

MAPK 信号通路在视网膜疾病中的调控机制和治疗靶点

何悦^{1,2}, 格日勒图^{1,2}

引用:何悦,格日勒图. MAPK 信号通路在视网膜疾病中的调控机制和治疗靶点. 国际眼科杂志, 2025,25(12):1973-1978.

基金项目:内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (No.2024GLLH0086)

作者单位:¹(010020) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学; ²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:何悦,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:格日勒图,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、白内障理论与实践. geriletu007@sina.com

收稿日期:2025-05-12 修回日期:2025-10-29

摘要

视网膜是视觉形成的重要组成部分。视网膜疾病影响正常视觉产生。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路广泛存在于具有生物活性的细胞中,在细胞生长、增殖、分化及凋亡的生理过程中发挥重要作用。近年研究表明,MAPK 信号通路参与视网膜疾病发病机制,如炎症反应、氧化应激、血管异常形成等病理过程。文章旨在总结 MAPK 信号通路在视网膜疾病发生发展的调控机制,如糖尿病视网膜疾病、年龄相关性黄斑变性、视网膜静脉阻塞等疾病,并探究对视网膜疾病的潜在治疗靶点,为临床治疗提供新的思路与方法。

关键词:丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路;视网膜疾病;调控机制;治疗靶点

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.12.14

Regulatory mechanism and therapeutic targets of mitogen - activated protein kinase signaling pathway in retinal diseases

He Yue^{1,2}, Geriletu^{1,2}

Foundation item: Joint Scientific Research Foundation of Public Hospital of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (No. 2024GLLH0086)

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Geriletu. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. geriletu007@sina.com

Received:2025-05-12 Accepted:2025-10-29

Abstract

• The retina is an important component in the formation of vision. Retinal diseases affect normal vision. The mitogen - activated protein kinase (MAPK) signaling pathway is widely expressed in biologically active cells. The MAPK signaling pathway plays a pivotal role in regulating key physiological processes, including cell growth, proliferation, differentiation and apoptosis. Recent studies have shown that the MAPK signaling pathway is involved in the pathogenesis of retinal diseases, including pathological processes such as inflammatory responses, oxidative stress, and abnormal vascular formation. This article aims to summarize the regulatory mechanism of the MAPK signaling pathway in the occurrence and development of retinal diseases, such as diabetic retinopathy, age - related macular degeneration, retinal vein occlusion, and other diseases. Exploring the MAPK pathway's potential as a therapeutic target may provide new insights and strategies for clinical treatment.

• **KEYWORDS:** mitogen - activated protein kinase (MAPK) signaling pathway; retinal diseases; regulatory mechanism; therapeutic target

Citation: He Y, Geriletu. Regulatory mechanism and therapeutic targets of mitogen - activated protein kinase signaling pathway in retinal diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(12): 1973-1978.

0 引言

视网膜疾病是全球 50 岁以上人群致盲的主要原因,以年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)为例,据统计 2020 年全球 ARMD 患病人数为 1.6 亿,至 2040 年预计将增长至 2.88 亿^[1]。视网膜疾病发病机制与遗传、代谢、氧化应激、炎症等多种方面有关,有研究表明,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase, MAPK)信号通路与视网膜疾病发生发展关系密切^[2]。MAPK 信号通路广泛存在于具有生物活性的细胞中,因受到多种细胞外信号或环境刺激而引起丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶激活,产生特定生理病理反应^[3]。本文旨在描述 MAPK 通路在视网膜疾病中的调控机制及其潜在治疗策略。

1 MAPK 通路

MAPK 信号通路是一种由三级激酶构成的级联反应模式,在细胞接受相应信号或刺激后三级激酶依次激活。三级激酶包括 MAPK 激酶激酶(MAP kinase kinase kinase, MAPKKK/MAP3K)、MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MAPKK/MAP2K)和 MAPK^[4]。哺乳动物细胞中 MAPK 有 14 种,分为四个典型亚组:细胞外信号相关激酶

(extracellular regulated protein kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶 5(big mitogen-activated protein kinase 1, ERK5/BMK1)^[5]。在细胞受体激活后募集作为下游因子的 MAP3Ks 磷酸化从而激活级联反应,导致 MAP2K 在其 Ser/Thr 激活位点磷酸化,进一步介导位于 MAPK 激活环的 Thr-X-Tyr 基序中 Thr 和 Tyr 残基双磷酸化刺激产生活性(X 在不同的亚基中代表不同的氨基酸,如在 JNK 中是脯氨酸)^[6],MAPK 活化后可调控不同的转录因子,从而产生相应的细胞反应。

细胞外信号相关激酶(extracellular regulated protein kinase1/2, ERK1/2)是最早发现的、目前研究最深入的亚基,ERK 是参与调控细胞增殖、生长、凋亡周期的重要通路^[7]。JNK 通路由多种应激信号触发激活,包括紫外线照射、热休克、高渗、细菌和病毒感染、炎症因子、氧化应激、G 蛋白偶联受体激动剂等^[8]。JNK 通路的失调与代谢性疾病、神经退行性疾病、癌症等疾病的发病机制相关^[9]。p38 MAPK 被认为与 JNK 一同属于参与细胞内外应激反应的应激激活蛋白激酶(stress activated protein kinases, SAPK)^[10]。p38 MAPK 家族包括四种同工型蛋白 α 、 β 、 γ 和 δ ,这四种蛋白在结构上保持高序列同源,分布在不同组织和细胞中,根据细胞类型调节不同细胞的病理生理过程^[11]。研究表明,p38 MAPK 是参与骨骼肌适应代谢活动的信号通路之一,通过抑制 p38 MAPK 来增加骨骼肌的糖酵解代谢有助于恢复糖尿病患者的葡萄糖耐受性^[10]。ERK5 在结构上与其他家族成员相比有一特殊、扩展的 C 末端区域,这使其分子量约为 110 kDa^[12]。在该区域中含有一核定位信号参与核质穿梭过程,与一转录激活结构域可使 ERK5 自身磷酸化从而直接调控转录因子^[13]。实验证明,ERK5 通路不仅与肿瘤细胞增殖有关,且在心血管、呼吸、神经系统发生氧化应激反应时起保护作用^[14]。

MAPK 信号通路作为细胞增殖和分化的主要调控途径,在视网膜细胞发育过程中不可或缺。研究表明,ERK 通路与视网膜细胞再生能力相关。在视网膜切除手术刺激下蝶螈的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中 MAPK/ERK 信号活性增强,促进 RPE 细胞重新进入生长周期从而使细胞再生^[15]。JNK 通路在视网膜神经节细胞发育及轴突损伤反应中具有双重调控功能^[16],且 MAPK 信号通路也与视网膜炎症反应、血管生成等有密切关系。研究其在视网膜疾病中的调控作用可进一步帮助探究治疗靶点,为临床治疗提供新依据。

2 MAPK 信号通路的调控

2.1 血管性视网膜疾病

2.1.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是由多种病理生理机制共同导致的微血管病变,是造成糖尿病患者视力下降、失明的主要原因。DR 的高糖环境刺激可诱发 ROS、促炎因子和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生并导致血管内皮细胞损伤,进而出现血-视网膜功能障碍^[17-18]。研究表明 ERK1/2 的激活与 VEGF-A 的升高具有同步化趋势,并且可触发 PLA2 磷酸化并增加自身活性,表明高糖诱导的内皮损伤是 VEGF-A 通过激活 ERK 1/2/PLA2 轴介导的^[19-20]。新生血管的形成是非增殖性糖尿病视网膜病变发展为增殖性的标志^[21]。Runt 相关转

录因子 1(runt-related transcription factor 1, RUNX1)是一种重要的转录因子,在胚胎发育、细胞分化、增殖以及凋亡等过程中发挥着关键的调控作用。Zou 等^[22]研究发现在高糖细胞模型中诱导激活 p38 MAPK 表达可明显增强人视网膜微血管内皮细胞的管状形成能力、上调 VEGF 表达水平,而转染 shRUNX1 将抑制管状形成能力、降低 VEGF 表达。表明 p38 MAPK 可以通过上调 RUNX 1 的表达来促进糖尿病视网膜新生血管生成,提示 p38/RUNX 1 通路可能成为 DR 治疗中视网膜新生血管生成的新靶点。

近年研究发现,视网膜神经变性发生在 DR 早期病变过程中,甚至早于视网膜血管病变^[23]。DR 中的视网膜神经变性主要影响视网膜的神经元和神经胶质细胞^[24]。在高糖刺激下视网膜 Müller 细胞出现反应性增生,使视网膜结构改变并发生功能障碍,且增生的细胞释放炎症因子、VEGF 等物质导致神经元损伤^[25]。Ji 等^[26]发现在高糖环境下,Müller 细胞中 MEK/ERK 通路激活,磷酸化转录因子 RUNX 2,进入细胞核后 RUNX 2 转录分泌的 IL-11 与 Müller 细胞上的 IL-11 RA 结合,导致 Müller 细胞激活增殖形成自分泌环。Müller 细胞在高糖处理后提高胶质纤维酸性蛋白(胶质细胞活化标志物)的表达和刺激细胞增殖。而加入 MEK 抑制剂、ERK 抑制剂、DN-RUNX2、IL-11 中和抗体后则得到相反结果。因此,阻断该通路可抑制 Müller 胶质细胞的异常增生,保护高糖环境下视网膜结构的完整性和正常功能。

2.1.2 视网膜静脉阻塞 视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于 DR 的第二致盲疾病。根据血管阻塞部位分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)、视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)和半视网膜静脉阻塞(hemi-retinal vein occlusion, HRVO)^[27]。RVO 会引起黄斑水肿(cystoid macular edema, CME)、玻璃体出血、新生血管性青光眼及视神经病变,最终永久损伤视力^[28]。Zhou 等^[29]在 RVO 患者房水中发现炎症因子显著增加,认为其可能通过 MAPK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT 信号通路促进 CME 的形成。有研究表明,RVO 发生后引发的视网膜缺血再灌注损伤可能直接损害视网膜内皮细胞,进一步加剧病变程度^[30]。Chen 等^[31]研究发现转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)通过激活 p38/JNK 信号通路诱导视网膜血管内皮细胞在缺血再灌注损伤时凋亡。在体外构建氧葡萄糖剥夺/再灌注(oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)细胞模型来模拟 RVO 中血管内皮细胞的损伤,发现与对照组相比 OGD/R 可刺激 p38 MAPK、JNK 的磷酸化,表明 p38 MAPK 和 JNK 通路参与 RVO 的病变过程。外源性 TGF- β 1 显著促进这一磷酸化进程,而 SB431542(TGF- β 1 抑制剂)可抑制 OGD/R 的诱导作用。

2.2 退行性视网膜疾病 ARMD 是以黄斑区视网膜变性及脉络膜新生血管为特征的慢性退行性疾病^[32]。ARMD 早期到中期的进展以玻璃膜疣的大小增加和视网膜色素上皮层改变为主^[33],其晚期根据病变表现不同可分为萎缩型和渗出型。ARMD 的发病机制与衰老、代谢异常、氧化应激、炎症、免疫、新生血管形成等有密切关系^[34]。研究表明,紫外线可诱发包括视网膜变性在内的眼部疾病,并在人 RPE 细胞中激活 ERK 1/2、p38 MAPK 和 JNK。Muraleva 等^[35-36]通过比较加速衰老模型大鼠和对照组在

不同饲养年龄段视网膜中 ERK1/2、p38 MAPK 及分子伴侣 Cryab 磷酸化水平,发现随着年龄的增加通路蛋白表达水平提高,而 Cryab 高磷酸化与加速衰老模型大鼠视网膜中 ERK1/2、p38 MAPK 磷酸化的增加相吻合,从而确认了 ERK1/2、p38 MAPK 的激活。有研究发现转化生长因子 β 激酶 1(TGF- β -activated kinase 1,TAK1)可激活 MAPK 通路从而促进各种炎症反应蛋白的表达,进而参与血管生成过程^[37]。Wang 等^[38]采用博来霉素诱导 ARPE-19 衰老并释放有关衰老活性分子及相关炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α),将 ARPE-19 的培养基作为条件培养基加入人脐带静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVEC)中。结果发现 p-TAK1 和 p-p38 水平、细胞的增殖、迁移和管状成型能力显著提高,而在 HUVEC 中加入 TAK1 抑制剂,降低 p-TAK1 和 p-p38 水平,表明 RPE 衰老细胞可通过 TAK1/p38 MAPK 通路促进血管生成。

2.3 发育性视网膜疾病 早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity,ROP)是一种常发生于早产儿,以视网膜血管增生为特征的疾病,是世界范围内儿童视力损害和失明的主要原因^[39]。早产儿由于出生时视网膜血管发育未成熟,暴露于外源性高氧环境导致出现氧化应激反应及缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)、VEGF 的表达抑制,使视网膜血管变性及周边视网膜血管发育停滞。随着视网膜发育及代谢提高导致出现缺氧、缺血,HIF、VEGF 的表达增加,引发新生血管的形成,严重者可出现视网膜脱离及视力丧失^[40]。ROP 的病因复杂,主要与氧水平波动使 VEGF 水平异常导致出现血管异常增生有关。Yuan 等^[41]在氧诱导视网膜病变(oxygen induced retinopathy,OIR)小鼠中发现 p-ERK 1/2、VEGF 表达与视网膜新生血管同步增加,证明 ERK/VEGF 在 ROP 中参与新生血管的形成。有研究表明由于应激出现的炎症因子在 ROP 发生发展中发挥一定作用。Li 等^[42]发现经缺氧处理的小鼠 ROP 模型中 IL-17A 激活视网膜 Müller 细胞活化,促进神经营养因子-3(neurotrophin-3,NT-3)的分泌进而对感光细胞发挥抗凋亡作用,并通过敲低 IL-17A 发现 ERK 通路的失活,而 ERK 抑制剂可减少 IL-17A 诱导的 NT-3 分泌,证明 ERK 通路介导这一过程。因此调节 IL-17A/ERK/NT-3 通路对感光细胞产生抗凋亡作用可能是 ROP 的新治疗策略。

2.4 增生性视网膜疾病 增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy,PVR)常发生在孔源性视网膜脱离及修复手术后,其特征是玻璃体腔内和视网膜内外表面形成可收缩的纤维膜,从而出现视网膜牵拉导致视网膜重新脱离^[43]。研究表明,由于 RPE 细胞暴露于玻璃体液中接触各种细胞因子和炎症因子,从而出现细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的重塑^[44]。这些病理变化参与 PVR 中纤维膜的形成,在 PVR 发展中起着关键的作用^[45]。Zhang 等^[46]发现成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor 2,FGF-2)与 ARPE-19 细胞上 FGFR-1/2 受体结合并激活 MAPK 通路诱导细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Liu 等^[47]在体外细胞中增加 TGF- β 2 水平诱导 RPE 细胞 EMT 和 ECM 重塑增加,当 p38 MAPK、JNK 被抑制时,诱导的 EMT 和 ECM 重塑被阻止,证明这一过程是通过激活 p38 MAPK 和 JNK 通路介导的。骨形态发生蛋白 6(bone morphogenetic protein 6,BMP 6)具有抗纤维能力,其过度表达会干扰 p38 MAPK 和 JNK 的活化,进而有效地阻断 TGF- β 2 诱导的作用,提示 BMP 6 在 PVR 的治疗中具有潜在的应用价值。

2.5 肿瘤性视网膜疾病 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma,RB)是儿童眼内最常见的恶性肿瘤^[48]。MAPK 家族通路在 RB 的发生发展中具有复杂的双重作用,既可发挥抑癌作用,也可发挥促癌作用。研究表明 p38 MAPK 可通过促进细胞凋亡抑制 RB 的发展^[49],Huang 等^[50]发现在 RB 组织中 p38、p-p38 的表达显著低于正常视网膜细胞。在体外 RB 细胞中加入 p38 MAPK 通路激活剂,p-p38 的高表达促进细胞凋亡,降低细胞侵袭和迁移能力。泛素特异性蛋白酶 22(ubiquitin-specific protease 22,USP 22)在 RB 组织中高表达,并且提高 SIRT1(NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶)的表达,直接负调控 SOST 基因,促进 RB 的发生。而 p-p38 的高表达降低 USP22 和 SIRT1 的表达、提高 SOST 的表达,从而抑制 RB 的发生发展。这表明 p38 MAPK 通过调节 USP 22/SIRT 1/SOST 抑制肿瘤细胞的增殖。Wu 等^[51]发现 TRIM 59 在 RB 中可通过激活 p38 MAPK 途径发挥促肿瘤功能。这种双重作用机制可能与 MAPK 信号通路结构复杂、不同的下游效应因子及细胞微环境差异等因素有关。MAPK 家族信号通路在视网膜疾病中的调控作用见表 1。

表 1 MAPK 家族信号通路在视网膜疾病中的调控作用

视网膜疾病	MAPK 家族信号通路的调控作用
DR	VEGF-A 通过激活 ERK 1/2/PLA 2 轴介导 DR 中血管内皮损伤 高糖激活 p38 MAPK 上调 RUNX 1 促进 DR 中新生血管生成 高糖激活 MEK/ERK/RUNX2/IL-11/IL-11 RA 通路导致 Müller 细胞形成增殖自分泌环,出现反应性增生
ARMD	TAK 1/p38 MAPK 通路促进 RPE 衰老细胞新生血管生成
RVO	TGF- β 1 通过激活 p38/JNK 信号通路诱导视网膜血管内皮细胞在缺血再灌注损伤时凋亡
ROP	ERK/VEGF 在 ROP 中参与新生血管的形成,ERK 通路介导 IL-17 A 激活 NT-3 分泌增加对感光细胞发挥抗凋亡作用
PVR	TGF- β 2 通过 p38/JNK 信号通路诱导 RPE 细胞增殖、迁移、EMT 和 ECM 重塑
RB	p38 MAPK 通过调节 USP 22/SIRT 1/SOST 抑制肿瘤细胞的增殖,TRIM 59 在 RB 中激活 p38 MAPK 途径发挥促肿瘤功能

3 MAPK 通路靶向治疗策略

3.1 通路抑制剂 目前针对各种视网膜细胞培养及动物模型的研究表明,MAPK 家族信号通路在视网膜疾病的发生发展中具有重要的调控作用。抑制该家族通路激活,降低视网膜细胞损伤及异常增殖可延缓病情进展。在 DR 中,BIBF 1120(尼达尼布)可通过抑制 MAPK 信号通路和视网膜血管生成相关蛋白来保护视网膜^[52]。BIBF 1120 作为一种选择性受体酪氨酸激酶抑制剂,在糖尿病模型鼠玻璃体内注射治疗后可阻断 p38 MAPK、JNK、ERK 1/2、VEGFR2、FGFR1 的磷酸化。在细胞模型中添加 BIBF 1120 及 MAPK 通路抑制剂均可抑制细胞增殖、迁移和管状形成能力。且 BIBF 1120 对于 p38 MAPK、JNK、ERK 1/2 磷酸化抑制程度与 MAPK 通路抑制剂相似,甚至效果更显著,其可降低 MAPK 表达并进一步抑制 HRMEC 的管腔形成、迁移和增殖能力,这为 DR 的治疗提供了新的选择。JNK 抑制剂被认为是 ARMD 的一种代替疗法,Zhdankina 等^[53]使用 IQ-1S(JNK 抑制剂)饲养加速衰老模型大鼠可减少内皮细胞中 VEGF 的表达水平约 25%。Muraleva^[54]等发现 IQ-1S 也可保护视网膜神经,抑制神经退行性变化从而延缓 ARMD 进展。加速衰老模型大鼠不对称突触的退化使其突触接触的总密度比正常对照组低 1.5 倍。经 IQ-1S 治疗可增加加速衰老模型鼠不对称突触的数量,同时显著减少突触活性区长度为 500–700 nm 的接触比例。通过对鼠视网膜免疫染色,发现突触蛋白 1(一种关键的突触囊泡相关蛋白)在正常对照组视网膜层中高表达。而在加速衰老模型大鼠中荧光强度较低,用 IQ-1S 处理显著增强蛋白的表达。这些数据表明 IQ-1S 能够改善突触信号传递,抑制加速衰老模型大鼠视网膜中的神经退行性变化,可在 ARMD 中作为潜在的治疗方法。司美替尼(Selumetinib)是一种 MEK 抑制剂,相关临床研究证实其可应用于治疗转移性葡萄膜黑色素瘤(metastatic uveal melanoma,MUM),但单药疗效有限^[55]。为增加治疗效果,Sacco 等^[56]将研究对象分为司美替尼单药组与联合组(司美替尼+紫杉醇)进行实验观察。单药治疗无进展生存期中位数为 3.4 mo,联合治疗无进展生存期中位数为 4.8 mo($P<0.05$),但总生存期未提升。这表明联合用药对疾病的延缓有协同作用,但仍无法替代目前一线治疗方式延长患者寿命,未来需相关研究聚焦上游靶点或免疫联合进行验证。

MAPK 通路抑制剂目前主要应用于抗肿瘤全身治疗中。正如上述体内外实验研究皆表明通路抑制剂在治疗视网膜疾病中具有积极作用,但在全身化疗临床治疗中发现其存在一定视网膜毒性风险。MEK 受体相关性视网膜病变(MEK inhibitor-associated retinopathy,MEKAR)是使用 MEK 抑制剂治疗时可能出现的一种眼部不良反应,主要是以浆液性视网膜神经上皮层脱离改变为主的自限性疾病^[57]。当出现有症状的视网膜病变病例需中断治疗,待症状改善后少剂量重新治疗。然而对于反复发作的患者需永久停药。因此,MAPK 家族通路抑制剂在眼部局部给药还需大量临床试验进行验证,以确保用药的安全性及准确性。

3.2 天然化合物 天然化合物来源于自然界各种生物中,具有多种多样的化学结构和生物活性。近年研究发现部分天然化合物具有抗氧化、抗炎等作用,在治疗视网膜疾

病、肿瘤及神经退行性疾病等具有重要临床意义^[58]。熊果苷(arbutin,ARB)主要存在于熊果、越橘等多种植物中,具有抗氧化、抗炎和抗衰老等作用。Wang 等^[59]通过H₂O₂诱导人 RPE 细胞氧化损伤构建干性 ARMD 模型,经 ARB 处理后可抑制 H₂O₂诱导的人 RPE 细胞中 ROS 和凋亡蛋白的产生。同时在 100 μmol/L 浓度 ARB 下相较 H₂O₂组 p-p38/p38、p-ERK/ERK 比值均下降约 50%。而添加 FR 180204(ERK 抑制剂)和 SB203580(p38 MAPK 抑制剂)后可有效逆转 H₂O₂诱导的人 RPEC 活力下降。实验结果证明 ARB 通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路抑制 H₂O₂诱导的人 RPE 细胞损伤及活力下降,表明 ARB 是治疗干性 ARMD 的有希望的药物。尽管上述实验表明天然化合物对于视网膜疾病具有积极治疗意义,但也存在作用机制复杂、活性成分不稳定、体内吸收及分布障碍等问题。因此,还需继续深入研究明确药理机制、提高生物利用度及完善相关临床试验等。

3.3 纳米技术 纳米技术是一门迅速发展的新兴技术。在 DR 治疗中主要通过利用纳米粒子的特殊性质形成靶向、可控释放的药物转运载体,增强药物对血-视网膜屏障的渗透性,提高药物的生物利用度^[60]。纳米技术不仅可作为载体介入 DR 的治疗,还可利用本身理化特性及表面修饰直接调控细胞功能,缓解疾病进展。Du 等^[61]通过将六肽修饰到金纳米颗粒构建无药物肽基纳米杂化物(P12)。P12 通过玻璃体腔注射到体内糖尿病模型鼠后表现出降低视网膜中 JNK、p38MAPK、ERK 磷酸化水平,同时抑制新生血管形成及视网膜出血。在体外 HUVECs 内皮细胞及 BV2 小胶质细胞炎症反应模型中,经 P12 处理后降低 p-JNK/JNK、p-p38/p38、p-ERK/ERK 比值约一倍,表明抑制通路的激活、炎症因子(VCAM-1、IL-6)的下调减少视网膜炎症反应。这表明 P12 可通过调节 MAPK 信号通路抑制 DR 的炎症反应和血管病变,为 DR 治疗提供新型无药物纳米策略。

4 结论与展望

MAPK 家族在调节细胞生理过程中具有举足轻重的作用,与视网膜疾病的发生发展存在密切关系。大量研究表明,在 DR、ARMD 等疾病中抑制该通路可减少细胞凋亡、新生血管形成、视网膜组织损伤等病理变化。因此通过靶向抑制 MAPK 家族通路的激活可延缓疾病的进展,为临床治疗提供新思路。目前对于视网膜疾病治疗方法以抗 VEGF 为主,但治疗靶点单一,未来可与 MAPK 通路相关抑制剂结合形成多靶点协同治疗策略。近年研究提出,神经病变在视网膜疾病发展中占据重要地位,而 MAPK 通路也在视网膜神经病变中扮演重要角色,引入 MAPK 通路可对视网膜神经血管整体单元保护的临床思维提供研究依据。然而该通路相关的大部分靶向药物仍处于基础实验研究阶段,对于其临床转化仍存在通路复杂、药物脱靶、药物吸收障碍、个体差异等挑战。未来还需将纳米等新兴技术引入实现精准干预治疗,对于治疗的安全性及高效性仍需更多的临床试验进行验证。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。
作者贡献声明: 何悦论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;格日勒图选题指导,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] Hariprasad SM, Holz FG, Asche CV, et al. Clinical and Socioeconomic Burden of Retinal Diseases: Can Biosimilars Add Value? A Narrative Review. 2025; 621–641.

[2] Moustardas P, Aberdam D, Lagali N. MAPK pathways in ocular pathophysiology: potential therapeutic drugs and challenges. Cells, 2023,12(4):617.

[3] Seger R. Special issue: MAPK signaling cascades in human health and diseases. Int J Mol Sci, 2024,25(20):11226.

[4] Peti W, Page R. Molecular basis of MAP kinase regulation. Protein Sci, 2013,22(12):1698–1710.

[5] Ma Y, Nicolet J. Specificity models in MAPK cascade signaling. FEBS Open Bio, 2023,13(7):1177–1192.

[6] Yue JC, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. Int J Mol Sci, 2020,21(7):2346.

[7] Park JI. MAPK–ERK pathway. Int J Mol Sci, 2023,24(11):9666.

[8] Bogoyevitch MA. The isoform–specific functions of the c–Jun N–terminal Kinases (JNKs): differences revealed by gene targeting. Bioessays, 2006,28(9):923–934.

[9] Yan HY, He LF, Lv D, et al. The role of the dysregulated JNK signaling pathway in the pathogenesis of human diseases and its potential therapeutic strategies: a comprehensive review. Biomolecules, 2024, 14(2):243.

[10] Bengal E, Aviram S, Hayek T. p38 MAPK in glucose metabolism of skeletal muscle: beneficial or harmful? Int J Mol Sci, 2020,21(18):6480.

[11] Sarg NH, Zaher DM, Abu Jayab NN, et al. The interplay of p38 MAPK signaling and mitochondrial metabolism, a dynamic target in cancer and pathological contexts. Biochem Pharmacol, 2024, 225:116307.

[12] Nithianandarajah–Jones GN, Wilm B, Goldring CE, et al. ERK5: structure, regulation and function. Cell Signal, 2012, 24 (11): 2187–2196.

[13] Gomez N, Erazo T, Lizcano JM. ERK5 and cell proliferation: nuclear localization is what matters. Front Cell Dev Biol, 2016,4:105.

[14] Tusa I, Menconi A, Tubita A, et al. Pathophysiological impact of the MEK5/ERK5 pathway in oxidative stress. Cells, 2023,12(8):1154.

[15] Yasumuro H, Sakurai K, Toyama F, et al. Implications of a multi–step trigger of retinal regeneration in the adult newt. Biomedicines, 2017, 5(2):25.

[16] Syc–Mazurek SB, Rausch RL, Fernandes KA, et al. Mkk4 and Mkk7 are important for retinal development and axonal injury–induced retinal ganglion cell death. Cell Death Dis, 2018,9(11):1095.

[17] Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment. Cleve Clin J Med, 2024,91(8):503–510.

[18] O’Leary F, Campbell M. The blood–retina barrier in health and disease. FEBS J, 2023,290(4):878–891.

[19] Giurdanella G, Lupo G, Gennuso F, et al. Activation of the VEGF–A/ERK/PLA2 axis mediates early retinal endothelial cell damage induced by high glucose: new insight from an *in vitro* model of diabetic retinopathy. Int J Mol Sci, 2020,21(20):7528.

[20] Li HJ, Kan H, He C, et al. TRPV4 activates cytosolic phospholipase A2 *via* Ca²⁺–dependent PKC/ERK1/2 signalling in controlling hypertensive contraction. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45(9):908–915.

[21] Fung TH, Patel B, Wilmot EG, et al. Diabetic retinopathy for the non–ophthalmologist. Clin Med (Lond), 2022,22(2):112–116.

[22] Zou WJ, Zhang ZW, Luo SS, et al. p38 promoted retinal micro–angiogenesis through up–regulated RUNX1 expression in diabetic retinopathy. Biosci Rep, 2020,40(5):BSR20193256.

[23] Sohn EH, van Dijk HW, Jiao CH, et al. Retinal

neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016,113(19):E2655–E2664.

[24] Potilinski MC, Lorenc V, Perisset S, et al. Mechanisms behind retinal ganglion cell loss in diabetes and therapeutic approach. Int J Mol Sci, 2020,21(7):2351.

[25] Lai DW, Wu Y, Shao CH, et al. The role of Müller cells in diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023,64(10):8.

[26] Ji N, Guo Y, Liu SB, et al. MEK/ERK/RUNX2 pathway–mediated IL–11 autocrine promotes the activation of Müller glial cells during diabetic retinopathy. Curr Eye Res, 2022,47(12):1622–1630.

[27] Driban M, Kedia N, Arora S, et al. Novel pharmaceuticals for the management of retinal vein occlusion and linked disorders. Expert Rev Clin Pharmacol, 2023,16(11):1125–1139.

[28] Tang Y, Cheng Y, Wang S, et al. Review: the development of risk factors and cytokines in retinal vein occlusion. Front Med, 2022, 9: 910600.

[29] Zhou YF, Qi JY, Liu HW, et al. Increased intraocular inflammation in retinal vein occlusion is independent of circulating immune mediators and is involved in retinal oedema. Front Neurosci, 2023,17:1186025.

[30] Shosha E, Fouda AY, Lemtalsi T, et al. Endothelial arginase 2 mediates retinal ischemia/reperfusion injury by inducing mitochondrial dysfunction. Mol Metab, 2021,53:101273.

[31] Chen FY, Wang Q, Li YJ, et al. TGF– β 1–induced apoptosis in retinal endothelial cells is implicated in retinal vein occlusion. Exp Eye Res, 2025,250:110168.

[32] Amini MA, Karbasi A, Vahabirad M, et al. Mechanistic insight into age–related macular degeneration (AMD): anatomy, epidemiology, genetics, pathogenesis, prevention, implications, and treatment strategies to pace AMD management. Chonnam Med J, 2023,59(3):143–159.

[33] Fabre M, Mateo L, Lamaa D, et al. Recent advances in age–related macular degeneration therapies. Molecules, 2022,27(16):5089.

[34] Fleckenstein M, Schmitz–Valckenberg S, Chakravarthy U. Age–related macular degeneration: a review. JAMA, 2024,331(2):147–157.

[35] Muraleva NA, Kolosova NG. Alteration of the MEK1/2–ERK1/2 signaling pathway in the retina associated with age and development of AMD–like retinopathy. Biochemistry, 2023,88(2):179–188.

[36] Muraleva NA, Kolosova NG. P38 MAPK signaling in the retina: effects of aging and age–related macular degeneration. Int J Mol Sci, 2023,24(14):11586.

[37] Zhu LX, Lama S, Tu LL, et al. TAK1 signaling is a potential therapeutic target for pathological angiogenesis. Angiogenesis, 2021, 24(3):453–470.

[38] Wang YH, Ma HL, Yang QJ, et al. Senescent retinal pigment epithelial cells promote angiogenesis in choroidal neovascularization *via* the TAK1/p38 MAPK pathway. Exp Eye Res, 2025,251:110232.

[39] Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. Dev Med Child Neurol, 2023,65(5):625–631.

[40] Fevereiro–Martins M, Marques–Neves C, Guimarães H, et al. Retinopathy of prematurity: a review of pathophysiology and signaling pathways. Surv Ophthalmol, 2023,68(2):175–210.

[41] Yuan LH, Chen XL, Di Y, et al. CCR7/p–ERK1/2/VEGF signaling promotes retinal neovascularization in a mouse model of oxygen–induced retinopathy. Int J Ophthalmol, 2017,10(6):862–869.

[42] Li N, Gao S, Wang J, et al. Anti–apoptotic effect of interleukin–17 in a mouse model of oxygen–induced retinopathy. Exp Eye Res, 2019,187:107743.

[43] Ferro DL, Artemiev D, Zandi S, et al. Proliferative vitreoretinopathy: an update on the current and emerging treatment

options. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2024,262(3):679-687.

[44] Nowroozzadeh MH, Ghazanfari S, Sanie - Jahromi F. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cell secretome modifies the processes of neuroprotection and epithelial - mesenchymal transition in retinal pigment epithelium at transcriptional level. Mol Biol Rep, 2023,50(7):5725-5732.

[45] Zou H, Shan CL, Ma LL, et al. Polarity and epithelial - mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. PeerJ, 2020,8:e10136.

[46] Zhang Y, Wang R, Zhang H, et al. Plumbagin inhibits proliferation, migration, and invasion of retinal pigment epithelial cells induced by FGF-2. Tissue Cell, 2021,72:101547.

[47] Liu X, Liu M, Chen L. Bone morphogenetic protein 6 (BMP6) antagonises experimental proliferative vitreoretinopathy established by TGF-β2 stimulation in retinal pigment epithelial cells through modulation of the p38 and JNK MAPK pathways. Cell Tissue Res, 2024,396(1):103-117.

[48] Gao Y, Du P. miR - 889 - 3p targeting BMPR2 promotes the development of retinoblastoma *via* JNK/MAPK/ERK signaling. Sci Rep, 2024,14:7277.

[49] Liu HJ, Zhou M. Antitumor effect of Quercetin on Y79 retinoblastoma cells *via* activation of JNK and p38 MAPK pathways. BMC Complementary Altern Med, 2017,17(1):531.

[50] Huang XM, Wan JF, Liu F, et al. P38 mitogen-activated protein kinase protects against retinoblastoma through regulating USP22/SIRT1/SOST axis. Front Oncol, 2022,12:781247.

[51] Wu C, Shang XQ, You ZP, et al. TRIM59 promotes retinoblastoma progression by activating the p38 - MAPK signaling pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020,61(10):2.

[52] Cao X, Li T, Tian YS, et al. BIBF1120 protects against diabetic retinopathy through neovascularization-related molecules and the MAPK signaling pathway. J Ophthalmol, 2023,2023:7355039.

[53] Zhdankina AA, Tikhonov DI, Logvinov SV, et al. Suppression of age-related macular degeneration-like pathology by c-Jun N-terminal kinase inhibitor IQ-1S. Biomedicines, 2023,11(2):395.

[54] Muraleva NA, Tikhonov DI, Zhdankina AA, et al. Alterations of JNK signaling pathway activity in the rat retina: effects of age, age-related macular degeneration-like pathology, and a JNK inhibitor (IQ-1S). Cells, 2025,14(12):896.

[55] Shoushtari AN, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma. Melanoma. Cham: Springer International Publishing, 2015:281-293.

[56] Sacco JJ, Jackson R, Corrie P, et al. A three-arm randomised phase II study of the MEK inhibitor selumetinib alone or in combination with paclitaxel in metastatic uveal melanoma. Eur J Cancer, 2024,202:114009.

[57] Arora S, Surakiatchanukul T, Arora T, et al. Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. Surv Ophthalmol, 2022,67(1):97-148.

[58] Wong KH, Nam HY, Lew SY, et al. Discovering the potential of natural antioxidants in age-related macular degeneration: a review. Pharmaceuticals (Basel), 2022,15(1):101.

[59] Wang L, Tian Y, Li LP, et al. Temporary alleviation of MAPK by arbutin alleviates oxidative damage in the retina and ARPE-19 cells. Heliyon, 2024,10(12):e32887.

[60] Liu YX, Wu N. Progress of nanotechnology in diabetic retinopathy treatment. Int J Nanomedicine, 2021,16:1391-1403.

[61] Du M, Zhao X, Guo M, et al. Drugless peptide-based nanohybrids alleviate diabetic retinopathy by suppressing microglial activation and endothelial inflammation. Theranostics, 2025,15(9):3943-3960.