

基于网络药理学分析玉液汤治疗糖尿病视网膜病变的机制

刘怡君^{1*}, 罗波², 李海飞¹, 罗志军³, 张勇民^{4#}

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州理工学院食品药品制造工程学院, 贵州 贵阳

³贵阳倍隆生物科技有限公司, 贵州 贵阳

⁴索邦大学巴黎分子化学研究所, 法国 巴黎

收稿日期: 2026年4月6日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

目的: 分析玉液汤治疗糖尿病视网膜病变的主要活性成分、关键靶点和信号通路。方法: 使用TCMSP数据库筛选玉液汤的主要活性成分和每个成分对应的靶点, 无对应靶点的成分在SwissTargetPrediction数据库预测, 将两个数据库的靶点进行整合。在GeneCards、DisGeNet数据库中收集糖尿病视网膜病变的靶点, 通过Venny 2.1获得交集靶点。使用Cytoscape 3.9.1软件构建“药物-成分-靶点”的网络。运用STRING作蛋白互作分析, Cytoscape插件MCODE筛选关键靶点。在DAVID数据库中对关键靶点进行GO功能分析, 使用R语言包对关键靶点进行KEGG信号通路分析。结果: 共筛选出62个玉液汤的主要活性成分, 260个交集靶点, 13个关键靶点, 192条信号通路。白桦脂酸、熊竹素、常春藤皂苷等是主要的活性成分, JAK1、EGFR、IGF1R、ERBB2等是治疗疾病的关键靶点。涉及糖尿病并发症的AGE/RAGE、PI3K/Akt、ErbB、JAK/STAT、VEGF、TNF、凋亡等信号通路的调控。结论: 玉液汤可能通过多个生物过程以及介导多个信号通路调节细胞凋亡、细胞增殖、炎症反应、血管生成、免疫等过程进而治疗糖尿病视网膜病变。

关键词

网络药理学, 玉液汤, 糖尿病, 视网膜病变

Analysis of the Mechanism of Yuye Decoction in the Treatment of Diabetic Retinopathy Based on Network Pharmacology

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘怡君, 罗波, 李海飞, 罗志军, 张勇民. 基于网络药理学分析玉液汤治疗糖尿病视网膜病变的机制[J]. 药物资讯, 2026, 15(3): 155-163. DOI: 10.12677/pi.2026.153018

Yijun Liu^{1*}, Bo Luo², Haifei Li¹, Zhijun Luo³, Yongmin Zhang^{4#}

¹School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²School of Food and Pharmaceutical Engineering, Guizhou Institute of Technology, Guiyang Guizhou

³Guiyang Beilong Biotechnology Co., Ltd., Guiyang Guizhou

⁴Paris Institute of Molecular Chemistry, Sorbonne University, Paris, France

Received: April 6, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 14, 2026

Abstract

Objective: To analyze the main active components, key targets, and signaling pathways of Yuye Decoction in the treatment of diabetic retinopathy. **Method:** The TC MSP database was used to screen the main active components of Yuye Decoction and the corresponding targets of each component. The components without corresponding targets were predicted in the SwissTargetPrediction database, and the targets of the two databases were integrated. The targets of diabetic retinopathy were collected in the GeneCards and DisGeNet databases, and the intersection targets were obtained by Venny 2.1. The “drug-component-target” network was constructed using Cytoscape 3.9.1 software. STRING was used for protein interaction analysis, and the Cytoscape plug-in MCODE was used to screen key targets. GO function analysis of key targets was performed in the DAVID database, and KEGG signaling pathway analysis of key targets was performed using the R language package. **Result:** A total of 62 main active components of Yuye Decoction, 260 intersection targets, 13 key targets, and 192 signaling pathways were screened out. Mairin, Jaranol, and hederagenin are the main active components, and JAK1, EGFR, IGF1R, and ERBB2 are the key targets for the treatment of diseases. Regulation of AGE/RAGE, PI3K/Akt, ErbB, JAK/STAT, VEGF, TNF, apoptosis, and other signaling pathways involved in diabetic complications. **Conclusion:** Yuye decoction may regulate cell apoptosis, cell proliferation, inflammatory response, angiogenesis, immunity, and other processes through multiple biological processes and mediate multiple signaling pathways to treat diabetic retinopathy.

Keywords

Network Pharmacology, Yuye Decoction, Diabetes, Retinopathy

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

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)为糖尿病常见的微血管并发症,是导致老年人视力丧失的主要原因之一。高血糖和代谢途径改变会导致糖尿病视网膜病变初期神经发生变性。氧化应激、炎症反应、血管内皮损伤、微动脉瘤的形成和点状视网膜内出血是其病理机制[1]。血管收缩和毛细血管闭塞导致毛细血管受损和视网膜缺血,并可以看到“棉絮斑”的存在。在糖尿病视网膜病变的末期,严重缺氧会导致新生血管形成、玻璃体出血和视网膜脱离。患有2型糖尿病的女性患糖尿病视网膜病变的患病率高于男性,但男性患有更严重的视网膜病变、视力不佳或失明。糖尿病视网膜病变的发生与较长的糖尿病病程、较高的血糖和高血压密切相关[2]。该病分非增殖性和增殖性,非增殖性予胰岛素控制血糖、降压、降脂治疗,增殖性或黄斑水肿予激光光凝、玻璃体切除、抗血管内皮生长因子(VEGF)药物(如雷珠单抗、贝伐单抗)、

二肽基肽酶 4 (DPP-4)抑制剂(格列汀)治疗[3]。糖尿病归属于中医“消渴”病,并发症视网膜病变归属于“消渴目病”。阴虚为本,燥热为标,分气阴两虚、肝肾亏虚和阴阳两虚证,治以益气养阴清热、滋补肝肾、滋阴壮阳[4]。玉液汤益气滋阴,生津止渴,主治气阴两虚型消渴,有效成分能很好地改善糖尿病症状[5],以及能减轻黄斑水肿[6]。在线数据库的使用有效提高中医药机制的分析效率,现运用网络药理学预测经典方剂玉液汤治疗糖尿病视网膜病变的主要成分、关键靶点以及信号通路,为实验提供部分参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 玉液汤的主要活性成分和对应靶点收集

在 TCMSP 数据库(<https://tcmsp-e.com/tcmstp.php>)根据“OB 值大于 30%, DL 大于 0.18”筛选出玉液汤的主要活性成分,OB 指的是药物被口服后,能够被吸收进入血液循环的相对比例和速率,这一指标有助于评估药物的吸收效果,而 DL 代表了化合物与已知药物的相似程度,为评估中药化学成分活性的重要参数。收集每个主要活性成分对应的基因(即靶点),如果个别成分没有对应基因,将其筛选出来输入 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中寻找对应的 smile 号,如果 PubChem 中成分没有分子结构式,用 STONEMIND collector 软件读取分子结构和生成 smile 号。收集 smile 号导入 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>),根据可能性大于 0.05 收集靶点。Excel 整理每个主要活性成分和对应靶点。

2.2. 疾病靶点收集

在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 DisGeNET 数据库(<https://disgenet.com/>)中检索关键词“diabetic retinopathy”获取糖尿病视网膜病变的靶点。最后整理合并为一个表格。

2.3. 获取玉液汤和疾病靶点的交集靶点

通过 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>)对玉液汤的主要靶点和糖尿病视网膜病变的靶点进行取交集,得到交集靶点。

2.4. 蛋白互作网络

把交集靶点导入 STRING 数据平台(<https://cn.string-db.org>)进行蛋白互作(PPI)分析,生成的 PPI 网络,设置 PPI 筛选条件为“置信度为 0.7”,富集的 P 值小于 0.05。得到 PPI 高清图和表格。

2.5. 筛选关键靶点

把 PPI 生成的表格导入 Cytoscape 软件中,进行拓扑网络分析,基于 CytoNCA 插件计算 PPI 网络中各节点的度中心性(Degree Centrality, DC)、中介中心性(Betweenness Centrality, BC)和近中心性(Closeness Centrality, CC),然后进行拓扑分析,选取 DC、BC、CC 值均高于中位数的靶点作为核心靶点。

2.6. 构建“药物-成分-靶点”网络图

将核心靶点和每个主要活性成分一一对应,准备边文件和点文件,边文件指 edge 文件,表示中药和成分的关系及成分和靶点关系,点文件指 type 文件,指每个节点的类型。两个文件依次导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物-成分-靶点”的网络图。

2.7. 基因本体功能(GO)富集分析

将交集靶点通过 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>)进行 GO 功能分析。

2.8. 信号通路富集分析(KEGG)

将交集靶点用 clusterProfiler R 语言包进行信号通路富集分析,得到的分析结果用 cnetplot 函数进行绘图。然后,对关键靶点进行进一步分析。

3. 结果

3.1. 玉液汤的主要活性成分和对应靶点

共筛选出主要活性分子 62 个,对应不重复的靶点共 463 个。黄芪的主要活性成分 11 个,分别为 MOL000211-白桦脂酸(Mairin)、MOL000239-熊竹素(Jaranol)、MOL000296-常春藤皂苷(Hederagenin)、MOL000033-(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol、MOL000354-isorhamnetin (异鼠李素)、MOL000371-3,9-di-O-methylnissolin、MOL000374-5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside、MOL000378-7-O-methylisomucronulatol、MOL000379-9,10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside、MOL000380-(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol、MOL000387-Bifendate、MOL000392-formononetin (芒柄花素)、MOL000398-isoflavanone (二氢异黄酮)、MOL000417-Calycosin (毛蕊异黄酮)、MOL000422-kaempferol (山奈酚)、MOL000433-FA、MOL000438-(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol、MOL000439-isomucronulatol-7,2'-di-O-glucoside、MOL000442-1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene、MOL000098-quercetin(槲皮素)。

山药的主要成分 10 个,分别为 MOL001559-piperlonguminine、MOL001736-(-)-taxifolin、MOL000310-Denudatin B、MOL000322-Kadsurenone、MOL005429-hancinol、MOL005430-hancinone C、MOL005435-24-Methylcholest-5-enyl-3beta-O-glucopyranoside、MOL005438-campesterol (菜油甾醇)、MOL005440-Isoufocosterol、MOL000449-Stigmasterol (豆甾醇)、MOL005458-Dioscoreside C、MOL000546-diosgenin (薯蓣皂素)、MOL005461-Doradexanthin (皮黄素)、MOL005463-Methylcimicifugoside、MOL005465-AIDS180907、MOL000953-CLR。

知母的主要成分 15 个,分别为 MOL001677-asperglaucide、MOL003773-Mangiferolic acid (芒果醇酸)、MOL000422-山奈酚、MOL004373-Anhydroicaritin (去水淫羊藿素)、MOL004489 -Anemarsaponin F、MOL004492-Chrysanthemaxanthin、MOL004497-Hippeastrine、MOL004514-Timosaponin B III、MOL000449-豆甾醇、MOL004528-Icariin I、MOL004540-Anemarsaponin C、MOL004542-Anemarsaponin E、MOL000483-(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide、MOL000546-薯蓣皂素、MOL000631-coumaroyltyramine。

葛根的主要成分 4 个,分别为 MOL000392-芒柄花素、MOL000358-beta-sitosterol (β -谷甾醇)、MOL002959-3'-Methoxydaidzein、MOL003629-Daidzein-4,7-diglucoside。

五味子主要成分 8 个,分别为 MOL004624-Longikaurin A、MOL005317-Deoxyharringtonine、MOL008956-Angeloylgomisin O、MOL008957-Schizandrer B、MOL008968-Gomisin-A、MOL008974-Gomisin G、MOL008978-Gomisin R、MOL008992-Wuweizisu C (五味子素 C)。

天花粉主要成分 2 个,分别为 MOL004355-Spinasterol、MOL006756-Schottenol。

鸡内金主要成分 1 个,为 SMIT00040-Nicotinic Acid (烟酸)。

3.2. 疾病的靶点以及交集靶点

疾病靶点共 4981 个,中药和疾病交集靶点 260 个。

3.3. PPI 网络 and 关键靶点

蛋白互作网络图(见图 1), 根据中位数值筛选标准, 筛选出 75 个核心靶点。计算结果显示, Degree 值、Betweenness 值和 Closeness 值分别为 6、94.0 和 0.09。筛查出关键靶点: 两面神激酶 1 (JAK1)、JAK2、酪氨酸激酶受体 2 (ERBB2)、ERBB3、表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)、血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β)、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1、HRAS、SRC 等。

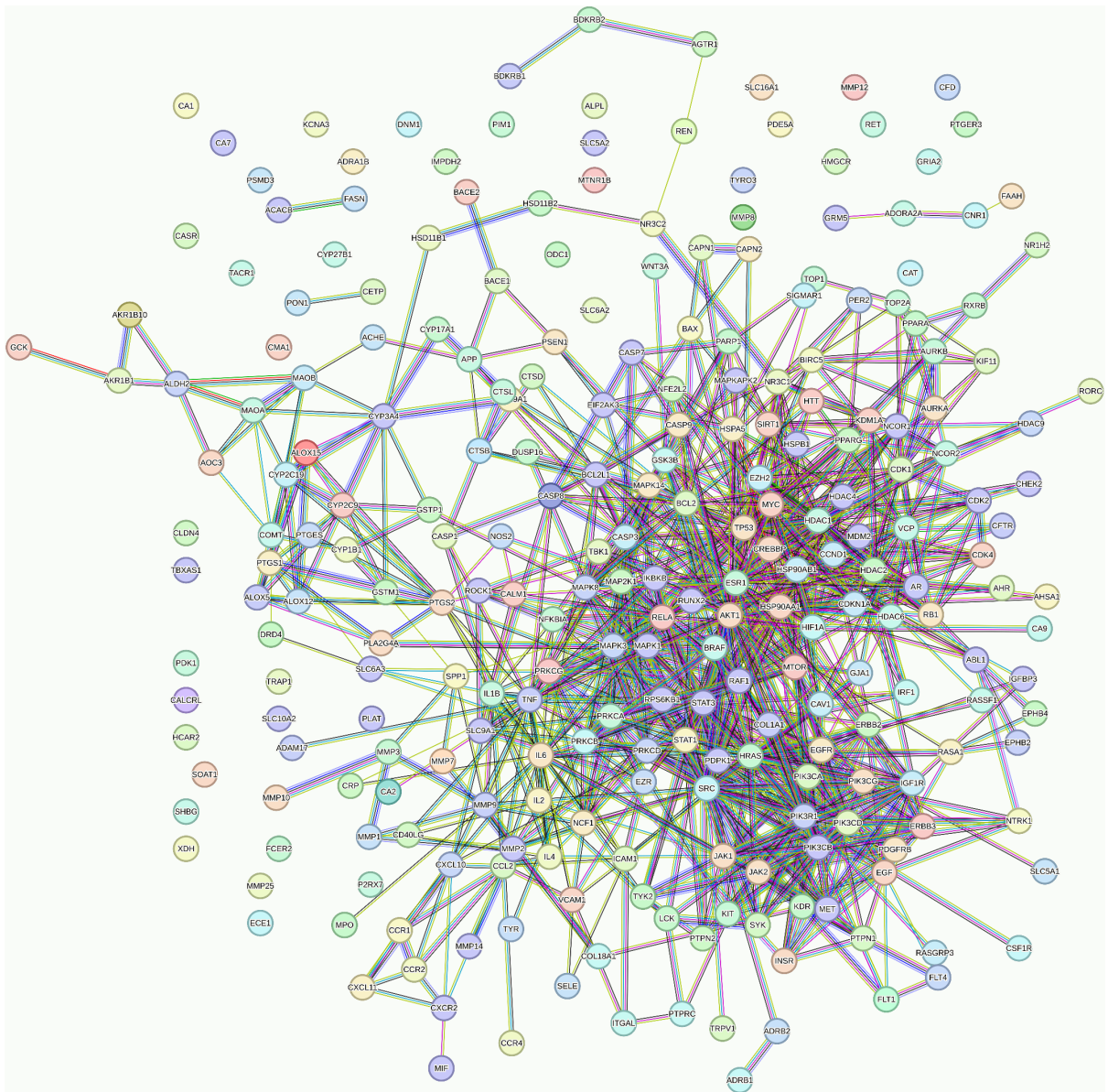


Figure 1. PPI network diagram
图 1. PPI 网络图

3.4. “药物 - 成分 - 靶点” 网络图

每个中药和成分对应的靶点网络如图 2 所示:

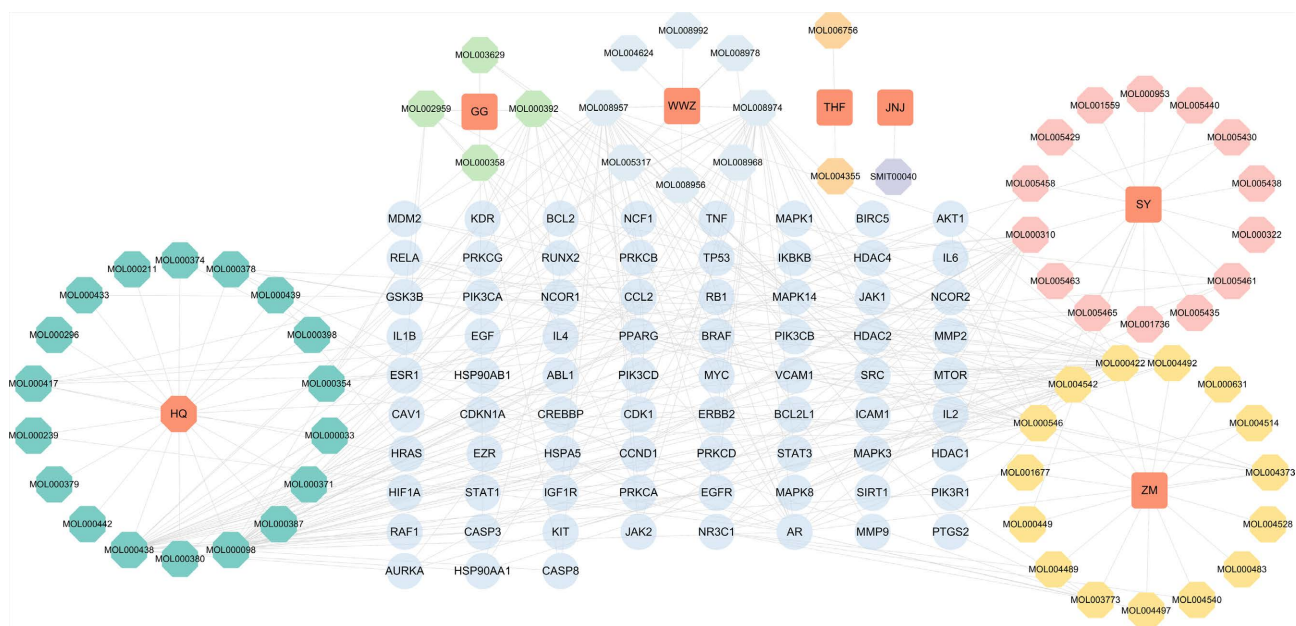


Figure 2. “Drug-component-target” network diagram
图 2. “药物 - 成分 - 靶点” 网络图

3.5. GO 功能分析和 KEGG 信号通路分析

GO: 生物学过程(BP)包含凋亡过程的负调控、磷酸化、炎症反应、MAPK (丝裂原活化蛋白激酶)级联反应的正调控等, 细胞组分(CC)包含质膜、细胞质、胞浆、细胞核、内质网等, 分子功能(MF)包含酪氨酸激酶活性、酶结合、蛋白激酶活性、蛋白质结合、ATP 结合等。**KEGG:** 共 192 条信号通路, 包括糖尿病并发症的糖基化终产物(AGE)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、ErbB、JAK/信号传导及转录激活蛋白(STAT)、VEGF、凋亡、肿瘤坏死因子(TNF)、Th17 细胞分化等, 网络图展示关键靶点和相关通路的关系(见图 3)。

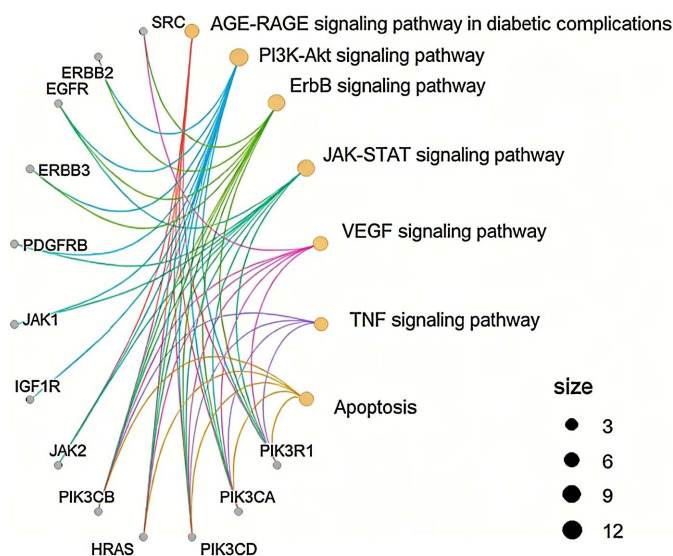


Figure 3. cnet network diagram
图 3. 关键靶点富集通路 cnet 网络图

4. 讨论

糖尿病视网膜病变归属于中医“消渴目病”范畴,《医学心悟》论治消渴分上中下消,上消应润肺清胃,中消应清胃补肾,下消应补肺肾,形成循环。消渴目病,本于肾虚,兼肝虚,治疗以滋肾水为主。张锡纯创玉液汤,根以补虚,黄芪配葛根升阳举陷,佐药知母、天花粉、山药补肾润肺,五味子收固气津,助藏肾水,鸡内金健胃消食,促进脾运化,生化气血补肝血[7]。七药合用,滋养气血、调节阴阳、益精明目。既往临床观察发现,玉液汤能降低糖尿病黄斑水肿的白介素-6(IL-6)、VEGF水平[6],下调血清可溶性E选择素(sE-sel),改善黄斑厚度[8]。动物实验发现其能下调大鼠视网膜中葡萄糖调节蛋白(GRP78)、TNF- α 表达,降低血糖,减轻视网膜损伤[9]。这提示玉液汤治疗糖尿病视网膜病变有良好的效果。

从TCMSP筛选出62个发挥主要作用的活性分子,七个中药对应的总靶点宫463个,疾病与之交集的靶点260个。黄芪的成分中,异鼠李素减少视网膜厚度,能抑制血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、VEGF、Bax、caspase-3蛋白表达以及抑制p38MAPK、核因子- κ B(NF- κ B)、p65表达,可能通过抑制MAPK/NF- κ B信号通路而减轻DR大鼠视网膜损伤和细胞凋亡[10]。芒柄花素可降低HIF-1 α 的表达并抑制VEGF分泌,减少新生血管形成[11],促进SOD、GSH-Px和抑制ROS表达来减轻高葡萄糖诱导的氧化应激。毛蕊异黄酮通过上调IL-1 β 、IL-18和下调NOD样受体蛋白3(NLRP3)、ASC以及裂解caspase-1/procaspase-1来缓解高糖诱导的人视网膜毛细血管内皮细胞炎症和细胞焦亡[12]。山奈酚通过ERK和血管抑制素1(VASH1)信号传导保护视网膜神经节细胞免受高葡萄糖诱导的损伤[13]。槲皮素抑制人视网膜微血管内皮细胞血管生成、NLRP3炎症小体和自噬[14]。山药的主要成分豆甾醇通过灭活丝裂原激活的蛋白激酶信号传导,对高葡萄糖刺激的人视网膜内皮细胞发挥抗增殖和抗血管生成作用[15]。薯蓣皂素减少小鼠的视网膜总厚度、光感受器和外核层的厚度以及神经节细胞的损伤[16]。

关键靶点JAK1和JAK2蛋白与STAT蛋白组成信号通路,在糖尿病诱发的视网膜病变中,存在高表达的情况,有动物实验研究证明该通路的激活促进VEGF的分泌,增加视网膜血管渗漏,抑制该通路可以降低VEGF水平[17]。ERBB家族可能介导糖尿病引起的血管功能障碍[18],ErbB2被证明是Rho激酶(ROCK)和ERK1/2的上游效应因子。ERBB2的磷酸化和STAT3磷酸化可能有关联,并促进VEGF的表达[19]。IGF1R的抑制可减轻视网膜血管生成[20]。PDGF与PDGFRB结合诱导增殖性糖尿病视网膜病变中的纤维血管膜相关的神经突生长[21]。PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1在糖尿病视网膜病变中,通过PI3K/AKT通路诱导VEGFA mRNA转录和VEGFA蛋白表达来诱导视网膜新生血管形成[22]。H-Ras是小分子量GTP酶的一员,通过其关键效应蛋白Raf-1介导视网膜毛细血管细胞凋亡[23]。SRC蛋白与AKT/cofilin信号通路相连,该通路的激活保护糖尿病视网膜细胞免遭激活的小胶质细胞的吞噬[24]。可见13个关键靶点参与糖尿病视网膜病变过程中重要的通路调控。

联合GO功能分析结果和KEGG结果提示关键靶点在细胞质、细胞膜、细胞核、内质网等处,通过蛋白与蛋白的结合、酶活性、结合ATP等功能参与负调控凋亡、蛋白磷酸化、炎症级联等生物过程,激活AGE/RAGE、PI3K/AKT、JAK/STAT、VEGF等通路,调节血管生成、细胞增殖分化、凋亡、炎症、免疫等功能,干预疾病病理过程的进展。

5. 结语

综上所述,玉液汤主要活性分子可能结合关键靶点,抑制其激活参与下一步的信号级联反应。该方可以通过多靶点和介导多个信号通路调节细胞凋亡、细胞增殖、炎症反应、血管生成、免疫等过程进而治疗糖尿病视网膜病变。

参考文献

- [1] Ansari, P., Tabasumma, N., Snigdha, N.N., Siam, N.H., Panduru, R.V.N.R.S., Azam, S., *et al.* (2022) Diabetic Retinopathy: An Overview on Mechanisms, Pathophysiology and Pharmacotherapy. *Diabetology*, **3**, 159-175. <https://doi.org/10.3390/diabetology3010011>
- [2] Lin, K., Hsieh, W., Lin, Y., Wen, C. and Chang, T. (2021) Update in the Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 1322-1325. <https://doi.org/10.1111/jdi.13480>
- [3] Mounirou, B.A.M., Adam, N.D., Yakoura, A.K.H., Aminou, M.S.M., Liu, Y.T. and Tan, L.Y. (2022) Diabetic Retinopathy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **26**, 111-118. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_480_21
- [4] 田久卓, 李长辉. 中药干预糖尿病视网膜病变氧化应激机制的研究进展[J]. 中医临床研究, 2024, 16(11): 47-53.
- [5] 胡锦涛, 石岩. 玉液汤药物降糖成分与方剂降糖机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 116-123.
- [6] 周樱, 祖冬梅, 王丕进, 等. 玉液汤对糖尿病性黄斑水肿的疗效观察及机制探讨[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2267-2270.
- [7] 王璐, 张文凤. 张锡纯论治消渴的学术思想探微[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(3): 412-414.
- [8] 何路, 陈贞, 李家璋, 等. 玉液汤合温阳活血利水方治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效及对血清可溶性 E 选择素、血管内皮生长因子水平的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(8): 1151-1155.
- [9] 胡雯婷. 基于内质网应激中的 GRP78 表达探讨玉液汤对糖尿病大鼠视网膜病变防治作用的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [10] Wang, H., Su, X., Zhang, Y., *et al.* (2023) Isoramin Attenuates Retinal Cell Apoptosis in Diabetes Retinopathy Rats. *Basic & Clinical Medicine*, **43**, 265-270.
- [11] Khazeei Tabari, M.A., Mirjalili, R., Khoshhal, H., Shokouh, E., Khandan, M., Hasheminasaborji, E., *et al.* (2022) Nature against Diabetic Retinopathy: A Review on Antiangiogenic, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Phytochemicals. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, 159-175. <https://doi.org/10.1155/2022/4708527>
- [12] Wang, J., Zhang, J. and Zhao, Y. (2023) Calycosin Alleviates Oxidative Stress and Pyroptosis Induced by High Glucose in Human Retinal Capillary Endothelial Cells Induced by High Glucose. *Current Topics in Nutraceutical Research*, **21**, 40-46. <https://doi.org/10.37290/ctnr2641-452x.21:40-46>
- [13] Zhao, L., Sun, J., Shi, S., Qin, X., Zhang, K. and Xu, J. (2020) Kaempferol Protects Retinal Ganglion Cells from High-Glucose-Induced Injury by Regulating Vasohibin-1. *Neuroscience Letters*, **716**, Article 134633. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134633>
- [14] Li, R., Yao, G., Yan, H. and Wang, L. (2021) Effects of Quercetin on Diabetic Retinopathy and Its Association with NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *International Journal of Ophthalmology*, **14**, 42-49. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.01.06>
- [15] Sun, J. and Zhao, Y. (2022) Stigmasterol Inhibits High Glucose Induced Proliferation and Angiogenesis of Retinal Endothelial Cells by Regulating Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Current Topics in Nutraceutical Research*, **20**, 617-622. <https://doi.org/10.37290/ctnr2641-452x.20:617-622>
- [16] Liao, W., Huang, C., Wang, H., Lei, Y., Lin, H. and Huang, Y. (2023) Diosgenin, a Natural Steroidal Sapogenin, Alleviates the Progression of Diabetic Retinopathy in Diabetic Mice. *In Vivo*, **37**, 661-666. <https://doi.org/10.21873/invivo.13126>
- [17] Cho, C., Roh, K., Lim, N., Park, S.J., Park, S. and Kim, H.W. (2022) Role of the JAK/STAT Pathway in a Streptozotocin-Induced Diabetic Retinopathy Mouse Model. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **260**, 3553-3563. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05694-7>
- [18] Akhtar, S., Yousif, M.H.M., Dhaunsi, G.S., Sarkhouh, F., Chandrasekhar, B., Attur, S., *et al.* (2013) Activation of ErbB2 and Downstream Signalling via Rho Kinases and ERK1/2 Contributes to Diabetes-Induced Vascular Dysfunction. *PLOS ONE*, **8**, e67813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067813>
- [19] Hwang, S., Seong, H., Ryu, J., Jeong, J., Kang, T., Nam, K., *et al.* (2020) Phosphorylation of STAT3 and ERBB2 Mediates Hypoxia-Induced VEGF Release in ARPE-19 Cells. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 2733-2740. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11344>
- [20] Truong, T. and Silkiss, R.Z. (2023) The Role of Insulin-Like Growth Factor-1 and Its Receptor in the Eye: A Review and Implications for IGF-1R Inhibition. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **39**, 4-12. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000002146>
- [21] Lefevre, E., Van Hove, I., Sergeys, J., Steel, D.H.W., Schlingemann, R., Moons, L., *et al.* (2022) PDGF as an Important Initiator for Neurite Outgrowth Associated with Fibrovascular Membranes in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Current Eye Research*, **47**, 277-286. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1966479>

-
- [22] Xian, Y., Wang, X., Yu, Y. and Chen, X. (2024) The Mechanism of EGFL7 Regulating Neovascularization in Diabetic Retinopathy through the PI3K/AKT/VEGFA Pathway. *Life Sciences*, **340**, Article 122483. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122483>
- [23] Kowluru, R.A. and Kanwar, M. (2009) Translocation of H-Ras and Its Implications in the Development of Diabetic Retinopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **387**, 461-466. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.07.038>
- [24] Xie, H., Zhang, C., Liu, D., Yang, Q., Tang, L., Wang, T., *et al.* (2021) Erythropoietin Protects the Inner Blood-Retinal Barrier by Inhibiting Microglia Phagocytosis via Src/Akt/Cofilin Signalling in Experimental Diabetic Retinopathy. *Diabetologia*, **64**, 211-225. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05299-x>