

超氧化物歧化酶在糖尿病视网膜病变中的研究进展

冉启艳, 谭薇

引用: 冉启艳, 谭薇. 超氧化物歧化酶在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(5):759-762

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.82160200); 贵州省健康委科学技术基金项目 (No.gzwbkj2020-1-155)

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院眼科 遵义市眼科临床医学中心

作者简介: 冉启艳, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 谭薇, 女, 毕业于中国人民解放军第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病. tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2022-05-06 修回日期: 2023-03-31

摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病并发症中最常见的微血管疾病, 是导致工作年龄人群视力损害和失明的主要原因。高血糖状态加剧氧化应激反应, 释放大量的活性氧自由基, 使组织细胞中的蛋白质、DNA 或者 RNA 损伤, 从而导致细胞死亡, 氧化应激被认为是 DR 发生发展的重要因素之一。抗氧化防御系统是维持氧化还原稳态的关键组成部分, 超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种主要的抗氧化酶, 维持抗氧化酶库中的第一道防线。在哺乳动物中存在着三种 SOD 的同工酶, 主要通过加速 SOD 的突变反应来保护细胞免受超氧化物的损伤, 调节抗氧化酶 SOD 水平可能会延缓 DR 的发生发展。目前 DR 的发病作用机制尚不明确, 本文就抗氧化酶 SOD 在 DR 疾病中对周细胞、神经节细胞的保护作用研究进展进行综述。

关键词: 超氧化物歧化酶; 糖尿病视网膜病变; 氧化应激; 活性氧; 保护作用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.08

Research progress on the role of superoxide dismutase in diabetic retinopathy

Qi-Yan Ran, Wei Tan

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82160200); Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (No.gzwbkj2020-1-155)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received: 2022-05-06 Accepted: 2023-03-31

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is the main cause of visual impairment and blindness in working-age people, which is the most common microvascular disease among diabetes complications. Hyperglycemia state can result in the aggravation of oxidative stress, release a large number of reactive oxygen species (ROS), and cause damage to protein, DNA or RNA in tissues and cells, thus causing cell death. Oxidative stress is considered as one of the important factors for the occurrence and development of DR. Antioxidant defense system is the key component of maintaining redox homeostasis. Superoxide dismutase (SOD) is a major antioxidant enzyme, which maintains the first line of defense in the antioxidant enzyme library. There are three kinds of SOD isozymes in mammals, which mainly protect cells from superoxide damage by accelerating the mutation reaction of SOD. It may delay the occurrence and development of DR by regulating the level of antioxidant enzyme SOD. Currently, the pathogenesis of DR remains unclear. In this paper, the protective effect of antioxidant enzyme SOD on pericytes and ganglion cells in DR was reviewed.

• KEYWORDS: superoxide dismutase; diabetic retinopathy; oxidative stress; reactive oxygen species; protective effect

Citation: Ran QY, Tan W. Research progress on the role of superoxide dismutase in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(5):759-762

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病并发症中最常见的微血管疾病, 是导致工作年龄人群视力损害和失明的主要原因^[1]。随着全球肥胖症患病率逐年增加和糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者的老龄化, 目前 DM 严重影响全球健康问题。DM 患病率在全球范围内呈上升趋势, 根据最新国际糖尿病联合会估计, 2030 年将有 5.78 亿成年人患有 DM, 2045 年将有 7 亿成年人患有 DM^[2], 预计至 2045 年约有 1.6 亿人会受到 DR 的影响^[3]。DR 早期通常无症状, 随着病情的进展, 视力进一步下降, 严重者出现糖尿病性黄斑水肿、玻璃体积血以及牵拉性视网膜脱离等, 进而导致严重的视觉损害^[4]。DR 患者早期治疗主要依赖血糖水平的控制, 血管病变严重者则需要行视网膜激光光凝术、玻璃体切除术。长期高血糖是引起 DR 的主要病理生理变化, 高血糖加剧氧化应激反应, 释放大量的活性氧自由基, 导致视网膜毛细血管基底膜增厚, 视网膜血管通透性增加, 促进新生血管形成^[5]。氧化应激是由自由基的形成和清除之间的不平衡引起。在生理条件下, ROS 的主要功能是介导各种生物反应作为信

号分子,然而,在病理条件下,ROS 过度积累增加氧化应激反应促进视网膜氧化损伤^[6]。氧化应激被认为是 DR 发生发展的重要因素之一^[7]。因此,寻找新的治疗方式来延缓 DR 的发生发展非常有意义。目前抗氧化酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶以及过氧化氢酶可以减轻活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生,这些抗氧化酶可以保护细胞免受其细胞毒性作用的影响^[8],在视网膜中 SOD 活性的增加可以有效延缓 DR 的进展^[9]。目前 DR 的发病作用机制尚不明确,本文就抗氧化酶 SOD 在 DR 疾病中对周细胞、神经节细胞的保护作用研究进展进行综述。

1 SOD 的家族

SOD 是抗氧化酶库中的第一道防线,主要是通过中和超氧阴离子。SOD 包括三种异构体,在哺乳动物中存在着三种 SOD 的同工酶,它们包括在胞质中依赖铜锌的形式(Cu/ZnSOD , SOD_1)和线粒体依赖锰的形式(MnSOD , SOD_2)以及在细胞外依赖铜锌的形式(extracellular-SOD, EC-SOD , SOD_3)^[10]。值得注意的是,每个亚型都需要一个氧化还原过渡金属在其活性位点来使 O_2^- 发生歧化。 SOD_1 需要铜和锌作为辅助因子,存在于细胞质、细胞核、以及过氧化物酶和线粒体内膜中^[11]。 EC-SOD 的异构体是另一种含铜和锌作为辅助因子来维持氧化还原活性, EC-SOD 的异构体由平滑肌细胞产生并释放。有研究表明 EC-SOD 在 DR 和心血管疾病中发挥重要作用。线粒体 SOD 需要锰作为辅助因子, SOD_2 主要是线粒体超氧化物清除剂,被认为是有氧生存所必需的条件^[12]。

2 SOD 与 DR 的关系

DR 是 DM 主要微血管并发症之一,体内持续高糖水平是诱导视网膜病变的重要原因之一^[13],高血糖引发炎症反应的同时,加剧氧化应激反应,释放大量的 ROS。高血糖引起的细胞损伤、氧化应激和 ROS 是介导 DM 并发症发生发展的关键因素^[14]。ROS 与抗氧化防御系统之间的平衡被打破,破坏细胞膜的完整性并刺激细胞发生氧化反应,进而加重视网膜氧化损伤,最终导致视网膜微血管损伤以及血-视网膜屏障的破坏^[15]。SOD 在人类健康和疾病中发挥着重要作用^[16],其活性增加是 DR 中最重要的抗氧化防御系统之一。目前研究证据表明,DR 发病机制极为复杂,是一种由多因素共同作用导致的疾病,其中氧化应激在 DR 的发生发展过程起着重要作用。在高糖环境下,随着多元醇途径及己糖胺途径的激活、血管紧张素 II 及晚期糖基化终产物的生成增加以及二酰甘油-蛋白激酶 C 系统的活化,增加氧化应激和 ROS 产生,以及活化的 B 细胞激活核因子导致炎症的进一步发生。ROS 在视网膜中过量生成,引起氧化应激和线粒体的损伤,导致局部炎症和内皮细胞凋亡,从而使血管通透性增加、视网膜缺氧及新生血管的形成,最终导致 DR 的发生发展^[17]。SOD 是一种主要的抗氧化酶,主要通过加速 SOD 的突变反应来保护细胞免受超氧化物的损伤。SOD 与过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶协同发挥作用,可以有效降低 ROS 的有害作用。研究表明,与健康人(正常对照组)相比 DR 组中血清 SOD 的活性值均降低,且在不同程度的 DR 组中患者体内 SOD 也有差异,严重非增殖性 DR 组 SOD 的活性水平明显低于前期 DR 组,随着 DR 的进展,血

清中 SOD 的活性值呈逐渐下降的趋势^[18]。ROS 的过量生成降低了抗氧化酶的活性,从而导致细胞氧化损伤增加。重要的是,由于抗氧化酶调节失衡,细胞容易发生氧化损伤进一步促进 DR 进展^[19]。SOD 和过氧化氢酶是抗氧化酶中重要的两种酶,SOD 是促进超氧化物转化为过氧化氢,随后被谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶分解为氧气和水^[20],广泛存在于生物体内是生物体内清除氧自由基的重要物质,可以阻止氧自由基对细胞造成的损害。其中,过氧化氢酶也是一种常见酶,催化过氧化氢分解为水和氧气,过氧化氢酶的活性可以反映细胞清除 ROS 的能力和抗氧化损伤的能力。综上所述,机体通过诱导抗氧化基因的表达来清除氧自由基,产生细胞内源性保护作用,使氧化应激及抗氧化应激反应处于动态平衡状态,但是,在高血糖环境下,这种动态平衡被打破,从而促进视网膜内皮细胞的氧化损伤。因此,维持抗氧化酶 SOD 的水平在延缓 DR 的发生发展中有着重要作用。

3 EC-SOD 在 DR 中对周细胞的保护作用

周细胞是构成正常微血管管壁的细胞,在体内血管新生时可以降低血管基质、控制内皮细胞增殖、调控新生血管生长的功能^[21]。周细胞是由外胚层或中胚层发育而来的平滑肌样细胞,通过基底膜包裹毛细血管内皮细胞。Müller 细胞是视网膜神经胶质细胞,与血管和神经元密切联系。这些类型的细胞包围着内皮细胞,使细胞-细胞相互作用维持视网膜功能。研究表明中枢神经系统、胸腺、视网膜和脉络膜中的周细胞由分化的神经嵴源细胞发展而来^[22]。周细胞是包围着微血管毛细血管内皮、末梢小动脉和毛细血管后小静脉的平滑肌样细胞,具有收缩功能^[23]。视网膜微血管中周细胞的缺失是 DR 最早被观察到的形态学改变,与内皮细胞的比例下降至 1:4^[24]。周细胞穿透基底膜与内皮细胞接触,从而影响内皮细胞的生长和功能,这表明周细胞与内皮细胞之间或周细胞自身之间的细胞间联系可能在维持血管系统氧化还原稳态中发挥作用。

EC-SOD 位于细胞外液中,它与硫酸乙酰肝素蛋白和胶原蛋白结合,将 EC-SOD 蛋白锚定在细胞外基质上^[25]。 EC-SOD 抗氧化酶在 ROS 调节中起着核心作用, EC-SOD 可以清除超氧化物自由基,研究表明, EC-SOD 与 I 型和 IV 型胶原蛋白通过肝素结合,从而保护它们免受氧化损伤^[26]。周细胞的损失被认为是早期 DR 的标志,周细胞在 DR 发病机制中的研究从开始以来就受到了广泛的关注,在视网膜微血管系统中,内皮细胞被周细胞和 Müller 细胞足突包围。一定的 ROS 在细胞中不断产生,以维持细胞内环境的稳定,然而,过度的内源性和外源性 ROS 的产生和 ROS 的去除不足导致氧化应激反应,可能通过 VEGF 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , $\text{TNF-}\alpha$)^[27] 的表达增加微血管周细胞的脱落。据报道,抗氧化剂的使用可以防止糖尿病大鼠视网膜病变的发生。在动物模型中探索了 EC-SOD 的重要性在脂多糖诱导的小鼠角膜炎症模型中,缺乏 EC-SOD 的小鼠出现更严重的内皮细胞发生炎症变化^[28],在 EC-SOD 基因转染小鼠可以抑制视神经脱髓鞘^[29]减轻内皮细胞炎症变化。然而,视网膜血管细胞分泌的因素往往会损害自己,以自分泌的方式伴随着 EC-SOD 减少,从而刺激炎症因子的表达增加。研究结果表明对链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠用 EC-SOD 处理可改善氧化应激相关的视网膜氧化损伤,

在 EC-SOD 治疗中有效改善了糖尿病大鼠的视网膜 Müller 细胞活化和周细胞功能障碍,并减弱了糖尿病大鼠 a 波和 b 波振幅的损失,EC-SOD 还改善了视网膜穆勒细胞的活化和神经炎症^[30]。周细胞中的 EC-SOD 表达降低和促炎因子的刺激可能诱发和促进视网膜微血管异常。EC-SOD 不仅具有抗氧化特性,还具有抗血管生成、抗增殖、抗趋化和抗炎特性^[31]。综上所述,EC-SOD 在 DR 中对周细胞发挥了保护作用,改善周细胞的功能障碍,阻止了早期毛细血管变化和炎症的发生过程,进一步抑制视网膜早期氧化损伤。值得注意的是,目前未能明确指出 EC-SOD 对 DR 中的周细胞是否也有保护作用。因此,希望在未来治疗中 EC-SOD 有望成为 DR 的一个有吸引力的治疗靶点,通过维持高水平的 EC-SOD 可能会减轻视网膜氧化损伤延缓 DR 的进展,这有待临床中进一步研究。

4 SOD 在 DR 缺血-再灌注损伤中的保护作用

视网膜缺血是引起视力损害的常见眼病的致病因素,包括青光眼、DR、视网膜中央动脉闭塞^[32]。缺血可以诱导一系列有害事件,如线粒体功能障碍、释放兴奋性谷氨酸、细胞内钙离子的积累,其中,引起线粒体一系列氧化反应,并为各种细胞活动产生能量,维持膜电位和保存细胞内离子稳态。缺血、缺氧时线粒体发生的功能障碍在诱导神经变性中起着核心作用^[33]。正常情况下,超氧化物通过 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶清除,在缺血状态下,氧化水平升高,抗氧化剂水平降低,从而诱导视网膜的氧化损伤。由于代谢的中断,抗氧化酶不能立即除大量的游离自由基,从而导致 ROS 过度积累。在体外实验中,高血糖条件下观察到超氧化物水平的增加伴有视网膜细胞中过氧化氢含量的增加,氧化应激是缺血性损伤的重要病理特征,常导致视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 丢失和血管功能障碍的后节段病变^[34]。研究证实缺血-再灌注损伤产生过氧化氢、次氯酸盐、超氧自由基等产生多种 ROS^[35]。此外,缺血-再灌注损伤后 SOD 等抗氧化酶氧自由基清除率降低,进一步加重眼部组织氧化应激反应。因此,针对线粒体功能障碍的早期有效干预可以通过降低 ROS 的产生来恢复 RGCs 的功能^[36-37]。抗氧化基因治疗被认为是与 DR、缺血-再灌注损伤相关的青光眼、视网膜静脉阻塞和早产儿视网膜病变的一种治疗选择,通过基因载体将编码抗氧化酶的质粒导入 RGCs,以抵抗 RGCs 的氧化损伤^[38]。目前直接将 SOD 等抗氧化酶输送到 RGCs 是治疗 DR 疾病的一种替代策略。SOD 是缺血损伤和修复的主要决定因素,直接将 SOD 蛋白送入 RGCs 的非病毒载体中,以降低视网膜缺血时 ROS 活性。一种富含硼酸的树突状分子 (boronic acid-rich dendrimer, BARD) 已作为非病毒基因和蛋白质载体而得到广泛关注,它在细胞内传递天然蛋白和多肽时具有强大的功效,并保持其生物活性^[39],BARD 是一种被广泛应用于药物和基因载体的纳米聚合物。树突状大分子具有高密度的官能团,能够调控局部环境,实现独特的组织相互作用,这些都有利于新疗法的发展^[40]。BARD 能够通过氮硼配位和离子相互作用^[41]与各种蛋白共同组装成纳米颗粒,而 SOD 是一种保护酶,可以清除超氧自由基及其代谢产物,因此使用 BARD 将 SOD 传递到眼细胞中达到下调氧化应激。在视网膜缺血模型中,通过 BARD 介导的 SOD 纳米制剂能有效保护视网膜功能,减少 RGCs 的凋亡^[42]。

另外研究表明在缺血-再灌注诱导的大鼠视网膜损伤每日通过肢体远端缺血条件反射 (limb remote ischemic conditioning, LRIC) 来增加抗氧化防御^[43]来减轻缺血-再灌注诱导的大鼠视网膜损伤。缺血条件反射被认为是一种通过内源性保护机制来启动的对多种器官缺血性损伤的保护形式^[44]。有报道称,在 1 型和 2 型糖尿病动物模型中,眼压升高引起的视网膜缺血条件反射可预防和减轻视网膜功能损害^[45]。研究者在动物实验和临床研究中都证明了 LRIC 也具有神经保护作用。Brandli^[46]报道 LRIC 通过显著增加光致视网膜损伤动物模型的 a 和 b 波振幅,也具有保护作用。研究 LRIC 对 DR 的处理对抗氧化酶的影响,在大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 (30mg/kg) 麻醉,缺血 10min 和再灌注 10min,在 STZ 注射 4d 后应用 LRIC 治疗,此后每天重复,持续 12wk 后,通过对血浆 SOD/过氧化氢酶比值和还原性谷胱甘肽 (glutathione, GSH)/氧化性谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) 比值的测定,与正常 Sprague-Dawley 大鼠对照组相比,DM 组大鼠视网膜中 SOD 和谷胱甘肽活性分别显著降低 16.8%,与 DM 组相比,LRIC 治疗组大鼠视网膜中 SOD 活性显著提高 19.1%,结果表明 LRIC 可增强 SOD 和 GSH 活性^[47]。

综上所述,在缺血、缺氧中通过 BARD 将 SOD 蛋白送入 RGCs 的非病毒载体中将是抗氧化基因治疗 DR 的一个靶点来减少或预防视网膜并发症,减少氧化和炎症效应对 DR 是非常有益。也可通过 LRIC 治疗提高 SOD 的活性对 DR 保护发挥了重要的作用。因此,希望在未来治疗方案中有待考虑。

5 总结与展望

综上所述,目前 DR 的发病机制尚不明确,以往对 DR 的病因研究及治疗多集中于关注视网膜毛细血管病变,研究发现在 DR 早期能够提高 SOD 活性延缓 DR 的发生发展。抗氧化酶可以抑制 ROS 的生成、清除自由基、增强抗氧化防御系统的功能延缓 DR 很重要。因此,希望未来在 SOD 维持 DR 氧化还原反应动态平衡的作用和机制中展开进一步研究,为临床治疗 DR 提供依据支持。

参考文献

- 1 Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol* 2020;37: 101799
- 2 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843
- 3 Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128(11):1580-1591
- 4 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-136
- 5 Mahajan N, Arora P, Sandhir R. Perturbed biochemical pathways and associated oxidative stress lead to vascular dysfunctions in diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:8458472
- 6 Liu K, Gao X, Hu CY, et al. Capsaicin ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting poldip2-induced oxidative stress. *Redox Biol* 2022;56:102460
- 7 Miller WP, Sunilkumar S, Dennis MD. The stress response protein REDD1 as a causal factor for oxidative stress in diabetic retinopathy. *Free Radic Biol Med* 2021;165:127-136

- 8 Cecerska-Heryć E, Surowska O, Heryć R, *et al.* Are antioxidant enzymes essential markers in the diagnosis and monitoring of cancer patients—A review. *Clin Biochem* 2021;93:1–8
- 9 Wang WP, Zhao H, Chen BH. DJ-1 protects retinal pericytes against high glucose-induced oxidative stress through the Nrf2 signaling pathway. *Sci Rep* 2020;10(1):2477
- 10 Lewandowski Ł, Kepinska M, Milnerowicz H. Alterations in concentration/activity of superoxide dismutases in context of obesity and selected single nucleotide polymorphisms in genes: *SOD1*, *SOD2*, *SOD3*. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):5069
- 11 Qin Z, Reszka KJ, Fukai T, *et al.* Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. *Transl Res* 2008;151(2):68–78
- 12 Gao YC, Zhu YM, Tran EL, *et al.* MnSOD Lysine 68 acetylation leads to cisplatin and doxorubicin resistance due to aberrant mitochondrial metabolism. *Int J Biol Sci* 2021;17(5):1203–1216
- 13 汪洋, 王可, 刘宝兰. 达格列净对高糖诱导人视网膜血管内皮细胞凋亡及氧化应激的影响. *国际眼科杂志* 2022;22(3):378–382
- 14 Fahmy R, Almutairi NM, Al-Muammar MN, *et al.* Controlled diabetes amends oxidative stress as mechanism related to severity of diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2021;11(1):17670
- 15 Domingueti CP, Dusse LMS, das Graças Carvalho M, *et al.* Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications* 2016;30(4):738–745
- 16 Batinic-Haberle I, Tome ME. Thiol regulation by Mn porphyrins, commonly known as SOD mimics. *Redox Biol* 2019;25:101139
- 17 Wu MY, Yiang GT, Lai TT, *et al.* The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:3420187
- 18 王伟, 李孝才. 糖尿病视网膜病变与超氧化物歧化酶活性值的关系. *武警医学* 2018;29(8):784–785, 789
- 19 Bokhary K, Aljaser F, Abudawood M, *et al.* Role of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Ophthalmic Res* 2021;64(4):613–621
- 20 Loo SY, Hirpara JL, Pandey V, *et al.* Manganese superoxide dismutase expression regulates the switch between an epithelial and a mesenchymal-like phenotype in breast carcinoma. *Antioxid Redox Signal* 2016;25(6):283–299
- 21 刘光辉, 杨田野, 洪雅军, 等. 基于内皮细胞/周细胞构建大鼠视网膜血管新生体外三维模型. *国际眼科杂志* 2021;21(9):1520–1523
- 22 Gökçınar - Yageci B, Özyüncü Ö, Çelebi - Saltik B. Isolation, characterisation and comparative analysis of human umbilical cord vein perivascular cells and cord blood mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Bank* 2016;17(2):345–352
- 23 Dellavalle A, Sampaolesi M, Tonlorenzi R, *et al.* Pericytes of human skeletal muscle are myogenic precursors distinct from satellite cells. *Nat Cell Biol* 2007;9(3):255–267
- 24 索龙, 曹国凡. 周细胞在新生血管性眼病中的作用研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(1):79–82
- 25 Sasaki T, Abe Y, Takayama M, *et al.* Association among extracellular superoxide dismutase genotype, plasma concentration, and comorbidity in the very old and centenarians. *Sci Rep* 2021;11(1):8539
- 26 Lee MJ, Agrahari G, Kim HY, *et al.* Extracellular superoxide dismutase prevents skin aging by promoting collagen production through the activation of AMPK and Nrf2/HO-1 cascades. *J Invest Dermatol* 2021;141(10):2344–2353
- 27 Al-Shabrawey M, Bartoli M, El-Remessy AB, *et al.* Role of NADPH oxidase and Stat3 in statin-mediated protection against diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3231–3238
- 28 Behndig A. Corneal endothelial integrity in aging mice lacking superoxide dismutase-1 and/or superoxide dismutase-3. *Mol Vis* 2008;14:2025–2030
- 29 Qi X, Hauswirth WW, Guy J. Dual gene therapy with extracellular superoxide dismutase and catalase attenuates experimental optic neuritis. *Mol Vis* 2007;13:1–11
- 30 Lee JY, Kim M, Oh SB, *et al.* Superoxide dismutase 3 prevents early stage diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rat model. *PLoS One* 2022;17(1):e0262396
- 31 Kwon MJ, Kim B, Lee YS, *et al.* Role of superoxide dismutase 3 in skin inflammation. *J Dermatol Sci* 2012;67(2):81–87
- 32 Lin LT, Chen JT, Tai MC, *et al.* Protective effects of hypercapnic acidosis on Ischemia-reperfusion-induced retinal injury. *PLoS One* 2019;14(1):e0211185
- 33 Lu Y, Tucker D, Dong Y, *et al.* Role of Mitochondria in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Neurosci Rehabil* 2015;2(1):1–14
- 34 Huang D, Chen YS, Rupenthal ID. Hyaluronic acid coated albumin nanoparticles for targeted peptide delivery to the retina. *Mol Pharmaceutics* 2017;14(2):533–545
- 35 Fang IM, Yang CM, Yang CH. Chitosan oligosaccharides prevented retinal ischemia and reperfusion injury via reduced oxidative stress and inflammation in rats. *Exp Eye Res* 2015;130:38–50
- 36 Casson RJ, Chidlow G, Ebnetter A, *et al.* Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40(4):350–357
- 37 Lopez Sanchez MG, Crowston JG, MacKey DA, *et al.* Emerging mitochondrial therapeutic targets in optic neuropathies. *Pharmacol Ther* 2016;165:132–152
- 38 Chen B, Tang L. Protective effects of catalase on retinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Eye Res* 2011;93(5):599–606
- 39 Liu CY, Wan T, Wang H, *et al.* A boronic acid-rich dendrimer with robust and unprecedented efficiency for cytosolic protein delivery and CRISPR-Cas9 gene editing. *Sci Adv* 2019;5(6):eaaw8922
- 40 Kambhampati SP, Clunies-Ross AJM, Bhutto I, *et al.* Systemic and intravitreal delivery of dendrimers to activated microglia/macrophage in ischemia/reperfusion mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4413–4424
- 41 Lv J, Wang CP, Li HR, *et al.* Bifunctional and bioreducible dendrimer bearing a fluoroalkyl tail for efficient protein delivery both *in vitro* and *in vivo*. *Nano Lett* 2020;20(12):8600–8607
- 42 Zhou XJ, Lv J, Li G, *et al.* Rescue the retina after the ischemic injury by polymer-mediated intracellular superoxide dismutase delivery. *Biomaterials* 2021;268:120600
- 43 Zhang XX, Jizhang YN, Xu XY, *et al.* Protective effects of remote ischemic conditioning against ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats. *Vis Neurosci* 2014;31(3):245–252
- 44 Li XH, Ren CH, Li SJ, *et al.* Limb remote ischemic conditioning promotes myelination by upregulating PTEN/Akt/mTOR signaling activities after chronic cerebral hypoperfusion. *Aging Dis* 2017;8(4):392–401
- 45 Fernandez DC, Sande PH, Chianelli MS, *et al.* Induction of ischemic tolerance protects the retina from diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2011;178(5):2264–2274
- 46 Brandli A. Remote limb ischemic preconditioning: a neuroprotective technique in rodents. *J Vis Exp* 2015;100:e52213
- 47 Ren CH, Wu H, Li DJ, *et al.* Remote ischemic conditioning protects diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats via anti-inflammation and antioxidation. *Aging Dis* 2018;9(6):1122–1133