

# 表观遗传学调控在糖尿病视网膜病变发生发展中的研究进展

徐嘉欣<sup>1</sup>, 彭 茜<sup>1</sup>, 刘超群<sup>2</sup>, 王 艳<sup>1</sup>

**引用:**徐嘉欣, 彭茜, 刘超群, 等. 表观遗传学调控在糖尿病视网膜病变发生发展中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(3): 435-440.

**基金项目:**川北医学院附属医院高层次人才引进人才科研基金项目 (No.2024GC002)

**作者单位:** (637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院<sup>1</sup>内分泌科; <sup>2</sup>眼科

**作者简介:**徐嘉欣, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 糖尿病。  
**通讯作者:**王艳, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病. 245369159@qq.com

收稿日期: 2025-10-10 修回日期: 2026-01-23

## 摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最常见且严重的微血管并发症之一, 对患者的视力健康构成严重威胁。近年来, 表观遗传学机制日益受到学界关注, 其在DR的发生发展中扮演重要角色。文章系统探讨表观遗传学对DR的调控机制, 涵盖DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑及非编码RNA等主要途径。这些机制在糖尿病高血糖环境下影响基因表达, 进而影响氧化应激、炎症反应、线粒体功能及代谢记忆等关键病理过程。文章综述了表观遗传学调控在DR中的最新研究进展, 深入分析其潜在的分子机制及复杂的调控网络, 并探讨了表观遗传标记作为诊断生物标志物和治疗靶点的潜力。同时展望了针对表观遗传修饰相关创新治疗策略, 以期为该疾病的早期诊断和精准治疗提供理论依据和研究思路。

**关键词:**糖尿病视网膜病变; 糖尿病; 表观遗传学; 氧化应激; 炎症反应; 线粒体功能障碍

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.12

## Research progress on epigenetic regulation in the occurrence and development of diabetic retinopathy

Xu Jiixin<sup>1</sup>, Peng Qian<sup>1</sup>, Liu Chaoqun<sup>2</sup>, Wang Yan<sup>1</sup>

**Foundation item:** The Scientific Research Fund Project for High-level Introduced Talents of the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College (No.2024GC002)

<sup>1</sup>Department of Endocrinology; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Wang Yan. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong

637000, Sichuan Province, China. 245369159@qq.com

Received: 2025-10-10 Accepted: 2026-01-23

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and serious microvascular complications of diabetes, posing a significant threat to patients' visual health. In recent years, epigenetic mechanisms have garnered increasing attention in the scientific community for their pivotal role in the onset and progression of DR. This paper systematically examines the regulatory roles of epigenetic mechanisms in DR, covering key pathways such as DNA methylation, histone modifications, chromatin remodeling, and non-coding RNAs. Under hyperglycemic conditions in diabetes, these epigenetic mechanisms modulate gene expression, thereby influencing critical pathological processes such as oxidative stress, inflammatory responses, mitochondrial dysfunction, and metabolic memory. This article reviews recent advances in epigenetic regulation in DR, providing an in-depth analysis of its underlying molecular mechanisms and complex regulatory networks, and explores the potential of epigenetic markers as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. Additionally, this article highlights emerging therapeutic strategies targeting epigenetic modifications, aiming to provide a theoretical foundation and research direction for the early diagnosis and precision treatment of this disease.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; diabetes mellitus; epigenetics; oxidative stress; inflammatory response; mitochondrial dysfunction

**Citation:** Xu JX, Peng Q, Liu CQ, et al. Research progress on epigenetic regulation in the occurrence and development of diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(3): 435-440.

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的严重眼底并发症之一, 以眼底微血管病变为主要改变, 威胁患者的视力健康甚至失明, 对患者的生活质量产生巨大影响, 对家庭及社会造成较大负担, 成为公共卫生的重要挑战<sup>[1]</sup>。随着全球糖尿病患者数量的增加, DR的发生率随之上升。因此, DR相关的研究尤为重要且亟需深入, 旨在探索更有效的预防和治疗方法, 以降低失明风险, 提升患者生活质量, 减轻社会负担是我国甚至

全世界公共卫生的重要任务之一。

DR 的发生传统上的原因包括高血糖引起的代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等<sup>[2]</sup>。但越来越多的研究表明,DR 的发生与遗传、环境以及表观遗传学的改变有关<sup>[3]</sup>。高血糖不仅通过直接的代谢损害机制影响视网膜,还通过表观遗传学的变更影响基因表达<sup>[4]</sup>。近年来,有研究表明表观遗传学的改变可能参与到 DR 的病理过程中<sup>[5]</sup>。糖尿病状态下的高血糖环境能够促进表观遗传学的变化,并表现“代谢记忆”进而影响与氧化应激和炎症相关的基因表达,这些变化与 DR 的发生密切相关<sup>[6]</sup>。此外,在 DR 的发病机制中包括长非编码 RNA(lncRNA)等通过调节基因表达和参与细胞信号转导途径,对视网膜的健康状态产生影响<sup>[7]</sup>。

DR 的发生与发展是一个多因素交织的复杂过程,必须综合考虑代谢、遗传及表观遗传学等多方面因素,以期这一严重疾病的预防和治疗提供更有效的策略。因此,本综述将深入探讨表观遗传学在 DR 中的作用,分析其潜在机制及临床意义。通过对表观遗传学的研究,我们不仅可以更好地理解 DR 的发病机制,还可能为其早期诊断和治疗提供新的思路 and 策略。随着对表观遗传学理解的深入,未来可能会开发出新的治疗方法,以改善糖尿病患者的视力预后,降低失明风险。

## 1 DR 的病理生理基础

**1.1 高血糖诱导的代谢异常** 高血糖对视网膜造成的损伤与多条代谢通路的异常密切相关。山梨醇积累增加会导致细胞内渗透压的改变,最终造成细胞损伤与凋亡<sup>[8]</sup>,还会激活蛋白激酶 C,促使视网膜内皮细胞的功能障碍,导致血管通透性增加、屏障破坏形成微血管病变<sup>[9]</sup>。晚期糖化终产物(AGEs)的积累会进一步损伤视网膜的神经细胞及血管,导致视网膜病变的发生<sup>[10]</sup>;高血糖环境中视网膜神经元缺氧导致视网膜病变的持续进展<sup>[11]</sup>。高血糖引起的代谢异常导致视网膜微血管的损伤,影响视网膜神经元的功能与生存,破坏血-视网膜屏障。

**1.2 氧化应激与炎症反应交互作用** 高糖状态活性氧(ROS)的生成显著增加引发细胞损伤影响视网膜的微血管功能,导致视网膜的结构和功能损害<sup>[12]</sup>;会激活炎症信号通路,促进炎症介质的释放如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素- $1\beta$ 等,加剧局部氧化应激<sup>[13]</sup>;还会激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,推动炎症反应和氧化应激<sup>[12]</sup>。这种炎症-氧化应激形成了一个正反馈机制加速视网膜病变,影响视网膜的功能。因此,这些研究将为 DR 的预防和治疗提供新的思路 and 方向。

**1.3 代谢记忆分子** 持久高血糖状态导致出现 DNA 甲基化、组蛋白修饰、细胞凋亡相关的基因发生异常表达<sup>[14]</sup>,出现线粒体相关损伤、线粒体功能障碍进一步导致细胞能量代谢异常和进一步损伤<sup>[15]</sup>;lncRNA 和微小 RNA(miRNA)通过影响靶基因的表达,进一步加剧了视网膜的病变<sup>[16]</sup>。这些在长期高血糖后即使血糖控制正常后也会出现变化的分子为“代谢记忆”分子,它们不仅仅是血糖控制不佳的结果,它还涉及复杂的细胞内信号通路和表观遗传调控网络。

## 2 表观遗传学基础与 DR 关键机制的交互作用

**2.1 表观遗传学基础** 表观遗传学通过 DNA 甲基化、组蛋

白修饰、染色质重塑和非编码 RNA(ncRNA)等机制影响基因活性而不改变 DNA 序列<sup>[17]</sup>。DNA 甲基化在 DR 中具有重要作用,相关基因的甲基化水平增加与视网膜功能恶化相关<sup>[18]</sup>,高血糖促进线粒体 DNA(mtDNA)甲基化导致细胞凋亡和功能丧失<sup>[19]</sup>;组蛋白修饰调节基因的转录活性,组蛋白乙酰化通常与基因激活相关,而甲基化则可以是激活或抑制基因表达的标志。糖尿病环境改变组蛋白的化学修饰,影响与糖代谢、氧化应激和炎症反应相关基因的表达,ncRNA 通过调控基因的转录、翻译及后转录调控,参与到细胞增殖、凋亡和炎症反应等生物过程<sup>[20]</sup>。在 DR 中,结合表观遗传学的研究为理解 DR 提供了新视角。对 ncRNA 的深入研究也有助于理解 DR 的发病机制,未来可能通过调节这些 ncRNA 的表达来开发新的治疗策略。表观遗传组学的研究方法包括全基因组甲基化测序、ChIP-seq 技术和 RNA 测序等。全基因组甲基化测序可识别与 DR 相关的甲基化位点,帮助理解表观遗传改变对基因表达和细胞功能<sup>[21]</sup>。结合单细胞技术的研究揭示了表观遗传修饰的异质性,为 DR 的个体化治疗提供新思路<sup>[22]</sup>。

**2.2 表观遗传调控与氧化应激和炎症反应及线粒体功能障碍** 抗氧化基因受表观遗传学的调控在 DR 的发展中极其重要,抗氧化基因的表达与视网膜病变严重程度呈负相关<sup>[23]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD2)减轻氧化应激损伤,但病理状态下 SOD2 基因的 DNA 甲基化升高抑制其加剧氧化应激,低甲基化水平 NRF2 的表达可恢复细胞抗氧化能力<sup>[24]</sup>。组蛋白乙酰化增强 SOD2 转录活性调节组蛋白修饰,可提高抗氧化酶表达。miRNA 也可通过靶向抗氧化基因的 mRNA,调节 SOD2 表达<sup>[25]</sup>。

氧化应激时 ROS 的积累引发 DNA 损伤并激活 DNA 修复机制,与组蛋白修饰变化密切相关<sup>[26]</sup>。研究表明,氧化应激引发的 8-羟基脱氧鸟苷(8-oxoG)损伤影响 DNA 修复途径,导致组蛋白的乙酰化和甲基化状态发生改变,进而影响基因表达和细胞功能的恢复<sup>[27]</sup>。随着糖尿病病程延长,氧化应激加重,导致更多基因发生表观遗传改变,形成细胞损伤和功能障碍,加速 DR 进展。氧化应激会引起线粒体功能障碍尤其在糖尿病患者中,长期高血糖加剧氧化应激,导致线粒体功能退化,进而影响其 DNA 甲基化状态<sup>[28]</sup>。

在 DR 的发展过程中,组蛋白乙酰化是一种重要的表观遗传修饰,具有增强促炎因子基因转录的功能。组蛋白乙酰化通过开放染色质结构,促进转录因子与基因启动子结合,从而增强炎症相关基因的表达。例如,研究表明糖尿病状态下,促炎因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的基因表达受到组蛋白乙酰化的调控<sup>[29]</sup>。因此,调节组蛋白乙酰化水平可能为 DR 的治疗提供新的策略。通过使用组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,可以降低促炎因子的表达,从而减轻视网膜的炎症反应,为 DR 的防治开辟新的方向。

DNA 甲基化是一种关键的表观遗传修饰,NF- $\kappa$ B 信号通路参与调节多种促炎因子的表达,而其活性受 DNA 甲基化状态的影响。在 DR 中,DNA 甲基化对于调控 NF- $\kappa$ B 信号通路相关基因的表达至关重要。研究发现,糖尿病相关的 DNA 甲基化改变,可能通过上调 NF- $\kappa$ B 及其下游靶基因的转录活性,进而参与慢性炎症的进程<sup>[30]</sup>。



ncRNA 也广泛参与 DR 的炎症调控,比如 miRNA 可通过结合靶基因的 mRNA,抑制其翻译或促使其降解,从而调节靶基因的表达水平,影响炎症因子的表达,进而影响 DR 的发生和发展<sup>[31]</sup>;miR-21 通过调节促炎因子的表达影响细胞的炎症反应<sup>[32]</sup>;miR-146a 可抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,减少炎症因子的表达减轻视网膜炎症<sup>[33]</sup>;当 miR-155 上调时促进促炎因子的释放加剧炎症损伤<sup>[34]</sup>;lncRNA 能够通过竞争性结合 miRNA 调控下游信号通路的活性<sup>[35]</sup>;lncRNA-MALAT1 与 miR-21 结合,miR-21 的抑制作用被下调及 miR-29 的功能被抑制时促进了炎症相关因子的表达<sup>[34,36]</sup>。

高糖状态通过提升线粒体 DNA(mtDNA)的甲基化水平,影响其稳定性与基因表达,进而破坏线粒体功能并导致视网膜细胞损伤<sup>[37]</sup>。mtDNA 甲基化异常还会增加 ROS 加剧氧化应激,对视网膜细胞造成直接损伤,同型半胱氨酸也会加剧 mtDNA 的甲基化状态<sup>[38]</sup>。

综上,结合表观遗传学 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和 lncRNA 等机制可使用 DNA 甲基转移酶抑制剂改善线粒体功能和减轻视网膜细胞凋亡,靶向组蛋白修饰酶如组蛋白甲基转移酶和组蛋白去乙酰化酶等,可以修复糖尿病导致的表观遗传改变,利用小分子化合物调节染色质重塑复合物的活性;这些研究为理解 DR 的复杂机制提供了新的视角。

### 3 代谢记忆中的表观遗传机制

**3.1 长期高血糖诱导的表观遗传编程与代谢记忆** 长期持续慢性高血糖是糖尿病及并发症发生发展的重要机制,会引起如前所述的炎症、氧化应激加剧及其相关的基因表达增加,即使在控制血糖后这种情况也会持续存在,即代谢记忆现象。这意味着即使血糖水平得到后期控制,高血糖所诱导的异常基因仍会影响细胞功能,推动疾病发展。研究表明,这种代谢记忆在 DR 中表现尤为显著,其效应远不止于单纯的代谢紊乱,更涉及对表观遗传状态的系统性重编程。该过程涵盖 DNA 甲基化、组蛋白修饰的动态改变,以及 ncRNA(如 miRNA 与 lncRNA)调控网络的持续失调,共同构成了 DR 发生与发展的表观遗传基础<sup>[5]</sup>。

**3.2 表观遗传修饰的可逆性与治疗潜力** 表观遗传修饰具有可逆性,研究表明 DNA 甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂已被证明能够有效逆转糖尿病相关的表观遗传变化,从而改善细胞对胰岛素的敏感性和糖代谢功能<sup>[39]</sup>。近年来,小分子不仅能够靶向特定的表观遗传修饰酶调节基因表达和细胞功能<sup>[40]</sup>,还能够调节表观遗传标记来改善胰腺  $\beta$  细胞的功能,增强胰岛素的分泌,减轻糖尿病相关并发症的发生<sup>[41]</sup>。代谢记忆虽影响了基因的表达,但表观遗传修饰具有可逆性,可通过这种改变以改善 DR 的状况以及减少糖尿病患者的代谢记忆和相关并发症。

## 4 表观遗传学的临床转化

**4.1 表观遗传标志物用于 DR 早期诊断** 有研究发现,特定 miRNA 的表达水平在 DR 患者体内发生显著改变,这些变化可在血液和泪液等体液中检测到,为 DR 早期诊断提供了新的生物标志物,该标志物有望用于预测糖尿病进展及 DR 的发生风险<sup>[42]</sup>。另外,比如 cg12869254 和

cg04026387 的特定基因的甲基化状态与视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)的厚度及微血管密度相关,在 DR 早期阶段可能作为生物标志物加以利用。

**4.2 表观遗传药物及 RNA 靶向治疗** 近年来,DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂能够逆转不正常的表观遗传修饰,进而调节基因的表达,影响 DR 的发展,在临床试验中显示出良好的效果,比如,DNMT 抑制剂如 5-azacytidine 已被 FDA 批准用于治疗某些类型的癌症,并显示出对 DR 的潜在治疗效果<sup>[43]</sup>。HDAC 抑制剂通过抑制组蛋白去乙酰化使细胞增殖和凋亡相关的基因表达上调,很大可能改善视网膜的病理状态减缓 DR 的进展<sup>[44]</sup>。

特定的 lncRNA 可以作为生物标志物用于早期诊断和预后评估<sup>[45]</sup>。RNA 干扰(RNAi)是一种重要的基因调控机制,小干扰 RNA(siRNA)和 miRNA 是 RNAi 的关键组成部分,通过靶向特定 mRNA 来调控基因表达。siRNA 能够有效靶向血管内皮生长因子以减轻视网膜病变的病理变化<sup>[46]</sup>。miRNA 模拟物也显示出调控炎症及氧化应激的潜力<sup>[47]</sup>。此外,反义寡核苷酸(ASO)结合特定 mRNA 来抑制其翻译并减少其表达靶向与 DR 进展相关的 ncRNA,纠正 lncRNA 表达的失调,实现对病理过程的干预<sup>[48]</sup>。

**4.3 多系统并发症的共同表观遗传机制** 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者与 DR 之间存在显著的遗传和表观遗传相关性<sup>[49]</sup>。同理表观遗传机制也可能导致 PCOS 患者在代谢方面的异常表现,加速 DR 的发展<sup>[50]</sup>。PCOS 与 DR 之间的共同遗传因素加强了它们在代谢疾病中的共同表观遗传机制的理解<sup>[51]</sup>。肥胖会分泌各种促炎因子,导致全身性炎症和胰岛素抵抗进一步增强 DR 的风险<sup>[20]</sup>。miRNA 在肥胖时也会影响胰岛素的分泌和作用调控血管生成和氧化应激的相关基因,促进 DR 的发展<sup>[52]</sup>。

糖尿病相关的微血管病变除了 DR 之外还包括糖尿病肾病、神经病变,这些疾病在发病机制上有诸多相似的分子通路,体现出显著的共性。例如,糖尿病肾病的进展与肾脏炎症、纤维化相关基因的 DNA 甲基化状态密切相关<sup>[53]</sup>;神经病变则常伴随 lncRNA 及 miRNA 表达谱的改变,特定的 miRNA 可通过靶向神经保护基因而加剧损伤<sup>[54-55]</sup>。这些共通的表观遗传特征提示,针对糖尿病微血管并发症的治疗可能需要考虑这些表观遗传机制的共性<sup>[56]</sup>。然而,不同并发症之间也存在明显的差异性,主要体现在组织特异性基因的表达模式、ncRNA 的作用靶点、以及表观遗传修饰的动态时序等方面。以 Nox4 基因为例,其上调虽同时参与 DR 与肾病的病理过程,但在视网膜与肾脏中可能通过不同的下游通路或细胞类型发挥效应,Nox4 的上调可能会影响糖尿病肾病的进展和视网膜病变的发生<sup>[57]</sup>(图 1)。

## 5 小结与展望

DR 是糖尿病的一种常见的严重的并发症,涉及到炎症、氧化应激、线粒体功能障碍等多种生物学机制的相互作用,其中表观遗传学的调控作用尤为关键。本文系统综述了 DNA 甲基化、组蛋白修饰直接调控抗氧化、炎症相关基因的表达,加剧视网膜细胞的氧化损伤和慢性炎症。ncRNA 通过靶向关键信号通路影响血管通透性、新生血



图1 表观遗传学在 DR 中的临床转化作用。

管形成及神经退行性变;代谢记忆现象导致 DR 持续进展;mtDNA 甲基化异常破坏线粒体动力学,增加 ROS 生成,加剧 DR 的发展。这些为临床治疗提出了新的挑战。

表观遗传学为理解 DR 的发病机制提供了全新视角,并为开发早期诊断工具和精准治疗策略开辟了道路。比如,赵颖等<sup>[58]</sup>通过识别糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血液尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等关键临床指标,为预测 DR 进展提供了重要的风险评估工具。这些发现从临床表型层面证实了血糖控制、微炎症状态及肾功能等因素在疾病恶化中的关键作用。虽然这些临床指标变化对 DR 的风险评估有重要作用,但是深层分子驱动机制仍有待阐明。

尽管表观遗传学在 DR 研究领域已取得重要进展,但仍有许多关键问题亟待探索:(1)结合表观基因组学(DNA 甲基化、组蛋白修饰)、转录组学(ncRNA 表达谱)和代谢组学,构建更全面的 DR 分子网络以识别新的干预靶点;(2)可以利用单细胞表观遗传测序技术揭示不同视网膜细胞(如内皮细胞、神经节细胞)在 DR 中的异质性调控机制;(3)通过深入解析代谢记忆的表观遗传维持机制,探索靶向 DNA 去甲基化或组蛋白修饰酶(如 TET 蛋白、HDACs)逆转长期高血糖造成的表观遗传损伤的相关机制;(4)可基于表观遗传编辑(如 CRISPR-dCas9 介导的靶向 DNA 去甲基化)的开发新型基因治疗策略;(5)在未来研究中可针对 DR 与糖尿病肾病、神经病变等微血管并

发症交叉共享部分表观遗传调控机制(如 Nox4、炎症相关 miRNA)探索共同靶点以开发广谱抗糖尿病并发症药物;(6)推动表观遗传标志物(如甲基化特征、ncRNA 谱)的临床应用,结合人工智能分析,实现 DR 的早期预测和分层管理;(7)优化现有表观遗传药物(如 HDAC 抑制剂)的递送系统(如纳米载体),提高视网膜靶向性并减少全身副作用。

本文将视角从宏观风险因素转向微观分子调控,系统性地构建了连接高血糖环境→表观遗传重编程→核心病理通路(炎症、氧化应激、代谢记忆)→微血管损伤的完整逻辑链条;更前瞻性地指出,表观遗传修饰本身具有可逆性,在将来可望开发能够重置异常基因表达、从根源上延缓甚至阻止 DR 进展的全新治疗模式提供了坚实的理论依据。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。  
**作者贡献声明:**徐嘉欣论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;彭茜选题指导;刘超群、王艳选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

**参考文献**

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版). 中华糖尿病杂志, 2025,17(1):16-139.  
[2] Zhang X, Lim SC, Tavintharan S, et al. Association of central arterial stiffness with the presence and severity of diabetic retinopathy in Asians with type 2 diabetes. Diabetes Vasc Dis Res, 2019, 16(6): 498-505.

- [3] Tang ZH, Wang L, Zeng F, et al. Human genetics of diabetic retinopathy. *J Endocrinol Investig*, 2014,37(12):1165–1174.
- [4] Alhazzaa RA, McKinley RE, Getachew B, et al. Epigenetic changes induced by high glucose in human pancreatic beta cells. *J Diabetes Res*, 2023,2023;9947294.
- [5] Xu GT, Zhang JF, Liu DD, et al. Epigenetic modifications and metabolic memory in diabetic retinopathy: beyond the surface. *Neural Regen Res*, 2023,18(7):1441.
- [6] Kumari N, Karmakar A, Ganesan SK. Targeting epigenetic modifications as a potential therapeutic option for diabetic retinopathy. *J Cell Physiol*, 2020,235(3):1933–1947.
- [7] Sharma A, Singh NK. Long non-coding RNAs and proliferative retinal diseases. *Pharmaceutics*, 2023,15(5):1454.
- [8] Aldosari DI, Malik A, Alhomida AS, et al. Implications of diabetes-induced altered metabolites on retinal neurodegeneration. *Front Neurosci*, 2022,16:938029.
- [9] Donthula G, Daigavane S. Diabetes mellitus and neurovascular pathology: a comprehensive review of retinal and brain lesions. *Cureus*, 2024,16(10):e70611.
- [10] Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors. *Biomedicines*, 2021,9(11):1602.
- [11] Bohler F, Bohler L, Taranikanti V. Targeting pericyte retention in Diabetic Retinopathy: a review. *Ann Med*, 2024,56(1):2398200.
- [12] Wang B, He X, Zhang JL, et al. Cell surface GRP78: a potential therapeutic target for high glucose-induced endothelial injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024,692:149347.
- [13] Jiang Y, Luo B. Histone deacetylase 3 inhibitor attenuates diabetic retinopathy in mice. *J Neurophysiol*, 2023,129(1):177–183.
- [14] Kowluru RA, Mohammad G, Kumar J. Impaired removal of the damaged mitochondria in the metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Mol Neurobiol*, 2024,61(1):188–199.
- [15] Sheemar A, Bellala K, Sharma SV, et al. Metabolic memory and diabetic retinopathy: Legacy of glycemia and possible steps into future. *Indian J Ophthalmol*, 2024,72(6):796–808.
- [16] Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, et al. The role of epigenetic modifications in late complications in type 1 diabetes. *Genes*, 2022,13(4):705.
- [17] Yan B, Yao J, Tao ZF, et al. Epigenetics and ocular diseases: from basic biology to clinical study. *J Cell Physiol*, 2014,229(7):825–833.
- [18] 杨朝晖, 刘金鹏, 郭大东, 等. DNA 甲基化修饰在眼科疾病发病进程中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2023, 23(11):1811–1815.
- [19] Kowluru RA, Kumar J, Malaviya P. DNA methylation of long noncoding RNA cytochrome B in diabetic retinopathy. *Noncoding RNA Res*, 2025,11:141–149.
- [20] Chen P, Song ZX, He C, et al. Long non-coding RNAs: pivotal epigenetic regulators in diabetic retinopathy. *Curr Genom*, 2022,23(4):246–261.
- [21] Carpenter MD, Fischer DK, Zhang S, et al. Cell-type specific profiling of histone post-translational modifications in the adult mouse striatum. *Nat Commun*, 2022,13(1):7720.
- [22] Song PT, Li BR. New generation of clinical epigenetics analysis and diagnosis for precision medicine. *Diagnostics*, 2025,15(12):1539.
- [23] 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.
- [24] Divyajanani S, Harithpriya K, Ganesan K, et al. Dietary polyphenols remodel DNA methylation patterns of NRF2 in chronic disease. *Nutrients*, 2023,15(15):3347.
- [25] Prasanth MI, Sivamaruthi BS, Cheong CSY, et al. Role of epigenetic modulation in neurodegenerative diseases: implications of phytochemical interventions. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(5):606.
- [26] Tangvarasittichai O, Tangvarasittichai S. Oxidative stress, ocular disease and diabetes retinopathy. *Curr Pharm Des*, 2019, 24(40):4726–4741.
- [27] Navarro-Carrasco E, Monte-Serrano E, Campos-Díaz A, et al. VRK1 regulates sensitivity to oxidative stress by altering histone epigenetic modifications and the nuclear phosphoproteome in tumor cells. *Int J Mol Sci*, 2024,25(9):4874.
- [28] Chmielewska-Bąk J, Searle IR, Wakai TN, et al. The role of epigenetic and epitranscriptomic modifications in plants exposed to non-essential metals. *Front Plant Sci*, 2023,14:1278185.
- [29] Saleh HA, Yousef MH, Abdelnaser A. The anti-inflammatory properties of phytochemicals and their effects on epigenetic mechanisms involved in TLR4/NF- $\kappa$ B-mediated inflammation. *Front Immunol*, 2021,12:606069.
- [30] Liu RF, Zhang LY, Zhang KM. Histone modification in psoriasis: Molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Exp Dermatol*, 2024,33(8):e15151.
- [31] Mastriano S, Kanoria S, Rennie W, et al. High-throughput quantification of miRNA-3'-untranslated-region regulatory effects. *bioRxiv [Preprint]*.
- [32] Shi XR, Xue ZB, Ye KC, et al. Roles of non-coding RNAs in eye development and diseases. *Wires RNA*, 2023,14(5):e1785.
- [33] Chang XY, Zhu GM, Cai ZY, et al. miRNA, lncRNA and circRNA: Targeted Molecules Full of Therapeutic Prospects in the Development of Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol*, 2021, 12:771552.
- [34] Li YA, Yu CL, Jiang XB, et al. The mechanistic view of non-coding RNAs as a regulator of inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease. *Pathol Res Pract*, 2024,258:155349.
- [35] Yin JH, Zeng XL, Ai ZX, et al. Construction and analysis of a lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in oral cancer. *BMC Med Genom*, 2020, 13(1):84.
- [36] Wu Q, Liu CL, Shu XW, et al. Mechanistic and therapeutic perspectives of non-coding RNA-modulated apoptotic signaling in diabetic retinopathy. *Cell Biol Toxicol*, 2024,40(1):53.
- [37] Kowluru RA, Mohammad G. Epigenetics and mitochondrial stability in the metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2020,10(1):6655.
- [38] Malaviya P, Kowluru RA. Diabetic retinopathy and regulation of mitochondrial glutathione-glutathione peroxidase axis in hyperhomocysteinemia. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(3):254.
- [39] Barnstable CJ. Epigenetics and degenerative retinal diseases: prospects for new therapeutic approaches. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2022, 11(4):328–334.
- [40] Zima L, West R, Smolen P, et al. Epigenetic modifications and their potential contribution to traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neurotrauma*, 2022,39(19–20):1279–1288.
- [41] Han S, Luo Y, Liu B, et al. Dietary flavonoids prevent diabetes through epigenetic regulation: advance and challenge. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023,63(33):11925–11941.
- [42] Kaur P, Kotru S, Singh S, et al. miRNA signatures in diabetic retinopathy and nephropathy: delineating underlying mechanisms. *J Physiol Biochem*, 2022,78(1):19–37.



[43] Li TY, Chen YW, Li S. The advances in the development of epigenetic modifications therapeutic drugs delivery systems. *Int J Nanomed*, 2024,19:10623-10637.

[44] Majchrzak - Celińska A, Warych A, Szoszkiewicz M. Novel approaches to epigenetic therapies; from drug combinations to epigenetic editing. *Genes*, 2021,12(2):208.

[45] Jovanovic I, Zivkovic M, Jesic S, et al. Non-coding RNA and cholesteatoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022,7(1):60-66.

[46] Wang X, Wang WJ, Ren HL, et al. Prediction and analysis of risk factors for diabetic retinopathy based on machine learning and interpretable models. *Heliyon*, 2024,10(9):e29497.

[47] Choudhary C, Meghwanshi KK, Shukla N, et al. Innate and adaptive resistance to RNAi; a major challenge and hurdle to the development of double stranded RNA-based pesticides. *3 Biotech*, 2021, 11(12):498.

[48] Wang JD, Chen YH, Zhang YX, et al. Establishment of RNAi-mediated pest control method for red imported fire ant, *Solenopsis invicta*. *J Agric Food Chem*, 2024,72(19):10936-10943.

[49] Kambale T, Sawaimul KD, Prakash S. A study of hormonal and anthropometric parameters in polycystic ovarian syndrome. *Ann Afr Med*, 2023,22(1):112-116.

[50] Mirzaei S, Sheikh Soleimany Darany Z, Arjmand N, et al. Genetic and epigenetic correlation between diabetic retinopathy and polycystic ovarian syndrome; in-silico analyses-experimental research. *Ann Med Surg (Lond)*, 2025,87(3):1295-1300.

[51] Dubey R, Prabhakar PK, Gupta J. Epigenetics; key to improve delayed wound healing in type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2):371-383.

[52] Odimegwu CL, Uwaezuoke SN, Chikani UN, et al. Targeting the epigenetic marks in type 2 diabetes mellitus; will epigenetic therapy be a valuable adjunct to pharmacotherapy *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17:3557-3576.

[53] Marumo T, Yoshida N, Inoue N, et al. Aberrant proximal tubule DNA methylation underlies phenotypic changes related to kidney dysfunction in patients with diabetes. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2024, 327(3):F397-F411.

[54] Jarosz-Popek J, Wolska M, Gasecka A, et al. The importance of non-coding RNAs in neurodegenerative processes of diabetes-related molecular pathways. *J Clin Med*, 2020,10(1):9.

[55] Wang C, Xu X, Chen J, et al. The construction and analysis of lncRNA - miRNA - mRNA competing endogenous RNA network of schwann cells in diabetic peripheral neuropathy. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020,8:490.

[56] Wang YY, Zou JY, Zhou H. N6-methyladenine RNA methylation epigenetic modification and diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol*, 2024,15:1462146.

[57] Wang DX, Li JY, Luo G, et al. Nox4 as a novel therapeutic target for diabetic vascular complications. *Redox Biol*, 2023,64:102781.

[58] 赵颖, 刘大川. 糖尿病视网膜病变进展的影响因素. *国际眼科杂志*, 2024,24(6):943-949.