

·综述·

本文引用: 刘溪源, 寻馨, 吕怡, 周派, 彭清华. 气阴两虚与铁死亡在糖尿病视网膜病变发病机制中的相关性探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(8): 1585-1590.

气阴两虚与铁死亡在糖尿病视网膜病变发病机制中的相关性探讨

刘溪源^{1,2}, 寻馨^{1,2}, 吕怡^{1,2}, 周派¹, 彭清华^{1*}

1.湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2.湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

[摘要] 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管并发症,也是导致糖尿病患者失明的主要原因之一。现代研究表明,铁死亡与DR的发病机制密切相关,其核心机制涉及铁离子代谢紊乱、脂质过氧化及抗氧化系统失衡。中医学认为,气阴两虚是消渴及其并发症消渴内障的核心病机。消渴日久,气耗阴伤,气虚推动无力,阴虚濡润失职,导致气血水运行输布失常,即气血水失调,是DR发生发展的关键病理环节。“气血水失调”理论与铁死亡机制在物质基础和病理过程中存在深刻关联。本文立足气阴两虚核心病机,探讨其导致气血水失调的病理过程,并以此为桥梁,阐释铁死亡在DR中的作用机制,揭示气阴两虚-气血水失调-铁死亡的内在联系,总结调节DR铁死亡的关键因子,以及靶向抑制铁死亡防治DR的中药活性成分及中药复方,为中医药防治DR提供理论参考。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 气阴两虚; 气血水失调; 铁死亡发病机制

[中图分类号] R276.7

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.08.029

Correlation between dual deficiency of qi and yin and ferroptosis in the pathogenesis of diabetic retinopathy

LIU Xiyuan^{1,2}, XUN Xin^{1,2}, LYU Yi^{1,2}, ZHOU Pai¹, PENG Qinghua^{1*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes and one of the leading causes of blindness in diabetic patients. Modern research indicates that ferroptosis is closely associated with the pathogenesis of DR, with its core mechanisms involving iron metabolism disorder, lipid peroxidation, and antioxidant system imbalance. In Chinese medicine (CM), dual deficiency of qi and yin is recognized as the core pathogenesis of wasting and thirst disorder and its complication of eye disorders. Prolonged wasting and thirst disorder consumes qi and damages yin. Qi deficiency results in insufficient propelling power, while yin deficiency causes a failure in nourishing and moistening functions. Consequently, the normal circulation and distribution of qi, blood, and body fluids become disrupted, which is referred to as qi-blood-fluid dysregulation, constituting a critical pathological process in the occurrence and progression of DR. The theory of "qi-blood-fluid dysregulation" exhibits substantial material and pathological overlap with ferroptosis mechanisms. Grounded in the core pathogenesis of dual deficiency of qi and yin, the paper explores its role in triggering qi-blood-fluid dysregulation and uses this relationship as a bridge to elucidate the mechanism of action of ferroptosis in DR. It also reveals the intrinsic connection among dual deficiency of qi and yin, qi-blood-fluid dysregulation, and ferroptosis, summarizes key factors involved in regulating ferroptosis in DR, and identifies active ingredients of Chinese medicines and CM formulas targeting ferroptosis,

[收稿日期] 2025-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274588, 81904260); 国家中医药管理局高水平重点学科《中医眼科学》建设项目(ZK1801YK015); 中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(2017TP1018); 湖南中医药大学研究生创新课题项目(CX20240745)。

[通信作者] * 彭清华, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: pengqinghua@hnu.edu.cn。

aiming to provide a theoretical framework for CM-based prevention and treatment of DR.

[**Keywords**] diabetic retinopathy; dual deficiency of qi and yin; qi-blood-fluid dysregulation; ferroptosis pathogenesis

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,以视网膜血管通透性增加、缺血缺氧及病理性新生血管形成为特征,眼底早期可出现微动脉瘤、点状积血及硬性渗出,晚期可发展为黄斑水肿、玻璃体积血甚至视网膜脱离。全球约 1/3 的糖尿病患者受累于 DR,已成为全球工作年龄人群不可逆性致盲的首要原因^[1]。DR 的发生发展与血糖控制水平、病程进展、高血压等密切相关。目前认为氧化应激与炎症反应是 DR 发生发展的关键因素^[2],另外,脂质代谢紊乱可通过促进血管内皮氧化应激和炎症反应加剧视网膜损伤,血清甘油三酯升高也与硬性渗出形成及疾病进展显著相关^[3]。铁死亡可通过视网膜神经血管单元内铁超载诱发脂质过氧化损伤,破坏血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)完整性,同时铁死亡相关调控基因异常可加剧视网膜色素上皮细胞氧化应激及线粒体功能障碍,促进 DR 微血管渗漏及神经退行性病变^[4]。

研究表明,中医药在防治 DR 方面具有一定优势。历代医家普遍认为其病机以气阴两虚为本,燥热瘀血为标^[5]。彭清华教授团队在临床实践中发现,DR 患者多表现为气阴两虚与血瘀水停并见的复杂证候,提出“血水同治”的治疗策略^[6],但其与现代医学机制的关联尚未完全阐明。研究发现,活血利水类方药能提高细胞抗氧化活性,阻止铁死亡发生^[7-8]。本文从“气阴两虚”理论出发,系统探讨其与铁死亡在 DR 发病机制中的内在联系,为中西医结合防治 DR 提供理论依据。这一研究不仅有助于揭示气阴两虚的现代科学内涵,也为中医药靶向干预细胞死亡途径提供了新思路。

1 气阴两虚-气血水失调-DR

中医学认为,DR 多因虚、瘀、热、痰湿等病邪上犯清窍,损伤目系脉络所致,其病位在目,但与全身脏腑气血失调密切相关。脏腑受损之初,多因燥热耗伤肺阴,肺失治节;或胃火炽盛灼津,功能亢进;或肾阴亏耗,肾脏固摄封藏失职,此三者皆以阴津亏耗为核心病理基础^[9]。病久迁延,阴虚与燥热互为影响,阴伤愈甚则燥热愈炽,燥热愈炽则更伤气阴,最终形成气阴两虚的病理状态。此时,机体阴液匮乏,推动、温煦、固摄、防御等气的功能亦显著减退。故气阴两虚是 DR 发生发展的核心病机与内在基础,导致气

血水运行与代谢的失调,形成“气血水失调”这一关键病理环节。

气虚失运,推动无力,血液运行迟滞,易成瘀血;气虚固摄无权,血溢脉外,离经之血亦为瘀。瘀血阻于眼络,气血精微不能上承濡养目窍,神光发越受阻,故见视物模糊、视力下降。阴虚内热贯穿疾病始终。虚火内生,一方面煎灼津液,使目窍失于濡润;另一方面灼伤脉络,加速瘀血形成;同时虚火炼灼津液,凝结成痰。痰瘀互结,壅阻眼络,则见视网膜微血管瘤、硬性渗出等痰浊凝聚之象^[10],而痰瘀等有形实邪郁久化热,进一步耗伤气阴。肺脾肾三脏与水液代谢密切相关,水液输布障碍,水湿之邪上泛清窍,滞于视衣,则见视网膜水肿、棉绒斑^[11]。综上所述,消渴内障的病机特点为本虚标实、虚实夹杂。在气阴两虚的基础上,气血运行不畅、水液代谢失常相互影响,形成气血水失调的核心病理环节。气阴两虚,因虚致瘀,可导致瘀血、痰湿等病理产物的产生;又因瘀致虚,络损血溢,进一步损伤目络,引起新生血管形成、黄斑水肿等病变,最终导致视功能的严重损害甚至失明。

2 铁死亡-DR

铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡,其特征性代谢通路包括铁离子代谢、胱氨酸/谷氨酸逆转运体-(cystine/glutamate antiporter system, System Xc⁻)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)组成的 System Xc⁻/GSH/GPX4 轴和脂质代谢^[12]。DR 的关键发病机制涉及氧化应激与炎症反应,其病理基础如脂质过氧化、抗氧化防御受损等与铁死亡高度重合^[13]。多项证据表明^[14-15],铁死亡在 DR 病理过程中被激活并发挥重要作用。

2.1 铁离子代谢

生理状态下,视网膜铁离子转运系统通过转铁蛋白与转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TFR1)结合后,经 BRB 进入视网膜,随后以铁蛋白的形式储存于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、光感受器细胞等部位^[16]。其中,RPE 细胞可主动摄取铁并调节铁在视网膜的分布,光感受器细胞具有高代谢活性,需铁参与能量代谢^[17]。研究表明^[18],糖尿病模型及患者视网膜均证实长期高血糖状态可损伤血管内皮,破坏视网膜铁稳态,影响铁的

代谢与转运:与正常小鼠相比,1型和2型糖尿病模型小鼠视网膜铁积累增加;并且人糖尿病患者的视网膜样本中同样出现了铁积累。DR中由核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬和TFR1上调导致游离的 Fe^{2+} 堆积,通过芬顿(Fenton)反应氧化脂质并过量产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),氧化多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)生成脂质过氧化物^[19],堆积后导致铁死亡。

2.2 System Xc-/GSH/GPX4 代谢

高血糖通过抑制 System Xc-转运体,减少胱氨酸摄取和 GSH 合成。GPX4 依赖 GSH 还原 ROS 和脂质过氧化物,是抗铁死亡的关键^[20]。DR 中的临床标志物,如铁、脂质过氧化物、ROS、GPX4、GSH 均与病情程度相关^[21];基础研究证实高糖导致 RPE 细胞 GPX4 活性和 GSH 下降、脂质过氧化物累积及铁死亡特征^[22]。GPX4 失活(如受 p53 通路抑制)导致不可控的脂质过氧化,引发膜结构崩解和铁死亡标志性形态改变,DR 中, Tau 蛋白异常磷酸化可能通过激活 p53 通路进一步抑制 GPX4 表达,加剧视网膜神经元和血管内皮细胞死亡^[23]。

课题组研究^[24]表明,早期 DR 的病理特征包含视网膜微血管周细胞的选择性丢失,而周细胞凋亡是 BRB 破坏的关键机制。现代医学机制研究^[25]表明,DR 中周细胞丢失与氧化应激损伤密切相关。铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡方式,可被高糖环境诱导,导致周细胞线粒体损伤及抗氧化系统失衡,如 GPX4 活性抑制,与 DR 进展直接相关。因此,DR 的微血管损伤与铁死亡介导的周细胞死亡存在病理关联。

2.3 脂质过氧化

高血糖引发过量的 ROS,攻击视网膜细胞的 PUFA,触发脂质过氧化。其直接损伤包括细胞膜结构破坏及产生丙二醛(malondialdehyde, MDA)等毒性产物引起对蛋白、DNA 的损害;间接损伤则通过激活促炎信号和上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),导致 BRB 破坏、血管渗漏及新生血管形成,共同推动 DR 的神经损伤与微血管病变^[26]。

在氧化应激作用下,过量 Fe^{2+} 通过 Fenton 反应催化 ROS 生成,驱动脂质过氧化。脂质过氧化终产物 MDA 不仅是氧化应激指标^[27],更是铁死亡的标志性结局^[28],造成细胞膜损伤。糖尿病小鼠视网膜及高糖培养的 RPE 细胞中均观察到 MDA 升高、GSH 耗

竭和 GPX4 活性降低^[29]。铁死亡抑制剂 Fer-1 可减轻此损伤并提高细胞活性。核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为调控氧化应激和铁死亡的关键因子^[30],激活 Nrf2 通路可保护糖尿病患者的视网膜组织;上调 Nrf2 细胞抗氧化能力与周细胞活性增强,沉默 Nrf2 基因则 ROS 生成增加^[31]。

铁死亡的核心调控途径如 GSH/GPX4 轴、铁代谢、脂质过氧化等是干预 DR 的关键。高糖破坏 GSH/GPX4 轴,导致 Fe^{2+} 介导的脂质过氧化失控^[32-33]。激活 Nrf2 通路是对抗氧化应激过程的重要途径^[34-37]。此外,抑制脂质过氧化如调控 ACSL4 或 p53 通路可有效干预铁死亡^[38]。靶向这些途径调控铁死亡,是影响 DR 进展的重要策略。

3 气阴两虚-气血水失调与铁死亡的中西医结合病机关联

3.1 铁死亡与气血水失调

铁死亡作为一种铁依赖性细胞死亡,特征为脂质过氧化堆积、GPX4 活性抑制及铁代谢紊乱,与气阴两虚致气血水运行与代谢的失调,形成“气血水失调”这一病理环节两者在核心要素上存在诸多相似之处。

从单个物质来看,铁元素与脂质是维持人体正常生命活动的关键成分,主要来源于食物。中医学认为,饮食水谷入于胃,经脾胃运化,其精微部分化为营气与津液,濡养全身。现代医学认为,铁元素是合成血红蛋白的关键,参与运输氧气,铁元素缺乏引起缺铁性贫血表现的症状与中医学“血虚”证类似,而铁元素过量时,临床可观察到患者面色晦涩甚至黧黑、肌肤甲错、舌质紫黯等类似“血瘀证”征象^[39]。水液代谢异常形成痰湿,其“重浊”特性与现代研究揭示的脂质代谢变化相关^[40-41]。而气血水正常代谢的前提是脏腑间的协调运作,同样,铁离子代谢、脂质代谢也离不开各脏腑间的协调配合。脾胃作为气机与代谢枢纽,其失调导致水谷精微布散障碍,这与铁吸收(依赖十二指肠等)及脂质代谢需多脏腑协调的生理基础相通;胃肠疾病或慢性失血可致铁吸收障碍或流失,引发贫血^[42]。

3.2 气阴两虚-气血水失调与铁死亡在 DR 中的病机契合

铁可直接或间接通过氧化应激影响脂质代谢^[43-44],而脂质异常如高胆固醇亦可导致铁蓄积^[45],形成恶性循环,此过程可类比中医的“气化”失常^[46]。在 DR

中,“血水同病”本质为“瘀、痰、湿”互结,与铁死亡介导的氧化应激及脂质过氧化损伤机制高度相似。铁超载导致 Fe^{2+} 蓄积,催化脂质过氧化,引发血管损伤及血流异常^[47],恰合“血瘀阻滞目络”及“血不利则为水”的病机^[48]。临床证实 DR 患者血清铁蛋白与微血管病变呈正相关^[49],为“瘀”提供了生物学基础。铁死亡中氧化产物堆积致细胞内水肿及血管通透性增加,亦与“水湿停滞”导致的视网膜渗出、水肿表型相似。

彭清华教授认为,DR 核心病机为气阴两虚致目络瘀滞,气血水失调,血溢脉外为瘀,津液滞留为水,最终形成“血水互结”之证^[50],另外,本团队在另一项研究中^[51]进一步阐明,玄府郁闭导致气滞,从而引起血瘀、水停,病理产物如瘀血、水湿堆积目窍,与现代研究中铁死亡诱发的炎症微环境、氧化损伤及细胞水肿高度吻合。血不利则为水,“血瘀”(视网膜微血管异常)则微循环障碍、缺血缺氧,激活铁死亡通路;“水停”(视网膜水肿)反映细胞渗透压失衡,与铁死亡引发的细胞膜破裂及水肿一致。因此,气血水失调是铁死亡在 DR 中的中医表征,二者均以代谢紊乱-氧化损伤-细胞死亡为共性病理轴。

4 益气养阴、活血利水法调控铁死亡治疗 DR

4.1 益气养阴、活血利水类中药活性成分及其复方调控铁死亡干预 DR

近年研究发现,DR 的病理进程与铁死亡机制存在相关性^[52]。实验证据^[53]表明,具有益气养阴、活血利水功效的中药活性成分及其复方制剂可通过调控铁离子代谢、增强抗氧化防御系统、抑制脂质过氧化反应等多途径干预铁死亡进程。

4.1.1 单味药活性成分作用机制 临床常用黄芪、生地黄、蒲黄、黄精、墨旱莲、茯苓、益母草、蛭螭、葛根等具有益气养阴、活血利水功效的中药治疗 DR,目前有较多研究证实其具体作用机制:槲皮素与银杏内酯 B 通过抑制 TFR1 基因表达,同时促进 GPX4 和铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH-1)蛋白合成,有效降低细胞内铁离子负荷;银杏内酯 B 还能通过阻断 GPX4 蛋白泛素化降解途径,维持其稳定性,从而抑制肾脏氧化应激反应^[54]。此外,藏红花酸、大黄酸等成分也是通过清除脂质过氧化物发挥调控作用^[55]。姜黄素与丹参酮 II A 通过激活 Nrf2 信号转导途径,显著降低 MDA 和 ROS 水平,同时提升细胞抗氧化酶活性。益母草碱则通过 p62/Nrf2/HO-1 通路调节抗氧化系统,在增加 GSH 含量的同时提升 GPX4 表达水平。大黄酸通过调控 Rac1/

NOX1/ β -catenin 信号轴,抑制 ACSL4 表达,进而阻断铁死亡进程和上皮间质转化 (EMT),同时减少 MDA 和 ROS 蓄积^[56]。牡丹皮、石榴皮醇提物和牡丹皮水提物均可显著抑制高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞的 ROS 生成、VEGF 蛋白表达和释放^[57]。黄芪甲苷通过抑制 miR-138-5P 表达,增强 SIRT1/Nrf2 信号通路活性,提升细胞抗氧化能力,减轻高糖诱导的 RPE 细胞铁死亡,从而减少细胞死亡,进而抑制 DR 病理过程^[58]。葛根素可以显著纠正视网膜中的铁超载状况,抑制铁沉积,抗氧化应激及穿过血-房水屏障,对 DR 损伤发挥有效的保护作用^[59]。

4.1.2 经典复方制剂作用机制 益糖康方由黄芪、五味子、白术、茯苓等药物配伍而成,具有调节水液代谢,利尿消肿的功效;药理学研究^[60]证实,其可通过激活 SLC7A11、FTH1 基因表达,同时抑制 p53、环氧合酶 2(COX-2)等促凋亡因子,有效缓解高糖环境诱导的铁死亡。经典方剂补阳还五汤具有益气活血通络功效;实验研究证实^[61],该方能显著改善糖尿病肾病小鼠的糖代谢指标,其作用机制涉及调控 FTH1、TFR1 等铁代谢相关蛋白表达,同时提升 GSH 活性并降低 ACSL4 水平,形成多靶点抑制铁死亡的网络效应。

本团队研究^[24]证实益气养阴活血利水方,通过激活 PI3K/AKT 信号通路,上调 PI3K、AKT 表达,抑制促凋亡因子如 Bax、Caspase-3 等及促铁死亡因子,从而减轻周细胞凋亡与铁死亡。该方通过激活 Nrf2/GPX4 通路,增强抗氧化能力,引起 MDA 下降,减少脂质过氧化,阻断铁死亡核心环节。方中丹参、蛭螭活血改善微循环,减少缺血缺氧诱导的铁蓄积;茯苓、车前子利尿,缓解细胞水肿,维持渗透压稳定,抑制渗透性应激驱动的铁死亡。研究^[62]表明,活血利水法通过多靶点调控 PI3K/AKT 通路及氧化应激网络,直接干预铁死亡过程,延缓 DR 进展。

5 总结

本文以气阴两虚证为统领,将“气血水失调”作为核心病理环节,并系统阐释 DR 与铁死亡机制的关联。气阴两虚以致气血水失调为消渴内障的核心病机,与铁死亡机制存在一定的共通性。研究发现,气血水失调与铁死亡过程中“铁”“脂质”代谢紊乱存在共同病理特征,二者均可通过加剧氧化应激与炎症反应加速 DR 进展。现有研究表明,中医药可通过调控 Nrf2 信号通路及 GPX4 等关键蛋白表达,靶向抑制铁死亡,从而改善 DR 症状。然而,当前研究仍

存在一定局限性;铁死亡在DR中的调控网络尚未完全阐明,细胞死亡形式也不只是局限于铁死亡一种;中药复方成分复杂,作用靶点缺乏特异性,且现有研究多集中于单味药或单一活性成分,缺乏基于“血水同病”整体观的中药系统筛选标准。未来需进一步研究铁死亡与“血水同病”理论在分子层面的关联机制,并结合多组学技术揭示中药复方的协同作用靶点,从而为中医药靶向调控铁死亡、防治DR提供更具创新性和实践价值的理论依据。

参考文献

- [1] 刘雪立. 全球糖尿病视网膜病变患病率和2045年负担预测: 美国眼科学会报告要点摘编[J]. 眼科新进展, 2024, 44(1): 80-81.
- [2] 韩宇南, 李琳, 李玉洪, 等. 氧化应激在糖尿病并发症发病机制及治疗中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2025, 38(4): 515-519.
- [3] 李胜, 李春实, 纪莉莉, 等. 糖尿病性视网膜病变硬性渗出与血脂异常关系的研究[J]. 当代医学, 2018, 24(35): 75-77.
- [4] 杨子璇, 韩伟. 铁死亡在常见眼科疾病中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(6): 947-952.
- [5] 亢泽峰, 宋剑涛, 张丽霞, 等. 当代中医专科专病诊疗大系眼科疾病诊疗全书[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2024: 266-268.
- [6] 彭清华, 彭俊. 活血利水法在眼病的临床应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2023: 157-162.
- [7] LIU X J, LV Y F, CUI W Z, et al. Icaritin inhibits hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis of cardiomyocytes via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. FEBS open bio, 2021, 11(11): 2966-2976.
- [8] 吴爱君, 陈乃清, 黄丽华, 等. 益母草碱激活 p62/Nrf2/HO-1 信号通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2176-2183.
- [9] 郑红. “三消”之辨治用药规律探析[J]. 中国中医药信息杂志, 2008(5): 94-95.
- [10] 王秋玲, 李吉武, 林春婷, 等. 基于形气神三位一体观论糖尿病视网膜病变的发生[J]. 河南中医, 2024, 44(3): 337-342.
- [11] 于方海, 梁凤鸣. 基于“气血水”理论对于糖尿病视网膜病变的初探[J]. 中国中医眼科杂志, 2024, 34(6): 553-557.
- [12] LIU M, KONG X Y, YAO Y, et al. The critical role and molecular mechanisms of ferroptosis in antioxidant systems: a narrative review[J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(6): 368.
- [13] LEI Y, HUANG X Y, GUO H, et al. Oxidative Stress in Dry Eye Disease: A Bibliometric Analysis[J]. Clinical Ophthalmology, 2025: 2305-2324.
- [14] LIN Y, KE S, YE W, et al. Non-apoptotic programmed cell death as targets for diabetic retinal neurodegeneration[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(7): 837.
- [15] 霍言迪, 张芮, 莫亚. 铁死亡及铁代谢途径与视网膜退行性疾病研究进展[J]. 眼科学报, 2024, 39(1): 37-43.
- [16] O'LEARY F, CAMPBELL M. The blood-retina barrier in health and disease[J]. The FEBS Journal, 2023, 290(4): 878-891.
- [17] GUPTA U, GHOSH S, WALLACE C T, et al. Increased LCN2 (lipocalin 2) in the RPE decreases autophagy and activates inflammasome-ferroptosis processes in a mouse model of dry AMD[J]. Autophagy, 2023, 19(1): 92-111.
- [18] CHAUDHARY K, PROMSOTE W, ANANTH S, et al. Iron overload accelerates the progression of diabetic retinopathy in association with increased retinal renin expression[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 3025.
- [19] POTILINSKI M C, LORENC V, PERISSET S, et al. Mechanisms behind retinal ganglion cell loss in diabetes and therapeutic approach[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(7): 2351.
- [20] DIXON S J, PATEL D N, WELSCH M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis[J]. eLife, 2014, 3: e02523.
- [21] 张丹蕾, 任和, 陈震. 铁死亡在视网膜疾病中的研究进展[J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 1-8[2025-05-17]. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2024.0368>.
- [22] 张进, 贾爱华, 高岩, 等. 铁死亡在高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤中的作用及机制[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(6): 894-899.
- [23] ZHANG Y H, WANG D W, XU S F, et al. α -Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice[J]. Redox Biology, 2018, 14: 535-548.
- [24] 钟缘, 蒋鹏飞, 赵盼, 等. 基于PI3K/AKT信号通路探讨益气养阴活血利水方抑制早期糖尿病视网膜病变大鼠微血管周细胞凋亡的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2024-2033.
- [25] YUN J H. Interleukin-1 β induces pericyte apoptosis via the NF- κ B pathway in diabetic retinopathy[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2021, 546: 46-53.
- [26] MURALI A, RAMLOGAN-STEEL C A, ANDRZEJEWSKI S, et al. Retinal explant culture: a platform to investigate human neuroretina[J]. Clinical & experimental ophthalmology, 2019, 47(2): 274-285.
- [27] KHALILI F, VAISI-RAYGANI A, SHAKIBA E, et al. Oxidative stress parameters and keap 1 variants in T2DM: association with T2DM, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and obesity[J]. Journal of clinical laboratory analysis, 2022, 36(1): e24163.
- [28] NAKAMURA T, NAGURO I, ICHIJO H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2019, 1863(9): 1398-1409.
- [29] 张进. 铁死亡在高糖诱导的视网膜色素上皮细胞损伤中的作用及机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- [30] RENÉ C, LOPEZ E, CLAUSTRES M, et al. NF-E2-related factor 2, a key inducer of antioxidant defenses, negatively regulates the CFTR transcription[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2010, 67: 2297-2309.

- [31] WANG W, ZHAO H, CHEN B. DJ-1 protects retinal pericytes against high glucose-induced oxidative stress through the Nrf2 signaling pathway[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 2477.
- [32] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): 1800311.
- [33] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPX4[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2020, 152: 175-185.
- [34] YI M, CRUZ Cisneros L, CHO E J, et al. Nrf2 pathway and oxidative stress as a common target for treatment of diabetes and its comorbidities[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(2): 821.
- [35] DODSON M, SHAKYA A, ANANDHAN A, et al. Nrf2 and diabetes: the good, the bad, and the complex[J]. *Diabetes*, 2022, 71(12): 2463-2476.
- [36] 杨馥宇, 苏杰, 王玲, 等. 还原型谷胱甘肽调控 Nrf2/iNOS 信号对 DR 大鼠视网膜的保护机制[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(1):36-41.
- [37] 刘素珍, 杨浩东, 张花治, 等. 信号通路与糖尿病视网膜病变的关系及中医药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 265-275.
- [38] PENG J J, SONG W T, YAO F, et al. Involvement of regulated necrosis in blinding diseases: focus on necroptosis and ferroptosis[J]. *Experimental Eye Research*, 2020, 191: 107922.
- [39] 吴迪炯, 洪耀南, 孙泽星, 等. 再生障碍性贫血“瘀证”与铁过载的相关性探讨[J]. *浙江中医杂志*, 2024, 59(2): 100-102.
- [40] 陈雪吟, 康福琴, 杨丽虹, 等. 中医湿证与微炎症状态的相关性探讨[J]. *中医杂志*, 2021, 62(21): 1841-1845, 1854.
- [41] 秦鉴, 金明华, 吴国珍, 等. 高湿环境对大鼠血液流变学、一氧化氮及内皮素的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003(3): 211-212.
- [42] 张洋. 儿童青少年缺铁性贫血防治研究进展[J]. *中国处方药*, 2020, 18(3): 19-21.
- [43] GABRIELSEN J S, GAO Y, SIMCOX J A, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2012, 122(10): 3529-3540.
- [44] 李江, 冯刚, 肖诚, 等. 铁代谢及其与脂质代谢的关系[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(2): 95-98.
- [45] PRASANTHI J R P, SCHRAG M, DASARI B, et al. Deferiprone reduces amyloid- β and tau phosphorylation levels but not reactive oxygen species generation in hippocampus of rabbits fed a cholesterol-enriched diet[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 30(1): 167-182.
- [46] 陈抒鹏, 王思梦, 唐娜娜, 等. 基于浊邪与铁死亡相关性探析动脉粥样硬化之病机[J]. *陕西中医*, 2022, 43(11): 1589-1591, 1595.
- [47] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 81-90.
- [48] 袁子阳, 张艳, 张伟, 等. 基于“虚气留滞”探讨铁死亡对慢性心力衰竭的调控机制及中医药防治进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(2): 248-255.
- [49] 王海敏, 田德增, 丁亚莉, 等. 血清载脂蛋白 B、甘油三酯、脂蛋白 a 和转铁蛋白与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(8): 716-719.
- [50] 蒋鹏飞, 李书楠, 刘培, 等. 益气养阴活血利水法在眼科疾病中的应用[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7423-7425.
- [51] 孙瑜妍, 谭亢, 彭俊, 等. 从“开通玄府-活血利水”论治内障眼病[J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(1): 120-124.
- [52] 李建婷. S-腺苷同型半胱氨酸水解酶介导的同型半胱氨酸异常通过铁死亡在糖尿病视网膜病变中的作用及其分子机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [53] 邹秀琪, 郑承红, 丁念. 中药提取物防治高糖诱导视网膜色素上皮细胞损伤的机制研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(6): 1266-1272.
- [54] FENG Q, YANG Y, QIAO Y, et al. Quercetin ameliorates diabetic kidney injury by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2023, 51(4): 997-1018.
- [55] CHEN J, OU Z, GAO T, et al. Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 156: 113953.
- [56] XIONG D, HU W, HAN X, et al. Rhein inhibited ferroptosis and EMT to attenuate diabetic nephropathy by regulating the Rac1/NOX1/ β -catenin axis[J]. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2023, 28(5): 100.
- [57] 李美蓉, 张婉莹, 刘超, 等. 中药提取物体外降糖活性及对高糖诱导 ARPE-19 的保护效应[J]. *南昌大学学报(理科版)*, 2025, 49(3): 288-297.
- [58] TANG X, LI X, ZHANG D, et al. Astragaloside-IV alleviates high glucose-induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells by disrupting the expression of miR-138-5p/Sirt1/Nrf2[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8238-8253.
- [59] 邹华, 游志鹏, 吴晓坚. 葛根素对糖尿病视网膜病变损伤的保护作用及机制研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(8): 1295-1298.
- [60] 李艳春. 中药复方益糖康调控 SLC7A11/GPX4 介导的铁死亡防治糖尿病肾脏损伤的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [61] 郑琳琳, 郭登洲. 补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠铁死亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(17): 34-41.
- [62] YAN S, BAO S, CHEN T, et al. Cinnamaldehyde alleviates aspirin-induced gastric mucosal injury by regulating pi3k/akt pathway-mediated apoptosis, autophagy and ferroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155791.

(本文编辑 苏维)