

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.024

综述

## 氧化应激在年龄相关性眼病中的作用机制研究进展

陈雄, 陈惠媚, 汤钰综述 姚小磊审核



基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(82174443); 湖南省教育厅资助项目(23A0290); 湖南省研究生科研创新项目(2022CX136)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院眼科(陈雄、陈惠媚、汤钰、姚小磊); 410208 长沙, 湖南中医药大学(陈雄、陈惠媚、汤钰、姚小磊); 410208 长沙, 中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室/湖南省中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心(陈雄、陈惠媚、汤钰、姚小磊)

通信作者: 姚小磊, E-mail: yxlshh@126.com

【摘要】 氧化应激(OS)是指人体在内外环境的有害刺激下,氧化与抗氧化作用失衡,导致活性氧自由基和活性氮自由基堆积所产生的生理和病理反应。它是导致许多急慢性疾病和衰老的重要机制。眼球作为人体的视觉器官,长时间与外界环境接触,加上其代谢旺盛,其结构更易受到OS的损伤,引起眼部疾病的发生。因此,文章就氧化应激因素及其在年龄相关性眼病中的作用机制进行综述,并对目前主要的老年性眼病的OS机制分别进行阐述。

【关键词】 年龄相关性眼病;氧化应激;衰老;活性氧;作用机制

【中图分类号】 R77 【文献标识码】 A

**Research progress of oxidative stress in age-related eye diseases** Chen Xiong\*, Chen Huimei, Tang Yu, Yao Xiaolei.  
\*Department of Ophthalmology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410007, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82174443); Education Department of Hunan Province (23A0290); Innovation Project of Postgraduate Research in Hunan Province (2022CX136)

Corresponding author: Yao Xiaolei, E-mail: yxlshh@126.com

【Abstract】 Oxidative stress (OS) denotes the physiological and pathological response resulting from an imbalance between oxidation and antioxidation under the deleterious influence of internal and external stimuli. This imbalance leads to the accumulation of active oxygen free radicals and active nitrogen free radicals. OS serves as a crucial mechanism contributing to various acute and chronic diseases, as well as the aging process. As the visual organ of the human body, eyeball is consistently exposed to the external environment and undergoes robust metabolism, its structure is particularly susceptible to OS-induced damage, consequently giving rise to eye diseases. Therefore, this paper provides a comprehensive review of oxidative stress factors and their mechanisms in age-related eye diseases, elucidating the OS mechanisms prevalent in major senile eye diseases.

【Key words】 Age-related eye diseases; Oxidative stress; Aging; Reactive oxygen species; Mechanism

人体生命活动的有序进行依赖于机体细胞正常的氧化还原反应。正常状态下,体内的氧化和抗氧化系统会保持一种动态平衡。然而,当外源性或内源性的氧化损伤发生时,天然的人体抗氧化防御不能维持活性氧(reactive oxidative species, ROS)的长期持续平衡。ROS长期失衡,机体会发生线粒体功能障碍和氧化损伤,最终细胞自噬、坏死及凋亡<sup>[1]</sup>。

氧化应激是衰老的危险因素,随着老龄化的逐渐加重,越来越多的病理现象与年龄有关。据文献记载,氧化应激参与多种慢性衰老性疾病,包括心脏病、糖尿病、自身免疫性疾病、神经系统疾病、癌症等<sup>[2]</sup>。而在另外一方面,年龄的增长也会加重氧化应激的损伤。氧化应激与年龄相关性眼病的发生发展也存在着巨大关联,这是一系列由眼组织老化后的年龄退行性

病变所引发的眼科疾病,如干眼症、青光眼、老年性白内障及年龄相关性黄斑变性等疾病<sup>[3-6]</sup>。这些眼病由于其衰老的病理过程而加重了氧化损伤,导致视力下降及视野缺损,极大程度上降低了患者的生活质量。

### 1 人体氧化与抗氧化系统概述

氧化应激是指体内ROS产生与抗氧化系统清除不平衡,导致倾向氧化的一种状态<sup>[6]</sup>。越来越多的证据表明,ROS的主要来源为线粒体(复合物I和III)的电子呼吸传递链(ETC)<sup>[7]</sup>。它是一类基于氧的含未配对的原子或原子团,极不稳定,通过竞争细胞内分子的成对电子,导致脂质过氧化、蛋白质修饰以及染色体和线粒体DNA损伤,从而改变信息传递和基因表达<sup>[8]</sup>。因此,生理条件下,适量的ROS可以维持机体正常的

生理功能,包括增殖、宿主防御、信号转导和基因表达等。然而,一旦 ROS 积累增多,活性氧很容易与蛋白质、脂类、碳水化合物和核酸反应,引起不可逆的功能改变甚至破坏<sup>[9]</sup>。

人体的抗氧化系统主要包括酶抗氧化系统和非酶抗氧化系统,可减少 ROS 的持续损害。这些抗氧化酶相互协作,共同发挥抗氧化作用而保护组织及眼部。酶类抗氧化系统是其中的主要作用部分,包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等,而非酶抗氧化系统包括维生素 A、维生素 E、胡萝卜素、花青素、多酚以及多种代谢产物等<sup>[10]</sup>。

具体来说,SOD 被看作是人体抗氧化的第一道防线,具有歧化超氧化物阴离子,减少过氧化氢的过多积累<sup>[11]</sup>,减轻细胞内氧化损伤的功能。生理状态下,SOD 将过氧化产物转化为过氧化氢,随后 GSH-Px 和 CAT 将其继续转化为水和 O<sub>2</sub> 以减少过氧化物的积累<sup>[12]</sup>。此外谷胱甘肽(glutathione, GSH)还可以通过二硫键与其他活化的 GSH 形成二聚体,即还原型谷胱甘肽,发挥保持角膜和晶状体的透明性、组织的再生与修复的作用<sup>[13]</sup>。除了酶类抗氧化剂外,非酶类抗氧化剂也在眼部的抗氧化过程中发挥着重要作用,例如,被称为抗坏血酸的维生素 C 可以通过贡献电子的方式,与体内的自由基反应,淬灭其反应性,并被氧化为脱氢抗坏血酸,发挥抗氧化作用<sup>[14]</sup>。

## 2 氧化应激与年龄相关性眼病的关系

2.1 氧化应激与衰老的关系 20 世纪 70 年代修订的“自由基理论”认为,自由基引起的损害是导致衰老和寿命缩短的主要原因。当年龄增加,由衰老引发的 DNA 损伤在体内不断聚集,导致 ROS 大量产生,超过抗氧化系统的清除能力,进一步造成 DNA 损伤,加速细胞的衰老,形成恶性循环。大量文献证明,自由基的产生量与寿命长度成反比,且氧化产物的水平随年龄增长而增加<sup>[15]</sup>。同时,年龄的增长导致机体抗氧化系统防御能力减弱,核转录因子核因子红系 2 相关因子(nuclear factor erythroid-2-related factor, Nrf2)、SOD、GSH-Px 等清除酶活性的降低,趋向于促氧化状态,细胞结构损伤,从而导致细胞老化。据文献报道<sup>[16]</sup>,SOD3 的缺失会导致小鼠氧化应激水平升高,表现出过早衰老的症状,包括毛发变白、步态异常和寿命缩短。

2.2 氧化应激是年龄相关性眼病的危险因素 氧化应激是眼部退行性疾病的重要致病因素<sup>[17]</sup>。眼睛作为人体的视觉器官,持续暴露于外界的紫外线、电离辐射及大气污染中,其吸收的能量可从眼表、晶状体、玻璃体穿过到达视网膜<sup>[8]</sup>,引起 DNA 损伤和氧化应激的发生。同时,与其他退行性疾病相类似,眼睛的抗氧化防御能力随年龄的持续增长而下降。过度增多的 ROS 对组织细胞的有害影响会随着时间的不断累积,导致衰老和死亡<sup>[18]</sup>。线粒体在这一过程中起核心作用。从长远来看,氧化损伤会诱发线粒体应激,这种功能失调的线粒体会随着年龄的增长而积累。可见,清除过多积累的 ROS,维护机体正常的抗氧化防御系统对于维持眼部的内环境稳态,预防年龄相关性眼病具有重要意义。

## 3 氧化应激在各种年龄相关性眼病中的作用

眼的氧化应激的产生通常会导致年龄相关性眼病的发生。ROS 的持续积累会导致包括坏死、凋亡、自噬等途径的细胞死亡。因此,清除过多的 ROS 和氧自由基,纠正氧化应激损伤是众多年龄相关性眼病的一种关键的潜在治疗手段。

3.1 年龄相关性白内障 年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)又称为老年性白内障,是白内障最常见的类型,它是一种晶状体的退行性变,现已成为老年人视力下降的主要原因和全球的首位致盲眼病。

与机体大多数组织不同,晶状体的 ROS 主要来自于内质网腔,而非线粒体。加上其与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等过氧化物在晶状体和房水之间流动性很强,因此晶状体极易受到氧化应激的损伤<sup>[19]</sup>。在应激原刺激下,大量产生的 ROS 会触发晶状体蛋白发生错误折叠,细胞为清除这些错误折叠的蛋白,通过蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)和肌醇需要激酶 1(IRE1)的磷酸化激活了一种未折叠蛋白反应机制(unfolded protein response, UPR)并促进 Nrf-2 表达上调<sup>[20]</sup>。上调的 Nrf-2 通过与抗氧化应答元件(AR-ES)结合并促进抗氧化酶的转录而表现出细胞保护特性<sup>[21]</sup>,这些过程有利于细胞的存活。然而,若长期且严重的内质网刺激没有得到抑制,超过阈值水平,内质网的应激会导致 ROS 的积累,并诱导细胞内钙离子浓度的升高,UPR 则触发程序性死亡<sup>[22]</sup>。过量的 ROS 将损害晶状体成分,同时 kelch 样品相关蛋白 1(kelch sample related protein-1, keap1)启动子 DNA 甲基化的丧失,改变了 DNA 甲基化转移酶的水平,从而导致晶状体上皮细胞失去 Nrf2 的抗氧化保护作用<sup>[23]</sup>。

ROS 水平与衰老和白内障的发生发展密切相关。正常情况下,晶状体内的 GSH 可以确保晶状体免受氧化应激的损伤并保持透明。同时,广泛存在于晶状体周围的抗坏血酸(维生素 C),具有保护晶状体免受紫外线引起的氧化损伤的作用,这大大提升了晶状体环境的抗氧化能力<sup>[24]</sup>。然而随着年龄增长,晶状体细胞的抗氧化能力水平下降,GSH 消耗殆尽,蛋白质巯基广泛损失,维生素 C 也随之下降<sup>[25]</sup>。除此之外,年龄增长还会引起不溶性蛋白质增加的问题,晶状体内的可溶性蛋白质减少,相应地非均匀介质增多,影响晶状体的透光性和折射能力,从而诱发 ARC<sup>[26]</sup>。

此外,高血糖也被认为是衰老和白内障关系之间的关联因素之一。这主要是由于高血糖能够使晶状体蛋白糖基化,导致晶状体聚集、浑浊,最终引发晶状体疾病<sup>[27]</sup>。而衰老作为 2 型糖尿病的高危诱发因素,具有加重上述进程的作用。随着 ROS 的增加,晶状体纤维的降解也随之增加。更严重的是,高糖水平能够直接抑制 SOD1 等抗氧化酶,引发糖尿病性白内障形成<sup>[28]</sup>。有文献报道<sup>[29]</sup>,在 D-半乳糖诱导糖尿病白内障模型后,SD 大鼠的 Nrf2、keap1 和血红素氧合酶 1(HO-1)等抗氧化分子的表达水平与对照组相比均明显下调。这是由于白内障的晶状体上皮细胞产生了大量的 ROS,导致晶状体蛋白过度聚集,破坏了 Nrf2-keap1 的抗氧化功能。

3.2 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种退行性眼底病变,常见于 55 岁以上人群,是老年人群的主要致盲原因。氧化应激是 AMD

发展的关键因素,许多文献均报道了氧化应激在 AMD 中的关键性作用。由于视网膜中存在更高的氧化代谢、更多的光敏分子(如脂褐素等)以及更易于暴露于光照的特点,使得该区域的氧化应激相比于其他部位更为典型。

年龄、吸烟、光损伤等均使视网膜(尤其是黄斑区)处于氧化应激中,其中视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞功能的损害是导致 AMD 病情进展的分子途径的早期和关键事件<sup>[30]</sup>。有研究报道,AMD 患者的 RPE 出现了年龄相关性变化。包括但不限于脂褐素积累以及线粒体脂质、蛋白质的损伤<sup>[31]</sup>。积累的 ROS 显著影响 RPE 的功能或造成 RPE 细胞的死亡,导致光感受器功能障碍,促进 AMD 的早期发生。有报道指出,与对照组相比,AMD 患者的氧化应激水平升高。主要表现为丙二醛(malondialdehyde, MDA)、羧乙基吡咯、4-羟羰基醛等脂质过氧化产物的升高<sup>[32]</sup>。

RPE 细胞不断暴露于氧化应激中,并在衰老过程中引起组织退化。泛素-蛋白酶体途径和溶酶体/自噬体途径是真核细胞中的 2 个主要蛋白水解系统。为了应对氧化应激的损伤,Nrf-2 被释放出来,并从细胞质转运到细胞核中<sup>[33]</sup>。有研究者通过基因敲除实验,验证了 Nrf-2 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 在 AMD 氧化损伤中的作用机制<sup>[34]</sup>。Golestaneh 等<sup>[35]</sup>将正常人和 AMD 患者的 RPE 细胞进行培养,结果显示,与正常人 RPE 细胞相比,AMD 患者的 RPE 细胞呈现出更高的氧化应激水平,其 ROS 水平更高且线粒体功能受损。

**3.3 干眼** 干眼是一种多因素疾病,其病理机制多样,主要为泪膜不稳定、泪液渗透性增加、眼表损伤、神经感觉异常及眼表炎性反应等,导致氧化应激的加重。当眼表干燥时,体内的氧化-抗氧化平衡被打破,加上眼表的 SOD 含量较低,产生于线粒体的 ROS 大量释放,引起脂质、蛋白质及核酸等大分子不同程度的损害<sup>[36]</sup>,并最终发展为干眼。研究表明,与正常人群相比,干眼患者的泪膜和眼表中氧化应激标志物表达量增加<sup>[37]</sup>。

同时,大量数据表明,衰老是干眼发生的高危因素。这归因于衰老这一生理现象极大地影响了眼表微环境,导致免疫系统的紊乱和过氧化产物的过度增加,从而促使了干眼的发生<sup>[38]</sup>。已有研究证实,老年大鼠的泪腺中 MDA 和脂褐素增高,这表明长时间暴露于氧化应激是泪腺分泌功能降低的原因,并在年龄相关性干眼的发展中起作用<sup>[39]</sup>。

人体衰老以后,泪腺及眼表都会发生相应的损伤。主要表现为泪腺的腺泡萎缩,腺泡周围及导管周围的纤维化、导管增生及炎性细胞的浸润。此外,与年龄相关的眼睑改变包括眼睑松弛,睑板腺萎缩以及泪液分泌量的减少和眼干症状的发生<sup>[40]</sup>。衰老可通过多种途径导致干眼的发生。譬如,衰老导致体内激素水平下降,从而引发低度炎性反应的持续,泪腺局部炎性反应增强而引起干眼,同时雄激素下降会引发 ROS 与抗氧化酶失衡,组织中线粒体呼吸能力下降和膜电位发生变化,从而加重氧化应激反应,引发干眼<sup>[41]</sup>。同时,衰老导致泪腺中氧自由基增多,自由基酶活性降低,随之出现氧化损伤,引发干眼<sup>[42]</sup>。

**3.4 青光眼** 青光眼是一种慢性视神经退行性变,现已成为全球第二大失明原因,其特征为视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及视神经的进行性变性,通常与眼压升高有关,这主要与房水外流受阻于小梁网和 Schlemm 管有关<sup>[8]</sup>。在青光眼的发病类型中,以原发性开角型青光眼最为常见,其患病率与年龄相关,主要影响 40 岁及以上的个体。

紫外线辐射和持续的内源性有氧代谢诱导的氧化应激是青光眼发病的重要危险因素。这主要是由于小梁网状细胞为眼前段最为敏感组织,容易发生氧化应激。当小梁网细胞长期暴露于氧化应激时,ROS 积累增多,氧化应激增强,相关标志物升高,促进了青光眼的病情发展<sup>[43]</sup>。另外,青光眼造成的血管改变会导致缺血和再灌注,从而诱发氧化损伤<sup>[44]</sup>。

同时,随着年龄增长,RGC 细胞丢失,眼部的抗氧化能力减弱,线粒体基质酶、线粒体电子传递链以及线粒体缓冲钙离子的能力丧失<sup>[43]</sup>。Ye 等<sup>[45]</sup>研究发现,青光眼患者的房水 ROS、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG)、MDA 等过氧化物产物增加,这表明氧化应激与衰老在病理上相关联,是青光眼发病的重要危险因素。

#### 4 小结与展望

氧化应激是导致眼科疾病的常见因素之一。这归因于眼球的耗氧量高、高浓度多不饱和脂肪酸以及眼睛易暴露于光照的特点,使得眼内活性氧生成过多,从而引发细胞自噬、凋亡等病理生理过程,从而引发眼科疾病,降低视力。

根据氧化应激与年龄的相关性,开展眼科疾病中关于氧化应激机制的研究,对于年龄相关性眼病成因的了解与疾病的治疗有着莫大的启发意义。在针对这些疾病的研究中发现,衰老与这些疾病密切相关,这说明年龄相关性眼病的进展与氧化应激有着很大的关联。人体步入老年时,由于 GSH 和 SOD 等抗氧化酶的降低,以及线粒体障碍的发生,氧自由基增多,引起核酸、脂质、蛋白质的损伤,眼部发生病变,最后导致 ARC、AMD、干眼症和青光眼等年龄相关性眼病的发生。

人体的衰老或许难以对抗,但研究对抗氧化损伤以及过多 ROS 积累的药物已然成为当今眼科领域中的一大热点。除缺氧、紫外线、污染物、药物和年龄等外界因素的影响,细胞内部长期错误程序的积累和抗氧化系统功能的降低也在氧化损伤方面具有重要影响,如 Nr-2-Keap1 的抗氧化机制在抗氧化的系统中有着举足轻重的作用。这或许能够成为未来的研究之处。

#### 参考文献

- [1] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases[J]. *Molecules*, 2019, 24(8):1583. DOI: 10.3390/molecules24081583.
- [2] Hajam YA, Rani R, Ganie SY, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives[J]. *Cells*, 2022, 11(3):552. DOI:10.3390/cells11030552.
- [3] De Souza RG, De Paiva CS, Alves MR. Age-related autoimmune changes in lacrimal glands[J]. *Immune Netw*, 2019, 19(1):e3. DOI:10.4110/in.2019.19.e3.
- [4] Zhang Y, Huang S, Xie B, et al. Aging, cellular senescence, and glaucoma[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2):546-564. DOI: 10.14336/ad.

2023. 0630-1.
- [5] Braakhuis AJ, Donaldson CI, Lim JC, et al. Nutritional strategies to prevent lens cataract: Current status and future strategies [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (5) :1186. DOI:10. 3390/nu11051186.
- [6] Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105 (3) :473-491. DOI:10. 1016/j. mcna. 2021. 01. 003.
- [7] Herb M, Schramm M. Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (2) :313. DOI: 10. 3390/antiox10020313.
- [8] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3) :1255. DOI:10. 3390/ijms23031255.
- [9] Brieger K, Schiavone S, Miller FJ Jr, et al. Reactive oxygen species: From health to disease [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142 :w13659. DOI:10. 4414/sm.w. 2012. 13659.
- [10] Mason SA, Trewin AJ, Parker L, et al. Antioxidant supplements and endurance exercise: Current evidence and mechanistic insights [J]. *Redox Biol*, 2020, 35 : 101471. DOI: 10. 1016/j. redox. 2020. 101471.
- [11] Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric oxygen treatment: Effects on mitochondrial function and oxidative stress [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (12) :1827. DOI:10. 3390/biom11121827.
- [12] 范茗华, 罗晓婷. MDA、GSH-Px、NAD + /NADH 氧化还原失衡与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41 (9) : 900-904.
- [13] 孙红, 李志坚. SOD 和 GSH 与眼科疾病的研究进展 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2018, 36 (1) : 2-4. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2018. 01. 001.
- [14] Kazmierczak-Baranska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, et al. Two faces of vitamin c-antioxidative and pro-oxidative agent [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (5) :1501. DOI:10. 3390/nu12051501.
- [15] Vatner SF, Zhang J, Oydanic M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64 :101194. DOI:10. 1016/j. arr. 2020. 101194.
- [16] Kwon MJ, Lee KY, Lee HW, et al. SOD3 variant, R213G, altered SOD3 function, leading to ROS-mediated inflammation and damage in multiple organs of premature aging mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23 (12) :985-999. DOI:10. 1089/ars. 2014. 6035.
- [17] Böhm EW, Buonfiglio F, Voigt AM, et al. Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases [J]. *Redox Biol*, 2023, 68 :102967. DOI:10. 1016/j. redox. 2023. 102967.
- [18] Kushwah N, Bora K, Maurya M, et al. Oxidative stress and antioxidants in age-related macular degeneration [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (7) :1379. DOI:10. 3390/antiox12071379.
- [19] Wishart FL, Flokis M, Shu DY, et al. Hallmarks of lens aging and cataractogenesis [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 210 :108709. DOI:10. 1016/j. exer. 2021. 108709.
- [20] Elanchezian R, Palsamy P, Madson CJ, et al. Age-related cataracts: Homocysteine coupled endoplasmic reticulum stress and suppression of Nrf2-dependent antioxidant protection [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 200 (1) :1-10. DOI:10. 1016/j. cbi. 2012. 08. 017.
- [21] Xu B, Qin Y, Li D, et al. Inhibition of PDE4 protects neurons against oxygen-glucose deprivation-induced endoplasmic reticulum stress through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Redox Biol*, 2020, 28 :101342. DOI:10. 1016/j. redox. 2019. 101342.
- [22] Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: A vicious cycle or a double-edged sword [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9 (12) :2277-2293. DOI:10. 1089/ars. 2007. 1782.
- [23] Palsamy P, Bidasee KR, Ayaki M, et al. Methylglyoxal induces endoplasmic reticulum stress and DNA demethylation in the Keap1 promoter of human lens epithelial cells and age-related cataracts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 72 :134-148. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2014. 04. 010.
- [24] Lim JC, Caballero-Arredondo M, Braakhuis AJ, et al. Vitamin C and the Lens: New insights into delaying the onset of cataract [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (10) :3142. DOI:10. 3390/nu12103142.
- [25] Lim JC, Suzuki-Kerr H, Nguyen TX, et al. Redox homeostasis in ocular tissues: Circadian regulation of glutathione in the lens [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (8) :1516. DOI:10. 3390/antiox11081516.
- [26] 刘志涛, 张辉, 边立娟, 等.  $\alpha$ B-晶状体蛋白在不同周龄正常大鼠晶状体中的表达 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16 (3) :384-387. DOI:10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2012. 03. 002.
- [27] Drinkwater JJ, Davis WA, Davis TME. A systematic review of risk factors for cataract in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35 (1) :e3073. DOI:10. 1002/dmrr. 3073.
- [28] Babizhayev MA. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human cataract formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides as a common basis for cataract disease [J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, 29 (3) :183-206. DOI: 10. 1002/cbf. 1737.
- [29] Sun J, Wang B, Hao Y, et al. Effects of calcium dobesilate on Nrf2, Keap1 and HO-1 in the lenses of D-galactose-induced cataracts in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (1) :719-722. DOI:10. 3892/etm. 2017. 5435.
- [30] Van Lookeren Campagne M, Lecouter J, Yaspan BL, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities [J]. *J Pathol*, 2014, 232 (2) :151-164. DOI: 10. 1002/path. 4266.
- [31] Gu X, Neric NJ, Crabb JS, et al. Age-related changes in the retinal pigment epithelium (RPE) [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6) :e38673. DOI:10. 1371/journal. pone. 0038673.
- [32] Johansson I, Mønsen VT, Pettersen K, et al. The marine n-3 PUFA DHA evokes cytoprotection against oxidative stress and protein misfolding by inducing autophagy and NFE2L2 in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Autophagy*, 2015, 11 (9) :1636-1651. DOI: 10. 1080/15548627. 2015. 1061170.
- [33] Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, et al. Nuclear factor (erythroid-derived)-related factor 2-associated retinal pigment epithelial cell protection under blue light-induced oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016 :8694641. DOI:10. 1155/2016/8694641.
- [34] Felszeghy S, Viiri J, Paterno JJ, et al. Loss of NRF-2 and PGC-1 alpha genes leads to retinal pigment epithelium damage resembling dry age-

- related macular degeneration [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 1-12. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.011.
- [35] Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, et al. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2537. DOI: 10.1038/cddis.2016.453.
- [36] Dogru M, Kojilma T, Simsek C, et al. Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): Des163-des168. DOI: 10.1167/iovs.17-23402.
- [37] Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of lipid peroxidation markers in the tear film and ocular surface of patients with non-Sjogren syndrome: Potential biomarkers for dry eye disease [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(9): 1143-1149. DOI: 10.3109/02713683.2015.1098707.
- [38] Kitazawa K, Inomata T, Shih K, et al. Impact of aging on the pathophysiology of dry eye disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ocul Surf*, 2022, 25: 108-118. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.06.004.
- [39] Batista TM, Tomiyoshi LM, Dias AC, et al. Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 194-202.
- [40] Chhadva P, McClellan AL, Alabiad CR, et al. Impact of eyelid laxity on symptoms and signs of dry eye disease [J]. *Cornea*, 2016, 35(4): 531-535. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000786.
- [41] Mougeot F, Martinez-Padilla J, Webster LM, et al. Honest sexual signalling mediated by parasite and testosterone effects on oxidative balance [J]. *Proc Biol Sci*, 2009, 276(1659): 1093-1100. DOI: 10.1098/rspb.2008.1570.
- [42] Choo PP, Woi PJ, Bastion MC, et al. Review of evidence for the usage of antioxidants for eye aging [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 5810373. DOI: 10.1155/2022/5810373.
- [43] Tabak S, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in primary open-angle glaucoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2421. DOI: 10.3390/ijms22052421.
- [44] Honisch C, Rodelia U, Gatto C, et al. Oxidative stress and antioxidant-based interventional medicine in ophthalmology [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1146. DOI: 10.3390/ph16081146.
- [45] Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Occurrence of oxidative stress and premature senescence in the anterior segment of acute primary angle-closure eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(1): 34. DOI: 10.1167/iovs.63.1.34.

(收稿日期: 2023 - 12 - 10)

(上接 755 页)

- [42] Kong CY, Li ZM, Mao YQ, et al. Probiotic yogurt blunts the increase of blood pressure in spontaneously hypertensive rats via remodeling of the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9773-9783. DOI: 10.1039/d1fo01836a.
- [43] Li HB, Xu ML, Du MM, et al. Curcumin ameliorates hypertension via gut-brain communication in spontaneously hypertensive rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 429: 115701. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115701.
- [44] Wang HY, Wang FZ, Chang R, et al. Adrenomedullin improves hypertension and vascular remodeling partly through the receptor-mediated AMPK pathway in rats with obesity-related hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3943-3943. DOI: 10.3390/ijms24043943.
- [45] 吴芹, 许子洋, 刘丽萍, 等. 肠道菌群在应激诱发大鼠高血压中的作用 [J]. *生物技术通报*, 2020, 36(2): 83-90. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2019-1215.
- [46] Galla S, Chakraborty S, Cheng X, et al. Exposure to amoxicillin in early life is associated with changes in gut microbiota and reduction in blood pressure: Findings from a study on rat dams and offspring [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e014373. DOI: 10.1161/JAHA.119.014373.
- [47] Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, et al. Effects of diet-modulated autologous fecal microbiota transplantation on weight regain [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 158-173. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.041.
- [48] Toral M, Robles-Vera I, De La Visitación N, et al. Critical role of the interaction gut microbiota - sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 231. DOI: 10.3389/fphys.2019.00231.
- [49] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.
- [50] O'donnell JA, Zheng T, Meric G, et al. The gut microbiome and hypertension [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(3): 153-167. DOI: 10.1038/s41581-022-00654-0.

(收稿日期: 2024 - 01 - 20)