黄芪干预糖尿病视网膜病变的有效成分及其作用机制研究进展Δ

刘芮诚[1*]，孔　玲[1]，孙　野[2]，王喜军[1,2#]（1.黑龙江中医药大学国家中医药管理局中医方证代谢组学研究中心/国家中医药管理局中药血清药物化学重点研究室/中药材GAP研究中心，哈尔滨　150040；2.广州中医药大学第二附属医院省部共建中医湿证国家重点实验室，广州　511400）

中图分类号　R284；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）11-1404-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.23

摘　要　糖尿病视网膜病变是糖尿病的一种常见并发症，对人类视力健康产生了很大威胁。近几年研究表明，黄芪中皂苷类、多糖类、黄酮类成分通过作用于核因子κB、缺氧诱导因子1α、神经胶质纤维酸性蛋白、谷氨酰胺合成酶、醛糖还原酶和多种微小核糖核酸等相关靶点，调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、沉默信息调节因子1/核因子E2相关因子2、B细胞淋巴瘤2等信号通路，从而发挥抗炎、抗微血管病变、抗神经退行性病变、抗细胞凋亡的作用，进而达到治疗糖尿病视网膜病变的目的。

关键词　糖尿病视网膜病变；黄芪；有效成分；作用机制

Research progress about effective components of Astragali Radix in the intervention of diabetic retinopathy and its mechanism

LIU Ruicheng[1], KONG Ling[1], SUN Ye[2], WANG Xijun[1, 2] (1. Chinmedomics Research Center of National Administration of Traditional Chinese Medicine/Key Laboratory of Serum Pharmacochemistry of National Administration of Traditional Chinese Medicine/Chinese Medicinal Materials GAP Site, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511400, China)

ABSTRACT　Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes, which causes a great threat to the health of human vision. Recent studies have shown that saponins, polysaccharides and flavonoids in Astragali Radix regulate phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway, silent information regulator 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway, B-cell lymphoma-2 and other signaling pathways by acting on nuclear factor-κB, hypoxia-inducible factor-1α, glial fibrillary acidic protein, glutamine synthetase, aldose reductase, multiple miRNA and other related targets, so as to exert anti-inflammatory, anti-microangiopathy, anti-neurodegenerative disease and anti-apoptosis, and then achieve the purpose of treating DR.

KEYWORDS　diabetic retinopathy; Astragali Radix; active component; mechanisms

糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）是糖尿病最常见的并发症之一，主要表现为视网膜血管增生、基底膜增厚和周细胞丢失等，可导致患者不同程度的视力障碍，甚至失明。DR的治疗方法主要包括全视网膜激光光凝术、玻璃体切割术和眼内注射抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、类固醇类药物等。然而，激光光凝术并不能完全恢复视力，会造成不可逆的视力损伤；玻璃体切割术适用于DR晚期患者，对手术医师的经验要求较高，且费用高昂；玻璃体内长期注射类固醇类和抗VEGF药物会产生感染、眼内炎、视网膜脱落和白内障等副作用[1]。

DR是一种由代谢异常引起的疾病，针对局部的治疗手段显然不能调节全身代谢水平变化带来的影响。对此，中药多成分多靶点整体调节功能具有较大的优势，被认为是治疗糖尿病及其并发症较有潜力的一种替代疗法[2]。DR在中医理论中属“消渴”范畴，基本病机是“阴虚为本，燥热偏盛”，阴虚日久势必耗气，气能行血，久虚必瘀，最终导致血瘀兼夹气阴两虚的基本证候。因此，治疗DR的中药及其复方应以补虚行气、活血化瘀为主。黄芪为豆科植物膜荚黄芪*Astragalus membranaceus*（Fisch.）Bge.或蒙古黄芪*A. membranaceus*（Fisch.）Bge. var. *mongholicus*（Bge.）Hisao的干燥根，主产于内蒙古、山西及东北等地区，性微温，味甘，归脾、肺经，有补气升

Δ**基金项目**　黑龙江中医药大学科研基金项目（No.201808）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医方证代谢组学。E-mail：ruichengl2020@163.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：中药血清药物化学及中医方证代谢组学。E-mail：xijunw@sina.com

阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌的功效[3]。现代药理学研究表明，黄芪具有调节免疫、抗炎、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、抗糖尿病等多种药理作用[4]。高糖引起的代谢紊乱导致视网膜内细胞因子异常表达，继而引发的炎症、血管增生、细胞凋亡等是DR发病的核心机制[5]。研究表明，从黄芪中分离得到的多种活性成分可以促进胰岛B细胞分泌胰岛素从而发挥降糖作用[6]。黄芪根提取物可通过抑制VEGF、缺氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）等促血管生成因子的表达，发挥抗血管生成活性[7]。Jin等[8]通过网络药理学研究发现了黄芪治疗DR的潜在靶点，主要包括RAC-α丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶、VEGF-A、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、表皮生长因子受体等。鉴于上述研究，本文综述了近年来黄芪干预DR的有效成分及其作用机制的研究进展，旨在为DR治疗药物的开发提供参考。

1　黄芪干预DR的有效成分

现从黄芪中分离得到的化学成分有近200种，主要有皂苷类、多糖类、黄酮类，除此之外还有少量的氨基酸、香豆素、谷甾醇、生物碱等[9－10]。体内和体外多种模型研究结果表明，黄芪中分离得到的多种活性成分对DR有潜在的干预作用。

1.1　皂苷类成分

皂苷类成分主要为环菠萝蜜烷型和齐墩果烷型两种类型，常见的有黄芪甲苷Ⅰ、黄芪甲苷Ⅱ、黄芪甲苷Ⅳ、异黄芪甲苷Ⅰ、异黄芪甲苷Ⅱ等[11]。其中黄芪甲苷Ⅳ为黄芪的质量控制成分，具有抗糖尿病、保护神经、抗氧化等药理活性[12]。

1.2　多糖类成分

黄芪多糖类成分主要为葡萄糖，此外还含有半乳糖、岩藻糖、阿拉伯糖、鼠李糖、甘露糖、木糖等[13]。研究发现，黄芪多糖可通过保护高糖环境下的视网膜细胞，影响多种炎症因子来减轻视网膜内炎症反应，并防止视网膜细胞过度凋亡，从而干预DR[14]。

1.3　黄酮类成分

黄酮类成分在黄芪中含量丰富，主要为黄酮、异黄酮、查尔酮、黄酮醇、异黄烷、二氢黄酮醇、紫檀烷，其中异黄酮类成分（代表性成分为刺芒柄花素及其葡萄糖苷）的数量明显多于其他类型[15]。研究表明，刺芒柄花素能够抑制视网膜毛细血管异常增殖，从而发挥对DR的保护作用[16]。

2　黄芪有效成分干预DR的作用机制

2.1　抗炎作用

炎症是DR发病的主要机制之一，其与促炎细胞因子的激活有关[17]。在葡萄糖代谢改变导致全身慢性炎症的背景下，高糖激活的促炎细胞因子在视网膜中异常表达，不可避免地对视网膜血管生成、内皮细胞凋亡等产生有害影响[18]。近年来，学者们已在体内和体外对黄芪的抗炎活性进行了研究。在DR的实验室模型中，脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）可诱导多种转录因子和炎症介质表达上调，其中包括核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、一氧化氮（nitric oxide，NO）、IL-6等[19－20]。NF-κB是炎症和免疫反应的关键细胞因子，在多个信号通路的上游或下游起调节作用，是DR炎症治疗的关键靶点。黄芪总皂苷可通过抑制NF-κB抑制蛋白α（inhibitor of NF-κB，IκBα）降解和p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38MAPK）激活来抑制LPS诱导的NF-κB过度表达，进而抑制诱导性一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的表达，减少细胞内NO的产生，缓解LPS诱导的巨噬细胞的炎症反应[21]。黄芪多糖可通过抑制链脲佐菌素诱导的DR模型大鼠视网膜中TNF-α的表达来减轻炎症反应，对视网膜起到保护作用[22]。该作用机制见图1。

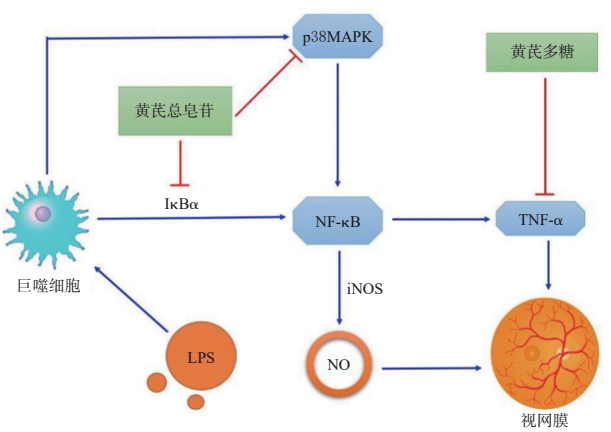


图1　黄芪有效成分干预DR炎症的作用机制

2.2　抗微血管病变作用

微血管病变是DR的主要发病机制，伴随着视网膜炎症的发生，主要表现为毛细血管增生和血管通透性改变[23]。在糖尿病发病期间，高糖和氧化应激会导致视网膜组织缺氧，而缺氧会引起视网膜细胞中VEGF的过度表达，进而导致视网膜血管通透性增加和血管生成等病理改变，这是DR最关键的发病机制[24]。HIF-1α是VEGF生成的主要调节因子，可在缺氧条件下被激活并稳定释放。缺氧促进HIF-1α、HIF-1β与缺氧反应元件（hypoxia-response element，HRE）结合并转录，进而促进VEGF的表达[25]。蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）在激活HIF-1α的上游通路中起作用，VEGF依赖于磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路来延长细胞存活信号表达，持续导致病

理性血管生成[25]。黄芪多糖可通过干扰糖尿病模型大鼠视网膜内Akt的激活来抑制VEGF表达，从而抑制血管生成，延缓DR的发病进程[26]。刺芒柄花素可通过抑制HIF-1α蛋白表达来影响VEGF信号通路活性，从而抑制缺氧诱导的视网膜新血管生成[14]。该作用机制见图2。

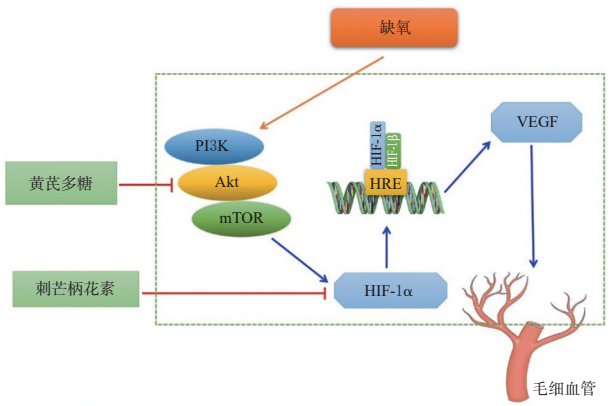


图2　黄芪有效成分干预DR微血管病变的作用机制

2.3　抗神经退行性病变作用

DR同时是一种神经血管并发症。视网膜是眼内的光敏神经组织，被视为大脑中枢神经系统延伸的一部分，由视神经元、血管、神经胶质细胞组成，三者共同构成了血-视网膜屏障（blood-retinal barrier，BRB），而BRB具有维持能量、调节内环境平衡、传递神经递质的作用[27]。在DR的发病过程中，VEGF和促炎细胞因子释放导致的血管损伤以及内皮细胞凋亡等可对BRB造成持续损伤[28]。Müller细胞是视网膜中重要的神经胶质细胞，正常状态下能通过调节视网膜内皮屏障的紧密度来维持BRB稳态；糖尿病状态下，Müller细胞内多种细胞因子分泌异常，如VEGF-A、TNF-α、IL-1β、HIF-1α等，这些因子可在不同水平参与DR的病变过程[29－30]。在DR的早期阶段，神经细胞内胶质过多会损伤Müller细胞，其主要特征为神经胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）和谷氨酰胺合成酶（glutamine synthetase，GS）在Müller细胞中异常表达[31]。黄芪甲苷Ⅳ对Müller细胞中GAFP和GS水平起调节作用，当Müller细胞受氧化应激刺激时，黄芪甲苷Ⅳ可通过下调GFAP水平、上调GS水平来减轻Müller细胞损伤[32]。视网膜醛糖还原酶（aldose reductase，AR）在引起DR炎症、神经退化、多元醇累积等途径中均发挥了重要作用[33]。在多元醇通路中，葡萄糖在AR和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸激酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NAPDH）作用下转化为山梨醇，进而在琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase，SDH）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）作用下转化为果酸，而黄芪甲苷Ⅳ可显著抑制AR激活，抑制TNF-α和细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases 1/2，ERK1/2）的过度磷酸化，从而延缓小鼠的视网膜神经性病变[34]。该作用机制见图3。

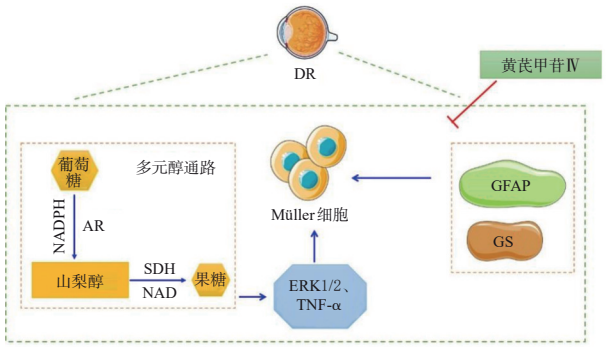


图3　黄芪有效成分干预DR神经退行性病变的作用机制

2.4　抗细胞凋亡作用

DR功能障碍可视为视网膜神经血管单元的损害，该单元包括视网膜神经节细胞、神经胶质细胞、内皮细胞、周细胞和视网膜色素上皮细胞，不同细胞具有各自的功能，其受损会引起视网膜结构和功能障碍[35]。其中，视网膜色素上皮细胞可以过滤和运输营养物质，若被损伤则会导致潜在的有毒溶质在视网膜中积累；其还是抗血管生成因子色素上皮衍生因子的主要生成部位，对维持血管稳态发挥着重要作用[36]。相关研究发现，黄芪皂苷可通过抑制蛋白激酶R样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）途径，抑制真核翻译起始因子α亚基（eukaryotic initiation factor-2α，elf-2α）和转录激活因子4（recombinant activating transcription factor 4，ATF4）的表达，进而抑制转录因子C/EBP的同源蛋白（C/EBP-homologous protein，CHOP）和微管相关蛋白1A/1B-轻链3（light chain 3，LC3）的表达，从而抑制高糖诱导的视网膜色素上皮细胞的自噬，恢复细胞活性[37]。该作用机制见图4A。

代谢记忆会给糖尿病及其并发症带来持续性影响，目前认为这种现象主要与表观遗传修饰有关，微小核糖核酸（miRNA）水平的变化是代谢记忆发生的关键因素[38]。研究表明，高糖会导致细胞线粒体损伤，诱导细胞过度凋亡，而黄芪甲苷Ⅳ可通过抑制miR-138-5p表达、恢复沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）/核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）的活性而减少细胞不正常凋亡，同时上调miR-128表达，调节PI3K/Akt信号通路，发挥对视网膜细胞的保护作用[39－40]。黄芪多糖也会发挥相似的药理作用，通过调节miR-240、miR-195、miR-182等相关miRNA而影响SIRT1/Nrf2和B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）信号通路，减轻线粒体功能损伤诱导的细胞过度凋亡[14,41－42]。由此推断黄芪有效成分可能通过抗细胞凋亡来治疗DR代谢记忆。该作用机制见图4B。

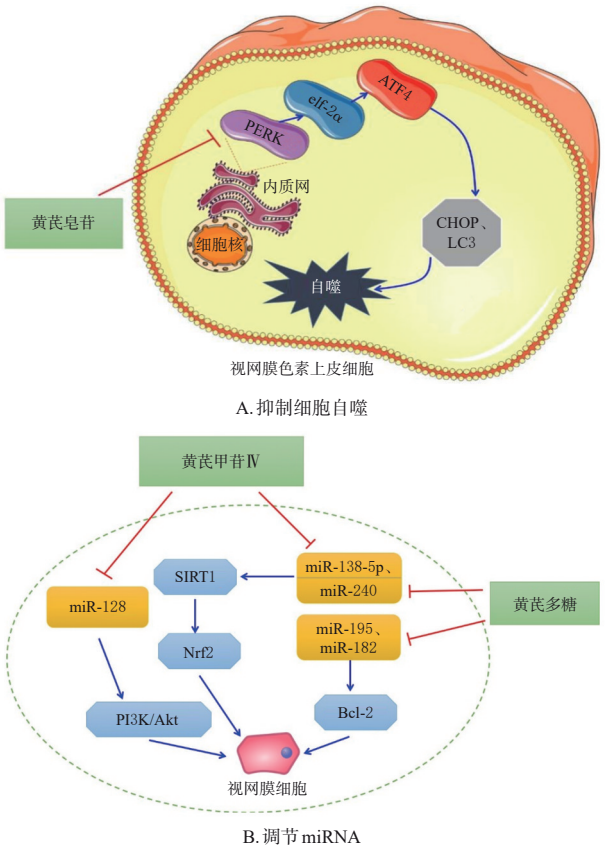


图4　黄芪有效成分抗细胞凋亡的作用机制

3　总结与展望

DR的发病率随着糖尿病患者的增加而逐年上升，寻找其治疗药物成为亟待解决的难点。目前，黄芪治疗DR有效成分的研究主要集中于皂苷类、多糖类、黄酮类等。针对DR多种发病机制，黄芪中有效成分主要通过抑制NF-κB的过表达、影响NO和TNF-α等炎症细胞因子的释放而发挥抗炎作用；通过抑制HIF-1α表达、减少VEGF生成而发挥抗微血管病变作用；通过激活GS、抑制GFAP，并抑制AR激活导致的ERK1/2和TNF-α过表达来保护Müller细胞，从而发挥抗神经退行性病变作用；通过抑制PERK途径和多种miRNA的表达影响PI3K/Akt、SIRT1/Nrf2、Bcl-2等信号通路，从而发挥抗细胞凋亡作用，进而治疗DR。

基于目前的研究进展，黄芪其他类型有效成分的研究还有待进一步加强，尤其是在基于“病证结合”模式评价中医药临床疗效的背景下，黄芪有效成分是否可在方剂配伍环境下对临床病或证发挥临床疗效尚不明确。因此，应该对此进行深入研究，并开展基于黄芪干预DR的体内药效物质基础的创新药物设计及全链条质量控制，推进以黄芪为主要药物的经典名方物质基准及质量控制工作。

参考文献

[1] ABU EL-ASRAR A M, AL-MEZAINE H S. Advances in the treatment of diabetic retinopathy[J]. Saudi J Ophthalmol, 2011, 25(2): 113-122.

[2] PANG B, LI Q W, QIN Y L, et al. Traditional Chinese medicine for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(7): e19102.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：318.

[4] NY V, HOUŠKA M L, PAVELA R, et al. Potential benefits of incorporating *Astragalus membranaceus* into the diet of people undergoing disease treatment: an overview [J]. J Funct Foods, 2021, 77: 104339.

[5] HU C, JIA W P. Therapeutic medications against diabetes: what we have and what we expect[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 139: 3-15.

[6] LEE D, LEE D H, CHOI S, et al. Identification and isolation of active compounds from *Astragalus membranaceus* that improve insulin secretion by regulating pancreatic β-cell metabolism[J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 618.

[7] LIU X, WANG B, SUN Y, et al. *Astragalus* root extract inhibits retinal cell apoptosis and repairs damaged retinal neovascularization in retinopathy of prematurity[J]. Cell Cycle, 2019, 18(22): 3147-3159.

[8] JIN Q, HAO X F, XIE L K, et al. A network pharmacology to explore the mechanism of *Astragalus membranaceus* in the treatment of diabetic retinopathy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8878569.

[9] SU H F, SHAKER S, KUANG Y, et al. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang-Qi (Astragali Radix)[J]. Med Res Rev, 2021, 41(4): 1999-2038.

[10] CHANG X, CHEN X, GUO Y, et al. Advances in chemical composition, extraction techniques, analytical methods, and biological activity of Astragali Radix[J]. Molecules, 2022, 27(3): 1058.

[11] WANG C J, HE F, HUANG Y F, et al. Discovery of chemical markers for identifying species, growth mode and production area of Astragali Radix by using ultra-high-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry[J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153155.

[12] ZHANG J Q, WU C X, GAO L, et al. Astragaloside Ⅳ derived from *Astragalus membranaceus*: a research review on the pharmacological effects[J]. Adv Pharmacol, 2020, 87: 89-112.

[13] TANG Z, HUANG G. Extraction, structure, and activity of polysaccharide from Astragali Radix[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113015.

[14] LIU P, PENG Q H, TONG P, et al. *Astragalus* polysaccharides suppresses high glucose-induced metabolic memory in retinal pigment epithelial cells through inhibiting mitochondrial dysfunction-induced apoptosis by regulating miR-195[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 21.

[15] SHENG Z，JIANG Y，LIU J，et al. UHPLC-MS/MS analysis on flavonoids composition in *Astragalus membranaceus* and their antioxidant activity[J]. Antioxidants（Basel），2021，10(11)：1852.
[16] ZHANG Y，CHEN C，ZHANG J. Effects and significance of formononetin on expression levels of HIF-1α and VEGF in mouse cervical cancer tissue[J]. Oncol Lett，2019，18(3)：2248-2253.
[17] RÜBSAM A，PARIKH S，FORT P E. Role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. Int J Mol Sci，2018，19(4)：942.
[18] FORRESTER J V，KUFFOVA L，DELIBEGOVIC M. The role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. Front Immunol，2020，11：583687.
[19] FERNANDEZ-ROBREDO P，GONZÁLEZ-ZAMORA J，RECALDE S，et al. Vitamin D protects against oxidative stress and inflammation in human retinal cells[J]. Antioxidants（Basel），2020，9(9)：E838.
[20] HERNÁNDEZ C，ARROBA A I，BOGDANOV P，et al. Effect of topical administration of somatostatin on retinal inflammation and neurodegeneration in an experimental model of diabetes[J]. J Clin Med，2020，9(8)：2579.
[21] WANG Y，REN T J，ZHENG L C，et al. *Astragalus* saponins inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse macrophages[J]. Am J Chin Med，2016，44(3)：579-593.
[22] 闫丰华，焦禄安，郑加军，等. 黄芪多糖对糖尿病模型大鼠视网膜病变及血清胱抑素C的影响[J]. 热带医学杂志，2019，19(7)：813-816，804.
[23] UEMURA A，FRUTTIGER M，D'AMORE P A，et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation[J]. Prog Retin Eye Res，2021，84：100954.
[24] 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.
[25] LAZZARA F，TROTTA M C，PLATANIA C B M，et al. Stabilization of HIF-1α in human retinal endothelial cells modulates expression of miRNAs and proangiogenic growth factors[J]. Front Pharmacol，2020，11：1063.
[26] 刘俊辉，李春江，李玉涛. 黄芪多糖对糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用[J]. 河北医科大学学报，2017，38(7)：797-800.
[27] MARCHESI N，FAHMIDEH F，BOSCHI F，et al. Ocular neurodegenerative diseases：interconnection between retina and cortical areas[J]. Cells，2021，10(9)：2394.
[28] ROSSINO M G，DAL MONTE M，CASINI G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy[J]. Front Neurosci，2019，13：1172.
[29] LIU Y，LI L L，PAN N X，et al. TNF-α released from retinal Müller cells aggravates retinal pigment epithelium cell apoptosis by upregulating mitophagy during diabetic retinopathy[J]. Biochem Biophys Res Commun，2021，561：143-150.
[30] QIU A W，HUANG D R，LI B，et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy[J]. Cell Death Dis，2021，12(11)：1057.
[31] SUBIRADA P V，PAZ M C，RIDANO M E，et al. A journey into the retina：Müller glia commanding survival and death[J]. Eur J Neurosci，2018，47(12)：1429-1443.
[32] 焦伟炜，刘学政. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠视网膜Müller细胞的影响[J]. 解剖科学进展，2015，21(5)：512-514.
[33] THAKUR S，GUPTA S K，ALI V，et al. Aldose reductase：a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications[J]. Arch Pharm Res，2021，44(7)：655-667.
[34] DING Y Z，YUAN S T，LIU X Y，et al. Protective effects of astragaloside Ⅳ on db/db mice with diabetic retinopathy[J]. PLoS One，2014，9(11)：e112207.
[35] YANG S，ZHANG J，CHEN L. The cells involved in the pathological process of diabetic retinopathy[J]. Biomed Pharmacother，2020，132：110818.
[36] PAVAN B，DALPIAZ A. Retinal pigment epithelial cells as a therapeutic tool and target against retinopathies[J]. Drug Discov Today，2018，23(9)：1672-1679.
[37] 余静，赵海岚，程凯尧，等. 黄芪皂苷通过调控蛋白激酶R样内质网激酶途径抑制高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞自噬的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学，2019，24(4)：361-368.
[38] VASISHTA S，UMAKANTH S，ADIGA P，et al. Extrinsic and intrinsic factors influencing metabolic memory in type 2 diabetes[J]. Vascul Pharmacol，2022，142：106933.
[39] 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)：8240-8254.
[40] WANG T，ZHANG Z W，SONG C P，et al. Astragaloside-Ⅳ protects retinal pigment epithelial cells from apoptosis by upregulating miR-128 expression in diabetic rats[J]. Int J Mol Med，2020，46(1)：340-350.
[41] PENG Q H，TONG P，GU L M，et al. *Astragalus* polysaccharide attenuates metabolic memory-triggered ER stress and apoptosis via regulation of miR-204/SIRT1 axis in retinal pigment epithelial cells[J]. Biosci Rep，2020，40(1)：BSR20192121.
[42] GAO L M，FU S，LIU F，et al. *Astragalus* polysaccharide regulates miR-182/bcl-2 axis to relieve metabolic memory through suppressing mitochondrial damage-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells[J]. Pharmacology，2021，106(9/10)：520-533.

（收稿日期：2022-10-16　修回日期：2023-05-15）
（编辑：胡晓霖）