇翊卿（2002—），男，天津人，硕士研究生，主要从事药物制剂的新剂型研究。E-mail: 17695701650@163.com
#共同第一作者：梁　瑜（2002—），天津人，硕士研究生。E-mail: 13312179731@163.com
***通信作者：**刘志东，男，教授。E-mail: lonerliuzd@163.com
李佳玮，女，高级实验师，从事中药新型给药系统方面的研究。E-mail: lijiawei1981@163.com

尿病视网膜病变治疗手段大多为侵入性给药或手术，如玻璃体注射抗血管内皮生长因子（VEGF）药物可能引发玻璃体出血、感染性眼内炎以及短暂性眼压升高等不良反应[3]；视网膜激光治疗存在难以改善视力的问题[4]。这些治疗途径不仅治疗成本高，还会因不良反应累积而降低患者依从性。中药活性成分具有较温和、多靶点的特性，能够显著改善治疗糖尿病视网膜病变时的不良反应。较典型的抗糖尿病视网膜病变活性成分已在中药复方中得到临床应用，如芪明颗粒主治 2 型糖尿病视网膜病变，其主要成分枸杞多糖抗氧化、黄芪甲苷抗炎、葛根素保护神经；复方丹参滴丸用于治疗 2 型非增殖性糖尿病视网膜病变，其中三七总皂苷抗氧化、抗炎，丹参酮 $IIA$ 抗血管生成。中药活性成分可通过抑制炎症和氧化应激、改善微血管异常和修复视网膜微环境、调节糖脂代谢以及其他途径改善糖尿病视网膜病变。本文综述了中药活性成分治疗糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展，为研发更安全、有效的创新型抗糖尿病视网膜病变药物提供参考。

## 1 抑制炎症和氧化应激

高血糖诱导的氧化应激源于自由基生成与清除的失衡，而过量自由基主要来自线粒体电子传递链：高糖环境造成电子传递受阻，生成超氧阴离子（$O_2^{\cdot-}$）、羟基自由基（·OH）等活性氧（ROS）[5]。视网膜的多条代谢通路陷入紊乱。多元醇通路中，醛糖还原酶和山梨醇脱氢酶促使葡萄糖转化为山梨醇，并堆积于细胞内，导致渗透压升高，引发人视网膜内皮细胞（HREC）渗透性损伤和坏死；该通路生成的果糖磷酸化产物也为晚期糖基化终末产物提供了前体，同时激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶系统。晚期糖基化终末产物与糖基化终产物受体结合，进而活化核因子-κB（NF-κB），加剧细胞内氧化应激。葡萄糖和半乳糖还可经多元醇通路刺激二酰基甘油合成，激活蛋白激酶 C（PKC）及其亚型通路，推动氧化酶过度表达和 ROS 进一步堆积。通过己糖胺途径代谢产生的 *N*-乙酰葡糖胺抑制核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）的活性，使细胞对抗高糖毒性的内源性防御受损，加重氧化应激[6-7]。细胞依赖超氧化物歧化酶（SOD）将 $O_2^{\cdot-}$ 转变为 $H_2O_2$，再经谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）或过氧化氢酶（CAT）消耗还原型谷胱甘肽（GSH）将其分解为水，以此维持氧化还原稳态；但在糖尿病视网膜病变状态下，这一抗氧化系统活性显著下降，视网膜清除自由基的能力被明显削弱[8]。由此引发的氧化失衡导致炎症反应成为糖尿病视网膜病变进展的关键因素。非增殖期时高血糖和氧化应激促使炎症细胞浸润，肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素（IL）-1β、IL-6 和趋化因子表达升高，临床表现为视力下降和炎性渗出[9]。当病变向增殖期演进，NF-κB/Nrf2 通路和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路相继激活，诱导单核细胞趋化蛋白（MCP-1）、缺氧诱导因子（HIF-1α）、基质金属蛋白酶（MMP）、VEGF、细胞间黏附分子（ICAM-1）等表达，最终诱发血管内皮功能障碍、新生血管形成以及微血管损伤和渗漏[10-11]。黄酮、皂苷等活性成分可有效抑制关键信号转导通路，发挥中和自由基、调控氧化应激和炎症反应的作用。

黄酮类化合物是干预糖尿病视网膜病变炎症损伤和抗氧化应激的重要活性成分。芦丁是天然黄酮醇类化合物，在糖尿病视网膜病变中通过抗氧化和抗炎双重机制发挥作用。一方面，它显著降低血清和眼组织中丙二醛（MDA）水平、提高 CAT 活性，从而有效抑制高糖诱导的氧化应激；另一方面，芦丁能够下调眼内 TNF-α 和 IL-6 的分泌，减轻视网膜的炎症微环境[12]。槲皮素在人视网膜微血管内皮细胞（HRMEC）的体外实验中表现出阻断 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体组装及其下游半胱天冬酶（Caspase）-1 活化，以及阻止 NF-κB 核转位的作用来治疗糖尿病视网膜病变，并且能够显著下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎因子[13]。另外，槲皮素还可能通过提高 GSH、SOD 和 CAT 活性来抑制视网膜的氧化应激损伤[14]。野黄芩苷通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减少 IL-1β、TNF-α 等炎症因子，并上调 GPx、SOD、CAT 抗氧化酶活性，从而减轻视网膜氧化应激和炎症损伤；其机制可能还涉及 NF-κB、Nrf2、VEGF 信号通路的调控[15]。自迷迭香中提取的鼠尾草酚能激活细胞外信号调节激酶（ERK）1/2 信号通路，促进 Nrf2 核转位并上调血红素加氧酶-1（HO-1）活性，从而降低高糖诱导的 HREC 细胞中 ROS 积累，调控氧化应激环境[16]。与黄酮类结构相似的多酚类化合物同样具有抗糖尿病视网膜病变活性。姜黄素、白藜芦醇都通过抑制 NF-κB、Nrf2 通路抑制 NLRP3 炎症小体活化，降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 等因子从而减缓炎症。同时姜黄素上调 SOD、CAT 等抗氧化酶，直接改善眼内氧化应激[17]。白藜芦醇能激活腺苷酸活化蛋白激

酶/沉默信息调节因子 1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α（AMPK/SIRT1/PGC-1α）轴促进线粒体的生物合成和功能，减少 ROS 产生，从根源上起到减轻氧化损伤作用[18]。

皂苷类成分在糖尿病视网膜病变中的应用已得到广泛研究。三七总皂苷是三七中皂苷活性组分，包括三七皂苷 $R_1$、人参皂苷 $Rg_1$ 和人参皂苷 $Rb_1$，能有效缓解高糖引起的氧化应激。在体外实验中，三七总皂苷可提高高糖损伤大鼠视网膜毛细血管内皮细胞（RCEC）活力，同时增强 SOD、CAT、GSH-Px 活性和 GSH 含量，并抑制 NADPH 氧化酶 4（NOX4）表达。其成分之一人参皂苷 $Rb_1$ 能提高聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）活性，恢复氧化还原平衡，减少细胞凋亡和 DNA 损伤。在抗炎方面，血栓通（主要组分为三七总皂苷）可降低糖尿病大鼠视网膜中的晚期糖基化终末产物和糖基化终产物受体，抑制 TNF-α 过表达。另一个成分人参皂苷 $Rg_1$ 能下调 2 型糖尿病小鼠视网膜中 NLRP3 炎症小体、IL-1β 和 NF-κB 表达，进一步抑制炎症反应[19]。黄芪甲苷是一种多效糖尿病视网膜病变抑制剂，Zhao 等[20]在网络药理学研究中验证了黄芪甲苷可激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号通路，抑制血管生成、炎症和凋亡，上调细胞存活蛋白 AKT1 和细胞连接蛋白 CTNNB1，从而保护糖尿病大鼠视网膜结构和功能。

萜类和皂苷类化合物的生合成途径相同，在抗糖尿病视网膜病变治疗中也起到相应的调控作用。白芍药苷是一种单萜苷类化合物，Xie 等[21]在高糖诱导的 HRMEC 细胞体外实验中检测到白芍药苷可以抑制 Toll 样受体 4（TLR4）表达和 NF-κB 核转位，同时上调 SOD、CAT，减少炎症因子来抑制炎症和氧化应激。丹皮酚是一种单萜酚衍生物，通过抑制醛糖还原酶和山梨醇脱氢酶活性阻断多元醇通路，同时升高 GSH、SOD、CAT 水平，并降低 MDA，从而增强抗氧化防御；此外还能降低乳酸脱氢酶（LDH）以减少细胞损伤，改善视网膜电图 a 波和 b 波的幅值以保护视网膜光感受器功能，并恢复视网膜厚度以减轻组织病理改变[22]。

多糖是一类大分子活性物质。枸杞多糖能调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α/线粒体转录因子 A/核呼吸因子 1（PGC-1α/TFAM/Nrf-1）信号轴，促进线粒体的新生和修复，减轻高糖环境下线粒体的损伤，从而减少 ROS 的过量释放；另一方面，它能激活 Nrf2/ARE 信号通路，增强 SOD、CAT 和 GPx 等抗氧化酶的活性，提升细胞自身的清除自由基能力。两种机制相互配合，既从源头控制了线粒体的氧化合成，又加强了整体的抗氧化防御，最终减轻糖尿病视网膜病变的氧化损伤[23]。

## 2　改善微血管异常和修复视网膜微环境

血－视网膜屏障（BRB）是维持视网膜微环境稳态的核心结构，由内、外两层组成：内层屏障以 RCEC 间的紧密连接为基础，周细胞包裹于基底膜中并紧邻内皮层，外侧覆盖着 Müller 细胞和星形胶质细胞；外层屏障由视网膜色素上皮细胞（RPE）间的紧密连接、Bruch 膜和脉络膜共同构成。其中 HREC 和 RPE 作为屏障的核心细胞，凭借紧密连接限制细胞旁扩散；Müller 细胞和星形胶质细胞与血管密切接触，前者能调节屏障功能并产生 MMP 影响紧密连接蛋白，后者则增强内皮细胞的屏障特性；周细胞包绕 RCEC，诱导 occludin 等紧密连接蛋白表达，并与内皮细胞相互协同。这些细胞的精密配合，使 BRB 能够严格调控物质的跨屏障转运，阻止有害物质侵入，并保障营养供给[24]，从而为视觉活动提供稳定的微环境。糖尿病视网膜病变状态下，这一结构受损。由周细胞、小胶质细胞和 Müller 细胞等构成的视网膜神经血管网络负责维持眼内微环境平衡，并调节神经元活动。糖尿病视网膜病变早期即可出现以视网膜神经节细胞（RGC）损伤为主的神经退行性改变，表现为神经纤维层和 RGC 层变薄、视网膜电图异常。作为视网膜免疫的早期应答细胞[25]，小胶质细胞在病理条件下被激活后，一方面在缺氧环境中驱动 HIF-1α 核转位，上调 VEGF，加剧血管新生和谷氨酸兴奋性毒性损伤；另一方面通过上调 ICAM-1 介导白细胞瘀滞，分泌 VEGF 和 MMP，降解紧密连接蛋白、损伤周细胞和内皮细胞，进而破坏内层屏障造成微血管渗漏。同时小胶质细胞在增殖、迁移过程中发生极化，促炎性 M1 表型超过抗炎性 M2 表型，释放的大量炎症因子进一步恶化视网膜病变[26]；高糖环境促使 HIF-1α 诱导 Müller 细胞释放 VEGF 等因子，推动新生血管生成和血管纤维化[27]。病理性血管生成是糖尿病视网膜病变从非增殖期迈向增殖期的标志。VEGF 作为一种内皮细胞有丝分裂原[28]，在高血糖和缺氧条件下经 HIF-1α 介导上调 VEGF-A，激活 MAPK 通路促进内皮细胞增殖和迁移，同时上调 ICAM-1 和一氧化氮合酶（NOS），破坏血管壁完整

性、增加通透性，导致微血管渗漏和血栓形成[29]。白细胞的黏附和瘀滞是微血管损伤的早期事件[30]：上游氧化应激和炎症信号上调 RPE 表面的 ICAM-1，促使白细胞大量黏附于血管内皮并形成瘀滞，持续浸润视网膜，引发基底膜增厚、无灌注区形成，同时紧密连接蛋白的降解和血管通透性增加直接破坏 BRB，诱导 RGC 凋亡、神经纤维层变薄[31-32]。此外，肾素－血管紧张素系统在糖尿病视网膜病变进展中亦发挥推动作用，其核心成分血管生成素（Ang-2）与 Tie-2 受体结合后抑制 Ang-1/Tie-2 通路，破坏内皮细胞连接，加剧血管渗漏[33]。因此不同活性成分在视网膜神经保护、抑制病理性血管生成、修复 BRB 功能等方面的研究已受到普遍重视。

黄酮和多酚类化合物在抗血管生成和保护视网膜方面具有重要作用。葛根素在糖尿病视网膜病变中能够同时发挥抗凋亡、血管保护和神经保护作用。抗凋亡方面，它通过上调 B 淋巴细胞瘤 2（Bcl-2）、下调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白（Bax）、抑制 Caspase-3 活化和阻断 p38/c-Jun 氨基末端激酶（JNK）信号通路，减少视网膜神经细胞和内皮细胞的凋亡。在血管保护上，葛根素可降低 VEGF、HIF-1α 和 iNOS 的表达，减轻新生血管形成和血管渗漏，有助于维护 BRB 的完整性。就神经保护而言，它能够抑制谷氨酸引起的视网膜神经节细胞和双极细胞的损伤，维持外核层厚度，并改善视网膜电图中的 b 波振幅，从而延缓糖尿病视网膜病变导致的神经功能退化[34-35]。槲皮素能从多个方面保护视网膜。在抗血管生成上，它能降低 VEGF 和 MMP-9 水平，抑制高糖环境下 HRMEC 生长、迁移和管样结构形成，同时减少 ICAM-1 表达，从而减轻白细胞黏附和血管渗漏。在神经保护方面，槲皮素可下调 Caspase-3 和上调 Bcl-2，抑制视网膜神经元凋亡，并减轻 NF-κB 在内层视网膜表达，从而帮助维持 RGC 细胞以及内核层、外核层的厚度。此外，它还能降低 Müller 细胞中水通道蛋白的表达以减轻视网膜水肿，对 BRB 起到保护作用[14]。多酚类成分绿原酸能够激活 Nrf2，逆转高糖环境下 HREC 和 RPE 的内皮－间质转化，同时抑制小胶质细胞活化，并减少 TNF-α 释放[36]。它还通过直接靶向 HREC 细胞上的 TNFR1，干扰 TNF-α 与 TNFR1 的结合，从而抑制 NF-κB 活化和下游黏附分子表达，减少白细胞黏附和血管渗漏，最终缓解非增殖性糖尿病视网膜病变中的视网膜炎症和 BRB 破坏。因此绿原酸对增殖性糖尿病视网膜病变具有巨大的治疗优势[37]。

萜类化合物通常具有抗视网膜新生血管生成和保护 BRB 完整性的作用。积雪草酸是一种五环三萜类化合物。在 Fang 等[38]的研究中，积雪草酸在 SD 大鼠体内和高糖诱导 HREC/ARPE-19 的体外共培养体系中均表现出显著的保护效果。积雪草酸通过抑制 Toll 样受体 4/髓分化因子 88/核因子-κB（TLR4/MyD88/NF-κB）信号通路抑制视网膜小胶质细胞极化为 M1 表型，减轻炎症反应；同时恢复 Occludin 等紧密连接蛋白，保护内层屏障和外层屏障完整性，减少血管渗漏，提示积雪草酸是治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的潜在药物。羟基积雪草酸是积雪草酸的羟基化衍生物，可下调 VEGF、胰岛素样生长因子（IGF）和碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）等血管生成因子，减少新生血管形成和血管渗漏；同时它还能有效逆转糖尿病引起的内、外核层退化，阻止基底膜增厚，维持视网膜各层结构的完整性和正常细胞密度，对糖尿病视网膜病变起到结构性保护作用[39]。丹参酮 $II_A$ 是二萜醌类化合物，能显著降低 VEGF 表达，抑制异常血管生成；同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、下调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3，减轻视网膜细胞凋亡。上述作用共同改善视网膜组织结构，缓解神经纤维层水肿，使内外核层排列趋于规整，从而保护视网膜结构[40]。

## 3 调节糖脂代谢

高血糖是糖尿病视网膜病变的根本原因。除了高血糖引起的葡萄糖经由多元醇、己糖胺途径异常代谢外，葡萄糖转运蛋白（GLUT）、钠－葡萄糖协同转运蛋白（SGLT）也在高血糖环境下介导葡萄糖跨 BRB 转运，在视网膜细胞中形成异常葡萄糖蓄积[41]。血糖升高引发的氧化应激不仅直接参与糖尿病视网膜的病变进程，还通过脂质过氧化反应间接加剧视网膜损伤。在高血糖状态下，肝脏 X 受体（LXR）、SIRT1 信号轴的下调使胆固醇代谢异常[42]，氧化修饰的高浓度胆固醇在视网膜积聚形成结晶，触发免疫系统和 C5a-C5aR 补体途径、激活 NLRP3 炎症小体并介导炎症因子生成以破坏 BRB 结构。临床数据表明，糖尿病视网膜病变患者血清学检测结果通常呈现总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白 B（Apo-B）、糖化血红蛋白（HbA1c）水平升高；高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和 Apo-A 浓度降低的典型血脂异常[43]，这些指标体现了高血糖诱导的脂肪沉积、过

氧化等代谢紊乱以及糖尿病视网膜病变增强脂毒性损伤的能力。目前天然产物防治糖尿病视网膜病变的研究主要集中于纠正糖代谢紊乱、减轻胰岛素抵抗以及调节脂代谢异常等代谢调控环节。

生物碱是干预糖尿病视网膜病变异常糖脂代谢的一类不可忽视的天然活性成分。小檗碱通过激活 AMPK 信号通路和 GLUT4 转位促进外周组织葡萄糖摄取并抑制肝脏糖异生，同时调节肠道菌群以改善糖代谢；在降脂方面，小檗碱减少脂肪酸合成和加速脂肪酸氧化，并通过增强 LDL 受体表达和抑制肠道脂质吸收降低 TC，实现对血糖与血脂的综合调节。其独特机制在于高糖条件下与 KCNH6 钾通道结合，加速通道关闭、延长 β 细胞去极化，从而促进钙离子内流和胰岛素分泌[44]。

其他不同类型化合物也通过多靶点机制治疗糖尿病视网膜病变。绞股蓝皂苷 A 是一种达玛烷型三萜皂苷，可激活 AMPK 抑制糖异生、促进葡萄糖摄取；激活 PDX1 促进胰岛素分泌；降低 TG 和 TC，并且通过抗氧化抗炎改善胰岛素抵抗。另外，绞股蓝皂苷 A 通过非共价结合 Keap1 蛋白阻断 Keap1-Nrf2 相互作用，促进 Nrf2 核转位，并激活下游 *HO-1*、*GPX4* 抗氧化靶基因，抑制脂质过氧化和铁死亡，逆转高糖诱导 HRMEC 细胞铁死亡，减轻糖尿病视网膜病变[45]。Wang 等[46]发现一种糖蛋白复合物枸杞糖肽能激活 LXR-α 对肝脏－血液－视网膜轴进行系统性代谢调节。首先，枸杞糖肽上调视网膜 LXR-α，促进游离胆固醇外流和 HDL 生成，恢复 RPE 细胞顶微绒毛结构，减轻脂毒性损伤；其次，枸杞糖肽还能促进胆固醇转化为胆汁酸后排出，并减少视网膜 Apo-B 沉积，从而重构“肝－血－视网膜”脂质稳态，修复 BRB 和减少脂毒性沉积。

## 4　其他途径

除上述病理机制外，还有多种因素也可能促进糖尿病视网膜病变的发生。铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式，涉及铁代谢紊乱、线粒体功能障碍等。表观遗传学调控作用在糖尿病视网膜病变中也同样关键，如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化调控抗氧化、炎症相关基因，miRNA 水平的改变则显著影响视网膜血管病变的病理过程。典型化合物黄芪甲苷可以通过调控相关基因的机制来抑制铁死亡。黄芪甲苷能够抑制 miR-138-5p 的表达，上调 Nrf2 的下游基因 *GPX4*、*GCLM*、*GCLC*，同时提高 RPE 细胞核中 SIRT1 和 Nrf2 水平，从而发挥抗氧化、抗铁死亡作用[47]。肠道菌群及其代谢产物对维持正常视网膜功能具有重要作用，而肠道菌群异常会引起短链脂肪酸、氨基酸、次级胆汁酸等代谢产物经由血液循环破坏视网膜结构和微环境。枸杞糖肽除了调控肝－眼轴之外，还可能通过调节肠－眼轴缓解糖尿病视网膜病变。Ou 等[48]一项研究表明枸杞糖肽口服后能够减少肠道内促炎菌群（如普雷沃氏菌科、棒状杆菌科）从而降低毒性物质脂多糖入血，进一步抑制 TLR4 激活并调节 Akt/mTOR 通路，从而阻断炎症级联反应并保护视网膜。针对这些机制的治疗药物仍在不断开发中。表 1 列举了部分多靶点调控糖尿病视网膜病变相关机制的中药活性成分。

**表 1　中药活性成分抗糖尿病视网膜病变的潜在机制**

**Table 1　Potential mechanisms of active ingredients in traditional Chinese medicine against diabetic retinopathy**

| 类型 | 活性成分 | 作用机制 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| 木脂素 | 牛蒡子苷 | 激活 ROCK1/PTEN 轴，抑制 PI3K/Akt 通路、RCEC 细胞增殖和血管形成 | 49 |
| | 和厚朴酚 | SIRT3↑、线粒体融合蛋白 OPA1↑，稳定线粒体膜电位，抑制 HRMEC 细胞凋亡，减轻视网膜血管渗漏 | 50 |
| 萜类 | 人参皂苷 $Rg_3$ | 激活 Nrf2/HO-1 轴，抑制内质网应激和线粒体凋亡；紧密连接蛋白↑、VEGF↓；保护 BRB，改善视网膜结构和功能 | 51 |
| | 山茱萸新苷 | 降低视网膜中 ROS、TXNIP 及 NLRP3 mRNA 的表达 | 52 |
| 甾类 | 薯蓣皂苷元 | Bcl-2↑、cleaved Caspase-3↓，恢复视网膜厚度、光感受器和外核层厚度、RGC 细胞数量 | 53 |
| 黄酮 | 葛根素 | 乳酸杆菌↑；隐藏梭菌↓；α-葡萄糖苷酶活性↓，*miR-16-5p*、*Bcl-2* mRNA↑ | 54 |

↑：促进或增加，↓：抑制或减少。

↑: promote or increase, ↓: inhibit or decrease

## 5 结语

糖尿病视网膜病变的多重病理机制是视力丧失难以逆转的关键，中药中的活性成分在缓解视网膜炎症、减轻氧化损伤、维护微血管完整性方面展现出积极潜力，因此具有治疗糖尿病视网膜病变的独特优势。中药治疗糖尿病视网膜病变的多靶点、多通路作用虽已获得临床前研究证实，但其临床转化仍面临一系列核心瓶颈。首要问题是多数中药成分分子水溶性差、首过代谢迅速，生物利用度低，难以在视网膜达到有效治疗浓度；部分成分靶点选择性不足，脱靶效应可能引发不良反应，而长期和高剂量毒理学数据的普遍缺乏使得“天然即安全”的认知成为无法回避的问题。现有研究多依赖粗提物，活性成分的种类和质量分数批次间波动显著，质控标准的缺失导致疗效难以稳定重现。更重要的是，支持性证据主要来自体外细胞实验和动物模型，这些体系与人体糖尿病视网膜病变的复杂病理过程存在较大差异，致使临床有效性和长期安全性数据严重匮乏。此外，眼部固有的角膜屏障和 BRB 进一步阻碍了药物在视网膜达到治疗浓度。

当前研究正尝试从多个方向突破中药治疗糖尿病视网膜病变的瓶颈。如通过化学修饰改善成分的溶解度或稳定性，构建纳米级递送系统，借助多组学数据精准锁定靶点并推动个体化治疗，开展高质量随机对照试验验证临床获益，以及探索与抗 VEGF 药物、激光光凝等标准疗法协同联用。不过，从实验室走向临床仍面临深层挑战：许多中药成分的作用机制尚停留在药效层面的现象描述，与机制清晰的化学药物差距明显，给临床研究方案的设计带来很大不确定性。总的来看，中药成分为糖尿病视网膜病变治疗提供了独特的多靶点干预窗口，但必须依靠药理学、新型制剂技术和临床医学的深度交叉融合才能系统攻克成药性难题，将实验室发现真正转化为惠及患者的疗法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Lim J I, Kim S J, Bailey S T, *et al.* Diabetic retinopathy preferred practice pattern(R) [J]. *Ophthalmology*, 2025, 132(4): 75-162.

[2] 白镒恺, 胡立影, 刘丹, 等. 糖尿病视网膜病变影响因素分析与筛查卫生经济学评价 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2026, 34(1): 38-43.

[3] Zehden J A, Mortensen X M, Reddy A, *et al*. Systemic and ocular adverse events with intravitreal anti-VEGF therapy used in the treatment of diabetic retinopathy: A review [J]. *Curr Diab Rep*, 2022, 22(10): 525-536.

[4] Chaurasia S, Thool A R, Ansari K K, *et al*. Advancement in understanding diabetic retinopathy: A comprehensive review [J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e49211.

[5] Mimura T, Noma H. Oxidative stress in diabetic retinopathy: A comprehensive review of mechanisms, biomarkers, and therapeutic perspectives [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(10): 1204.

[6] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101799.

[7] Wang Y, Eshwaran R, Beck S C, *et al*. Contribution of the hexosamine biosynthetic pathway in the hyperglycemia-dependent and -independent breakdown of the retinal neurovascular unit [J]. *Mol Metab*, 2023, 73: 101736.

[8] Bokhary K, Aljaser F, Abudawood M, *et al*. Role of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes [J]. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(4): 613-621.

[9] Sang W, Zhang X, Hu Q, *et al*. Inhibition of dectin-1 alleviates inflammation in early diabetic retinopathy by regulating microglia phenotype [J]. *Gene*, 2025, 963: 149572.

[10] Moustardas P, Aberdam D, Lagali N. MAPK pathways in ocular pathophysiology: Potential therapeutic drugs and challenges [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 617.

[11] Singh V, Panda S P. Nexus of NFkappaB/VEGF/MMP9 signaling in diabetic retinopathy-linked dementia: Management by phenolic acid-enabled nanotherapeutics [J]. *Life Sci*, 2024, 358: 123123.

[12] Moldovan M, Papurica A, Muntean M, *et al*. Effects of gold nanoparticles phytoreduced with rutin in an early rat model of diabetic retinopathy and cataracts [J]. *Metabolities*, 2023, 13(8): 24.

[13] Saikia L, Barbhuiya S A A, Saikia K, *et al*. Therapeutic potential of quercetin in diabetic neuropathy and retinopathy: Exploring molecular mechanisms [J]. *Curr Top Med Chem*, 2024, 24(27): 2351-2361.

[14] Medoro A, Davinelli S, Scuderi L, *et al*. Targeting senescence, oxidative stress, and inflammation: Quercetin-based strategies for ocular diseases in older adults [J]. *Clin Interv Aging*, 2025, 20: 791-813.

[15] Yang L, Li Z, Fang J. Scutellarin alleviates diabetic retinopathy via the suppression of nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain containing protein 3 inflammasome activation [J]. *Curr*

*Eye Res*, 2024, 49(2): 180-187.

[16] D'Agata V, D'Amico A G, Maugeri G, *et al*. Carnosol attenuates high glucose damage in human retinal endothelial cells through regulation of ERK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2023, 25(8): 783-795.

[17] Ribeiro A, Oliveira D, Cabral-Marques H. Curcumin in ophthalmology: Mechanisms, challenges, and emerging opportunities [J]. *Molecules*, 2025, 30(3): 457.

[18] Kaštelan S, Konjevoda S, Sarić A, *et al*. Resveratrol as a novel therapeutic approach for diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, clinical potential, and future challenges [J]. *Molecules*, 2025, 30(15): 3262.

[19] 于长祥, 钟雨虹, 邢斌, 等. 三七总皂苷及其制剂治疗糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(4): 348-355.

[20] Zhao Z H, Xu M, Fu C, *et al*. A mechanistic exploratory study on the therapeutic efficacy of astragaloside IV against diabetic retinopathy revealed by network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 903485.

[21] Xie L, Wang Y, Gong Y. Albiflorin improves diabetic retinopathy by mitigating oxidative stress and inflammation via the TLR-4/NF-kB signaling pathway [J]. *Toxicol Res* (Camb), 2025, 14(4): tfaf105.

[22] Adki K M, Kulkarni Y A. Paeonol attenuates retinopathy in streptozotocin-induced diabetes in rats by regulating the oxidative stress and polyol pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 891485.

[23] Niu Y, Zhang G, Sun X, *et al*. Distinct role of *Lycium barbarum* L. polysaccharides in oxidative stress-related ocular diseases [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(2): 215.

[24] Carrillo C, Belecky-Adams T L, Sheibani N. Diabetes associated pericyte metabolic signatures and pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2026. 17: 1771836.

[25] Hu A, Schmidt M H H, Heinig N. Microglia in retinal angiogenesis and diabetic retinopathy [J]. *Angiogenesis*, 2024, 27(3): 311-331.

[26] Yao Y, Li J, Zhou Y, *et al*. Macrophage/microglia polarization for the treatment of diabetic retinopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1276225.

[27] Sorrentino F S, Alikabes M, Salsini G, *et al*. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy [J]. *Life Sci*, 2016, 162: 54-59.

[28] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1089-1111.

[29] Kinoshita S, Noda K, Saito W, *et al*. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor-B in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(6): E521-E523.

[30] Gomulka K, Ruta M. The role of inflammation and therapeutic concepts in diabetic retinopathy-A short review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 11.

[31] Ramos H, Hernandez C, Simo R, *et al*. Inflammation: The link between neural and vascular impairment in the diabetic retina and therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8796.

[32] Rubsam A, Parikh S, Fort P E. Role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 31.

[33] Rangasamy S, Srinivasan R, Maestas J, *et al*. A potential role for angiopoietin 2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3784-3791.

[34] Long Y, Hu J, Liu Y, *et al*. Development of puerarin-loaded poly(lactic acid) microspheres for sustained ocular delivery: *In vitro*/*vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 204: 114524.

[35] Fathalipour M, Mahmoodzadeh A, Safa O, *et al*. Puerarin as potential treatment in diabetic retinopathy [J]. *J Herbmed Pharmacol*, 2020, 9(2): 105-111.

[36] Ouyang H, Du A, Zhou L, *et al*. Chlorogenic acid improves diabetic retinopathy by alleviating blood-retinal-barrier dysfunction via inducing Nrf2 activation [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(3): 1386-1401.

[37] Ouyang H, Xie Y, Du A, *et al*. Chlorogenic acid ameliorates non-proliferative diabetic retinopathy via alleviating retinal inflammation through targeting TNFR1 in retinal endothelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112929.

[38] Fang M, Wan W, Li Q, et al. Asiatic acid attenuates diabetic retinopathy through TLR4/MyD88/NF-κB p65 mediated modulation of microglia polarization [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 10.

[39] Wang X, Guo L, Zhang W, *et al*. Effect of madecassic acid on retinal oxidative stress, inflammation and growth factors in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 735: 150745.

[40] Zeng X, Deng Y, Yuan M, *et al*. Study on the antioxidant effect of tanshinone $II_A$ on diabetic retinopathy and its mechanism based on integrated pharmacology [J]. *J Evidence-Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022: 1-17.

[41] Zhang C, Gu L, Xie H, *et al*. Glucose transport, transporters and metabolism in diabetic retinopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3): 166995.

[42] Hammer S S, Beli E, Kady N, *et al*. The mechanism of diabetic retinopathy pathogenesis unifying key lipid regulators, sirtuin 1 and liver X receptor [J]. *EBioMedicine*,

2017, 22: 181-190.

[43] Li Z, Yuan Y, Qi Q, *et al*. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Syst Rev*, 2023, 12(1): 10.

[44] Xie W, Su F, Wang G, *et al*. Glucose-lowering effect of berberine on type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front. Pharmacol*, 2022, 13: 1015045.

[45] Chen Q, Qiu F, Xie W, *et al*. Gypenoside A-loaded mPEG-PLGA nanoparticles ameliorate high-glucose-induced retinal microvasculopathy by inhibiting ferroptosis [J]. *Int J Pharm*, 2024, 666: 124758.

[46] Wang Y, Zhang Y, Che X, *et al*. *Lycium barbarum* glycopeptide alleviates diabetic retinopathy and hepatic lipid disorder via modulation of the LXR-alpha/ABC transporter axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 368: 121864.

[47] Tang X, Li X, Zhang D, *et al*. Astragaloside-IV alleviates high glucose-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR-138-5p/Sirt1/Nrf2 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8238-8253.

[48] -Ou Y, Huang Y, Cui Z, *et al*. *Lycium barbarum* glycopeptide alleviates diabetic retinopathy by modulating the gut microbiota and metabolites [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(11): 5462-5476.

[49] Zhou M, Li G, Zhu L, *et al*. Arctiin attenuates high glucose-induced human retinal capillary endothelial cell proliferation by regulating ROCK1/PTEN/PI3K/Akt/VEGF pathway *in vitro* [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5695-5706.

[50] Shi J, Liu M, Zhao J, *et al*. Honokiol protects against diabetic retinal microvascular injury via sirtuin 3-mediated mitochondrial fusion [J]. *Front Pharm*, 2024, 15: 1485831.

[51] Li W, Li K, Chang W, *et al.* 20(*R*)-ginsenoside $Rg_3$ alleviates diabetic retinal injury in T2DM mice by attenuating ROS-mediated ER stress through the activation of the Nrf2/HO-1 axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156202.

[52] 陈梅, 秦学维, 姚贤凤, 等. 基于 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路探究山茱萸新苷对糖尿病视网膜病变大鼠的治疗效果 [J]. 眼科新进展, 2025, 45(5): 348-353.

[53] Liao W, Huang C, Wang H, *et al*. Diosgenin, a natural steroidal sapogenin, alleviates the progression of diabetic retinopathy in diabetic mice [J]. *In Vivo*, 2023, 37(2): 661-666.

[54] Zhang S S, Zhang N N, Guo S, *et al*. Glycosides and flavonoids from the extract of *Pueraria thomsonii* Benth leaf alleviate type 2 diabetes in high-fat diet plus streptozotocin-induced mice by modulating the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2022, 13(7): 3931-3945.

[责任编辑 解学星]