

引文格式:田敏,吕红彬.氧化应激与糖尿病视网膜病变的研究进展[J].眼科新进展,2015,35(7):697-700. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0191

【文献综述】

氧化应激与糖尿病视网膜病变的研究进展[△]

田敏 吕红彬

作者简介:田敏,女,1987年4月出生,四川泸州人,硕士研究生,住院医师。联系电话:13696116030;E-mail:tianminyj613@163.com

About TIAN Min: Female, born in April, 1987. Master degree. Tel: 13696116030;E-mail:tianminyj613@163.com

收稿日期:2014-11-21
修回日期:2015-01-10
本文编辑:付中静

△基金项目:四川省科技厅基金资助(编号:14JC0172)

作者单位:646000 四川省泸州市,泸州医学院附属医院眼科

Received date:Nov 21,2014
Accepted date:Jan 10,2015

Foundation item:Fund of Science and Technology Foundation of Sichuan Province(No:14JC0172)

From the Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Research advances in oxidative stress and diabetic retinopathy

TIAN Min, LV Hong-Bin

[Key words] diabetic retinopathy; oxidative stress; antioxidant therapy

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and serious complications of diabetes mellitus. The occurrence of DR is related to a variety of factors. But the clear and detailed pathogenesis of DR is not elucidated. In recent years, people pay more attention to the role of oxidative stress and antioxidant therapy in DR. Understanding the relationship between oxidative stress and DR will help to update the treatment of DR. This article reviews the research advances in oxidative stress and DR.

[关键词] 糖尿病视网膜病变;氧化应激;抗氧化治疗

[摘要] 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见且严重的微血管并发症之一。DR的发生与多种因素相关,其发病机制至今尚未完全阐明。近年来,人们越来越重视氧化应激和抗氧化治疗对DR的作用。了解氧化应激与DR的关系将有助于DR治疗手段的更新。本文就有关氧化应激与DR的研究进展作一综述。

糖尿病(diabetes mellitus, DM)的所有微血管并发症中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是其常见的一种严重并发症,其最严重的后果是致使DM患者失明。在高血糖的环境下,活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)增加,使细胞产生各种异常的代谢途径,其为氧化应激(oxidative stress, OS)重要中间介质,并且OS是高血糖诱导DM并发症的重要共同致病机制^[1-2]。高糖环境下不断产生蛋白质非酶糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)的同时,也在不断产生ROS。有研究指出,AGE通过增强中性粒细胞介导的反应性氮中间物和活性氧的产生,诱导OS反应,加重视网膜的缺血缺氧损伤并导致视网膜毛细血管微血栓的形成^[7]。在视网膜微血管周细胞的研究中发现,AGE能增强其对氧自由基损伤的敏感性,增加OS的产生,可能是DR中周细胞早期丧失的原因之一。

2.2 多元醇代谢途径与OS

多元醇途径是葡萄糖代谢途径之一,消耗NADPH,减少了细胞内抗氧化剂的产生,增加ROS的产生,使视网膜组织产生损伤,同时可产生微血管血-视网膜屏障的重构^[8]。通过对db/db小鼠的研究发现,DM小鼠(醛糖还原酶缺失的小鼠)脑和视网膜缺血性损伤不严重,说明DM患者缺血再灌注损伤后,可以通过抑制该途径保护DM患者大脑及视网膜损伤^[9]。

2.3 蛋白激酶C激活与OS

在机体受到高血糖环境的刺激时,ROS浓度增加,磷酸化反应后蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)激活。PKC途径的激活和AGE的形成可产生大量的自由基,导致组织的氧化

近年来,人们越来越重视OS对DR的损害作用和抗氧化治疗对DR的作用。了解OS与DR的关系将有助于DR治疗手段的更新。本文就OS与DR的研究进展作一综述。

1 OS

人体最基本的生化反应是氧化还原反应,当机体遭受不同的有害刺激时,如缺血、缺氧等,体内产生过多高活性分子ROS和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS),导致抗氧化系统和氧化系统失衡,从而导致组织的损伤,即为OS。在正常情况下,OS在预防衰老过程和帮助机体清除免疫系统外来病原中起重要作用,但是不正常的OS与阿尔茨海默病、DM、帕金森综合征、动脉硬化等疾病密切相关^[3-5]。

2 OS与DR

在高血糖环境下,视网膜也提高了转化率与超氧化,线粒体超氧化物不仅带动了活性氧的产生,而且引发多种途径的改变导致视网膜发生病变^[6]。

2.1 蛋白质非酶糖基化终产物与OS

DR患者在

损伤和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的耗竭。可以通过抑制多聚 ADP 核糖聚合酶的激活来减缓高血糖诱导 PKC 和 AGE 的活化,在 DM 动物模型中可预防 DM 心肌病、肾病、神经病变和视网膜病^[10]。

2.4 氨基己糖途径与 OS 胰岛素抵抗和高血糖引起脂肪酸过度氧化,从而加速了果糖-6-磷酸通过己糖胺途径的代谢,导致 ROS 的增多和 NADPH 氧化酶的激活,加重 OS 的产生,从而通过 OS 的增加引起 DM 慢性并发症的发生和发展。有研究指出,高血糖诱导该途径是通过增加关键基因肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TNF- β 1 的转录来实现的,通过氨基己糖途径的过度活化,大量的前炎症因子还可以通过 ROS 的大量产生而激活,虽然 DM 患者血糖恢复正常,但前炎症因子基因的表达也会长期产生^[11]。

2.5 细胞因子与 OS 人视网膜色素上皮细胞在高糖环境下可以增强 OS 水平,促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌增多,色素上皮衍生因子 (pigment epithelium derived factor, PEDF) 分泌减少,这可能与 DR 的发生发展有关。视网膜在酸化诱导 VEGF 的表达时受到 OS 的调节,并且氧化还原敏感性转录因子核因子- κ B 的激活也可引起 VEGF 的增加^[12]。抗氧化剂可促进酸化视网膜中 PEDF 的表达增加^[13],最终抑制 OS 的发生。总之,促进 OS 水平增加可以激活细胞因子及生长因子的分泌,同时,细胞因子和生长因子还会促进 OS 水平的进一步上调,最终形成一个恶性的循环过程。

2.6 细胞凋亡与 OS 在 DR、视神经炎、青光眼等疾病过程中,可以出现视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 的凋亡。OS 升高的水平和 PCK 的活性与周细胞凋亡有关,研究表明, caspase-9、caspase-12 参与 OS 诱导的体外 RGC caspase 依赖性的凋亡^[14-15]。同时,通过 ADP 核糖转移酶活化,ROS 可以通过直接损伤 DNA,促进细胞发生凋亡,或者 ROS 也可以直接激活某些死亡基因程序。除了上述凋亡程序外,在视网膜 OS 中,还有缺血再灌注损伤和缺血缺氧也会加重其诱导的 RGC 凋亡^[16-17]。Ola 等^[18]研究表明,有效地增加神经营养支持和内源性抗氧化剂 GSH 的含量可降低 DM 患者视网膜细胞的凋亡。并且 Dong 等^[19]通过对 DM db/db 小鼠的研究发现,抗氧化剂作用视网膜后,可以降低 RGCs 的凋亡,改善 OS 标志物的水平。

2.7 抗氧化反应元件核因子 NF-E2 相关因子信号通路与 OS 在最近的研究中发现,抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE) 与核因子 NF-E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 相互作用可以上调抗氧化蛋白的表达,是较为重要的内源性抗 OS 通路^[20]。血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通过与 ARE 相互作用调

节编码抗氧化蛋白。在人和小鼠视网膜中, Nrf2 在 Müller 神经胶质细胞和星形胶质细胞中高表达,抑制 Nrf2 可显著降低抗氧化基因的表达和加剧叔丁基过氧化氢和过氧化氢诱导的氧化应激,并且 Nrf2 的基因敲除小鼠表现出早期 DR 血-视网膜屏障功能障碍^[21]。通过对 DM 大鼠模型的研究发现,通过药物或分子水平对 Nrf2 调节,可以抗 OS 并抑制 DR 的发生发展^[22]。在氧化/亚硝化应激条件和暴露于高糖环境下,在视网膜血管内皮细胞中, HO-1 的表达上调,并且 HO-1 可以减少 NOC-18 (NO 供体) 和过氧化氢的毒性作用,这说明 HO-1 对视网膜血管内皮细胞有保护作用^[23]。

2.8 Sirtuin 蛋白家族与 OS SIRT1 和 SIRT6 是 Sirtuin 蛋白家族的成员,是在哺乳动物中广泛表达的细胞核蛋白,具有重要的生物学功能,为一个已知调控细胞葡萄糖代谢的蛋白质,有学者认为其具有抗衰老和抑制肿瘤生长的作用。近期有研究发现, SIRT1 可以通过调节 P65 的乙酰化和基质金属蛋白酶-9 的表达,抵抗 DR 的氧化应激,从而抑制 DR 的发展^[24]。也有学者发现, SIRT6 可减少细胞的生长、增殖和血管生成的能力,认为它是内皮细胞的衰老和氧化应激的关键调节蛋白,参与了 DR 的发病机制^[25]。

3 抗 OS 与 DR

DM 改变机体内的代谢物水平,从而激活机体内的几个代谢途径,导致机体氧化应激水平的增加,损害视网膜的神经元细胞,因此希望通过减少 OS 对视网膜组织的损伤来防治眼部疾病。

3.1 Nrf2-ARE 信号通路激活剂 Nrf2-ARE 信号通路可被二噻环戊二烯硫酮类化合物激活,诱导一系列抗氧化蛋白的表达。Munday 等^[26]通过对大鼠组织中二噻环戊二烯硫酮类化合物诱导抗氧化酶的情况进行了分析,认为 5,6-二氢环戊烯并 1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮 (CPDT) 无论从被调动的器官的数量上,还是从酶的诱导水平上来看,都是 Nrf2-ARE 通路的强效诱导剂。我们前期研究也发现^[27], CPDT 可以通过上调视网膜 Nrf2 及 HO-1 的表达,抵抗视网膜的氧化应激,延缓 DR 的发生和发展。也有相关研究指出 Nrf2 激活剂可以通过 DM 体外和体内动物模型抑制 DM 并发症的发生和发展^[28]。

3.2 PEDF PEDF 是一种具有营养神经、抗炎等作用的内源性细胞因子,其主要来源于视网膜色素上皮细胞,并且 PEDF 具有抗氧化能力,可以拮抗 AGE 诱导的视网膜细胞的凋亡和 OS^[29-30]。Sheikpranbabu 等^[31]通过对猪眼视网膜周细胞的分析发现, PEDF 抑制 AGE 诱导的 ROS 产生,增加超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 和 GSH 水平,并且还阻止 caspase-3 的激活, PEDF 可治疗早期 DR 疾病周细胞的丧失。PEDF 抗氧化的作用不仅取决于细

胞类型,而且取决于其浓度和环境条件^[32]。

3.3 萝卜硫素 萝卜硫素又称“莱菔硫素”,十字花科植物中含量较丰富,是常见抗氧化剂,是蔬菜中所发现的抗癌效果最好的植物活性物质。有学者通过研究高糖环境下培养的牛视网膜周细胞,发现萝卜硫素可以通过抑制 RAGE 的表达产生抗氧化性能,并具有抗细胞凋亡能力,其可以通过阻断 AGE-RAGE 轴治疗 DR^[33]。

3.4 芒柄花黄素 又名刺芒柄花素、芒柄花素,是红三叶草的主要活性成分之一,其具有保护心血管、抗病毒、抗肿瘤等作用。Jia 等^[34]将 RGC 暴露在指定浓度的芒柄花素和过氧化氢 24 h,发现其可减少过氧化氢诱导的细胞凋亡和改进氧化应激指标的水平,认为其可能成为治疗 DR 的抗氧化药物。

3.5 α -硫辛酸 α -硫辛酸(α -lipoic acid, α -LA)是一种天然存在的物质,参与线粒体的氧化代谢,已有研究证实 α -LA 可以通过抗氧化应激治疗 DM 及 DM 相关的慢性并发症,如视网膜病变、肾病、神经病变^[35]。其通过防止微血管和大血管的损伤,保留视网膜毛细血管周细胞的覆盖,临床研究表明, α -LA 口服能改善 2 型 DM 患者胰岛素敏感性,并能降低血管生成素 2、促红细胞生成素和 VEGF 的表达^[36]。

3.6 雷帕霉素 雷帕霉素是一种新型大环内酯类免疫抑制剂,通过不同的细胞因子受体阻断信号传导,发挥免疫抑制效应。研究指出^[37],雷帕霉素可降低 DM 大鼠视网膜中的 VEGF、缺氧诱导因子-1 α 及 PEDF 的表达,降低 DM 大鼠血浆中丙二醛水平,拮抗视网膜的 OS,可能对视网膜有保护作用。

3.7 左旋肉碱 左旋肉碱是脂肪代谢过程中的一种关键的物质,能够促进脂肪酸进入线粒体氧化分解。近期有学者使用左旋肉碱干预高糖诱导 RGC,发现左旋肉碱可以抑制高糖诱导的 ROS 和脂质过氧化的产生,并使内源性抗氧化成分包括 SOD、GSH 过氧化酶激活,具有抗氧化的能力^[38]。

3.8 槲皮素 槲皮素是一种存在于水果、蔬菜和谷物中的植物源性黄酮类化合物。其可以促进 DM 大鼠视网膜中 GSH、SOD 和过氧化氢酶的表达,抑制 NF- κ B 和 caspase-3 的表达,可有效防止视网膜神经退行性变和抗视网膜的氧化应激损伤^[39]。

3.9 褪黑激素 褪黑激素主要是由哺乳动物和人类的松果体产生的一种胺类激素。其具有促进睡眠、调节时差、抗衰老、调节免疫、抗肿瘤等多项生理功能。褪黑激素作用于 DM 大鼠后,可以降低视网膜硝基酪氨酸和丙二醛的水平,下调缺氧诱导因子 1、VEGF-A 和 PEDF,表现出抗氧化的能力^[40]。

3.10 α -促黑素细胞激素 α -促黑素细胞激素是促黑素细胞激素中的一种,为一种神经内分泌激素,具有抗炎和免疫调节作用。有学者在 DM 大鼠玻璃体内注射 α -促黑素细胞激素,5 周后发现视网膜中异常变化的内皮细胞型一氧化氮合酶、诱导型一氧化

氮合酶、细胞间黏附分子-1 和 TNF- α 被纠正,其具有抗凋亡和抗氧化的作用^[41]。

3.11 降血脂药物 有研究认为阿托伐他汀(Atorvastatin)可以通过恢复 DM 大鼠视网膜的泛素-蛋白酶体系统的活性,显著降低视网膜的氧化应激水平,从而减缓或者逆转 DR 的进展^[42]。并且 Atorvastatin 可恢复视网膜 Müller 神经胶质细胞基质金属蛋白酶-7 的活性,防止神经元细胞的死亡,并且它的作用与保存血-视网膜屏障的完整性相关联^[43]。

3.12 其他抗氧化剂 除了上述抗氧化剂以外,还有许多抗氧化剂也在视网膜抗 OS 中发挥了重要的作用,如:复方血栓通、胡芦巴、羟苯磺酸钙、叶黄素、虾青素、白藜芦醇、银杏叶提取物、维生素 C、维生素 D、维生素 E 等。

4 展望

DR 确切的发病机制尚未完全明了,但 OS 在 DR 中的作用非常重要,通过了解 OS 与 DR 之间的相互作用,积极地减少 OS 对 DR 的损伤,通过利用各种有作用的抗氧化剂增强抗氧化酶的活性,减少 OS 标志物的产生,从而延缓 DR 的发生发展。

参考文献

- 1 Van Reyk DM, Gillies MC, Davies MJ. The retina: oxidative stress and diabetes[J]. *Redox Reprot*, 2003, 8(4): 187-192.
- 2 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625.
- 3 Hambali Z, Ahmad Z, Arab S, Khazaai H. Oxidative stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure patients[J]. *Indian J Nephrol*, 2011, 21(1): 21-25.
- 4 Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(5): 567-575.
- 5 Schapira AH, Gegg M. Mitochondrial contribution to Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 159-160.
- 6 Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy[J]. *Redox Biol*, 2014, 2(6): 661-666.
- 7 Bansal S, Siddarth M, Chawla D, Banerjee BD, Madhu SV, Tripathi AK. Advanced glycation end products enhance reactive oxygen and nitrogen species generation in neutrophils *in vitro* [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 361(1-2): 289-296.
- 8 Yang Y, Hayden MR, Sowers S, Bagree SV, Sowers JR. Retinal redox stress and remodeling in cardiometabolic syndrome and diabetes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2010, 3(6): 392-403.
- 9 Yeung CM, Lo AC, Cheung AK, Chung SS, Wong D, Chung SK. More severe type 2 diabetes-associated ischemic stroke injury is alleviated in aldose reductase-deficient mice [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(9): 2026-2034.
- 10 Kiss L, Szabó C. The pathogenesis of diabetic complications: the role of DNA injury and poly(ADP-ribose) polymerase activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005, 100(Suppl 1): 29-37.
- 11 Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070.
- 12 Cervellati F, Cervellati C, Romani A, Cremonini E, Sticozzi C, Belmonte G, et al. Hypoxia induces cell damage via oxidative stress in retinal epithelial cells[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(3): 303-312.
- 13 朱冬青, 郑志, 顾青, 许迅. 视网膜酸化诱导 VEGF 与 PEDF 表达及其与氧化应激的关系[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(4): 326-330.
- 14 Guo D, Bi H, Liu B, Wu Q, Wang D, Cui Y. Reactive oxygen species-induced cytotoxic effects of zinc oxide nanoparticles in rat

- retinal ganglion cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27 (2): 731-738.
- 15 Guo D, Bi H, Wu Q, Wang D, Cui Y. Zinc oxide nanoparticles induce rat retinal ganglion cell damage through bcl-2, caspase-9 and caspase-12 pathways [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2013, 13 (6): 3769-3777.
 - 16 Li SY, Fu ZJ, Ma H, Jang WC, So KF, Wong D, et al. Effect of lutein on retinal neurons and oxidative stress in a model of acute retinal Ischemia/Reperfusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (2): 836-843.
 - 17 Qi Y, Chen L, Zhang L, Liu WB, Chen XY, Yang XG. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107 (1): 44-51.
 - 18 Ola MS, Ahmed MM, Abuhashish HM, Al-Rejaie SS, Alhomida AS. Telmisartan ameliorates neurotrophic support and oxidative stress in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38 (8): 1572-1579.
 - 19 Dong LY, Jin J, Lu G, Kang XL. Astaxanthin attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in db/db mice by inhibition of oxidative stress [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11 (3): 960-974.
 - 20 Yu X, Kensler T. Nrf2 as a target for cancer chemoprevention [J]. *Mutat Res*, 2005, 591 (1-2): 93-102.
 - 21 Xu Z, Wei Y, Gong J, Cho H, Park JK, Sung ER, et al. NRF2 plays a protective role in diabetic retinopathy in mice [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (1): 204-213.
 - 22 Zhong Q, Mishra M, Kowluru RA. Transcription factor Nrf2-mediated antioxidant defense system in the development of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (6): 3941-3948.
 - 23 Castilho Á, Aveleira CA, Leal EC, Simões NF, Fernandes CR, Meirinhos RI, et al. Heme oxygenase-1 protects retinal endothelial cells against high glucose- and oxidative/nitrosative stress-induced toxicity [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e42428.
 - 24 Kowluru RA, Santos JM, Zhong Q. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (9): 5653-5660.
 - 25 Liu R, Liu H, Ha Y, Tilton RG, Zhang W. Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6 [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 902842.
 - 26 Munday R, Zhang Y, Munday CM, Li J. Structure-activity relationships in the induction of Phase II enzymes by derivatives of 3H-1,2-dithiole-3-thione in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160 (2): 115-122.
 - 27 田敏, 周琦, 吕红彬, 李友谊, 何跃, 欧阳科. 5,6-二氢环戊烯并1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮对2型糖尿病大鼠视网膜核因子NF-E2相关因子及血红素氧合酶-1表达的影响 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30 (2): 187-192.
 - 28 Tan SM, de Haan JB. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: how much is too much? [J]. *Redox Rep*, 2014, 19 (3): 107-117.
 - 29 Sheikpranbabu S, Haribalaganesh R, Gurunathan S. Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end-products-induced cytotoxicity in retinal pericytes [J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37 (6): 505-511.
 - 30 Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGE), oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12 (3): 362-368.
 - 31 Sheikpranbabu S, Haribalaganesh R, Gurunathan S. Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end-products-induced cytotoxicity in retinal pericytes [J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37 (6): 505-511.
 - 32 Banumathi E, Sheikpranbabu S, Haribalaganesh R, Gurunathan S. PEDF prevents reactive oxygen species generation and retinal endothelial cell damage at high glucose levels [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90 (1): 89-96.
 - 33 Maeda S, Matsui T, Ojima A, Takeuchi M, Yamagishi S. Sulforaphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products [J]. *Nutr Res*, 2014, 34 (9): 807-813.
 - 34 Jia WC, Liu G, Zhang CD, Zhang SP. Formononetin attenuates hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced apoptosis and NF- κ B activation in RGC-5 cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (15): 2191-2197.
 - 35 Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6 (1): 80.
 - 36 Nebbioso M, Pranno F, Pescosolido N. Lipoic acid in animal models and clinical use in diabetic retinopathy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14 (13): 1829-1838.
 - 37 Ozdemir G, Kılınç M, Ergün Y, Sahin E. Rapamycin inhibits oxidative and angiogenic mediators in diabetic retinopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2014, 49 (5): 443-449.
 - 38 Cao Y, Li X, Shi P, Wang LX, Sui ZG. Effects of L-carnitine on high glucose-induced oxidative stress in retinal ganglion cells [J]. *Pharmacology*, 2014, 94 (3-4): 123-130.
 - 39 Kumar B, Gupta SK, Nag TC, Srivastava S, Saxena R, Jha KA, et al. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125 (2): 193-202.
 - 40 Ozdemir G, Ergün Y, Bakari S, Kılınç M, Durdu H, Ganiyusufoglu E. Melatonin prevents retinal oxidative stress and vascular changes in diabetic rats [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28 (8): 1020-1027.
 - 41 Zhang L, Dong L, Liu X, Jiang Y, Zhang L, Zhang X, et al. α -Melanocyte-stimulating hormone protects retinal vascular endothelial cells from oxidative stress and apoptosis in a rat model of diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e93433.
 - 42 Fernandes R, Bento CF, Matafome P, Sena CM, Seica RM, Pereira P. Atorvastatin-mediated protection of the retina in a model of diabetes with hyperlipidemia [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92 (12): 1037-1043.
 - 43 Ali TK, Al-Gayyar MM, Matragoon S, Pillai BA, Abdelsaid MA, Nussbaum JJ, et al. Diabetes-induced peroxynitrite impairs the balance of pro-nerve growth factor and nerve growth factor, and causes neurovascular injury [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (3): 657-668.