

mTOR-自噬途径调控糖尿病视网膜病变的研究进展

秦婷婷^{1,2,3}, 张乐颖^{2,3}, 李 婷^{1,2}, 匡晓慧^{2,3}, 王娇娇^{2,3}, 宋宗明^{2,3}

引用: 秦婷婷, 张乐颖, 李婷, 等. mTOR-自噬途径调控糖尿病视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(10): 1617-1622.

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目 (No. SBGJ202402093); 中原科技领军人才项目 (No. 224200510013)

作者单位: ¹(453003) 中国河南省新乡市, 河南医药大学; ²(450003) 中国河南省郑州市, 河南省人民医院眼科研究所;

³(450003) 中国河南省郑州市, 河南省立眼科医院

作者简介: 秦婷婷, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王娇娇, 女, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. wjjnzy@126.com; 宋宗明, 男, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. szmeyes@126.com

收稿日期: 2025-01-16 修回日期: 2025-08-20

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者常见且严重的微血管并发症之一,已成为全球致盲的主要原因之一。随着糖尿病患病率持续上升,深入探究DR的发病机制及其有效干预手段具有重要的临床意义。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为一种蛋白激酶,广泛参与细胞生长、代谢和自噬等过程。研究表明,mTOR信号通路在DR病理进程中发挥重要调控作用,其活性异常可导致视网膜细胞自噬功能紊乱,从而加速细胞损伤与疾病发展。自噬作为细胞稳态的重要调节机制,通过清除受损细胞器和蛋白质聚集,维持细胞功能平衡。文章系统综述了mTOR信号通路的结构功能、自噬的分子调控机制及其在视网膜病理变化中的作用,通过归纳当前的研究成果,旨在明确mTOR-自噬轴在DR中的关键调控作用,为揭示DR的分子发病机制提供理论支撑,并为开发新型靶向治疗策略提供潜在靶点和研究方向,具有重要的科学意义和临床价值。

关键词: 雷帕霉素靶蛋白(mTOR); 自噬; 糖尿病视网膜病变; 双重作用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.12

Research progress on the regulation of diabetic retinopathy by the mTOR - autophagy pathway

Qin Tingting^{1,2,3}, Zhang Leying^{2,3}, Li Ting^{1,2}, Kuang Xiaohui^{2,3}, Wang Jiaojiao^{2,3}, Song Zongming^{2,3}

Foundation items: Provincial and Ministry Key Project of Medical Science and Technology Tackling Program of Henan Province (No. SBGJ202402093); Zhongyuan Science and Technology Leading Talent Project (No.224200510013)

¹Henan Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; ²Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; ³Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Correspondence to: Wang Jiaojiao. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. wjjnzy@126.com; Song Zongming. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. szmeyes@126.com

Received:2025-01-16 Accepted:2025-08-20

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and severe microvascular complications in diabetic patients and has become one of the leading causes of blindness worldwide. With the continuous rise in the prevalence of diabetes, in - depth exploration of the pathogenesis of DR and effective intervention measures is of great clinical significance. The mechanistic target of rapamycin (mTOR), as a protein kinase, is widely involved in cellular processes such as growth, metabolism, and autophagy. Research indicates that the mTOR signaling pathway plays a crucial regulatory role in the pathological progression of DR, and its abnormal activity can disrupt retinal cell autophagy function, thereby accelerating cellular damage and disease progression. Autophagy, as an important regulatory mechanism for cellular homeostasis, maintains cellular functional balance by clearing damaged organelles and protein aggregates. This article provides a systematic review of the structural and functional aspects of the mTOR signaling pathway, the molecular regulatory mechanisms of autophagy, and their roles in retinal pathological changes. By summarizing current research findings, the article aims to clarify the key regulatory role of the mTOR-autophagy axis in DR, providing theoretical support for elucidating the molecular pathogenesis of DR and offering potential targets and research directions for developing novel targeted therapeutic strategies, thereby holding significant scientific and clinical value.

• KEYWORDS: mechanistic target of rapamycin (mTOR); autophagy; diabetic retinopathy; dual roles

Citation: Qin TT, Zhang LY, Li T, et al. Research progress on the regulation of diabetic retinopathy by the mTOR-autophagy pathway. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025, 25(10): 1617-1622.

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种由糖尿病引起的微血管疾病,也是全球成年人视力障碍和失明的主要原因^[1]。DR 的发生与长时间高血糖有关,其特征包括血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 破裂、血管通透性增加和新生血管形成等^[2]。目前,关于 DR 的详细分子和病理机制尚不完全清楚。雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 是一个重要的信号转导蛋白,在调控细胞生长、代谢、增殖和存活中发挥关键作用^[3]。mTOR 可通过多种机制减轻 DR 中的视网膜损伤,包括抑制氧化应激和炎症反应、促进细胞存活和修复以及维持血管稳态^[4]。越来越多的证据表明,mTOR 信号通路在自噬调控中也扮演着重要角色,不仅能够抑制自噬的过度活化,还可以维持细胞稳态。自噬是一种细胞内降解机制,通过清除受损细胞器和异常蛋白质来维持细胞稳态和代谢平衡^[5]。在 DR 中,自噬发挥了双重作用:(1) 自噬可以通过清除受损细胞器来保护细胞;(2) 过度的自噬可能导致细胞凋亡,从而加重视网膜损伤^[6]。因此,理解自噬在 DR 中的调控机制对于开发新的治疗策略具有重要意义。本文综述了自噬、mTOR 在调节过程中的相互作用以及对 DR 的双重作用,以期对 DR 的靶向治疗提供新的思路 and 方向。

1 mTOR 和自噬的分子机制

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,广泛参与细胞生长、增殖、代谢与生存等过程^[7]。mTOR 主要通过两种复合物形式发挥作用:mTORC1 和 mTORC2^[8-9]。其中,mTORC1 由 mTOR、Raptor、哺乳动物致死性 SEC13 蛋白 8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8, mLST8) 等构成,mTORC1 通过激活核糖体蛋白 S6 激酶 1 型 (ribosomal protein S6 kinase beta-1, S6K1) 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1) 促进蛋白合成,抑制类 Unc-51 自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 以阻断自噬,同时调控固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α) 促进脂质合成和糖代谢^[10-11]。mTORC2 则主要通过激活蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α)、小 GTP 结合蛋白 (small GTPases) 及蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT), 调节细胞骨架、促进细胞增殖与存活,并影响离子通道活动^[12]。mTOR 活性受多种因素调控,包括营养状态、生长因子、能量水平及细胞应激^[13]。营养充足时,mTORC1 被激活以促进合成代谢;胰岛素通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT 通路促进 mTORC1 和 mTORC2 的激活,AKT 抑制结节性硬化症复合体 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/TSC2),从而解除对脑富集 Ras 同源蛋白 (ras homolog enriched in brain, Rheb) 的抑制,激活 mTORC1。同时,AKT 也可直接激活 mTORC2。能量不足时,AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 被激活并抑制 mTORC1,以降低代谢需求^[14]。此外,低氧通过 HIF-1 α 、DNA 损伤通过 p53 调控 TSC1/TSC2,均可抑制 mTORC1

活性^[15]。在高糖病理条件下,mTORC1 活性显著增强,不仅可以通过磷酸化 ULK1 抑制其激酶活性,阻断以 ULK1 复合物 [包括 ULK1、自噬相关蛋白 13 (autophagy-related protein 13, ATG13)、200 kDa 家族相互作用蛋白 (family interacting protein of 200 kDa, FIP200)、自噬相关蛋白 101 (autophagy-related protein 101, ATG101)] 为核心的自噬起始过程,还可以促进 4E-BP1/真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)/真核翻译起始因子 4G (eukaryotic translation initiation factor 4G, eIF4G) 轴的蛋白合成活动,加剧细胞代谢负担。而 ULK1 的失活阻断了 Class III PI3K 复合物的启动,导致吞噬泡无法有效形成,从而阻碍自噬相关蛋白 5-12-16 样蛋白 1 复合物 (autophagy-related protein 5-12-16-like 1 complex, ATG5-ATG12-ATG16L1) 及微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3-II, LC3-II) 的正常装配,最终导致自噬小体发育不完全^[16]。这些机制使 mTOR 能够根据内外环境变化动态调节细胞命运。

自噬是一种在真核细胞中高度保守的胞内降解过程,能够通过清除聚集或错误折叠的蛋白质和受损细胞器来维持细胞稳态,对细胞的代谢、发育、生长和衰老等过程具有重要调节作用^[17]。根据其发生机制和结构特征,自噬可分为巨自噬、分子伴侣介导的自噬、微自噬^[18]。自噬作为细胞应激防御机制,原本通过降解受损线粒体、聚集蛋白以及炎症因子来维持内环境稳态^[19]。在正常自噬过程中,LC3-I 在 ATG4、ATG7、ATG3 的参与下被加工为 LC3-II,并嵌入到自噬小体膜中,协助其识别并包裹细胞内受损结构。然而在高糖状态下,自噬被抑制,细胞内受损线粒体无法清除,产生过量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)。这类氧化应激信号可激活炎症反应,包括诱导肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎因子的表达,并进一步促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 上调,诱导新生血管生成,加剧视网膜组织的病理损伤。在功能上,自噬在多方面发挥作用:(1) 清除损伤结构,维持细胞稳态:自噬能够选择性降解受损的线粒体、内质网和异常蛋白质,阻止 ROS 积聚,从而减轻氧化应激^[20];(2) 参与免疫调节与抗炎反应:自噬可降解细胞内的病原体与抗原,并通过抗原呈递增强免疫应答。同时,它还可清除胞内多余的炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β ,减轻炎症反应,对视网膜细胞具有保护作用^[21];(3) 调控能量与营养代谢:在饥饿或能量耗竭状态下,自噬通过降解胞内蛋白质与脂质储备,为细胞提供氨基酸和脂肪酸等代谢底物,以维持能量供应与代谢稳态^[22]。

近年来,针对 mTOR/自噬通路的靶向治疗在 DR 动物模型中取得了显著进展。研究表明,雷帕霉素通过抑制 mTORC1 活性,恢复自噬功能,减轻视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGCs) 的凋亡,从而改善神经退行性病变^[23]。此外,天然化合物血清胆汁酸 (serum bile acids, SBA) 可调控 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路,抑制高糖诱导的自噬过度激活,进而保护视网膜色素上皮 (retinal

pigment epithelium, RPE) 细胞免受损伤^[24]。中药复方如明目消蒙片也被证实可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,改善自噬功能,减轻炎症反应,缓解 DR 的病理状态^[25]。另有研究显示,脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)可显著抑制高糖条件下 ARPE-19 细胞中自噬的异常激活,表现为 p-mTOR 表达升高和自噬流减少,提示其通过调节 mTOR 通路发挥细胞保护作用^[26]。但目前大部分研究依赖于链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠模型或 ARPE-19 人源 RPE 细胞系,这些模型虽然广泛应用,但在模拟人类 DR 复杂病理过程方面存在一定局限。STZ 模型主要反映 1 型糖尿病的高血糖状态,难以囊括 II 型糖尿病患者所伴随的胰岛素抵抗与慢性炎症环境;而 ARPE-19 细胞虽便于体外操作,但其表型与成熟 RPE 细胞仍有差异,且无法模拟视网膜组织的多细胞互作与三维结构。因此,未来研究有必要引入更具生理相关性的模型体系,如高脂饮食联合低剂量 STZ 诱导的 2 型糖尿病模型、视网膜类器官或含有免疫/神经细胞成分的组织共培养系统,以更真实地反映 DR 中 mTOR/自噬调控的动态变化。并进一步结合临床患者样本进行验证,将有助于推动基础发现向临床转化,并明确靶向干预的适应证和剂量窗。

2 mTOR 在 DR 的双重作用

mTOR 在 DR 中具有复杂的双重作用,mTOR 的过度激活可能导致细胞内代谢失衡,促进炎症和细胞凋亡,加重 DR 的病理进程。研究表明 mTOR 通过增强核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 通路的活性,促进了炎症因子 TNF- α 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达^[27]。这些炎症因子不仅破坏血-视网膜屏障,导致视网膜水肿和出血,还进一步加重了视网膜细胞的损伤。Jacot 等^[28]指出,高水平的 ROS 激活了 NF- κ B 通路,而 mTOR 的持续过度激活则进一步放大了这一炎症反应,从而加剧了糖尿病视网膜病变的进展。在高糖条件下的视网膜 Müller 胶质细胞和微血管内皮细胞中,mTORC2 的激活促进了 VEGF 和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein-related astrocytopathy, GFAP)的表达,导致 ROS 水平升高,进而加剧视网膜氧化应激和血管异常增生,使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素可显著降低 VEGF 和 GFAP 的表达,并减少 ROS 的产生^[29]。此外,也有研究发现,在 DR 中,视网膜组织的 mTORC2 活性降低,导致其下游底物热休克蛋白 β -4(heat shock protein beta-4, HSPB4)的伴侣活性减弱,视网膜神经细胞更容易受到高糖环境诱导的应激损伤和炎症攻击^[30]。研究还发现,在糖尿病条件下,视网膜中的星形胶质细胞和小胶质细胞被激活,胶质细胞的异常活动会释放大量的促炎因子和神经毒性物质,进一步加剧神经细胞的损伤,抑制 mTOR 则可以减少胶质细胞的异常增生和促炎性分泌,从而保护神经细胞免受进一步的损伤^[4]。但在特定情况下,mTOR 在调节视网膜功能方面具有显著的保护性,其机制主要体现在对自噬、铁死亡及神经元功能连接的调控上。有研究表明,Sestrin2 可通过激活 mTOR 通路,促进适度自噬并抑制铁死亡,从而有效保护视网膜神经节细胞免受高糖环境诱导的损伤,延缓糖尿病视网膜病变的

进展^[31]。mTORC2 通过磷酸化 Akt 在 Ser473 位点,激活下游的细胞存活和代谢通路。在高糖环境下,mTORC2 活性的降低会抑制 Akt 通路,增加细胞凋亡风险,因此,维持 mTORC2 的正常功能对于保护视网膜细胞至关重要^[32]。这些研究表明,mTOR 不仅在代谢调控中具有核心地位,也在视网膜神经保护与功能维持方面展现出治疗潜力。在 DR 的早期阶段,mTOR 激活可以增强血管的完整性,减少血管的渗漏,从而减轻视网膜水肿的发生^[33]。研究发现,白细胞衍生趋化因子-2(leukocyte cell-derived chemotaxin 2, LECT2)通过激活血管生成素受体酪氨酸激酶(tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains 2, Tie2)/Akt/mTOR 信号通路,增强内皮细胞间紧密连接蛋白的表达,改善糖尿病引起的 BRB 损伤,从而减少血管渗漏和视网膜水肿的发生^[34]。在高糖条件下,mTOR 通路的激活可通过调控 HIF-1 α 的表达,间接影响 VEGF 的水平,防止其过度表达导致的血管异常增生和渗漏^[35]。mTOR 在糖尿病视网膜病变中的作用具有阶段性:在急性代谢应激初期,适度激活有助于视网膜细胞适应和修复,而在慢性高糖环境下的持续激活则可能加重视网膜损伤。总的来说,当前研究在明确 mTOR 参与 DR 发病机制方面已取得初步进展,尤其在炎症反应、氧化应激和血管异常方面的调控作用已得到广泛认可。然而,关于 mTOR 在不同时期、不同细胞类型中的功能表现仍存在争议,尤其是 mTORC1 与 mTORC2 之间的动态平衡调节机制、对自噬与细胞死亡路径的精确控制机制仍不清晰。未来研究应聚焦于其时序性调控机制及其上下游通路之间的相互作用,以期为 DR 的个体化及精准治疗提供理论依据和潜在靶点。

3 自噬在 DR 中的双重作用

自噬在 DR 中的作用呈现双向性,其调控机制复杂多变。通常情况下,自噬作为维持细胞稳态的关键过程,能通过降解受损线粒体和异常蛋白质,缓解高糖诱导的氧化应激和炎症反应,从而起到保护作用。Shi 等^[36]的研究发现,在高糖应激条件下,ARPE-19 细胞中自噬水平的升高与线粒体 ROS 生成的显著降低相关,提示自噬通过清除 ROS 源头发挥细胞保护功能,抑制自噬则导致受损线粒体积聚,引发炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 β 的过度表达,进而激活细胞损伤通路。Wang 等^[37]报道,天然抗氧化剂表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)通过促进 LC3-II 上调,增强自噬小体形成和溶酶体酸化,有效减少了糖尿病条件下 Müller 细胞的凋亡,进一步证明自噬适度活化有助于减轻视网膜损伤。Lopes de Faria 等^[38]指出高糖暴露下 Müller 细胞自噬活性增强,而干预自噬则显著升高细胞凋亡率。然而,当自噬过度激活或持续高水平活化时,这一原本具有保护性的机制可能转化为细胞死亡通路,诱发所谓的自噬性细胞死亡(autophagic cell death, ACD)^[39]。这种现象通常与 Beclin-1 蛋白(beclin-1, BECN1)和 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的解离以及 ATG5-ATG12 复合物的异常激活有关。Peng 等^[40]研究发现,在糖尿病大鼠模型中,高糖诱导的自噬过度活跃导致 RGCs 数量显著减少,并伴有明显的凋亡及功能退化,表明 ACD 在 DR 中

具有重要病理意义。此外,自噬异常也会影响视网膜血管的稳定性。研究表明,在高糖条件下,ARPE-19 细胞中自噬活性显著增强,表现为 LC3-II 升高和 p62 下降,使用自噬抑制剂甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)干预后,细胞活力显著上升,同时其管腔形成能力和迁移能力明显下降^[41],提示异常自噬可能参与促进血管新生和血管不稳定。Li 等^[42]进一步发现,在高糖环境下,RF/6A 血管内皮细胞的增殖受到抑制,但管腔形成和迁移活动增强,进一步说明自噬对血管生成的调控与其活性水平密切相关。总体而言,自噬在 DR 中既可能是细胞保护机制,也可能在特定条件下转化为损伤路径。尽管其在抗氧化、抗炎中的积极作用已被广泛报道,但关于何种阈值或条件下自噬功能由“保护”转向“损伤”,目前尚无统一结论。未来研究亟需明确自噬激活的关键节点、调控分子的时空表达特征及其与 mTOR 等信号轴的耦合机制,以推动精准干预策略的制定^[43]。

4 mTOR-自噬相关途径参与 DR 的病理改变

在 DR 的病理过程中,mTOR 和自噬之间的相互作用是调节视网膜细胞存活与功能的关键因素。在 DR 的高糖环境下,mTOR 的过度激活则会抑制自噬,加剧炎症反应和氧化应激,导致 VEGF 水平升高,血管新生,进而推动糖尿病视网膜病变的病理进展。在正常生理条件下,mTORC1 通过感知细胞内外的能量、营养水平以及氧化应激状态来调节自噬^[44]。当 mTORC1 被激活时,它会抑制自噬的发生,阻止细胞内的物质降解和回收。在糖尿病病的病理状态下,高糖和高脂引起的胰岛素信号紊乱导致了 mTORC1 的持续激活。持续活跃的 mTORC1 会通过 S6K1 磷酸化 ULK1,直接抑制自噬的启动,4E-BP1 则通过解除对 eIF4E 的抑制,进一步促进翻译过程,增强蛋白质合成。这些机制不仅支持细胞增殖,还会抑制自噬所需的蛋白质合成。自噬受抑制时,细胞内受损的线粒体和积累的错误折叠蛋白质不能被有效清除,从而导致这些受损的细胞器继续积累并引发 ROS 过量生成,加剧氧化应激,从而进一步损伤视网膜神经节细胞和血管内皮细胞^[45]。Madrakhimov 等^[23]研究发现,在链脉佐菌素诱导的糖尿病模型中,mTOR 依赖性自噬失调是导致视网膜神经节细胞损失的重要机制,糖尿病状态下 mTOR 的过度激活抑制了自噬,导致细胞内氧化应激和毒素积累,从而促使细胞凋亡。通过调节 mTOR 信号通路,有望改善视网膜神经节细胞的存活,减缓糖尿病视网膜病变的进展。蒋晨等^[46]发现,在糖尿病模型中,阿江榄仁酸(arjunolic acid, AA)可以通过 AMPK/mTOR/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)调节的自噬途径降低 ROS 水平,并减少炎症细胞因子的产生,从而减轻视网膜损伤。自噬的抑制不仅导致氧化应激的增加,还与炎症反应密切相关。在糖尿病视网膜病变中,炎症是关键的病理机制之一,mTOR 通过抑制自噬的功能,放大了视网膜中的促炎信号通路,而自噬的正常功能能够限制促炎细胞因子的过度释放,抑制 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的产生^[25]。除此之外,当自噬受抑制时,视网膜内的炎症反应加剧,导致视网膜微环境的恶化,这种炎症状态不仅直接损伤视网膜细胞,还通过促进 VEGF 的产生,引发病理性血管新生。

VEGF 的升高是糖尿病视网膜病变晚期阶段的标志性特征,导致视网膜中脆弱的新生血管形成,这些血管容易渗漏并破裂,造成视网膜水肿、出血和视力丧失^[47]。Al-Dwairi 等^[48]在一项临床研究中检测到增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者玻璃体中 VEGF 平均浓度为 5744 ± 761 pg/mL,而非糖尿病患者仅为 818 ± 403 pg/mL,差异极为显著($P = 0.0001$),并且 VEGF 水平与患者术后视功能预后呈负相关。此外,Ding 等^[49]通过在 PDR 患者术前注射抗 VEGF 药物康柏西普进行干预,发现其可显著降低房水与玻璃体内的 VEGF-A 和 VEGF-B 表达,显著减少术中出血并改善术野清晰度,临床疗效明确。自噬的抑制与 VEGF 水平的升高紧密相关,而 mTOR 与自噬在视网膜新生血管形成过程中表现出复杂的相互作用,对新生血管的生长和发育具有重要影响。研究表明,高糖环境下 mTOR 的激活通过上调 VEGF,不仅直接推动了血管内皮细胞的增殖和迁移,还使视网膜细胞对缺氧和应激信号更加敏感,进一步增强了病理性血管生成的潜力^[50]。与此同时,抑制自噬的 mTOR 信号也导致了细胞内清除受损细胞器的能力减弱,受损线粒体和蛋白质的累积进一步加剧了氧化应激,这种氧化应激又会激活促炎性途径,使视网膜内的炎症环境恶化,从而促进新生血管的异常生长^[51]。在增殖性糖尿病视网膜病变中,新生血管的形成是视力丧失的主要原因之一,这与 mTOR 相关的自噬失调密切相关。Lin 等^[52]研究表明,在细胞模型和动物模型中姜黄内酯通过抑制 mTOR 以及 VEGF 的表达从而抑制新生血管的形成和发展。Huang 等^[53]研究发现,成纤维细胞生长因子-1(fibroblast growth factor-1, FGF-1)通过 ARPE-19 细胞中的 AMPK/mTOR 信号传导恢复自噬功能,可以增强新生血管的稳定性,减少其脆弱性,从而减轻视网膜的损伤。整体来看,mTOR 与自噬之间的失衡已被证实是 DR 病理进展的重要驱动因素,尤其在炎症反应、氧化应激和新生血管形成等环节中扮演关键角色。与此同时,VEGF 水平的持续升高作为晚期 DR 的核心标志,不仅反映病情活动性,也是导致视网膜新生血管异常增生、渗漏和出血的直接诱因,成为临床干预的重要靶点。现有研究与临床实证共同表明,单一的 mTOR 抑制或 VEGF 阻断虽具有短期疗效,但难以全面控制疾病进展。因此,未来治疗策略应转向精准调控而非简单抑制的方向,结合 VEGF 抑制与 mTOR、自噬等通路的综合干预,构建多靶点联合治疗模式。

5 总结

综上所述,mTOR 与自噬在 DR 的发生发展过程中共同构成了一个复杂而动态的调控网络,对视网膜细胞的存活与功能维持具有关键作用,其平衡状态的破坏可能直接驱动 DR 的病理进程。适度的自噬活性有助于清除受损的线粒体和蛋白质,缓解氧化应激和炎症反应,发挥细胞保护作用。同时,mTOR 的适度抑制可恢复自噬功能,减轻视网膜细胞损伤,从而延缓疾病的进展。然而,若自噬活性过度或持续增强,反而可能诱发自噬性细胞死亡,损害神经和血管结构。mTOR 若持续过度激活,则不仅抑制自噬,还会促进代谢紊乱、ROS 积聚、VEGF 过度表达和病理性新生血管的形成,进一步恶化视网膜微环境。本文结

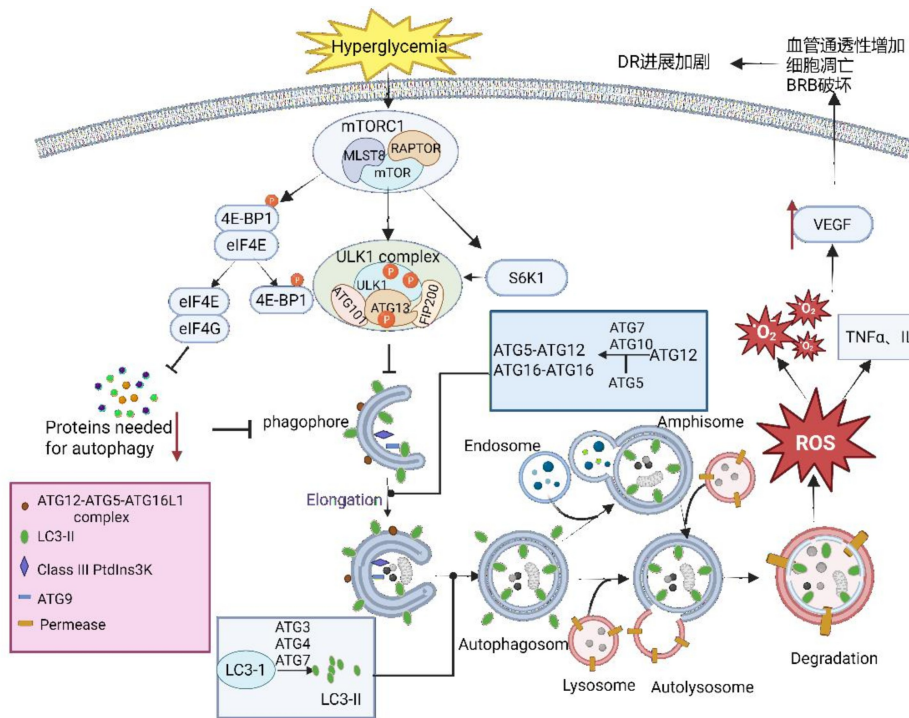


图 1 高糖环境下通过 mTOR-自噬机制加剧 DR 病理进展 在高血糖状态下 mTORC1 通过磷酸化并抑制 ULK1 复合物,阻断了自噬过程的启动。这种抑制显著减少了与自噬相关的关键蛋白的水平,干扰了吞噬体的形成、延长和成熟,使受损的细胞器和蛋白质无法被有效清除,导致细胞内废物堆积并加重细胞功能障碍。此外,高血糖显著增加 ROS 的产生,还通过刺激炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 β 的释放,加剧了炎症反应和细胞损伤。炎症和氧化应激进一步激活了 VEGF 的表达,VEGF 在病理过程中起着关键作用,其升高会导致血管通透性增加,破坏 BRB,并促进异常新生血管的形成,这些异常血管结构脆弱且渗漏性高,从而加速了糖尿病视网膜病变的进展。

合了近年来中英文文献,在模型选择、机制阐释与药物靶点探索方面剖析了 mTOR 与自噬之间的相互作用机制及其在 DR 不同阶段的“保护—损伤”双重效应,提出精准调控其活性和动态应成为未来治疗 DR 的重要策略。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:秦婷婷论文选题与修改,初稿撰写;李婷图片绘制;张乐颖、匡晓慧文献检索;王娇娇、宋宗明选题指导,论文修改及审阅;所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Fung TH, Patel B, Wilmot EG, et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. Clin Med, 2022,22(2):112-116.
[2] Xia HQ, Yang JR, Zhang KX, et al. Molecules related to diabetic retinopathy in the vitreous and involved pathways. Int J Ophthalmol, 2022,15(7):1180-1189.
[3] Faheem, Sivasubmanian S. Fathoming the role of mTOR in diabetes mellitus and its complications. Curr Mol Pharmacol, 2023,16(5):520-529.
[4] Yao A, van Wijngaarden P. Metabolic pathways in context: mTOR signalling in the retina and optic nerve - A review. Clin Exp Ophthalmol, 2020,48(8):1072-1084.
[5] Wang HR, Luo WJ, Chen HY, et al. Mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy: molecular structure, orchestrating mechanism and related disorders. Mitochondrion, 2024,75:101847.
[6] Ai XP, Yu PL, Luo LL, et al. Berberis dictyophylla F. inhibits angiogenesis and apoptosis of diabetic retinopathy via suppressing HIF-1 α /VEGF/DLL-4/Notch-1 pathway. J Ethnopharmacol, 2022, 296:115453.

[7] Lotfimehr H, Mardi N, Narimani S, et al. mTOR signalling pathway in stem cell bioactivities and angiogenesis potential. Cell Prolif, 2023, 56(12):e13499.
[8] Li JY, Chen KQ, Li X, et al. Mechanistic insights into the alterations and regulation of the AKT signaling pathway in diabetic retinopathy. Cell Death Discov, 2023,9(1):418.
[9] Panwar V, Singh A, Bhatt M, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. Signal Transduct Target Ther, 2023,8(1):375.
[10] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020,21(4):183-203.
[11] Chen YF, Zhou XP. Research progress of mTOR inhibitors. Eur J Med Chem, 2020,208:112820
[12] Linde - Garelli KY, Rogala KB. Structural mechanisms of the mTOR pathway. Curr Opin Struct Biol, 2023,82:102663.
[13] Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics; are we making headway? Front Oncol, 2022,12:819128.
[14] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer, 2023,22(1):138.
[15] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia. Int J Mol Sci, 2021,22(18):9765.
[16] Wang Y, Zhang HB. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway. Autophagy: Biology and Diseases. Singapore: Springer Singapore, 2019: 67-83.
[17] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases. Int J Mol Sci, 2022,23(3):1255.
[18] Hung HC, Tsai SF, Sie SR, et al. High glucose enhances

lipopolysaccharide-induced inflammation in cultured BV2 microglial cell line. *Immun Inflamm Dis*, 2022,10(5):e610.

[19] Chronopoulos A, Roy S, Beglova E, et al. Hyperhexosemia-induced retinal vascular pathology in a novel primate model of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2015,64(7):2603-2608.

[20] Sharma P,Kaushal N, Saleth LR, et al. Oxidative stress-induced apoptosis and autophagy: balancing the contrary forces in spermatogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6):166742.

[21] Liu SZ, Yao SJ, Yang H, et al. Autophagy: regulator of cell death. *Cell DeathDis*, 2023,14:648.

[22] Russo R,Varano GP, Adornetto A, et al. Rapamycin and fasting sustain autophagy response activated by ischemia/reperfusion injury and promote retinal ganglion cell survival. *Cell Death Dis*, 2018,9(10):981.

[23] Madrakhimov SB, Yang JY, Kim JH, et al. mTOR-dependent dysregulation of autophagy contributes to the retinal ganglion cell loss in streptozotocin-induced diabetic retinopathy. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):29.

[24] Liu XY,Peng J, He F, et al. Shabyar ameliorates high glucose induced retinal pigment epithelium injury through suppressing aldose reductase and AMPK/mTOR/ULK1 autophagy pathway. *Front Pharmacol*, 2022,13:852945.

[25] Fang YW, Shi KP, Lu HN, et al. Mingmu Xiaomeng Tablets restore autophagy and alleviate diabetic retinopathy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling. *Front Pharmacol*, 2021,12:632040.

[26] Zhang M, Yao GM, Li R. Protective effect and autophagy mechanism ofLycium barbarum polysaccharides on retinal pigment epithelial cells under high-glucose conditions. *J Clin Nurs Res*, 2023, 7(5):7-15.

[27] Freigeh GE, Michniacki TF. NF-κB and related autoimmune and autoinflammatory diseases. *Rheum Dis Clin North Am*, 2023,49(4): 805-823.

[28] Jacot JL, Sherris D. Potential therapeutic roles for inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*, 2011,2011:589813.

[29] Kida T, Oku H,Osuka S, et al. Hyperglycemia-induced VEGF and ROS production in retinal cells is inhibited by the mTOR inhibitor, rapamycin. *Sci Rep*, 2021,11(1):1885.

[30] Sluzala ZB, Shan Y, Elghazi L, et al. Novel mTORC2/HSPB4 interaction: role and regulation of HSPB4 T148 phosphorylation. *Cells*, 2024,13(23):2000.

[31] Xi XT, Chen QB, Ma J, et al. Sestrin2 ameliorates diabetic retinopathy by regulating autophagy and ferroptosis. *J MolHistol*, 2024, 55(2):169-184.

[32] Wu Q, Liu CL,Shu XW, et al. Mechanistic and therapeutic perspectives of non-coding RNA-modulated apoptotic signaling in diabetic retinopathy. *Cell Biol Toxicol*, 2024,40(1):53.

[33] Casciano F, Zauli E, Rimondi E, et al. The role of the mTOR pathway in diabetic retinopathy. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 973856.

[34] Qin YJ, Xiao K,Zhong Z, et al. LECT2 ameliorates blood-retinal barrier impairment secondary to diabetes via activation of the Tie2/Akt/mTOR signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(3):7.

[35] Wei J, Jiang H,Gao HR, et al. Blocking mammalian target of rapamycin (mTOR) attenuates HIF-1α pathways engaged-vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem*, 2016,40(6):1570-1577.

[36] Shi HQ, Zhang Z, Wang XD, et al. Inhibition of autophagy induces IL-1β release from ARPE-19 cells via ROS mediated NLRP3 inflammasome activation under high glucose stress.*Biochem Biophys Res*

Commun, 2015,463(4):1071-1076.

[37] Wang L, Sun XD, Zhu MH, et al. Epigallocatechin-3-gallate stimulates autophagy and reduces apoptosis levels in retinal Müller cells under high-glucose conditions. *Exp Cell Res*, 2019,380(2):149-158.

[38] Lopes de Faria JM, Duarte DA, Montemurro C, et al. Defective autophagy in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(10): 4356-4366.

[39] Gong Q, Wang H, Yu P, et al. Protective or harmful: the dual roles of autophagy in diabetic retinopathy. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:644121.

[40] Peng H, Han W, Ma B, et al. Autophagy and senescence of rat retinal precursor cells under high glucose. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,13:1047642.

[41] Zhang Q, Li HS, Li R, et al. Autophagy dysregulation mediates the damage of high glucose to retinal pigment epithelium cells. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(6):805-811.

[42] Li R, Du JH, Yao Y, et al. Adiponectin inhibits high glucose-induced angiogenesis via inhibiting autophagy in RF/6A cells. *J Cell Physiol*, 2019,234(11):20566-20576.

[43] Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci*, 2018, 193: 20-33.

[44] Yang J, Liu DW, Liu ZS. Integration of metabolomics and proteomics in exploring the endothelial dysfunction mechanism induced by serum exosomes from diabetic retinopathy and diabetic nephropathy patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:830466.

[45] Yue T, Shi Y, Luo SH, et al. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*, 2022,13:1055087.

[46] 蒋晨, 万新娟, 王绍飞, 等. 阿江榄仁酸由 AMPK/mTOR/HO-1信号通路调控自噬对糖尿病视网膜病变影响. *河北医药*, 2024,46(2):171-175.

[47] Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, et al. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)*, 2020,30(3):030502.

[48] Al-Dwairi R, El-Elmat T, Aleshawi A, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a clinical correlation. *Biomolecules*, 2023,13(11):1630.

[49] Ding YZ, Su N, Luan J, et al. Effect of intravitreal conbercept injection on complications of pars Plana vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Pers Med*, 2023,13(4):572.

[50] Wang XB,Qu TT, Sun CF, et al. Bisdemethoxycurcumin inhibits VEGF-induced HUVECs proliferation, migration and invasion through AMPK/mTOR pathway-dependent autophagy activation and cell cycle arrest. *Biol Pharm Bull*, 2022,45(9):1276-1282.

[51] Yang JY, Madrakhimov SB, Ahn DH, et al. mTORC1 and mTORC2 are differentially engaged in the development of laser-induced CNV. *Cell Commun Signal*, 2019,17(1):64.

[52] Lin WW, Tu HF, Zhu Y, et al. Curcuminolide, a unique sesquiterpenoid from Curcuma wenyujin displays anti-angiogenic activity and attenuates ischemia-induced retinal neovascularization. *Phytomedicine*, 2019,64:152923.

[53] Huang HW, Yang CM, Yang CH. Beneficial effects of fibroblast growth factor-1 on retinal pigment epithelial cells exposed to high glucose-induced damage: alleviation of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and enhancement of autophagy.*Int J Mol Sci*, 2024, 25(6):3192.