引文格式:唐磊,徐国彤,张敬法. 褪黑素治疗糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 眼科新进展,2021,41(7):684-687. doi:10.13389/j.cnki.rao.2021.0142

【文献综述】

褪黑素治疗糖尿病视网膜病变的研究进展△

唐磊 徐国彤 张敬法

作者简介:唐磊(ORCID:0000-0001-6921-4953),女,1990年12月出生,安徽合肥人,在读博士研究生。主要研究方向:糖尿病视网膜病变。E-mail:408428008@qq.com
通信作者:张敬法(ORCID:0000-0003-0601-4342),男,1979年2月出生,山东青岛人,副主任医师,副教授。主要研究方向:眼底病。E-mail:13917311571@139.com
通信作者:徐国彤(ORCID:0000-0002-0541-7214),男,1957年4月出生,黑龙江哈尔滨人,教授。研究方向:老年性与代谢性眼病。E-mail:gtxu@tongji.edu.cn

收稿日期:2020-08-21
修回日期:2021-05-06
本文编辑:方红玲,王燕
△基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81570852);"重大新药创制"科技重大专项课题资助(编号:2019ZX09301113)
作者单位:200092 上海市,同济大学医学院,同济眼科研究所,同济大学医学院再生医学系及药理学系(唐磊,徐国彤);200080 上海市,上海市第一人民医院眼科,国家眼部疾病临床医学研究中心,上海市眼底病重点实验室,上海眼视觉与光医学工程技术研究中心,上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心(张敬法)

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病在眼部的并发症之一,是工作人群视力下降的主要原因。DR的发病机制复杂,炎症、氧化应激、内质网应激和自噬等诸多因素均参与了DR的病理生理过程,目前尚缺乏有效的治疗措施。褪黑素是人脑松果体的合成产物,可释放到脑脊液和血液中;褪黑素及其代谢物具有多种生理功能,对炎症和氧化应激均具有拮抗作用。在不同的病理生理条件下,褪黑素还具有调节自噬和凋亡的功能。本文就褪黑素在DR及其并发症中的应用及潜在治疗进行阐述,以期为治疗DR提供新的思路和治疗靶点。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;炎症;氧化应激;褪黑素;血-视网膜屏障
【中图分类号】 R774

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病在眼部重要的并发症,是导致全球工作人群视力下降的主要原因之一。其中,糖尿病黄斑水肿(DME)以及增生型DR(PDR)是导致DR患者致盲的最主要原因。在过去30多年中,随着医疗进步、早期筛查以及防治工作的开展,PDR的发病率逐年下降。因此,现阶段DME成为糖尿病患者最主要的致盲原因[1]。

1 DR的发病机制

DR的发病机制复杂,包括微血管病变、神经元病变以及低-中度炎症反应,其中,氧化应激、炎症、内质网应激和自噬等诸多因素均参与了DR的病理生理过程[2]。在高血糖状态下,氧化应激水平升高可导致线粒体功能障碍、多元醇途径和氨基己糖途径激活、糖基化产物增加、蛋白激酶C活化,产生大量活性氧自由基(ROS)。而过量的ROS又会激活上述四条途径,攻击视网膜蛋白质、脂质、核酸及细胞膜内酶系统,破坏细胞内生物大分子,导致视网膜微血管病变、神经元及神经胶质细胞病变,加重视网膜"神经-血管单元"损伤,参与并加重了DR的发生发展[3]。

长期慢性炎症也是DR发病的重要环节。促炎相关因子释放增多,如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)所介导的白细胞与视网膜毛细血管内皮黏附是DR发生的早期事件。血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和ICAM-1等炎症相关因子共同参与了内皮细胞及周细胞丢失、基底膜增厚、微血管瘤形成,以及视网膜新生血管形成等[2]。在糖尿病动物模型中,拮抗促炎因子可不同程度地减缓糖尿病血-视网膜屏障(BRB)的破坏;在不同阶段的糖尿病患者,包括NPDR、PDR和DME的眼内液中,可检测到大量炎症相关因子的表达升高,如VEGF、PLGF、IGF-1、bFGF、PEDF、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IP10、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1、TNF-α、iNOS、RANTES、C3a/5a等[4]。并且,在临床实践中,糖皮质激素,如缓释地塞米松植入物,可显著减轻DME患者黄斑区水肿,这些均提示炎症因素在DR发病机制中发挥了重要作用[5]。

2 褪黑素及其在DR中的应用

褪黑素是人脑松果体的合成产物,可释放到脑脊液和血液中[2]。正常人视网膜也可产生褪黑素,调节氧化还原反应和多巴胺代谢,其代谢产物吲哚具有多种生理功能,对炎症和氧化应激具有拮抗作用[6]。此外,褪黑素在不同的病理生理条件下具有调节自噬和凋亡的作用[7]。

2.1 褪黑素调控血糖 长期存在的高血糖会对糖尿病患者的各种组织,特别是眼、肾、心脏、血管、神经造成慢性损害及功能障碍,而褪黑素在控制血糖方面发挥了良好作用。新近研究表明,2型糖尿病患者与正常人相比,夜间褪黑素的分泌量较低,给予褪黑素缓释剂(2 mg)5个月后可显著降低患者糖化血红蛋白和血糖的水平[8],且较大剂量的褪黑素(6 mg)能够更好地控制2型糖尿病患者的血糖浓度[9]。

此外，对部分糖尿病患者给于褪黑素（10 mg）、醋酸锌（50 mg）联合二甲双胍用药，其组织反应性较单一用药效果更好。

在松果体切除的动物中，由于葡萄糖转运体-4的表达降低导致葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗，褪黑素可控制动物血糖水平并缓解这些症状[10]。在链-脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中，给予重组人胰岛素注射液（15 U·kg^{-1}·d^{-1}）和褪黑素（0.2 mg·kg^{-1}·d^{-1}）联合用药8周，与胰岛素单独用药相比，可有效改善血浆葡萄糖水平和胰岛素敏感性[11]，且褪黑素治疗（100 mg·kg^{-1}·d^{-1}）8周后可改善高脂肪饮食小鼠的血清褪黑素水平和胰岛素抵抗[12]。

2.2 褪黑素抑制氧化应激 视网膜中的光感受器细胞是褪黑素的主要产生部位，也是视网膜ROS产生的主要场所。在高血糖状态下，抗氧化酶表达受抑制，清除自由基功能下降，由于糖尿病大鼠视网膜褪黑素水平降低，因此其夜间较白天产生更多的超氧化物[13]。

谷胱甘肽作为抗氧化剂与其他自由基清除剂发挥协同作用，褪黑素可上调糖尿病大鼠视网膜中的谷胱甘肽，并维持过氧化氢酶的活性，从而延缓DR的发展[14]。除了刺激抗氧化酶（谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶等）的产生外，褪黑素还可抑制促氧化酶［髓过氧化物酶、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、一氧化氮合酶（NOS）和环氧合酶-2等］的活性、清除自由基、减少氧化应激损伤[15]。褪黑素还可通过螯合Fenton/Haber-Weiss反应中的过渡金属来减少羟自由基的形成，在与自由基相互作用后，褪黑素转化为稳定且不可逆的自由基清除代谢物，启动清除级联反应[16]。褪黑素还可以限制线粒体电子传递链中的电子泄漏，减少超氧阴离子自由基的氧还原，抑制氧化应激反应。

核因子E2相关因子（Nrf2）是调节机体氧化应激反应的重要转录因子，负责调控下游Ⅱ相解毒酶与抗氧化酶（血红素-1、醌氧化还原酶1、谷胱甘肽S-转移酶）的表达，褪黑素通过刺激这些抗氧化基因的表达维持细胞氧化还原的稳定性。在糖尿病大鼠视网膜及体外高糖培养的Müller细胞中，Nrf2表达降低，谷胱甘肽和谷氨酸半胱氨酸连接酶下调，褪黑素通过激活PI3K/Akt/PKB通路，提升Nrf2活性和谷氨酸半胱氨酸连接酶水平，从而降低糖尿病大鼠视网膜中的氧化应激水平[6]。

脂质过氧化标记物硫代巴比妥酸反应物和蛋白质氧化标记物氧化蛋白产物在DR患者血清和糖尿病大鼠视网膜中表达升高[17]。褪黑素可降低糖尿病大鼠视网膜中脂质过氧化物水平，抑制NOS活性，减少一氧化氮（NO）的产生，恢复过氧化氢酶活性。作为活性氧的直接清除剂，褪黑素可中和糖尿病脂质过氧化过程中的羟自由基和清除H_2O_2[18]。

2.3 褪黑素抑制炎症 NF-κB激活引起的炎症因子释放在DR中扮演了重要角色。高血糖、氧化应激、细胞因子表达、蛋白激酶等均可诱导NF-κB的活化，继而上调各种黏附因子的表达，促进白细胞与视网膜内皮细胞黏附，导致毛细血管闭塞和视网膜缺血。褪黑素通过抑制NF-κB活化减少多种炎症因子的表达，如TNF-α、IL-6、IL-1β等，进而减轻视网膜炎症和微血管障碍[19]。褪黑素还通过拮抗p38 MAPK通路的激活及各种刺激因子抑制环氧化酶-2发挥抗炎作用，改善炎症情况[20]。

DR晚期伴随着大量新生血管生成，炎症和氧化应激可刺激视网膜色素上皮（RPE）细胞释放大量的VEGF，且巨噬细胞也可分泌TNF-α等促炎细胞因子诱导RPE细胞分泌VEGF，视网膜中高浓度的VEGF可导致血-视网膜屏障破坏，引起血管渗漏并促进视网膜新生血管的生成。褪黑素通过抑制iNOS减少NO产生，降低过氧亚硝酸盐引起的脂质过氧化，降低视网膜中VEGF和NO的水平，抑制视网膜新生血管的生成[21]。

DME的病理特征是视网膜层间积液或视网膜下积液，此外，也可观察到视网膜Müller细胞肿胀、星形胶质细胞减少。褪黑素可降低糖尿病大鼠视网膜中基质金属蛋白酶-9（MMP-9）和NO水平，并抑制高糖培养的Müller细胞产生大量的HIF-1α和VEGF，减轻Müller细胞肿胀和血管渗漏情况[6]。临床中，抗VEGF药物，如雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等，在治疗DME中疗效显著，能减轻黄斑水肿。抗VEGF药物联合褪黑素使用有可能提高DR的治疗效果。

2.4 褪黑素抑制内质网应激 内质网是多种蛋白的主要合成场所，当各种应激因素导致内质网稳态被打破，使过多的未折叠或错误折叠蛋白在内质网蓄积时，将引起内质网应激（ERS）。褪黑素可不同程度减轻糖尿病高血糖诱导的视网膜ERS[18]。衣霉素（ERS激活剂）和雷帕霉素（自噬诱导剂）可降低细胞活力，褪黑素可通过抑制ERS减轻自噬，提升细胞活力[22]。此外，褪黑素通过下调促凋亡蛋白（p38、JNK）和半胱氨酸蛋白酶-3等凋亡标志物，清除自由基，缓解胰岛素瘤大鼠胰腺β细胞的ERS，提升高血糖状态下胰岛细胞的存活率[23]。有研究发现，褪黑素通过抑制ERS相关基因的表达保护神经胶质细胞免受甲基苯丙胺诱导的损伤，同时褪黑素可促进抗氧化基因的表达，恢复细胞的抗氧化能力[24]。

2.5 褪黑素调节自噬 自噬是人体分解代谢的重要途径之一，主要通过对受损细胞器和细胞内大分子物质的降解和循环利用来维持细胞内环境稳定。自噬能够在一定程度上延缓DR的发生发展过程。

褪黑素调节自噬的机制研究也较为广泛。正常

生理条件下，褪黑素可以调节乙酰化酶活性，通过mTOR依赖途径诱导自噬，促进细胞存活[25]。然而在氧化应激或有毒物质刺激下，褪黑素通过激活细胞内PI3k/Akt通路抑制自噬[26]。

研究表明，褪黑素通过激活AMPK导致HIF-1α积累，调控DR自噬清除过剩的自由基，保护线粒体内膜的完整性，增加线粒体复合酶活性，从而干扰细胞凋亡[27]。抑制自噬会诱发RPE细胞在高糖刺激下NLRP3炎症小体的激活[28]，褪黑素降低了高糖刺激下视网膜内皮细胞和RPE细胞的炎症水平[29]。此外，褪黑素通过改善氧化应激和ERS间接影响自噬。

2.6 褪黑素抑制乙酰化酶 DR中表观遗传修饰可引起线粒体损伤，氧化应激使组蛋白乙酰化和甲基化发生变化，因此去乙酰化酶在DR的进展中发挥重要作用[30]。糖尿病诱导的氧化应激抑制SIRT1促使NF-κB乙酰化，从而激活MMP-9转录[31]。MMP-9在疾病早期触发细胞凋亡，在疾病后期促进血管生成。白藜芦醇作为去乙酰化酶底物的稳定剂，通过调节谷氨酸转运体和谷氨酰胺合成酶的表达来阻止糖尿病大鼠视网膜细胞外谷氨酸的积累。这种去乙酰化酶介导的作用使DR中神经元细胞免于死亡。在DR中，谷氨酸系统（谷氨酸受体和转运体）和突触功能（胞外蛋白）受损，导致兴奋性毒性和神经元退化。在这种情况下，褪黑素作为去乙酰化酶和抗兴奋分子的调制器，可能有助于预防和治疗DR[32]。

3 小结

由于全球糖尿病患病率的快速增长，探索糖尿病并发症的有效治疗方法是一个重要问题。糖尿病的常规治疗一般基于血糖控制，但现有药物不能完全控制并发症的发生。目前的研究表明，褪黑素通过调节脂质和糖代谢减少胰岛素抵抗，增加胰岛素的敏感性来改善糖尿病及其并发症。本文回顾了炎症、氧化应激、自噬途径、线粒体功能障碍和ERS等在DR中的病理机制；并阐述了褪黑素在上述过程中的作用。鉴于褪黑素的抗氧化和抗炎特性及其调节线粒体和内质网的功能，褪黑素有望成为治疗DR的有效药物。

参考文献

[1] GUNDOGAN F C, YOLCU U, AKAY F, ILHAN A, OZGE G, UZUN S. Diabetic macular edema [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(2): 505-510.
[2] DEHDASHTIAN E, MEHRZADI S, YOUSEFI B, HOSSEINZADEH A, REITER R J, SAFA M, *et al*. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2018, 193: 20-33.
[3] GIACCO F, BROWNLEE M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070.
[4] RÜBSAM A, PARIKH S, FORT P E. Role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 942.
[5] ADAMIEC-MROCZEK J, OFICJALSKA-MLYNCZAK J, MISIUK-HOJLO M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: analysis of vitreous samples [J]. *Cytokine*, 2010, 49(3): 269-274.
[6] JIANG T, CHANG Q, CAI J, FAN J, ZHANG X, XU G. Protective effects of melatonin on retinal inflammation and oxidative stress in experimental diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3528274.
[7] HOSSEINZADEH A, KAMRAVA S K, JOGHATAEI M T, DARABI R, SHAKERI-ZADEH A, SHAHRIARI M, *et al*. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(4): 411-425.
[8] BEHRAM KANDEMIR Y, GUNTEKIN Ü, TOSUN V, KORUCUK N, BOZDEMIR M N. Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by the phosphorylation of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) [J]. *Cell Mol Biol*, 2018, 64(14): 47-52.
[9] REZVANFAR M R, HESHMATI G, CHEHREI A, HAGHVERDI F, RAFIEE F, REZVANFAR F. Effect of bedtime melatonin consumption on diabetes control and lipid profile [J]. *Int J Diab Dev Ctries*, 2017, 37(1): 74-77.
[10] SUN H, WANG X, CHEN J, GUSDON A M, SONG K, LI L, *et al*. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 2304746.
[11] DE OLIVEIRA A C, ANDREOTTI S, SERTIE R A L, CAMPANA A B, DE PROENÇA A R G, VASCONCELOS R P, *et al*. Combined treatment with melatonin and insulin improves glycemic control, white adipose tissue metabolism and reproductive axis of diabetic male rats [J]. *Life Sci*, 2018, 199: 158-166.
[12] SARTORI C, DESSEN P, MATHIEU C, MONNEY A, BLOCH J, NICOD P, *et al*. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(12): 5311-5317.
[13] HUANG H, WANG Z, WENG S J, SUN X H, YANG X L. Neuromodulatory role of melatonin in retinal information processing [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 32: 64-87.
[14] GOUDARZI M, KHODAYAR M J, HOSSEINI TABATABAEI S M T, GHAZNAVI H, FATEMI I, MEHRZADI S. Pre-treatment with melatonin protects against cyclophosphamide-induced oxidative stress and renal damage in mice [J]. *Clin Pharmacol*, 2017, 31(6): 625-635.
[15] MAIOCCHI S L, MORRIS J C, REES M D, THOMAS S R. Regulation of the nitric oxide oxidase activity of myeloperoxidase by pharmacological agents [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 2017: 90-115.
[16] QIAO Y F, GUO W J, LI L, SHAO S, QIAO X, SHAO J J, *et al*. Melatonin attenuates hypertension-induced renal injury partially through inhibiting oxidative stress in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 21-26.
[17] DJORDJEVIC B, CVETKOVIC T, STOIMENOV T J, DESPOTOVIC M, ZIVANOVIC S, BASIC J, *et al* Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 290-297.
[18] FERNÁNDEZ A, ORDÓÑEZ R, REITER R J, GONZÁLEZ-GALLEGO J, MAURIZ J L. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3): 292-307.
[19] GARCÍA J J, LÓPEZ-PINGARRÓN L, ALMEIDA-SOUZA P, TRES A, ESCUDERO P, GARCÍA-GIL F A, *et al*. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(3): 225-237.
[20] TRIVEDI P P, JENA G B, TIKOO K B, KUMAR V. Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(3): 255-267.
[21] WANG H, HAN X, WITTCHEN E S, HARTNETT M E. TNF-α mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent β-catenin

activation [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 116-128.
[22] FENG D, WANG B, WANG L, ABRAHAM N, TAO K, HUANG L. Pre-ischemia melatonin treatment alleviated acute neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent autophagy via PERK and IRE1 signalings [J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(3): e12395.
[23] PARK J H, SHIM H M, NA A Y, BAE K C, BAE J H, IM S S, *et al*. Melatonin prevents pancreatic β-cell loss due to glucotoxicity: the relationship between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(2): 143-153.
[24] TUNGKUM W, JUMNONGPRAKHON P, TOCHARUS C, GOVITRAPONG P, TOCHARUS J. Melatonin suppresses methamphetamine-triggered endoplasmic reticulum stress in C6 cells glioma cell lines [J]. *J Toxicol Sci*, 2017, 42(1): 63-71.
[25] CHOI S I, KIM K S, OH J Y, JIN J Y, LEE G H, KIM E K. Melatonin induces autophagy via an mtor-dependent pathway and enhances clearance of mutant-TGFBIp [J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(4): 361-372.
[26] DE LUXAN-DELGADO B, POTES Y, RUBIO-GONZALEZ A, CABALLERO B, SOLANO J J, FERNANDEZ-FERNANDEZ M, *et al*. Melatonin reduces endoplasmic reticulum stress and autophagy in liver of leptin-deficient mice [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(1): 108-123.
[27] RUI B B, CHEN H, JANG L, LI Z, YANG J M, XU W P, *et al*. Melatonin upregulates the activity of AMPK and attenuates lipid accumulation in alcohol-induced rats [J]. *Alcohol Alcohol*, 2016, 51(1): 11-19.
[28] SHI H, ZHANG Z, WANG X, LI R, HOU W, BI W, *et al*. Inhibition of autophagy induces IL-1β release from ARPE-19 cells via ROS mediated NLRP3 inflammasome activation under high glucose stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 1071-1076.
[29] XIE M, HU A, LUO Y, SUN W, HU X, TANG S. Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1β stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 921-928.
[30] KOWLURU R A, MISHRA M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(11): 2474-2483.
[31] KOWLURU R A, SANTOS J M, ZHONG Q. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5653-5660.
[32] HOU X, ROOKLIN D, FANG H, ZHANG Y. Resveratrol serves as a protein-substrate interaction stabilizer in human SIRT1 activation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 38186.

Progress of melatonin in the treatment of diabetic retinopathy

TANG Lei[1], XU Guotong[1], ZHANG Jingfa[2]

1. *Tongji Eye Institute, Department of Regenerative Medicine, Department of Pharmacology, Tongji University School of Medicine, Shanghai* 200092, *China*
2. *Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital), Shanghai Jiaotong University; National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine; Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases; Shanghai* 200080, *China*

Corresponding author: ZHANG Jingfa, E-mail: 13917311571@139.com; XU Guotong, E-mail: gtxu@tongji.edu.cn

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR), one of the complications of diabetes mellitus in the eye, remains as the major cause of blindness in working-age population. The pathogenesis of DR is complex, and the inflammation, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy, etc., are all involved in the pathophysiological process of DR, which lacks of effective treatments. Melatonin is a synthetic product of the pineal gland, released into both the cerebrospinal fluid and the blood. This indole and its metabolites have many physiological functions and play protective roles against inflammation and oxidative stress. In addition, melatonin can regulate autophagy and apoptosis under different pathophysiological conditions. In this study, the application and possible effects of melatonin in DR and its complications are discussed in order to provide new insights in treatment of DR and new therapeutic targets.

【Key words】 diabetic retinopathy; inflammation; oxidative stress; melatonin; blood-retinal barrier