

降钙素基因相关肽在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展

李德爽¹, 张海涛¹, 王易坤¹, 周秋霞¹, 李力¹, 陈胜²

引用: 李德爽, 张海涛, 王易坤, 等. 降钙素基因相关肽在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(12): 1983–1988.

作者单位:¹(518100)中国广东省深圳市,南方医科大学深圳医院眼科; ²(518000)中国广东省深圳市眼科医院 南方医科大学深圳眼科医学中心

作者简介: 李德爽, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李力, 博士, 主任医师, 研究方向: 白内障、眼底病.
lily_ta@sina.com; 陈胜, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼外伤、眼底病.
drchensheng@hotmail.com

收稿日期: 2025-08-04 修回日期: 2025-10-23

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,亦是全球范围内导致视力丧失的重要原因。尽管抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)治疗已成为当前DR的主流治疗手段,但少部分患者对该疗法反应不佳,需探索新的治疗靶点。降钙素基因相关肽(CGRP)是一种具有多种生物学功能的神经肽,近年来因其在血管调节、神经保护和免疫炎症调控方面的作用而受到关注。文章综述了CGRP的生物学特性及其受体信号机制,并结合最新研究,探讨CGRP在DR发病机制中的潜在作用,包括其在调节血管舒张、神经退行性病变以及炎症因子释放中的调控效应。同时,文章也评估了CGRP作为DR治疗新靶点的前景,尤其是在对抗VEGF治疗无应答的患者中所体现出的潜在临床价值。尽管目前尚无CGRP靶向药物用于DR治疗,但该类药物在偏头痛等其他疾病中已展现良好的安全性和疗效,为其在DR领域的转化应用提供了理论基础。然而,CGRP在DR不同病理阶段可能扮演双重角色,其治疗策略需精准考量。因此,有必要对CGRP在DR中的具体作用机制进行更深入的研究,从而为新型治疗策略提供思路。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 降钙素基因相关肽; 血管调节; 神经保护; 炎症与免疫调控

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.12.16

Research progress on the role of calcitonin gene - related peptide in diabetic retinopathy

Li Deshuang¹, Zhang Haitao¹, Wang Yishen¹, Zhou Qiuxia¹, Li Li¹, Chen Sheng²

¹Department of Ophthalmology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518100, Guangdong Province,

China; ²Shenzhen Eye Hospital; Shenzhen Eye Medical Center, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li Li. Department of Ophthalmology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China. lily_ta@sina.com; Chen Sheng. Shenzhen Eye Hospital; Shenzhen Eye Medical Center, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. drchensheng@hotmail.com

Received: 2025-08-04 Accepted: 2025-10-23

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a prevalent microvascular complication of diabetes and a leading cause of vision loss globally. Although anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapies remain the clinical mainstay, a significant proportion of patients exhibit suboptimal responses, highlighting the urgent need for novel therapeutic targets. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), a multifunctional neuropeptide, is gaining attention due to its roles in vascular regulation, neuroprotection, and immunomodulation. This review summarizes the biological characteristics of CGRP and its receptor-mediated signaling, and explores emerging evidence of CGRP's involvement in DR through its vasodilatory effects and regulatory effect on neurodegenerative disorders and release of inflammatory cytokines. Furthermore, the therapeutic potential of targeting the CGRP pathway in DR is evaluated, especially in cases unresponsive to VEGF inhibition. Despite currently the lack of CGRP-targeted drugs applied for DR, the peptide demonstrates efficacy and safety in other diseases, such as migraine, suggests promising translational opportunities. However, CGRP may play a dual role in different pathological stages of DR, thus its treatment strategy needs to be considered precisely. Future research elucidating the precise mechanisms of CGRP in DR may pave the way for innovative intervention strategies.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; calcitonin gene-related peptide; vascular regulation; neuroprotection; inflammation and immune modulation

Citation: Li DS, Zhang HT, Wang YS, et al. Research progress on the role of calcitonin gene-related peptide in diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(12):1983–1988.

0 引言

糖尿病是一种全球范围内高发的慢性疾病,且随着人们生活水平的提高,其发病人数还在增加,严重威胁人类健康。根据 2025 年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)流行性病学调查结果显示,全球 20~79 岁成人糖尿病患者约 5.89 亿,占该年龄段总人口数 11% 以上,预计到 2050 年,成人糖尿病患者总数将增至 8.5 亿以上(占比超过 13%)^[1]。中国已成为全球糖尿病患者人数最多的国家,糖尿病患者数量在 2021 年已超过 1.4 亿^[2]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的常见并发症,是导致糖尿病患者视力丧失的重要原因^[3]。在糖尿病患者中,DR 的全球患病率高达 22.27%,预计到 2045 年,全球 DR 负担将保持高位^[4]。DR 包括由视网膜异常新生血管引发的增生型 DR,以及视网膜中央区出现渗出与水肿的糖尿病黄斑水肿^[5]。该疾病传统上被视为微血管病变,但研究表明视网膜神经退行性变也参与发病过程^[3]。目前,玻璃体腔内抗 VEGF(anti-vascular endothelial growth factor, Anti-VEGF)注射是治疗 DR 的主流方式,但仍有部分患者存在对抗 VEGF 治疗无应答的情况^[6],因此需要进行新的治疗靶点探索。研究发现,降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)作为神经血管调节因子,在糖尿病微血管病变中呈现异常表达^[7],CGRP 可明显下调细胞中炎症因子的分泌^[8]。证据表明,免疫学和炎症机制在 DR 的发病机制中起着重要作用^[9~10]。因此,CGRP 在 DR 发病过程中可能有着重要的病理作用,并且与 DR 严重程度有着一定的关联,本综述概述了 CGRP 与 DR 相关的研究结果。

1 CGRP 的生物学特性与调控机制

CGRP 是一种具有多种生理功能的神经肽,广泛存在于中枢及外周神经系统,尤其分布于感觉神经元、运动神经元和神经内分泌细胞等多种组织细胞中^[11]。CGRP 在人类和啮齿动物中主要存在两种亚型: α -CGRP 由 CALCA 基因编码,主要表达于外周感觉神经系统,亦分布于中枢神经系统;而 β -CGRP 则由 CALCB 基因编码,主要见于肠道等非神经组织^[12]。尽管两者在序列上略有差异,但均具有相似的生物活性^[13~15]。CGRP 是一条由 37 个氨基酸组成的线性多肽,前体蛋白经酶促加工后形成成熟结构,具有明显的 C 末端胺化与 N 端环状结构,有助于其与受体高亲和力结合^[16]。其功能涵盖血管调节、神经保护、炎症控制与骨代谢调节,在多种疾病的病理过程中发挥调节作用,是目前已知的最强大血管舒张肽,亦具备成为潜在治疗靶点的研究价值^[12]。

1.1 CGRP 受体与信号转导机制 CGRP 的生物学效应通过其特异性受体介导,该受体是一个复合体,由降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CLR)与受体活化修饰蛋白 1(RAMP1)共同构成^[17]。其中,CLR 是一个七次跨膜结构的 G 蛋白偶联受体(GPCR),而 RAMP1 则决定其对 CGRP 的结合专一性和受体定位,是 CGRP 受体功能完整性关键辅助因子。CGRP 与其受体结合后,主要激活腺苷酸环化酶(AC)-cAMP-蛋白激酶 A(PKA)通路,进而磷酸化多种靶蛋白,引导一系列细胞内反应,包括血管平滑肌松弛、钙离子内流减少、内皮一氧化氮(NO)合

成增强等^[17~18]。此外,研究还发现 CGRP 可通过 PI3K/Akt 与 MAPK/ERK 等非经典通路参与细胞增殖、迁移与凋亡调控,在神经和血管系统中均有活跃表现^[19~20]。

近年来的研究进一步揭示,CGRP 可通过调控线粒体功能与抗氧化酶表达,参与细胞对氧化应激的防御机制,在糖尿病等高氧化负荷状态下尤其重要^[21]。

1.2 CGRP 的免疫调节功能 CGRP 在免疫系统中同样具有关键作用。它可作用于多种免疫细胞,包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞,调节其功能状态与细胞因子分泌谱^[22]。CGRP 通过结合 RAMP1/CLR 受体,抑制趋化因子如 MCP-1 的产生,阻止免疫细胞过度募集,并可诱导巨噬细胞向 M2 型(修复型)极化,发挥抗炎与组织保护作用^[22~23]。在炎症反应中,CGRP 的表达常常呈“刺激-反馈”型上调,既可由炎症因子诱导[如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、IL-1 β],又能反向抑制这些因子的进一步释放,从而形成一种负反馈环路,调节免疫稳态。研究表明,CGRP 对 Toll 样受体 4(TLR4)活化的树突状细胞可发挥负调控作用,限制其促炎细胞因子表达,促进免疫耐受^[24]。此外,其在调控 IL-6、IL-12 等炎症介质中的双相调节作用,提示其在慢性炎症性疾病如 DR 中的重要调控地位^[25~26]。

1.3 CGRP 表达的调控机制 CGRP 的表达受多种因素调控,包括转录水平调控、神经兴奋状态、炎症环境与氧化应激水平等。在高血糖状态下,感受器细胞因氧化应激和炎性因子的刺激,其表达水平可出现下调^[27]。而某些刺激(如神经损伤、组织缺血)则会诱导其在感觉神经末梢的表达升高,作为应激保护机制的一部分^[28]。转录调控方面,研究发现 CREB、NF- κ B 等转录因子可调控 CALCA 基因的启动子活性,从而介导 CGRP 的表达上调或抑制^[29~30]。此机制为未来通过小分子、基因编辑或 RNA 干扰等方式靶向调控 CGRP 提供了理论基础。综上,CGRP 通过其特异性受体介导复杂的信号转导通路,参与血管、神经与免疫系统的动态调控,其多效性特征为探索 DR 等多因素疾病的治疗靶点提供重要线索。随着分子机制的不断阐明,CGRP 有望在 DR 等眼底疾病中发挥更为广泛的作用。

2 CGRP 在糖尿病眼病中的病理生理作用

2.1 DR 糖尿病病程中的微血管病变化同时发生在多个器官和组织中,其中视网膜血管的病理性血管生成是 DR 进展的重要机制之一^[31~32]。高血糖可通过一系列代谢通路,如多元醇通路、蛋白激酶 C(PKC)活化、AGEs-RAGE 信号轴等,引起视网膜血管内皮功能障碍、炎症因子释放、氧化应激与血流动力学紊乱^[33~35]。过去研究普遍认为 DR 是糖尿病导致的慢性进展性微血管病变^[36],神经成分的改变并未得到足够重视。而近年来研究指出,DR 实质上是一种神经与血管相互影响的多组织联合病变,视网膜神经元、胶质细胞与血管内皮细胞构成的“神经血管单元(neurovascular unit, NVU)”在疾病发生发展中紧密交互^[37]。因此,检测视网膜神经组织变性程度,明确神经损伤与微血管改变的关系,已成为当下 DR 基础与临床研究的重点方向之一^[38]。此外,研究发现糖尿病患者皮肤微循环的反应性降低与 DR 的发生呈显著相关,提示系统性

微血管功能异常可能通过共同机制反映或预测视网膜病变的存在和程度^[39]。

2.2 CGRP 在调节 DR 中的潜在作用 DR 中 NVU 的破坏与 CGRP 的多靶点调控特性高度契合。CGRP 不仅通过感觉神经末梢广泛分布于视网膜血管周围,其受体 CLR/RAMP1 更在 Müller 细胞和血管内皮细胞中表达^[40]。这种分布特征使其能同时调控血管张力、神经元存活及胶质细胞炎症反应,从而在 DR 的神经血管交互中扮演核心角色。CGRP 长期以来被认为主要在偏头痛等神经血管疾病中发挥作用,其在眼科领域,尤其是 DR 中的功能定位尚处于早期探索阶段。近年来,多项研究关注其在视网膜组织中的表达和作用机制,初步揭示了 CGRP 在 DR 发病过程中可能具有重要调节作用。已有实验明确了 CGRP 及其受体组分在大鼠视网膜的广泛分布,尤其在 Müller 胶质细胞中呈现出稳定的表达模式^[40]。Yang 等^[28]研究显示,急性应激可诱导视网膜细胞发生凋亡,并伴随 CGRP 表达水平显著上调,提示其可能具备内源性保护效应。这些发现为探讨 CGRP 参与 DR 发病机制提供了形态学与功能学基础^[41-42]。

2.2.1 血管调节 当前常用的糖尿病动物模型,如链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的高血糖模型,能够部分模拟亚临床期及早期 DR 的特征。研究表明,即使在未出现明显新生血管的早期阶段,视网膜微血管系统已经出现诸如周细胞丢失、血管扩张受损等关键病理改变^[43]。

CGRP 通过激活 GSK3β/β-catenin 信号通路,可促进间充质干细胞(MSC)在高糖环境下的存活,并增强其对损伤血管的修复能力,提示其在血管再生与内皮功能维护中的潜力^[44]。此外,CGRP 是目前已知作用最强的内源性血管扩张因子之一,广泛存在于动脉系统,其释放主要来源于感觉神经末梢,在局部构建起一种“CGRP 保护环路”,调节微血管通透性与灌注^[45]。与全身大动脉不同,CGRP 对视网膜毛细血管的舒张作用更为显著^[45]。其通过内皮细胞 CLR/RAMP1 受体激活 eNOS,促进 NO 释放,同时上调前列环素(PGI2)合成,形成‘NO-PGI2 协同通路’,从而改善视网膜微循环^[46]。此外,CGRP 可抑制高糖诱导的内皮紧密连接蛋白 ZO-1 降解,这一机制在血-视网膜屏障保护中可能至关重要。

高血糖状态可显著抑制 CGRP 的释放,从而削弱其对微血管的舒张功能,导致视网膜局部缺血缺氧,进而加重病理过程^[27]。从生理学角度来看,CGRP 静脉输注人体,可通过其血管扩张作用和正性变时性作用降低血压^[47],并且具有改变局部血流的功能^[48],这些结论都在人类参与者中得到了证实^[46,49]。在 DR 发生发展中,与其他血管相比,微血管状态与病情状态关系更加密切。而研究表明,CGRP 的血管舒张作用似乎主要作用于外周小血管,而不是大动脉^[49-50],这使其在 DR 的病理微环境中具备潜在治疗价值。

2.2.2 神经保护 DR 的病理改变不仅局限于临床可见的视网膜血管病变,还包含显著的视网膜神经元损伤^[51]。动物实验研究一致证实,DR 模型中存在非血管细胞(包括神经元和胶质细胞)的凋亡现象^[52-53]。临床病理观察显示,DR 患者视网膜可呈现特征性的神经变性改变,主

要表现为神经纤维层和神经节细胞层的进行性变薄^[54-55]。值得注意的是,多项功能学研究揭示,在血管病变达到临床可检测程度之前,已经可以观察到患者视网膜电图记录的电位振幅降低,并且视觉对比敏感度的显著性下降^[56]。因此神经性的病变及神经保护在 DR 的治疗中或扮演非常重要的角色。

CGRP 能增加胰岛素样生长因子 1 的产生,其中胰岛素样生长因子 1 通过增加突触的传递而诱导大鼠海马区域的血管生成及神经形成^[19]。此外,CGRP 可诱导神经元和胶质细胞间相互作用,保护损伤的神经元存活,并促进其功能恢复^[20]。研究发现,患者血中 CGRP 水平降低程度与相关病情严重程度呈正相关,随着病情好转,CGRP 水平可缓慢升高,从而认为 CGRP 是一种可准确反映神经系统损害程度的重要标志物^[57]。

在 STZ 糖尿病大鼠中,视网膜 CGRP 表达降低 50% 时伴随神经节细胞凋亡率增加 3 倍^[42]。CGRP 通过 IGF-1 激活 PI3K/Akt 通路,抑制促凋亡蛋白 Bax,同时磷酸化 CREB 以增强 BDNF 表达^[20],形成“IGF-1-Akt-BDNF”轴,这一机制在视网膜神经节细胞中已获实验证实。因此,CGRP 与 DR 都与神经系统具有密切的关联,提示 CGRP 的神经保护功能可能为 DR 的治疗提供新思路。

2.2.3 炎症因子与免疫调控 CGRP 对多种免疫功能均有调节作用,常见的炎症介质如 5-羟色胺、前列腺素、TNF、缓激肽等可刺激免疫细胞产生 CGRP^[23]。CGRP 能够以浓度依赖性方式调节细胞中培养的 IL-1β、IL-6 和 TNFα 的基础分泌^[25]。更新的研究表明,CGRP 能够直接抑制 TNF-α、IL-12 的产生,且对于 IL-6 具有双相调节作用^[23,26]。CGRP 对 IL-6 的调控呈现浓度依赖性:低浓度(<10 nmol/L)通过 PKA 促进 IL-6 分泌,利于组织修复;而高浓度(>100 nmol/L)则通过抑制 NF-κB 通路显著降低 IL-6^[25]。在 DR 中,CGRP 还可使小胶质细胞向 M2 型极化,减少 TNF-α 释放,这一效应在糖尿病小鼠模型中使视网膜炎症因子下降 40%^[22]。在 DR 的发生发展中,IL-6 等因子可直接破坏内皮细胞和上皮细胞的屏障作用,或诱导 VEGF 的产生,从而促进血管通透性的增加^[58-59],是 VEGF 介导和炎症性血管渗漏的重要介质^[60]。因此,CGRP 对相关炎症因子的调控展现出其在 DR 治疗中的潜力。

多项研究证实,在局部或全身炎症反应发生时,血浆中 CGRP 水平会显著升高^[61-63]。CGRP 能够通过多种途径抑制炎症因子的活化和释放,从而减轻炎症反应对机体造成的损害^[8]。同时,CGRP 还参与神经与免疫系统之间的相互调节作用。最新研究表明,在神经免疫调节过程中,存在一条由 CGRP 介导的、具有重要生物学活性的肽能抗炎通路^[24,64]。感觉神经末梢可通过释放 CGRP,并以此通路发挥抑制炎症反应的作用^[12]。

综上所述,CGRP 通过参与机体免疫系统的调节来维持机体内环境的稳态,而相关的炎症因子与免疫调节与 DR 的发生发展密切相关。

3 CGRP 与 DR 治疗

3.1 CGRP 相关的治疗潜力 DR 的治疗策略长期以血管内皮病变为主要靶点,特别是通过抗 VEGF 药物以减少病

理性血管通透性及新生血管生成。大量临床证据已证实抗 VEGF 治疗可有效缓解糖尿病黄斑水肿、延缓视力丧失,甚至在部分患者中恢复部分视功能^[65-68]。然而,尽管抗 VEGF 药物如雷珠单抗 (ranibizumab) 与阿柏西普 (afibercept) 在 DR 治疗中广泛应用,其总体应答率仍不足 50%,存在一定比例的“非应答者”或疗效边际递减问题^[56]。

CGRP 作为一种强效的神经血管调节因子,其在 DR 治疗中的潜在作用正逐步被揭示。首先,CGRP 通过激活 G 蛋白偶联受体 (CGRP receptor, 主要由降钙素样受体 CLR 与受体活性修饰蛋白 RAMP1 构成), 触发 cAMP-PKA 级联反应, 调节内皮细胞舒张与微血管灌注, 从而改善视网膜局部缺血状态^[17,45]。研究显示,CGRP 还可通过 PI3K/Akt 及 MAPK/ERK 通路, 保护视网膜内皮细胞和神经节细胞, 抑制其在高糖暴露下的凋亡过程^[19-20]。

同时,动物实验亦为 CGRP 的治疗潜力提供了关键证据。例如,Yang 等^[42]通过 STZ 诱导糖尿病大鼠模型,发现 CGRP 表达水平与视网膜神经元凋亡程度呈负相关。在另一项研究中,外源性给予 CGRP 可显著降低视网膜氧化应激水平,提高抗氧化酶表达,并减轻视网膜组织结构破坏^[28]。这些发现提示,CGRP 在 DR 的干预中可能具有广谱的保护作用,不仅限于血管,还包括神经与免疫系统的调控。

在药物研发方面,尽管目前尚无针对 DR 的 CGRP 靶向药物获批,但近年来,RP 单抗类药物(如 erenumab、freminezumab、galcanezumab)已被美国 FDA 批准用于偏头痛的预防治疗,并在多项Ⅲ期临床试验中表现出良好的安全性和耐受性^[69-70]。这些药物多通过阻断 CGRP 或其受体,从而调控神经源性炎症,达到镇痛与血管调节的作用^[71]。在 DR 治疗转化研究中,CGRP 途径的活化或补充(而非阻断)可能具有相反的治疗方向,但其机制基础与临床适用性仍需深入探究。

从治疗策略角度出发,未来可考虑将 CGRP 相关干预作为抗 VEGF 疗法的辅助或补充途径,特别针对视网膜神经损伤显著、VEGF 水平正常但视觉功能下降的 DR 亚型。与此同时,也可探索小分子激动剂、腺相关病毒介导的基因转导、甚至以 Müller 细胞为靶点的局部释放系统,以期实现更具选择性和可控性的干预模式。

3.2 CGRP 在 DR 中的双重角色:保护作用与潜在风险

尽管大量证据表明 CGRP 在 DR 早期通过其血管舒张、神经保护和抗炎特性发挥保护作用^[28,42],但其在 DR 病程中的角色并非单一,可能呈现一种“双刃剑”式的双重性,这种复杂性是将其转化为治疗靶点时必须审慎考虑的问题。

保护性角色主要体现在疾病早期。高血糖可导致 CGRP 释放减少,加剧视网膜微循环障碍和神经元应激^[27]。外源性补充或内源性上调 CGRP(如通过辣椒素预处理)可有效拮抗细胞凋亡、减轻氧化应激并改善血管功能,这为其在 DR 早期干预中提供了理论基础^[28,42]。

在 DR 晚期或特定环境(如糖尿病黄斑水肿)下,CGRP 的某些固有生物学特性可能转化为潜在风险。最值得关注的矛盾点在于其强大的促血管生成潜力。CGRP 是已知的有效促血管生成因子,其在伤口愈合和组织修复

中发挥积极作用^[46]。然而,在增殖型 DR 的病理环境中,病理性新生血管的形成是核心挑战。有研究表明,在某些模型中 CGRP 可能诱导 VEGF 表达上调^[60],这提示其有可能无意中驱动或加剧视网膜的病理性新生血管形成,从而与增殖型 DR 的进展产生关联。

CGRP 作为神经源性炎症的关键介质,其强效的血管舒张作用会增加血管通透性。在血-视网膜屏障已严重受损的糖尿病黄斑水肿阶段,过度的 CGRP 活性理论上可能加重血管渗漏和水肿。

因此,CGRP 在 DR 中的作用呈现出显著的阶段依赖性和环境依赖性:在早期,其细胞保护优势占主导;而在晚期,其促血管生成和血管舒张特性可能产生不利影响。这种双重性决定了未来 CGRP 靶向治疗策略必须是精准且动态的;在疾病早期,采用 CGRP 受体激动剂或释放促进剂(如某些 TRPV1 激动剂)可能获益;而在已进入增殖期的患者中,则应极度谨慎,甚至需要考虑使用 CGRP 拮抗剂来抑制异常血管生长。未来研究需要对 CGRP 发挥保护或损害作用的精确分子开关和病理阈值进行明确,为时相性治疗提供依据。

综上所述,CGRP 在 DR 治疗中的多重作用机制为当前治疗瓶颈提供了潜在突破口,尤其是在炎症反应控制、视网膜神经保护以及微循环重建方面具有独特优势。CGRP 介导的信号通路可能呈现时间与剂量依赖性,其治疗作用需依据病程分期、CGRP 剂量、局部微环境状态等因素进行精确控制。因此,将 CGRP 作为治疗靶点仍面临“促血管修复”与“避开血管异常增生”之间的平衡挑战。未来需要通过更系统的动物实验、类器官模型与早期临床试验,厘清 CGRP 在 DR 不同阶段的动态作用与干预时机,为精准治疗策略提供理论支持。

4 小结

随着研究的不断深入,DR 的发生发展被认为是非单因素引起的,血管、神经、免疫及炎症都会对其产生重要影响。而 CGRP 作为一种具有多种生理功能的神经肽,广泛表达于全身感觉神经元以及其他类型的细胞,可对血管进行调节和修复、对神经系统具有保护功能,并介导体内多种免疫调节机制,这些因素都与 DR 的进程有着密切的联系。研究证实 CGRP 在糖尿病微血管病变中呈现异常表达,并可明显下调细胞中炎症因子的分泌,而免疫学和炎症机制在 DR 的发病机制中起着重要作用。当前最大局限在于缺乏 CGRP 靶向药物在 DR 模型的直接证据,未来需要进一步研究 CGRP 在 DR 发病机制中的具体作用,为该疾病的新型治疗靶点提供理论依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:李德爽论文选题与修改,初稿撰写;张海涛、王易坤、周秋霞文献检索,数据分析;李力、陈胜选题指导,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] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th edition, 2025.
- [2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

- [3] Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Primers, 2016,2:16012.
- [4] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmology, 2021,128(11):1580–1591.
- [5] Pushparani DS, Varalakshmi J, Roobini K, et al. Diabetic retinopathy—a review. Curr Diabetes Rev, 2025,21(7):43–55.
- [6] Munk MR, Somfai GM, de Smet MD, et al. The role of intravitreal corticosteroids in the treatment of DME: predictive OCT biomarkers. Int J Mol Sci, 2022,23(14):7585.
- [7] 曹文捷, 蒋英华, 陈裔裔. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变血浆 ET-1 和 CGRP 的变化研究. 中国实用眼科杂志, 2009,27(9):977–979.
- [8] 奎莉越, 聂文莎, 袁廷运, 等. 降钙素基因相关肽对 LPS 诱导肺上皮细胞炎症因子的影响. 昆明医科大学学报, 2015,36(5):17–20.
- [9] 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.
- [10] Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. Front Immunol, 2020,11:564077.
- [11] Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. Physiol Rev, 2023,103(2):1565–1644.
- [12] 邓慧玲, 张玉凤, 符佳, 等. 降钙素基因相关肽的研究进展. 中国小儿急救医学, 2015,22(5):337–340.
- [13] MacDonald EA, Rose RA, Quinn TA. Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: insight from experimental models and findings from humans. Front Physiol, 2020,11:170.
- [14] Holman JJ, Craig RK, Marshall I. Human α - and β -CGRP and rat α -CGRP are coronary vasodilators in the rat. Peptides, 1986,7(2):231–235.
- [15] Marshall I, Al-Kazwini SJ, Roberts PM, et al. Cardiovascular effects of human and rat CGRP compared in the rat and other species. Eur J Pharmacol, 1986,123(2):207–216.
- [16] Wang QC, Qin H, Deng JP, et al. Research progress in calcitonin gene-related peptide and bone repair. Biomolecules, 2023,13(5):838.
- [17] Zhi XF, Wu FJ, Qian J, et al. Nociceptive neurons promote gastric tumour progression via a CGRP – RAMP1 axis. Nature, 2025,640(8059):802–810.
- [18] 曾俊晟, 王特. 银杏叶胶囊与盐酸氟桂利嗪联用对偏头痛患者颅内动脉血流动力学及血清 β -EP, 5-HT, CGRP 水平的影响研究. 神经药理学报, 2023,13(3):49.
- [19] Won L, Kraig RP. Insulin-like growth factor-1 inhibits spreading depression-induced trigeminal calcitonin gene related peptide, oxidative stress & neuronal activation in rat. Brain Res, 2020,1732:146673.
- [20] Jiang XY, Zhu W, Yan S, et al. Effect and mechanism of electro-acupuncture on neuralgia of cervical spondylotic radiculopathy based on the neuron – gliocyte – chemokine signaling pathway. J Biomed Nanotechnol, 2023,19(1):109–116.
- [21] 张招, 王洋, 徐鹏, 等. 降钙素基因相关肽参与运动预适应对急性力竭大鼠心脏保护作用的研究. 中华危重病急救医学, 2018,30(4):369–373.
- [22] Lu YZ, Nayer B, Singh SK, et al. CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages. Nature, 2024,628(8008):604–611.
- [23] Rochlitzer S, Veres TZ, Kühne K, et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide affects allergic airway inflammation by modulating dendritic cell function. Clin Experimental Allergy, 2011,41(11):1609–1621.
- [24] Balcziak LK, Russo AF. Dural immune cells, CGRP, and migraine. Front Neurol, 2022,13:874193.
- [25] Cuesta MC, Quintero L, Pons H, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 β , IL-6 and TNF α secretion from human peripheral blood mononuclear cells. Neurochem Int, 2002,40(4):301–306.
- [26] Marino Y, Arangia A, Cordaro M, et al. Analysis of the influence of IL-6 and the activation of the jak/Stat3 pathway in fibromyalgia. Biomedicines, 2023,11(3):792.
- [27] 廖凯斌, 李潮生. 高血糖对血管内皮细胞损伤机制的影响. 医学综述, 2019,25(11):2128–2132.
- [28] Yang JH, Zhang YQ, Guo Z. Endogenous CGRP protects retinal cells against stress induced apoptosis in rats. Neurosci Lett, 2011,501(2):83–85.
- [29] Sun KQ, Zhu J, Yan C, et al. CGRP regulates nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation via the MAPK/NF- κ B signaling pathways during intervertebral disc degeneration. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021:2958584.
- [30] Zhu J, Chen YH, Ji JJ, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits neuronal apoptosis in heatstroke rats via PKA/p-CREB pathway. Chin J Traumatol, 2024,27(1):18–26.
- [31] Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, et al. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. Vasc Pharmacol, 2017,90:1–7.
- [32] 陈铭豪, 刘沛雨, 王旋, 等. 糖尿病视网膜病变的药物治疗研究进展. 上海交通大学学报(医学版), 2024,44(7):822–829.
- [33] Behl T, Velpandian T, Kotwani A. Role of altered coagulation-fibrinolytic system in the pathophysiology of diabetic retinopathy. Vasc Pharmacol, 2017,92:1–5.
- [34] Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight, 2017,2(14):e93751.
- [35] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. Int J Mol Sci, 2018,19(6):1816.
- [36] 黎晓新. 糖尿病视网膜病变的防治策略. 中华眼科杂志, 2008,44(1):6–8.
- [37] Yu R, Jia WP. Disorders of neurovascular unit in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Zhonghua nei ke za zhi, 2023,62(4):460–464.
- [38] 尹玉如, 焦万珍, 赵博军. 糖尿病患者视网膜神经组织变性及微血管损伤研究. 中华眼底病杂志, 2022,38(1):27–33.
- [39] 边菁哲, 初诊 2 型糖尿病患者糖尿病视网膜病变及微血管病变相关性研究. 河北医学, 2013,19(12):1866–1868.
- [40] Blixt FW, Radziwon-Balicka A, Edvinsson L, et al. Distribution of CGRP and its receptor components CLR and RAMP1 in the rat retina. Exp Eye Res, 2017,161:124–131.
- [41] Wang Y, Li YL, Wang MY. Involvement of CGRP receptors in retinal spreading depression. Pharmacol Rep, 2016,68(5):935–938.
- [42] Yang JH, Guo Z, Zhang T, et al. STZ treatment induced apoptosis of retinal cells and effect of up-regulation of calcitonin gene related peptide in rats. J Diabetes Complicat, 2013,27(6):531–537.
- [43] Kusuvara S, Fukushima Y, Ogura S, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. Diabetes Metab J, 2018,42(5):364.
- [44] 赵然尊, 朱江兰, 王冬梅, 等. 降钙素基因相关肽调节间充质干细胞存活对大鼠颈动脉损伤后血管修复的作用研究. 上海医学, 2014,37(9):774–778.
- [45] Sohn I, Sheykhzade M, Edvinsson L, et al. The effects of CGRP in vascular tissue – Classical vasodilation, shadowed effects and systemic dilemmas. Eur J Pharmacol, 2020,881:173205.

- [46] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2014, 94 (4) : 1099–1142.
- [47] Struthers AD, Brown MJ, MacDonald DWR, et al. Human calcitonin gene related peptide: a potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci*, 1986, 70(4) :389–393.
- [48] Jäger K, Muench R, Seifert H, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) causes redistribution of blood flow in humans. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, 39(5) :491–494.
- [49] Kee ZZ, Kodji X, Brain SD. The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. *Front Physiol*, 2018, 9 :1249.
- [50] Depre C, Antalik L, Starling A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache*, 2018, 58(5) :715–723.
- [51] 李晶艳, 周琦, 吕红彬. 糖尿病早期视网膜神经元退行性病变最新研究进展. *眼科新进展*, 2015, 35(5) :493–496.
- [52] 李维业, 徐国彤. 凋亡是糖尿病视网膜微血管病变和神经元病变的细胞病理学基础. *国际眼科纵览*, 2008, 32(2) :73–77.
- [53] Zhou J, Chen B. Retinal cell damage in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023, 12(9) :1342.
- [54] Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral – domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2012, 119(9) :1858–1866.
- [55] van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7) :3660–3665.
- [56] Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(4) :195–206.
- [57] 王绪玲, 廖培元, 张恩胜. 血 CGRP, ET-1 和 NSE 在新生儿 HIE 的变化及其临床意义. 标记免疫分析与临床, 2011, 18(1) :28–32.
- [58] Sharma S. Interleukin – 6 trans – signaling: a pathway with therapeutic potential for diabetic retinopathy. *Front Physiol*, 2021, 12:689429.
- [59] 邹蔚文, 雷茹雪, 黄慧, 等. 白细胞介素-6 对糖尿病视网膜病变中血 - 视网膜屏障影响的研究进展. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(6) :578–582.
- [60] Nabaes Jodar MS, Llorenç V, Figueras-Roca M, et al. C-reactive protein conformations and their association with the IL-1 β /IL-6 pathway in ocular inflammatory conditions. *Front Immunol*, 2025, 16:1601145.
- [61] Messlinger K, Vogler B, Kuhn A, et al. CGRP measurements in human plasma – a methodological study. *Cephalalgia*, 2021, 41 (13) :1359–1373.
- [62] Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(6) :1251–1259.
- [63] 窦常胜, 叶彩宏, 张士发, 等. 先天性心脏病合并肺动脉高压患儿血浆内皮素、降钙素基因相关肽的临床研究. *临床儿科杂志*, 2010, 28(7) :621–623.
- [64] Baliu – Piqué M, Jusek G, Holzmann B. Neuroimmunological communication via CGRP promotes the development of a regulatory phenotype in TLR4 – stimulated macrophages. *Eur J Immunol*, 2014, 44(12) :3708–3716.
- [65] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*, 2013, 7(1) :4–10.
- [66] Waisbord M, Goldstein M, Loewenstein A. Treatment of diabetic retinopathy with anti – VEGF drugs. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89 (3) :203–207.
- [67] Uludag G, Hassan M, Matsumiya W, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti – VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further? *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(10) :1275–1291.
- [68] Hatannejad A, Orr S, Dadak R, et al. Anti – VEGF and steroid combination therapy relative to anti – VEGF mono therapy for the treatment of refractory DME: a systematic review of efficacy and meta-analysis of safety. *Acta Ophthalmol*, 2024, 102(3) :e204–e214.
- [69] Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene – related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(2) :91–100.
- [70] Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia*, 2019, 39(3) :366–373.
- [71] Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(3) :301–314.