

胞和线粒体功能就会受到影响。在糖尿病高血糖状态下,过量的葡萄糖在三羧酸循环中被降解,电子传递链负荷增加,线粒体中氧化剂生成增加,从而导致ROS的过量产生^[11]。视网膜是机体耗氧量最多的组织,因此更易受到氧自由基的损伤,当ROS产生过量时,视网膜氧化应激增加,线粒体功能紊乱,进而引起视网膜毛细血管细胞凋亡等一系列视网膜组织细胞功能损伤。近几十年来,有研究强调了糖尿病患者视网膜中高水平的ROS及其对视网膜组织细胞功能的影响,与其他视网膜细胞相比,光感受器拥有更多的线粒体,并且已有研究证明光感受器是视网膜中ROS的主要来源,是DR中超氧化物的主要贡献者^[12]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠中,高血糖可导致感光细胞中线粒体电子传递链受损进而引起视网膜超氧化物水平增加^[13]。在高葡萄糖培养环境下,视网膜神经节细胞ROS过度产生,破坏抗氧化防御机制,引起线粒体功能障碍,同时ERK1/2-Akt-tuberin-mTOR依赖性信号通路激活,导致炎症介质和神经退行性标志物表达增加^[14]。这些相关研究将有助于我们进一步认识线粒体功能障碍、ROS过度产生与视网膜细胞损伤和DR发病机制的关系。

2.2 代谢途径异常 糖尿病引起的机体代谢紊乱是产生DR的根本原因,多条代谢途径,如多元醇途径、AGEs途径、HBP途径、PKC途径和Ang II途径等在DR发生发展过程中具有重要作用。这些代谢异常影响视网膜ROS的产生,反之,ROS过度产生又进一步增加这些代谢途径的紊乱,在不同途径之间也可通过ROS或其他中间成分相互关联。

2.2.1 多元醇途径 多元醇途径也称为山梨糖醇-醛糖还原酶途径,虽然多元醇途径是次要的葡萄糖代谢途径,但却在DR中起关键作用。正常情况下,葡萄糖通过糖酵解途径代谢,在高血糖条件下,多元醇途径活性增加,过量的葡萄糖通过醛糖还原酶转化为山梨糖醇,然后转化为果糖。多元醇途径激活产生氧化应激,一方面通过醛糖还原酶产生的山梨糖醇增加了还原型辅酶II(NADPH)氧化酶的消耗,影响抗氧化剂还原型谷胱甘肽(GSH)的产生,导致抗氧化失衡;另一方面,山梨糖醇转化成的果糖被磷酸化为3-磷酸果糖,然后被分解为3-脱氧葡萄糖苷,后者可促进AGEs形成^[15]。此外,高血糖下山梨糖醇的产生和积累可导致视网膜细胞渗透压增加、细胞水肿、代谢紊乱和微血管损伤。研究发现,在糖尿病大鼠视网膜神经元和高葡萄糖培养的人视网膜内皮细胞中均观察到醛糖还原酶免疫反应性增加,而醛糖还原酶抑制剂可阻止糖尿病大鼠视网膜血管壁补体的早期活化以及血管周细胞和内皮细胞的后期凋亡^[16]。

2.2.2 AGEs途径 长期暴露于高血糖会显著增加大分子蛋白质和脂质等的非酶糖基化,进而引起

AGEs的积累。AGEs是不可逆的交联产物,由甲基乙二醛和乙二醛等强糖基化二羰基化合物形成^[17]。AGEs通过与细胞表面的AGE受体(RAGE)相互作用促进核因子(NF)- κ B活化,从而导致视网膜周细胞凋亡和血管内皮生长因子(VEGF)、炎症细胞因子和黏附分子表达增加^[18]。在DR的病理生理过程中,AGE-RAGE的相互作用激活NADPH氧化酶,从而增强细胞内ROS的产生。AGE-RAGE积聚在视网膜微血管中,可直接与细胞内蛋白质相互作用,导致内皮细胞功能障碍^[19]。在2型糖尿病大鼠模型中,AGE前体甲基乙二醛可介导氧化应激并加重内皮功能障碍、AGEs积累、上调炎症标志物并降低一氧化氮生物利用度^[20]。抑制AGEs可改善高血糖引起的血-视网膜屏障渗漏,减少视网膜内皮细胞增殖、迁移和新生血管形成^[21]。

2.2.3 HBP途径 HBP途径是另一种响应慢性高葡萄糖的生化途径,糖尿病患者的视网膜组织中己糖胺水平升高。在HBP途径中,葡萄糖被磷酸化并转化成6-磷酸果糖,然后通过6-磷酸转氨酶将其转化为6-磷酸葡萄糖胺,后者可通过乙酰化和异构化作用转化为N-乙酰氨基葡萄糖6-磷酸,最后形成终产物二磷酸尿嘧啶-N-乙酰氨基葡萄糖,作为蛋白质和脂质翻译后修饰的糖基侧链^[22-23]。据报道,HBP介导ROS在高血糖中的毒性作用,在高葡萄糖水平情况下,会产生大量的ROS,抑制3-磷酸甘油醛脱氢酶的活性,导致糖酵解产物流入HBP途径^[24]。由活化的己糖胺产生的葡萄糖胺增加了过氧化氢的产生,这进一步促进了氧化应激,增加了血管通透性和血管生成^[24]。此外,HBP的激活还可通过增加周细胞损失和无细胞毛细血管形成影响视网膜脉管系统功能,促进DR发生^[25]。

2.2.4 PKC途径 PKC途径在氧化应激诱导的DR发病机制中起关键作用。PKC家族包含多种亚型,已发现PKC- α 、PKC- β 、PKC- δ 和PKC- ϵ 在DR发病过程中被激活^[26]。高血糖状态诱导ROS的积累和二酰基甘油的合成,而二酰基甘油是细胞中PKC通路的关键激活剂^[27]。此外,PKC途径还可通过AGE-RAGE和多元醇途径间接被激活^[7]。视网膜细胞中各种生理过程的调节与PKC密切相关,包括视网膜血流动力学、内皮细胞通透性、白细胞活化和黏附增强以及VEGF的表达^[28]。PKC通路激活通过增加内皮通透性、改变一氧化氮生物利用度、诱导VEGF表达以及血栓素和内皮素-1的产生影响血管张力和通透性,导致内皮细胞损伤^[29]。此外,PKC还可增强NADPH氧化酶的活性,促进内皮细胞、周细胞和系膜细胞等血管细胞产生ROS,导致视网膜毛细血管损伤和血管内皮功能障碍^[30]。因此,高血糖激活PKC通路可加重视网膜细胞的氧化应激损伤。

2.2.5 Ang II途径 肾素-血管紧张素系统介导的

血管通透性改变可能参与 DR 早期血-视网膜屏障破坏,Ang II 是肾素-血管紧张素系统的关键功能性因子,Ang II 产生增加可引起 DR 神经血管损伤^[31]。在 DR 发生发展过程中,Ang II 与其 1 型受体结合激活 PKC,尤其是 PKC- α 异构体,活化的 PKC- α 增强血管 NADPH 氧化酶活性,导致 ROS 产生增加,并诱导氧化应激,从而直接损害血管内皮细胞^[32-33]。此外,Ang II 可诱导血管内皮细胞产生过氧亚硝酸盐并通过 PARP 途径、NF- κ B 途径诱导细胞黏附分子、细胞因子和 VEGF 的转录,导致内皮细胞增殖、迁移和新生血管形成,加剧 DR 进展^[32-33]。除血管生成外,Ang II 还诱导血管重塑,破坏视网膜血管结构,导致毛细血管异常血运重建,进一步加重微血管并发症^[34]。DR 动物模型研究表明,使用 Ang II 受体阻滞剂可减少糖尿病视网膜微血管损伤、血管渗漏、无细胞毛细血管形成和血管生成因子的表达,也可减少视网膜白细胞停滞和黏附分子的表达从而减轻内皮细胞功能障碍^[35]。

3 DR 防治策略

DR 作为糖尿病最常见的微血管并发症,发展至后期引起的视力障碍严重影响患者的生存和生活质量,目前预防和治疗 DR 已成为重大的公共卫生问题。由于糖尿病“代谢记忆”现象的存在,即使严格控制血糖,视网膜微血管病变仍可进展,当患者自觉明显视力障碍时,DR 可能已进展至中晚期,因此,强调对 DR 进行早期预防和控制尤为重要。在 DR 的早期防控中,有效的糖尿病管理,如坚持糖尿病饮食、适当的运动和锻炼、严格控制血糖和血压等仍是基础,此外,应注重预防性 DR 筛查,这在防止 DR 发生中起关键作用。传统的 DR 筛查对已有临床表现的 DR 患者具有一定的病情提示作用,然而,在达到 DR 最低临床诊断标准之前,糖尿病患者的眼底可能已出现不同程度的微血管病变。研究发现,在无明显 DR 临床症状的糖尿病患者中,光学相干断层扫描与光学相干断层扫描血管成像技术已显示出视网膜神经纤维层和神经节细胞层厚度变薄,黄斑中心凹无血管区扩大,黄斑区视网膜和脉络膜毛细血管灌注减少,视盘周围及内侧区域毛细血管密度显著降低^[36-37]。光学相干断层扫描与光学相干断层扫描血管成像技术不同于荧光素眼底血管造影,是无创的、非侵入性的、快速的检查,可以清晰显示视网膜和脉络膜的血管结构和微血管变化,监测 DR 不同阶段病情进展,患者的接受度也相对较高,可作为 DR 临床前期微血管病变检查的重要工具。提倡对糖尿病患者临床前期视网膜病变进行及早地定期检查,这可以更好地了解 DR 的发病机制,预测 DR 的发展,更有助于及早地进行 DR 干预治疗,延缓病情进展。

目前,视网膜氩激光光凝术、玻璃体内注射抗

VEGF 药物和玻璃体切割术是现阶段较成熟的 DR 治疗方式,但在延缓 DR 进展方面存在一定的缺点,如增加患者的不适感和药物的不良反应、经济成本高、疗效易反复等。因此,需要新的靶点和疗法来预防或延缓 DR 的发展。

氧化应激在 DR 发生发展中具有关键作用,抗氧化酶表达降低导致抗氧化防御能力下降、氧化损伤增加是影响 DR 严重程度与病情进展的重要因素。抗氧化酶在氧化应激引起的损伤中具有重要保护作用,如何增加糖尿病患者抗氧化酶水平,并促进抗氧化平衡可能是防治 DR 的新方向。有研究发现,多种膳食补充剂、微量元素等在 DR 防治方面显示出积极的效果,可能作为今后 DR 的辅助疗法^[38]。多酚是饮食中丰富的抗氧化剂,主要来源于水果、蔬菜和谷物等,白藜芦醇是被研究最多的多酚,也是超氧阴离子或单线态氧的良好清除剂。有研究显示,白藜芦醇可上调糖尿病大鼠眼内 GSH 水平并抑制血液和视网膜中内皮细胞一氧化氮合酶活性,减少 ROS 产生,同时白藜芦醇还能抑制 NF- κ B 促炎通路,减少炎症因子分泌,抑制炎症反应^[39]。姜黄素是来源于中药姜黄的植物多酚,具有抗氧化、抗炎和降血糖活性,在糖尿病及其慢性并发症的预防和治疗中显示出良好的应用潜力。在糖尿病大鼠模型中,姜黄素可改善糖尿病引起的视网膜超微结构变化,如视网膜变薄、神经节细胞和内核层细胞凋亡以及视网膜毛细血管基底膜增厚。此外,它还通过降低视网膜中 VEGF 的表达发挥抗新生血管作用^[40]。叶黄素和玉米黄素是视网膜中两种特别的抗氧化色素,主要集中于黄斑区,可以保护黄斑和感光细胞免受光毒性和氧化损伤。研究表明,补充叶黄素和玉米黄素能改善视网膜内层缺血再灌注损伤,并有效抑制氧化应激诱导的视网膜神经节细胞和色素上皮细胞凋亡,在减轻视网膜毛细血管细胞损伤的同时为视网膜非血管细胞提供保护,预防早期糖尿病引起的视网膜组织功能改变^[41-42]。维生素 D 是机体必需的微量元素,也是一种有效的抗氧化剂,维生素 D 缺乏可能参与 DR 的发病机制。以往研究发现,补充维生素 D 后,Nrf2/Keap1 通路可上调超氧化物歧化酶(SOD),并促进 GSH 和谷胱甘肽还原酶的产生,保护细胞免受氧化应激损伤和 ROS 引起的细胞凋亡,维持细胞内正常的氧化还原环境^[43-44]。这些抗氧化剂可能有助于改善 DR 早期微血管病变,并抑制 DR 早期阶段的进展。

中药活性成分的抗氧化功能在 DR 防治方面的作用正在受到关注,杨梅苷是一种天然黄酮,具有抗氧化、抗病毒、细胞保护等作用。研究发现,杨梅苷对糖尿病大鼠具有良好的降血糖功能,还可减轻糖尿病引起的视网膜氧化应激损伤,发挥抗凋亡活性,是 DR 的潜在治疗分子^[45]。另一种天然黄酮类化合物,灯盏花乙素,也具有相似的作用,可减少高血糖

引起的小胶质细胞的活化,抑制视网膜炎症反应和氧化应激进而减轻血-视网膜屏障损伤^[46]。此外,从龙胆属植物中提取的糖苷——龙胆苦苷,也被证明具有抗炎、抗氧化作用,可能在DR的治疗中具有一定功效^[47]。有研究发现,龙胆苦苷可以抑制糖尿病大鼠中NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 和ICAM-1等炎症细胞因子表达,并上调抗氧化标志物GSH、SOD和过氧化氢酶水平,发挥其治疗作用^[48]。中药富含天然的抗氧化活性成分,是发掘抗氧化剂的重要途径之一,深入研究中药抗氧化的有效成分、作用机制和相关分子机制将会为DR的治疗带来新的靶点。

4 小结

目前,DR的治疗方法多侧重于糖尿病黄斑水肿和晚期DR,通过暂时阻止异常视网膜血管的形成来延迟视力丧失,但对于早期DR甚至是临床前期DR仍缺乏有效的防治方法,因此,应提议将阻止或减少DR从早期阶段向更严重阶段的进展作为对抗DR的主要目标,重视对临床前期DR及时地定期筛查,并及早进行干预治疗。DR作为一种多因素疾病,其病理生理学涉及的多种复杂的生化途径异常,它们与高血糖诱导的氧化应激和视网膜微血管损伤密切相关。抗氧化治疗是DR防治的一个重要方向,但如何从众多抗氧化剂中发掘对DR有显著疗效的成分,如何平衡其治疗剂量与副作用以及如何确定抗氧化治疗的时机等方面仍需要更多、更进一步的研究来探讨。

参考文献

- [1] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136.
- [2] KOYA D, KING G L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications [J]. *Diabetes*, 1998, 47(6): 859-866.
- [3] MIWA K, NAKAMURA J, HAMADA Y, NARUSE K, NAKASHIMA E, KATO K, *et al.* The role of polyol pathway in glucose-induced apoptosis of cultured retinal pericytes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 60(1): 1-9.
- [4] DU X L, EDELSTEIN D, ROSSETTI L, FANTUS I G, GOLDBERG H, ZIYADEH F, *et al.* Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(22): 12222-12226.
- [5] HAMMES H P. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 29-38.
- [6] DAMMAK A, HUETE-TORAL F, CARPENA-TORRES C, MARTIN-GIL A, PASTRANA C, CARRACEDO G. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: diagnosis and treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1376.
- [7] KANG Q, YANG C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101799.
- [8] MILLER D J, CASCIO M A, ROSCA M G. Diabetic retinopathy: the role of mitochondria in the neural retina and microvascular disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10): 905.
- [9] POPRAC P, JOMOVA K, SIMUNKOVA M, KOLLAR V, RHODES C J, VALKO M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(7): 592-

- 607.
- [10] SIES H, BERNDT C, JONES D P. Oxidative stress [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715-748.
- [11] BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [12] ESHAQ R S, WRIGHT W S, HARRIS N R. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy [J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 661-666.
- [13] DU Y, VEENSTRA A, PALCZEWSKI K, KERN T S. Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(41): 16586-16591.
- [14] PAL S, RAO G N, PAL A. High glucose-induced ROS accumulation is a critical regulator of ERK1/2-Akt-tuberin-mTOR signalling in RGC-5 cells [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117914.
- [15] HAMADA Y, ARAKI N, KOH N, NAKAMURA J, HORIUCHI S, HOTTA N. Rapid formation of advanced glycation end products by intermediate metabolites of glycolytic pathway and polyol pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 228(2): 539-543.
- [16] DAGHER Z, PARK Y S, ASNAGHI V, HOEHN T, GERHARDINGER C, LORENZI M. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2404-2411.
- [17] GLOMB M A, MONNIER V M. Mechanism of protein modification by glyoxal and glycolaldehyde, reactive intermediates of the Maillard reaction [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(17): 10017-10026.
- [18] YAMAGISHI S, NAKAMURA, MATSUI T, INAGAKI Y, TAKENAKA K, JINNOUCHI Y, *et al.* Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end product-induced retinal vascular hyperpermeability by blocking reactive oxygen species-mediated vascular endothelial growth factor expression [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 20213-20220.
- [19] YAMAGISHI S, MATSUI T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(3): 362-368.
- [20] SENA C M, MATAFOME P, CRISOSTOMO J, RODRIGUES L, FERNANDES R, PEREIRA P, *et al.* Methylglyoxal promotes oxidative stress and endothelial dysfunction [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(5): 497-506.
- [21] WANG N, WANG L, ZHANG C, TAN H Y, ZHANG Y, FENG Y. Berberine suppresses advanced glycation end products-associated diabetic retinopathy in hyperglycemic mice [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e569.
- [22] NAGY T, FISI V, FRANK D, KATAI E, NAGY Z, MISETA A. Hyperglycemia-induced aberrant cell proliferation; a metabolic challenge mediated by protein O-GlcNAc modification [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 999.
- [23] HART G W, HOUSLEY M P, SLAWSON C. Cycling of O-linked beta-N-acetylglucosamine on nucleocytoplasmic proteins [J]. *Nature*, 2007, 446(7139): 1017-1022.
- [24] DU X, MATSUMURA T, EDELSTEIN D, ROSSETTI L, ZSENGELLER Z, SZABO C, *et al.* Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(7): 1049-1057.
- [25] GUREL Z, SHEIBANI N. O-linked beta-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification: a new pathway to decode pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(2): 185-198.
- [26] GERALDES P, KING G L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 106(8): 1319-1331.
- [27] WANG Q J. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(6): 317-323.
- [28] DAS EVCIMEN N, KING G L. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(6): 498-510.
- [29] JIANG Y, ZHANG Q, STEINLE J J. Beta-adrenergic receptor agonist decreases VEGF levels through altered eNOS and PKC signaling in diabetic retina [J]. *Growth Factors*, 2015, 33(3): 192-199.
- [30] VOLPE C M O, VILLAR-DELFINO P H, DOS ANJOS P M F, NOGUEIRA-MACHADO J A. Cellular death, reactive oxygen

- species (ROS) and diabetic complications[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):119.
- [31] SENANAYAKE P, DRAZBA J, SHADRACH K, MILSTED A, RUNGGER-BRANDLE E, NISHIYAMA K, *et al*. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(7):3301-3311.
- [32] OLA M S, ALHOMIDA A S, FERRARIO C M, AHMAD S. Role of tissue renin-angiotensin system and the Chymase/angiotensin-(1-12) axis in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(28):3104-3114.
- [33] BEHI T, KOTWANI A. Potential of angiotensin II receptor blockers in the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Life Sci*, 2017, 176:1-9.
- [34] PARK S W, YUN J H, KIM J H, KIM K W, CHO C H, KIM J H. Angiopoietin 2 induces pericyte apoptosis via alpha3beta1 integrin signaling in diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(9):3057-3068.
- [35] MORI F, HIKICHI T, NAGAOKA T, TAKAHASHI J, KITAYA N, YOSHIDA A. Inhibitory effect of losartan, an AT1 angiotensin II receptor antagonist, on increased leucocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(10):1172-1174.
- [36] VUJOSEVIC S, MURACA A, ALKABES M, VILLANI E, CAVARZERAN F, ROSSETTI L, *et al*. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2019, 39(3):435-445.
- [37] LI Z, WEN X, ZENG P, LIAO Y, FAN S, ZHANG Y, *et al*. Do microvascular changes occur preceding neural impairment in early-stage diabetic retinopathy? Evidence based on the optic nerve head using optical coherence tomography angiography[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(5):531-539.
- [38] DOW C, MANCINI F, RAJAABELINA K, BOUTRON-ROUAULT M C, BALKSU B, BONNET F, *et al*. Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(2):141-156.
- [39] GHADIRI SOUFI F, ARBABI-AVAL E, REZAEI KANAVI M, AHMADIEH H. Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(1):63-68.
- [40] YANG F, YU J, KE F, LAN M, LI D, TAN K, *et al*. Curcumin alleviates diabetic retinopathy in experimental diabetic rats[J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 60(1):43-54.
- [41] NEELAM K, GOENADI C J, LUN K, YIP C C, AU EONG K G. Putative protective role of lutein and zeaxanthin in diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(5):551-558.
- [42] ROBLES-RIVERA R R, CASTELLANOS-GONZALEZ J A, OLVERA-MONTANO C, FLOREA-MARTIN R A, LOPZ-CONTRERAS A K, AREVALO-SIMENTAL D E, *et al*. Adjuvant therapies in diabetic retinopathy as an early approach to delay its progression; the importance of oxidative stress and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:3096470.
- [43] VALLE M S, RUSSO C, MALAGUARNERA L. Protective role of vitamin D against oxidative stress in diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(8):e3447.
- [44] NAKAI K, FUJII H, KONO K, GOTO S, KITAZAWA R, KITAZAWA S, *et al*. Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(4):586-595.
- [45] JIANG J, CHE X, QIAN Y, LU S, WANG Z. Myricitrin exerts protective effect on retina in diabetic retinopathy via modulating oxidative stress expression of VEGF and apoptosis in experimental rats: a docking confirmation study[J]. *Mol Cell Toxicol*, 2022, 18:149-158.
- [46] MEI X, ZHANG T, OUYANG H, LU B, WANG Z, JI L. Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 159:82-95.
- [47] WU S, NING Y, ZHAO Y, SUN W, THORIMBERT S, DECHOUX L, SOLLOGOUB M, ZHANG Y. Research progress of natural product gentiopicroside-a secoiridoid compound[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(1):62-77.
- [48] ZHANG X, SHI E, YANG L, FU W, ZHOU, X. Gentiopicroside attenuates diabetic retinopathy by inhibiting inflammation, oxidative stress, and NF- κ B activation in rat model[J]. *Eur J Inflamm*, 2019, 17(4):205873921984783.

Discussion on the pathogenesis and prevention of diabetic retinopathy from retinal oxidative stress and microvascular changes

WAN Guangming, XUE Rong

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Corresponding author: WAN Guangming, E-mail: wgm6608@163.com

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is a retinal microvascular disorder complicated by long-term hyperglycemia in diabetic patients, which can lead to severe visual impairment as the disease progresses. Although the pathogenesis of DR is complex and not yet clear, oxidative stress has been proven to be one of the critical factors. Hyperglycemia causes the interaction of multiple metabolic abnormalities, induces the excessive production of reactive oxygen species in the retina, and increases oxidative stress damage. Pathological reactions, such as retinal mitochondrial dysfunction, microvascular dysfunction, blood-retinal barrier breakdown, and neovascularization, significantly affect the development of DR at all stages. Therefore, an in-depth study on the role of retinal oxidative stress and microvascular changes in the pathogenesis of DR can help to provide new ideas for the prevention and treatment of DR.

[Key words] diabetic retinopathy; reactive oxygen species; oxidative stress; microvascular changes; antioxidants