

自噬与糖尿病视网膜病变氧化应激的关系

李俊娴, 席晓婷, 李燕

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81060077); 2014年度云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目(No. 2014NS183)
作者单位:(650032)中国云南省昆明市,昆明医科大学第一附属医院眼科
作者简介:李俊娴,毕业于河北医科大学,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:李燕,毕业于德国明斯特大学,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底病、白内障。liyanr@hotmail.com
收稿日期:2017-12-29 **修回日期:**2018-06-04

Relationship between autophagy and oxidative stress in diabetic retinopathy

Jun-Xian Li, Xiao-Ting Xi, Yan Li

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81060077); Research Project of Medical and Sanitary Institution of Yunnan Province (No. 2014NS183)
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Correspondence to: Yan Li. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China. liyanr@hotmail.com
Received:2017-12-29 Accepted:2018-06-04

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular and neurological complication of diabetes mellitus. Oxidative stress is an important pathogenic mechanism for the occurrence of DR. Autophagy is a crucial regulatory mechanism of cells under both physiologic and pathologic conditions. It can maintain intracellular homeostasis by degrading redundant or damaged proteins and organelles in cells. Prior studies have documented that there is a strong connection between autophagy and oxidative stress of DR. This article reviewed previous findings regarding the specific relationship between autophagy and oxidative stress in DR, including early microvascular lesions, neuropathy and other pathological changes. The aim of this review is to provide new ideas to clarify the pathogenesis of DR.

• **KEYWORDS:** autophagy; oxidative stress; diabetic retinopathy; reactive oxygen species

Citation: Li JX, Xi XT, Li Y. Relationship between autophagy and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(7):1215-1218

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的微血管和神经并发症,氧化应激是其重要致病机制。自噬是细胞在生理和病理条件下的一种重要调节活动,能够通过降解细胞内多余或损伤的蛋白质和细胞器维持细胞内环境稳态。研究表明,自噬和氧化应激之间具有重要联系,本文从DR早期微血管病变、DR神经病变和DR其它病变等方面综述自噬与氧化应激的具体关系,以期阐明DR发病机制提供新的思路。

关键词:自噬;氧化应激;糖尿病视网膜病变;活性氧

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.11

引用:李俊娴,席晓婷,李燕. 自噬与糖尿病视网膜病变氧化应激的关系. *国际眼科杂志* 2018;18(7):1215-1218

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病微血管和神经并发症,根据视网膜微血管病变和缺血程度分为非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),可伴有糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[1]。氧化应激是DR的重要发病机制,其病理机制还包括内质网应激、硝基化应激、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)升高、晚期糖基化终产物(advanced glycation endproducts, AGEs)堆积、蛋白激酶C激活和多元醇通路激活等^[1-3]。自噬与全身多个系统的疾病都有密切联系,研究证明DR视网膜细胞有明显自噬改变,且与氧化应激关系密切^[4],因此本文就自噬和氧化应激在DR中的相互关系做综合分析。

1 自噬

1.1 自噬的定义和分类 自噬根据底物进入溶酶体腔的方式分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬^[5]。巨自噬是主要的自噬类型和研究热点,自噬研究通常是指巨自噬。巨自噬是指通过双层膜结构的自噬体将胞浆内的底物包裹并运送至溶酶体降解,降解后的大分子物质被细胞循环利用^[6]。此外,根据自噬对底物的选择性将自噬分为选择性与非选择性,非选择性自噬发生在营养缺乏时,细胞通过自噬随机降解细胞器和胞质为自身提供生产原料和能量;选择性自噬发生在细胞营养充足时,通过自噬为细胞清除多余或损伤的细胞器、蛋白和病原体,包括线粒体自噬等^[7-8]。

1.2 自噬发生的相关分子机制 自噬的形态学和分子生物学研究始于1950年代后期^[9],目前已经有35个自噬相关基因被确认^[5,10],其表达的蛋白称为自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATG)。此外,自噬通路中参与

自噬调节的关键复合体也被发现,如 ULK 复合体、mTOR 复合体 1 和 PI3KC3 复合体等^[10]。自噬过程大致可以分为 4 个阶段:(1)自噬的激活。自噬激活通路有 AMPK 通路和 mTOR 通路等^[5]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)是一种能量感受器,对自噬有正调控作用,当细胞能量缺乏时,胞浆内 ATP 水平下降而 AMP 水平升高,AMPK 被激活,随后 AMPK 直接磷酸化激活 ULK 复合体中的 ULK1,随后 ULK 复合体被激活,继而激活下游 PI3KC3 复合体,最终 PI3KC3 复合体募集多种自噬相关物质^[4]。mTORC1 对自噬有负调控作用,生长因子充足时通过 PI3K-AKT 通路或者氨基酸充足时通过 Rag-ragulator 复合体通路激活下游 mTORC1,随后 mTORC1 结合 ULK 复合体并通过磷酸化复合体内 ULK1 和 ATG13 抑制 ULK1 激酶的活性并且抑制 AMPK 和 ULK1 相互作用,最终使自噬水平下降^[4,8,11]。此外,细胞在低氧条件下也能通过抑制 mTORC1 使自噬被激活^[11]。(2)自噬泡的形成。自噬被激活后,ATG、磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P)等物质在胞质内自噬泡形成位点集合,随后 ATG 蛋白与 SNAREs 等调节物质一起促进有膜结构细胞器和内体融合形成早期自噬泡。(3)自噬泡的延伸、闭合。自噬泡在两个泛素样酶系统维持下不断扩张,直至最后闭合成熟为自噬体。第一个泛素样酶系统形成 ATG12-ATG5-ATG16L 复合体帮助募集微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3,LC3)。第二个泛素系统中 LC3 通过 ATG4 酶的作用加工为胞质可溶形式 LC3-I,LC3-I 与磷脂酰乙醇胺(PE)连接后形成膜结合形式的 LC3-II,LC3-II 与自噬泡膜紧密连接并参与自噬体形成^[8]。自噬泡延长期间,底物不断被自噬泡吞噬,最终自噬泡变大并关闭形成成熟自噬体。(4)自噬溶酶体的形成和底物的降解。成熟自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,其内底物被溶酶体内多种酸性水解酶水解^[10,12]。

2 DR 氧化应激

活性氧(reactive oxygen species,ROS)是含有氧元素的活泼物质,是体内氧代谢的副产物,主要包括氧自由基和非自由基的含氧化合物,如羟自由基($\cdot\text{OH}$)、超氧阴离子($\text{O}_2\cdot^-$)、过氧化氢(H_2O_2)等。细胞内的 ROS 主要来源于线粒体电子呼吸链和胞质 NADPH 氧化酶的催化,生理剂量的 ROS 参与细胞生理活动的调节,但是过量的 ROS 可导致细胞损伤^[13]。氧化应激是指细胞内 ROS 生成增多而抗 ROS 能力减少,过量的 ROS 通过干扰细胞代谢通路、破坏 DNA 碱基对、与蛋白质和脂质结合从而破坏细胞和组织^[14]。研究证明,氧化应激是 DR 的重要发病机制,高血糖等因素通过使细胞线粒体电子呼吸链功能异常、NADPH 氧化酶活性升高、还原型谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)减少等使 ROS 过量产生和堆积,从而激活氧化应激,随后氧化应激和 AGEs、蛋白激酶 C、多元醇通路、氨基己糖通路、炎症因子等 DR 其它发病机制之间相互促进,最终促进 DR 的发生发展^[3,13]。

3 自噬和 DR 氧化应激的关系

自噬是 DR 的研究热点,目前已经在糖尿病患者、糖尿病动物及高糖条件下培养的视网膜微血管内皮细胞、视网膜微血管周细胞、神经细胞、视网膜色素上皮(retinal

pigment epithelium,RPE)和 Müller 细胞^[15-20]内观察到自噬水平明显升高,但也有部分研究发现高糖条件下自噬上游被激活而下游被抑制^[21]和自噬水平不变^[22]的情况。研究证明,氧化应激和自噬关系密切,氧化应激能诱导自噬,而自噬可以调节氧化应激或清除氧化损伤的蛋白质、脂质和细胞器等^[23]。

3.1 DR 早期微血管病变中自噬和氧化应激的关系 DR 早期微血管病变主要包括内皮细胞损伤、周细胞丢失、基底膜增厚、血管通透性增强和毛细血管闭塞,其中自噬与内皮细胞和周细胞氧化应激相关研究较多。

3.1.1 微血管内皮细胞中自噬和氧化应激的关系 视网膜微血管内皮细胞功能异常和死亡是早期 DR 病理特点之一^[24]。长期高血糖是 DR 的重要发病机制,研究发现高糖刺激下内皮细胞氧化应激和自噬水平均升高且二者之间有密切联系。Du 等^[16]发现高糖条件下恒河猴脉络膜-视网膜内皮细胞(RF/6A)内氧化与抗氧化系统失衡,细胞 ROS 水平升高并介导自噬水平增高,但过度的自噬作为损伤因素抑制细胞活性并促进细胞死亡,具体机制尚不清楚。与 Du 等^[16]发现自噬促进细胞死亡不同,有研究发现自噬在氧化应激条件下保护内皮细胞。肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)参与 DR 的发生发展,Chen 等^[25]通过实验推测高糖能通过 RAS-线粒体-ROS 途径激活细胞自噬,即高糖使血管紧张素转化酶(ACE)、血管紧张素 II(Ang II)及其受体(AGTR)水平升高,RAS 激活,激活的 RAS 通过损伤线粒体、减少 NADPH、促进 ROS 产生诱导自噬水平升高,而自噬作为保护机制通过抑制 RAS、降解损伤线粒体和减少 ROS 等方式抑制细胞衰老和凋亡。Rezabakhsh 等^[26]也发现高糖条件下内皮细胞自噬水平增强,自噬通过抑制一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)和丙二醛(MDA)等氧化应激物质保护细胞,但自噬仅在高糖刺激 24h 内迅速升高,72h 后细胞自噬开始被抑制,因此推测 72h 后可能是由于自噬不足致使氧化应激增强而促进细胞活力下降甚至死亡。MMP-2 参与 DR 视网膜内皮细胞损伤和凋亡,研究发现高糖刺激下内皮细胞 NADPH 氧化酶水平升高并通过增加 ROS 介导细胞 MMP-2 激活从而促进细胞损伤^[27]。Chao 等^[15]发现高糖条件下自噬能通过抑制 MMP-2 表达保护细胞,由于 Chen 等^[25]和 Rezabakhsh 等^[26]研究发现自噬抑制 ROS 产生,因此自噬对 MMP-2 是直接还是间接抑制仍需进一步研究,但这可作为自噬对抗 ROS 细胞损伤的通路之一。

3.1.2 微血管周细胞中自噬和氧化应激的关系 视网膜微血管周细胞参与视网膜血流稳定和內皮功能调节,但是 DR 早期会出现周细胞丢失^[28]。糖尿病血液中高度氧化和糖化的低密度脂蛋白(HOG-LDL)促进人视网膜微血管周细胞凋亡。Fu 等^[18,29]发现 HOG-LDL 作用于人视网膜微血管周细胞后,细胞氧化应激和自噬水平升高,并发现细胞氧化应激参与此过程中细胞自噬水平的调节,即氧化应激能增强 HOG-LDL 介导的细胞自噬,此外还发现低剂量 HOG-LDL 诱导的周细胞自噬具有细胞保护作用,而高剂量 HOG-LDL 诱导的自噬却促进细胞死亡,推测低剂量 HOG-LDL 诱导的自噬能反馈性抑制细胞氧化应激等不

利因素,但高剂量 HOG-LDL 诱导的过度自噬通过降解重要的蛋白质、细胞器导致细胞死亡。

3.2 DR 神经病变中自噬和氧化应激的关系 DR 不仅包括微血管病变也包括神经病变,其中氧化应激参与 DR 早期视网膜神经细胞损伤和凋亡^[1]。Piano 等^[19]发现 DR 早期神经病变与自噬有关,他们观察到链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠(8wk)在视网膜有明显血管病变和细胞凋亡之前出现视杆细胞丢失、视紫质表达抑制和内外丛状层厚度变薄等变化,并且相应部位自噬水平明显升高,此外,视网膜神经节细胞层(GCL)也有自噬水平的升高,推测自噬参与神经病变。研究证明,病理条件下氧化应激促进视网膜神经节细胞自噬^[30],Lohr 等^[31]在感光细胞退化的 rd/rd、rds/rds、光照损伤小鼠模型中发现感光细胞氧化应激诱导自噬性感光细胞死亡,因此推测早期 DR 氧化应激激活视网膜神经细胞自噬并且自噬促进 DR 神经病变,但需进一步研究。

3.3 DR 其它病变中自噬和氧化应激的关系

3.3.1 RPE 自噬和氧化应激的关系 RPE 在维持视网膜正常结构和功能中具有重要作用,其参与感光细胞外节降解、代谢废物清除和血-视网膜屏障组成,而 DR 存在 RPE 结构和功能的损伤,导致毒性物质在 RPE 内堆积和视网膜水肿等病变发生^[1,5,20]。研究发现 RPE 氧化应激能激活自噬,而自噬能抑制氧化应激。Song 等^[32]在 RPE 内发现氧化应激激活自噬的重要通路即泛素蛋白酶体系统-NF κ B p65-p62-ATG10 通路,用 H₂O₂ 刺激体外培养的 RPE 产生氧化应激,氧化应激抑制泛素蛋白酶体系统并使其介导转录因子 NF κ B p65 的第 536 位 ser 磷酸化,激活的 NF κ B p65 使下游自噬受体 p62 基因大量表达,p62 通过促进 ATG10 增强细胞自噬,此外由于抑制自噬导致细胞损伤和死亡增加,故推测自噬通过抑制氧化应激保护细胞。ER 参与蛋白质合成、加工与转运,当异常蛋白不能正确折叠和转运到高尔基体时,过度堆积的错误折叠和未折叠蛋白会引起 ER 应激,随后启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[33]。Yao 等^[20]在 RPE 内发现 ER 应激和 UPR 介导 ROS 激活自噬,高糖条件下 RPE 内过量的 ROS 会异常修饰 ER 内蛋白质,不易折叠的异常蛋白大量堆积在 ER 内引起 ER 应激并启动 UPR,随后通过 UPR 信号通路 PERK-eIF2 α 激活细胞自噬。目前 DR 内质网应激和自噬的关系研究甚少,希望未来有更多相关研究。Shi 等^[34]观察到高糖条件下 RPE 细胞内 ROS 和自噬水平均升高,使用自噬抑制剂 3-MA 后高糖条件下 RPE 内 ROS 水平剧增并且细胞活性明显下降,推测自噬抑制 ROS 相关通路保护细胞。炎症反应是 DR 的重要发病机制,炎症因子 IL-1 β 能激活和加重 DR 病变,而炎性小体 NLRP3 能被多种细胞内外因素激活并促进 IL-1 β 产生和分泌^[35-36]。Shi 等^[34]研究发现高糖通过线粒体-ROS-NLRP3-IL-1 β 通路损伤 RPE,即在高糖刺激下 RPE 细胞内因线粒体损伤产生的 ROS 通过促进 NLRP3 炎性小体形成激活 IL-1 β ,而 RPE 内增强的自噬通过吞噬异常线粒体和 ROS 抑制相关通路保护细胞。

3.3.2 DR 视网膜胶质细胞中自噬和氧化应激的关系

Müller 细胞属于视网膜神经胶质细胞,DR 氧化应激促进

Müller 细胞活性异常和死亡^[37]。研究表明,高糖刺激能通过多种途径增强 Müller 细胞自噬水平,Wang 等^[38]发现 Müller 细胞在高糖刺激 48h 后组蛋白 HIST1H1C 通过使 SIRT1 和 HDAC1 维持 H4K16 的去乙酰化来诱导 ATG 大量产生从而使自噬增强。线粒体自噬是通过自噬途径将细胞内异常或多余的线粒体选择性清除,相关调节通路涉及线粒体分裂相关蛋白 Drp1、泛素连接酶 Parkin、自噬受体 OPTN 等多种胞内分子^[7,39]。硫氧还原蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)参与细胞炎症反应和凋亡^[40]。Devi 等^[17,41]发现 TXNIP 与 Müller 细胞氧化应激和线粒体自噬关系密切,高糖刺激 Müller 细胞后 TXNIP 迅速升高, TXNIP 通过损伤线粒体增加细胞内 ROS 的产生诱导氧化应激产生,同时 TXNIP 通过 TXNIP-ATG4B-LC3B II 和 TXNIP-Drp1-Parkin-OPTN 两条信号轴诱导线粒体自噬,线粒体自噬通过清除损伤的线粒体抑制氧化应激。适度的线粒体自噬能消除受损的线粒体并抑制 ROS 产生,但是过度的线粒体自噬可能会使细胞出现 ATP 缺乏等因素导致自噬性细胞死亡,因此高糖条件下线粒体自噬程度与保护或损伤细胞之间的作用需进一步研究。

4 小结

综上所述,氧化应激和自噬都参与 DR 发生发展并且二者之间关系密切,氧化应激可以通过 RAS-线粒体-ROS 通路、泛素蛋白酶系统-NF κ B p65-p62-ATG10 通路、内质网应激-UPR 通路等介导自噬的激活,而自噬可以通过降解损伤的线粒体、ROS、氧化蛋白等抑制氧化应激从而保护细胞。但也有研究发现自噬能促使细胞死亡,这可能是由于病理条件下自噬激活不足导致细胞内有害物质不能清除或细胞自噬激活过度,降解了重要蛋白质和细胞器甚至是抗氧化物质等加重细胞氧化应激,两种情况都可能促进细胞死亡,而适度的自噬则可以保护细胞,因此确定自噬程度检测标准、探索理想的自噬水平和掌握如何调节自噬来缓解氧化应激可能是未来的研究方向。

参考文献

- Stitt AW, Curtis TM, Mei C, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186
- Roy S, Kern TS, Song B, et al. Mechanistic Insights into Pathological Changes in the Diabetic Retina; Implications for Targeting Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol* 2017;187(1):9-19
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107(9):1058-1070
- Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011;13(2):132-141
- Boya P, Esteban-Martinez L, Serrano-Puebla A, et al. Autophagy in the eye: Development, degeneration, and aging. *Prog Retin Eye Res* 2016;55:206-245
- Feng Y, He D, Yao Z, et al. The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 2014;24(1):24-41
- Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(1):9-14
- Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron* 2017;93(5):1015-1034
- Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest* 2015;125(1):25-32

- 10 Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* 2018;14(2):207-215
- 11 Blagosklonny MV. Hypoxia, MTOR and autophagy. *Autophagy* 2013;9(2):260-262
- 12 Wang Y, Huang C, Zhang H, et al. Autophagy in glaucoma; Crosstalk with apoptosis and its implications. *Brain Res Bull* 2015;117:1-9
- 13 Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, et al. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:40-61
- 14 Cutler RG. Oxidative stress profiling: part I. Its potential importance in the optimization of human health. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1055:93-135
- 15 Chao CL, Chuang CP, Cheng YF, et al. The Protective Role of Autophagy in Matrix Metalloproteinase-Mediated Cell Transmigration and Cell Death in High-Glucose-Treated Endothelial Cells. *Inflammation* 2016;39(2):830-838
- 16 Du JH, Li X, Li R, et al. Role of Autophagy in Angiogenesis Induced by a High-Glucose Condition in RF/6A Cells. *Ophthalmologica* 2017;237(2):85-95
- 17 Devi TS, Lee I, Huttemann M, et al. TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal Muller glia under chronic hyperglycemia; implications for diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:438238
- 18 Fu D, Yu JY, Yang S, et al. Survival or death; a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2016;59(10):2251-2261
- 19 Piano I, Novelli E, Della SL, et al. Involvement of Autophagic Pathway in the Progression of Retinal Degeneration in a Mouse Model of Diabetes. *Front Cell Neurosci* 2016;10:42
- 20 Yao J, Tao ZF, Li CP, et al. Regulation of autophagy by high glucose in human retinal pigment epithelium. *Cell Physiol Biochem* 2014;33(1):107-116
- 21 Lopes De Faria JM, Duarte DA, Montemurro C, et al. Defective Autophagy in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4356-4366
- 22 Mao XB, You ZP, Wu C, et al. Potential suppression of the high glucose and insulin-induced retinal neovascularization by Sirtuin 3 in the human retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482(2):341-345
- 23 Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy; the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ* 2015;22(3):377-388
- 24 Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest* 1996;97(12):2883-2890
- 25 Chen F, Chen B, Xiao FQ, et al. Autophagy protects against senescence and apoptosis via the RAS-mitochondria in high-glucose-induced endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2014;33(4):1058-1074
- 26 Rezabakhsh A, Ahmadi M, Khaksar M, et al. Rapamycin inhibits oxidative/nitrosative stress and enhances angiogenesis in high glucose-treated human umbilical vein endothelial cells; Role of autophagy. *Biomed Pharmacother* 2017;93:885-894
- 27 Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(17):2794-2814
- 28 Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2005;37(Suppl 1):39-43
- 29 Fu D, Wu M, Zhang J, et al. Mechanisms of modified LDL-induced pericyte loss and retinal injury in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2012;55(11):3128-3140
- 30 Lin WJ, Kuang HY. Oxidative stress induces autophagy in response to multiple noxious stimuli in retinal ganglion cells. *Autophagy* 2014;10(10):1692-1701
- 31 Lohr HR, Kuntchithapautham K, Sharma AK, et al. Multiple, parallel cellular suicide mechanisms participate in photoreceptor cell death. *Exp Eye Res* 2006;83(2):380-389
- 32 Song C, Mitter SK, Qi X, et al. Oxidative stress-mediated NFκB phosphorylation upregulates p62/SQSTM1 and promotes retinal pigmented epithelial cell survival through increased autophagy. *PLoS One* 2017;12(2):e0171940
- 33 Jheng JR, Ho JY, Horng JT. ER stress, autophagy, and RNA viruses. *Front Microbiol* 2014;5:388
- 34 Shi H, Zhang Z, Wang X, et al. Inhibition of autophagy induces IL-1β release from ARPE-19 cells via ROS mediated NLRP3 inflammasome activation under high glucose stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463(4):1071-1076
- 35 Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(5):343-358
- 36 Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62(1):194-204
- 37 Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998;47(3):445-449
- 38 Wang W, Wang Q, Wan D, et al. Histone H1T1C/H1.2 regulates autophagy in the development of diabetic retinopathy. *Autophagy* 2017;13(5):941-954
- 39 Twig G, Elorza A, Molina AJ, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J* 2008;27(2):433-446
- 40 Lane T, Flam B, Lockey R, et al. TXNIP shuttling; missing link between oxidative stress and inflammasome activation. *Front Physiol* 2013;4:50
- 41 Devi TS, Somayajulu M, Kowluru RA, et al. TXNIP regulates mitophagy in retinal Müller cells under high-glucose conditions; implications for diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2017;8(5):e2777