doi:10.11659/jjssx.06E025100

·基础研究·

隐丹参酮改善糖尿病视网膜病变的机制研究

张嘉妮[1],李文璨[2],李 伟[1],周姣姣[1],雷超奇[3] (1.湘潭市中心医院药学部,湖南 湘潭 411100;2.湘潭市中心医院临床药学科,湖南 湘潭 411100;3.湘潭市中心医院中医科,湖南 湘潭 411100)

[摘 要] **目的** 探究隐丹参酮(CTS)调控糖尿病视网膜病变(DR)的作用及潜在分子机制。**方法** 将50只大鼠随机分为正常对照组(生理盐水处理)、糖尿病组(腹腔注射55 mg/kg链脲佐菌素建立糖尿病模型)、模型+H-CTS组(建模后给予75 μg的CTS处理)、模型+M-CTS组(建模后给予50 μg的CTS处理)和模型+L-CTS组(建模后给予25 μg的CTS处理)。采用10 ng/mL的肿瘤坏死因子α(TNF-α)处理人视网膜微血管内皮细胞(HRMEC)构建细胞损伤模型,分为model组(0 μmol/L CTS处理)、model+CTS(High)组(40 μmol/L CTS处理)、model+CTS(Medium)组(20 μmol/L CTS处理)、model+CTS(Low)组(10 μmol/L CTS处理);另设正常HRMEC为control组(不做任何处理)。HE染色观察大鼠视网膜组织病理状况;qRT-PCR检测大鼠视网膜组织及HRMEC细胞中TNF-α、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-1β(IL-1β)的mRNA表达水平;Western blot检测视网膜组织及HRMEC细胞中受体相互作用蛋白2(RIP2)/核因子-κB(NF-κB)/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)信号通路相关蛋白和视网膜组织中凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-3和Caspase-9表达情况。**结果** 与糖尿病组相比,CTS能够缓解糖尿病大鼠视网膜病变,抑制视网膜组织中凋亡蛋白Caspase-3和Caspase-9表达,抑制糖尿病大鼠的血管生成能力和视网膜组织中TNF-α、IL-1β表达水平($P<0.05$),且呈剂量依赖性。与model组相比,CTS可抑制HRMEC的炎症和血管生成能力,并抑制RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路相关蛋白表达($P<0.05$),且呈剂量依赖性。**结论** CTS通过抑制RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路的激活参与调控DR的炎症反应,改善DR。

[关键词] 隐丹参酮;糖尿病视网膜病变;炎症反应;RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-06-20

Mechanism of cryptotanshinone in improving diabetic retinopathy

ZHANG Jia-ni[1], LI Wen-can[2], LI Wei[1], ZHOU Jiao-jiao[1], LEI Chao-qi[3] (1.Department of Pharmacy, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan Hunan 411100, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan Hunan 411100, China; 3.Department of Traditional Chinese Medicine, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan Hunan 411100, China)

Abstract: Objective To explore the role and potential molecular mechanism of cryptotanshinone (CTS) in regulating diabetic retinopathy (DR). **Methods** Fifty rats were randomly divided into the control group (treated with normal saline), diabetic group (intraperitoneal injection of 55 mg/kg of streptozotocin to establish a diabetes model), model H-CTS group (treated with 75 μg of CTS after modeling), model M-CTS group (treated with 50 μg of CTS after modeling), and model L-CTS group (treated with 25 μg of CTS after modeling). The human retinal microvascular endothelial cells (HRMEC) were treated with 10 ng/mL tumor necrosis factor-α (TNF-α) to construct cell injury models, and divided into the model group (treated with 0 μmol/L CTS), model+CTS (High) group (treated with 40 μmol/L CTS), model+CTS (Medium) group(treated with 20 μmol/L CTS), and model+CTS (Low) group(treated with 10 μmol/L CTS); and normal HRMECs were set as the control group (without any treatment). HE staining was used to observe the pathological conditions of retinal tissues in rats. qRT-PCR was used to detect the mRNA expression levels of TNF-α, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), and interleukin-1β (IL-1β) in rat retinal tissues and HRMEC cells. Western blot was used to detect the expression of proteins related to the receptor interacting protein-2 (RIP2)/nuclear factor-kappa B (NF-κB)/NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) signaling pathway in retinal tissues and HRMEC cells, and the apoptotic proteins cysteinyl aspartate-specific proteinase(Caspase)-3 and Caspase-9 in retinal tissues. **Results** Compared with the diabetic group, CTS could alleviate retinopathy in diabetic rats and inhibit the expression of apoptotic proteins Caspase-3 and Caspase-9 in retinal tissues ($P<0.05$), and reduce the angiogenesis ability of diabetic rats and the expression levels of TNF-α and IL-1β in retinal tissues in a dose-dependent manner ($P<0.05$). Compared with the model group, CTS could inhibit the inflammation and angiogenesis ability of HRMEC, and reduce the expression of proteins related to the RIP2/NF-κB/NLRP3 signaling pathway in a dose-dependent manner ($P<0.05$). **Conclusion** CTS participates in regulating the inflammatory response of DR by inhibiting the activation of the RIP2/NF-κB/NLRP3 signaling pathway, thereby improving DR.

Keywords: cryptotanshinone; diabetic retinopathy; inflammatory response; RIP2/NF-κB/NLRP3 signaling pathway

[基金项目] 湖南省自然基金项目(2023JJ60058);湘潭市医学科研项目(2023-xtyx-48)

[通信作者] 李文璨,E-mail:xiangtanlwc@yeah.net

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病的主要并发症之一,也是视力受损和失明的主要原因[1]。近年来DR患病率有所上升,然而临床治疗只能缓解症状,不能有效控制疾病进展,故寻找新的治疗方法对DR的防治具有重要意义[2]。DR的早期特征是视网膜毛细血管周围细胞损失和血管通透性增加,晚期以新生血管增加为主,血管生成是DR发展的重要因素[3]。减轻病理性血管生成和炎症反应可能对DR的治疗具有一定的效果[4]。隐丹参酮(cryptotanshinone,CTS)是从植物丹参中提取的一种具有抗癌、抗氧化、抗纤维化和抗炎作用的单体[5]。研究证明,CTS可减轻高氧诱导的肺损伤大鼠炎症反应和纤维化[6]。Liu等[7]报道,在ApoE$^{-/-}$小鼠中CTS通过降低内皮细胞中凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1,LOX-1)的表达和抑制核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)的活化,显著减少动脉粥样硬化斑块的形成,从而增强斑块的稳定性。近年来,CTS在DR中的作用也被报道,但其作用机制尚未阐明,需进一步明确。本研究通过构建糖尿病大鼠模型以及体外细胞模型,探究CTS改善DR炎症的作用及潜在机制,为DR的治疗提供一定的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验细胞和动物

人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells,HRMEC)购自武汉大学中国典型培养物保藏中心,于DMEM培养基(含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素)中培养,培养条件:37 ℃、5%CO_2恒温恒湿环境。50只SPF级6~8周龄雄性Wistar大鼠购自中国医学科学院医学实验动物研究所[生产许可证号:SCXK(京)2019-0010],体质量(180±20)g,饲养于温度(22±3)℃、相对湿度(39±3)%、12 h昼夜交替的清洁环境中。所有大鼠分笼饲养,自由饮水,标准饲料适应性喂养1周。本研究遵循伦理委员会关于实验动物饲养和使用原则,经审核通过后进行(批准号:IACUC准-BNT-2024-018)。

1.2 主要试剂和仪器

CTS(上海韵泰信息科技有限公司);链脲佐菌素注射液(北京伊塔生物科技有限公司);TRIzol试剂、二吡啶甲酸(bicinchoninic acid,BCA)蛋白检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);反转录试剂盒(美国赛默飞公司);PCR检测仪(美国Life Technologies公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞分组及处理 HRMEC中添加10 ng/mL肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)24 h诱导细胞损伤模型,将细胞分为model组、model+CTS(Low)组、model+CTS(Medium)组和model+CTS(High)组,分别加入0、10、20、40 μmol/L CTS处理48 h;另设control组,不做任何处理。

1.3.2 糖尿病大鼠模型构建及分组处理 取40只大鼠腹腔注射55 mg/kg链脲佐菌素,72 h后随机测定3次空腹血糖均在16.7 mmol/L以上视为糖尿病模型造模成功;其余10只大鼠作为正常对照组,腹腔注射等量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液(0.1 mol/mL)。建模过程中无大鼠死亡,均成功构建糖尿病模型。建模成功后4周,将大鼠分为模型+H-CTS组、模型+M-CTS组、模型+L-CTS组及糖尿病组,每组10只。模型+H-CTS组、模型+M-CTS组、模型+L-CTS组分别于大鼠右眼给予75、50、25 μg CTS,糖尿病组及正常对照组大鼠右眼给予等体积生理盐水。给药结束后处死大鼠,取右眼视网膜组织保存备用。

1.3.3 qRT-PCR检测 采用TRIzol法提取细胞总RNA,按照试剂盒操作流程将RNA反转录为cDNA,配制反应体系,置于PCR仪中进行扩增反应,反应条件95 ℃预变性60 s;95 ℃变性45 s,60 ℃退火30 s,72 ℃延伸15 s,40个循环。以GAPDH为内参,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算TNF-α、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的相对表达量。TNF-α正向引物5′-CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG-3′,反向引物5′-GAGGACCTGGGAGTAGATGAG-3′;IL-1β正向引物5′-ATGATGGCTTATTACAGTGGCAA-3′,反向引物5′-GTCGGAGATTCGTAGCTGGA-3′;ICAM-1正向引物5′-GACGGCATCACAGTCACTGA-3′,反向引物5′-TGCCAGTTTTCCTCTCCTCA-3′;VEGF正向引物5′-ATGAACTTTCTGCTCTCTTGG-3′,反向引物5′-TCACATCTGCAAGTACGTTCG-3′;GAPDH正向引物5′-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3′,反向引物5′-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3′。

1.3.4 白细胞黏附检测 取大鼠右眼视网膜组织,PBS清洗3次,用0.3% Triton X-100/PBS室温孵育20 min增加通透性,PBS清洗2次,后加入Alexa Fluor 594标记的抗CD31抗体(1∶200稀释),4 ℃孵育过夜,PBS清洗后平铺于载玻片上,甘油封片。激光共聚焦显微镜(FITC激发波长488 nm,CD31激发波长555 nm)下观察视网膜中周部。以CD45阳性细胞与CD31阳性细胞重合,且停留于血管壁表面(排除血管腔内流动的白细胞)视为细胞黏附。选取3个非重叠视野,用Image J软

件手动标记黏附细胞,统计白细胞黏附数量。

1.3.5 Western blot检测 待测细胞或匀浆处理后的视网膜组织加入裂解液于冰上裂解30 min,提取细胞或组织总蛋白并检测蛋白浓度。取蛋白样品20 μg进行凝胶电泳,然后转移到PVDF膜上,将膜放入含5%脱脂牛奶的容器中室温封闭2 h,加入稀释好的待测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteinyl aspartate-specific proteinase,Caspase)-3、Caspase-9、Caspase-1、受体相互作用蛋白2(receptor interacting protein-2,RIP2)、磷酸化抑制性核因子κB激酶β(phosphorylation-inhibitor kappa B kinase β,p-IKKβ)、磷酸化p65(phosphorylation-p65,p-p65)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)一抗溶液,4 ℃孵育过夜,次日洗膜后加入二抗溶液室温孵育2 h,发光显影后进行分析。

1.3.6 HE染色 大鼠建模给药结束后麻醉处死,由不参与实验的1名独立研究人员摘取大鼠右眼视网膜组织并进行病理学检查。取大鼠视网膜组织,石蜡包埋切片,加入二甲苯Ⅰ 10 min和二甲苯Ⅱ 10 min至组织透明,再依次加入梯度乙醇进行脱水,切片浸入苏木素染色5~10 min,自来水冲洗,随后用1%盐酸乙醇分化,0.6%氨水返蓝10~30 min,自来水冲洗。切片浸入伊红染液中染色1~3 min,脱水、透明、晾干、封片,显微镜下观察并采集图片。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,GraphPad Prism 9软件作图。实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异比较行单因素方差分析,进一步比较采用*LSD*检验。检验水准α=0.05,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTS干预能够改善糖尿病大鼠视网膜病变和减少细胞凋亡

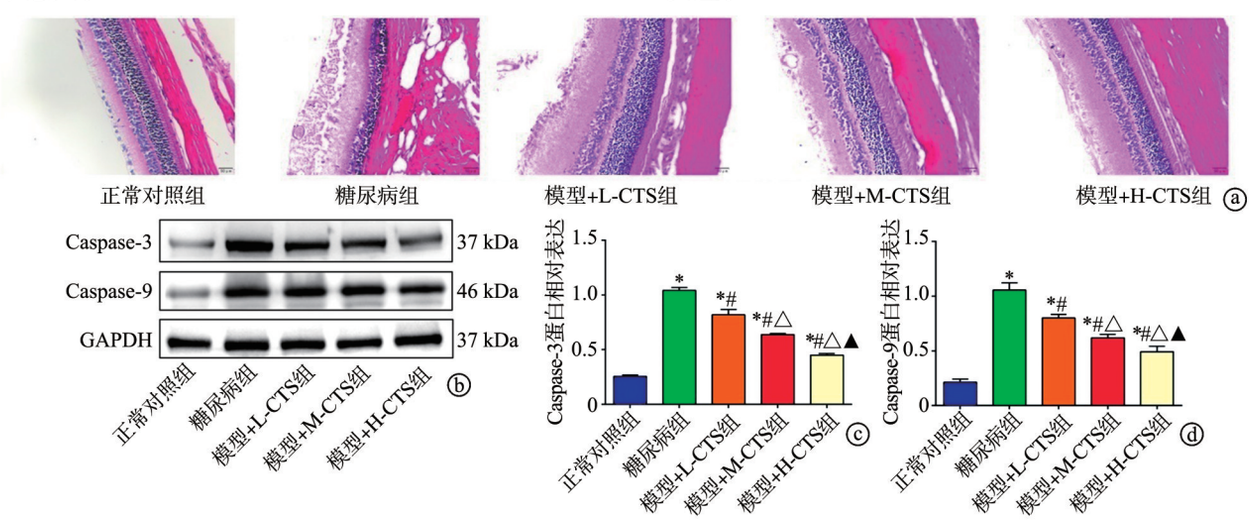
HE染色显示,正常对照组大鼠右眼视网膜较厚,结构完整;糖尿病组大鼠右眼视网膜层次不清,细胞排列紊乱;与糖尿病组相比,CTS干预后大鼠右眼视网膜厚度显著增加,且高剂量CTS干预作用最明显(图1a)。Western blot结果显示,与正常对照组比较,糖尿病组大鼠视网膜组织中Caspase-3和Caspase-9蛋白表达均上调(*P*<0.05);与糖尿病组相比,CTS干预明显抑制了视网膜组织中Caspase-3和Caspase-9蛋白表达(*P*<0.05),并呈剂量依赖性(*P*<0.05),见图1b~d。

2.2 CTS抑制糖尿病大鼠的血管生成

与正常对照组相比,糖尿病组白细胞黏附数量显著增加(*P*<0.05);CTS干预后,白细胞黏附数量显著减少(*P*<0.05),且剂量越高效果越明显(*P*<0.05),见图2a。qRT-PCR进一步检测发现,与正常对照组相比,糖尿病组大鼠视网膜组织中ICAM-1、VEGF的mRNA表达水平显著升高(*P*<0.05),经CTS干预后显著降低(*P*<0.05),且CTS剂量越高效果越明显(*P*<0.05),见图2b、c。上述结果表明,CTS能够降低糖尿病大鼠的血管生成能力。

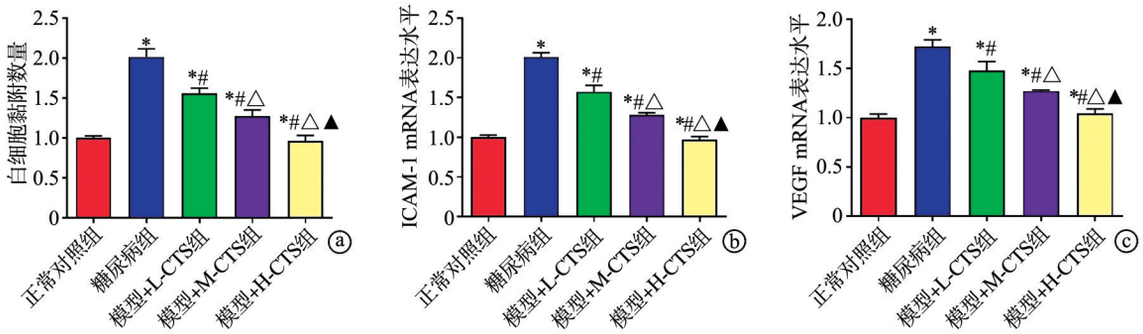
2.3 CTS抑制糖尿病大鼠视网膜组织的炎症

qRT-PCR结果显示,糖尿病组大鼠视网膜组织中TNF-α和IL-1β的mRNA表达水平较正常对照组显著增加(*P*<0.05);而CTS干预后,TNF-α和IL-1β的mRNA表达水平呈剂量依赖性降低(*P*<0.05),见图3。这说明CTS可抑制糖尿病大鼠视网膜组织中的炎症反应。



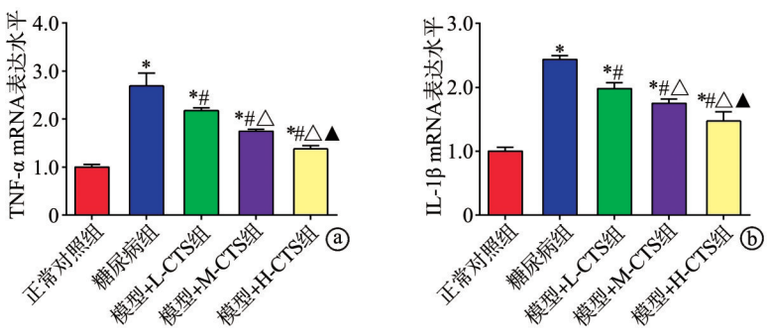
a:HE染色观察大鼠视网膜组织病理变化;b~d:大鼠视网膜组织中Caspase-3和Caspase-9蛋白表达 *:与正常对照组比较,*P*<0.05;#:与糖尿病组比较,*P*<0.05;△:与模型+L-CTS组比较,*P*<0.05;▲:与模型+M-CTS组比较,*P*<0.05

图1 CTS对糖尿病大鼠视网膜病变和组织中细胞凋亡的影响



a:CTS对大鼠白细胞黏附数量的影响;b、c:CTS对大鼠视网膜组织中ICAM-1、VEGF mRNA表达水平的影响 *:与正常对照组比较,$P<0.05$;#:与糖尿病组比较,$P<0.05$;△:与模型+L-CTS组比较,$P<0.05$;▲:与模型+M-CTS组比较,$P<0.05$

图2 CTS对糖尿病大鼠血管生成能力的影响



a、b:CTS对大鼠视网膜组织中TNF-α、IL-1β mRNA表达水平的影响 *:与正常对照组比较,$P<0.05$;#:与糖尿病组比较,$P<0.05$;△:与模型+L-CTS组比较,$P<0.05$;▲:与模型+M-CTS组比较,$P<0.05$

图3 CTS对糖尿病大鼠视网膜组织炎症的影响

2.4 CTS抑制HRMEC的炎症和血管生成能力

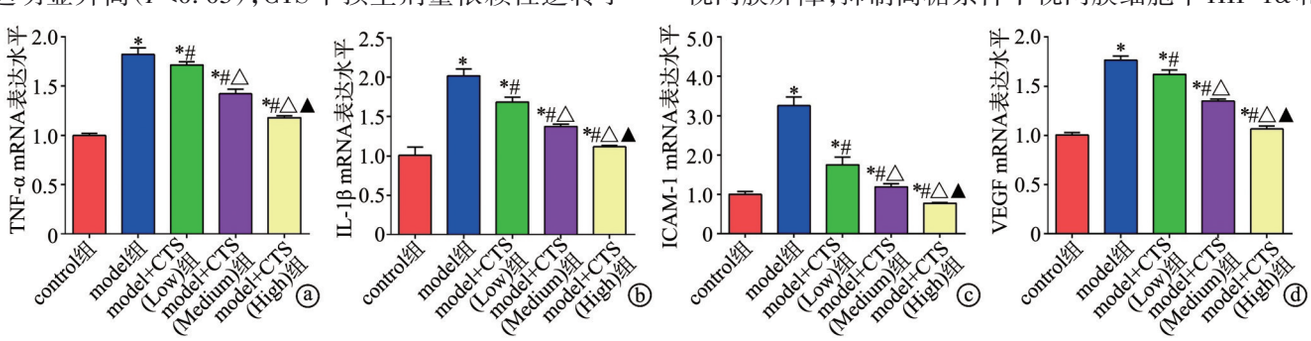
使用TNF-α处理构建细胞损伤模型,结果显示,model组细胞中TNF-α、IL-1β、ICAM-1、VEGF的mRNA表达水平显著高于control组($P<0.05$);与model组相比,CTS干预显著降低细胞中TNF-α、IL-1β、ICAM-1、VEGF的mRNA表达水平($P<0.05$),且呈剂量依赖性($P<0.05$),见图4。

2.5 CTS抑制RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路的激活

Western blot结果显示,与control组比较,model组细胞中RIP2、p-p65、p-IKKβ、NLRP3、Caspase-1蛋白表达明显升高($P<0.05$);CTS干预呈剂量依赖性逆转了上述蛋白表达($P<0.05$),见图5。这说明CTS可抑制RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路的激活。

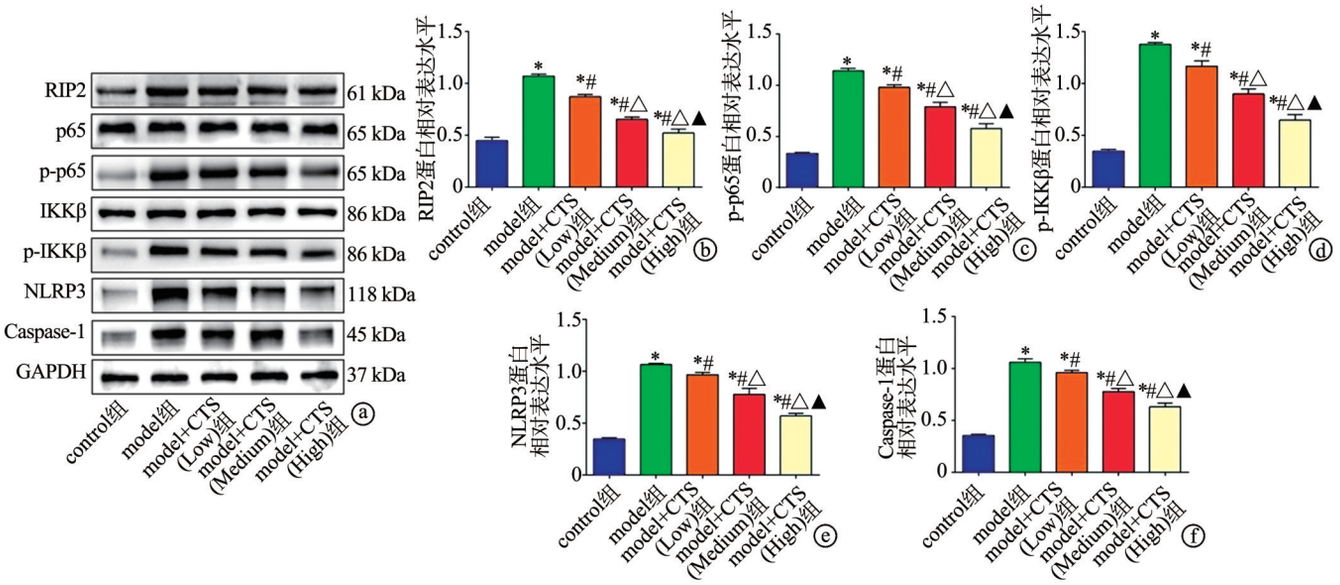
3 讨论

CTS是从丹参中提取的一种重要的生物活性成分,具有多种药理活性[8]。研究显示,CTS可通过调节巨噬细胞极化缓解肺纤维化[9],还可特异性抑制NLRP3炎性小体激活,预防炎性小体介导的疾病[10],表明CTS可能在人类疾病治疗过程中发挥关键作用。近年研究发现,丹参酮类成分具有亲脂性,其能通过血-视网膜屏障,抑制高糖条件下视网膜细胞中HIF-1α和



a~d:CTS对HRMEC中TNF-α、IL-1β、ICAM-1、VEGF mRNA表达水平的影响 *:与control组比较,$P<0.05$;#:与model组比较,$P<0.05$;△:与model+CTS(Low)组比较,$P<0.05$;▲:与model+CTS(Medium)组比较,$P<0.05$

图4 CTS对HRMEC的炎症和血管生成能力的影响



a:蛋白表达灰度图;b~f:RIP2、p-p65、p-IKKβ、NLRP3、Caspase-1蛋白表达定量统计 *:与control组比较,$P<0.05$;#:与model组比较,$P<0.05$;△:与model+CTS(Low)组比较,$P<0.05$;▲:与model+CTS(Medium)组比较,$P<0.05$

图5 CTS对RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路相关蛋白表达的影响

VEGF表达,改善血管通透性,抑制血管生成,从而改善视网膜病变[11-12]。内皮功能损伤是糖尿病引发血管病变的核心机制,研究证实丹参酮类成分通过抑制NLRP3炎性小体活化,降低VEGF表达,从而抑制内皮细胞迁移和新生血管生成[13],这为CTS在DR中的研究奠定了一定基础。本研究发现,CTS干预可缓解DR并抑制组织中细胞凋亡,同时还能抑制糖尿病大鼠的血管生成及视网膜组织中的炎症,在HRMEC实验中也证实了这一点。

DR是糖尿病的常见并发症,降低DR失明率已成为一个重要的社会公共卫生问题。DR本质上是一种视网膜微血管病,表现为视网膜内出血、微动脉瘤和新血管的形成,抗血管生成药物对DR患者具有显著的临床益处,但大多数患者的视力并没有得到改善[14-15]。研究表明,DR的发病与氧化应激之间存在显著关联,通过调节抗氧化防御,可以保护视网膜免受氧化损伤,抗氧化剂已被建议作为减缓DR进展的可能疗法[16-18]。抑制炎症、氧化应激和血管生成对糖尿病视网膜具有保护作用[19-20]。另外,炎症贯穿DR发病全过程,DR患者眼内微环境中促炎细胞因子(如IL-1β、IL-6、TNF-α等)表达显著上调,同时伴随视网膜局部炎症细胞的异常活化与浸润,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[21-22]。因此,个体化抗炎治疗在DR治疗中具有重要意义。本研究中,糖尿病大鼠以及TNF-α诱导的细胞损伤模型中炎症反应显著增加,经CTS干预后,炎症反应明显减轻,表明CTS通过抗炎途径在DR过程中发挥作用。

研究显示,RIP2是参与多种细胞过程的关键介质,在炎症性疾病中表达失调[23]。NF-κB家族是参与免疫介导炎症反应调节的主要转录因子,其功能具有多样性,包括细胞因子或趋化因子调节、细胞凋亡和细胞增殖[24]。NF-κB信号通路与许多疾病有关,包括DR[25]。此外,在DR的发展中,线粒体功能障碍、氧化应激和炎症反应会激活NLRP3炎症小体,当NLRP3炎症小体被激活时,会进一步激活Caspase-1,促进促炎细胞因子释放[26],在机体抵抗病原体侵害和识别自身危险信号中发挥着关键作用。同时,NLRP3炎症小体的激活还可诱导细胞焦亡,参与固有免疫防御[27]。DR病理研究发现,NLRP3炎症小体的异常激活可促进炎症因子IL-1β等的释放,进一步加剧炎症,促进细胞损伤和死亡,从而加速DR进展[28]。本研究观察到,TNF-α诱导的细胞中RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路相关蛋白表达水平显著上调,提示该通路被激活,经CTS干预后这种变化被部分逆转,证实了上述推测,表明CTS通过调控RIP2/NF-κB/NLRP3信号通路,对DR起到改善作用。然而本研究采用单纯链脲佐菌素诱导的1型糖尿病大鼠模型探讨了CTS对DR的影响,该模型主要模拟了由严重高血糖驱动的早期DR病理特征,如血-视网膜屏障破坏及周细胞丢失,其与人类2型糖尿病的自然病程和病理生理特征存在显著差异:首先,缺乏2型糖尿病中常见的胰岛素抵抗、血脂异常和系统性炎症等关键病理背景;其次,该模型通常不会进展至增殖期DR或糖尿病性黄斑水肿等晚期临床病变,故本研究结果主要适用于理解DR的早期发病机制和预防性干预策略,CTS对2型糖尿病并发的视网膜病变

的改善作用及临床转化效力还需进一步研究明确;最后,本研究未使用RIP2抑制剂或siRNA对通路的必要性进行反向验证,机制分析也需进一步探究。

综上所述,CTS通过抑制RIP2阻断下游NF-κB和NLRP3炎症小体的激活,同时干预NF-κB(炎症转录调控)和NLRP3(炎症小体活化)两条相互关联的通路,可更高效地抑制DR中炎症级联反应,避免了单靶点抑制的局限性,为DR的治疗提供了新的方向。

[参考文献]

[1] Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: screening, prevention, and treatment[J]. Cleve Clin J Med, 2024, 91(8): 503-510. doi: 10.3949/ccjm.91a.24028.

[2] Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(4): 337-347. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5.

[3] Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, et al. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy[J]. Biochem Med (Zagreb), 2020, 30(3): 030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502.

[4] Crespo-Garcia S, Tsuruda PR, Dejda A, et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition[J]. Cell Metab, 2021, 33(4): 818-832. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.011.

[5] Wu YH, Wu YR, Li B, et al. Cryptotanshinone: a review of its pharmacology activities and molecular mechanisms[J]. Fitoterapia, 2020, 145: 104633. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104633.

[6] Ma M, Bao T, Li J, et al. Cryptotanshinone affects HFL-1 cells proliferation by inhibiting cytokines secretion in RAW264.7 cells and ameliorates inflammation and fibrosis in newborn rats with hyperoxia induced lung injury[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1192370. doi: 10.3389/fphar.2023.1192370.

[7] Liu Z, Xu S, Huang X, et al. Cryptotanshinone, an orally bioactive herbal compound from Danshen, attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1)[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(23): 5661-5675. doi: 10.1111/bph.13068.

[8] Zheng Z, Ke L, Ye S, et al. Pharmacological mechanisms of cryptotanshinone: recent advances in cardiovascular, cancer, and neurological disease applications[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 6031-6060. doi: 10.2147/DDDT.S494555.

[9] Wang X, Wan W, Zhang J, et al. Efficient pulmonary fibrosis therapy via regulating macrophage polarization using respirable cryptotanshinone- loaded liposomal microparticles[J]. J Control Release, 2024, 366: 1-17. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.12.042.

[10] Liu H, Zhan X, Xu G, et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105384. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105384.

[11] 刘美琳,徐 秒,董佳悦,等. 丹参脂溶性成分对AGEs条件下视网膜Müller细胞HIF-1及谷氨酰胺合成酶表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 99-102. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.2017.02.027.

[12] 魏方勇,王 佳,刘庆泽,等. 基于HIF-1α/VEGF信号通路探讨丹参提取物对糖尿病视网膜病变大鼠模型的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 187-191. doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.038.

[13] Heng YY, Shang HJ, Zhang XZ, et al. Sodium tanshinone ⅡA sulfonate ameliorates neointima by protecting endothelial progenitor cells in diabetic mice[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 446. doi: 10.1186/s12872-023-03485-4.

[14] Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment[J]. Clinical Interv Aging, 2021, 16: 1367-1378. doi: 10.2147/CIA.S297494.

[15] Hu A, Schmidt MHH, Heinig N. Microglia in retinal angiogenesis and diabetic retinopathy[J]. Angiogenesis, 2024, 27(3): 311-331. doi: 10.1007/s10456-024-09911-1.

[16] Zhang SM, Fan B, Li YL, et al. Oxidative stress-involved mitophagy of retinal pigment epithelium and retinal degenerative diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7): 3265-3276. doi: 10.1007/s10571-023-01383-z.

[17] Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic retinopathy (DR): mechanisms, current therapies, and emerging strategies[J]. Cells, 14(5): 376. doi: 10.3390/cells14050376.

[18] Bar S, Wilson KA, Hilsabeck TAU, et al. Neuronal glycogen breakdown mitigates tauopathy via pentose-phosphate-pathway-mediated oxidative stress reduction[J]. Nat Metab, 2025, 7(7): 1375-1391. doi: 10.1038/s42255-025-01314-w.

[19] Xia JP, Liu SQ, Wang S. Intravitreal conbercept improves outcome of proliferative diabetic retinopathy through inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. Life Sci, 2021, 265: 118795. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118795.

[20] 曾春琴,沈 强,胡高铭. 血管内皮生长因子抑制剂治疗视网膜血管瘤样增生药理及临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(1): 84-87. doi: 10.13683/j.wph.2024.01.014.

[21] Yang Y, Jiang G, Huang R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic retinopathy: from pathogenesis to therapeutic strategies[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 212: 115569. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115569.

[22] Yue T, Shi Y, Luo S, et al. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1055087. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055087.

[23] Zheng S, Li Y, Song X, et al. OTUD1 ameliorates cerebral ischemic injury through inhibiting inflammation by disrupting K63-linked deubiquitination of RIP2[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 281. doi: 10.1186/s12974-023-02968-7.

[24] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209-216. doi: 10.1038/s41392-020-00312-6.

[25] Poma P. NF-κB and disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9181-9188. doi: 10.3390/ijms21239181.

[26] Zheng X, Wan J, Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1151185. doi: 10.3389/fimmu.2023.1151185.

[27] Yu W, Zong S, Zhou P, et al. Cochlear marginal cell pyroptosis is induced by cisplatin via NLRP3 inflammasome activation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 823439. doi: 10.3389/fimmu.2022.823439.

[28] Cai Y, Chai Y, Fu Y, et al. Salidroside ameliorates Alzheimer's disease by targeting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 809433. doi: 10.3389/fnagi.2021.809433.

(编辑:龙小芬)