



线粒体功能障碍与糖尿病视网膜病变： 从发病机制到治疗靶点*

朱晓燕¹⁾ 金涛²⁾ 张瑜¹⁾ 连露露¹⁾ 杜婉丽^{1)**}

(¹⁾ 甘肃省妇幼保健院（甘肃省中心医院）眼科，兰州 730050；²⁾ 兰州大学第一临床医学院，兰州 730030)

摘要 糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）是导致成人视力损伤的常见微血管并发症。随着研究的深入，线粒体已超越单纯的细胞能量代谢中心范畴，被证实是驱动DR视网膜神经血管单元进行性退变的核心信号枢纽。本文系统综述了线粒体稳态失衡在DR发病机制中的多维网络调控及其靶向治疗进展。首先深度剖析了高糖应激诱导的活性氧类过载、线粒体DNA损伤、动力学（融合-裂变）紊乱、生物发生受抑及自噬流受阻等亚细胞器层面的结构与功能崩解。其次，阐明了受损线粒体作为病理信号放大器，如何交叉激活细胞凋亡、铁死亡及细胞焦亡等多重程序性死亡级联反应，并重点论述了表观遗传修饰（DNA甲基化、组蛋白修饰与非编码RNA）的交叉对话在固化DR“代谢记忆”中的关键机制。最后，本文全面评估了靶向抗氧化、重塑动力学及干预表观网络等新兴治疗策略的应用前景，并客观指出了当前靶向递送屏障、视网膜细胞异质性及长期安全性等临床转化挑战。本文旨在深入理解DR的发病机制以及为DR的治疗寻找新的干预靶点。

关键词 糖尿病视网膜病变，线粒体，氧化应激，线粒体DNA，线粒体动力学，线粒体生物发生，线粒体自噬，表观遗传修饰

中图分类号 R774.1, Q24

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0575

CSTR: 32369.14.pibb.20250575

糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）是糖尿病（diabetes mellitus, DM）最常见且最严重的微血管并发症，也是导致全球成人视力损伤和致盲的重要原因之一^[1]。DR的临床进程通常由早期的非增殖性糖尿病视网膜病变（non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR）^[2]逐渐演变为伴有新生血管形成及视网膜脱离风险的增殖性糖尿病视网膜病变（proliferative diabetic retinopathy, PDR）^[3]。由于现有临床干预手段主要集中于疾病晚期，难以从根本上逆转视网膜神经血管单元的退行性损伤，因此，深入探讨DR早中期的核心病理机制、探寻源头防治策略，具有重要的临床意义和广泛的社会价值。

视网膜作为机体高度耗能的组织，其光感受器和神经节细胞（retinal ganglion cells, RGCs）对三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）的需求巨大，高度依赖线粒体的氧化磷酸化以维持视觉信号转导、细胞膜电位稳定及代谢稳态^[4]。线粒体不

仅是细胞能量代谢的中枢，更是高度动态的细胞器，通过动力学、生物发生及自噬等机制不断维持自身稳态^[5]。然而，在持续高血糖状态下，过量活性氧类（reactive oxygen species, ROS）的积累导致氧化应激发生^[6]，进而诱发线粒体结构损伤与功能障碍。这不仅损害了视网膜细胞的正常代谢代偿能力，更转化为放大炎症与致死信号的核心驱动力，推动DR的发生与发展。

尽管已有大量研究揭示了线粒体损伤与DR的密切关联，但其具体的分子机制与调控网络仍有待系统阐明。鉴于此，本文系统综述了线粒体功能障碍在DR病理演进中的多维机制及交叉网络，并全面评估靶向线粒体干预的潜在应用前景与面临的临床转化挑战，以期对DR的精准防治提供新的理论依据与干预靶点。

* 甘肃省自然科学基金（25JRRA870）资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0931-5188613, E-mail: duwanli2000@126.com

收稿日期: 2025-12-30, 接受日期: 2026-05-30

1 DR的病理机制

DR的发病机制极其复杂,长期的高血糖是其发生发展的核心驱动因素。除高血糖外,代谢紊乱、慢性炎症及神经退行性变等多重因素共同参与了DR的病理过程,从而导致细胞能量代谢失衡、凋亡增加和视网膜结构与功能损伤。

1.1 高血糖驱动的异常代谢通路

长期高血糖通过激活多条异常代谢通路诱发DR,主要包括多元醇通路、己糖胺通路、蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 通路、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 及血管紧张素II (angiotensin II, ANG-II) 途径。这些通路的激活虽然生化机制各异,但最终产生两大核心病理效应:一是大量消耗细胞内的关键抗氧化剂(如辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和谷胱甘肽(glutathione, GSH));二是通过非酶促反应或激活下游级联激酶,显著促进视网膜内ROS的生成。这种失控的代谢级联反应最终不可避免地将巨大的氧化应激压力传导至亚细胞器层面,成为诱发线粒体结构与功能衰竭的重要病理基础。

1.2 血管损伤与慢性炎症

视网膜毛细血管内皮细胞受损与周细胞的不可逆凋亡脱落是DR早期的标志性事件^[7],最终导致毛细血管闭塞与微循环障碍。与此同时,AGEs与其受体结合后激活下游核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路^[8],促使视网膜释放大量促炎因子并上调黏附分子的表达,引发白细胞滞留,从而加剧毛细血管闭塞和缺血。微血管结构破坏造成的局部严重缺血缺氧与持续的慢性炎症反应互为因果,而驱动这一恶性循环的底层分子机制,很大程度上根源于线粒体ROS的过量泄漏与能量代谢的进行性衰竭。

1.3 视网膜神经退行性变

大量临床与基础研究证实,在DR微血管发生典型病理改变之前,视网膜神经退行性变往往已经发生^[9]。高糖微环境下,光感受器、双极细胞和RGCs等高耗能神经元对代谢异常和氧化应激高度敏感。长期高血糖导致谷氨酸在突触间隙的异常积聚从而引发兴奋性毒性^[10],加之神经营养因子的匮乏以及Müller细胞和小胶质细胞的过度活化,共同加速了视网膜神经元的凋亡进程。在这一神经退

行性病变中,由线粒体功能障碍导致的ATP供应枯竭与胞内钙超载,是促发神经元致死性损伤的核心枢纽。

1.4 其他系统性与局部发病因素

除上述核心机制外,部分全身系统性因素与局部微环境改变也在DR的发生发展中发挥协同放大作用。例如,高血压引起的血流剪切力异常^[11-12]、血脂代谢紊乱导致的脂质异位沉积^[13],以及肥胖与胰岛素抵抗引发的全身低度炎症^[14],均在不同层面上加剧了视网膜的代谢负荷。此外,由上述微血管病变引发的局部严重缺血缺氧,会显著激活低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α ^[15],进而驱动血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子的过度表达,最终诱发致盲性的病理性新生血管形成。这些多重致病因素的叠加,从根本上加剧了视网膜细胞的氧化负荷,进一步凸显了线粒体稳态在维持DR病理网络中的核心地位。

2 视网膜线粒体结构及功能

线粒体作为细胞内维持能量与代谢稳态的核心枢纽,其经典的双层膜结构(外膜、膜间隙、内膜及基质)为高度复杂的生化反应提供了关键的物理区室化隔离^[16]。然而,在具有极高能量需求的视网膜组织中,线粒体的形态分布与分子组成展现出高度的组织特异性与代谢适应性。视网膜光感受器细胞的内节以及视网膜RGCs的无髓鞘轴突区域富集了大量线粒体,这些线粒体具有极高的嵴密度,以最大化增加内膜表面积,从而满足视觉信号转导、细胞膜电位维持以及神经递质循环所带来的巨大ATP消耗。在分子层面,线粒体内膜富集的心磷脂不仅是锚定电子传递链(electron transport chain, ETC)超复合物、优化氧化磷酸化效率的关键,更是感知微环境应激的关键分子,其结构的氧化修饰或向外膜翻转,可直接触发细胞凋亡及焦亡级联反应。此外,ETC作为能量合成引擎,亦是胞内ROS的主要源头^[17]。生理状态下,ETC复合物I和III受控的微量“电子漏”产生基础ROS作为第二信使参与信号转导;而在病理应激下,ETC组分的微小结构损伤极易导致该过程失控,诱发严重的氧化应激。

此外,线粒体与细胞内其他信号网络存在紧密的分子耦联。通过内膜上的线粒体钙单向转运体等特异性通道,线粒体能够精准缓冲和调控胞内钙离

子微环境^[18], 实现代谢输出与动态需求的实时耦联。为维持此高负荷运转, 视网膜细胞高度依赖于一套多层次的线粒体质量控制系统: 包括通过核基因与线粒体基因协同转录的线粒体生物发生, 依赖于介导融合的线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, MFN1/2) 及视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 与介导裂变的动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 的动态网络^[19], 以及特异性清除受损线粒体的线粒体自噬^[20]。在生理阈值内, 该动态网络有效缓冲了视网膜高氧及光辐射负荷; 然而, 一旦代谢应激突破代偿极限, 上述线粒体微观结构的异常便迅速转化为病理性信号源, 驱动视网膜细胞走向不可逆的退行性损伤。

3 DR与线粒体功能异常

视网膜是由神经元细胞、胶质细胞等多种细胞共同组成的复杂组织结构, 由于其富含多不饱和脂肪酸且氧气消耗率高^[21], 极易受到氧化应激损伤。在DM慢性高血糖及局部微血管病变引发的缺血缺氧双重应激下, 视网膜内ROS异常积累^[22]。在此病理微环境中, 线粒体既是ROS产生的主要源头, 也是自由基攻击的首要靶点。线粒体在损伤后会进一步加剧氧化应激, 进而导致线粒体稳态的破坏与功能障碍。同时, 高血糖诱导的微血管损伤与炎症反应又进一步引起视网膜组织长期缺血缺氧^[23], 这种病理状态再度加重视网膜细胞内氧化应激和线粒体功能损伤, 形成恶性循环, 不可逆地加速了视网膜神经血管单元的进行性退变, 加速了DR的进展。因此, 线粒体稳态的破坏已成为驱动DR病理级联反应的核心枢纽, 深入解析其下游的异常网络, 是挖掘DR精准干预策略的关键前提。

3.1 氧化应激的增加

在DR高糖微环境中, 受损的ETC发生显著的“电子漏”, 同时核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, NRF2) 转录活性受抑^[24], 导致下游超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 与 GSH 等内源性抗氧化系统功能失代偿, 最终引发ROS的异常过载及持续的氧化应激 (图1)。研究发现, 在DM状态或高糖培养条件下, 视网膜线粒体中的锰超氧化物歧化酶和 GSH 水平明显下降, 导致内皮细胞与周细胞结构紊乱、排列失序, 并最终引发细胞凋亡^[25]。过量的ROS表现出显著的细胞毒性, 直接

介导线粒体膜的脂质过氧化与蛋白质损伤。研究表明, 高糖可特异性诱导视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium cells, RPE) 线粒体酸性鞘磷脂酶活性异常升高, 导致神经酰胺病理性蓄积, 进而抑制ETC复合物III的电子传递功能并促进促凋亡蛋白 BCL-2 相关 X 蛋白 (BCL-2-associated X protein, BAX) 的活化^[26]。在DM患者的视网膜细胞中, 异常代谢产物丙烯醛的过度生成不仅消耗 GSH, 还通过诱导蛋白质羰基化, 导致线粒体膜电位下降及ETC复合物I、II、IV活性减弱^[27]。此外, 高糖微环境伴随的同型半胱氨酸异常升高, 能够特异性激活基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 并抑制其内源性拮抗剂组织金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP1) 的表达^[28], 而活化的MMP-9会破坏线粒体外膜的结构完整性, 最终导致线粒体膜电位去极化与外膜通透性显著增加, 促使细胞色素C等促凋亡因子大量释放至胞质, 进而启动不可逆的细胞凋亡级联反应^[29]。

更为关键的是, 线粒体源性ROS并非孤立的病理因素, 而是作为核心的上游信号, 广泛激活视网膜内的NF- κ B通路及核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体。这种机制驱动了肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子的级联释放^[30], 而炎症微环境又反向加剧ETC的结构损伤。这种“氧化应激-慢性炎症”的深度交叉与正反馈循环, 构成了持续放大的病理调控网络, 加速了DR病程的不可逆进展。

3.2 线粒体DNA损伤与修复失代偿

视网膜线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 由于缺乏组蛋白的保护且所处位置又靠近ETC, 在DR的高糖微环境中极易成为ROS首要的攻击靶点。研究发现, 在DR患者的视网膜细胞中, 过量的ROS介导了mtDNA广泛的碱基氧化、链断裂及点突变^[31], 特别是编码呼吸链复合物核心亚基 (如ETC复合物I的ND1/ND6及ETC复合物III的细胞色素B) 的基因区域极易受损^[32], 直接导致其转录表达下调与ETC功能障碍。研究表明, 在高糖环境中添加同型半胱氨酸会显著加剧

mtDNA 损伤^[33]。此外,高糖环境还会下调线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的表达,从而抑制 mtDNA 的生物合成与转录活性^[34]。

为了应对 mtDNA 的损伤,线粒体依赖特异性的 DNA 修复系统以维持基因组稳态,主要包括由 8-氧鸟苷糖苷酶 1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1, OGG1) 介导的碱基切除修复(特异性清除高度致突变性氧化产物 8-氧脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) 残基)^[35],以及由 MutL 同源蛋白 1 及 MutS 同源蛋白 2 异二聚体驱动的错配修复系统^[36]。然而,在 DR 中,这些修复机制呈现出早期代偿性活跃、晚期失代偿性耗竭的特征。研究表明,在 DR 早期,视网膜 mtDNA 复制与修复酶类表达出现一过性代偿上调,随病程迁延,持续的糖脂毒性最终导致修复系统功能衰竭^[37]。值得注意的是,视网膜细胞对 mtDNA 变异具备特定的代偿容量,唯有当累积的突变负荷超过病理代偿阈值时,方可诱发不可逆的线粒体功能损伤与细胞病理表型改变。该机制表明,mtDNA 修复系统的损伤可能早于 DR 微血管体征的显现。

3.3 线粒体动力学异常

视网膜细胞高度依赖线粒体融合(主要由 MFN1/2 与 OPA1 介导)与裂变(由 DRP1 及其外膜受体介导)的动态网络^[38],以维持亚细胞器层面的质量控制与能量代谢稳态(图 1)。然而,在 DR 中,这种线粒体融合-裂变的动态平衡被打破,研究表明,高糖刺激下人视网膜毛细血管内皮细胞中 MFN2 与 OPA1 的表达明显下降^[39],而 DRP1 则因磷酸化修饰被显著激活,导致线粒体裂变增加。这种融合减少、裂变增强的失衡状态显著增加线粒体碎片化的数量,导致线粒体功能紊乱,进一步诱导线粒体膜通透性增加和细胞色素 C 释放,最终引发细胞凋亡^[39]。研究发现,通过过表达 MFN2 或敲低 DRP1,可有效抑制高糖诱导的视网膜内皮细胞凋亡^[40],证实了融合-裂变平衡对 DR 的病理意义。进一步机制研究表明,高糖不仅降低 MFN2 蛋白表达水平,还通过增加其乙酰化修饰来抑制其功能^[40],导致线粒体碎片化程度进一步加剧。而沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT)能够逆转这一过程,其可通过抑制 MFN2 的乙酰化修饰或直接提高 MFN2 表达水平^[40],减轻线粒体损伤,增强受损线粒体的清除能力。

3.4 线粒体生物发生异常

视网膜细胞的线粒体生物发生高度依赖于以过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 α) 为核心的转录共激活网络。在生理状态下,上游信号因子 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 及 SIRT1 等激活 PGC-1 α ,进而级联活化核转录因子 NRF1/2 与 TFAM,以实现核-质基因组的协同转录与线粒体质量扩增。然而,在 DR 中,线粒体生物发生机制受到显著抑制。研究显示,在 DM 大鼠视网膜中 PGC-1 α 、TFAM 及 NRF1 的表达水平显著降低^[41-42],提示线粒体生物发生严重受损。这种核心转录网络的受抑直接抑制了新线粒体的组装与 mtDNA 复制,致使视网膜陷入不可逆的能量衰竭与细胞凋亡。而在 db/db 小鼠等动物模型中,激活 PGC-1 α 信号通路可促进线粒体生物发生,逆转线粒体功能障碍,并增加视网膜色素上皮中的色素颗粒数量,从而起到保护视网膜的作用^[43]。

靶向重塑该转录网络在 DR 干预中展现出显著的视网膜保护效应。研究表明,在 Müller 细胞中应用 AMPK 特异性激动剂或二甲双胍,可再激活 AMPK/SIRT1 信号轴,有效逆转 PGC-1 α 介导的生物发生异常,显著减轻高糖诱导的细胞功能退变^[44]。更为关键的是,AMPK 通路的激活不仅恢复了细胞代谢池,还可下调 VEGF 和细胞间黏附分子表达^[45],显著抑制了视网膜病理性血管生成与局部炎症级联反应。此外,NRF2 作为重要的抗氧化信号通路调控因子,亦可通过降低氧化损伤间接促进线粒体生物发生^[24],这提示 NRF2 通路或许是恢复 DR 中线粒体生物发生的又一潜在靶点。

3.5 线粒体自噬异常

线粒体自噬是一种高度特异性的质量控制机制,其通过 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) /Parkin 依赖型、受体介导型及脂质介导型等多种途径,精准识别并靶向清除去极化或功能衰竭的线粒体(图 1)^[46]。近年来,大量研究证据表明线粒体自噬在 DR 中发挥复杂而双重的作用。在 DM 早期或轻度高糖下,视网膜细胞可激活 SIRT3-叉头框蛋白 O3a (forkhead box protein O3a, FOXO3a) 及 PINK1-Parkin 途径^[47-48],一过性上调微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 等自

噬标志物的表达^[49-50], 以发挥清除受损线粒体的代偿性防御作用。然而, 随着高糖浓度增加或病程迁延, 视网膜线粒体自噬反而遭到显著抑制, 常伴随哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的异常活化^[51] 及电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 等关键线粒体外膜受体表达下调^[52], 最终加速细胞凋亡。

现有研究结果的异质性难以仅用高糖应激的浓度差异来充分阐释, 结合疾病进展的时间维度与视网膜高度特化的细胞解剖特征, 有助于深入解析线粒体自噬在 DR 中的差异化调控机制。首先, 线粒体自噬的响应呈现出显著的时空动态演变规律。在 DM 早期或轻度高糖应激阶段, PINK1-Parkin 等经

典通路迅速激活, 此过程属于细胞的早期代偿性防御机制, 旨在加速清除受损线粒体以限制 ROS 的过量外漏。然而, 随病程进展, 持续的糖脂毒性常导致溶酶体酸化功能障碍。在此阶段, 尽管上游自噬体持续形成 (表现为 LC3-II 等标志物表达代偿性上调), 但下游自噬流发生实质性受阻。未降解的受损线粒体在胞内病理性蓄积, 不仅丧失稳态保护作用, 反而促发细胞凋亡与焦亡级联反应。其次, 视网膜固有细胞在能量代谢负荷与抗氧化储备上的异质性, 决定了其对自噬启动阈值与调控通路的特异性响应。Müller 细胞在生理条件下高度依赖糖酵解, 其线粒体网络对高糖应激的缓冲能力有限, 在病理早期极易出现自噬耗竭; 相比之下, RPE 与光感受器细胞为维持高耗能的光传导生理功能, 长期

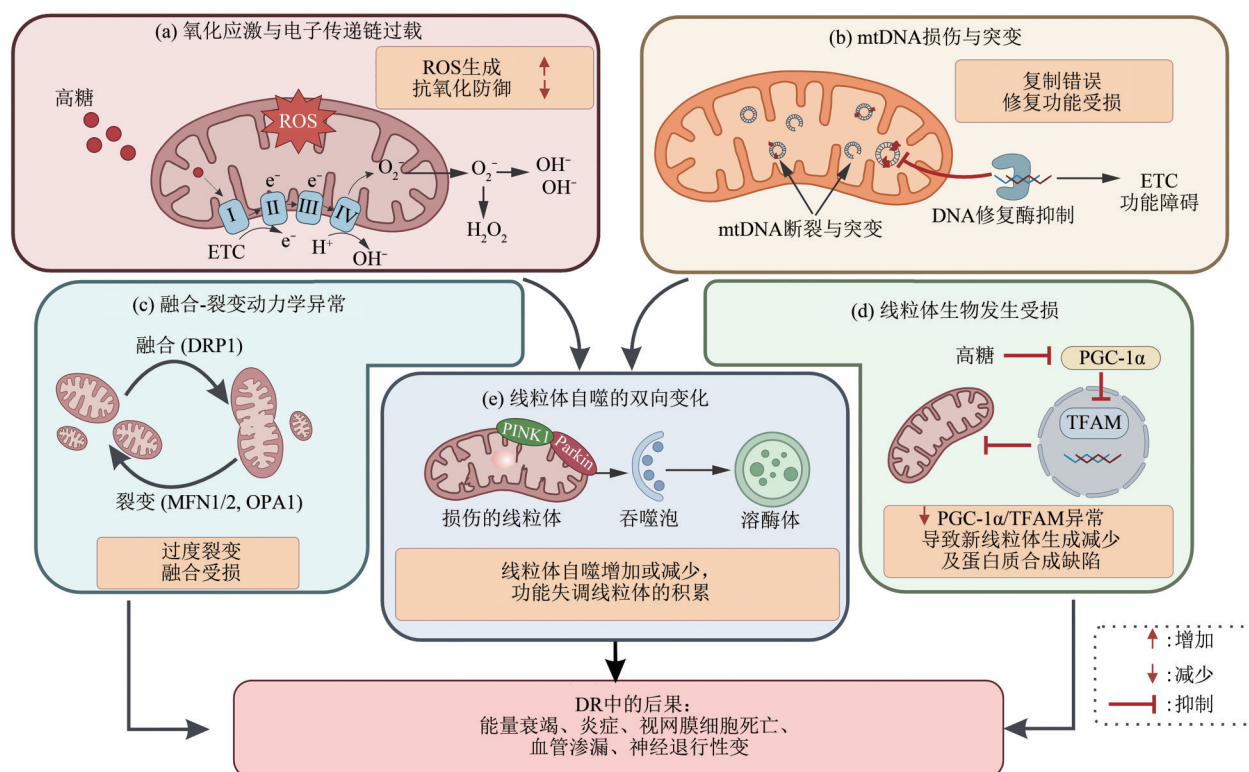


Fig. 1 Mechanisms of mitochondrial dysfunction in diabetic retinopathy

图1 糖尿病视网膜病变中线粒体功能障碍的机制

在持续的高血糖条件下, 视网膜细胞经历代谢超载, 引发级联式线粒体功能障碍。(a) 氧化应激和ETC过载: 在DM环境下, 葡萄糖内流增加导致ETC的电子泄漏, 这导致ROS产生增加和抗氧化防御减少。(b) mtDNA损伤和突变: 由于紧邻ETC且缺乏组蛋白保护, mtDNA极易受到ROS诱导的损伤。mtDNA的损伤破坏了由线粒体基因组编码的关键ETC亚基的合成, 进一步加剧电子泄漏和ROS生成, 形成自我维持的恶性循环。(c) 线粒体动力学失调: 糖尿病环境使线粒体动力学平衡向分裂偏移。DRP1的上调和线粒体募集促进了线粒体网络的过度碎片化。相反, 融合蛋白 (MFN1/2, OPA1) 的下调阻碍了受损线粒体的修复, 导致细胞器细小且低效。(d) 线粒体生物发生受损: DR应激信号抑制细胞核中的PGC-1 α /TFAM通路, 这导致新线粒体形成减少和蛋白质合成缺陷。(e) 线粒体自噬的双重作用: 当PINK1/Parkin通路受到抑制时, 阻止吞噬泡的形成和溶酶体对受损线粒体的降解, 这导致受损线粒体的积累。然而当持续或严重的高糖环境时会抑制线粒体自噬, 引发细胞凋亡。ETC: 电子传递链 (electron transport chain); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); mtDNA: 线粒体DNA (mitochondrial DNA); DRP1: 动力蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); MFN1/2: 线粒体融合蛋白1/2 (mitofusin 1/2); OPA1: 视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy 1); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 Alpha); TFAM: 线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A)。

处于高负荷的氧化磷酸化状态,因而具备更庞大的线粒体储备与较高的自噬启动阈值。这种细胞的代谢基线差异,直接导致内皮细胞、RPE及Müller细胞在同等高糖环境暴露下,呈现出高度异质性的自噬分子表达谱。

综上所述,当前探讨线粒体自噬在DR中机制的核心,应从单一的“激活或抑制”二元定性,转向阐明特定细胞类型在疾病不同节点的自噬流动态全景图。精确界定自噬由“代偿性保护”向“失代偿性致死损伤”转化的分子临界点,是确立有效治疗时间窗、实现DR精准靶向干预的关键方向。

3.6 表观遗传修饰与线粒体异常

在DR的病理过程中,高糖不仅直接诱导瞬时的代谢紊乱,更通过重塑视网膜细胞的表现遗传图谱,驱动线粒体功能障碍的持续恶化。这种表观遗传调控(主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA调控)是构成DR中经典的“代谢记忆”效应的核心分子基础。

在DNA修饰层面,不仅核基因组发生广泛改变,视网膜mtDNA同样呈现显著的异常甲基化。研究证实,DR患者视网膜mtDNA整体甲基化水平升高,尤其是控制mtDNA复制与转录的D-loop区域^[53]、聚合酶 γ (polymerase gamma, POLG)^[54]以及修复酶MLH1^[55]的启动子区均发生异常的高甲基化,这种变化直接导致了mtDNA转录活性降低、ETC功能持续受损,促进了氧化应激的增加和细胞损伤。线粒体融合蛋白MFN2的启动子也呈高甲基化状态,这与其表达下调及线粒体裂变增加相关^[56]。在糖尿病视网膜组织和血管中,DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)和DNA去甲基化酶被激活,Ras相关C3肉毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, *Rac1*)和MMP-9启动子区发生动态的甲基化与羟甲基化修饰^[57],这些变化与线粒体损伤及氧化应激密切相关。此外,研究发现,在DR中NRF2转录活性也受到表观遗传调控。其胞内抑制因子Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, *Keap1*)启动子区组蛋白H3第4位赖氨酸单甲基化水平升高,促进其与转录因子特异蛋白1结合,增强Keap1表达^[58],进而阻碍NRF2进入细胞核,抑制其转录功能,导致细胞抗氧化能力下降。

在组蛋白修饰层面,高糖代谢应激显著破坏了组蛋白修饰(特别是乙酰化与去乙酰化)的动态平衡,进而重塑线粒体稳态相关基因的染色质可及

性。研究表明,DR视网膜中组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)活性升高^[59],HDAC6参与胰高血糖素样肽1介导的视网膜氧化应激缓解及自噬调控^[60],DR视网膜MMP-9启动子组蛋白H3第9位赖氨酸乙酰化水平升高^[57],增强MMP-9的表达,影响线粒体结构完整性。此外,GSH合成酶催化亚基的组蛋白修饰,减少其表达,降低GSH合成,从而削弱细胞的抗氧化能力^[61]。

在非编码RNA调控层面,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表现出更为复杂的跨网络调控作用。lncRNA肺腺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是DR研究中高度关注的一种lncRNA,其在体内、体外模型及DR患者循环系统中表达显著升高^[62]。lncMALAT1不仅在转录后水平通过竞争性内源RNA机制“海绵化”抑制miR-125b,促进病理性血管生成^[63],更通过调节NRF2与其抑制因子Keap1的相互作用,削弱视网膜的抗氧化储备^[64]。调控lncMALAT1或核旁集结体相关转录本1的表达能够可防止高糖诱导的mtDNA核小体丢失^[65],这提示核编码的lncRNAs可通过跨细胞器调控作用影响线粒体稳态。

事实上,DR病程中线粒体稳态的表观遗传失调并非DNA甲基化、组蛋白修饰或非编码RNA单一层面的孤立事件,而是形成了一个高度耦合的交叉对话网络。在此网络中,lncRNA常发挥分子骨架或靶向导引功能。高糖应激下显著上调的MALAT1不仅可通过竞争性内源RNA机制在转录后水平结合并抑制特定miRNA,更关键的是,它能特异性招募DNMTs或HDACs,并将其精确锚定至线粒体保护基因(如NRF2及其下游抗氧化靶点)的启动子区域。这种由lncRNA介导的酶学重定位,促进了DNA高甲基化与组蛋白去乙酰化的空间协同,诱导靶基因区域染色质构象致密化,进而导致关键线粒体稳态调节基因的转录沉默。更为重要的是,这种多维度的表观遗传相互作用正是DR中“代谢记忆”效应的关键分子基础。一旦此类异常的表现遗传印记形成,即便后续通过严格的临床干预恢复正常血糖水平,线粒体的结构损伤与功能衰竭仍会因基因表达模式的固化而持续进展。

因此,单一靶向某种表观遗传修饰(如单独使用HDAC抑制剂或DNMT抑制剂)干预DR进程的策略,往往受制于网络内的代偿机制或非特异性的靶外毒性。未来研究的重点在于应用多组学联合分

析技术, 系统解析“DNA-组蛋白-RNA”交叉对话在DR不同病程阶段的动态演变规律。明确该复杂表观遗传网络的核心调控节点, 将有助于开发具有协同增效作用的多靶点干预策略, 从而为逆转视网膜受损细胞的“代谢记忆”提供更为精准的治疗途径。

3.7 细胞死亡与DR

3.7.1 线粒体途径细胞凋亡

在DR的高糖及氧化应激微环境中, 视网膜固有细胞的不可逆死亡主要表现为线粒体介导的内源性凋亡途径激活。其核心病理事件是线粒体外膜通透性的病理性增加及通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的持续异常开放^[66]。这一跨膜结构的异常不仅促发细胞色素C大量外漏以激活经典的胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease, caspase) 依赖性级联反应, 还可触发凋亡诱导因子的释放, 驱动RGCs等发生非caspase依赖性的致死性核损伤 (图2)。

导致线粒体外膜通透性改变的病理上游呈现高度的复杂性与多源性。在蛋白质水解与通道异常层面, 炎症转录中枢NF- κ B的异常活化驱动基质金属蛋白酶 (特别是MMP-2与MMP-9) 向线粒体异位富集^[67]。活化的MMP-9直接介导线粒体外膜的酶相解构, 显著增加促凋亡蛋白Bax的跨膜插入效率; 同时, 线粒体内膜连接蛋白Cx43的表达缺失协同恶化了通道功能的失控, 加速促凋亡因子释放^[68]。在离子失衡与应激信号层面, Ca^{2+} 浓度异常升高激活 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)。活化的CaMKII通过内质网-线粒体交叉及下游JNK应激通路, 正反馈放大mPTP的开放与跨膜电位去极化^[69]。此外, 新兴证据表明, 高糖诱导的线粒体结构崩解还可导致mtRNA以双链形式非正常泄漏至胞质, 进而特异性激活RNA依赖性蛋白激酶, 这构成了一种独立于经典促凋亡蛋白之外、驱动视网膜神经元凋亡的新型分子机制^[70]。

3.7.2 铁死亡与DR

铁死亡是一类以铁依赖性脂质过氧化物病理性蓄积为特征的新型程序性细胞死亡途径, 其典型的亚细胞形态学标志即为线粒体体积固缩、双层膜密度增高及嵴断裂消失^[71]。在DR的高糖微环境中, 线粒体不仅是铁死亡的首要靶点, 更是驱动该级联反应的核心代谢枢纽。

视网膜线粒体作为细胞血红素与铁硫Fe-S簇的合成中枢^[72], 在代谢应激下极易发生铁稳态崩溃。受损的ETC导致ROS过载, 不仅直接氧化富含多不饱和脂肪酸的线粒体内膜, 更导致Fe-S簇解体并释放大量游离亚铁离子。这种异常富集的亚铁离子通过Fenton反应持续催化极具破坏性的羟自由基生成, 从而加剧铁死亡^[71]。在高糖处理的人视网膜内皮细胞模型中, 研究发现, 线粒体ROS、游离铁和脂质过氧化物水平显著升高, 而应用铁死亡抑制剂ferrostatin-1或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2 (NADPH oxidase 2, Nox2) 抑制剂能够有效改善线粒体膜通透性、维持呼吸链功能和mtDNA稳定性, 从而减轻细胞死亡^[71], 这提示Nox2-ROS轴过度活化是连接线粒体氧化损伤与铁死亡信号的关键分子桥梁。

此外, GSH耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性下降也是铁死亡的重要机制。在高糖处理的RPE中, GPX4表达显著下调^[73], 使线粒体内膜富含多不饱和脂肪酸的区域更易发生过氧化, 最终导致线粒体结构破坏与细胞死亡 (图2)。补充N-乙酰半胱氨酸或GPX4激动剂可显著缓解线粒体ROS积累与脂质过氧化, 减少细胞凋亡与铁死亡水平, 从而保护线粒体功能。此外, 肿瘤坏死因子受体相关蛋白1 (TNF receptor-associated protein 1, TRAP1) 作为线粒体保护蛋白, 在DR中表达下调, 而其过表达可降低ROS生成, 减少铁死亡, 减轻线粒体损伤并提高细胞存活率^[74]。此外, 铁死亡与凋亡、焦亡等其他细胞死亡形式可能存在耦合效应。过量ROS既能通过膜脂质过氧化触发铁死亡, 也可促进细胞色素C的释放。已有报道指出, 在糖尿病大鼠视网膜组织中同时检测到铁死亡与凋亡标志物升高^[75], 二者可能协同放大细胞死亡效应, 推动DR病程进展。

3.7.3 细胞焦亡与DR

细胞焦亡是一种由炎性小体介导的程序性细胞死亡方式, 其典型特征为细胞肿胀、质膜形成孔洞、膜破裂, 并伴随胞质内促炎因子 (如IL-1 β 和IL-18) 的释放, 从而激活强烈的炎症反应^[76]。焦亡可分为经典途径与非经典途径: 经典途径中, 模式识别受体 (如NLRP3) 识别氧化应激或代谢异常信号后启动炎性小体组装, 激活caspase-1, 并裂解消皮素D (gasdermin D, GSDMD), 释放其N端片段在质膜上形成孔洞 (图2)^[77]; 非经典途径中,

caspase-4/5/11 能够直接感知胞内脂多糖并裂解 GSDMD, 从而引发焦亡。已有研究证实, 焦亡可发生在 DR 相关的多种视网膜细胞类型中, 包括周细胞、Müller 细胞、RGCs、小胶质细胞和 RPE 等^[78-79]。

线粒体在焦亡的发生与放大中扮演关键角色。持续高糖状态下, 视网膜细胞内 ROS 水平升高, 伴随 mtDNA 氧化损伤与胞质外泄, 这些损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 可直接激活 NLRP3 炎性小体, 促进其组装和持续活化从而导致焦亡的发生^[80-81]。此外, 线

粒体内膜的心磷脂在应激下外翻至外膜, 能够结合 caspase-1 与 NLRP3, 从而增强炎性小体活性^[82]。在 DM 环境下, 视网膜内皮细胞表现出 NLRP3 表达上调和功能障碍。选择性 NLRP3 抑制剂 MCC950 可有效降低 IL-1 β /IL-18 的分泌, 改善内皮细胞通透性, 减轻视网膜炎症损伤^[83]。此外, 高糖条件下不仅通过 NLRP3 通路触发焦亡途径, 还可上调 GSDME, 并在 caspase-3 的作用下裂解形成膜孔, 导致另一条焦亡途径被激活^[84]。阻断 GSDME 能够显著抑制高糖及 Raptinal 诱导的焦亡, 减少炎症反应并延缓 DR 的进展^[84]。

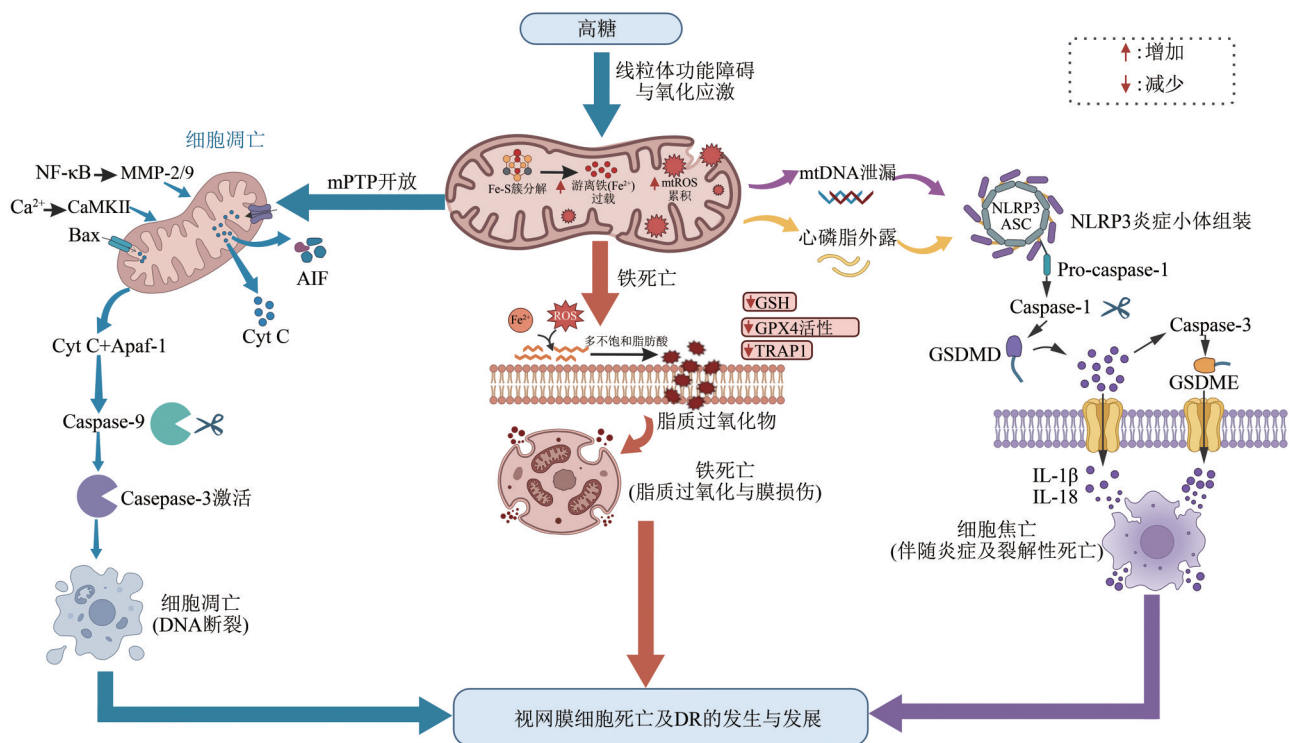


Fig. 2 Mitochondrial-dependent programmed cell death cascade drives the pathological mechanism of diabetic retinopathy

图2 线粒体依赖性程序性细胞死亡级联反应驱动糖尿病视网膜病变的病理机制

持续的高血糖环境诱导线粒体形态结构受损及功能障碍, 导致mtROS过量积累, 作为核心信号枢纽同时激活三条细胞死亡途径。左侧 (细胞凋亡): 上游应激信号 (NF- κ B激活、Ca²⁺超载介导的CaMKII磷酸化) 促使促凋亡蛋白Bax易位至线粒体, 诱导mPTP异常开放。随之释放的Cyt C、AIF进入胞质, 通过募集Apaf-1激活Caspase-9/3级联反应, 导致DNA片段化及经典的细胞凋亡。中间 (铁死亡): 线粒体Fe-S簇稳态崩溃导致游离亚铁离子过载。通过Fenton反应, Fe²⁺与mtROS协同攻击膜上的多不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化物的致死性积累。同时, 抗氧化防御轴 (GSH耗竭、GPX4活性丧失及TRAP1下调) 的失效进一步加剧膜脂质过氧化, 导致膜结构崩解及铁死亡。右侧 (细胞焦亡): 线粒体完整性破坏导致DAMPs (包括泄漏的mtDNA及外翻的心磷脂) 释放至胞质, 被模式识别受体感知并触发NLRP3炎性小体组装。活化的Caspase-1及Caspase-3特异性剪切GSDMD/E, 其N端片段在质膜上寡聚成孔, 介导成熟IL-1 β 与IL-18的释放, 引发伴随强烈炎症反应的细胞溶解性死亡。这3种机制协同作用, 最终导致视网膜神经血管单元的不可逆损伤。mPTP: 线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B); MMP-2/9: 基质金属蛋白酶2/9 (matrix metalloproteinase-2/9); CaMKII: Ca²⁺-钙调蛋白依赖性蛋白激酶II (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II); AIF: 凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor); Cyt C: 细胞色素C (cytochrome C); Caspase: 胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease); GSH: 谷胱甘肽 (glutathione); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4); RAP1: 肿瘤坏死因子受体相关蛋白1 (TNF receptor-associated protein 1); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); GSDMD/E: 消皮素D/E (gasdermin D/E); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β)。

3.8 线粒体功能障碍介导DR的系统性病理小结

综上所述, 线粒体在DR发生发展中的作用并非各病理通路的简单叠加, 而是构建了一个多维、高度相互作用的系统性致病网络。在该网络中, 高糖应激导致的ROS过载与微环境失衡是核心触发因素, 直接诱发了线粒体动力学紊乱与mtDNA损伤。这种亚细胞器层面的结构崩解, 进一步导致线粒体生物发生停滞与自噬流受阻, 使得功能衰竭的线粒体在视网膜固有细胞内病理性蓄积 (表1)。

更为关键的是, 这些受损的线粒体随之转化为放大炎症与致死信号的枢纽, 平行或交叉激活了细胞凋亡、铁死亡及细胞焦亡等多种程序性死亡级联反应。与此同时, 表观遗传修饰网络将上述瞬时的代谢应激固化为持久的“表观遗传印记”, 形成难以逆转的代谢记忆。因此, 深入解析这一从“能量代谢超载”到“多维程序性死亡级联”的闭环网络, 不仅全景式揭示了DR的发病机制, 更为开发多靶点联合干预策略提供了系统的理论支撑。

Table 1 Characteristics of mitochondrial dysfunction in different retinal cells
表1 不同视网膜细胞线粒体功能障碍的特征

细胞类型	线粒体功能障碍特征	病理意义
周细胞	ROS过度生成, 抗氧化系统功能下降 ^[85-86] ; 线粒体断裂 ^[87] ; 线粒体膜电位降低 ^[87] ; 最大耗氧量和细胞外酸化降低 ^[87] ; Caspase-3活性增加 ^[88]	周细胞凋亡与丢失, 破坏毛细血管支持结构, 是DR早期关键病变
Müller细胞	线粒体断裂 ^[49] ; ROS过度生成 ^[89] ; Bax/Bcl-2失衡 ^[89] ; 细胞色素C释放 ^[90] ; 耗氧率和细胞外酸化率降低 ^[90] ; 线粒体生物发生紊乱 ^[91] ; PINK1依赖性线粒体自噬增加 ^[49, 91] ; 线粒体自噬下调 ^[92] ; TFAM表达下调 ^[93]	神经-血管耦合失衡; 炎症因子释放增加; 加重视网膜水肿
视网膜神经节细胞 (RGCs)	线粒体膜电位下降 ^[94] ; ROS过度生成, 抗氧化系统功能下降 ^[94] ; 细胞色素C释放 ^[94] ; 线粒体自噬增加 ^[95] ; 线粒体生物发生紊乱 ^[96] ; mPTP异常开放 ^[97] ; 细胞内Ca ²⁺ 水平升高 ^[97] ; ATP供应不足 ^[97]	RGCs凋亡, 导致视网膜神经退行性改变, 是视力下降的关键环节
视网膜色素上皮细胞 (RPE)	线粒体断裂 ^[98] ; ROS过度生成 ^[99] ; PINK1/Parkin表达上调 ^[48] ; 酸性鞘磷脂酶活性增强, 神经酰胺水平升高 ^[26] ; 线粒体膜电位降低 ^[100] ; Bcl-2表达降低 ^[100]	光感受器营养支持功能下降; 血-视网膜屏障破坏
视网膜毛细血管内皮细胞	ROS过度生成 ^[37] ; mtDNA损伤 ^[37] ; 线粒体生物发生异常 ^[42] ; 线粒体融合-裂变失衡 ^[101] ; VDAC1表达下降, 抑制PINK1/Parkin途径 ^[52] ; 线粒体自噬增加 ^[102] ; 细胞色素C释放 ^[103]	内皮细胞凋亡、血管渗漏、毛细血管闭塞, 促进微动脉瘤形成
光感受器细胞 (视杆细胞与视锥细胞)	ROS过量生成, 氧化应激增强 ^[104] ; Fis1表达增加, 线粒体碎片化 ^[105] ; 细胞色素C释放 ^[105] ; 线粒体自噬受损 ^[106]	光感受器变性、早期视觉损伤

4 靶向线粒体在治疗DR中的应用前景

目前, DR的临床治疗方法主要包括激光光凝治疗, 玻璃体腔内注射抗VEGF药物以及必要时行玻璃体手术治疗^[107]。然而, 激光光凝可能会导致永久性视野缺损, 以及调节力下降等并发症。此外, 一线抗VEGF治疗普遍存在靶点单一、高耐药率及频繁有创注射相关并发症等问题。近年来, 随着对DR病理机制的深入认识, 鉴于线粒体功能障碍在DR发生发展的关键作用, 将治疗关口前移, 开发直接靶向线粒体的源头干预策略, 展现出巨大的潜力与优势, 有望成为未来DR防治的重要

方向。

靶向清除线粒体源性ROS是阻断DR早期病理级联的经典策略。广泛的临床前模型证实, 通过药理学手段干预特定代谢靶点, 可有效重塑视网膜细胞的氧化还原稳态。例如, 多酚类天然抗氧化剂 (白藜芦醇^[108]、槲皮素^[109])、内源性代谢调节物质 (褪黑素^[110]、 α 硫辛酸^[42]、左旋肉碱^[109]及苯磷硫胺^[111]), 临床上常用药物如非诺贝特和辛伐他汀^[112-113], 均能有效减轻DR相关的视网膜损伤。其核心机制在于逆转内源性抗氧化中枢的失代偿, 并靶向抑制Nox2等促氧化通路的异常活化, 从而遏制细胞程序性死亡网络的启动。

抗氧化疗法虽然在基础研究中取得了积极效果,但在临床研究中的效果仍然存在争议。多项基于传统非靶向抗氧化剂(如单纯补充维生素C/E或 β 胡萝卜素)的大型随访队列结果存在高度异质性^[114-115],未能确证其在延缓DR严重程度上的稳定疗效。造成这些临床试验结论不一致的可能原因包括:抗氧化剂在血-视网膜屏障的渗透性和生物利用度较低;线粒体内膜富含心磷脂,具有极低通透性,可能限制了抗氧化剂有效进入线粒体内部发挥作用。综合现有数据表明,抗氧化治疗在糖尿病视网膜病变的早期阶段,即视网膜结构和功能损伤尚不严重时可能具有显著的预防作用。一旦视网膜已发生不可逆的损伤,单纯的抗氧化治疗很难逆转已有的病理改变。一种合理的解释是,长期持续高糖暴露可能诱发表观遗传变化,导致代谢记忆形成,从而使疾病进程难以通过单纯的抗氧化治疗逆转。因此,在代谢记忆及持久性的表观遗传变化发生之前进行早期抗氧化干预可能尤为重要。这一观点也在一些实验研究中得到了支持,Biswal等^[116]研究表明,抗氧化基因疗法只有在组织损伤之前给予才有效,而在损伤已形成后治疗效果显著减弱。

靶向重塑mtDNA稳态是逆转DR线粒体基因毒性损伤的核心策略之一。在临床前模型中,多种的药理学干预展现出了显著的视网膜保护效应:应用线粒体靶向辅酶Q10衍生物^[117]或线粒体靶向四肽SS-31^[118]可有效阻断ROS对mtDNA的直接理化切割;外源性导入碱基切除修复酶人8-氧鸟嘌呤DNA糖苷酶1,能显著加速致突变氧化碱基的清除,抑制视网膜内皮细胞凋亡^[119];此外,通过上调PGC-1 α 表达可促进线粒体生物发生,扩增健康的mtDNA拷贝池,有效减缓DR的发生发展^[120]。然而,靶向mtDNA修复机制向临床转化仍面临极大的现实壁垒。首要问题在于极其低下的靶向递送效率:外源性DNA修复酶或核酸类药物通常分子量大且带有电荷,它们不仅难以穿透血-视网膜屏障,更难以跨越具有高度疏水性的线粒体双层膜结构进入基质发挥实质性作用。其次是组织特异性问题:若缺乏精确的眼部或视网膜靶向修饰,全身系统性给药极易在心肌、肝脏和骨骼肌等同样高度依赖线粒体的高耗能组织中引发不可预期的脱靶效应,干扰正常细胞的基因组稳态。因此,未来亟须开发兼具“跨血-视网膜屏障”与“线粒体亚细胞器精准定位”双重功能的智能纳米递送载体,才能真正推动这一策略的临床应用。

纠正DR微环境中的线粒体过度片段化,是重建视网膜细胞代谢网络的另一关键靶点。近年来,抑制线粒体过度裂变的药物(如线粒体裂变抑制剂1号、Dynasore、P110多肽、15-氧代螺内酯和丹参酮^[121])均在高糖环境下对线粒体表现出一定的保护作用,然而其对DM患者视网膜的保护作用有待进一步探索。此外,褪黑素也能下调线粒体裂变基因(如DRP1、线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1))并上调线粒体生物发生相关基因(如PGC-1 α 、NRF2、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)表达^[122],维持线粒体稳态和血-视网膜屏障功能。青霉胺则通过螯合铜离子增加线粒体融合蛋白MFN2表达,从而提高视网膜色素细胞活性^[123]。然而,现阶段这些研究主要集中于动物和细胞模型,临床数据不足,且长期抑制线粒体裂变可能引发潜在的不良效应。因此,未来研究应明确融合-裂变的最佳平衡点,进一步评估长期治疗的安全性和有效性,以期推动临床转化。

线粒体生物发生异常是DR的重要病理特征,多项临床前研究证实,广泛的代谢调节剂(包括经典降糖药如二甲双胍^[44]以及天然小分子如白藜芦醇^[124]、小檗碱^[44]、叶黄素^[125]与青蒿琥酯^[126]等)均能促进线粒体生物发生。这些多效性分子主要通过激活AMPK/mTOR与AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路,级联上调下游NRF1及TFAM表达,从而在恢复mtDNA拷贝数、提升细胞全局代谢通量方面发挥显著的靶向保护效应。然而,由于线粒体生物发生调控网络极为复杂,长期应用可能带来代偿性损耗或代谢异常,因此需进一步明确不同病程阶段线粒体生物发生的变化规律。

线粒体自噬在维持细胞稳态方面具有重要意义,药理学研究发现,雷帕霉素和3-甲基腺嘌呤等自噬调节剂在DR动物与细胞模型中均表现出良好效果^[127]。三七皂苷R1(notoginsenoside R1, NGR1)作为一种新型线粒体自噬增强剂,已在体内外Müller细胞中验证其作用,可通过激活PINK1/Parkin通路减少炎症、氧化应激、凋亡及VEGF表达^[50]。其他潜力药物还包括靶向心磷脂的四肽依拉米肽^[128]、可增强细胞色素C电子传递并减少线粒体自噬通量的N-乙酰半胱氨酸^[129],以及通过抑制酸性鞘磷脂酶和神经酰胺产生来恢复RPE功能的地昔帕^[130]。此外,过表达SIRT3可通过Foxo3a/PINK1-Parkin通路激活线粒体自噬^[47],显示出保护RPE的潜力。尽管上述干预取得积极

进展,但由于线粒体自噬在高糖环境中具有浓度依赖的双向调节作用,目前相关机制尚未完全明确,亟需深入研究揭示DR中线粒体自噬的精细调控机制,确定自噬干预的最佳适用阶段和剂量范围。

在表观遗传修饰方面,研究表明,HDACs抑制剂曲古抑菌素A可恢复抗氧化基因表达,缓解线粒体损伤^[23]。黄芪多糖可通过miR-182/Bcl-2及miR-195/Bcl-2轴调节线粒体功能,保护RPE^[131]。miR-451a可激活蛋白激酶B信号并通过miR-4429/JAK2轴抑制视网膜病理性增殖与迁移^[132]。小核糖体RNA宿主基因16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16)可靶向miR-195提升MFN2表达,从而抑制异常血管生成^[133]。LncMALAT1与Keap1/NRF2通路相互作用,其调控也影响线粒体稳态与抗氧化反应^[64]。尽管上述研究显示干预表观遗传的潜力,但靶向表观遗传机制的化学抑制剂在临床应用上仍面临多重挑战,如治疗耐药、靶向特异性不足等。此外,大多数研究仍停留于基础实验阶段,缺乏关于其在视网膜组织中长期稳定性及安全性的系统评估,未来研究应明确视网膜组织特有的表观遗传标志物,开发精准且高效的靶向干预手段。

此外,靶向抑制铁死亡在DR的治疗中也展现出一定的潜力。乳铁蛋白是一种由黏液细胞与中性粒细胞分泌的结合铁糖蛋白,具有突破血-视网膜屏障的独特能力,能在视网膜环境中螯合活性铁^[134],从而限制ROS的生成。同时,乳铁蛋白还能直接清除ROS,并下调TNF- α 与多种白细胞介素的表达^[135],表现出抗炎与抗氧化的双重作用。PMX500FI作为 α -硫辛酸的新型合成衍生物^[136],不仅能够激活NRF2信号通路、抑制氧化应激、改善线粒体功能,还能减少铁摄取和脂质过氧化物的生成,并通过激活miR-200b-3p/转铁蛋白受体轴进一步发挥保护作用^[137]。另一方面,鉴于细胞焦亡在DR发病中同样扮演着重要角色,抑制其发生也被认为是潜在的治疗策略。研究表明,非诺贝特可改善受损的内皮祖细胞功能,抑制NLRP3炎性小体的活化,从而减轻糖尿病视网膜组织中ROS的生成^[138]。此外,非诺贝特还能在小鼠模型中有效抑制糖尿病介导的视网膜血管渗漏和白细胞滞留。萝卜硫素是一种存在于萝卜、卷心菜和西蓝花中的异硫氰酸酯,被证实能够显著下调链脉佐菌素诱导糖尿病小鼠视网膜中NLRP3、caspase-1 p20、凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like

protein containing a CARD, ASC)与IL-1 β p17等炎性小体组分的表达^[138]。尽管应用铁死亡或细胞焦亡抑制剂在动物模型中取得了显著的视网膜保护效果,但其临床前景仍受制于严格的长期安全性考量。一方面,游离铁在维持机体正常造血及免疫稳态中不可或缺,长期全身性应用铁死亡抑制剂极易引发全身铁代谢紊乱、贫血或免疫抑制等严重不良反应;另一方面,受限于眼部的特殊解剖屏障,局部给药(如玻璃体腔注射)难以长期维持有效浓度,且频繁的眼内有创操作伴随着极高的感染与出血风险。更为复杂的是,由于铁死亡、焦亡与凋亡等程序性细胞死亡途径之间存在广泛的交叉对话,单一阻断某一条通路可能诱发其他致死性途径的代偿性激活。因此,全面评估局部缓释给药系统的可行性,并深入探讨多靶点联合干预的长期安全性,是此类策略走向临床的必经之路。

5 总结与展望

综上所述,线粒体功能障碍在DR的发生发展中占据核心地位。现有研究表明,线粒体已超越细胞能量代谢中心的传统范畴,作为关键的病理信号枢纽,通过氧化应激增强、动力学失衡、自噬调控异常以及介导多重程序性细胞死亡等级联反应,贯穿了视网膜神经血管单元进行性损伤的全过程。此外,多维度的表观遗传修饰还进一步揭示了线粒体损伤在DR“代谢记忆”中的关键分子机制。因此,将治疗策略从终末期的对症干预前移至重塑线粒体稳态,具有坚实的理论依据与潜在的临床应用价值。

然而,靶向线粒体的基础研究向临床转化仍面临诸多严峻的科学问题与技术挑战。未来的研究亟须在以下3个维度取得实质性突破:首先,鉴于视网膜高度复杂的细胞异质性,系统阐明不同细胞(如Müller细胞、RPE与内皮细胞等)在线粒体应激响应中的特异性阈值与演变规律,是实现精准干预并规避靶外毒性的前提;其次,针对表观遗传交叉对话介导的持续性病理状态,探寻能够逆转关键异常修饰的分子枢纽,对于破解“代谢记忆”难题具有重要意义;最后,在药物递送层面,需依托新型材料科学技术开发智能靶向载体,以期突破血-视网膜屏障及线粒体高度疏水性双层膜的双重物理限制,有效提升靶向药物在眼底亚细胞器层面的生物利用度。随着多组学空间分析技术与先进递送系统的深度融合,基于重塑线粒体稳态的多靶点联合

治疗策略, 有望为 DR 的临床防治提供更为安全、有效的科学方案。

参 考 文 献

- [1] Cheung N, Mitchell P, Wong T Y. Diabetic retinopathy. *Lancet*, 2010, **376**(9735): 124-136
- [2] Lin K Y, Hsieh W H, Lin Y B, *et al.* Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*, 2021, **12**(8): 1322-1325
- [3] Chaudhary S, Zaveri J, Becker N. Proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Disease-Mon*, 2021, **67**(5): 101140
- [4] Min J, Zeng T, Roux M, *et al.* The role of HIF1 α -PDKFB3 pathway in diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, **106**(9): 2505-2519
- [5] Disha B, Mathew R P, Dalal A B, *et al.* Mitochondria in biology and medicine – 2023. *Mitochondrion*, 2024, **76**: 101853
- [6] Böhm E W, Buonfiglio F, Voigt A M, *et al.* Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases. *Redox Biol*, 2023, **68**: 102967
- [7] van Splunder H, Villacampa P, Martínez-Romero A, *et al.* Pericytes in the disease spotlight. *Trends Cell Biol*, 2024, **34**(1): 58-71
- [8] Zong H, Ward M, Stitt A W. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep*, 2011, **11**(4): 244-252
- [9] Sachdeva M M. Retinal neurodegeneration in diabetes: an emerging concept in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep*, 2021, **21**(12): 65
- [10] Viganò I, Galbiati S, Aragona E, *et al.* Diabetes-driven retinal neurodegeneration: its role in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Biomedicines*, 2025, **13**(6): 1328
- [11] Sung J Y, Kim J J, Hwang J Y, *et al.* Retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy with systemic hypertension. *Acta Diabetol*, 2024, **61**(4): 495-504
- [12] Liu L, Quang N D, Banu R, *et al.* Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. *PLoS One*, 2020, **15**(3): e0229665
- [13] Rao H, Jalali J A, Johnston T P, *et al.* Emerging roles of dyslipidemia and hyperglycemia in diabetic retinopathy: molecular mechanisms and clinical perspectives. *Front Endocrinol*, 2021, **12**: 620045
- [14] Shi S, Ni L, Tian Y, *et al.* Association of obesity indices with diabetic kidney disease and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a real-world study. *J Diabetes Res*, 2023, **2023**(1): 3819830
- [15] Chen B, Zou J, Xie L, *et al.* WNT-inhibitory factor 1-mediated glycolysis protects photoreceptor cells in diabetic retinopathy. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 245
- [16] Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2020, **15**: 235-259
- [17] Zhao M, Wang Y, Li L, *et al.* Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance. *Theranostics*, 2021, **11**(4): 1845-1863
- [18] Madreiter-Sokolowski C T, Thomas C, Ristow M. Interrelation between ROS and Ca²⁺ in aging and age-related diseases. *Redox Biol*, 2020, **36**: 101678
- [19] Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, **8**: 333
- [20] Bharath L P, Agrawal M, McCambridge G, *et al.* Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab*, 2020, **32**(1): 44-55.e6
- [21] Zou M, Ke Q, Nie Q, *et al.* Inhibition of cGAS-STING by JQ1 alleviates oxidative stress-induced retina inflammation and degeneration. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(9): 1816-1833
- [22] Sahajpal N S, Goel R K, Chaubey A, *et al.* Pathological perturbations in diabetic retinopathy: hyperglycemia, AGEs, oxidative stress and inflammatory pathways. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, **20**(1): 92-110
- [23] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, 2020, **37**: 101799
- [24] Kowluru R A, Mishra M. Epigenetic regulation of redox signaling in diabetic retinopathy: role of Nrf2. *Free Radic Biol Med*, 2017, **103**: 155-164
- [25] Kanwar M, Chan P S, Kern T S, *et al.* Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, **48**(8): 3805
- [26] Levitsky Y, Hammer S S, Fisher K P, *et al.* Mitochondrial ceramide effects on the retinal pigment epithelium in diabetes. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(11): 3830
- [27] McDowell R E, Barabas P, Augustine J, *et al.* Müller glial dysfunction during diabetic retinopathy in rats is reduced by the acrolein-scavenging drug, 2-hydrazino-4, 6-dimethylpyrimidine. *Diabetologia*, 2018, **61**(12): 2654-2667
- [28] Mohammad G, Kowluru R A. Homocysteine disrupts balance between MMP-9 and its tissue inhibitor in diabetic retinopathy: the role of DNA methylation. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(5): 1771
- [29] Ritu, Goyal R K, Narwal S, *et al.* Role of MMP-9 and NF- κ B in diabetic retinopathy: progression and potential role of bioflavonoids in the mitigation of diabetic retinopathy. *Curr Med Chem*, 2025, **32**(24): 4992-5007
- [30] Kowluru R A. Cross talks between oxidative stress, inflammation and epigenetics in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023, **12**(2): 300
- [31] Jay K, Ghulam M, Kumari A, *et al.* Mitochondrial genome-encoded long noncoding RNA and mitochondrial stability in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2022, **72**(4): 520-531
- [32] Madsen-Bouterse S A, Mohammad G, Kanwar M, *et al.* Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **13**(6): 797-805
- [33] Kowluru R A, Mohammad G, Sahajpal N. Faulty homocysteine

- recycling in diabetic retinopathy. *Eye Vis*, 2020, **7**(1): 4
- [34] Santos J M, Kowluru R A. Impaired transport of mitochondrial transcription factor A (TFAM) and the metabolic memory phenomenon associated with the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes/metabolism Res Rev*, 2013, **29**(3): 204-213
- [35] Michel M, Benítez-Buelga C, Calvo P A, *et al*. Small-molecule activation of OGG1 increases oxidative DNA damage repair by Gaining a new function. *Science*, 2022, **376**(6600): 1471-1476
- [36] Bouvet D, Bodo S, Munier A, *et al*. Methylation tolerance-based functional assay to assess variants of unknown significance in the *MLH1* and *MSH2* genes and identify patients with lynch syndrome. *Gastroenterology*, 2019, **157**(2): 421-431
- [37] Santos J M, Tewari S, Kowluru R A. A compensatory mechanism protects retinal mitochondria from initial insult in diabetic retinopathy. *Free Radic Biol Med*, 2012, **53**(9): 1729-1737
- [38] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, *et al*. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(4): 204-224
- [39] Kim D, Sankaramoorthy A, Roy S. Downregulation of Drp1 and Fis1 inhibits mitochondrial fission and prevents high glucose-induced apoptosis in retinal endothelial cells. *Cells*, 2020, **9**(7): 1662
- [40] Alka K, Kumar J, Kowluru R A. Impaired mitochondrial dynamics and removal of the damaged mitochondria in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1160155
- [41] García-Quintans N, Sánchez-Ramos C, Prieto I, *et al*. Oxidative stress induces loss of pericyte coverage and vascular instability in PGC-1 α -deficient mice. *Angiogenesis*, 2016, **19**(2): 217-228
- [42] Santos J M, Kowluru R A. Role of mitochondria biogenesis in the metabolic memory associated with the continued progression of diabetic retinopathy and its regulation by lipoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, **52**(12): 8791
- [43] Yu H, Wark L, Ji H, *et al*. Dietary wolfberry upregulates carotenoid metabolic genes and enhances mitochondrial biogenesis in the retina of db/db diabetic mice. *Mol Nutr Food Res*, 2013, **57**(7): 1158-1169
- [44] Chen H, Ji Y, Yan X, *et al*. Berberine attenuates apoptosis in rat retinal Müller cells stimulated with high glucose *via* enhancing autophagy and the AMPK/mTOR signaling. *Biomed Pharmacother*, 2018, **108**: 1201-1207
- [45] Kubota S, Ozawa Y, Kurihara T, *et al*. Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, **52**(12): 9142
- [46] Lechado Terradas A, Zittlau K I, Macek B, *et al*. Regulation of mitochondrial cargo-selective autophagy by posttranslational modifications. *J Biol Chem*, 2021, **297**(5): 101339
- [47] Huang L, Yao T, Chen J, *et al*. Effect of Sirt3 on retinal pigment epithelial cells in high glucose through Foxo3a/PINK1-Parkin pathway mediated mitophagy. *Exp Eye Res*, 2022, **218**: 109015
- [48] Huang C, Lu H, Xu J, *et al*. Protective roles of autophagy in retinal pigment epithelium under high glucose condition *via* regulating PINK1/Parkin pathway and BNIP3L. *Biol Res*, 2018, **51**(1): 22
- [49] Devi T S, Somayajulu M, Kowluru R A, *et al*. TXNIP regulates mitophagy in retinal Müller cells under high-glucose conditions: implications for diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(5): e2777
- [50] Zhou P, Xie W, Meng X, *et al*. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic retinopathy through PINK1-dependent activation of mitophagy. *Cells*, 2019, **8**(3): 213
- [51] Amato R, Catalani E, Dal Monte M, *et al*. Autophagy-mediated neuroprotection induced by octreotide in an *ex vivo* model of early diabetic retinopathy. *Pharmacol Res*, 2018, **128**: 167-178
- [52] Xie J, Cui Y, Chen X, *et al*. VDAC1 regulates mitophagy in NLRP3 inflammasome activation in retinal capillary endothelial cells under high-glucose conditions. *Exp Eye Res*, 2021, **209**: 108640
- [53] Cai C, Meng C, He S, *et al*. DNA methylation in diabetic retinopathy: pathogenetic role and potential therapeutic targets. *Cell Biosci*, 2022, **12**(1): 186
- [54] Tewari S, Zhong Q, Santos J M, *et al*. Mitochondria DNA replication and DNA methylation in the metabolic memory associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, **53**(8): 4881
- [55] Mohammad G, Radhakrishnan R, Kowluru R A. Epigenetic modifications compromise mitochondrial DNA quality control in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, **60**(12): 3943
- [56] Duraisamy A J, Mohammad G, Kowluru R A. Mitochondrial fusion and maintenance of mitochondrial homeostasis in diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, **1865**(6): 1617-1626
- [57] Kowluru R A, Radhakrishnan R, Mohammad G. Regulation of Rac1 transcription by histone and DNA methylation in diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2021, **11**: 14097
- [58] Mishra M, Zhong Q, Kowluru R A. Epigenetic modifications of Keap1 regulate its interaction with the protective factor Nrf2 in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, **55**(11): 7256
- [59] Zhong Q, Kowluru R A. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. *J Cell Biochem*, 2010, **110**(6): 1306-1313
- [60] Cai X, Li J, Wang M, *et al*. GLP-1 treatment improves diabetic retinopathy by alleviating autophagy through GLP-1R-ERK1/2-HDAC6 signaling pathway. *Int J Med Sci*, 2017, **14**(12): 1203-1212
- [61] Mishra M, Zhong Q, Kowluru R A. Epigenetic modifications of Nrf2-mediated glutamate-cysteine ligase: implications for the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon associated with its continued progression. *Free Radic Biol Med*, 2014, **75**: 129-139
- [62] Cataldi S, Tramontano M, Costa V, *et al*. Diabetic retinopathy: are lncRNAs new molecular players and targets?. *Antioxidants*, 2022, **11**(10): 2021
- [63] Liu P, Jia S B, Shi J M, *et al*. LncRNA-MALAT1 promotes neovascularization in diabetic retinopathy through regulating

- miR-125b/VE-cadherin axis. *Biosci Rep*, 2019, **39**(5): BSR20181469
- [64] Rakesh R, Kowluru Renu A. Long noncoding RNA MALAT1 and regulation of the antioxidant defense system in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2021, **70**(1): 227-239
- [65] Mohammad G, Kowluru R A. Nuclear genome-encoded long noncoding RNAs and mitochondrial damage in diabetic retinopathy. *Cells*, 2021, **10**(12): 3271
- [66] Vringer E, Tait S W G. Mitochondria and cell death-associated inflammation. *Cell Death Differ*, 2023, **30**(2): 304-312
- [67] Kowluru R A, Zhong Q, Santos J M. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, **21**(6): 797-805
- [68] 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
- [69] Xu W, Liu H. Is CaMKII friend or foe for cell apoptosis in eye? : a narrative review. *Medicine*, 2023, **102**(48): e36136
- [70] Silva V, André N, Sousa T, *et al.* Nuclear PKR in retinal neurons in the early stage of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Med Rep*, 2021, **24**(2): 614
- [71] Malaviya P, Kumar J, Kowluru R A. Role of ferroptosis in mitochondrial damage in diabetic retinopathy. *Free Radic Biol Med*, 2024, **225**: 821-832
- [72] Liu P, Zhang Z, Cai Y, *et al.* Ferroptosis: mechanisms and role in diabetes mellitus and its complications. *Ageing Res Rev*, 2024, **94**: 102201
- [73] Kim S Y, Yoon N G, Im J Y, *et al.* Targeting the mitochondrial chaperone TRAP1 alleviates vascular pathologies in ischemic retinopathy. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(2): e2302776
- [74] Li Y, Xu W, Zhao G, *et al.* TRAP1 improves diabetic retinopathy by preserving mitochondrial function. *Clin Ophthalmol*, 2026, **19**: 2343-2362
- [75] Shao J, Bai Z, Zhang L, *et al.* Ferrostatin-1 alleviates tissue and cell damage in diabetic retinopathy by improving the antioxidant capacity of the Xc—GPX4 system. *Cell Death Discov*, 2022, **8**: 426
- [76] Sun Y, Li F, Liu Y, *et al.* Targeting inflammasomes and pyroptosis in retinal diseases—molecular mechanisms and future perspectives. *Prog Retin Eye Res*, 2024, **101**: 101263
- [77] Kong H, Zhao H, Chen T, *et al.* Targeted P2X7/NLRP3 signaling pathway against inflammation, apoptosis, and pyroptosis of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*, 2022, **13**: 336
- [78] Yang M, So K F, Lam W C, *et al.* Novel programmed cell death as therapeutic targets in age-related macular degeneration?. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): 7279
- [79] Meng C, Gu C, He S, *et al.* Pyroptosis in the retinal neurovascular unit: new insights into diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2021, **12**: 763092
- [80] Singh L P, Devi T S, Yumnamcha T. The role of txnip in mitophagy dysregulation and inflammasome activation in diabetic retinopathy: a new perspective. *JOJ Ophthalmol*, 2017, **4**(4): 10.19080/joyo.2017.04.555643
- [81] Platania C B M, Giurdanella G, Di Paola L, *et al.* P2X7 receptor antagonism: implications in diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol*, 2017, **138**: 130-139
- [82] Elliott E I, Miller A N, Banoth B, *et al.* Cutting edge: mitochondrial assembly of the NLRP3 inflammasome complex is initiated at priming. *J Immunol*, 2018, **200**(9): 3047-3052
- [83] Ren K, Li X. MCC950 targets the ROS-NEK7-NLRP3 axis to improve type 2 diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2025, **15**: 32637
- [84] Zhao H, Dai Y, Li Y, *et al.* TNFSF15 inhibits progression of diabetic retinopathy by blocking pyroptosis *via* interacting with GSDME. *Cell Death Dis*, 2024, **15**: 118
- [85] Ding L, Cheng R, Hu Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor α protects capillary pericytes in the retina. *Am J Pathol*, 2014, **184**(10): 2709-2720
- [86] Zhang L W. Reactive oxygen species mediates a metabolic memory of high glucose stress signaling in bovine retinal pericytes. *Int J Ophthalmol*, 2019, **12**(7): 1067-1074
- [87] Trudeau K, Molina A J A, Roy S. High glucose induces mitochondrial morphology and metabolic changes in retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, **52**(12): 8657
- [88] Mustapha N M, Tarr J M, Kohner E M, *et al.* NADPH oxidase versus mitochondria-derived ROS in glucose-induced apoptosis of pericytes in early diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*, 2010, **2010**(1): 746978
- [89] Liu C, Xiang J, Chen Y, *et al.* miR-125a-5p in MSC-derived small extracellular vesicles alleviates Müller cells injury in diabetic retinopathy by modulating mitophagy *via* PTP1B pathway. *Cell Death Discov*, 2025, **11**: 226
- [90] Tien T, Zhang J, Muto T, *et al.* High glucose induces mitochondrial dysfunction in retinal Müller cells: implications for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, **58**(7): 2915
- [91] Hombrebueno J R, Cairns L, Dutton L R, *et al.* Uncoupled turnover disrupts mitochondrial quality control in diabetic retinopathy. *JCI Insight*, 2019, **4**(23): e129760
- [92] Wang L, Sun X, Zhu M, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate stimulates autophagy and reduces apoptosis levels in retinal Müller cells under high-glucose conditions. *Exp Cell Res*, 2019, **380**(2): 149-158
- [93] Wang Z L, Zhang X Y, Tan C Y, *et al.* FXR suppress Müller cell activation by regulating cGAS/STING pathway in diabetic retinopathy. *FEBS J*, 2025, **292**(22): 6035-6053
- [94] Peng H, Li H, Ma B, *et al.* DJ-1 regulates mitochondrial function and promotes retinal ganglion cell survival under high glucose-induced oxidative stress. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1455439
- [95] Lin W J, Kuang H Y. Oxidative stress induces autophagy in response to multiple noxious stimuli in retinal ganglion cells. *Autophagy*, 2014, **10**(10): 1692-1701
- [96] Ma X, Lin W, Lin Z, *et al.* Liraglutide alleviates H₂O₂-induced retinal ganglion cells injury by inhibiting autophagy through

- mitochondrial pathways. *Peptides*, 2017, **92**: 1-8
- [97] Chen K, Zhang Q, Wang J, *et al.* Taurine protects transformed rat retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction. *Brain Res*, 2009, **1279**: 131-138
- [98] Devi T S, Yumnamcha T, Yao F, *et al.* TXNIP mediates high glucose-induced mitophagic flux and lysosome enlargement in human retinal pigment epithelial cells. *Biol Open*, 2019, **8**(4): bio038521
- [99] Zhang Y, Xi X, Mei Y, *et al.* High-glucose induces retinal pigment epithelium mitochondrial pathways of apoptosis and inhibits mitophagy by regulating ROS/PINK1/Parkin signal pathway. *Biomed Pharmacother*, 2019, **111**: 1315-1325
- [100] Chen M, Wang W, Ma J, *et al.* High glucose induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in human retinal pigment epithelium cells *via* promoting SOCS1 and Fas/FasL signaling. *Cytokine*, 2016, **78**: 94-102
- [101] Kowluru R A, Mohammad G. Epigenetics and mitochondrial stability in the metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2020, **10**: 6655
- [102] Serikbaeva A, Li Y, Ganesh B, *et al.* Hyperglycemia promotes mitophagy and thereby mitigates hyperglycemia-induced damage. *Am J Pathol*, 2022, **192**(12): 1779-1794
- [103] D'Aquila P, De Rango F, Guarasci F, *et al.* Multi-tissue DNA methylation remodeling at mitochondrial quality control genes according to diet in rat aging models. *Nutrients*, 2020, **12**(2): 460
- [104] Du Y, Veenstra A, Palczewski K, *et al.* Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(41): 16586-16591
- [105] Lam C H, Cheung J K, Tse D Y, *et al.* Proteomic profiling revealed mitochondrial dysfunction in photoreceptor cells under hyperglycemia. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(21): 13366
- [106] Taki K, Horie T, Kida T, *et al.* Impairment of autophagy causes superoxide formation and caspase activation in 661 W cells, a cell line for cone photoreceptors, under hyperglycemic conditions. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(12): 4240
- [107] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med*, 2022, **54**(1): 1089-1111
- [108] Tang K, Huang C, Huang Z, *et al.* GPR30-driven fatty acid oxidation targeted by ginsenoside Rd maintains mitochondrial redox homeostasis to restore vascular barrier in diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, **24**(1): 121
- [109] Kumar B, Gupta S K, Nag T C, *et al.* Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Eye Res*, 2014, **125**: 193-202
- [110] Özdemir G, Ergün Y, Bakariş S, *et al.* Melatonin prevents retinal oxidative stress and vascular changes in diabetic rats. *Eye*, 2014, **28**(8): 1020-1027
- [111] Hammes H P, Du X, Edelstein D, *et al.* Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*, 2003, **9**(3): 294-299
- [112] Zheng Z, Chen H, Wang H, *et al.* Improvement of retinal vascular injury in diabetic rats by statins is associated with the inhibition of mitochondrial reactive oxygen species pathway mediated by peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α . *Diabetes*, 2010, **59**(9): 2315-2325
- [113] Shiono A, Sasaki H, Sekine R, *et al.* PPAR α activation directly upregulates thrombomodulin in the diabetic retina. *Sci Rep*, 2020, **10**: 10837
- [114] Alfonso-Muñoz E A, Burggraaf-Sánchez de las Matas R, Mataix Boronat J, *et al.* Role of oral antioxidant supplementation in the current management of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(8): 4020
- [115] Garcia-Medina J J, Pinazo-Duran M D, Garcia-Medina M, *et al.* A 5-year follow-up of antioxidant supplementation in type 2 diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2011, **21**(5): 637-643
- [116] Biswal M R, Han P, Zhu P, *et al.* Timing of antioxidant gene therapy: implications for treating dry AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, **58**(2): 1237
- [117] Graham D, Huynh N N, Hamilton C A, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ₁₀ improves endothelial function and attenuates cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 2009, **54**(2): 322-328
- [118] Zhu Y, Luo M, Bai X, *et al.* SS-31, a mitochondria-targeting peptide, ameliorates kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**(1): 1295509
- [119] Zou Y L, Luo W B, Xie L, *et al.* Targeting human 8-oxoguanine DNA glycosylase to mitochondria protects cells from high glucose-induced apoptosis. *Endocrine*, 2018, **60**(3): 445-457
- [120] Santos J M, Tewari S, Goldberg A F X, *et al.* Mitochondrial biogenesis and the development of diabetic retinopathy. *Free Radic Biol Med*, 2011, **51**(10): 1849-1860
- [121] Qian S, Qian Y, Huo D, *et al.* Tanshinone Ila protects retinal endothelial cells against mitochondrial fission induced by methylglyoxal through glyoxalase 1. *Eur J Pharmacol*, 2019, **857**: 172419
- [122] Doğanlar Z B, Doğanlar O, Kurtdere K, *et al.* Melatonin prevents blood-retinal barrier breakdown and mitochondrial dysfunction in high glucose and hypoxia-induced *in vitro* diabetic macular edema model. *Toxicol Vitro*, 2021, **75**: 105191
- [123] Aloysius Dhivya M, Sulochana K N, Bharathi Devi S R. High glucose induced inflammation is inhibited by copper chelation *via* rescuing mitochondrial fusion protein 2 in retinal pigment epithelial cells. *Cell Signal*, 2022, **92**: 110244
- [124] Li J, Yu S, Ying J, *et al.* Resveratrol prevents ROS-induced apoptosis in high glucose-treated retinal capillary endothelial cells *via* the activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**(1): 7584691
- [125] Nanjaiah H, Vallikannan B. Lutein upregulates the PGC-1 α , NRF1, and TFAM expression by AMPK activation and downregulates ROS to maintain mtDNA integrity and

- mitochondrial biogenesis in hyperglycemic ARPE-19 cells and rat retina. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, **66**(6): 999-1009
- [126] Li L, Chen J, Zhou Y, *et al.* Artesunate alleviates diabetic retinopathy by activating autophagy *via* the regulation of AMPK/SIRT1 pathway. *Arch Physiol Biochem*, 2023, **129**(4): 943-950
- [127] Gong Q, Wang H, Yu P, *et al.* Protective or harmful: the dual roles of autophagy in diabetic retinopathy. *Front Med*, 2021, **8**: 644121
- [128] Mitchell W, Pharaoh G, Tyshkovskiy A, *et al.* The mitochondria-targeted peptide therapeutic elamipretide improves cardiac and skeletal muscle function during aging without detectable changes in tissue epigenetic or transcriptomic age. *Aging Cell*, 2025, **24**(6): e70026
- [129] Martínez Banaclocha M, Martínez N. N-Acetylcysteine elicited increase in cytochrome c oxidase activity in mice synaptic mitochondria. *Brain Res*, 1999, **842**(1): 249-251
- [130] Opreanu M, Tikhonenko M, Bozack S, *et al.* The unconventional role of acid sphingomyelinase in regulation of retinal microangiopathy in diabetic human and animal models. *Diabetes*, 2011, **60**(9): 2370-2378
- [131] Gao L M, Fu S, Liu F, *et al.* Astragalus polysaccharide regulates miR-182/bcl-2 axis to relieve metabolic memory through suppressing mitochondrial damage-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Pharmacology*, 2021, **106**(9/10): 520-533
- [132] Wang F X, Mu G, Yu Z H, *et al.* miR-451 in inflammatory diseases: molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic applications—a comprehensive review beyond oncology. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, **47**(2): 127
- [133] Zhang R, Ma X, Jiang L, *et al.* Decreased lncRNA SNHG16 accelerates oxidative stress induced pathological angiogenesis in human retinal microvascular endothelial cells by regulating miR-195/mfn2 axis. *Curr Pharm Des*, 2021, **27**(27): 3047-3060
- [134] Singh J, Sharma M, Jain N, *et al.* Lactoferrin and its nano-formulations in rare eye diseases. *Indian J Ophthalmol*, 2022, **70**(7): 2328-2334
- [135] Chan T C, Wilkinson Berka J L, Deliyanti D, *et al.* The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases. *Exp Eye Res*, 2020, **201**: 108255
- [136] Moos W H, Faller D V, Glavas I P, *et al.* Treatment and prevention of pathological mitochondrial dysfunction in retinal degeneration and in photoreceptor injury. *Biochem Pharmacol*, 2022, **203**: 115168
- [137] Zhuang S, Ma Y, Zeng Y, *et al.* METTL14 promotes doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis by regulating the KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC axis. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(3): 1015-1035
- [138] Liu Q, Zhang F, Zhang X, *et al.* Fenofibrate ameliorates diabetic retinopathy by modulating Nrf2 signaling and NLRP3 inflammasome activation. *Mol Cell Biochem*, 2018, **445**(1): 105-115

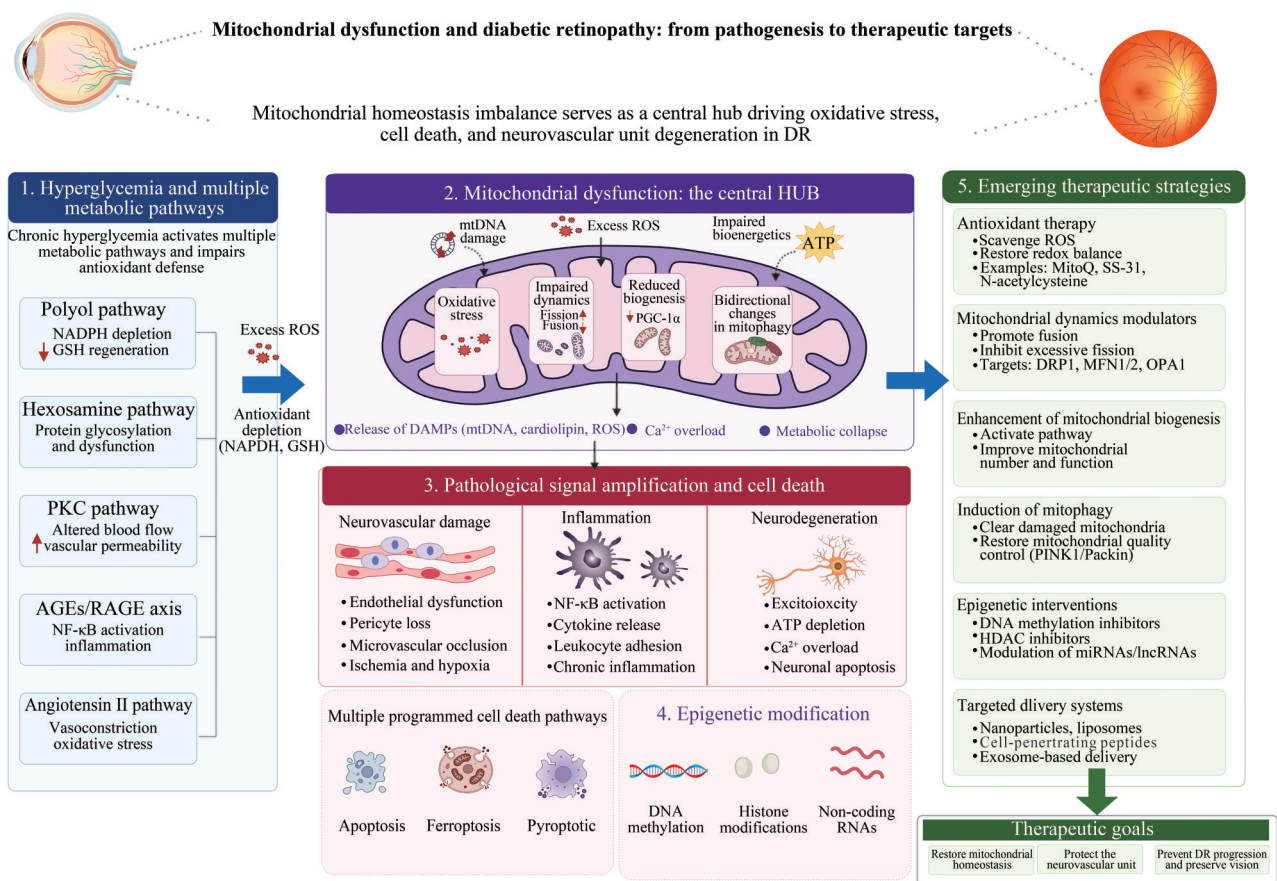
Mitochondrial Dysfunction and Diabetic Retinopathy: From Pathogenesis to Therapeutic Targets*

ZHU Xiao-Yan¹⁾, JIN Tao²⁾, ZHANG Yu¹⁾, LIAN Lu-Lu¹⁾, DU Wan-Li^{1)**}

⁽¹⁾Department of Ophthalmology, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital (Gansu Provincial Central Hospital), Lanzhou 730050 China;

⁽²⁾The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Graphical abstract



Abstract Diabetic retinopathy (DR) is one of the most prevalent and vision-threatening microvascular complications of diabetes mellitus, yet its pathogenesis extends far beyond vascular injury alone. As the retina is among the most energy-demanding tissues in the body, its neurons, glial cells, pigment epithelial cells, pericytes, and endothelial cells are highly dependent on mitochondrial oxidative phosphorylation to maintain visual signal

* This work was supported by a grant from the Natural Science Foundation of Gansu Province (25JRRA870).

** Corresponding author.

Tel: 86-931-5188613, E-mail: duwanli2000@126.com

Received: December 30, 2025 Accepted: May 30, 2026

transduction, ionic homeostasis, and neurovascular integrity. This review summarizes current evidence indicating that mitochondrial dysfunction is not merely a downstream consequence of chronic hyperglycemia, but a central pathogenic hub that initiates, amplifies, and perpetuates retinal neurovascular degeneration in DR. Persistent hyperglycemia activates multiple abnormal metabolic pathways, including the polyol pathway, hexosamine pathway, protein kinase C signaling, advanced glycation end-product formation, and angiotensin II-related responses. Although these pathways differ mechanistically, they converge on excessive reactive oxygen species (ROS) generation, antioxidant depletion, and mitochondrial injury. Under diabetic stress, electron transport chain overload promotes mitochondrial ROS leakage, damages mitochondrial DNA, disrupts membrane potential, and impairs the transcription of key respiratory chain components. In parallel, mitochondrial quality-control systems become progressively compromised. The balance between fusion and fission shifts toward pathological fragmentation through reduced MFN1/2 and OPA1 activity and enhanced DRP1-mediated fission. Mitochondrial biogenesis is suppressed through inhibition of the AMPK/SIRT1/PGC-1 α /NRF1/TFAM axis, while mitophagy changes from an early compensatory response to a later state of autophagic flux blockade and accumulation of dysfunctional mitochondria. Importantly, damaged mitochondria serve as signal amplifiers linking metabolic stress to inflammation and programmed cell death. Mitochondrial ROS, oxidized mitochondrial DNA, calcium overload, cardiolipin exposure, and membrane permeabilization activate interrelated death pathways, including intrinsic apoptosis, ferroptosis, and pyroptosis. Cytochrome C and apoptosis-inducing factor promote caspase-dependent and caspase-independent apoptosis; iron dyshomeostasis, glutathione depletion, GPX4 dysfunction, and lipid peroxidation drive ferroptosis; and mitochondrial danger signals activate the NLRP3 inflammasome and gasdermin-dependent pyroptosis. These pathways jointly damage the retinal neurovascular unit and contribute to pericyte loss, endothelial barrier breakdown, Müller cell dysfunction, retinal ganglion cell apoptosis, retinal pigment epithelial injury, and photoreceptor degeneration. This review also emphasizes the role of epigenetic regulation in stabilizing mitochondrial pathology. DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs interact to silence mitochondrial protective genes, alter antioxidant responses, and maintain the “metabolic memory” of DR even after glycemic normalization. Therefore, mitochondrial dysfunction should be understood as a dynamic, multidimensional network rather than a single pathological event. Current clinical approaches, such as laser photocoagulation, intravitreal anti-VEGF therapy, and vitrectomy, mainly target advanced vascular lesions and are limited by invasiveness, incomplete responsiveness, recurrence, and potential adverse effects. Therapeutically, strategies targeting mitochondrial ROS, restoring mitochondrial dynamics, enhancing biogenesis, regulating mitophagy, inhibiting inflammasome activation, correcting epigenetic abnormalities, and improving targeted delivery systems show promising potential. However, major translational barriers remain, including retinal cell heterogeneity, stage-specific mitochondrial responses, insufficient organelle-specific drug delivery, and long-term safety concerns. A deeper understanding of mitochondrial regulatory networks may support earlier, more precise, and multi-target interventions for preventing or slowing DR progression.

Key words diabetic retinopathy, mitochondria, oxidative stress, mitochondrial DNA, mitochondrial dynamics, mitochondrial biogenesis, mitophagy, epigenetic modification

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0575

CSTR: 32369.14.pibb.20250575