

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.06.01

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.06.01>

褪黑素在糖尿病视网膜病变中的作用及机制

顾佳怡¹ 综述 朱曼辉², 桑爱民¹ 审校

(1. 南通大学附属医院眼科, 江苏 南通 226000; 2. 苏州大学附属理想眼科医院白内障科, 江苏 苏州 215000)

[摘要] 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病引起的一种常见的微血管并发症,是引起劳动年龄人群失明的主要原因。氧化损伤是导致DR发生的重要机制,同时炎症反应也是参与DR发生发展的重要因素,DR也以自噬受损为特征。褪黑素(melatonin, MT)是目前发现的体内抗氧化应激效果极强的分子,同时MT还具有强大的抑制炎症作用,抑制多种炎症因子的表达。眼睛是除松果体外分泌MT的关键部位且眼组织是MT发挥功能的部位。在各类眼部疾病的实验和临床模型中,MT已被证实具有神经保护剂的作用。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;褪黑素;进展

Research progress on the role and mechanism of melatonin in diabetic retinopathy

GU Jiayi¹, ZHU Manhui², SANG Aimin¹

(1. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu 226000; 2. Department of Cataract, Lixiang Eye Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu 215000, China)

Abstract Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication caused by diabetes mellitus and a major cause of blindness in working-age population. Oxidative damage is an important mechanism leading to the occurrence of DR, and inflammation is also a critical factor involved in the development of DR. DR is characterized by autophagy damage. Melatonin (MT) is a molecule with highly potent anti-oxidative stress effect *in vivo*, and MT also exerts a strong inhibitory effect on inflammation, and suppresses the expression of various inflammatory factors. The eye is the key part of MT secretion besides pineal body and the eye tissue is the site where MT functions. MT has been proven to be a neuroprotective agent in experimental and clinical models of various eye diseases.

Keywords diabetic retinopathy; melatonin; progress

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病引起的一种常见的眼部并发症,是导致发达国家劳动年龄人群失明的主要原因,给社会和家庭带来沉重的负担^[1]。在疾病早期,患者没有自觉症状,病变累及黄斑区后才出现不同程度的视力减退。DR一直被认为是一种微血管疾病。DR的发病机制错综复杂,涉及多条细胞信号通路,包括多元醇途径、蛋白激酶C激活、糖基化终末产物的积聚、氨基己糖途径等^[2-3]。高血糖是DR的主要危险因素。高血糖环境下视网膜中促炎细胞因子,趋化因子和黏附分子的活性增加,促进白细胞在血管壁黏附,进而导致血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏和血管内皮细胞凋亡,引起视网膜内的炎症级联反应^[4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)和糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)进展的关键因子,视网膜缺血/缺氧通过激活缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)导致VEGF的上调^[5]。高糖引起视网膜细胞中抗氧化酶如超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)和过氧化氢酶(catalase, CAT)等活性降低^[6-7]。线粒体电子传递链功能障碍,电子传递链复合物I和III的电子异常丢失,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高^[8]。ROS水平升高可诱导细胞过度自噬,产生损伤作用。尤其在饥饿状态下, H₂O₂诱发自噬,使毛细血管内皮细胞发生凋亡和坏死,引起血管损伤,最终导致DR的发生^[9]。

目前针对DR的治疗主要为视网膜光凝术和玻璃体切除术,但并非对所有患者都有效,且仅在疾病晚期中发挥一定治疗效果。抗VEGF治疗在DR患者中显示出显著的临床益处,但大多数患者未能实现明显的视觉改善。且由于抗VEGF剂的半衰期短,因此需要每个月或每2个月注射1次以确保疗效。频繁注射可能会增加眼内炎的发生率^[10]。经济负担和患者依从性差也限制了抗VEGF药物在临床实践中的使用。此外,使用大剂量抗VEGF药物可能引起视网膜变性和神经胶质增生。且高通量RNA测序^[11]分析表明VEGF拮抗作用可激活视网膜变性,炎症和其他不良反应。因此,DR的治疗仍然充满挑战性,研发针对DR发病机制的药物是

亟待解决的问题。

1 褪黑素及其作用

吲哚胺N-乙酰-5-甲氧基色胺,即褪黑素(melatonin, MT),是一种几乎存在于所有生命形式中的神经激素,主要调节脊椎动物的睡眠和季节性行为。除了对人类的睡眠-唤醒循环的调节外,MT在抗氧化防御,维持线粒体稳态和减弱炎症反应方面也起着重要作用。MT是一种高效的内源性抗氧化剂^[12]。MT高抗氧化作用部分地归因于其小分子尺寸以及亲脂性和亲水性,这使得它能够轻易地通过所有的生物屏障,从而能在细胞及线粒体水平高效发挥作用^[13]。尽管绝大多数的MT都是由松果体分泌的,但MT在许多松果体以外的组织均有合成,如眼部的视网膜感光细胞,睫状体和晶状体^[14]。MT的生物学功能与G蛋白偶联受体家族成员MT1和MT2有关。哺乳动物的视网膜感光细胞、视网膜水平细胞、角膜上皮、基质内皮和巩膜等中均表达这2种受体^[15-16]。研究^[17-18]表明:MT通过抑制炎症因子、抗氧化应激、调节内质网应激及自噬,从而对眼部起到保护作用。在各类眼部疾病的实验和临床模型中,MT已被证实具有神经保护剂的作用。

2 MT 抑制炎症作用

炎症是一把“双刃剑”,是宿主对组织损伤的防御反应,在短期内促进体内平衡,但如果触发不当,尤其是慢性激活时,炎症可能是有害的,并推动多种疾病的进展,如DR。炎症在DR的发生、发展中发挥重要作用,促炎细胞因子的释放和白细胞在视网膜毛细血管的瘀滞是DR发展的初始事件,多种炎症介质和转录因子协同作用介导这种效应,例如细胞因子和趋化因子,包括白细胞介素6(IL-6), IL-8, IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),补体系统及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)^[19]。MT除了是一种直接的抗氧化剂外,还可以发挥受体介导的信号作用,以减轻视网膜的炎症和氧化应激。MT通过NF- κ B途径抑制促炎细胞因子和蛋白的产生,包括IL-1 β , TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS),对DR起到很强的保护作用^[17,20]。高血糖介导的氧化应激和

促血管生成分子, 例如VEGF对糖尿病性视网膜病的发生和进展很重要。MT可抑制高糖和IL-1 β 诱导的VEGF、细胞间黏附分子-1、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和MMP9的表达从而抑制炎症反应和血管生成, 对DR具有潜在的治疗价值^[21]。然而, MT对下调VEGF表达的潜在作用机制还缺乏直接证据。研究^[22-24]表明MT可通过不同的刺激(包括TNF- α , IL-1 β 和氧化应激)阻止p38 MAPK的激活, 从而改善各种炎症条件和减少细胞凋亡。

高血糖可以通过线粒体功能障碍、不稳定糖基化、葡萄糖自氧化和细胞内多元醇途径等机制产生ROS^[25]。ROS能够刺激许多调节炎症信号级联的基因, 因而可以引发和放大炎症反应^[26]。这些基因可能被ROS介导的NF- κ B激活上调, 进而调控多种酶基因, 包括iNOS、环氧化酶2和促炎细胞因子^[27]。而MT能够限制线粒体运输链中的电子泄漏, 从而减少了氧还原为超氧阴离子自由基的能力, 因而对DR的发生发展具有一定的保护作用^[28]。

3 MT 抗氧化应激作用

在糖尿病状态下, 细胞内各种炎症因子水平显著提高, 氧化和抗氧化系统以及体内炎症因子的产生和清除失衡, 对氧化应激及炎症敏感的细胞信号通路将被激活, 并进一步产生活性自由基和炎性因子等, 导致一系列病理变化的发生^[29]。在糖尿病大鼠视网膜中, 谷胱甘肽和谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamic cysteine ligase, GCL)下调。GCL是谷胱甘肽生成的限速酶, 注射MT可通过Akt磷酸化而升高GCL水平, 进而提高Nrf2的活性^[17,30]。相关研究^[31]表明: MT可以通过降低血清羟自由基, 减轻谷胱甘肽氧化还原状态以及刺激抗氧化酶(包括谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶)来实现降低氧化应激的作用。MT通过PI3K/Akt-Nrf2信号途径降低氧化应激, 触发该途径可增加其他抗氧化剂的产生和通过抑制NF- κ B激活级联反应减少炎症, 从而调节神经炎症, 在糖尿病神经病变中发挥神经保护作用^[20,32]。此外, MT治疗阻止了糖尿病引起的SOD mRNA表达的降低和caspase-3 mRNA表达的增加, 从而对视网膜神经细胞的凋亡起到有利的作用^[20,33]。另一方面, MT治疗后血管调

节性细胞因子相应减少, 例如缺氧诱导因子-1 α , VEGF-A和色素上皮衍生因子, 对糖尿病血管病变有一定的治疗作用^[34-35]。

DR中硝酸应激增加, NO通过iNOS上调而增加, 形成过氧亚硝酸盐, 通过脂质过氧化分解, 产生丙二醛。在糖尿病前期大鼠视网膜中, MT可以降低脂质过氧化和NOS活性及NO生成水平, 还阻止了视网膜过氧化氢酶活性的降低从而清除过氧化氢, 抑制羟基自由基的形成^[36]。同时, MT及其代谢物具有抗脂质过氧化作用而能够稳定细胞膜以抵御自由基攻击^[37]。MT还可以中和高活性羟基自由基, 例如单线态氧、过氧化氢和过氧亚硝酸盐阴离子, 它们在糖尿病期间的脂质过氧化中起主要作用^[38]。与自由基相互作用后, 褪黑激素通过转化为具有自由基清除特性的不可逆且稳定的代谢产物而引发清除级联反应^[39]。在糖尿病期间, 视网膜胶质细胞反应性是早期致病事件之一。有学者^[40]研究了MT对糖尿病大鼠视网膜胶质细胞反应性和脂质过氧化的影响, 认为MT可以防止反应性胶质增生和丙二醛的积累从而减少基于氧化的神经毒性。MT还可以降低缺氧大鼠视网膜Müller细胞突起肿胀和星形胶质细胞终末足突、VEGF水平、NO生成和血管渗漏^[41]。

在糖尿病视网膜中, 线粒体因促凋亡蛋白(Bax)从细胞质转移到线粒体中, 而细胞色素c从线粒体渗出而变得功能失调。超氧化物的抑制可抑制葡萄糖引起的线粒体功能障碍, caspase-3活化和视网膜毛细血管细胞死亡。MT作为高效的抗氧化剂, 可能可以通过抑制氧化修饰的DNA和硝基酪氨酸的积累以及视网膜中的毛细血管细胞凋亡来抑制糖尿病性视网膜病的发展, 但还需要进一步证据说明^[42]。线粒体的分裂和融合依赖于细胞的营养状态, 在高血糖条件下, 线粒体分裂蛋白的表达增加, 而线粒体融合蛋白的表达减少。此外, 这些高血糖细胞还降低了线粒体钙, 但增加了胞浆钙。而MT可以避免高血糖引起的线粒体分裂融合动力学和线粒体钙水平的改变, 从而防止STZ诱导的神经视网膜和视网膜微血管的损伤^[43]。

4 MT 抑制内质网应激和调节自噬作用

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一种动态细胞器, 通过控制脂质代谢、钙储存和蛋白平衡参与多种细胞功能。在应激情况下, ER环

境受到损害, 蛋白质成熟受损, 导致错误折叠的蛋白质积累, 从而产生一种特征性的应激反应, 称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。UPR保护细胞免受应激, 有助于细胞内稳态的重建; 然而, 在长时间的ER应激过程中, UPR的激活促进了细胞的死亡。ER应激源可以调节自噬, 而自噬又根据情况诱导细胞存活或死亡^[44]。渗出的、修饰的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)与周细胞丢失有关, 周细胞丢失是DR的早期特征。进一步的细胞培养、动物和人体研究数据^[45]表明: 修饰的LDL诱导氧化应激和ER应激, 并与DR的周细胞丢失有关。经修饰的LDL的另一个有害作用是通过氧化应激、ER应激和自噬诱导视网膜色素上皮细胞凋亡。高糖还可诱导视网膜Müller细胞自噬。然而, 由于溶酶体功能紊乱, 自噬体在细胞质中积聚, 导致VEGF过度释放和凋亡。自噬在DR中具有双重作用: 轻度高氧化糖化低密度脂蛋白诱导的应激具有保护作用, 在更严重的应激下, 它会促进细胞死亡^[46]。MT通过浓度依赖的方式降低ER应激反应基因和蛋白的表达, 从而减轻甲基苯丙胺诱导的ER应激, 对胶质细胞死亡起到保护作用^[47]。MT也可以与4-苯丁酸(ER应激调节剂)联合治疗缓解2型糖尿病的糖毒性, 还可以通过抑制ER应激依赖性自噬来预防脑缺血/再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤^[48-49]。然而MT在DR中通过缓解ER应激, 调节自噬所起的作用缺乏直接证据, 因此需要进一步的研究来阐明MT对DR视网膜自噬和ER应激的复杂调节机制。

5 结语

MT通过其强大的抑制炎症作用以及抗氧化能力, 从而减轻DR中炎症及氧化应激所造成的损伤。MT能够抑制高糖诱导的Müller细胞胶质反应及VEGF因子释放, 能够延缓DR疾病发展^[50]。MT还可以缓解内质网应激, 调节自噬, 从而保护DR中周细胞和视网膜色素上皮细胞。这些研究结果表明MT能够在DR中发挥预防和治疗作用, 成为抗DR的有效药物。然而MT药物在应用中仍有一些问题, 比如口服用药其生物利用度有限、血浆半衰期较短和亚型受体选择性较低等^[51]。因此研究及开发出代谢更稳定、亚型高选择性和副作用较小等特性的MT及其类似物尤为重要。最近MT的

大部分专利申请都是针对睡眠障碍和/或昼夜节律相关的疾病^[52]。对于DR及眼部疾病的疗效还需要更详细的描述以明确这类MT类似物的所有性质。

参考文献

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556-564.
2. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Exp Mol Pathol*, 2003, 75(1): 95-108.
3. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient[J]. *Exp Diabetes Res*, 2007, 2007: 61038.
4. Roy S, Kern TS, Song B, et al. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(1): 9-19.
5. Huang H, He J, Johnson D, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 200-212.
6. Haskins K, Bradley B, Powers K, et al. Oxidative stress in type 1 diabetes[J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2003, 1005(1): 43-54.
7. Kanwar M, Chan P, Kern TS, et al. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3805-3811.
8. Bek T. Mitochondrial dysfunction and diabetic retinopathy[J]. *Mitochondrion*, 2017, 36: 4-6.
9. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
10. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1064-1077.e35.
11. Xiao M, Liu Y, Wang L, et al. Intraocular VEGF deprivation induces degeneration and fibrogenic response in retina[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13920-13934.
12. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging[J]. *Toxicology*, 2010, 278(1): 55-67.
13. Venegas C, García JA, Escames G, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations[J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(2): 217-227.
14. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, et al. Extrapineal

- melatonin: sources, regulation, and potential functions[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(16): 2997-3025.
15. Baba K, Benleulmi-Chaachoua A, Journé A, et al. Heteromeric MT1/MT2 melatonin receptors modulate photoreceptor function[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(296): ra89.
 16. Ayoub MA, Levoye A, Delagrangé P, et al. Preferential formation of MT1/MT2 melatonin receptor heterodimers with distinct ligand interaction properties compared with MT2 homodimers[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(2): 312-321.
 17. Jiang T, Chang Q, Cai J, et al. Protective effects of melatonin on retinal inflammation and oxidative stress in experimental diabetic retinopathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3528274.
 18. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni G, et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases[J]. *Neurotox Res*, 2005, 7(4): 293-318.
 19. Biswas S, Sarabusky M, Chakrabarti S. Diabetic retinopathy, lncRNAs, and inflammation: a dynamic, interconnected network[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1033.
 20. Jiang T, Chang Q, Xu G. Melatonin protects against diabetic retinopathy by attenuating oxidative stress and inflammatory response[J]. *Invest Ophthalm Vis Sci*, 2012, 53(14): 3292.
 21. Xie M, Hu A, Luo Y, et al. Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1 β stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 921.
 22. Chiang RPY, Huang CT, Tsai YJ. Melatonin reduces median nerve injury-induced mechanical hypersensitivity via inhibition of microglial p38 mitogen-activated protein kinase activation in rat cuneate nucleus[J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(2): 232-244.
 23. Ferreira GM, Martinez M, Camargo ICC, et al. Melatonin attenuates Her-2, p38 MAPK, p-AKT, and mTOR levels in ovarian carcinoma of ethanol-preferring rats[J]. *J Cancer*, 2014, 5(9): 728.
 24. Ma Y, Zhao Q, Shao Y, et al. Melatonin inhibits the inflammation and apoptosis in rats with diabetic retinopathy via MAPK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(Suppl 3): 1-8.
 25. Bondeva T, Wolf G. Reactive oxygen species in diabetic nephropathy: friend or foe?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 1998-2003.
 26. Vincent AM, Edwards JL, Sadidi M, et al. The antioxidant response as a drug target in diabetic neuropathy[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(1): 94-100.
 27. Yamamoto Y, Gaynor RB. Role of the NF- κ B pathway in the pathogenesis of human disease states[J]. *Curr Mol Med*, 2001, 1(3): 287-296.
 28. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin[J]. *Endocrine*, 2005, 27(2): 119-130.
 29. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(11): 1177-1185.
 30. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis[J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1/2): 1-12.
 31. Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, et al. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits[J]. *J Pineal Res*, 2006, 40(2): 168-176.
 32. Negi G, Kumar A, Sharma SS. Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: effects on NF- κ B and Nrf2 cascades[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(2): 124-131.
 33. Li X, Zhang M, Tang W. Effects of melatonin on streptozotocin-induced retina neuronal apoptosis in high blood glucose rat[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(3): 669-676.
 34. Djordjevic B, Cvetkovic T, Stoimenov TJ, 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.
 35. Özdemir G, Ergün Y, Bakariş S, et al. Melatonin prevents retinal oxidative stress and vascular changes in diabetic rats[J]. *Eye*, 2014, 28(8): 1020-1027.
 36. Salido EM, Bordonne M, De Laurentiis A, et al. Therapeutic efficacy of melatonin in reducing retinal damage in an experimental model of early type 2 diabetes in rats[J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(2): 179-189.
 37. García JJ, López Pingarrón L, Almeida Souza P, 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.
 38. Hardeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, et al. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1993, 17(3): 347-357.
 39. Tan DX, Hardeland R, Manchester LC, et al. Mechanistic and comparative studies of melatonin and classic antioxidants in terms of their interactions with the ABTS cation radical[J]. *J Pineal Res*, 2003, 34(4): 249-259.
 40. Baydas G, Tuzcu M, Yasar A, et al. Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin[J]. *Acta Diabetol*, 2004, 41(3): 123-128.
 41. Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, et al. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration[J]. *J Pathol*, 2007, 212(4): 429-439.
 42. Kowluru RA. Diabetic retinopathy: mitochondrial dysfunction

- and retinal capillary cell death[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(11/12): 1581.
43. Chang JY, Yu F, Shi L, et al. Melatonin affects mitochondrial fission/fusion dynamics in the diabetic retina[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8463125.
44. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3): 292-307.
45. Fu D, Wu M, Zhang J, et al. Mechanisms of modified LDL-induced pericyte loss and retinal injury in diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 3128-3140.
46. Fu D, Jeremy YY, Yang S, et al. Survival or death: a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(10): 2251-2261.
47. Tungsum W, Jumnonprakhon P, Tocharus C, et al. Melatonin suppresses methamphetamine-triggered endoplasmic reticulum stress in C6 cells glioma cell lines[J]. *J Toxicol Sci*, 2017, 42(1): 63-71.
48. Park JH, Shim HM, Na AY, 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.
49. Feng D, Wang B, Wang L, et al. 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.
50. Jiang T, Chang Q, Zhao Z, et al. Melatonin-mediated cytoprotection against hyperglycemic injury in Müller cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50661.
51. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. The absolute bioavailability of oral melatonin[J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(7): 781-784.
52. Rivara S, Pala D, Bedini A, et al. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012–2014)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25(4): 425-441.

本文引用: 顾佳怡, 朱曼辉, 桑爱民. 褪黑素在糖尿病视网膜病变中的作用及机制[J]. *眼科学报*, 2020, 35(3): 192-197. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.06.01

Cite this article as: GU Jiayi, ZHU Manhui, SANG Aimin. Research progress on the role and mechanism of melatonin in diabetic retinopathy[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2020, 35(3): 192-197. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.06.01