

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221019.1805.016.html\(2022-10-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221019.1805.016.html(2022-10-20))

## 氧化应激在糖尿病性视网膜病变早期治疗中的研究进展\*

唐凯综述,谭薇<sup>△</sup>审校  
(遵义医科大学,贵州遵义 563000)

**[摘要]** 糖尿病性视网膜病变(DR)是一种与持续高血糖相关的慢性、进行性、具有潜在视力危害的视网膜微血管疾病。DR 病因复杂多样,目前尚无确切病理机制,但许多研究表明,氧化应激对于 DR 发展,尤其是早期发展有关键作用。因此,早期对氧化应激进行干预或靶向抑制涉及 DR 发病机制中的关键步骤,减轻氧化应激程度对于延缓 DR 的进展可能具有重要作用,该文特对此方面研究进展进行综述。

**[关键词]** 氧化应激;糖尿病性视网膜病变;抗氧化剂;早期治疗;靶向治疗;综述

**[中图分类号]** R774.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)05-0787-05

## Advances in oxidative stress in the early treatment of diabetic retinopathy\*

TANG Kai, TAN Wei<sup>△</sup>  
(Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** Retinopathy (DR) is a chronic, progressive, potentially vision-impairing retinal microvascular disease. The pathogens of DR are complex and diverse, and there is no definitive pathological mechanism, but many studies have shown that oxidative stress plays an important role in the development of DR, especially early development. Therefore, the early intervention on the oxidative stress or targeted inhibition of key steps involved in the DR pathogenesis, so as to reduce the degree of oxidative stress, may play an important role in delaying the progression of DR. This article specifically summaries the research progress in this regard.

**[Key words]** oxidative stress; diabetic retinopathy; antioxidant; early treatment; targeted therapy; review

### 1 糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 概述

DR 是糖尿病最常见的微血管并发症,也是世界劳动年龄人群视力障碍的主要原因<sup>[1]</sup>。DR 的主要病理过程是由高血糖引起,包括视网膜周细胞凋亡、毛细血管基底膜增厚、视网膜血管通透性增加、组织缺血缺氧、新生血管形成等,早期可无任何自觉症状,病变累及黄斑后可出现不同程度的视力减退。DR 按照严重程度可分为以微动脉瘤的形成和视网膜微小血管扩张为典型特征的非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和以新生血管形成为特征的增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)。

### 2 氧化应激与 DR

氧化还原反应是人体最基本的化学反应,生理状态下处于平衡状态。氧化应激是指活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生过量而导致的一种负面作用,是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,致使

细胞损伤,最终导致细胞功能缺失。

目前普遍认为,高血糖诱导的视网膜氧化损伤涉及 4 个经典的代谢异常:蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路、多元醇通路、己糖胺途径、晚期糖基化终产物 (advance glycation end products, AGEs) 形成。而 DR 患者长期处于高血糖状态下,机体通过激活氧化应激的各种异常代谢途径损伤视网膜毛细血管壁,导致其闭塞。此外,慢性高血糖状态会诱发低度炎症,增加 ROS 的产生,打破机体氧化还原反应的平衡状态,进而导致早期视网膜神经细胞死亡<sup>[2]</sup>和周细胞死亡,随后血视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 瓦解,血管通透性增加,加速 DR 进展。

除上述 4 种代谢紊乱外,不规则的表观遗传修饰<sup>[3]</sup>所导致的“代谢记忆”现象、核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)<sup>[4]</sup>高度活化、核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)<sup>[5]</sup>活性减弱、高血糖介导的线粒体功能障碍<sup>[6]</sup>, 也被证明与 ROS 的过量产生相关。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160200)。 作者简介:唐凯(1997—),在读硕士研究生,主要从事糖尿病性视网膜病变研究。 <sup>△</sup>

通信作者, E-mail: tanwei950118@sina.com。

ROS 的过量产生对于 DR 的产生机制影响广泛,并在其中起着至关重要的作用。除上述影响外,ROS 的过量产生会影响内源性抗氧化剂的活性,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)和过氧化氢酶(catalase, CAT)等,继而致使其保护细胞的能力下降,引起氧化-抗氧化系统的失衡,促进 DR 的发生、发展。人体视网膜外层视网膜中富含多种不饱和脂肪酸,这些不饱和脂肪酸对于视网膜的结构和功能具有重要的作用<sup>[7]</sup>,而体内氧化-抗氧化调节失衡,ROS 产生过剩,导致这些脂肪酸被氧化降解,同时启动脂质过氧化反应,进而影响视网膜生理及视觉细胞的功能。此外,视网膜复杂的生理功能,需要长期的高氧耗状态来支持,故而更加容易产生 ROS,加快脂质氧化的过程<sup>[8]</sup>,最终加速 DR 的进展。同时,过多的 ROS 积聚也会损害视网膜血管内及周围的组织<sup>[9]</sup>,最终导致 DR 的发生。

因此,通过以上途径抑制 ROS 生成或是清除过量 ROS 被认为可作为 DR 早期治疗的部分策略。

### 3 氧化应激与 DR 早期治疗

DR 的治疗依赖其视网膜病变的严重程度分期,目前的治疗方式大多无法早期干预 DR 的进展,如类固醇激素、视网膜光凝、注射抗血管生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)药物、玻璃体切割术等主要针对晚期 DR,而晚期 DR 往往已经出现了严重的血管改变,且视网膜神经元也有不可修复的损伤。

氧化应激对 DR 发生、发展的影响涉及多个方面。针对不同的机制,调控氧化应激,减少 ROS 生成和清除过多的 ROS,干预 DR 的病理生理过程,在 DR 早期治疗方面具有很大的潜力。本文主要介绍靶向治疗及抗氧化药物两种方式在 DR 早期治疗方面的研究进展。

#### 3.1 靶向调控

##### 3.1.1 线粒体完整性

研究表明,高血糖状况下,视网膜线粒体氧化应激程度增加,继而线粒体完整性及功能出现变化,这种变化会导致视网膜的能量代谢失调,氧化-还原平衡状态被破坏,加重氧化应激程度。由于视网膜线粒体完整性的缺陷,使得视网膜能量代谢在 DR 的早期阶段受到影响,进而加重 DR。

减轻线粒体障碍对于阻止 DR 进展有关键性作用,为延缓 DR 发展提供了许多治疗靶点<sup>[10]</sup>,包括干预其生物发生和 DNA 损伤过程;通过增强线粒体内药物吸收,从而改变线粒体内的能量代谢异常状态,如应用艾地苯醌调节恢复生物能量代谢<sup>[11]</sup>;通过改变生活方式和防止表观遗传修饰的新型疗法维持线粒体稳态。这些方法都有望靶向延缓氧化应激对于 DR

的影响。

##### 3.1.2 AGEs

AGEs 过度积累会加快 DR 的进展。在高血糖情况下,AGEs 的产生会导致 ROS 的生成增加,而 ROS 增加又致使 AGEs 的堆积,形成恶性循环。基于此,如何清除 AGEs 的毒副作用成为 DR 治疗的一个攻克点。ARAGONES 等<sup>[12]</sup>选择 AGEs 的解毒系统——乙二醛酶作为研究目标,系统分析其在防治 DR 方面的潜力,并通过大鼠实验分析各组织中的乙二醛酶的活性,结果表明该系统在视网膜中 AGEs 解毒中有重要作用。通过提高该解毒系统的活性,可以减少 AGEs 的积累,从而减缓 DR 的进展。

##### 3.1.3 高迁移率组蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1)

HMGB1 是一种参与许多生理和病理途径的蛋白质,其对于 DR 的影响主要是通过促进新生血管形成及介导 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[13]</sup>,从而影响 ROS 的产生。此外,也有研究表明,HMGB1 在高血糖状态下表达上调,然后激活 NF- $\kappa$ B 与氧化应激相关的通路,增加氧化应激水平,继而造成视网膜的损伤<sup>[14]</sup>。靶向抑制该蛋白活性,对于早期延缓 DR 进展可能具有重要作用。

##### 3.1.4 微 RNA(microRNA, miRNA)

miRNA 是一类非编码单链 RNA 分子,它们的细胞外载体能够诱导受体细胞产生广泛影响。许多研究已经证实 miRNA 参与多种细胞过程的调节,包括细胞增殖和凋亡,因此,靶向调控该分子很有可能有助于维持视网膜组织稳态。但 miRNA 类型繁多,除部分有正向的作用外,也有部分 miRNA 促进 DR 的进展。另外, MARTINS 等<sup>[15]</sup>研究发现,miRNA 可能通过其在炎症、氧化应激和血管生成的重要作用来促进 DR 的发展,并提出了针对 miRNA 的靶向治疗与抗炎、抗氧化药物和营养药物联合治疗 DR 方面的潜在作用,再次佐证了 miRNA 通过调控氧化应激过程影响 DR 发生、发展的可能性。

##### 3.1.5 组蛋白脱乙酰酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6)

HDAC6 是一种抑制转录的酰胺水解酶。ABOUHISH 等<sup>[16]</sup>通过对暴露于高浓度葡萄糖的人视网膜内皮细胞、1 型糖尿病大鼠模型的视网膜和糖尿病死亡患者视网膜标本进行分析,发现 3 类标本中 HDAC6 的表达和活性均有增加。此外,该研究还发现 HDAC6 与视网膜微血管通透性过高和炎症标志物的上调有关,在 DR 中是诱导的视网膜氧化/硝化应激的关键介质。

##### 3.1.6 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)

GLP-1 是一种主要由肠道细胞所产生的激素。

研究表明, GLP-1 对 DR 发挥着有益作用。潜在的机制涉及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的下调、促炎细胞因子和促凋亡信号传导、血-视网膜屏障的紧密连接和细胞的保护作用<sup>[17]</sup>。在动物模型中, DR 大鼠使用 GLP-1 治疗会增加视网膜抗氧化酶的表达, 从而增强机体抗氧化能力, 并防止 DNA/RNA 损伤, 表明了 GLP-1 的神经保护活性<sup>[18]</sup>。

**3.1.7 环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 和细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450)**

COX、LOX 和 CYP450 3 种氧化酶可以将花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 转化为二十烷酸类化合物, 该物质可调节氧化应激、视网膜 VEGF 水平和炎症细胞因子<sup>[19]</sup>, 对于 DR 的早期靶向治疗具有潜在作用。DR 的病理生理机制中, 氧化应激对于二十烷酸化合物介导的微血管功能障碍具有重要调节作用, 因此, 早期减轻机体氧化应激水平可能成为靶向中断二十烷酸化合物信号传导的方法, 从而减慢 DR 的进展<sup>[19]</sup>。

## 3.2 抗氧化剂

### 3.2.1 维生素 D

作为机体中重要的营养成分维生素 D 对于人体健康具有重要意义, 其抗氧化作用在近年来得到了广泛研究证据支持。TOHARI 等<sup>[20]</sup>研究发现维生素 D 可以防止高葡萄糖环境中 DR 的氧化应激损伤。FERNANDEZ-ROBREDO 等<sup>[21]</sup>研究结果也显示了维生素 D 的抗氧化和抗炎特性, 侧面印证了其在缓解 DR 发展中的慢性低度炎症和氧化应激方面的潜力。主要表现在以下方面: (1) 维生素 D 可有效抵消过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 引起的氧化应激; (2) 减少炎症因子的生成; (3) 在炎症条件下的抗血管生成作用; (4) 修复视网膜色素上皮的形态学损害。

### 3.2.2 抗坏血酸和虾青素

抗坏血酸一般多指维生素 C, 其具有很强的还原性。虾青素为一类胡萝卜素, LAI 等<sup>[22]</sup>研究表明, 虾青素减少了 ROS 的产生并减弱了高葡萄糖环境中的细胞凋亡, 提示虾青素作为营养补充剂可防止 DR 的视力损失。上述两者均具有抗氧化作用。不同于以往将两种物质分开来进行研究, OH 等<sup>[23]</sup>首次将两者联合使用, 结果表明, 与单独使用相比, 抗坏血酸和虾青素的联合使用显示出更好的抗氧化作用, 两者具有协同作用。

### 3.2.3 非诺贝特

非诺贝特是一种过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂- $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptors- $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ )。研究表明, PPAR- $\alpha$  是炎症和氧化应激的调节剂, 可诱导抗氧化酶的活化<sup>[24]</sup>。2007 年

一项关于该药物的多国随机对照实验表明, 非诺贝特可明显防止 DR 进展并减少激光治疗的使用率<sup>[25]</sup>。HSU 等<sup>[26]</sup>系统地分析了非诺贝特对于视网膜内皮细胞的保护作用, 阐明其可能是通过增强硫氧还蛋白 (thioredoxins, Trxs) 表达和抑制人凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulated kinase-1, Ask-1) 活性, 从而抑制了 ROS 产生, 减低线粒体功能障碍程度, 以及调节氧化应激诱导部分细胞凋亡信号通路。

### 3.2.4 膳食补充剂

二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 是两种具有抗氧化作用的有机物。通过食物营养来治疗疾病, 在临床中已经广泛使用, 特别是对于糖尿病这类代谢性疾病而言, 食物的营养成分分配比在疾病的进展更是重中之重。SAENZ DE VITERI 等<sup>[27]</sup>研究将 EPA 和 DHA 按照不同比例进行配比, 结果显示, 与 DHA 相比, 补充更高比例的 EPA 可能更有利于预防或延缓 DR 进展。

### 3.2.5 褪黑素

虽然褪黑素主要以其调节昼夜节律的作用而闻名, 但它参与各种生理功能, 针对氧化应激, 其最重要的作用就是抗氧化, 且有研究表明它可以清除氧自由基使得机体免受氧化应激的伤害<sup>[28]</sup>。同时, FUENTES-BROTO 等<sup>[29]</sup>动物实验表明, 褪黑素可以降低体内脂质过氧化, 从而降低氧化应激程度。褪黑素除了上述抗氧化及清除氧自由基的作用之外, 还具有减少细胞凋亡和促进抗氧化剂产生的作用<sup>[30]</sup>, 从而延缓 DR 的进展。

经过多年研究, 通过使用抗氧化剂来调控氧化应激以早期减缓 DR 发展的想法已经逐步走向成熟, 除上述物质外, 目前发现自然界中许多物质都具有抗氧化作用。如白藜芦醇作为 PKC 通路抑制剂防止氧化应激损伤<sup>[31]</sup>, 以及有效抑制视网膜细胞凋亡、新生血管形成、炎症反应等<sup>[32]</sup>; 草药组合 (CPA4-1) 抑制 AGEs 的积累降低氧化应激程度<sup>[33]</sup>; 叶黄素通过抑制 NF- $\kappa$ B 并激活 Nrf2 信号通路及相关的抗氧化酶<sup>[34]</sup>等。这些具有抗氧化性的天然化合物均有望在 DR 的早期治疗当中发挥出重要作用。

## 4 总结和展望

DR 是糖尿病的常见微血管并发症, 病情严重者导致玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等, 遗留视力下降, 甚至失明。目前对于 DR 的治疗, 主要针对已经出现临床症状的 DR 患者, 当前的治疗手段, 如视网膜光凝、抗 VEGF 药物眼内注射、玻璃体切除等, 都只能延缓 DR 的进展, 并不能够逆转的 DR 的发展, 且手术费用昂贵, 给患者造成很大的社会及经济压力。因此, 着力于明确 DR 早期进展的因素, 进行针对性干预, 对于控制 DR 的进展具有重要意义。

氧化应激在 DR 早期的发生、发展中起着至关重要的作用,通过多种途径影响着该病进展。主要包括以下两个部分:(1)氧化-抗氧化系统的失衡导致 ROS 的过量产生和降解减少;(2)氧化应激和 DR 互为因果,加重病情进展。近年来,针对氧化应激这一过程的研究不在少数,虽然取得了长足的进步,但由于氧化应激的作用机制涉及基因、遗传、分子、细胞等多个方面,故而取得关键性突破是非常困难的,但由于其对 DR 进展起重要作用,因此,投入大量的研究是非常有意义的。相信随着技术的进步和深刻的认识,在不远的将来,针对氧化应激的靶向治疗会在 DR 的治疗中发挥作用,从而实现早期诊疗,延缓疾病进展,为患者提供更新、更准确的治疗方案。

## 参考文献

- [1] SEMERARO F, MORESCALCHI F, CANCARI A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(6): 517-527.
- [2] RODRIGUEZ M L, PEREZ S, MENA-MOLLA S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4940825.
- [3] KOWLURU R A. Retinopathy in a diet-induced type 2 diabetic rat model and role of epigenetic modifications[J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 689-698.
- [4] SUI A, CHEN X, DEMETRIADES A M, et al. Inhibiting NF-kappaB signaling activation reduces retinal neovascularization by promoting a polarization shift in macrophages [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(6): 4.
- [5] MILLER W P, SUNILKUMAR S, GIORDANO J F, et al. The stress response protein REDD1 promotes diabetes-induced oxidative stress in the retina by Keap1-independent Nrf2 degradation[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(21): 7350-7361.
- [6] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.
- [7] LIU Y, M LIU, Q CHEN, et al. Blueberry polyphenols ameliorate visible light and lipid-induced injury of retinal pigment epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(48): 12730-12740.
- [8] CHENG Y S, LINETSKY M, GU X, et al. Light-induced generation and toxicity of docosa-hexaenoate-derived oxidation products in retinal pigmented epithelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181: 325-345.
- [9] KANG Q, YANG C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101799.
- [10] KOWLURU R, MISHRA A M. Therapeutic targets for altering mitochondrial dysfunction associated with diabetic retinopathy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(3): 233-245.
- [11] GIORGIO V, SCHIAVONE M, GALBER C, et al. The idebenone metabolite QS10 restores electron transfer in complex I and coenzyme Q defects[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018, 1859(9): 901-908.
- [12] ARAGONES G, ROWAN S, G FRANCISCO S, et al. Glyoxalase system as a therapeutic target against diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1062.
- [13] WU C Z, ZHENG J J, BAI Y H, et al. HMGB1/RAGE axis mediates the apoptosis, invasion, autophagy, and angiogenesis of the renal cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 4501-4510.
- [14] NEBBIOSO M, LAMBIASE A, ARMENTANO M, et al. The complex relationship between diabetic retinopathy and high-mobility group box: a review of molecular pathways and therapeutic strategies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8): 666.
- [15] MARTINS B, AMORIM M, REIS F, et al. Extracellular vesicles and microRNA: putative role in diagnosis and treatment of diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8): 705.
- [16] ABOUHISH H, THOUNAOJAM M C, JADEJA R N, et al. Inhibition of HDAC6 attenuates diabetes-induced retinal redox imbalance and microangiopathy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 599.
- [17] SAMPEDRO J, BOGDANOV P, RAMOS H, et al. New insights into the mechanisms of action of topical administration of GLP-1 in an experimental model of diabetic retinopathy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3): 339.

- [18] RAMOS H, BOGDANOV P, SAMPEDRO J, et al. Beneficial effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in diabetes-induced retinal abnormalities; involvement of oxidative stress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):846.
- [19] WANG M H, HSIAOM AL-SHABRAWAY G. Eicosanoids and oxidative stress in diabetic retinopathy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6):520.
- [20] TOHARI A M, ALMARHOUN M, ALHASANI R H, et al. Protection by vitamin D against high-glucose-induced damage in retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 392(1):112023.
- [21] FERNANDEZ-ROBREDO P, GONZALEZ-ZAMORA J, RECALDE S, et al. Vitamin D protects against oxidative stress and inflammation in human retinal cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):838.
- [22] LAI T T, YANG C M, YANG C H. Astaxanthin protects retinal photoreceptor cells against high glucose-induced oxidative stress by induction of antioxidant enzymes via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8):729.
- [23] OH S, KIM Y J, LEE E K, et al. Antioxidative effects of ascorbic acid and astaxanthin on ARPE-19 cells in an oxidative stress model [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):833.
- [24] PEARSALL E A, CHENG R, MATSUZAKI S, et al. Neuroprotective effects of PPAR-alpha in retinopathy of type 1 diabetes [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0208399.
- [25] KEECH A C, MITCHELL P, SUMMANEN P A, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9600):1687-1697.
- [26] HSU Y J, LIN C W, CHO S L, et al. Protective effect of fenofibrate on oxidative stress-induced apoptosis in retinal-choroidal vascular endothelial cells; implication for diabetic retinopathy treatment [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8):712.
- [27] SAENZ DE VITERI M, HERNANDEZ M, BILBAO-MALAVE V, et al. A higher proportion of eicosapentaenoic acid (EPA) when combined with docosahexaenoic acid (DHA) in omega-3 dietary supplements provides higher antioxidant effects in human retinal cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):828.
- [28] GHORBANINEJAD P, SHEIKHHOSSEIN F, DJAFARI F, et al. Effects of melatonin supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2020, 41(4):1515.
- [29] FUENTES-BROTO L, PERDICES L, SEGURA F, et al. Effects of daily melatonin supplementation on visual loss, circadian rhythms, and hepatic oxidative damage in a rodent model of retinitis pigmentosa [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11):1853.
- [30] MOK J X, OOI J H, NG K Y, et al. A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2019, 40(1):2019.
- [31] GIORDO R, NASRALLAH G K, POSADINO A M, et al. Resveratrol-elicited PKC inhibition counteracts NOX-mediated endothelial to mesenchymal transition in human retinal endothelial cells exposed to high glucose [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2):224.
- [32] 周跃, 周燕红. 白藜芦醇治疗糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(8):1363-1366.
- [33] KIM Y S, KIM J, KIM C S, et al. The herbal combination CPA4-1 inhibits changes in retinal capillaries and reduction of retinal occludin in db/db mice [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7):627.
- [34] AHN Y, KIM J H. Lutein as a modulator of oxidative stress-mediated inflammatory diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9):1448.