

线粒体自噬与糖尿病视网膜病变的研究进展

丁甜烨¹, 马瑜洁¹, 潘晨晨¹, 余笑澜¹, 诸葛福媛^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院内分泌代谢科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

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, 其病理机制涉及高血糖诱导的氧化应激、慢性炎症、VEGF异常活化及神经血管单元损伤。线粒体自噬作为选择性清除受损线粒体的关键机制, 在DR中发挥双重作用: 早期适度激活可清除功能障碍的线粒体, 保护视网膜细胞; 而在持续高糖状态下, 其功能常发生失调, 导致受损线粒体累积, 加剧氧化损伤与炎症反应, 推动DR进展。当前主流抗VEGF疗法存在应答率不一、治疗负担重及无法逆转“代谢记忆”等局限。因此, 靶向调控线粒体自噬已成为新兴治疗策略。研究显示, 小分子调节剂、基因疗法及干细胞来源胞外囊泡递送系统等在临床前模型中能改善线粒体功能、减轻DR损伤。然而, 其临床转化仍面临细胞特异性调控、递送效率及模型转化等多重挑战, 未来需进一步阐明其调控网络, 以推动DR治疗的发展。

关键词

糖尿病视网膜病变, 线粒体自噬, 氧化应激, 炎症

Research Advances in Mitophagy and Diabetic Retinopathy

Tianye Ding¹, Yujie Ma¹, Chenchen Pan¹, Xiaolan Yu¹, Fuyuan Zhuge^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Endocrinology and Metabolism, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the most common microvascular complication of diabetes, with its pathological mechanism involving hyperglycemia-induced oxidative stress, chronic inflammation, abnormal

*通讯作者。

文章引用: 丁甜烨, 马瑜洁, 潘晨晨, 余笑澜, 诸葛福媛. 线粒体自噬与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 8-17. DOI: 10.12677/acm.2026.162355

activation of VEGF, and neurovascular unit injury. As a key mechanism for selectively clearing damaged mitochondria, mitophagy plays a dual role in DR: moderate activation in the early stage can remove dysfunctional mitochondria and protect retinal cells; however, under persistent hyperglycemia, its function often becomes dysregulated, leading to the accumulation of damaged mitochondria, exacerbating oxidative damage and inflammatory responses, and driving the progression of DR. Current mainstream anti-VEGF therapies have limitations such as inconsistent response rates, high treatment burden, and inability to reverse “metabolic memory”. Therefore, targeted regulation of mitophagy has emerged as a novel therapeutic strategy. Studies have shown that small-molecule modulators, gene therapies, and stem cell-derived extracellular vesicle delivery systems can improve mitochondrial function and alleviate DR damage in preclinical models. However, their clinical translation still faces multiple challenges, including cell-specific regulation, delivery efficiency, and model translatability. Future research needs to further clarify the regulatory network of mitophagy to advance the development of DR treatments.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Mitophagy, Oxidative Stress, Inflammation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是一组以高血糖为主要标志的代谢性疾病，由胰岛素绝对或相对分泌不足和(或)胰岛素利用障碍引起，导致碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢紊乱。目前，全球约有 5.37 亿人患有 2 型糖尿病，约占世界人口的 10.5%，预计到 2045 年这一数字将增至 7.83 亿(12.2%) [1]。糖尿病视网膜病变(DR)是常见的糖尿病微血管并发症之一，也是成人获得性失明的主要原因[2]，累及超过 1/3 的糖尿病患者。其病理机制涉及慢性高血糖诱导的微血管损伤、神经退行性变、氧化应激、慢性炎症及血管内皮生长因子(VEGF)异常活化在内的复杂级联反应[3] [4]。线粒体自噬是一种代谢途径，细胞通过高度选择性的自噬方式及时清除功能受损或者不需要的线粒体[5]，可调节能量稳态，维持单个细胞乃至整个生物体的能量动态平衡。近年研究发现，线粒体功能障碍是 DR 的核心驱动因素，而线粒体自噬(Mitophagy)作为选择性清除受损线粒体的关键途径，其稳态失衡与 DR 发生发展密切相关。

当前 DR 临床治疗(抗 VEGF 药物、激光光凝)虽能延缓病情，但存在应答率低、治疗负担重及无法逆转“代谢记忆”等局限。因此，深入解析线粒体自噬在 DR 中的动态调控机制，并开发靶向该通路的新疗法，具有迫切的临床需求。本文综述 DR 的病理基础，重点探讨线粒体自噬的双重作用、分子调控机制及其改变特征，并评述靶向其作为治疗新策略的最新进展与挑战，旨在为 DR 的精准防治提供理论依据。

2. DR 概述

2.1. 流行病学、临床分期

预计未来几十年，DR 的全球患病率和疾病负担将显著增加[6]，从 2020 年的约 1.03 亿人增加到 2030 年的 1.30 亿人，到 2045 年预计达到 1.61 亿人[7]。DR 通常分为非增殖期(NPDR)和增殖期(PDR)，NPDR 的特征为微血管瘤、出血、硬性渗出、棉绒斑、静脉串珠、视网膜内微血管异常，随着缺血严重程度的增加，它可能发展为 PDR，PDR 以病理性视网膜新生血管形成成为标志性特征，伴有玻璃体积血、牵引性视

网膜脱离, 这将导致失明[8]。

2.2. 病理机制

2.2.1. 慢性高血糖与代谢记忆

DR 的病理生理学由许多因素的相互作用驱动, 其中高血糖的长期作用是一个重要因素。作为新陈代谢最活跃的组织之一, 视网膜对血糖水平的波动极为敏感。高血糖可引发视网膜微血管病变、炎症反应和神经退行性变。这些病理过程共同损害血-视网膜屏障(BRB), 导致视网膜血流减少、白细胞淤滞、内皮细胞损伤、血管通透性增加以及病理性血管生成[3]。其临床特征表现为无细胞毛细血管和视网膜水肿。具体而言, 高血糖通过诱导缺血、氧化应激和促炎因子释放, 直接损伤视网膜内皮细胞[9], 并激活多元醇通路、己糖胺通路、PKC 通路、AGEs 形成等, 诱导“代谢记忆”效应[10], 即使后期血糖得到控制, 相关损伤仍持续存在。

2.2.2. 氧化应激

氧化应激是由自由基的形成和去除之间的不平衡引起的现象, 可破坏细胞膜的完整性, 诱导细胞凋亡、微血管损伤和屏障损伤[9]。最有效的自由基来自分子氧, 例如超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、过氧自由基($ROO^{\cdot}$)和羟基自由基($^{\cdot}OH$), 这些物质被称为活性氧(ROS), 通常认为对细胞有毒害作用。主要的内源性 ROS 由线粒体产生, 其中, 电子传递链(ETC)通过线粒体内膜建立质子梯度, 在消耗氧气的同时驱动 ATP 合成。高血糖导致线粒体 ETC 功能障碍, ROS 过度生成; 过量 ROS 进一步损伤线粒体 DNA (mtDNA)、抑制抗氧化防御(如 SOD2 活性), 并激活凋亡通路(如细胞色素 C 释放/Caspase 级联), 最终引发视网膜血管内皮细胞和周细胞死亡、炎症反应及 BRB 破坏, 促进 DR 进展[11]。

2.2.3. 炎症反应

越来越多的证据表明, 炎症在 DR 的发病机制中起着重要作用。高血糖及血脂异常可激活视网膜内炎症通路, 导致一系列炎症介质(如细胞因子、趋化因子)上调, 触发异常的白细胞-内皮细胞相互作用[12]。这种慢性低度炎症反应会破坏 BRB, 增加血管通透性(引发视网膜水肿), 促进毛细血管无灌注(内皮细胞凋亡)、神经退行性变(神经细胞凋亡)以及病理性新生血管形成。在 DR 中发现趋化因子(包括 MCP-1、CCL2 和 CCL5)以及促炎细胞因子(如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 和 $IL-6$)水平升高。活化的细胞因子分泌细胞内粘附分子, 如 ICAM-1 和 VCAM-1, 这些分子会吸引单核细胞和白细胞并促进持续的炎症反应[13]。同时, 缺氧介导的 VEGF 产生可能因炎症刺激而增加, 并且 VEGF 是重要的血管生成介质。炎症过程与 VEGF 协同作用, 共同加剧微血管损伤和视网膜功能障碍[8]。

2.2.4. 血管内皮生长因子(VEGF)

在 DR 的发病机制中, VEGF 被认为是一种重要的血管生长因子, 它与病理性视网膜新生血管形成有关, 并增加血管通透性[9]。视网膜缺血缺氧触发 VEGF 的过度表达, 其一方面强烈促进病理性视网膜新生血管形成, 导致增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)及其并发症(如玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离); 另一方面显著增加视网膜血管通透性, 引起血管渗漏和糖尿病性黄斑水肿(DME), 造成视力损害[14]。眼内 VEGF 水平与 DR 严重程度及黄斑水肿直接相关。针对 VEGF 的治疗(如激光光凝通过减少缺血源间接降低 VEGF, 或直接玻璃体内注射抗 VEGF 药物[15])能有效抑制 PDR 和 DME, 进一步证实了 VEGF 在 DR 发病机制中的核心地位。

2.2.5. 神经退行性与神经血管单元损伤

神经退行性改变与神经血管单元(NVU)功能障碍是 DR 的关键发病机制之一。早期即可发生独立于血管病变的神经退行性变, 表现为视网膜神经节细胞凋亡、神经纤维层变薄, 以及视网膜电图(ERG)异常

和对比敏感度下降等功能性损害[16]。NVU(包含神经元、血管内皮细胞、周细胞及胶质细胞)是高血糖损伤的核心靶点[17]:高血糖导致胶质细胞(如 Müller 细胞)通道蛋白(如 Kir4.1、水通道蛋白)表达与功能失调,引发细胞水肿;激活的小胶质细胞释放促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β),破坏 BRB 完整性;神经血管耦联功能受损进一步加剧血管渗漏。同时,氧化应激反应(如 NRF2 信号通路失调)促进活性氧(ROS)累积,触发神经元凋亡(如通过 REDD1 通路)和胶质细胞持续活化,形成正反馈环路放大 NVU 损伤。神经损伤与血管病变相互驱动:神经退行性变释放的炎症介质和代谢产物(如 Semaphorin 3A)增加血管通透性;反之,血管缺血和 BRB 破坏造成的微环境恶化(如缺氧、营养剥夺、毒性物质渗漏)又加速神经元损伤和凋亡,构成恶性循环,共同导致进行性视力丧失[18]。

2.2.6. 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍是 DR 发生发展的核心病理机制之一。在持续高血糖环境下,视网膜多种细胞(包括血管内皮细胞、周细胞、视网膜色素上皮细胞、Müller 胶质细胞及视网膜神经节细胞)的线粒体遭受直接损伤,表现为电子传递链功能异常[19]、线粒体 DNA(mtDNA)损伤、嵴结构破坏[20],以及 Drp1 介导的过度分裂和 MFN2 依赖性融合受阻共同导致线粒体碎片化[21]。这些损伤引发活性氧(ROS)过量产生,形成氧化应激恶性循环,并进一步抑制超氧化物酶(SOD)等抗氧化酶活性[22]。更关键的是,高血糖显著破坏线粒体自噬的稳态:一方面,PINK1/Parkin 等关键通路及 FUNDC1 等受体的表达和功能被抑制[23],致使受损线粒体无法有效清除而堆积;另一方面,特定细胞类型或病理阶段的自噬过度激活也可能导致功能性线粒体耗竭(典型表现为周细胞丢失)[24]。线粒体自噬的失代偿使得功能障碍的线粒体持续累积,进而触发多重下游通路:过量 ROS 激活 NLRP3 炎症小体[23],促进炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)释放和小胶质细胞 M1 型极化;线粒体钙超载(与内质网应激及肌浆/内质网 Ca²⁺-ATP 酶 2(SERCA2)失活相关)及膜电位丧失则促使线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,释放细胞色素 C 等凋亡因子,激活 Caspase 级联反应,导致视网膜神经血管单元细胞(内皮细胞、周细胞、神经元)凋亡[22]。同时,ATP 合成减少削弱细胞修复能力,并破坏 Na⁺/K⁺-ATP 酶活性,加剧细胞离子失衡和水肿[25]。上述过程共同构成自我强化的病理循环,最终破坏 BRB 的完整性、引起视网膜微血管病变和神经退行性损伤,从而驱动 DR 的病理进展。

3. 线粒体自噬概述

线粒体是具有多种功能的动态细胞器,对细胞代谢和存活至关重要,并参与细胞坏死与凋亡途径。线粒体自噬作为一种细胞保护机制,可清除多余或功能失调的线粒体,从而维持线粒体稳态。主要由四个过程组成:1) 线粒体去极化与膜电位丧失:在活性氧(ROS)、营养缺乏或细胞衰老等外界刺激作用下,受损线粒体发生去极化,导致其膜电位消散。这是启动线粒体自噬的前提条件;2) 自噬体包裹线粒体:首先,双膜结构的吞噬泡围绕待降解的线粒体起始形成并延伸。随后,吞噬泡完全包裹线粒体,形成称为线粒体自噬体(或简称自噬体)的双膜囊泡;3) 自噬体与溶酶体融合:形成的线粒体自噬体与溶酶体融合,从而将包裹的线粒体递送至溶酶体腔室;4) 溶酶体降解与内容物回收:溶酶体内的酸性水解酶释放至自噬体内,降解线粒体内容物,降解产物随后被细胞回收利用[5]。越来越多的证据表明,线粒体自噬在急性组织应激反应中发挥重要作用,维持线粒体网络的健康状态[26]。鉴于及时清除受损线粒体对细胞生存至关重要,细胞已进化出多种线粒体自噬途径,以确保其在各种条件下均能被迅速激活。线粒体自噬可分为经典与非经典两类机制。经典途径包含 PINK1-Parkin 依赖性通路,即线粒体损伤后 PINK1 在线粒体外膜累积并激活 Parkin,进而泛素化线粒体蛋白,经由 optineurin、NDP52 或 p62 等适配蛋白介导 LC3 依赖的自噬体形成以降解线粒体;以及 PINK1-Parkin 非依赖性通路,由 BNIP3、NIX 或 FUNDC1 等跨膜受体直接结合 LC3 触发自噬[26]。非经典途径则涉及三种模式:1) 线粒体衍生囊泡途径:通过 PINK1-Parkin 调控的线粒体膜出芽形成囊泡,靶向溶酶体以选择性清除局部损伤组分;2) 跨细胞线粒体清除:

即受损线粒体被外泌体包裹并释放,由巨噬细胞等远端细胞摄取后降解;3) 线粒体自消化:表现为缺氧条件下线粒体融合形成巨型线粒体并内吞溶酶体,实现自我降解[27]。这些途径协同调控线粒体质量稳态,且与线粒体动力学及生物发生过程密切相关。

4. 线粒体自噬在 DR 中的双重作用

线粒体自噬在 DR 中呈现复杂的双向调控特性,其作用方向高度依赖于疾病阶段、微环境及细胞类型特异性。在生理或早期代偿阶段,适度的线粒体自噬通过 PINK1/Parkin 通路清除功能障碍线粒体,抑制活性氧(ROS)累积和凋亡信号,维持视网膜细胞稳态。例如,高糖初期可短暂激活 PINK1/Parkin 通路,通过泛素化线粒体蛋白(如 Mfn1/2、VDAC1)招募自噬受体(p62/OPTN)及 LC3-II,促进自噬体包裹降解受损线粒体,从而保护视网膜色素上皮(RPE)细胞和内皮细胞功能[23]。此外,Sirt3/Foxo3a 轴和 AMPK/mTOR 通路通过增强 PINK1/Parkin 活性,协同维持线粒体动力学平衡,抑制 NLRP3 炎症小体激活,对 BRB 完整性具有保护作用[21]。

线粒体自噬的双重作用具有显著的时间依赖性,其转折点与溶酶体功能随高糖暴露时间的延长逐步退化密切相关。在短期高糖刺激下,溶酶体保持正常的酸化和水解酶活性,能有效降解自噬体递送的受损线粒体,维持自噬流畅通,发挥细胞保护作用。然而,随着高糖暴露时间延长,溶酶体功能出现进行性损伤:其膜蛋白(如 LAMP1、LAMP2)表达下降,V-ATP 酶活性减弱导致腔内 pH 升高,水解酶(如组织蛋白酶 B/D)活性降低。此外,高糖诱导的晚期内体/溶酶体胆固醇蓄积和膜流动性改变,进一步损害自噬体-溶酶体融合效率。这些变化共同导致自噬流下游受阻,表现为自噬体堆积、p62/SQSTM1 累积,以及未被降解的受损线粒体在细胞内滞留。这种溶酶体功能退化-自噬流抑制的正反馈环路,是线粒体自噬从早期代偿性激活转向晚期功能衰竭的关键分子基础之一,也是“代谢记忆”在细胞器质量控制层面的体现。

然而,在持续高糖或疾病晚期阶段,线粒体自噬常呈现病理性失调,其核心转变与自噬流完整性的破坏密切相关。一方面,长期高糖可显著抑制 PINK1/Parkin 通路,导致线粒体碎片化堆积、自噬流受阻(表现为 LC3-II/LC3-I 下降及 p62 积累),进而引发 ROS 爆发、mtDNA 释放和 NLRP3 炎症小体过度激活,加速视网膜细胞凋亡和血管渗漏[28]。另一方面,特定条件下(如 Müller 细胞中 TXNIP 过表达)的线粒体自噬异常增强,可过度清除功能性线粒体,破坏能量代谢稳态,从而促进胶质细胞活化和神经血管单元失调[29]。值得注意的是,VDAC1、Drp1 等分子的作用存在细胞类型依赖性:例如,在内皮细胞中 VDAC1 过表达可能激活保护性自噬,而在 RPE 细胞中抑制 VDAC1 表达则加剧损伤[30]。

这种双重性本质源于自噬调控阈值的动态变化。早期 DR 中适度激活线粒体自噬(如通过 NGR1、TGR5 激动剂)可改善代谢记忆并减轻氧化应激[23],而晚期或过度自噬则需靶向抑制(如 GLP-1 类似物或 TXNIP 沉默)以避免病理性细胞死亡[25]。

5. DR 中的线粒体自噬改变

DR 的发生与发展与视网膜细胞中线粒体自噬的显著异常密切相关,这些异常改变呈现出高度的动态性、细胞类型特异性以及分子调控层面的复杂性。

在疾病早期或受到轻度/短期高糖刺激(如 15~30 mM 葡萄糖浓度)时,部分视网膜细胞(如 Müller 细胞、视网膜色素上皮细胞(RPE))可启动代偿性反应。这主要表现为通过激活 PINK1-Parkin 通路或上调 BNIP3L/NIX 等受体,促进 LC3-II 形成以及自噬泡数量增加,从而增强受损线粒体的清除能力[29]。然而,随着高血糖状态的持续或严重程度加剧(如>40~50 mM 葡萄糖),特别是在疾病晚期,线粒体自噬通路普遍发生功能失调甚至衰竭。关键性的病理变化包括 PINK1-Parkin 通路受到显著抑制(表现为 PINK1

和 Parkin 蛋白表达下调)、自噬受体 VDAC1 表达减少,以及 OPTN 等重要衔接蛋白功能异常(例如其 K108 位点发生琥珀酰化修饰),这些因素共同导致受损线粒体无法被有效识别和靶向清除[25]。

不同视网膜细胞类型展现出独特的线粒体自噬改变模式,这是 DR 病理的核心特征之一。在视网膜血管内皮细胞(ECs)中,主要特征为 Drp1 介导的线粒体过度分裂与自噬流阻断并存。高糖环境显著损害了 LC3B 向线粒体的募集(表现为 Cox IV 与 LC3B 共定位下降)、抑制了自噬体的形成(自噬囊泡数量及关键蛋白 ATG12 水平降低),并阻碍了线粒体-溶酶体的有效融合(MitoTracker 与 LysoTracker 共定位减少),最终导致整体线粒体自噬通量显著下降。OPTN 的琥珀酰化修饰进一步加剧了内皮细胞自噬流的中断[31]。对于 Müller 胶质细胞,疾病初期 TXNIP 表达上调可激活 PINK1/Parkin 依赖的线粒体自噬(主要通过 LC3BII 途径)。然而,长期暴露于高糖则引发溶酶体酸化障碍和自噬体-溶酶体融合失败,造成自噬底物 p62/SQSTM1 的积累,使得早期代偿性的自噬活动最终转向功能衰竭[21]。视网膜色素上皮细胞(RPE)对高糖环境尤为敏感。高于 40 mM 的葡萄糖浓度会直接抑制 PINK1/Parkin 通路,表现为 LC3-II/LC3-I 比率下降和 p62 积累,导致其自噬流在疾病相对早期即发生衰竭。虽然在缺氧条件下 BNIP3/NIX 等受体可能代偿性上调,但仍无法有效逆转线粒体清除障碍[23]。在视网膜神经节细胞(RGCs)中,关键在于 OPTN 受体功能障碍。琥珀酸的异常蓄积诱导 OPTN 蛋白发生 K108 位点的琥珀酰化修饰,抑制了其自噬核心机器的结合,从而阻碍线粒体自噬的启动;同时,自噬体形成后降解过程的障碍进一步加速了神经元的损伤[20]。

在分子层面,DR 中线粒体自噬的改变涉及多个关键环节的病理失调。高糖环境抑制关键自噬蛋白(如 ATG12)的表达,导致包裹受损线粒体的自噬体形成减少[31]。自噬受体与衔接分子的功能普遍受损,除 PINK1/Parkin 抑制和 VDAC1 下调外,OPTN 的琥珀酰化直接损害了其介导的线粒体靶向功能[20];虽然 BNIP3/NIX 在缺氧等条件下可代偿性升高,但在长期高糖压力下其作用最终失效[23]。自噬流的下游过程也严重受阻,长期高糖引起溶酶体功能障碍(如酸性水解酶活性受抑制),导致自噬体无法与溶酶体有效融合,造成自噬体堆积和 p62 等底物的累积[31]。此外,线粒体分裂与自噬清除之间的协调性被破坏,表现为 Drp1 介导的线粒体过度分裂(产生碎片化线粒体)与自噬清除能力(如 HK-II-PINK1 途径)的下降并存,导致功能障碍线粒体净积累[21]。翻译后修饰的异常是重要的驱动因素,例如 Mfn2 蛋白乙酰化水平升高抑制了其 GTP 酶活性,这与自噬体形成减少、LC3B 募集受损以及线粒体-溶酶体融合障碍直接相关[31];而 OPTN 的琥珀酰化则是 RGCs 中线粒体自噬障碍的核心分子事件[20]。高糖环境还可能通过表观遗传调控(如甲基化修饰)抑制关键基因(如 Sirt3、PINK1)的表达,间接干扰线粒体自噬活性[29]。

综上所述,DR 中的线粒体自噬改变是一个进行性恶化的复杂过程。其核心特征是早期代偿机制在持续的代谢应激下崩溃,关键通路分子的表达或功能受损,受体与衔接蛋白发生病理性修饰,自噬体形成至溶酶体降解的整个流程受阻。这些改变在不同类型的视网膜细胞中展现出独特的病理模式,共同构成了 DR 发生发展的重要分子病理基础。

6. 靶向线粒体自噬: DR 治疗新策略

目前,DR 的主要治疗手段包括玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)药物、激光光凝和玻璃体手术。抗 VEGF 药物(例如贝伐珠单抗、雷珠单抗和阿柏西普)已证明在减少血管渗漏和新生血管形成方面具有临床疗效[32]。然而,只有 29%的 DME 患者在治疗 2 年后出现明显的视力改善[33]。此外,频繁玻璃体内注射的需求和基于抗体的治疗的高成本给患者带来了巨大的经济和后勤负担。虽然严格的血糖控制已被证明可以减缓 DR 的发生和进展,但一些研究表明,由于“代谢记忆”现象,即使在强化血糖管理的患者中,DR 也可能继续进展[10]。鉴于当前疗法的局限性、DR 全球患病率的持续攀升以及线粒体自噬在 DR 中的核心地位,增强线粒体自噬功能成为极具前景的新治疗方向。当前靶向线粒体自噬的

干预策略主要聚焦四大方向：1) 小分子化合物：通过调节关键通路增强线粒体质量控制，如线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ、SkQ1 等可清除活性氧并恢复 PINK1/Parkin 通路活性[34] [35]。2) AMPK 激活剂及 SIRT1 激动剂：如二甲双胍通过上调线粒体融合蛋白 Mfn2 和 OPA1 来保留线粒体形态和功能[36]；白藜芦醇通过 AMPK/SIRT1 介导的 IRE1 α /PINK 信号通路调节线粒体自噬[37]。3) 新兴的 USP30 抑制剂[38]及特异性诱导剂(如尿素素 A [39])则直接增强泛素依赖的线粒体清除能力。4) 基因治疗领域：通过 AAV 载体过表达 PINK1 或 TFEB 等关键基因，在临床前模型中证实可改善线粒体自噬[40] [41]。此外，Liu 等[42]利用 MSC-sEVs 天然递送 miRNA 的能力，通过递送 miR-125a-5p 靶向抑制 PTP1B，激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，显著改善 DR 中 Müller 细胞的线粒体功能障碍。该研究证实 miR-125a-5p/PTP1B/PINK1-Parkin 轴是调控线粒体自噬的关键通路，为开发基于线粒体自噬调控的 DR 疗法提供了新方向。

尽管靶向线粒体自噬为 DR 治疗提供了新思路，但必须审慎评估其潜在的副作用与系统性风险，尤其是在考虑全身性给药途径时。线粒体自噬是维持全身能量代谢稳态的核心机制，其在心脏、骨骼肌、肝脏及神经系统等代谢活跃器官中均扮演关键角色。全身性、非选择性地激活线粒体自噬(如使用小分子激动剂)可能导致不可预见的后果。例如，在心肌细胞中，过度或不适当的线粒体自噬可能消耗维持正常收缩功能所必需的健康线粒体储备，潜在地加剧心力衰竭。在骨骼肌中，系统性激活可能干扰运动诱导的适应性线粒体生物合成，影响能量代谢与肌肉功能。此外，肿瘤细胞的生存与增殖也依赖于精细调控的线粒体自噬，全身性干预存在影响肿瘤发生发展的理论风险。因此，未来治疗策略的开发必须致力于实现视网膜特异性或至少是眼部局部的精准靶向，例如通过优化玻璃体内给药、开发视网膜细胞特异性配体-药物偶联物或利用基因治疗载体(如具有视网膜细胞趋向性的 AAV 血清型)等方式，最大限度地提高治疗指数，将干预效应局限在病变视网膜内，从而规避全身性副作用，确保治疗策略的安全性。

尽管靶向调控线粒体自噬在 DR 治疗中展现出显著潜力，其临床转化仍面临诸多挑战：首先，需要深入理解线粒体自噬在疾病不同阶段和不同视网膜细胞类型(如神经元与内皮细胞)中的时空动态变化与异质性；其次，必须审慎评估全身性干预可能带来的副作用；第三，需实现通路的精准选择性调控(例如，特异性修复 PINK1/Parkin 通路活性而不影响缺氧条件下 BNIP3 介导的自噬)；第四，必须严格调控自噬活性水平，避免因过度激活导致健康线粒体过度清除及随之而来的细胞能量危机；第五，需解决如何有效突破 BRB 以实现治疗药物的靶向递送[43]；第六，需要提升临床前动物模型在模拟人类 DR 慢性进展特征方面的转化价值；最后，积极探索该策略与现有抗 VEGF 疗法及代谢调控手段的联合应用潜力。

7. 结论

DR 的核心病理机制是慢性高血糖引发的线粒体功能障碍。作为维持线粒体质量稳态的核心机制，线粒体自噬在 DR 的发生发展中表现出动态且复杂的调控作用：早期适度激活时，通过 PINK1/Parkin、BNIP3/NIX 等通路清除受损线粒体，抑制氧化应激、炎症及细胞凋亡，保护视网膜神经血管单元功能；而在持续高糖环境下，其功能普遍失调(关键通路抑制、受体修饰异常、自噬流受阻)或特定条件下过度激活，导致功能障碍线粒体堆积或健康线粒体耗竭，形成氧化损伤-炎症-能量危机的恶性循环，加速微血管病变和神经退行性损伤。

尽管以抗 VEGF 疗法为核心的现有临床策略在 DR 管理中发挥重要作用，但仍存在应答率有限、治疗负担较大以及难以逆转“代谢记忆”等局限性。因此，靶向恢复线粒体自噬稳态被视为极具潜力的新兴治疗策略：小分子调节剂、基因治疗、干细胞来源胞外囊泡(如 MSC-sEVs 递送 miRNA)等策略在临床前模型中展现出改善线粒体功能、减轻 DR 病理损伤的潜力。

然而，推动靶向线粒体自噬疗法走向临床应用仍需克服关键障碍：首先，需要深入解析不同视网膜细胞类型及疾病阶段中线粒体自噬的动态调控阈值，以规避因过度激活导致健康线粒体耗竭的风险；其

次,需开发能够高效穿透 BRB 的靶向递送系统;再者,必须提升现有动物模型模拟人类 DR 慢性进展特征的转化价值;最后,积极探索该策略与抗 VEGF 治疗等现有手段的协同增效潜力。未来的研究应致力于深入解析线粒体自噬的精细调控网络及其与 DR 其他关键病理通路(如氧化应激、炎症、VEGF 信号)的交互作用,为最终开发出能够有效阻断 DR 进展的创新疗法奠定坚实的理论基础。

基金项目

2022 年度浙江省中医药科技计划项目(No. 2022ZB363);绍兴市卫生健康科技计划项目(No. 2023SKY032)。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Kropp, M., Golubnitschaja, O., Mazurakova, A., Koklesova, L., Sargheini, N., Vo, T.K.S., *et al.* (2023) Diabetic Retinopathy as the Leading Cause of Blindness and Early Predictor of Cascading Complications—Risks and Mitigation. *EPMA Journal*, **14**, 21-42. <https://doi.org/10.1007/s13167-023-00314-8>
- [3] Zhu, H., Li, B., Huang, T., Wang, B., Li, S., Yu, K., *et al.* (2025) Update in the Molecular Mechanism and Biomarkers of Diabetic Retinopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article ID: 167758. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167758>
- [4] Tang, L., Xu, G.T. and Zhang, J.F. (2023) Inflammation in Diabetic Retinopathy: Possible Roles in Pathogenesis and Potential Implications for Therapy. *Neural Regeneration Research*, **18**, 976-982.
- [5] Lu, Y., Li, Z., Zhang, S., Zhang, T., Liu, Y. and Zhang, L. (2023) Cellular Mitophagy: Mechanism, Roles in Diseases and Small Molecule Pharmacological Regulation. *Theranostics*, **13**, 736-766. <https://doi.org/10.7150/thno.79876>
- [6] Tan, T. and Wong, T.Y. (2023) Diabetic Retinopathy: Looking Forward to 2030. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1077669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1077669>
- [7] Teo, Z.L., Tham, Y., Yu, M., Chee, M.L., Rim, T.H., Cheung, N., *et al.* (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [8] Cheung, N., Mitchell, P. and Wong, T.Y. (2010) Diabetic Retinopathy. *The Lancet*, **376**, 124-136. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62124-3)
- [9] Yang, J. and Liu, Z. (2022) Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 816400. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.816400>
- [10] Kumar, J., Malaviya, P. and Kowluru, R.A. (2024) Long Noncoding RNAs and Metabolic Memory Associated with Continued Progression of Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes*, **16**, e70009. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70009>
- [11] Kang, Q. and Yang, C. (2020) Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms, Pathogenetic Role and Therapeutic Implications. *Redox Biology*, **37**, Article ID: 101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>
- [12] Kovoov, E., Chauhan, S.K. and Hajrasouliha, A. (2022) Role of Inflammatory Cells in Pathophysiology and Management of Diabetic Retinopathy. *Survey of Ophthalmology*, **67**, 1563-1573. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.07.008>
- [13] Yue, T., Shi, Y., Luo, S., Weng, J., Wu, Y. and Zheng, X. (2022) The Role of Inflammation in Immune System of Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms, Pathogenetic Role and Therapeutic Implications. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1055087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055087>
- [14] Shughoury, A., Bhatwadekar, A., Jusufbegovic, D., Hajrasouliha, A. and Ciulla, T.A. (2023) The Evolving Therapeutic Landscape of Diabetic Retinopathy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **23**, 969-985. <https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2247987>
- [15] Huang, H., Shi, L., Li, S., *et al.* (2021) Effects of Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs on Ocular Blood Vessels and Blood Flow in Patients with Diabetic Retinopathy. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, **43**, 796-800.
- [16] Zhou, J. and Chen, B. (2023) Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, **12**, Article 1342. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>
- [17] Nian, S., Lo, A.C.Y., Mi, Y., Ren, K. and Yang, D. (2021) Neurovascular Unit in Diabetic Retinopathy: Pathophysiological Roles and Potential Therapeutical Targets. *Eye and Vision*, **8**, Article No. 15.

- <https://doi.org/10.1186/s40662-021-00239-1>
- [18] Antonetti, D.A., Silva, P.S. and Stitt, A.W. (2021) Current Understanding of the Molecular and Cellular Pathology of Diabetic Retinopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 195-206. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00451-4>
- [19] Zhang, Q., Li, R., Du, J. and Jiao, C. (2021) Autophagy Dysregulation Mediates the Damage of High Glucose to Retinal Pigment Epithelium Cells. *International Journal of Ophthalmology*, **14**, 805-811. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.06.04>
- [20] Jiménez-Loygorri, J.I., Benítez-Fernández, R., Viedma-Poyatos, Á., Zapata-Muñoz, J., Villarejo-Zori, B., Gómez-Sintes, R., et al. (2023) Mitophagy in the Retina: Viewing Mitochondrial Homeostasis through a New Lens. *Progress in Retinal and Eye Research*, **96**, Article ID: 101205. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2023.101205>
- [21] Yang, X., Huang, Z., Xu, M., Chen, Y., Cao, M., Yi, G., et al. (2023) Autophagy in the Retinal Neurovascular Unit: New Perspectives into Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes*, **15**, 382-396. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13373>
- [22] Hu, Z., Wang, X., Hu, Q. and Chen, X. (2023) Exploring the Protective Effects of Herbal Monomers against Diabetic Retinopathy Based on the Regulation of Autophagy and Apoptosis: A Review. *Medicine*, **102**, e35541. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000035541>
- [23] Hu, X., Lv, J., Zhao, Y., Li, X., Qi, W. and Wang, X. (2025) Important Regulatory Role of Mitophagy in Diabetic Microvascular Complications. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 269. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06307-7>
- [24] Chang, K., Liu, P., Chang, C., Lin, Y., Chen, Y. and Shu, C. (2022) The Interplay of Autophagy and Oxidative Stress in the Pathogenesis and Therapy of Retinal Degenerative Diseases. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00736-9>
- [25] Gong, Q., Wang, H., Yu, P., Qian, T. and Xu, X. (2021) Protective or Harmful: The Dual Roles of Autophagy in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 644121. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.644121>
- [26] Wang, S., Long, H., Hou, L., Feng, B., Ma, Z., Wu, Y., et al. (2023) The Mitophagy Pathway and Its Implications in Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01503-7>
- [27] Picca, A., Faitg, J., Auwerx, J., Ferrucci, L. and D'Amico, D. (2023) Mitophagy in Human Health, Ageing and Disease. *Nature Metabolism*, **5**, 2047-2061. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00930-8>
- [28] Kowluru, R.A. and Alka, K. (2023) Mitochondrial Quality Control and Metabolic Memory Phenomenon Associated with Continued Progression of Diabetic Retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8076. <https://doi.org/10.3390/ijms24098076>
- [29] Wu, Y. and Zou, H. (2022) Research Progress on Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants*, **11**, Article 2250. <https://doi.org/10.3390/antiox11112250>
- [30] D'Amico, A.G., Maugeri, G., Magri, B., Bucolo, C. and D'Agata, V. (2024) Targeting the PINK1/Parkin Pathway: A New Perspective in the Prevention and Therapy of Diabetic Retinopathy. *Experimental Eye Research*, **247**, Article ID: 110024. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2024.110024>
- [31] Alka, K., Kumar, J. and Kowluru, R.A. (2023) Impaired Mitochondrial Dynamics and Removal of the Damaged Mitochondria in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1160155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160155>
- [32] Arrigo, A., Aragona, E. and Bandello, F. (2022) VEGF-Targeting Drugs for the Treatment of Retinal Neovascularization in Diabetic Retinopathy. *Annals of Medicine*, **54**, 1089-1111. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2064541>
- [33] Seo, H., Park, S. and Song, M. (2025) Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*, **14**, Article 376. <https://doi.org/10.3390/cells14050376>
- [34] Ji, Y., Leng, Y., Lei, S., Qiu, Z., Ming, H., Zhang, Y., et al. (2022) The Mitochondria-Targeted Antioxidant MitoQ Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Enhancing PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy in Type 2 Diabetic Rats. *Cell Stress and Chaperones*, **27**, 353-367. <https://doi.org/10.1007/s12192-022-01273-1>
- [35] Muraleva, N.A., Kozhevnikova, O.S., Zhdankina, A.A., Stefanova, N.A., Karamysheva, T.V., Fursova, A.Z., et al. (2014) The Mitochondria-Targeted Antioxidant Skq1 Restores α -Crystallin Expression and Protects against AMD-Like Retinopathy in OXYS Rats. *Cell Cycle*, **13**, 3499-3505. <https://doi.org/10.4161/15384101.2014.958393>
- [36] Zhang, K., Wang, T., Sun, G., Xiao, J., Jiang, L., Tou, F., et al. (2023) Metformin Protects against Retinal Ischemia/Reperfusion Injury through AMPK-Mediated Mitochondrial Fusion. *Free Radical Biology and Medicine*, **205**, 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.019>
- [37] Yang, L., Gao, Z., Zhao, H., et al. (2024) Resveratrol Delays Diabetic Cardiomyopathy Fibrosis by Regulating Mitochondrial Autophagy. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **31**, 143-149.
- [38] Kluge, A.F., Lagu, B.R., Maiti, P., Jaleel, M., Webb, M., Malhotra, J., et al. (2018) Novel Highly Selective Inhibitors of Ubiquitin Specific Protease 30 (USP30) Accelerate Mitophagy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 2655-2659.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.05.013>
- [39] Fang, X., Shao, Z., Ding, H., Xu, H., Tu, Z., Wang, H., *et al.* (2025) Urolithin a Enhances Diabetic Wound Healing: Insights from Parkin-Mediated Mitophagy in Endothelial Progenitor Cells. *International Immunopharmacology*, **155**, Article ID: 114572. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114572>
- [40] Cheng, L., Chen, Y., Guo, D., Zhong, Y., Li, W., Lin, Y., *et al.* (2023) mTOR-Dependent TFEB Activation and TFEB Overexpression Enhance Autophagy-Lysosome Pathway and Ameliorate Alzheimer's Disease-Like Pathology in Diabetic Encephalopathy. *Cell Communication and Signaling*, **21**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01097-1>
- [41] Cheng, Y., Fan, H., Liu, K., Liu, J., Zou, H. and You, Z. (2023) TFEB Attenuates Hyperglycemia-Induced Retinal Capillary Endothelial Cells Injury via Autophagy Regulation. *Cell Biology International*, **47**, 1092-1105. <https://doi.org/10.1002/cbin.12002>
- [42] Liu, C., Xiang, J., Chen, Y., He, C., Tong, J., Liao, Y., *et al.* (2025) MiR-125a-5p in MSC-Derived Small Extracellular Vesicles Alleviates Müller Cells Injury in Diabetic Retinopathy by Modulating Mitophagy via PTP1B Pathway. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02439-3>
- [43] Tang, Z., Ye, F., Ni, N., Fan, X., Lu, L. and Gu, P. (2025) Frontier Applications of Retinal Nanomedicine: Progress, Challenges and Perspectives. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03095-6>