

# 酮体代谢在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用研究进展

李嘉鑫,张媛媛,邵彦

**引用:**李嘉鑫,张媛媛,邵彦. 酮体代谢在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(10): 1623-1627.

**基金项目:**西藏自治区科技计划项目 (No.XZ202301YD0029C)  
**作者单位:** (300384) 中国天津市,天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼科研究所 天津市眼部疾病临床医学研究中心  
**作者简介:**李嘉鑫,女,天津医科大学在读硕士研究生,研究方向:眼底疾病。  
**通讯作者:**邵彦,女,博士研究生,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底疾病. sytmueh@163.com  
**收稿日期:** 2025-01-10      **修回日期:** 2025-08-25

## 摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 作为糖尿病主要的微血管并发症,其发生发展与全身及局部代谢紊乱密切相关。酮体代谢在 DR 发生发展中发挥着重要作用。既往研究发现脂代谢紊乱与 DR 发展密切相关,酮体作为糖代谢受阻时,脂肪分解的代谢产物,其主要包括  $\beta$ -羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮。研究发现,酮体代谢与 DR 的多个病理生理过程密切相关,如视网膜细胞的氧化应激、炎症反应和神经细胞变性等。文章聚焦酮体代谢在 DR 发病机制中的调控作用,系统梳理酮体通过代谢重编程、表观遗传修饰及细胞信号转导等途径影响视网膜血管屏障破坏、神经胶质细胞活化及血管新生等核心病理环节的最新研究进展,为深入理解 DR 的代谢驱动机制提供理论依据。  
**关键词:**糖尿病视网膜病变;酮体代谢;氧化应激;炎症;神经病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.13

## Advances in the role of ketone body metabolism in the pathogenesis of diabetic retinopathy

Li Jiaxin, Zhang Yuanyuan, Shao Yan

**Foundation item:** Tibet Autonomous Region Science and Technology Programme (No.XZ202301YD0029C)  
Tianjin Medical University Eye Hospital; Eye Institute, Tianjin Medical University; Tianjin Clinical Medical Research Centre for Eye Diseases, Tianjin 300384, China  
**Correspondence to:** Shao Yan. Tianjin Medical University Eye Hospital; Eye Institute, Tianjin Medical University; Tianjin Clinical Medical Research Centre for Eye Diseases, Tianjin 300384, China. sytmueh@163.com  
Received:2025-01-10      Accepted:2025-08-25

## Abstract

• Ketone body metabolism plays a significant role in the development and progression of diabetic retinopathy (DR), which closely related to the system and local metabolic disorders as a major microvascular complication of diabetes mellitus. Previous research has established a close relationship between dyslipidemia and DR progression. Ketone bodies, comprising  $\beta$ -hydroxybutyrate, acetoacetate, and acetone, are metabolic products generated from fat breakdown when glucose metabolism is impaired. Studies have revealed that ketone body metabolism is intricately linked to multiple pathophysiological processes in DR, including oxidative stress, inflammatory responses, and neurodegeneration within retinal cells. This article provides a review exploring the impact of ketone body metabolism on the pathogenesis of DR, and systematically reviews the latest research progress on the impact of ketone bodies on the core pathological links such as retinal vascular barrier destruction, glial cell activation and angiogenesis through metabolic reprogramming, epigenetic modification and cell signal transduction, so as to provide a theoretical basis for in-depth understanding of the metabolic driving mechanism of DR.  
• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; ketone body metabolism; oxidative stress; inflammation; neuropathy

**Citation:** Li JX, Zhang YY, Shao Y. Advances in the role of ketone body metabolism in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(10):1623-1627.

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种由长期高血糖状态诱导产生并发展的,严重威胁患者视力,最终可导致患者失明的糖尿病眼部微血管并发症。对 59 项以人群为基础的研究进行的荟萃分析结果表明<sup>[1-2]</sup>,在糖尿病人群中,DR 的全球患病率为 22.27%。在 2021 年,全球有 5.29 亿糖尿病患者,年龄标化患病率为 6.1%。预计到 2050 年,全球预计有 13.1 亿糖尿病患者。DR 患病率逐年增高,已成为全球成人视力障碍的关键原因,其发病机制复杂,当前的重点在于深入探究其具体的发病机制,而近年来,脂代谢产物酮体在 DR 发病机制中的作用逐渐受到关注。

酮体作为肝脏脂肪酸氧化分解的中间产物,其包括乙酰乙酸 (acetoacetic acid, AcAc)、 $\beta$ -羟丁酸 ( $\beta$ -

hydroxybutyrate, BHB) 和丙酮 (acetone)。研究指出<sup>[3]</sup>, 在正常的生理状态下, 机体血液中始终有酮体的存在。在正常生理状态下, 人体循环系统中的酮体水平通常低于 0.5 mmol/L。当处于禁食 5-6 wk 的状态时, 酮体水平可升至 6-7.5 mmol/L; 而在未得到有效控制的糖尿病患者体内, 酮体含量甚至可达 25 mmol/L。这是由于高血糖状态常伴随胰岛素绝对或相对缺乏及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 致使胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用障碍。此时, 机体能量代谢模式发生转变, 脂肪组织动员增强, 脂肪酸在肝脏中经  $\beta$ -氧化加速分解, 导致外周血酮体浓度显著发生变化。酮体含量改变会影响机体氧自由基的产生、炎症因子的释放, 对视网膜组织产生影响, 可见酮体与 DR 发病机制密切相关。本文将从酮体影响 DR 发病机制的角度进行综述, 为预防和治疗 DR 提供新的思路。

1 BHB 在 DR 中的作用

BHB 存在于血液中, 占全部酮体的 78%。正常情况下, 人体血浆和组织内的 BHB 水平保持在 0.1 mmol/L 左右; 饥饿状态下, 肝脏增强对脂肪酸代谢, 血液中 BHB 升高至 1-2 mmol/L, 长时间禁食, 升高至 6-8 mmol/L 以上; 一旦高于 20 mmol/L, 就会患酮症酸中毒。本文主要以营养性生酮的 BHB 浓度 (0.5-8 mmol/L) 为基础研究其在 DR 中的作用。BHB 含量的变化对 DR 的发病机制和进展具有重要影响, 目前研究集中于 BHB 调控 DR 进展中氧化应激、炎症过程及神经保护的机制进行探讨。

1.1 BHB 与氧化应激 氧化应激是 DR 发病进程的重要机制, 视网膜是机体中耗氧量最多的组织, 且相较于其他组织, 视网膜对氧的摄取能力和葡萄糖氧化能力最强, 因此在糖尿病条件下视网膜更易于受到氧化应激的损伤。此外, 糖尿病患者视网膜中氧自由基的水平与抗氧化防御系统之间的平衡被打破, 进而导致 DR 的发生。

研究表明, 经 BHB 处理后, 小鼠体内氧化应激水平显著降低。其机制是由于 BHB 通过增强组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的活性从而影响其发生机制<sup>[4]</sup>。HDAC 作为一类蛋白质家族, 在基因表达调控中发挥着广泛作用。该家族成员能够通过脱乙酰化作用干扰组蛋白上的赖氨酸残基, 进而抑制基因转录过程<sup>[5]</sup>。组蛋白乙酰化作为表观遗传学中的关键修饰之一, 其在 DR 中的作用机制包括促进高血糖所引发的“代谢记忆”效应、对胰岛发育的干扰以及对炎症因子和致病基因表达的调控等多个方面。BHB 作为 I 类 HDAC 的内源性和特异性的抑制剂, 能够显著提升组蛋白乙酰化水平, 降低氧化应激水平<sup>[6]</sup>。此外, BHB 对 HDAC 的抑制与转录的整体变化相关, 其中也包括编码氧化应激抗性因子 Foxo3a 和 Mt2 的基因变化。用 5 mmol/L BHB 处理 HEK293 细胞可增加 Foxo3a 和 Mt2 启动子处的组蛋白乙酰化, 并且这 2 个基因均被 HDAC1 和 HDAC2 选择性激活, 与增加的 Foxo3a 和 Mt2 活性一致, 可有效防止氧化应激。氧化应激作为 DR 发病进程中的重要机制已得到许多研究证实, 而 BHB 抑制氧化应激可能成为 DR 的潜在治疗靶点。

1.2 BHB 与炎症 炎症贯穿 DR 发病全过程。在 DR 患者中, 促炎因子增加, 例如白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、NLRP3 炎症小体和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等增加; 炎症细胞活化并增多, 如视网膜中小胶质细胞和单核巨噬细

胞等<sup>[7]</sup>。这些研究结果表明多种炎症相关因素共同参与、互相影响, 导致血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 破坏和神经元损伤, 加速 DR 进展。

1.2.1 NLRP3 炎症小体 NLRP3 小体是 NOD 样受体 (NLRs) 的一部分, 它是由 NLRP3、细胞凋亡相关的斑点样蛋白质 (apoptosis associated speck-like protein, ASC) 和半胱天冬酶-1 (caspase-1) 组成。NLRP3 炎症小体与 ASC 联合后, 其前体 caspase-1 被激活, 使 NLRP3 小体活化并进一步刺激 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的激活和释放, 从而导致炎症反应, 加重高糖对视网膜的损伤。高糖环境下的人视网膜微血管内皮细胞中, 正常组的 NLRP3 炎症小体相关成分及细胞凋亡率均显著低于高糖组, NLRP3 基因敲除后, 细胞凋亡率明显降低、细胞对高糖的耐受性增强<sup>[8]</sup>。提示 NLRP3 炎症小体参与早期高糖环境对视网膜的损伤, 从而影响视网膜的功能和结构。

BHB 可直接抑制 NLRP3 炎症小体, 阻止 K<sup>+</sup> 外排, 减少 ASC 寡聚化和斑点形成<sup>[9]</sup>。该机制能减少 NLRP3 炎症介导的人单核细胞产生 IL-1 $\beta$  及 IL-18 引起的相关疾病<sup>[10]</sup>。通过建立 DR 动物实验模型<sup>[11]</sup>, 发现 NLRP3 炎症小体参与病理性视网膜新生血管的形成。研究认为, NLRP3 炎症小体与 DR 的严重程度呈正相关, BHB 通过直接抑制 NLRP3 炎症小体释放来预防或延缓 DR 的发展, 可以作为 DR 新的靶点和疗法。

1.2.2 NF- $\kappa$ B 核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 作为 DR 的关键调节因子, 与 DR 的发展病程密切相关。DR 中持续的高血糖环境可导致视网膜代谢功能异常, 从而激活 NF- $\kappa$ B 等核转录因子。NF- $\kappa$ B 除了对多种调节微血管病变的黏附分子、细胞因子等均有调节作用<sup>[12]</sup>, 还会增加促炎因子的产生, 使视网膜毛细血管内皮功能障碍和周细胞丢失、BRB 损伤, 最终导致视网膜缺血缺氧和新生血管的生成。

BHB 通过抑制炎症模型中的 BV-2 小胶质细胞中的 I $\kappa$ B- $\alpha$  降解来抑制 DR 中的炎症反应<sup>[13]</sup>。I $\kappa$ B 是细胞内 NF- $\kappa$ B 信号通路的主要抑制因子, 其中 I $\kappa$ B- $\alpha$  是 NF- $\kappa$ B 活性最重要的调节因子<sup>[14]</sup>。I $\kappa$ B 的泛素化降解则是 NF- $\kappa$ B 激活的重要环节, BHB 可抑制 I $\kappa$ B- $\alpha$  的泛素化降解, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 的激活和转录, 阻断 NF- $\kappa$ B 的下游信号, 抑制多种炎症性因子的释放, 从而降低血液黏稠度、扩张血管、减少血管痉挛、抑制血小板活化因子的活性、增加视网膜的血流量, 进而提高细胞的能量代谢, 保护 BRB<sup>[15]</sup>, 降低 DR 早期的炎症反应, 对 DR 产生正向作用。

1.2.3  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 BHB 在代谢过程中能大幅提高机体中  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 ( $\omega$ -3PUFAs) 的比例, 使饱和脂肪酸的总量降低<sup>[16]</sup>, 发挥一定的抗炎作用, 降低 DR 的患病风险。

$\omega$ -3PUFAs 作为视网膜的主要构成部分之一, 其主要包括  $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 等。研究发现<sup>[17]</sup>,  $\omega$ -3PUFAs 能够作为局部作用的激素参与介导炎症过程, 具有抗炎作用。 $\omega$ -3PUFAs 主要通过影响炎症和免疫细胞的功能来调节炎症反应, 调节途径包括减少细胞因子、影响抗原提呈、降低细胞增殖等方式, 从而对眼部疾病, 包括干眼、青光眼、DR 及其他的视网膜疾病起到缓解作用。JAMA 眼科报道显示<sup>[18]</sup>, 摄入  $\omega$ -3PUFAs 显著降低老年人群 DR 的患病风险。同时



在 SALA-VILA 进行为期 6 a 的研究中,针对 2 611 例 2 型糖尿病患者实施口服 500 mg PUFAs 的治疗方案。结果显示,那些严格遵循治疗方案,即摄入 PUFAs 达到或超过 500 mg/d 的参与者,相较于摄入不足的对照组,前者 DR 的患病风险显著降低 48%。进一步证实了 PUFAs 在预防 DR 方面的积极效果。机体血液中的  $\omega$ -3PUFA 浓度与炎症标志物密切相关<sup>[19]</sup>,其中 EPA 和 DHA 在免疫表达中起关键作用,二者主要通过下调 NF- $\kappa$ B 表达和增加过氧化物酶体增殖物激活受体的释放发挥抗炎的作用。

**1.3 BHB 与神经因子** DR 在病理学上的主要标志是视网膜血管以及视网膜神经变性的变化。DR 早期血清代谢物的改变和视网膜体内平衡的破坏可能导致神经保护因子含量的下降<sup>[20]</sup>。体外研究、实验动物模型和患者试验的数据表明<sup>[21]</sup>,神经元损伤早于血管病变。脑源性神经营养因子 (BDNF) 作为神经元发育的重要影响因素,在 DR 中起到关键保护作用<sup>[22]</sup>。研究证明<sup>[23-26]</sup>,在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜中,细胞的 BDNF 含量在蛋白质和 mRNA 水平上均降低。对 DR 患者的评估还显示,在非增殖性和增殖性 DR 病例中,血清中的 BDNF 水平显著降低<sup>[27]</sup>。临床研究已证明<sup>[28]</sup>,BHB 能够增强 BDNF 的表达。BDNF 启动子区域的组蛋白乙酰化水平在 BHB 的影响下显著提高,同时 BHB 还会激活 BDNF 本身的表达,起到保护神经的作用。BHB 能够从源头上对 BDNF 蛋白的产生起到一定的影响,使神经细胞从“出生”到“成熟”的整个过程都能获取足够的营养。研究推测 BHB 是一种能够从细胞代谢的根本保护神经元的物质,并通过多种信号通路来刺激 BDNF 的产生和表达,促进体内神经元的健康发育。

**2 AcAc 对 DR 的影响**

AcAc 作为酮体代谢产物,仅占酮体的 20%左右,在血液中的含量比 BHB 要少。研究表明,在高糖环境下,AcAc 浓度升高<sup>[29]</sup>。当其浓度增加时,其调节细胞内脂质代谢的能力强于丙酮和 BHB<sup>[30]</sup>。在 DR 中,AcAc 可能通过多种途径发挥作用。作为细胞能量的来源,AcAc 对视网膜神经细胞提供相应能量支持。此外,AcAc 还可能参与视网膜血管内皮细胞凋亡、坏死以及炎症反应和氧化应激等生物过程。AcAc 水平的升高很可能与视网膜血管受损以及炎症反应紧密相连,这些病理过程可能互为因果,共同加剧了疾病的进展。

**2.1 AcAc 与氧化应激** 酮体已被证明可以上调心肌细胞、红细胞和内皮细胞的氧化应激水平。同时酮体还会激活涉及糖尿病并发症的几种信号通路<sup>[31]</sup>。研究表明<sup>[32]</sup>,p38-MAPK 通路作为 DR 中的重要通路之一,该通路可在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型微血管疾病视网膜病变中被激活。p38MAP 激酶的激活可以进一步调节氧化应激水平<sup>[33]</sup>。AcAc 则可以通过激活培养的大鼠肝细胞中的 ERK1/2 和 p38MAP 激酶,从而影响氧化应激水平<sup>[34]</sup>。

**2.2 AcAc 与炎症** 酮体的产生会影响奶牛血液中的先天免疫细胞——中性粒细胞的免疫机能,同时炎症、细胞趋化、吞噬等免疫机能均相应受到抑制<sup>[35]</sup>。在动物中的研究发现<sup>[36]</sup>,AcAc 可以抑制 LPS 诱导的奶牛中性粒细胞炎症信号通路的激活,具有一定的抗炎功能。研究人员以不

同浓度(0-2 mmol/L)的 AcAc 处理奶牛的中性粒细胞进行促炎因子分析,发现 AcAc 处理后 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达量显著降低,且对 AcAc 具有一定的浓度依赖性,其机制可能是 AcAc 通过抑制 IKK $\beta$  激酶活性,从而抑制促炎因子的产生,产生抗炎作用。本文推测 AcAc 在 DR 的发生发展中也会起到一定的抗炎作用,具体影响机制还需进一步研究。

**2.3 AcAc 与视网膜及神经的病变** 浓度在 10 mmol/L 以下的 AcAc 对神经元没有细胞毒性,超过 10 mmol/L 的高剂量组 AcAc 显著增强神经元的存活能力,有效地减少细胞的形态变化,并显著降低细胞泡沫化现象,进一步改善因缺氧引起的神经元细胞褪色问题<sup>[37]</sup>。这些结果表明,AcAc 对神经元可以起到保护作用。同时 AcAc 可使神经元线粒体呼吸链复合物 III 活性较缺氧组显著降低<sup>[37]</sup>。其中抗凋亡蛋白 bcl-2 表达较缺氧组显著升高,凋亡相关蛋白 caspase3、bax 和 CytC 较缺氧组显著降低,从而达到对缺血缺氧神经元的抗凋亡作用。在 DR 的早期阶段,高浓度的 AcAc 通过其对受损神经细胞发挥显著的抗凋亡效应,展现出正向调控作用,但具体的安全浓度还需要进一步研究发现。

**3 丙酮对 DR 的影响**

丙酮作为酮体中含量最少的一部分,只占酮体总量的 2%。其在 DR 中产生的影响尚待研究,推测丙酮可通过提高低氧环境下线粒体氧化呼吸能力,减少神经系统损伤。Guo 等<sup>[38]</sup>在缺血性脑病模型中发现,酮体摄入增加可维持线粒体的完整性,提高线粒体的氧化功能,从而发挥神经保护作用。由此我们可以推测丙酮可通过提高线粒体氧化来影响 DR 的发病进程。

**4 酮体代谢异常在 DR 中的作用**

**4.1 氧化应激和 IR** IR 是指正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的状态,其实质是胰岛素介导的细胞葡萄糖代谢能力的降低。氧化应激信号通路的激活同时也会加剧 IR、胰岛素分泌受损和血管病变。酮体代谢异常会产生氧化应激状态,也就是相对处于 IR 状态中<sup>[39]</sup>。根据氧化应激可以影响 IR 在 DR 发病进展中的作用,可推断酮体代谢异常通过影响氧化应激水平加剧 IR 对 DR 患者血管功能的破坏。目前 IR 影响 DR 的机制尚不明确,可能机制为 IR 时 C 反应蛋白作为胰岛素的预测因子水平升高,它可以促进血管周围脂肪组织巨噬细胞浸润,扰乱内皮素与 NO 之间的平衡,损伤内皮细胞,导致其功能障碍<sup>[40]</sup>。视网膜局部的 IR 是导致 DR 的重要因素,它也是判断 DR 严重程度的一项重要指标。酮体代谢异常产生的 IR 会对 DR 的后续恢复起到一定的抑制作用<sup>[41]</sup>。

**4.2 视网膜及神经的病变** 研究人员在毛果芸香碱诱导的 GFP 抑制性神经元大鼠癫痫模型中发现,癫痫后海马区的  $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能使中间神经元出现变性,且通过调控 mTOR 途径能够抑制神经元轴突的异常出芽现象<sup>[39]</sup>。由此推断,mTOR 的过度激活可能具有刺激轴突生长的作用,并在调节 GABA 系统的重组过程中发挥着至关重要的作用。GABA 是视网膜神经回路中主要的抑制性神经递质,通过改变视网膜细胞的膜电位和生化状态,最终导致视网膜细胞功能的改变。研究发现<sup>[42]</sup>,在 DR 早期,糖尿病大鼠视网膜电位振幅下

降时,GABA 含量也随之升高,提示 GABA 可能降低丛状层到节细胞的细胞功能。糖尿病大鼠视网膜中 GABA 的堆积提示 Müller 细胞的功能退化,进而会导致视网膜的细胞功能损伤,引起微血管环境破坏。酮体可通过 mTOR 途径提高 GABA 水平<sup>[43]</sup>,神经元兴奋性随之降低。而 GABA 水平的提高会促进 Müller 细胞的功能退化,加速视网膜功能和结构的破坏,损害视网膜血管及周围组织,加快 DR 的病情进展。

5 小结与展望

酮体代谢对 DR 有多方面的影响,其作用机制复杂,就酮体代谢本身而言,在氧化应激方面,酮体代谢异常动物体内氧化应激水平升高、抗氧化防御能力下降,使视网膜更易被氧化应激损伤;在 IR 方面,酮体代谢异常在引起氧化应激的同时也相对处于 IR 状态中,间接导致 DR 患者血管壁受损,视网膜功能紊乱;酮体代谢异常还可通过 mTOR 通路途径提高 GABA 水平,降低神经元兴奋性,促进 Müller 细胞的功能退化,加速视网膜功能和结构的破坏。酮体代谢产物包括 BHB、AcAc 和丙酮,其中 BHB 和 AcAc 占比最多且发挥主要作用,丙酮对 DR 发病机制产生的影响暂无详细研究。BHB 能直接抑制 NLRP3 炎症小体,抑制 DR 炎症发展,延缓 DR 的炎症性病变;低浓度的 BHB 对细胞起到保护作用,其机制是通过减少细胞氧化应激损伤,减少 ROS 的产生;同时 BHB 通过提高机体中  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的比例发挥抗炎作用,减轻 DR 的患病风险;BHB 能直接刺激 BDNF 的释放,促进视网膜神经元的健康生长,从而减缓 DR 的发病进程。AcAc 则在氧化应激和抗炎中也发挥重要作用,AcAc 通过抑制促炎细胞因子的释放,从而抑制炎症通路的激活,发挥抗炎作用;而高浓度的 AcAc 对细胞损伤有显著的保护作用,通过明显提高神经元的活力,对受损的神经细胞和神经元发挥保护作用。酮体参与 DR 发病机制水平的改变是 DR 防治的一个重要方向,但如何从众多酮体代谢通路中发掘对 DR 有显著疗效的成分,如何平衡其治疗剂量与副作用以及如何确定酮体代谢治疗的时机等方面仍需要更多、更进一步的研究来探讨。与既往文章相比<sup>[44]</sup>,本文突破了 DR 机制研究中“以血管为中心”的传统框架,首次系统解析酮体代谢在视网膜“神经-血管-胶质”网络中的多维调控作用,尤其是 BHB 的表观遗传调控和 AcAc 的神经保护阈值,为靶向酮体代谢的 DR 治疗(如生酮饮食干预、BHB 类似物开发)提供了理论依据,具备鲜明的创新性和临床转化潜力。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:李嘉鑫论文选题与修改,初稿撰写;张媛媛进行文献检索,数据分析;邵彦进行选题指导,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] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1580-1591.  
[2] Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2023,402(10397):203-234.

[3] Mishra PK. Why the diabetic heart is energy inefficient: a ketogenesis and ketolysis perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021,321(4):H751-H755.  
[4] Li B, Yu YJ, Liu K, et al.  $\beta$ -Hydroxybutyrate inhibits histone deacetylase 3 to promote claudin-5 generation and attenuate cardiac microvascular hyperpermeability in diabetes. *Diabetologia*, 2021,64(1):226-239.  
[5] Zhang JJ, Wu AM, Wei HL, et al. Genome-wide identification and expression patterns analysis of the *RPD3/HDA1* gene family in cotton. *BMC Genom*, 2020,21(1):643.  
[6] Li B, Li YN, Liu K, et al. High glucose decreases claudins-5 and-11 in cardiac microvascular endothelial cells: Antagonistic effects of Tongxinluo. *Endocr Res*, 2017,42(1):15-21.  
[7] 张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略. *眼科新进展*, 2024,44(1):1-12.  
[8] Chen W, Zhao MJ, Zhao SZ, et al. Activation of the TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway contributes to inflammation in diabetic retinopathy: a novel inhibitory effect of minocycline. *Inflamm Res*, 2017,66(2):157-166.  
[9] Santulli G, Trimarco V, Trimarco B, et al. Beneficial effects of Vitamin C and L-Arginine in the treatment of post-acute sequelae of COVID-19. *Pharmacol Res*, 2022,185:106479.  
[10] Saresella M, La Rosa F, Piancone F, et al. The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2016,11(1):23.  
[11] Chaurasia SS, Lim RR, Parikh BH, et al. The NLRP3 inflammasome may contribute to pathologic neovascularization in the advanced stages of diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2018,8:2847.  
[12] Qiao MR, Zhang L, Wu YT, et al. Glutathione peroxidase 3 antagonizes oxidative stress and inflammation in diabetic retinopathy via Nrf2/NF- $\kappa$ B pathway. *Int Ophthalmol*, 2025,45(1):231.  
[13] Sui YZ, Feng X, Ma Y, et al. BHBA attenuates endoplasmic reticulum stress-dependent neuroinflammation via the gut-brain axis in a mouse model of heat stress. *CNS Neurosci Ther*, 2024,30(7):e14840.  
[14] Mueller AL, Brockmueller A, Kunnumakkara AB, et al. Curcumin A, a compound of turmeric, down-regulates inflammation in tenocytes by NF- $\kappa$ B/scleraxis signaling. *Int J Mol Sci*, 2022,23(3):1695.  
[15] Prescott JA, Balmain K, Mitchell JP, et al. IKK $\alpha$  plays a major role in canonical NF- $\kappa$ B signalling in colorectal cells. *Biochem J*, 2022,479(3):305-325.  
[16] Antunes MM, Godoy G, de Almeida-Souza CB, et al. A high-carbohydrate diet induces greater inflammation than a high-fat diet in mouse skeletal muscle. *Braz J Med Biol Res*, 2020,53(3):e9039.  
[17] 庞琳琳, 李峥, 闵冬雨, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸在医学中应用概况. *辽宁中医药大学学报*, 2023,25(10):96-101.  
[18] Chew EY. Dietary intake of omega-3 fatty acids from fish and risk of diabetic retinopathy. *Jama*, 2017,317(21):2226-2227.  
[19] Steckhan N, Hohmann CD, Kessler C, et al. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 2016,32(3):338-348.  
[20] Rana D, Dhankhar S, Chauhan R, et al. Targeting neurotrophic dysregulation in diabetic retinopathy: a novel therapeutic avenue. *Mol Biol Rep*, 2025,52(1):570.  
[21] Evavold CL, Hafner-Bratkovič I, Devant P, et al. Control of gasdermin D oligomerization and pyroptosis by the Regulator - Rag - mTORC1 pathway. *Cell*, 2021,184(17):4495-4511.  
[22] Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *eLife*, 2016,5:e15092.

- [23] Ma MM, Xu YP, Xiong SY, et al. Involvement of ciliary neurotrophic factor in early diabetic retinal neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eye*, 2018,32(9):1463–1471.
- [24] Le Blanc J, Fleury S, Boukhatem I, et al. Platelets selectively regulate the release of BDNF, but not that of its precursor protein, proBDNF. *Front Immunol*, 2020,11:575607.
- [25] Alnoaman H, Al – Kuraishy HM, Al – Gareeb AI, et al. Dysregulation of proBDNF/p75NTR and BDNF/TrkB signaling in acute ischemic stroke: different sides of the same coins. *Brain Res Bull*, 2025, 226;111338.
- [26] Afarid M, Namvar E, Sanie-Jahromi F. Diabetic retinopathy and BDNF: a review on its molecular basis and clinical applications. *J Ophthalmol*, 2020,2020:1602739.
- [27] Kaviarasan K, Jithu M, Arif Mulla M, et al. Low blood and vitreal BDNF, LXA4 and altered Th1/Th2 cytokine balance are potential risk factors for diabetic retinopathy. *Metabolism*, 2015,64(9):958–966.
- [28] Hu EL, Du H, Shang S, et al. Beta-hydroxybutyrate enhances BDNF expression by increasing H3K4me3 and decreasing H2AK119ub in hippocampal neurons. *Front Neurosci*, 2020,14:591177.
- [29] Ferrannini E, Baldi S, Scozzaro MT, et al. Fasting substrates predict chronic kidney disease progression in CREDENCE trial patients with type 2 diabetes. *JCI Insight*, 2024,9(24):e180637.
- [30] Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med*, 2016,95:268–277.
- [31] Lopaschuk GD, Hess DA, Verma S. Ketones regulate endothelial homeostasis. *Cell Metab*, 2022,34(4):513–515.
- [32] Huang C, Zhu HJ, Li H, et al. p38-MAPK pathway is activated in retinopathy of microvascular disease of STZ-induced diabetic rat model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(18):5789–5796.
- [33] Syed Mortadza SA, Nur Zulaikha MZ, Wei CT, et al. The PKC/NOX/ROS and PYK2/MEK/ERK/PARP signalling pathways drive TRPM2 channel activation induced by non-cytolytic oxidative stress in microglial cells. *Redox Rep*, 2025,30(1):2503131.
- [34] Yuan Q, Shi YS, Wang JY, et al. p38 mediated ACSL4 phosphorylation drives stress-induced esophageal squamous cell carcinoma growth through Src myristoylation. *Nat Commun*, 2025,16(1):3319.
- [35] Yang YC, Jiang S, Yang J, et al.  $\beta$ -hydroxybutyrate impairs the directionality of migrating neutrophils through inhibiting the autophagy-dependent degradation of Cdc42 and Rac1 in ketotic cows. *J Dairy Sci*, 2023,106(11):8005–8016.
- [36] Li Y, Ding HY, Wang XC, et al. High levels of acetoacetate and glucose increase expression of cytokines in bovine hepatocytes, through activation of the NF- $\kappa$ B signalling pathway. *J Dairy Res*, 2016,83(1):51–57.
- [37] Chen W, Sharma G, Jiang WN, et al. Metabolism of hyperpolarized  $^{13}\text{C}$ -acetoacetate to  $\beta$ -hydroxybutyrate detects real-time mitochondrial redox state and dysfunction in heart tissue. *NMR Biomed*, 2019,32(6):e4091.
- [38] Guo M, Wang X, Zhao Y, et al. Ketogenic Diet Improves Brain Ischemic Tolerance and Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation by Preventing Drp1 – Mediated Mitochondrial Fission and Endoplasmic Reticulum Stress. *Front Mol Neurosci*, 2018,11:86.
- [39] Lee CJ, Lee SH, Kang BS, et al. Effects of L-type voltage-gated calcium channel (LTCC) inhibition on hippocampal neuronal death after pilocarpine-induced seizure. *Antioxidants*, 2024,13(4):389.
- [40] Yan Y, Wang LH, Zhong N, et al. Multifaced roles of adipokines in endothelial cell function. *Front Endocrinol*, 2024,15:1490143.
- [41] Sagar RC, Yates DM, Pearson SM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes is a key modulator of platelet hyperreactivity. *Diabetologia*, 2025,68(7):1544–1558.
- [42] Ibrahim KS, Bourwis N, Dolan S, et al. In silico analysis of bacterial metabolism of glutamate and GABA in the gut in a rat model of obesity and type 2 diabetes. *Biosci Microbiota Food Health*, 2022, 41(4):195–199.
- [43] Qin JH, Huang XH, Gou SS, et al. Ketogenic diet reshapes cancer metabolism through lysine  $\beta$ -hydroxybutyrylation. *Nat Metab*, 2024, 6(8):1505–1528.
- [44] Lupsa BC, Kibbey RG, Inzucchi SE. Ketones: the double-edged sword of SGLT2 inhibitors? *Diabetologia*, 2023,66(1):23–32.