

# 氧化应激在糖尿病性角膜病变中的研究进展

黄钰清, 杨燕宁

引用: 黄钰清, 杨燕宁. 氧化应激在糖尿病性角膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(3): 399-402

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81770899)

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 黄钰清, 女, 硕士研究生, 研究方向: 眼表及角膜疾病。

通讯作者: 杨燕宁, 女, 博士研究生, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表及角膜疾病. ophyyn@163.com

收稿日期: 2021-06-22 修回日期: 2022-01-19

## 摘要

据统计, 目前约有 46%~64% 的糖尿病患者罹患糖尿病性角膜病变。随着糖尿病患病率的日益攀升, 糖尿病性角膜病变逐渐受到眼科医生的重视, 但其发病机制尚未明确。氧化应激是机体内活性氧和活性氮产生过多, 从而损害机体组织细胞的一种病理过程, 其参与众多疾病的发生发展, 在糖尿病眼部并发症中亦扮演重要角色。本文回顾氧化应激在糖尿病性角膜病变发病机制以及治疗中的研究进展, 希望对临床诊疗有所助益。

**关键词:** 糖尿病性角膜病变; 氧化应激; 发病机制; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.09

## Research progress of oxidative stress in diabetic keratopathy

Yu-Qing Huang, Yan-Ning Yang

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No.81770899)

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Yan-Ning Yang. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ophyyn@163.com

Received: 2021-06-22 Accepted: 2022-01-19

## Abstract

• It is estimated that currently, about 46%–64% of patients with diabetes mellitus (DM) suffer from diabetic keratopathy (DK). With the increasing prevalence of DM, DK has gradually been concerned by ophthalmologists. Nevertheless, its pathogenesis is not yet clear. Oxidative stress is a pathological process that causes excessive production of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) in the body, which damages tissues and cells. It participates in the occurrence and development of many diseases, including the ocular

complications of DM. This study aims to review the research progress of oxidative stress in the pathogenesis and the treatment of diabetic corneal lesions, thus providing references for clinical diagnosis and treatment of DK.

• **KEYWORDS:** diabetic keratopathy; oxidative stress; pathogenesis; research progress

**Citation:** Huang YQ, Yang YN. Research progress of oxidative stress in diabetic keratopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(3): 399-402

## 0 引言

根据国际糖尿病联盟 (IDF) 的最新统计, 全球现有约 4.64 亿糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者, 患病人数约占全球成年人口的 9.3%, 其中中国约有 1.164 亿患者, 数量位居世界第一<sup>[1]</sup>。以糖尿病视网膜病变、并发性白内障、糖尿病性角膜病变 (diabetic keratopathy, DK) 为代表的 DM 眼部并发症严重影响患者视力, 降低患者生活水平, 是眼科医生一直较为关注的领域。氧化应激 (oxidative stress, OS) 是指细胞内促氧化和抗氧化平衡失调, 导致氧化作用增强的一种氧化还原状态, 它参与众多疾病的发生发展。OS 在 DM 眼部并发症的作用既往已有较多研究, 但主要集中在糖尿病视网膜病变, 随着 DK 发病率上升日益受到重视, OS 反应在 DK 中的作用愈显重要, 本文对此项研究进行综述。

## 1 DK 的病理表现和发病机制

DK 一般表现为眼部外伤或术后持续性角膜上皮缺损、愈合延迟、浅层点状角膜炎, 逐步发展为角膜溃疡<sup>[2]</sup>, 而这些体征均源于高糖对角膜各层组织细胞的损害。其病理表现主要包括<sup>[3-4]</sup>: (1) 上皮细胞增殖和迁移受到影响, 细胞间的黏附下降; (2) 上皮基底膜增厚, 其间的半桥粒数目减少伴有晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的沉积; (3) 角膜基质中的锚原纤维组织减少, 导致其与基底膜之间的连结变松; (4) 角膜内皮细胞密度降低, 形态异常; (5) 角膜基底神经丛纤维长度变短、纤维密度以及分支数量均减少。DK 的发病机制主要包括三大类: (1) 糖基化终末产物的沉积; (2) 有关上皮修复信号通路活化的抑制; (3) 氧化应激反应。这三类分子机制并非独立参与 DK 的发生, 而是共同作用进而导致细胞凋亡、细胞坏死、激发炎症反应, 最终损害角膜。

## 2 OS 与 DM

OS 是指活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 的产生与机体内抗氧化防御系统的清除相失衡, 造成 ROS 和 RNS 过多, 进而对机体组织细胞产生损害。有研究证明<sup>[5]</sup> 免疫细胞在病原体防御中发挥吞噬作用时, ROS 起着至关重要的作用, 这说明轻度 OS 对机体新陈代谢有积极影响, 产生了一定

的保护作用。然而 ROS、RNS 的产生与机体内抗氧化防御系统的清除平衡一旦被打破,过量的 ROS 不仅会损伤组织细胞的核酸、蛋白质等生物大分子,还会引起机体代谢途径异常,导致一系列疾病的发生。既往研究表明<sup>[6-7]</sup>, OS 与癌症、帕金森病、阿尔茨海默症、动脉粥样硬化、心力衰竭等多种疾病的发生发展有关,同时也在 DM 相关并发症中起重要作用。DM 患者血液中持续的高血糖水平会通过增加线粒体耗氧量损伤线粒体功能,导致线粒体功能障碍,还因激活 NADH/NADPH 氧化酶从而上调 ROS 水平,同时增强一氧化氮合酶(NOS)活性导致一氧化碳(NO)合成增加以及抗氧化剂(例如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和多种维生素)表达降低,进而导致机体组织细胞氧化还原状态失衡<sup>[8-11]</sup>。

### 3 OS 与 DK

DK 的发病是一个复杂的过程,而 OS 贯穿其中。慢性的高糖状态会从多个方面影响角膜组织细胞包括角膜神经的正常生理状态。例如 AGEs 的沉积、炎症反应激活、线粒体功能障碍等,然而这多个途径最终汇集于一点及 ROS/RNS 的增多及 OS 反应,OS 会引起脂质过氧化、蛋白修饰、DNA 损伤进而导致细胞凋亡、坏死、角膜神经节段性脱髓鞘、轴突变性、角膜神经功能障碍最终引起 DK<sup>[12]</sup>。下文将分述 OS 如何与 DK 发病机制中的各重要物质相互作用。

#### 3.1 OS 与 AGEs 在 DK 中的相互作用

AGEs 是一组在蛋白质、脂肪酸或核酸的氨基基团与还原糖的醛基之间发生非酶性糖基化反应(又称 Maillard 反应)所形成的一系列具有高度活性终产物的总称,其结构具有高度异质性,最早由 Maillard 于 1912 年发现<sup>[13]</sup>。糖尿病患者长期高糖状态下体内合成过量 AGEs 蓄积在角膜各层,通过与糖基化终末受体(receptor for advanced glycation end products, RAEG)的相互作用激活 NADPH 氧化酶,导致氧自由基的形成影响下游多条代谢通路,同时过量的 ROS 产生诱导 RAGE 表达,从而启动正反馈循环,加剧氧化应激和炎症的恶性循环<sup>[14]</sup>。AGEs 与 RAGE 结合还导致 MAPK、JAK/STAT 等信号通路的激活,增加单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,引起炎症反应。RAGE 的激活也可导致内质网应激和细胞凋亡<sup>[15-17]</sup>。有研究表明,通过抑制 AGEs 可以降低 OS 反应,对组织起到保护作用。Kim 等<sup>[18]</sup>团队将一种四味草药提取物制成的药物 KIOM-79 通过口服用于 2 型糖尿病大鼠模型,13wk 后发现实验组小鼠角膜厚度和细胞凋亡程度明显低于对照组,且各层角膜组织 AGEs 的积累减少。此外,通过对相关标记物的检测,其团队还发现 KIOM-79 减弱了角膜中的氧化性 DNA 损伤、NF- $\kappa$ B 激活和 Bax 过表达,说明其通过抑制氧化应激反应对角膜起到了保护性作用。大量报道显示<sup>[19]</sup>,许多类型的天然化合物,如多酚、多糖、萜类、维生素和生物碱,都是抑制 AGEs 形成的良好候选者。这些化合物通过清除自由基、螯合金属离子、捕获活性糖基化合物、覆盖蛋白质的糖化位点和降低血糖水平来阻止 AGEs 的形成。

#### 3.2 OS 与沉默信息调节因子 1 在 DK 间的相互作用

沉默信息调节因子 1(SIRT1)是一种具有代表性的组蛋白

脱乙酰酶,作为 Sirtuin 蛋白家族的一员,其酶活性依赖于 NAD<sup>+</sup>作为辅助因子。SIRT1 通过组蛋白修饰控制基因表达、DNA 修复、代谢、氧化应激反应、线粒体功能等来调节多种细胞活动<sup>[20]</sup>。SIRT1 调控氧化应激的机制主要包括:(1)通过去乙酰化激活过氧化物增殖子激活-受体因子  $\gamma$  辅激活因子(peroxisome proliferator-activated receptorcoactivator-1, PGC-1 $\alpha$ )的基因转录,并通过调节核受体过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、核呼吸因子(NRF)和线粒体转录因子 A(TFAM)等基因的转录,参与调节线粒体功能<sup>[21]</sup>以及葡萄糖和脂质的代谢<sup>[22]</sup>。(2)SIRT1 调节抗氧化剂如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶的表达<sup>[23]</sup>。此外,由于线粒体功能障碍会导致细胞凋亡,SIRT1 可以通过介导 PGC-1 $\alpha$  的乙酰化直接调节细胞凋亡过程<sup>[24]</sup>。SIRT1 还通过调控 NF- $\kappa$ B p65 的乙酰化水平控制炎症反应,同时调控炎症因子相关基因的表达:如白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-8、IL-6 等<sup>[21-22,25]</sup>。近年来,关于 SIRT1 对 DK 作用机制的研究逐渐增多,且 OS 是不可或缺的一环。Wei 等<sup>[26]</sup>研究发现在 1 型 DM 小鼠模型中,SIRT1 的下调可促进 ROS 的产生、抑制角膜上皮细胞活性促进细胞凋亡,可望通过调节 SIRT1 的表达影响细胞内质网应激进而起到对 DK 的保护作用;Liu 等<sup>[27]</sup>通过建立 DM 相关干眼小鼠模型观察到相对于普通干眼对照组,OS 反应显著增强伴 SIRT1 表达下降;Li 等<sup>[28]</sup>发现 NAD<sup>+</sup>含量和 NAMPT 表达在 1 型 DM 小鼠和 2 型 DM 患者中均下降,细胞实验证明体外补充 NAD<sup>+</sup>可恢复角膜上皮细胞增殖和迁移的能力,此外,在 DM 小鼠中,NAD<sup>+</sup>及其前体烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)和烟酰胺核糖苷(nicotinamide riboside, NR)也促进角膜上皮和神经再生,同时还伴有 SIRT1、磷酸化的上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)以及 AKT 和 ERK1/2 的表达增加。

#### 3.3 OS 与炎症反应在 DK 中的相互作用

炎症是机体对病原体入侵、组织损伤和刺激物等各种病理过程的重要生理反应。慢性炎症主要通过自由基的持续和过量产生以及抗氧化剂的消耗导致细胞损伤<sup>[29]</sup>。ROS 可以刺激核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和激活蛋白-1(AP-1)等转录因子,增加促炎细胞因子的表达。因此,有理由认为靶向氧化应激-炎症细胞因子信号通路可能是治疗糖尿病并发症的潜在策略<sup>[30]</sup>。人高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种在转录调控中起重要作用的非组蛋白核蛋白<sup>[31]</sup>,HMGB1 是介导糖尿病并发症一关键的炎症介质。它通过与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)、Toll 样受体(TLR2 和 TLR4)结合激活 NF- $\kappa$ B,进而导致促炎因子、黏附分子和血管生成因子的上调。Hou 等<sup>[32]</sup>研究表明,HMGB1 及其相关受体与 DK 的发生发展密切相关。蛋白质印迹结果显示 RAGE 和 TLR4(HMGB1 受体)以及 HMGB1 相关信号通路也可能参与糖尿病角膜伤口和神经愈合。促炎性 HMGB1 信号转导途径主要通过其两个受体 TLR 和 RAGE 进行转导,最终增加 NF- $\kappa$ B 的活化和促炎性细胞因子的产生,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6。NF- $\kappa$ B 的激活和促炎细胞因子的产生反过来又可以诱导 HMGB1 及其受体的表达,从而导致过度和持续的炎症反应正反馈循环。给予外源性 HMGB1 肽可以明显抑制糖尿病眼损伤

后角膜上皮/角膜神经的恢复,而甘草酸二钾(dipotassium glycyrrhizinate, DG)(HMGB1抑制剂)治疗可以显著加速这种恢复过程。HMGB1的两个受体RAGE和TLR4也被发现参与糖尿病患者角膜上皮/角膜神经愈合过程。这些结果表明HMGB1信号通路在DK的发展中起着至关重要的作用,有望通过对HMGB1的抑制调控炎症反应进而治疗DK并促进角膜神经修复。

**3.4 OS与内质网应激在DK中的相互作用** 内质网(ER)是一种专职于蛋白质折叠和运输的细胞器,对细胞内稳态和细胞外刺激的变化高度敏感。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)主要是由ROS积累、毒性物质、基因突变等引起应激反应,其应激原主要来自细胞内部环境改变,包括蛋白错误折叠、钙稳态失调、未折叠蛋白聚集等内质网功能紊乱<sup>[33]</sup>。研究发现ERS和OS存在相互作用:OS可诱导ERS,相反ERS也可以促进细胞内ROS生成。正常状态下,细胞内部分ROS来源于内质网的氧化蛋白折叠过程中二硫键的形成,该过程中蛋白二硫化异构酶(protein disulphide isomerase, PDI)通过内质网氧化酶1 $\alpha$ (endoplasmic reticulum oxidase, ERO1 $\alpha$ )转移电子给分子氧,相继生成了副产物过氧化氢<sup>[34]</sup>。高糖状态可诱发ERS,上调的PDI和ERO1 $\alpha$ 可导致大量过氧化氢形成,同时细胞代偿功能有限,生成的还原性谷胱甘肽不足以中和超量的过氧化氢,继而引起OS损伤。伴随着细胞内线粒体裂解和钙超载,ERO1 $\alpha$ 介导的内质网钙离子的释放,亦可引起线粒体超氧化物的生成<sup>[35-36]</sup>。Wang等<sup>[37]</sup>的研究发现,中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)在小鼠和人的角膜广泛存在,其促进糖尿病患者角膜上皮修复和神经再生。主要机制是通过调控Akt信号通路抑制了高糖环境所致的细胞内质网应激及ERS介导的细胞凋亡,MANF有望在改善DK患者角膜上皮延迟愈合和神经损伤再生中扮演重要角色。

#### 4 DK氧化应激的治疗

**4.1 甘草酸** 甘草酸(glycyrrhizin, GLY)是一种从甘草根中提取的皂苷类物质,具有抗炎等多种药理作用,其已被证明对败血症、结肠炎脑损伤、角膜炎的动物模型有效<sup>[38-40]</sup>,在临床上已被用于治疗慢性肝炎患者。Somayajulu等<sup>[41]</sup>将GLY作用于高糖培养的小鼠角膜上皮细胞,发现其具有一定的保护作用,且降低了促炎症反应和OS标志物如HMGB1、IL-1b、TLR2、TLR4、NOD样受体蛋白3炎症小体(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)、环氧合酶-2(cyclooxygenase2, COX2)、超氧化物歧化酶-2(superoxide dismutase 2, SOD2)血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶2(glutathione peroxidase 2, GPX2)的表达量。另外该团队在糖尿病小鼠模型的饮水中给予GLY,发现与对照组相比除了上述标志物,C-X-C型趋化因子配体2(C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2)和诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达也下降,这进一步说明GLY对高糖所致的OS具有保护作用。

**4.2 色素上皮衍生因子** 色素上皮衍生因子(PEDF)主要由视网膜色素上皮合成,是一种50kDa的分泌蛋白,属于非抑制性丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的一员<sup>[42]</sup>。它存在于角膜、结膜和睫状体上皮细胞、穆勒神经胶质细胞、视网膜星形胶质细胞和视网膜神经节细胞<sup>[43]</sup>。大量研究证

明PEDF可以降低RAGE的表达并发挥抗氧化作用,Liu等<sup>[44]</sup>选取6周龄小鼠注射STZ建立1型DM小鼠模型,并给予50nmol/L量的PEDF滴眼每日3次,持续8wk后发发现与给予人工泪液的DM对照组小鼠对比,其角膜上皮染色评分降低且泪液分泌量和角膜敏感性均有显著提高。进一步对小鼠角膜行组织学检测发现PEDF可减少DM小鼠角膜中ROS的累积、降低RAGE的表达以及增加抗氧化剂SOD1的表达,说明PEDF对DM所致的眼表损伤具有保护作用。

**4.3  $\alpha$ -硫辛酸**  $\alpha$ -硫辛酸(alpha-lipoic acid, ALA)是一种天然存在的低分子量(206.32g/mol)二硫醇微量营养素,作为与线粒体代谢相关的生物能酶活性的辅助因子,它参与体内的物质代谢中的酰基转移,能消除导致加速老化与致病的自由基。ALA的潜在抗氧化作用可归因于直接活性氧(ROS)清除能力、金属离子螯合能力和恢复细胞抗氧化剂的能力,如还原谷胱甘肽(GSH)、辅酶Q、维生素C和E水平。研究证明<sup>[45-47]</sup>ALA具有抗氧化的生物活性,对心血管疾病、炎症、衰老和阿尔茨海默病认知功能障碍具有保护作用,因而其药理机制受到关注。另外关于ALA的大多数临床研究显示了其在减轻DM患者的OS、神经病变和神经病变相关疼痛和感觉异常方面也具有较强潜力<sup>[48]</sup>。

#### 5 展望

OS参与众多疾病的发生发展,其重要性体现在连接包括异常代谢、炎症反应以及ERS等多种发病机制。目前OS在DM眼部并发症的研究主要集中在糖尿病视网膜病变,在DK中的研究尚有不足,且多局限于角膜上皮损伤修复,未来OS在DK的发病机制中的作用有待进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Lemieux I. Reversing type 2 diabetes: the time for lifestyle medicine has come. *Nutrients* 2020;12(7):E1974
- 2 Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. *Vis Res* 2017;139:138-152
- 3 Qu JH, Li L, Tian L, et al. Epithelial changes with corneal punctate epitheliopathy in type 2 diabetes mellitus and their correlation with time to healing. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):1
- 4 Priyadarsini S, Whelchel A, Nicholas S, et al. Diabetic keratopathy: insights and challenges. *Surv Ophthalmol* 2020;65(5):513-529
- 5 Chio IIC, Tuveson DA. ROS in cancer: the burning question. *Trends Mol Med* 2017;23(5):411-429
- 6 Prattichizzo F, de Nigris V, Mancuso E, et al. Short-term sustained hyperglycaemia fosters an archetypal senescence-associated secretory phenotype in endothelial cells and macrophages. *Redox Biol* 2018;15:170-181
- 7 Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;50(5):567-575
- 8 Chen N, Karantza-Wadsworth V. Role and regulation of autophagy in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793(9):1516-1523
- 9 Gonzalez CD, Lee MS, Marchetti P, et al. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Autophagy* 2011;7(1):2-11
- 10 Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006;441(7095):885-889
- 11 Krakauer T. Inflammasome, mTORC1 activation, and metabolic derangement contribute to the susceptibility of diabetics to infections. *Med*

- Hypotheses 2015;85(6):997-1001
- 12 Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, *et al.* Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res* 2016; 2016:3425617
- 13 John WG, Lamb EJ. The Maillard or browning reaction in diabetes. *Eye (Lond)* 1993;7(Pt 2):230-237
- 14 Singh R, Barden A, Mori T, *et al.* Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44(2):129-146
- 15 Zhang HB, Zhang Y, Chen C, *et al.* Pioglitazone inhibits advanced glycation end product-induced matrix metalloproteinases and apoptosis by suppressing the activation of MAPK and NF- $\kappa$ B. *Apoptosis* 2016; 21(10):1082-1093
- 16 Shi L, Yu XM, Yang HL, *et al.* Advanced glycation end products induce human corneal epithelial cells apoptosis through generation of reactive oxygen species and activation of JNK and p38 MAPK pathways. *PLoS One* 2013;8(6):e66781
- 17 Shi L, Chen HM, Yu XM, *et al.* Advanced glycation end products delay corneal epithelial wound healing through reactive oxygen species generation. *Mol Cell Biochem* 2013;383(1-2):253-259
- 18 Kim J, Kim CS, Kim H, *et al.* Protection against advanced glycation end products and oxidative stress during the development of diabetic keratopathy by KIOM-79. *J Pharm Pharmacol* 2011;63(4):524-530
- 19 Song QH, Liu JJ, Dong LY, *et al.* Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomed Pharmacother* 2021;140:111750
- 20 O' Callaghan C, Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell* 2017;16(6):1208-1218
- 21 Ren ZH, He HY, Zuo ZC, *et al.* The role of different SIRT1-mediated signaling pathways in toxic injury. *Cell Mol Biol Lett* 2019; 24:36
- 22 Rodgers JT, Lerin C, Haas W, *et al.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1. *Nature* 2005; 434(7029):113-118
- 23 Sun T, Zhang YM, Zhong SP, *et al.* N-n-butyl haloperidol iodide, a derivative of the anti-psychotic haloperidol, antagonizes hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting an egr-1/ROS positive feedback loop in H9c2 cells. *Front Pharmacol* 2018;9:19
- 24 Zhang T, Chi YQ, Ren YZ, *et al.* Resveratrol reduces oxidative stress and apoptosis in podocytes via Sir2-related enzymes, Sirtuins1 (SIRT1)/peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) axis. *Med Sci Monit* 2019;25:1220-1231
- 25 Yeung AWK, Tzvetkov NT, El-Tawil OS, *et al.* Antioxidants: scientific literature landscape analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019:8278454
- 26 Wei S, Fan JW, Zhang X, *et al.* Sirt1 attenuates diabetic keratopathy by regulating the endoplasmic reticulum stress pathway. *Life Sci* 2021; 265:118789
- 27 Liu H, Sheng M, Liu Y, *et al.* Expression of SIRT1 and oxidative stress in diabetic dry eye. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7644-7653
- 28 Li Y, Li J, Zhao C, *et al.* Hyperglycemia-reduced NAD<sup>+</sup> biosynthesis impairs corneal epithelial wound healing in diabetic mice. *Metabolism* 2021;114:154402
- 29 Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2019;11(3):45-63
- 30 Arimura N, Ki-I Y, Hashiguchi T, *et al.* High-mobility group box 1 protein in endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7):1053-1058
- 31 Böhm MRR, Schallenberg M, Brockhaus K, *et al.* The pro-inflammatory role of high-mobility group box 1 protein (HMGB-1) in photoreceptors and retinal explants exposed to elevated pressure. *Lab Invest* 2016;96(4):409-427
- 32 Hou YZ, Lan J, Zhang F, *et al.* Expression profiles and potential corneal epithelial wound healing regulation targets of high-mobility group box 1 in diabetic mice. *Exp Eye Res* 2021;202:108364
- 33 Zeeshan HM, Lee GH, Kim HR, *et al.* Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):327
- 34 Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid Redox Signal* 2014;21(3):396-413
- 35 Simmen T, Lynes EM, Gesson K, *et al.* Oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum; tight links to the mitochondria-associated membrane (MAM). *Biochim Biophys Acta* 2010;1798(8):1465-1473
- 36 Yu T, Jhun BS, Yoon Y. High-glucose stimulation increases reactive oxygen species production through the calcium and mitogen-activated protein kinase-mediated activation of mitochondrial fission. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(3):425-437
- 37 Wang XC, Li WN, Zhou QJ, *et al.* MANF promotes diabetic corneal epithelial wound healing and nerve regeneration by attenuating hyperglycemia-induced endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2020;69(6):1264-1278
- 38 Ekanayaka SA, McClellan SA, Barrett RP, *et al.* Topical glycyrrhizin is therapeutic for pseudomonas aeruginosa keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34(3):239-249
- 39 Peng XD, Ekanayaka SA, McClellan SA, *et al.* Characterization of three ocular clinical isolates of P. aeruginosa: viability, biofilm formation, adherence, infectivity, and effects of glycyrrhizin. *Pathogens* 2017;6(4):E52
- 40 Ekanayaka SA, McClellan SA, Barrett RP, *et al.* Glycyrrhizin reduces HMGB1 and bacterial load in Pseudomonas aeruginosa keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5799-5809
- 41 Somayajulu M, McClellan SA, Pitchaikannu A, *et al.* Effects of glycyrrhizin treatment on diabetic cornea. *J Ocular Pharmacol Ther* 2021; 37(1):12-23
- 42 Wang JY, Li LJ, Zhang Q, *et al.* Extremely low level of serum pigment epithelium-derived factor is a special biomarker of Chinese osteogenesis imperfecta patients with SERPINF<sub>1</sub> mutations. *Clin Chim Acta* 2018;478:216-221
- 43 Tombran-Tink J, Barnstable CJ. PEDF: a multifaceted neurotrophic factor. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(8):628-636
- 44 Liu XM, Liu H, Lu XX, *et al.* PEDF attenuates ocular surface damage in diabetic mice model through its antioxidant properties. *Curr Eye Res* 2021;46(3):302-308
- 45 Sudheesh NP, Ajith TA, Janardhanan KK. Hepatoprotective effects of DL- $\alpha$ -lipoic acid and  $\alpha$ -Tocopherol through amelioration of the mitochondrial oxidative stress in acetaminophen challenged rats. *Toxicol Mech Methods* 2013;23(5):368-376
- 46 Sudheesh NP, Ajith TA, Janardhanan KK, *et al.* Effect of POLY-MVA, a palladium  $\alpha$ -lipoic acid complex formulation against declined mitochondrial antioxidant status in the myocardium of aged rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48(7):1858-1862
- 47 Ajith TA, Nima NL, Veena RK, *et al.* Effect of palladium  $\alpha$ -lipoic acid complex on energy in the brain mitochondria of aged rats. *Altern Ther Health Med* 2014;20(3):27-35
- 48 Ajith TA. Alpha-lipoic acid: a possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47(12):1883-1890