

·综述·

小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用机制

张祚,周洪莉,周吉银

作者单位

陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构

重庆 400037

基金项目

国家自然科学基金(No.81770806);

重庆市社会事业与民生保障专项一般项目(No. CSTC2016shmszx130006);

陆军军医大学科技创新能力提升专项项目,批准号(No. 2019XY16)

收稿日期

2019-11-16

通讯作者

周吉银

zhoujiyin@gmail.com

zhoujiyin@gmail.com

zhoujiyin@gmail.com

zhoujiyin@gmail.com

zhoujiyin@gmail.com

摘要 慢性炎症在糖尿病视网膜病变(DR)的发展中起着重要作用,小胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫细胞,参与了DR的炎症反应、血-视网膜屏障破坏、微血管病变及神经损伤过程。了解视网膜小胶质细胞的功能及其在DR发病中的作用机制,通过调控小胶质细胞的活化状态,可能成为治疗DR的新方法。

关键词 小胶质细胞;炎症反应;糖尿病视网膜病变

中图分类号 R741;R741.02;R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190762

本文引用格式:张祚,周洪莉,周吉银.小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用机制[J].神经损伤与功能重建,2020,15(6):340-343.

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的常见并发症,是成人致盲和失明的主要原因。小胶质细胞是视网膜的固有免疫细胞,对维持成人视网膜正常组织结构有重要作用。DR的诱因之一是高血糖并伴有血管渗漏。活化的小胶质细胞内炎症信号通路激活,释放有毒介质,增殖和迁移能力增强,导致视网膜神经元凋亡增加,神经纤维层变薄,最终导致视力丧失^[1]。

1 视网膜小胶质细胞概述

在健康成人的视网膜中,小胶质细胞主要分布在视网膜的内层,如神经纤维层、神经节细胞和内、外丛状层,而外核层几乎找不到分枝状的小胶质细胞。在病理条件下,小胶质细胞可见于外核层及视网膜下间隙^[2]。正常情况下,静息状态的小胶质细胞通过不断运动、伸展、收缩和连续扫描微环境来监视细胞内环境的稳态。同时监测和维持神经细胞的功能状态和突触稳定性,保证视力健康^[3]。

2 DR

DR是糖尿病的一种微血管并发症,视网膜毛细血管周细胞的丢失和血管通透性增加是DR的早期特征^[4]。DR分为非增生性DR(non-proliferating diabetic retinopathy, NPDR)和增生性DR(proliferating diabetic retinopathy, PDR)。NPDR是第一阶段,表现为视网膜血管损伤、血管通透性增加、基底膜增厚、视网膜毛细血管周细胞丢失。NPDR可进一步发展为PDR,表现为病理性新生血管生长、玻璃体出血、视网膜瘢痕和牵拉性视网膜脱离,导致不可逆的视力丧失和全盲^[5]。糖尿病黄斑水肿可发生在DR的任何阶段,是由血管通透性增加和蛋白质、脂质向细胞外空间渗漏引起。视网膜血管上皮功能损伤导致细胞外液增多,Müller细胞收集的细胞外液导致视网膜肿胀,细胞死亡增加,视力损伤和丧失^[6]。在DR的发病过程中,小胶质细胞发生激活、增生、迁移和极化,这些变化可能

在糖尿病视网膜神经变性及其微循环调节障碍的发生发展中发挥重要作用^[7]。

3 DR中的小胶质细胞

3.1 人DR中的小胶质细胞

研究发现在PDR过程中,阿米巴样小胶质细胞首先聚集在渗出物周围并浸润视神经区域,随后扩张的新血管被小胶质细胞大量包围,表现为微血管外周炎症。另外,小胶质细胞迁移进入视网膜外核层,与神经节细胞密切接触。这提示,反应性小胶质细胞参与DR的所有阶段,甚至可能推动其进展到增生状态^[8]。

3.2 DR啮齿动物模型中的小胶质细胞

通过注射链脲佐菌素破坏胰岛β细胞可制作1型糖尿病模型。大鼠注射链脲佐菌素4周后,小胶质细胞发生早期激活,在大鼠视网膜中可检测到高水平的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF)-α和白细胞介素(interleukin, IL)-1β^[9]。在新生大鼠体内注射低剂量链脲佐菌素,建立的新生儿高血糖诱导视网膜病变模型中,链脲佐菌素能诱发幼鼠快速而持续性血糖升高,小胶质细胞激活,并伴随TNF-α和IL-1β在短时间内上升^[10]。

Goto Kakizaki大鼠是Wistar大鼠选择性繁殖产生的自发性非胰岛素依赖性糖尿病模型。高血糖12个月后,在视网膜外及感光细胞外段与视网膜色素上皮细胞之间的视网膜下间隙出现了大量小胶质细胞。小胶质细胞可能通过早期存在于视网膜色素上皮细胞层中的孔隙迁移。这些反应性小胶质细胞优先位于视网膜色素上皮细胞空泡化区,靠近无序的光感受器外段。小胶质细胞蛋白激酶Cζ(protein kinase C ζ, PKC ζ)可能参与这个信号通路。眼内注射PKCζ抑制剂可降低诱导性一氧化氮合酶的水平,减少小胶质细胞的迁移^[11]。

4 DR炎症反应与小胶质细胞的激活

DR是视网膜血管和神经元的进行性病变,炎

症反应与DR的发生和发展相关。代谢紊乱导致视网膜和身体其他部位的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的释放,先天免疫系统提供第一道防线来抵御这些DAMPs。在DR早期,视网膜血屏障完整,视网膜小胶质细胞和补体系统发生低水平激活,这是维持内环境平衡和功能恢复的关键因素。但长期的DAMPs刺激会导致先天免疫系统的紊乱和失调,炎症反应增加^[12],导致小胶质细胞长期活化,表现为小胶质细胞的增殖、迁移及形态的改变。DR中小胶质细胞数量增加,说明小胶质细胞的增殖或迁移能力增强^[8]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中,小胶质细胞的形态由分枝状变为阿米巴样,并迁移至外丛状层和光感受器层,而神经节细胞层中小胶质细胞数量减少。另一项研究发现糖尿病大鼠的小胶质细胞密度没有增加,但活化的小胶质细胞数量增加^[13]。在啮齿动物视网膜中,小胶质细胞在药物诱导糖尿病1个月开始活化,4个月后侵入丛状内层,14~16个月后,迁移到外核层和光感受器层^[6]。在人类视网膜中,DR的不同阶段小胶质细胞都处于激活状态,数量增多,并迁移到视网膜内层,聚集在微动脉瘤和视网膜内出血区周围。在糖尿病黄斑水肿情况下,整个视网膜和视网膜下间隙都发现有大量的小胶质细胞^[8]。在NPDR患者的视网膜中,小胶质细胞迁移至丛状层,数量增多,而在PDR患者的视网膜中,小胶质细胞数量明显增多,聚集在缺血区周围^[14]。

5 小胶质细胞与炎症介质及信号通路

DR中的炎症介质和信号级联是一个复杂的机制链,包括炎性细胞(如小胶质细胞和中性粒细胞等)及炎症介质(如细胞因子、趋化因子、神经毒素、生长因子和粘附分子等)。

5.1 细胞因子

活化的小胶质细胞分泌炎症细胞因子(如IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 等),引起凋亡蛋白Caspase活化,加剧视网膜神经细胞的死亡,导致DR发生。研究发现TNF- α 和IL-6的升高与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的程度呈正相关。在动物模型中发现,糖尿病db/db小鼠在第5周龄时,促炎细胞因子TNF- α 和IL-6显著升高。而抗炎细胞因子IL-4和IL-13也出现了升高,这可能反映了一种抗炎代偿反应。在第8周龄时,促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 及抗炎细胞因子IL-10、IL-4和IL-13在db/db小鼠体内升高。在20周龄的糖尿病db/db小鼠中,所有的促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)仍保持高水平,而抗炎细胞因子中只有IL-4有所上升。说明在db/db小鼠中,糖尿病早期的特征是促炎细胞因子和抗炎细胞因子在小鼠体内共存,随着糖尿病的进展,这种平衡就会被打破,形成促炎内环境^[15]。

5.2 趋化因子

临床研究发现在PDR患者玻璃体标本中趋化因子(如CCL-2、CCL-4、CXCL-9、CXCL-10)的水平显著升高^[16]。视网膜神经元分泌的单核趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)刺激小胶质细胞活化,并通过p38、ERK和NF- κ B信号通路诱导小胶质细胞释放TNF- α ^[17]。

CX3CL1是一种神经元膜结合趋化因子,可被蛋白酶水解为可溶性趋化因子,并激活小胶质细胞表面的CX3CR1受体。在缺乏CX3CR1受体的情况下,小胶质细胞反应失调会导致炎症介导的视网膜神经元损伤。色素性视网膜炎是一种视网膜退化疾病,在CX3CR1敲除小鼠模型中,CX3CR1受体的缺失导致浸润到感光层的小胶质细胞数量增加,并通过吞噬作用加速感光细胞凋亡^[18]。在CX3CR1敲除糖尿病小鼠模型中,CX3CR1信号缺失导致全身炎症反应,小胶质细胞活化失调,破坏视网膜血管的完整性^[19]。

5.3 神经毒性介质

谷氨酸、caspase-3、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等均为神经毒性介质,其产生可导致神经细胞功能障碍,损伤血管周细胞和内皮细胞。视网膜产生的神经保护介质和毒性介质的不平衡参与了DR的发病过程。研究发现在脂多糖刺激后,活化的小胶质细胞上调谷氨酰胺合成酶的表达,促进谷氨酸转化为谷氨酰胺,提示小胶质细胞具有清除谷氨酸的代谢系统^[20]。阻断谷氨酰胺合成酶活性会抑制小胶质细胞中胰岛素介导的葡萄糖摄取,加剧小胶质细胞的炎症反应,增加IL-6、ROS和NO的生成^[21]。这些发现说明活化的小胶质细胞中谷氨酰胺合成酶的上调可能抑制炎症反应,降低谷氨酸毒性,保护神经元。

作为信号分子,ROS参与了神经元极性的建立、生长锥延伸、突触连接和神经网络的形成等各种过程。但由于其过度活跃,ROS氧化蛋白质、脂质和DNA,通常被认为对细胞功能是有危害的。绝大多数对ROS的防御反应被称为氧化应激,通常与神经退行性疾病中的细胞损伤有关。Ding等^[22]发现活化的小胶质细胞诱导视网膜血管周细胞产生ROS,上调NF- κ B-p65蛋白和caspase-3蛋白表达,促进视网膜微血管周细胞凋亡。

5.4 其它相关分子及信号通路

MicroRNAs是一种类似于siRNA内源性的非编码蛋白质的小RNA分子,也参与了小胶质细胞的活化过程。当脑缺血损伤发生时,MicroRNA-124表达上调,其可促进小胶质细胞由M1型静息态转变为M2型激活态^[23]。研究发现MicroRNA-146b-3p通过抑制糖尿病患者腺苷脱氨酶-2来调节视网膜炎症^[24]。MicroRNA-146 α 也可抑制Toll样受体-4介导的NF- κ B信号通路激活,减少炎症因子TNF- α 的释放,从而降低TNF- α 对人视网膜微血管内皮细胞的损伤作用,改善视网膜缺血损伤的微循环^[25]。MicroRNA-30a-5p通过促进内皮细胞凋亡而减少病理性血管生成,还通过调节小胶质细胞的活化状态促进组织修复和生理性血管重建^[26]。

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1是细胞对低氧胁迫的关键响应因子。HIF-1 α 亚基在缺氧条件下稳定,它通过结合HIF-1 β 亚基来激活靶基因的转录,参与细胞增殖、血管生成和细胞存活。特别是在高度活跃的光感受器中,HIF-1持续激活,保护视网膜免受损害。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)-1是HIF-1 α 的靶标产物,激活HO-1信号途径降低氧化应激可以作为治疗DR的一种新的方法^[27]。

胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,

ERK)磷酸化也参与小胶质细胞激活。ERK可以接受不同信号的激活从而产生不同的结果。如晚期糖基化终末产物诱导ERK的磷酸化对于TNF- α 的表达是非常重要的^[17],而血管内皮生长因子介导的ERK激活对内皮细胞的生存和再生是必要的^[28]。

基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)是一类广泛存在的锌依赖性蛋白酶,在器官发育、炎症和损伤中发挥核心作用。MMPs对糖尿病环境中的氧化应激高度敏感,其中MMP-2和MMP-9是由过多的ROS诱导的,在DR患者和动物模型的视网膜中均显著升高^[29]。

STAT3信号通路参与了细胞因子调控血管炎症的过程。在高糖条件下,小胶质细胞分泌的IL-6诱导视网膜内皮细胞STAT3活化,刺激视网膜内皮细胞产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),下调了紧密连接蛋白ZO-1和occludin水平,增加了内皮细胞的通透性和血管渗漏。这些结果提示IL-6/STAT3信号在调节血管内皮通透性方面有重要作用,并为预防DR提供了治疗靶点^[30]。

6 小胶质细胞与其它胶质细胞

视网膜中有两种大胶质细胞:Müller细胞和星形胶质细胞。Müller细胞在调节视网膜代谢、神经和血管功能方面具有重要作用,而星形胶质细胞则是提供营养和调节支持作用。在正常情况下,Müller细胞是细胞外ATP的一个潜在来源,介导小胶质细胞的动态变化调节。炎症反应中,小胶质细胞可以向Müller细胞发出信号,影响Müller细胞的形态变化和功能反应。小胶质细胞与Müller细胞之间的双向交流模式促进视网膜的整体损伤反应的形成。Portillo等^[31]发现CD40诱导Müller细胞释放ATP,激活小胶质细胞表面的P2X7嘌呤受体,上调炎症因子的表达,促进糖尿病视网膜炎症反应。另有实验发现,在DR发展过程中,小胶质细胞表现出明显的形态学改变,Müller细胞通过增加趋化因子CX3CL1的分泌,上调小胶质细胞表面CX3CR1受体的表达,促进视网膜小胶质细胞的迁移,诱导活化的小胶质细胞浸润^[32]。

在健康的视网膜中,星形胶质细胞只位于神经纤维层,包围着血管和视网膜神经节细胞。在DR中,星形胶质细胞被激活,形态改变,增殖、迁移并分泌IL-6、MCP-1等细胞炎症因子。星形胶质细胞和小胶质细胞之间以层粘连蛋白依赖的方式相互作用,引起小胶质细胞的活化,进而调节视网膜血管分支和内皮细胞的增殖^[33]。

7 小胶质细胞与血-视网膜屏障

在健康的视网膜中,血管内皮细胞和周细胞负责营养供应、废物清除和血-视网膜屏障的形成。DR过程中,增加的毛细血管通透性和毛细血管闭塞是鉴别糖尿病患者并发症和疾病进展状况的主要病理特征。在DR中可以观察到小胶质细胞活化、细胞因子增加、血瘀和血管通透性增加^[34]。血-视网膜屏障的泄漏使血清蛋白,如细胞因子、趋化因子以及晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)等进入视网膜实

质,促进小胶质细胞的活化。实验发现AGEs刺激视网膜神经细胞表达单核巨噬细胞的趋化因子(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1, MCP-1通过p38、ERK、NF- κ B信号途径诱导小胶质细胞分泌TNF- α ^[17]。TNF- α 和IL-1 β 都可以增加视网膜内皮细胞白细胞粘附,提高血管内皮细胞通透性。其中TNF- α 通过PKC ζ /NF- κ B信号通路降低紧密连接蛋白的表达,减少细胞间的紧密连接,增加视网膜血管内皮细胞通透性。实验发现黄芩苷能通过抑制小胶质细胞ERK1/2-NF- κ B炎症信号通路的激活,减少TNF- α 的表达,减轻血-视网膜屏障的破坏。另外,黄芩苷进一步通过诱导核因子Nrf2的激活,减少活性氧的产生,从而降低氧化应激损伤,进而削弱TNF- α 诱导的血-视网膜屏障损伤^[35]。

8 小胶质细胞与血管增生

血管生成是内皮细胞迁移、增殖、血管形成和血管系统重构的过程。在DR过程中,新生血管的形成是由于促血管生成介质的不平衡和缺血导致新生血管的异常生长,从而干扰视网膜的正常功能。血管生成和炎症是两个相互作用的过程,它们共享多个介质和信号通路。因此,小胶质细胞可能通过释放促血管生成介质(包括细胞因子、生长因子和蛋白酶)来诱导新生血管形成。VEGF是主要的调节因子和促血管生成因子,在高血糖和缺氧后血管内皮生长因子水平升高^[36]。

DR和黄斑水肿患者的玻璃体标本中促炎细胞因子IL-1 β 和IFN- γ 表达水平显著升高,IL-13下调,血管内皮生长因子在所有的DR患者中均上调,说明血管内皮生长因子在DR发展中有重要作用^[37]。研究发现VEGF存在一个小胶质细胞来源的旁分泌途径,该通路在PDR的发展过程中起着至关重要的作用,而绿原酸可以通过阻断小胶质细胞来源的旁分泌VEGF的表达,抑制VEGF/VEGFR-2介导的视网膜血管内皮细胞生成反应,减少视网膜新生血管形成,从而控制DR的发展^[38]。

9 小结与展望

小胶质细胞在DR中扮演着重要的角色,而慢性炎症现在已经被证实与视网膜的神经退行性病变有关。在早期阶段,小胶质细胞活化并释放炎症因子,抑制紧密连接蛋白的表达,减少细胞间的紧密连接,增加视网膜血管通透性,导致血-视网膜屏障的破坏。血-视网膜屏障的泄漏使血清蛋白,如细胞因子、趋化因子以及AGEs等进入视网膜实质,进一步引发更多的小胶质细胞活化并分泌大量的炎症细胞因子、神经毒性介质、血管内皮生长因子等,加剧视网膜神经元的死亡和病理性血管增生,导致DR的发生。另外,视网膜结构复杂,小胶质细胞与其他神经细胞之间的相互作用共同导致了DR的发生。对小胶质细胞作用机制的深入研究,可以发现更多的分子介质和信号通路,为进一步通过调控小胶质细胞活化状态来治疗DR提供思路。

参考文献

- [1] Altmann C, Schmidt M. The Role of Microglia in Diabetic

- Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 110-141.
- [2] Grigsby JG, Cardona SM, Pouw CE, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy[J]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 705783-705783.
- [3] Wang X, Zhao L, Zhang J, et al. Requirement for Microglia for the Maintenance of Synaptic Function and Integrity in the Mature Retina[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 2827-2842.
- [4] Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EA, et al. Retinal microglia - A key player in healthy and diseased retina[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173: 18-40.
- [5] Das A, Stroud S, Mehta A, et al. New treatments for diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17: 219-230.
- [6] Yu Y, Chen H, Su SB. Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 141-141.
- [7] Arroba AI, Valverde ÁM. Modulation of microglia in the retina: new insights into diabetic retinopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54: 527-533.
- [8] Zeng H, Green W, Tso MM. Microglial activation in human diabetic retinopathy[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126: 227-232.
- [9] Krady JK, Basu A, Allen CM, et al. Minocycline Reduces Proinflammatory Cytokine Expression, Microglial Activation, and Caspase-3 Activation in a Rodent Model of Diabetic Retinopathy[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 1559-1565.
- [10] Kermorvant-Duchemin E, Pinel AC, Lavalette S, et al. Neonatal Hyperglycemia Inhibits Angiogenesis and Induces Inflammation and Neuronal Degeneration in the Retina[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e79545.
- [11] Omri S, Behar-Cohen F, de Kozak Y, et al. Microglia/Macrophages Migrate through Retinal Epithelium Barrier by a Transcellular Route in Diabetic Retinopathy: Role of PKC ζ in the Goto Kakizaki Rat Model[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179: 942-953.
- [12] Xu H, Chen M. Diabetic retinopathy and dysregulated innate immunity[J]. *Vision Res*, 2017, 139: 39-46.
- [13] Chen X, Zhou H, Gong Y, et al. Early spatiotemporal characterization of microglial activation in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253: 519-525.
- [14] Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: Just bystander or target for therapy[J]? *Prog Retin Eye Res*, 2015, 45: 30-57.
- [15] Arroba AI, Alcalde-Estevéz E, García-Ramírez M, et al. Modulation of microglia polarization dynamics during diabetic retinopathy in db/db mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 1663-1674.
- [16] Nawaz MI, Van Raemdonck K, Mohammad G, et al. Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 109: 67-76.
- [17] Dong N, Chang L, Wang B, et al. Retinal neuronal MCP-1 induced by AGEs stimulates TNF- α expression in rat microglia via p38, ERK, and NF- κ B pathways[J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 616-628.
- [18] Zabel MK, Zhao L, Zhang Y, et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Glia*, 2016, 64: 1479-1491.
- [19] Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 10: 303-318.
- [20] Nakajima K, Kanamatsu T, Takezawa Y, et al. Up-regulation of glutamine synthesis in microglia activated with endotoxin[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 591: 99-104.
- [21] M. PE, Alessio M, Aurore L, et al. Blockade of Glutamine Synthetase Enhances Inflammatory Response in Microglial Cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26: 351-363.
- [22] Ding X, Zhang M, Gu R, et al. Activated microglia induce the production of reactive oxygen species and promote apoptosis of co-cultured retinal microvascular pericytes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255: 777-788.
- [23] Yu A, Zhang T, Duan H, et al. MiR-124 contributes to M2 polarization of microglia and confers brain inflammatory protection via the C/EBP- α pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Immunol Lett*, 2017, 182: 1-11.
- [24] Fulzele S, El-Sherbini A, Ahmad S, et al. MicroRNA-146b-3p Regulates Retinal Inflammation by Suppressing Adenosine Deaminase-2 in Diabetes[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 846501-846509.
- [25] Ye E-A, Steinle JJ. miR-146a Attenuates Inflammatory Pathways Mediated by TLR4/NF- κ B and TNF α to Protect Primary Human Retinal Microvascular Endothelial Cells Grown in High Glucose[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3958453-3958462.
- [26] Murinello S, Usui Y, Sakimoto S, et al. miR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas+ endothelial cells and FasL+ microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis[J]. *Glia*, 2019, 67: 332-344.
- [27] Foresti R, Bucolo C, Platania CMB, et al. Nrf2 activators modulate oxidative stress responses and bioenergetic profiles of human retinal epithelial cells cultured in normal or high glucose conditions[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 296-307.
- [28] LeBlanc ME, Wang W, Chen X, et al. Secretogranin III as a disease-associated ligand for antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy[J]. *J Exp Med*, 2017, 214: 1029-1047.
- [29] Rodrigues M, Xin X, Jee K, et al. VEGF Secreted by Hypoxic Müller Cells Induces MMP-2 Expression and Activity in Endothelial Cells to Promote Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62: 3863-3873.
- [30] Yun J-H, Park SW, Kim K-J, et al. Endothelial STAT3 Activation Increases Vascular Leakage Through Downregulating Tight Junction Proteins: Implications for Diabetic Retinopathy[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232: 1123-1134.
- [31] Portillo JC, Lopez Corcino Y, Miao Y, et al. CD40 in Retinal Müller Cells Induces P2X7-Dependent Cytokine Expression in Macrophages/Microglia in Diabetic Mice and Development of Early Experimental Diabetic Retinopathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66: 483-493.
- [32] Zhang S, Zhang S, Gong W, et al. Müller Cell Regulated Microglial Activation and Migration in Rats With N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Retinal Degeneration[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 890-898.
- [33] Biswas S, Bachay G, Chu J, et al. Laminin-Dependent Interaction between Astrocytes and Microglia: A Role in Retinal Angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187: 2112-2127.
- [34] Abcouwer SF. Neural inflammation and the microglial response in diabetic retinopathy[J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2011, 4: 25-33.
- [35] Mei X, Zhang T, Ouyang H, et al. Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 159: 82-95.
- [36] Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013, 4: 151-169.
- [37] Tsai T, Kuehn S, Tsiampalis N, et al. Anti-inflammatory cytokine and angiogenic factors levels in vitreous samples of diabetic retinopathy patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0194603.
- [38] Mei X, Zhou L, Zhang T, et al. Chlorogenic acid attenuates diabetic retinopathy by reducing VEGF expression and inhibiting VEGF-mediated retinal neovascularization[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 101: 29-37.

(本文编辑:唐颖馨)