·文献综述·

糖尿病视网膜病变中血-视网膜屏障破坏的调节机制

溥炫皓[1,2],赵洪超[1],师美玉[1],王 蝶[1],杨 红[1]

引用:溥炫皓,赵洪超,师美玉,等. 糖尿病视网膜病变中血-视网膜屏障破坏的调节机制. 国际眼科杂志, 2026, 26(12): 2141-2147.

基金项目:玉溪市人民医院院内项目基金(No.yy2024-11)
作者单位:[1](653100)中国云南省玉溪市,昆明医科大学第六附属医院眼科;[2](650500)中国云南省昆明市,昆明医科大学
作者简介:溥炫皓,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:杨红,博士,讲师,主治医师,副主任,研究方向:眼底病. yh190527@163.com
收稿日期: 2026-05-30 修回日期: 2026-10-12

摘要

视网膜神经血管单元的损伤是导致血-视网膜屏障(BRB)功能障碍的关键因素,后者构成了糖尿病视网膜病变(DR)发生与发展的重要病理基础。若未能及时干预,BRB损伤将进一步演变为糖尿病性黄斑水肿(DME)及增殖性糖尿病视网膜病变,最终引起严重的视功能损害。在DR病程中,BRB功能障碍的核心机制主要涉及细胞间连接复合体的结构瓦解、血管内皮生长因子(VEGF)的异常过表达、晚期糖基化终末产物(AGEs)的异常沉积,以及持续存在的氧化应激损伤。尽管当前对血管通透性的调控机制已有较为系统的认识,但在DR特有的病理微环境中,调控BRB连接蛋白的具体分子网络仍有待进一步阐明。文章将系统梳理BRB的分子结构组成,并重点探讨在DR病理过程中,紧密连接与黏附连接等关键连接蛋白的异常重构如何诱导微血管渗漏及黄斑水肿的深层分子机制。深入认识这些机制将为保护BRB完整性、恢复内层BRB结构与功能及延缓DME进展的靶向干预提供理论依据。

关键词:糖尿病视网膜病变;血-视网膜屏障;血管通透性;紧密连接;黏附连接;缝隙连接;血管内皮生长因子
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.12

Regulatory mechanisms of blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy

Pu Xuanhao[1,2], Zhao Hongchao[1], Shi Meiyu[1], Wang Die[1], Yang Hong[1]

Foundation item: Yuxi People's Hospital Intra-hospital Research Fund(No.yy2024-11)
[1]Department of Ophthalmology, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi 653100, Yunnan Province, China; [2]Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China
Correspondence to: Yang Hong. Department of Ophthalmology, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi 653100, Yunnan Province, China. yh190527@163.com
Received:2026-05-30 Accepted:2026-10-12

Abstract

• Impairment of the retinal neurovascular unit (NVU) is a critical driver of blood-retinal barrier (BRB) dysfunction, which constitutes a major pathological basis for the onset and progression of diabetic retinopathy (DR). In the absence of timely therapeutic intervention, BRB disruption can contribute to diabetic macular edema (DME) and proliferative diabetic retinopathy (PDR), ultimately leading to severe visual impairment. The core mechanisms underlying BRB dysfunction during DR pathogenesis encompass structural disorganization of intercellular junctional complexes, aberrant over expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), abnormal deposition of advanced glycation end products (AGEs), and persistent oxidative stress injury. Although the regulatory networks governing vascular permeability have been relatively well elucidated, the precise molecular circuitry that modulates BRB junctional proteins within the distinctive pathological microenvironment of DR remain incompletely understood. This review systematically summarizes the molecular composition of the BRB, and focuses on the in-depth molecular mechanisms by which aberrant remodeling of key junctional proteins such as tight junctions and adherens junctions induce microvascular leakage and macular edema during DR pathogenesis. An comprehensive understanding of these mechanisms will provide a theoretical basis for targeted interventions to preserve BRB integrity, restore the structure and function of the inner BRB, and delay the progression of DME.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; blood-retinal barrier; vascular permeability; tight junction; adherens junction; gap junction; vascular endothelial growth factor

Citation: Pu XH, Zhao HC, Shi MY, et al. Regulatory mechanisms of blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(12): 2141-2147.

0 引言

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其患病率逐年增加。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的神经微血管并发症之一。一项系统评价与Meta分析估计,全球DR患者数量预计将从2020年的1.0312亿增至2045年的1.6050亿[1],且DR的患病率与糖尿病病程、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和高血脂等风险因素显著相关。DR是一种神经血管疾病。持续高血糖可引起血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的损害并增加血管通透性。糖尿病性黄斑水肿(diabetic

macular edema, DME)是糖尿病患者视力损害的主要原因之一[2]。目前,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗已成为中心受累型 DME 的一线治疗手段。Sun 等[3]汇总 DRCR Retina Network 三项随机试验共 958 只中心受累型 DME 患眼,并根据基线视力和黄斑中心区视网膜厚度(central subfield thickness,CST)分层设定强反应标准。治疗 24 wk 时,结果仅 476 眼(50%)达到强视力反应,505 眼(53%)达到强解剖学反应。这一现状凸显了现有治疗策略的局限性,也迫切要求我们探索糖尿病状态下 BRB 调控的新机制,从而为临床治疗策略的优化与革新提供坚实的理论基础。在本篇综述中,我们将首先系统阐述 BRB 的结构基础及其分子组成;进而分析 DR 进程中导致 BRB 破坏并加剧血管通透性的关键危险因素。重点探讨 VEGF 诱导的黏附连接(adherens junction, AJ)与紧密连接(tight junction, TJ)蛋白表达、定位及转运变化,及其与晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)积累、BRB 失稳之间的潜在关联,并阐明 BRB 功能障碍与微血管通透性增高、病理性新生血管形成之间的内在联系,以期为 DR 的临床干预与靶向治疗提供新的理论依据。

1 BRB

BRB 由视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB)和视网膜外屏障(outer blood-retinal barrier, oBRB)共同构成,两者协同维持视网膜发挥正常功能所需的微环境稳态[4]。其中,oBRB 主要由视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)、Bruch 膜和脉络膜毛细血管共同构成,其中 RPE 单层及其细胞间 TJ 是限制细胞旁通透性的功能核心。TJ 复合体包含多种蛋白,其中 Claudin 家族是决定细胞旁选择性与通透性的主要跨膜蛋白,并形成相互连接的条带状结构[5-6]。相比之下,iBRB 的结构更为复杂,由视网膜微血管内皮细胞、周细胞及胶质细胞共同构成,通过内皮细胞间高度发达的连接复合体严格控制血管通透性,确保在向神经元输送营养的同时,有效阻挡循环中有害物质的渗入,以保护神经元[7-8]。BRB 的结构完整性一旦受损,将直接参与多种眼部疾病的发生与发展。值得注意的是,iBRB 损伤尤为关键,已被公认为 DR 及 DME 等糖尿病相关视网膜病变的核心病理标志[4]。

BRB 的物理屏障功能主要依赖于细胞间的 TJ 与 AJ 复合体,两者共同构成阻挡物质被动扩散的结构基础。而缝隙连接(gap junction, GJ)则通过介导细胞间通讯参与维持屏障的整体稳态。TJ 在功能上不仅是限制细胞旁途径渗漏的物理屏障,同时也是调控细胞增殖与极性建立的信号枢纽[9]。上皮细胞与血管内皮细胞中的 TJ 在结构和分子组成上存在显著差异,不同血管床的内皮通透性调控具有组织特异性[10]。此外,这一特征反映了内皮细胞在精细调控血管通透性方面的功能适应性。

TJ 由跨膜蛋白与细胞内支架蛋白共同构成,两者通过协同作用调控屏障功能及相关调节蛋白的活性。其中,跨膜蛋白主要包括 Occludin、Claudin 家族成员以及连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAMs)。这些跨膜蛋白通过与闭塞带(zonula occludens, ZO)支架蛋白家族相互作用,实现与细胞骨架的有效连接。ZO 蛋白作为关键的胞内支架蛋白,通过将 TJ 复合体锚定于细胞骨架,从而维持屏障结构的稳定性与功能完整性[9]。Occludin 参与调控细胞旁通透性,但其功能受损并不一定导致屏障结构完全破坏,提示其他 TJ 组分可在一定程度上维持屏障功能[11]。进一步研究发现,Claudin-5 是 iBRB 内皮细胞中占优势的 Claudin 亚型,是维持选择性细胞旁屏障的关键分子[12]。此外,JAMs 等免疫球蛋白超家族成员也参与内皮细胞间连接的组装与维持[13]。

AJ 对于屏障发育及 TJ 的诱导形成至关重要。研究表明,AJ 核心蛋白——血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)可诱导 Claudin-5 表达,并通过信号级联促进 TJ 组装,从而建立并维持内皮屏障完整性[14]。此外,GJ 通道广泛分布于视网膜各层,参与视网膜微血管内皮细胞、周细胞及胶质细胞等多种细胞间的通讯[15]。GJ 细胞间通讯(gap junction intercellular communication, GJIC)由相邻细胞膜上的两个连接蛋白半通道端对端对接形成,可介导电信号以及离子、代谢物和第二信使等小分子的直接交换;不同连接蛋白通道的选择性有所差异[16]。GJIC 在维持细胞稳态和调控细胞存活方面发挥重要作用[15]。目前,人类基因组中已鉴定出 21 种连接蛋白亚型,通常根据其相对分子质量命名[16]。

在高糖视网膜内皮模型中,连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)表达下降与 ZO-1、Occludin 减少及跨内皮电阻下降相关,而恢复 Cx43 表达可改善 TJ 屏障功能[17]。

2 BRB 在血管通透性中的调节作用

视网膜是人体代谢最活跃的组织之一,其血管系统对营养供给、细胞间代谢交换及氧供变化高度敏感,这一特点与多种视网膜血管性疾病的发生密切相关[18],也决定了其微环境稳态的维持高度依赖于 BRB 的精确调控。BRB 在保障葡萄糖向神经视网膜精准递送的同时[19],通过以 TJ 为结构基础的选择性屏障功能,严格控制液体、蛋白质及代谢物的通透性[20],在满足高代谢需求的同时,有效防止敏感的神经组织暴露于循环中的抗体、免疫细胞等潜在有害因子,并与神经血管单元共同构建保护视网膜脆弱结构的特权微环境。

3 DR 中 BRB 破坏的分子机制

3.1 高血糖启动氧化应激 高血糖启动氧化应激是 BRB 破坏的始动环节。BRB 进行性功能障碍是 DR 的重要病理特征之一。持续高血糖是 DR 相关血管损伤的重要始动因素。细胞长期处于高糖环境可促使线粒体呼吸链产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS);ROS 增加与抗氧化防御系统受损被认为是高糖引起内皮细胞代谢紊乱的重要机制[21]。这一氧化应激状态可通过一系列连锁反应激活多条经典糖毒性损伤通路,包括非酶糖基化、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和多元醇途径[21-22];这些异常代谢途径不仅会促进视网膜血管内皮细胞和周细胞凋亡,还会破坏 BRB 的物理结构,进而引发微血管渗漏并启动病理级联反应。

3.2 氧化应激激活炎症反应 氧化应激激活炎症反应是 BRB 破坏的信号放大环节。氧化应激通过多种途径激活炎症反应,将初始代谢损伤转化为持续性的组织破坏信号。ROS 通过激活核因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB),上调多种炎症因子和黏附因子的表达,包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、P-selectin和 E-selectin 等[7,23]。AGEs 与晚期糖基化终末

产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合形成的 AGEs-RAGE 轴可进一步放大 ROS 和炎症信号[24-25]。同时,高浓度葡萄糖可直接激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路,进而诱导诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,导致视网膜细胞氧化应激甚至死亡[26]。在糖尿病动物模型中,p38 MAPK 通路过度激活可导致视网膜内大量超氧化物产生与积累[27]。此外,高糖可通过缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)和 NF-κB 调控 RPE 细胞中 Claudin-19、ZO-1 及 Occludin 表达,加重 DME。TNF-α 还可通过促进炎症反应和上调 ICAM-1 表达增强白细胞黏附,进而影响视网膜血管内皮细胞功能并参与晚期 BRB 破坏[28]。TNF-α 和 iNOS 表达增加还可降低细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,从而减少 VE-cadherin 表达并破坏 BRB,导致血管渗漏增加[29]。

3.3 炎症与氧化应激协同上调 VEGF 炎症与氧化应激协同上调 VEGF 是 BRB 破坏的重要效应环节。在氧化应激和炎症微环境的共同驱动下,HIF-1α 稳定并累积,作为上游转录因子直接上调 VEGF 转录[30]。与此同时,高糖激活的 PKC-β 可上调 VEGF 并增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性,从而加剧内皮功能障碍和 BRB 损伤[31]。DR 早期与血管高通透性相关的生长因子包括 VEGF、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)[32]。PlGF 在特定条件下与 VEGF 具有协同作用,对病理性血管生成产生显著影响[33];VEGF-A 通过与血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)结合激活内皮细胞,促进新生血管形成[34]。上述高血糖诱导 BRB 破坏的相关分子机制见图 1。

3.4 VEGF 及多条通路协同破坏 TJ 与 AJ VEGF 及多条通路协同破坏细胞连接是 BRB 破坏的执行阶段。过量 VEGF 可扰乱内皮 TJ 复合体并增加视网膜血管通透性[35]。在 DR 进程中,VEGF 通过激活内皮细胞表面的 VEGFR2 及其下游信号通路,诱导 Occludin 发生丝氨酸/苏氨酸磷酸化,并促使 ZO-1 发生酪氨酸磷酸化,进而改变 TJ 蛋白的空间构象,使 Occludin 经内吞作用由细胞膜内化至胞内并发生降解,从而破坏内皮细胞及 RPE 细胞间的 TJ 屏障[36],导致通透性增高。

在 DR 中,VEGF 诱导的 BRB 破坏与 PKC 信号通路激活密切相关;PKC 可通过促进 TJ 蛋白(如 Occludin)磷酸化及内吞作用,导致屏障通透性增加[37]。尽管目前尚不完全清楚 PKC 是否直接磷酸化 Occludin,抑或通过下游信号通路间接发挥作用,但体外实验已证实,PKC 的多种同工酶(如 PKC-α、PKC-βⅠ和 PKC-βⅡ)能够直接磷酸化 Occludin 的 C 端区域,提示该机制在体内也可能参与 TJ 调控[38]。此外,PKC 激活会触发 ZO-1、ZO-2、Claudin-5 和 Occludin 等 TJ 蛋白异常移位,破坏其正常细胞膜定位,从而影响 TJ 复合体稳定性及 BRB 功能完整性[39]。因此,体外直接磷酸化证据尚不能完全代表 DR 体内情况,现阶段更宜认为 PKC 参与 Occludin 异常磷酸化和重新分布,而非已确定的单一直接作用机制。

除 PKC 外,Src 家族激酶(Src family kinases, SFKs)[40]及 MAPK[41]也是调节血管通透性的关键因子。在 DR 病理过程中,高血糖诱导产生的 AGEs 与 RAGE 结合,可呈剂量依赖性促进 Src 磷酸化并激活 Src[42];Src 相关酪氨酸磷酸化可促使 VE-cadherin 连接复合体解离或内化,从而增加内皮通透性[43]。因此,Src 家族激酶可能是干预 AGEs 相关微血管病变的潜在靶点。研究表明,在小鼠和兔模型中,局部或系统给予 VEGFR2/Src 激酶抑制剂可降低 VEGF 或激光诱导的视网膜血管渗漏[44]。

MAPK 异常激活是破坏 BRB 的另一核心途径,其中 p38 MAPK 可被 VEGF 激活并介导内皮细胞形态与功能异常[41]。高浓度葡萄糖也可激活 p38 MAPK 和 ERK 通路,进而诱导 iNOS 表达并导致视网膜细胞氧化应激甚至死亡[26]。在糖尿病动物模型中,p38 MAPK 通路过度激活可导致视网膜内大量超氧化物产生与积累[27],由此驱动的氧化应激和炎症反应进一步损害内皮屏障完整性。色素上皮衍生因子可通过抑制 MAPK/GSK/β-catenin 信号及尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)表达,发挥保护内皮屏障的作用[45]。此外,阻断p38MAPK途径还可抑制超

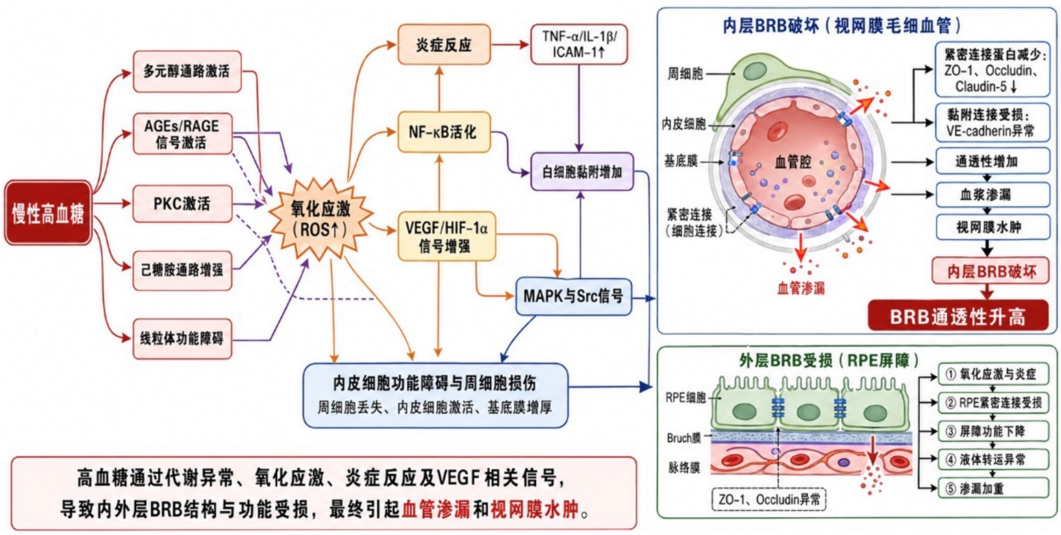


图 1 高血糖诱导 BRB 破坏的分子机制。

氧化物及炎症细胞因子转录,并防止早期糖尿病动物微血管通透性异常增加[27]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)也是导致 TJ 解体的关键途径。在高血糖和 VEGF 水平升高的情况下,MMPs(尤其是 MMP-2、MMP-9 和 MMP-14)表达升高,并介导视网膜微血管内皮细胞中 NF-κB 上调,促进 TJ 蛋白降解,导致 BRB 通透性改变[46]。

A 激酶锚定蛋白 12(A-kinase anchoring protein 12, AKAP12)是一种支架蛋白,可通过将细胞内信号蛋白组装为特定复合物提高时空信号的特异性和效率[47]。AKAP12 通过下调 HIF-1α 蛋白水平介导 BRB 成熟,并促进人星形胶质细胞分泌血管生成素-1(angiopoietin-1, Ang-1)、减少 VEGF 分泌[48]。AKAP12 过表达的人星形胶质细胞条件培养基可上调 Claudin-1、Occludin 和 ZO-2 等 TJ 蛋白,进而在人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs)中诱导屏障形成;相反,AKAP12 缺陷可导致 TJ 蛋白丢失并促进 DR 进展[48]。总之,致病因子过度激活与内源性保护机制丧失共同导致 BRB 中 TJ 崩溃。

PKC、Src 与 MAPK 并非相互独立的平行通路,而是形成随病理阶段动态变化的调控网络。高糖条件下,PKC 可激活 ERK1/2 并增加内皮通透性,而 p38 MAPK 主要参与细胞应激和凋亡,二者通过不同效应共同加重屏障损伤[49];在缺氧及增殖性病变阶段,Src 又可通过磷脂酶 D1(phospholipase D1, PLD1)激活 PKC-γ,表明三者的上下游关系会随病理环境发生重组[50]。时间上,Src 活化在糖尿病早期升高、随后下降,提示其主要参与早期连接破坏,而 MAPK 相关炎症程序可能促进损伤持续[51];空间上,内皮细胞 Src 活化促进屏障解体,而微胶质细胞 Src/Akt/cofilin 活化反而可抑制其吞噬内皮细胞[52]。因此,在不同文献中 PKC、Src 与 MAPK 的上下游关系虽不完全一致,但这种差异更可能反映病程阶段和细胞类型不同。总体上,三者仍通过连接破坏、细胞损伤和炎症反应形成协同放大。

3.5 正反馈循环的形成 BRB 破坏正反馈循环的形成导致了损伤信号的自我维持与放大。VEGF 不仅是氧化应激和炎症的下游产物,更是放大上游损伤的关键驱动因子。过量 VEGF 扰乱内皮 TJ 复合体并增加视网膜血管通透性[35],屏障破坏后,更多炎症细胞和有害物质渗入视网膜组织,进一步加剧局部炎症反应。同时,VEGF 激活 p38 MAPK 通路,介导内皮细胞形态改变与功能异常[41],后者又可进一步促进 ROS 生成[27]。VEGF 通过激活 VEGFR2-Src信号通路,削弱内皮细胞间黏附连接[53],屏障损伤反过来促使炎症因子更易进入视网膜组织。上述机制共同形成一个恶性循环:高血糖触发氧化应激→炎症→VEGF→BRB 破坏→更多炎症细胞渗入→炎症加剧→更多 VEGF 释放→屏障进一步破坏。这一正反馈循环可能是部分患眼对单一抗 VEGF 治疗反应受限的机制之一。

3.6 BRB 破坏中连接蛋白的分子改变

3.6.1 TJ 的改变 在多种导致 TJ 破坏的病理因素中,长期高糖和缺氧导致多种生长因子(如 VEGF 及 PlGF)和炎症因子异常升高,它们共同破坏 BRB 的结构完整性,进而导致内皮屏障功能丧失[54]。

研究表明,DR 中 RPE 细胞间 TJ 也可受损,并可能参与渗漏形成;高糖可破坏 RPE 细胞间 TJ,影响氯离子(Cl^-)及液体转运,从而削弱屏障功能[54]。RPE 中 TJ 复合体主要包括 Claudin、Occludin 及 ZO 支架蛋白,其中 Claudin-19 是 oBRB 的重要特征性 Claudin 亚型[12]。对人 RPE 中 Claudin 表达的分析显示,Claudin-19 在 mRNA 和蛋白质水平上均占优势,其次为 Claudin-3[55]。值得注意的是,携带 Claudin-19 基因缺陷的患者也伴有严重视力障碍[56]。对新鲜分离的人胎儿 RPE 细胞(hfRPE)的研究表明,Claudin-19 的 mRNA 表达最为显著,其次为 Claudin-3(约为 Claudin-19 的 25%)和 Claudin-12(约为 Claudin-19 的 7%)[5,57]。高糖可通过 HIF-1α 和 NF-κB 调控 RPE 细胞中 Claudin-19、ZO-1 及 Occludin 表达,进而加重 DME[58-59]。

3.6.2 BRB 黏附连接的改变 在内皮细胞中,AJ 主要由 VE-cadherin 介导[10],并与 TJ 协同动态调节血管通透性,其中基于 VE-cadherin 的 AJ 发挥核心作用[43]。在 DR 中,VEGF 通过激活 VEGFR2-Src 信号通路促进 VE-cadherin磷酸化,从而削弱内皮细胞间 AJ[53]。Src 还可激活下游 p21 激活激酶,诱导 VE-cadherin 丝氨酸位点磷酸化并促使其内化,导致内皮细胞间连接减弱[60]。此外,VEGF 可通过激活黏着斑激酶促进 β-catenin 磷酸化,使其与 VE-cadherin 解离,从而增加血管通透性[61]。多种炎症因子可诱导 VE-cadherin 细胞质尾部及相关连环蛋白磷酸化,进而通过 VE-cadherin/catenin 解离和 VE-cadherin内化增加血管通透性[62]。白细胞还可通过 ICAM-1 黏附于内皮细胞并诱导 VE-cadherin 磷酸化,从而参与白细胞跨内皮迁移[63]。

此外,cAMP 可通过 cAMP 直接激活的交换蛋白 1(exchange protein directly activated by cAMP 1, Epac1)-Rap1 信号通路促进细胞骨架重组和 VE-cadherin 聚集,从而增强内皮屏障功能[64]。在 DR 中,TNF-α 和 iNOS 表达增加可降低细胞内 cAMP 水平,从而减少 VE-cadherin 表达并破坏 BRB,导致血管渗漏增加[29]。

3.6.3 BRB 缝隙连接的改变 GJ 分布于视网膜各层,并参与不同类型细胞之间的信号传导;GJ 由连接蛋白(connexins, Cxs)构成,其中 Cx43 定位于视网膜血管内皮细胞膜接触部位,是视网膜血管细胞间通讯的重要连接蛋白[65]。正常情况下,视网膜毛细血管内皮细胞与周细胞通过 GJ 进行细胞间通讯,从而维持微血管正常功能[37]。

关于 Cx43 在 DR 中的变化,不同研究结果并不一致。部分研究显示,高糖可通过 Ras 同源基因家族成员 A(Ras homolog family member A, RhoA)/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1(Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1)/磷酸化肌球蛋白轻链(phosphorylated myosin light chain, pMLC)信号下调 Cx43 或改变其细胞膜定位[66]。但 Cx43 的作用可能具有细胞状态和病理阶段依赖性:在促血管生成条件下,高糖也可上调 Cx43,并增强氧化应激、炎症及血管新生,而敲低 Cx43 可部分逆转上述改变[67]。两类结果并非简单相互否定,可能与细胞来源、高糖暴露时间及观察终点不同有关;此外,Cx43 总表达量也不能完全反映其膜定位和 GJIC 功能。因此,Cx43 表达及定位失调可能是 DR 相关 BRB 损伤的重要机制之一。

BRB 稳定性很大程度上取决于 TJ 的完整性(ZO-1 和 Occludin),TJ 蛋白可与 Cx43 相互作用并参与 GJ 聚合

体稳定[68]。在高糖条件下,Cx43 表达下降可伴随 ZO-1 和 Occludin 表达减少,导致 TJ 屏障功能受损、内皮细胞通透性增加,从而进一步破坏 BRB 完整性[69]。此外,高糖诱导活化的 MMP-2 可破坏内皮细胞线粒体[70],导致线粒体 Cx43 表达锐减并直接触发细胞色素 c 释放,加速内皮细胞凋亡与屏障崩溃[71]。

3.7 BRB 破坏的其他因子

3.7.1 经典致病因子及相关信号通路 在 DR 进程中,多种生长因子、炎症因子及黏附因子通过不同信号通路共同参与 BRB 破坏并增加其通透性,相关分子包括 HIF-1α、HIF-2α、PlGF、TNF-α、IL-1β、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、IGF-1 以及 ICAM-1、VCAM-1、P-selectin 和 E-selectin 等[7,23]。TNF-α可通过促进炎症反应和上调 ICAM-1 表达增强白细胞黏附,进而影响视网膜血管内皮细胞功能并参与晚期 BRB 破坏[28]。

3.7.2 氧化应激与激肽-激肽释放酶系统通路 此外,高糖可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)/DNA 聚合酶 δ 相互作用蛋白 2(polymerase δ-interacting protein 2, Poldip2)/NADPH 氧化酶 4(NADPH oxidase 4, Nox4)轴增加 ROS 和 H_2O_2 生成,并伴随 HIF-1α、VEGF 及 VCAM-1 上调,从而增加视网膜内皮细胞旁细胞的通透性和糖尿病视网膜微血管高通透性[30]。近年来研究表明,激肽-激肽释放酶系统(kallikrein-kinin system, KKS)也参与 DR 相关血管通透性改变。KKS 可通过缓激肽 B1 和 B2 受体参与视网膜炎症及血管功能异常,其中病理性 B1 受体信号与炎症和血管通透性增加密切相关[72]。

3.7.3 RPE 水通道蛋白的差异性表达 既往研究提示,糖尿病状态下视网膜内水通道蛋白(aquaporin, AQP)的表达和分布可发生显著变化[73],但关注 RPE 中 AQP 的研究仍较少。糖尿病大鼠 RPE 中 AQP5、AQP9、AQP11 和 AQP12 表达上调,而 AQP0 表达下调[73]。培养的人 RPE 细胞分别暴露于高糖或化学性缺氧条件时,AQP9 表达可上调[74]。研究者推测,AQP 表达增加可能通过增强液体转运,减轻细胞应激相关水肿。另一项研究指出,高渗透压而非葡萄糖本身也可能介导 AQP 表达变化:ARPE-19 细胞暴露于 400 mmol/L 蔗糖或 200 mmol/L NaCl 后 10 min内,AQP4 表达显著下降[75]。由于不同研究涉及的 AQP 亚型、模型及刺激条件不同,上述双向变化并不一定相互矛盾,可能分别反映损伤反应和代偿性调节,其机制仍需进一步研究。此外,在培养 RPE 细胞中,敲低 AQP8 可增加缺氧条件下的 VEGF 表达并降低细胞存活率,提示 AQP8 可能具有保护作用[76]。

3.7.4 维生素 A 代谢异常与视觉循环 早期研究表明,糖尿病患者的维生素 A 储存与运输功能可能存在异常。与非糖尿病对照者相比,糖尿病患者血清或血浆维生素 A 水平及视黄醇结合蛋白可发生改变[77-78],提示糖尿病状态可能影响全身维生素 A 代谢;其是否进一步影响 RPE65 及视网膜视觉循环,仍需更多直接证据。

4 临床转化与研究展望

尽管 PKC 和 Src 是 BRB 损伤的重要调控节点,但现有 PKC 抑制剂临床获益有限,Src 抑制剂尚缺乏成熟的临床证据[44,79]。因此,现阶段这些靶点尚不能替代抗 VEGF 等现有治疗,其临床价值主要在于解释疗效异质性,并为患者分层和联合干预提供机制依据。与本刊 2025 年龚小琪等[25]从多类眼病角度综述 AGEs 作用的文章相比,本文聚焦 DR 特异性 BRB 损伤,以 TJ、AJ 和 GJ 重构为主线,进一步整合 PKC、Src 与 MAPK 交叉调控及连接蛋白靶向策略。鉴于 PKC、Src 和 MAPK 等上游信号存在交叉和代偿,未来治疗可在抗 VEGF 基础上向“精准联合干预”和“屏障直接修复”两个方向发展。后者包括稳定Claudin-5 和 VE-cadherin,以及选择性调控病理性 Cx43 半通道而保留其正常细胞通讯功能[37],但在进入临床前,仍需验证其细胞和组织特异性、递送效率、作用持久性及长期安全性。抗 VEGF 仍是治疗基础,但对于反应欠佳者,可根据炎症和氧化应激特征,在前瞻性对照试验中探索质量可控、作用机制明确的中药制剂或抗氧化干预与抗 VEGF 联合应用[31,79]。上述 24 wk 临床数据表明,DME 患眼对抗 VEGF 治疗的反应存在明显异质性[3],这一结果支持开展疗效预测和患者分层研究,至于靶向神经血管单元或屏障连接蛋白能否进一步改善疗效,仍需前瞻性临床试验验证。未来临床研究除评价视网膜渗漏和 CST 等解剖学指标外,还应同时关注最佳矫正视力、疗效持久性、注射负担及长期安全性,以判断 BRB 修复能否真正转化为患者获益。

5 总结

视网膜血管通透性改变是 DR 视力丧失的重要病理基础。本文系统梳理了 BRB 的分子结构,并依循“高血糖→氧化应激→炎症→VEGF→BRB 破坏”这一因果链条,逐层阐述了 DR 中 BRB 破坏导致血管通透性增加的分子机制:长期高血糖通过线粒体功能障碍及 AGEs/PKC 等多条通路诱发氧化应激,作为整个病理过程的始动环节;氧化应激通过激活 NF-κB 和 MAPK 等信号通路触发炎症反应,将初始代谢损伤转化为持续性的组织破坏信号;炎症微环境进一步促进 VEGF 过表达,VEGF 作为关键效应通路之一,通过激活 PKC/Src/MAPK 信号网络直接作用于内皮细胞连接复合体,最终介导 BRB 破坏。此外,本文重点阐述了 DR 进程中黏附连接蛋白(VE-cadherin)、TJ 蛋白(Occludin、Claudin-5、ZO-1)和 GJ 蛋白(Cx43)的分子改变,包括蛋白含量变化、位置再分配及磷酸化修饰,这些蛋白的异常改变广泛存在于伴有 BRB 破坏的视网膜疾病中。值得注意的是,VEGF 导致的屏障破坏可促使炎症细胞渗入,进一步加剧局部炎症和 VEGF 释放,形成正反馈恶性循环。这一正反馈机制可能参与抗 VEGF 治疗反应异质性的形成。对这些机制的深入理解将有助于设计靶向 BRB 完整性的干预策略,恢复 DR 患者 iBRB 的结构与功能,从而减少视网膜微血管渗漏并延缓 DME 进展。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:溥炫皓论文选题与修改,文献检索,资料分析,初稿撰写;赵洪超学术内容审校与重要修改;师美玉文献筛选与整理,研究证据归纳;王蝶文献证据核查;杨红论文选题与设计,研究资料分析与整合,论文部分内容撰写与修改。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: systematic review and meta-analysis. Ophthalmology, 2021,128(11):1580-1591.
[2] Zhang JF, Zhang JX, Zhang CY, et al. Diabetic macular edema:

current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications. Cells, 2022,11(21):3362.
[3] Sun JK, Beaulieu WT, Melia M, et al. Defining "strong" versus "weak" response to antivascular endothelial growth factor treatment for center-involved diabetic macular edema. Retina, 2023, 43(4): 616-623.
[4] 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.
[5] Peng SM, Rao VS, Adelman RA, et al. Claudin-19 and the barrier properties of the human retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011,52(3):1392-1403.
[6] Peng SM, Wang SB, Singh D, et al. Claudin-3 and claudin-19 partially restore native phenotype to ARPE-19 cells *via* effects on tight junctions and gene expression. Exp Eye Res, 2016,151:179-189.
[7] Sheng X, Zhang CM, Zhao JW, et al. Microvascular destabilization and intricated network of the cytokines in diabetic retinopathy: from the perspective of cellular and molecular components. Cell Biosci, 2024, 14(1):85.
[8] Hang ZC, Li YX, Ren WJ, et al. The blood-retinal barrier in ocular pathologies: an updated narrative review. Int Ophthalmol, 2025, 46(1):10.
[9] Citi S, Fromm M, Furuse M, et al. A short guide to the tight junction. J Cell Sci, 2024,137(9):jcs261776.
[10] Wakasugi R, Suzuki K, Kaneko-Kawano T. Molecular mechanisms regulating vascular endothelial permeability. Int J Mol Sci, 2024,25(12):6415.
[11] Balda MS, Whitney JA, Flores C, et al. Functional dissociation of paracellular permeability and transepithelial electrical resistance and disruption of the apical-basolateral intramembrane diffusion barrier by expression of a mutant tight junction membrane protein. J Cell Biol, 1996,134(4):1031-1049.
[12] Selim MS, Narayanan SP, Somanath PR. Claudins in retinal disease: beyond barrier integrity to signaling and therapy. Cells, 2026, 15(5):417.
[13] Ebnet K, Suzuki A, Ohno S, et al. Junctional adhesion molecules (JAMs): more molecules with dual functions? J Cell Sci, 2004, 117(1):19-29.
[14] Taddei A, Giampietro C, Conti A, et al. Endothelial adherens junctions control tight junctions by VE-cadherin-mediated upregulation of claudin-5. Nat Cell Biol, 2008,10(8):923-934.
[15] González-Casanova J, Schmachtenberg O, Martínez AD, et al. An update on connexin gap junction and hemichannels in diabetic retinopathy. Int J Mol Sci, 2021,22(6):3194.
[16] Jagielnicki M, Kucharska I, Bennett BC, et al. Connexin gap junction channels and hemichannels: insights from high-resolution structures. Biology, 2024,13(5):298.
[17] Liu GD, Feng L, Liu XQ, et al. O-GlcNAcylation inhibition upregulates Connexin43 expression in the endothelium to protect the tight junction barrier in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(14):30.
[18] Singh C. Metabolism and vascular retinopathies: current perspectives and future directions. Diagnostics (Basel), 2022,12(4):903.
[19] Zhang CY, Gu LM, Xie H, et al. Glucose transport, transporters and metabolism in diabetic retinopathy. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024,1870(3):166995.
[20] Braunger BM, Gießl A, Schlötzer-Schrehardt U. The blood-ocular barriers and their dysfunction: anatomy, physiology, pathology. Klin Monbl Augenheilkd, 2023,240(5):650-661.
[21] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes, 2005,54(6):1615-1625.
[22] Che ST, Ma Y, Fu JL, et al. Oxidative stress in diabetic retinopathy: Metabolic triggers, molecular pathways and emerging antioxidant therapies. Int J Biol Macromol, 2026,344:150272.
[23] Xu HP, Forrester JV, Liversidge J, et al. Leukocyte trafficking in experimental autoimmune uveitis: breakdown of blood-retinal barrier and upregulation of cellular adhesion molecules. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003,44(1):226-234.
[24] Kang QZ, Dai HY, Jiang SW, et al. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. Front Nutr, 2022,9:1037186.
[25] 龚小琪, 冯娇娇, 韩毅博. 晚期糖基化终末产物在眼部疾病中的作用研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(6):906-911.
[26] Yuan ZL, Feng WY, Hong J, et al. p38 MAPK and ERK promote nitric oxide production in cultured human retinal pigmented epithelial cells induced by high concentration glucose. Nitric Oxide, 2009,20(1): 9-15.
[27] Du YP, Tang J, Li GY, et al. Effects of p38 MAPK inhibition on early stages of diabetic retinopathy and sensory nerve function. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51(4):2158-2164.
[28] Huang H, Gandhi JK, Zhong XF, et al. TNF alpha is required for late BRB breakdown in diabetic retinopathy, and its inhibition prevents leukostasis and protects vessels and neurons from apoptosis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011,52(3):1336-1344.
[29] van der Wijk AE, Vogels IMC, van Noorden CJF, et al. TNFα-induced disruption of the blood-retinal barrier *in vitro* is regulated by intracellular 3′, 5′-cyclic adenosine monophosphate levels. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(9):3496-3505.
[30] Liu K, Gao X, Hu CY, et al. Capsaicin ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting poldip2-induced oxidative stress. Redox Biol, 2022,56:102460.
[31] Tang Q, Buonfiglio F, Böhm EW, et al. Diabetic retinopathy: new treatment approaches targeting redox and immune mechanisms. Antioxidants (Basel), 2024,13(5):594.
[32] Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol, 1999, 14(4):240-248.
[33] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. Nat Med, 2001,7(5):575-583.
[34] Lee C, Kim MJ, Kumar A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. Sig Transduct Target Ther, 2025,10(1):170.
[35] Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. J Biol Chem, 1999,274(33):23463-23467.
[36] Harhaj NS, Antonetti DA. Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(7):1206-1237.
[37] Rudraraju M, Narayanan SP, Somanath PR. Regulation of blood-retinal barrier cell-junctions in diabetic retinopathy. Pharmacol Res, 2020,161:105115.
[38] Andreeva AY, Krause E, Müller EC, et al. Protein kinase C regulates the phosphorylation and cellular localization of occludin. J Biol Chem, 2001,276(42):38480-38486.
[39] González-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. Biochim Biophys Acta, 2008,1778(3):729-756.
[40] Li JN, Xie RT, Jiang F, et al. Tumor necrosis factor ligand-related molecule 1A maintains blood-retinal barrier *via* modulating SHP-1-Src-VE-cadherin signaling in diabetic retinopathy. FASEB J, 2021, 35(11):e22008.
[41] Dragoni S, Caridi B, Karatsai E, et al. AMP-activated protein

kinase is a key regulator of acute neurovascular permeability. J Cell Sci, 2021,134(7):jcs253179.
[42] Zhang WJ, Xu QL, Wu J, et al. Role of src in vascular hyperpermeability induced by advanced glycation end products. Sci Rep, 2015,5:14090.
[43] Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. J Cell Sci, 2008,121(Pt 13):2115-2122.
[44] Scheppke L, Aguilar E, Gariano RF, et al. Retinal vascular permeability suppression by topical application of a novel VEGFR2/Src kinase inhibitor in mice and rabbits. J Clin Invest, 2008,118(6):2337-2346.
[45] Yang JL, Duh EJ, Caldwell RB, et al. Antipermeability function of PEDF involves blockade of the MAP kinase/GSK/beta-catenin signaling pathway and uPAR expression. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51(6):3273-3280.
[46] Xu J, Chen LJ, Yu J, et al. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Cell Physiol Biochem, 2018,48(2):705-717.
[47] Li H. Physiologic and pathophysiologic roles of AKAP12. Sci Prog, 2022,105(3):368504221109212.
[48] Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. J Neurosci, 2007,27(16):4472-4481.
[49] Jiao WZ, Ji JF, Xu WW, et al. Distinct downstream signaling and the roles of VEGF and PlGF in high glucose-mediated injuries of human retinal endothelial cells in culture. Sci Rep, 2019,9(1):15339.
[50] Zhang QH, Wang D, Kundumani-Sridharan V, et al. PLD1-dependent PKCgamma activation downstream to Src is essential for the development of pathologic retinal neovascularization. Blood, 2010,116(8):1377-1385.
[51] Liu DD, Xu H, Zhang CY, et al. Erythropoietin maintains VE-cadherin expression and barrier function in experimental diabetic retinopathy *via* inhibiting VEGF/VEGFR2/Src signaling pathway. Life Sci, 2020,259:118273.
[52] Xie H, Zhang CY, Liu DD, et al. Erythropoietin protects the inner blood-retinal barrier by inhibiting microglia phagocytosis *via* Src/Akt/cofilin signalling in experimental diabetic retinopathy. Diabetologia, 2021,64(1):211-225.
[53] Sun ZY, Li XJ, Massena S, et al. VEGFR2 induces c-Src signaling and vascular permeability *in vivo via* the adaptor protein TSAd. J Exp Med, 2012,209(7):1363-1377.
[54] Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. Prog Retin Eye Res, 2013,34:19-48.
[55] Gonçalves A, Ambrósio AF, Fernandes R. Regulation of claudins in blood-tissue barriers under physiological and pathological states. Tissue Barriers, 2013,1(3):e24782.
[56] Rizzolo LJ, Peng SM, Luo Y, et al. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. Prog Retin Eye Res, 2011,30(5):296-323.
[57] Peng SM, Gan GL, Rao VS, et al. Effects of proinflammatory cytokines on the claudin-19 rich tight junctions of human retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012,53(8):5016-5028.
[58] Zhang CY, Xie H, Yang Q, et al. Erythropoietin protects outer blood-retinal barrier in experimental diabetic retinopathy by up-regulating ZO-1 and occludin. Clin Exp Ophthalmol, 2019,47(9):1182-1197.
[59] Lim RR, Mahaling B, Tan A, et al. ITF2357 regulates NF-κB signaling pathway to protect barrier integrity in retinal pigment epithelial cells. FASEB J, 2024,38(5):e23512.
[60] Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. Nat Cell Biol, 2006,8(11):1223-1234.
[61] Chen XL, Nam JO, Jean C, et al. VEGF-induced vascular permeability is mediated by FAK. Dev Cell, 2012,22(1):146-157.
[62] Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: a wacky comradeship. Cell Adh Migr, 2013,7(6):455-461.
[63] Aghajanian A, Wittchen ES, Allingham MJ, et al. Endothelial cell junctions and the regulation of vascular permeability and leukocyte transmigration. J Thromb Haemost, 2008,6(9):1453-1460.
[64] Lillo MA, Burboa PC, Durán WN. Active endothelial inactivation of hyperpermeability: the role of nitric oxide-driven cAMP/Epac1 signaling. J Cardiovasc Dev Dis, 2025,12(9):361.
[65] Ivanova E, Corona C, Eleftheriou CG, et al. AAV-BR1 targets endothelial cells in the retina to reveal their morphological diversity and to deliver Cx43. J Comp Neurol, 2022,530(8):1302-1317.
[66] Zhao HR, Kong H, Wang WJ, et al. High glucose aggravates retinal endothelial cell dysfunction by activating the RhoA/ROCK1/pMLC/Connexin43 signaling pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022,63(8):22.
[67] Shi W, Meng ZS, Luo J. Connexin 43 (Cx43) regulates high-glucose-induced retinal endothelial cell angiogenesis and retinal neovascularization. Front Endocrinol, 2022,13:909207.
[68] Rhett JM, Jourdan J, Gourdie RG. Connexin 43 connexon to gap junction transition is regulated by zonula occludens-1. Mol Biol Cell, 2011,22(9):1516-1528.
[69] Tien T, Barrette KF, Chronopoulos A, et al. Effects of high glucose-induced Cx43 downregulation on occludin and ZO-1 expression and tight junction barrier function in retinal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013,54(10):6518-6525.
[70] Mohammad G, Kowluru RA. Matrix metalloproteinase-2 in the development of diabetic retinopathy and mitochondrial dysfunction. Lab Invest, 2010,90(9):1365-1372.
[71] Trudeau K, Muto T, Roy S. Downregulation of mitochondrial connexin 43 by high glucose triggers mitochondrial shape change and cytochrome C release in retinal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012,53(10):6675-6681.
[72] Othman R, Cagnone G, Joyal JS, et al. Kinins and their receptors as potential therapeutic targets in retinal pathologies. Cells, 2021,10(8):1913.
[73] Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, et al. Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats. Curr Eye Res, 2011,36(9):850-856.
[74] Hollborn M, Rehak M, Iandiev I, et al. Transcriptional regulation of aquaporins in the ischemic rat retina: upregulation of aquaporin-9. Curr Eye Res, 2012,37(6):524-531.
[75] Willermain F, Janssens S, Arsenijevic T, et al. Osmotic stress decreases aquaporin-4 expression in the human retinal pigment epithelial cell line, ARPE-19. Int J Mol Med, 2014,34(2):533-538.
[76] Schnabel B, Kuhrt H, Wiedemann P, et al. Osmotic regulation of aquaporin-8 expression in retinal pigment epithelial cells *in vitro*: Dependence on K(ATP) channel activation. Mol Vis, 2020,26:797-817.
[77] Basu TK, Tze WJ, Leichter J. Serum vitamin A and retinol-binding protein in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr, 1989,50(2):329-331.
[78] Krempf M, Ranganathan S, Ritz P, et al. Plasma vitamin A and E in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) adult diabetic patients. Int J Vitam Nutr Res, 1991,61(1):38-42.
[79] Empeslidis T, Panos GD, Balaskas K, et al. Oral therapies for diabetic retinopathy: Addressing an unmet need or a distant prospect? J Int Med Res, 2025,53(12).