

# Sirt1 因子在糖尿病性白内障发病机制中的研究进展

金鹭<sup>1,2</sup>, 吕洋<sup>1</sup>

引用:金鹭,吕洋. Sirt1 因子在糖尿病性白内障发病机制中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(12):1908-1911.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82000926);甘肃省卫生健康行业科研项目(No.GSWSKY2022-05);甘肃省自然科学基金项目(No.24JRRA003);军队课题(No.24BJZ41,2024-G2-4);联勤保障部队第九四〇医院院基金(No.2021yxky033,2023YXKY011,2023YXKY033)

作者单位:<sup>1</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科中心;<sup>2</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学第一临床医学院

作者简介:金鹭,在读硕士研究生,研究方向:白内障、眼屈光。

通讯作者:吕洋,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、眼屈光. 15117203811@163.com

收稿日期:2024-03-05 修回日期:2024-10-22

## 摘要

Sirtuin(SIRT)家族的成员是Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶(HDACⅢ),与酵母沉默信息调节因子2(Sir2)同源,Sirtuins可以NAD<sup>+</sup>依赖的方式介导组蛋白和非组蛋白的脱乙酰化。糖尿病性白内障(DC)是糖尿病最重要的并发症之一,能够导致视力障碍和失明。随着Sirt1信号通路的深入研究,发现该信号通路在DC的发生发展中具有重要的作用,文章从Sirt1对DC不同发病机制的影响对sirt1在DC中的研究进展进行综述。

关键词:Sirt1;糖尿病性白内障;晶状体上皮细胞;氧化应激;上皮间充质转化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.08

## Research progress of Sirt1 factor in the pathogenesis of diabetic cataract

Jin Lu<sup>1,2</sup>, Lyu Yang<sup>1</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82000926); Gansu Health Industry Scientific Research Project (No. GSWSKY2022-05); Gansu Provincial Natural Science Foundation Project (No. 24JRRA003); Military Topics (No. 24BJZ41, 2024-G2-4); Fund Project of the 940<sup>th</sup> Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army (No. 2021yxky033, 2023YXKY011, 2023YXKY033)

<sup>1</sup>Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Lyu Yang. Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 15117203811@163.com

Received:2024-03-05 Accepted:2024-10-22

## Abstract

Members of the Sirtuin (SIRT) family are class III histone deacetylases (HDAC III) homologous to yeast silencing information regulator 2 (Sir2), which mediates histone and non-histone deacetylation in a NAD<sup>+</sup>-dependent manner. Diabetic cataract (DC) is one of the most important complications of diabetes, which can lead to visual impairment and blindness. With the in-depth study of the Sirt1 signaling pathway, it is found that this signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of DC, and this article reviews the research progress of Sirt1 in DC by examining its impact on different pathogenesis.

KEYWORDS: Sirt1; diabetic cataract; lens epithelial cells; oxidative stress; epithelial mesenchymal transition

Citation: Jin L, Lyu Y. Research progress of Sirt1 factor in the pathogenesis of diabetic cataract. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(12):1908-1911.

## 0 引言

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。随着生活水平的提高以及生活方式和饮食结构的改变,糖尿病的发病率和死亡率每年都在增加<sup>[1]</sup>,其中糖尿病性白内障(diabetic cataract,DC)是糖尿病最重要的并发症之一,能够导致视力障碍和失明。本病的发生与晶状体的代谢调节密切相关,其临床表现与年龄相关性白内障(age-related cataract,ARC)无明显差异。DC患者最常见的治疗方式是手术治疗,但白内障手术造成的社会经济负担和术中、术后的并发症不能被忽视。因此,了解DC的发病机制,通过各种治疗方法预防或延缓DC的形成是很有必要的。

沉默信息调节因子相关酶1(silent mating type information regulation 2 homolog1,Sirt1)是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD<sup>+</sup>)的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases III,HDACs III),调节与炎症疾病相关的各种转录因子和辅助因子的活性。它是参与氧化还原动态平衡的重要调节剂,在细胞存活、凋亡和炎症的调节中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。在既往的研究中已经表明Sirt1在LECs中广泛存在,增强Sirt1的表

达可以减轻氧化应激及其相关的损伤,随着 Sirt1 信号通路的进一步研究,发现该信号通路在 DC 的发生发展中也具有重要作用,本文对近年来该信号通路在 DC 中发挥的作用与机制进行综述。

## 1 Sirt1 的结构与功能

Sirtuin(SIRT)家族的成员是 HDACs III,与酵母沉默信息调节因子 2(silence information regulator 2,Sir2)同源,SIRT 的功能是以 NAD<sup>+</sup> 依赖的方式介导组蛋白和非组蛋白的脱乙酰化<sup>[3]</sup>,其中 Sirt1 是在哺乳动物中第一个发现的 SIRT,它是研究最广泛的 SIRT 蛋白,具有延长寿命的作用<sup>[4]</sup>。人类的 Sirt1 基因位于染色体 10q22.1 上,由 9 个外显子和 8 个内含子组成,编码 747 个氨基酸残基。Sirt1 蛋白含有 N-末端和 C-末端结构域,其催化反应是通过目标分子的乙酰化残基与 NAD<sup>+</sup> 这两个结构域之间的裂隙结合而启动的<sup>[3]</sup>。Sirt1 通过水解 NAD<sup>+</sup> 并将乙酰化蛋白质中赖氨酸结合的乙酰基转移到 ADP-核糖的 2'-OH 位置,最终生成烟酰胺和 2'-O-乙酰基-ADP-核糖<sup>[5]</sup>。此过程中 NAD<sup>+</sup> 依赖性决定了 NAD<sup>+</sup> 和 Sirt1 活性水平是紧密耦合的。

Sirt1 在人类多种组织和细胞中普遍表达,其亚细胞定位因组织或细胞类型、应激水平以及与其他分子的相互作用而不同。Jaliffa 等<sup>[6]</sup>首次报道 Sirt1 主要定位于眼组织细胞的细胞核,包括角膜上皮细胞、睫状上皮细胞、晶状体上皮细胞(lens epithelial cells,LEC)和纤维细胞、RPE 细胞和黑素细胞。Sirt1 维持着染色质沉默状态和基因组稳定性<sup>[7]</sup>,与多种生理和病理过程有关,包括 DNA 修复、代谢调节、衰老、氧化应激、血管生成、炎症等。

## 2 DC 的发病机制

晶状体是一种无血管的透明组织,由 LECs、赤道区 LECs 分化出的晶状体纤维细胞和成熟的纤维细胞组成。研究<sup>[8]</sup>表明,过量的葡萄糖在 LECs 和晶状体纤维细胞中的影响结果是不同的。慢性高血糖会损害 LECs 的抗氧化能力,启动细胞凋亡,而山梨醇的积累和渗透应激会导致晶状体纤维细胞肿胀和液化<sup>[9]</sup>。大量研究表明,多元醇途径、晚期糖基化终产物(advanced glycation end products,AGE)和氧化应激是 DC 主要的发病机制<sup>[10]</sup>。多元醇途径和 AGEs 破坏抗氧化防御系统,导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)积累和氧化应激<sup>[11]</sup>,在一些内皮细胞中,ROS 还会促进高血糖条件下多元醇途径和 AGEs 的形成<sup>[12]</sup>。此外,高糖影响下的 LECs 存活和凋亡的调节机制还包括各种 RNA 分子、RNA 和 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、自噬和细胞凋亡等病理过程,它们也参与了 DC 的发生和发展。

## 3 Sirt1 与 DC

### 3.1 Sirt1 对 LECs 氧化应激的调控

糖尿病患者 NO 自由基的产生可能会导致过氧化亚硝酸盐的增加,过氧化亚硝酸盐的产生容易加重细胞损伤,从而影响细胞的抗氧化能力,使得糖尿病患者晶状体对氧化应激的敏感性大大增加。山梨糖醇的堆积也是 DC 的发病机制之一,酶醛糖还原酶通过多元醇途径使葡萄糖催化还原为山梨糖醇。1 型糖尿病患者由于体内山梨糖醇的堆积引起渗透压增加,从而导致自由基的形成<sup>[13]</sup>。而葡萄糖水平的波动会

引起内质网中的压力变化和 ROS 的产生,且 ROS 会对晶状体纤维造成氧化应激损伤,葡萄糖水平的升高也可能导致晶状体蛋白糖基化从而导致高级糖基化终产物的形成<sup>[14]</sup>。近年来研究表明,Sirt1 在调节 LECs 的氧化应激反应和凋亡中起保护作用,增加 Sirt1 蛋白水平可以减轻 LECs 和视网膜色素上皮细胞的氧化应激反应,并通过底物脱乙酰基减少细胞凋亡<sup>[15]</sup>。其他研究也证实了 Sirt1 可以控制 p53 的转录活性从而抑制细胞凋亡的理论<sup>[16]</sup>。在过往的一些研究中,Sirt1 上调可以阻止 ARC 中 LECs 免受氧化应激损伤,同时 DC 中已有药物证实了可以通过调控 Sirt1 去影响 DC 的发展。这些都表明 sirt1 对 LECs 氧化应激的调控具有重要作用。

在 Yao 等<sup>[17]</sup>的研究中发现,枸杞多糖(Lycium barbarum polysaccharide,LBP)可能会影响房水的理化性质,降低 p53 和活性 caspase-3 的水平,从而上调 Sirt1,显著增加 Sirt1 的表达,阻止或延缓 DC 的发展。LBP 是从枸杞果实中提取的一种重要的生物活性成分,具有调节血糖、血脂、提高免疫力、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、抑制细胞凋亡等作用<sup>[18]</sup>。此外研究<sup>[19]</sup>还发现 FOXO1 和 p27kip1 在糖尿病大鼠晶状体中的表达均增加,FOXO 家族是 Sirt1 的另一个主要下游途径,FOXO1 的下游靶点是 p27kip1,在 LBP 治疗后其表达水平显著降低,因此 LBP 可以抑制 LECs 的死亡,为治疗 DC 提供了新的可能性。而硝基二氢辣椒素(NDHC),一种新合成的无刺激性的辣椒素,通过对辣椒素衍生物香草素残基的修饰而被构建<sup>[20]</sup>,NDHC 保留了具有高结合亲和力的 TRPV1 激动剂特性。在 Paensuan 等<sup>[21]</sup>的研究发现,与未处理的细胞相比,经 HG 处理的细胞中 Sirt1 的表达显著下调,而用 NDHC 预处理后,这些蛋白的表达显著恢复。结果表明 NDHC 可抑制 HLECs 细胞在 HG 作用下细胞内 ROS 的产生,抑制衰老调节因子 SA-β-Gal 活性和 p16 的表达,并且 NDHC 可以通过取消 p21 和 p38 的表达来对抗衰老相关细胞内蛋白质的表达。因此 NDHC 可以诱导 Sirt1 的表达上调,来抵抗长期的高糖暴露。这证实了 NDHC 可能通过其抗氧化和抗衰老作用来预防高糖(high glucose,HG)诱导的衰老,这对于 NDHC 在糖尿病 LECs 损伤治疗中具有潜在作用。白藜芦醇(resveratrol,RSV)是一种天然存在于葡萄中的植物多酚,具有很强的抗氧化和抗炎作用。研究<sup>[22]</sup>表明,白藜芦醇能够保护 HLECs 免受过氧化氢诱导的氧化损伤,并能够抑制大鼠实验性白内障的形成。在 Singh 等<sup>[23]</sup>研究中,根据对抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione,γ-glutamyl cysteinyl glycine,GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases,GPX)、抗氧化酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)和丙二醛(MDA)水平的估计,将患有 DC 的动物进行为期 8 wk 的 RSV 治疗,显著降低了高血糖,延迟了晶状体混浊,并减少了晶状体的氧化损伤。在以前的研究<sup>[24]</sup>中,已经报道了糖尿病大鼠的各种组织包括晶状体、肝脏和坐骨神经,与非糖尿病动物相比,这些组织显示出 NAD 耗竭。该研究表明,RSV 通过激活 Sirt1,可以增加晶状体中的 NAD 水平,所以 RSV 可能成为治疗 DC 的潜在药物。综上所述,不同的药物可以通过调控 Sirt1 去影响 DC 的发

展,并且从中可以看出上调 Sirt1 可以抑制 LECs 氧化应激,这对于我们未来治疗 DC 提供了新的见解。

**3.2 Sirt1 对 LECs 炎性介质的调控** DC 的发生与炎性介质含量异常改变有关<sup>[25]</sup>,在糖尿病患者的房水中,细胞因子浓度的改变(如 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等)与炎症相关,这对白内障的形成可能有重要影响。Sirt1 以其抗氧化和抗炎特性而闻名,因此,针对 Sirt1 的抗炎疗法因其在治疗炎症性疾病中的临床应用而受到越来越多的关注<sup>[26]</sup>。

硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症体的结合在糖尿病并发症中已被广泛观察到<sup>[27]</sup>,如糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病<sup>[28-29]</sup>。已有研究<sup>[30]</sup>表明在人类晶状体上皮细胞(HLECs)和高糖应激白内障动物模型中 NLRP3 炎症小体的激活与 ROS 积聚和炎症有关,提示 NLRP3 炎症小体及其随后的 IL-1 $\beta$  的释放可能参与了 DC 的进展。在 Lian 等<sup>[31]</sup>的研究结果表明,因为 Sirt1 可以同时抑制 TXNIP 和 NLRP3 的表达,所以 Sirt1 激动剂对 NLRP3 诱导的炎症和白内障的发展具有更强的抑制作用。总而言之, TXNIP/NLRP3 炎症小体通路导致 HLECs 和培养的大鼠晶状体发生炎症和细胞焦亡,而 Sirt1 是这种炎性小体激活的一个强大的负调控因子,这将有助于寻找新的抑制炎性小体相关炎症的抑制剂,为 DC 的治疗提供新的可能策略。

**3.3 Sirt1 对 LECs 上皮间充质转化的调控** 上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)是上皮细胞向间充质细胞的转分化。在这个过程中,LECs 失去了正常的形态和转录程序,然后获得了间充质细胞的表型特征,包括增强迁移能力、侵袭性、抗凋亡和增加细胞外基质成分的产生<sup>[32]</sup>。已有相关资料报道了在 DC 的形成过程中,有 EMT 的发生,并且醛糖还原酶和 AGEs 与 LECs 的增殖和 EMT 有关<sup>[8]</sup>。芍药苷(Pae)是白芍、赤芍的主要有效成分,它的作用是镇静和消炎。在 Zeng 等<sup>[33]</sup>的研究中发现,Pae 抑制 E-钙黏蛋白的表达,促进 N-钙黏蛋白的表达,从而抑制 HG 诱导的 SRA01/04 细胞的 EMT。此外, Sirt1 的下调逆转了 Pae 对 HG 诱导的 SRA01/04 细胞 EMT 和氧化损伤的保护作用,该研究提示 Pae 可能通过上调 Sirt1 的表达来抑制 HG 诱导的 SRA01/04 细胞的 EMT,减轻 LECs 的氧化损伤。这表明 Sirt 与 DC 形成过程中 EMT 的发生有关,这为未来治疗 DC 提供新的可能。

**3.4 Sirt1 对 LECs 衰老和自噬的调控** 已有研究<sup>[34]</sup>表明,DC 的晶体病理特征与细胞衰老有关。细胞衰老是衰老的原因之一,可由端粒侵蚀、DNA 损伤、氧化应激和癌基因激活引起<sup>[35]</sup>。慢性高血糖促进晶状体细胞的衰老,最终加速 DC 的发生<sup>[34]</sup>。自噬通常被认为可以延缓与衰老相关的功能衰退,它是一种保守的过程,它通过溶酶体中的某些细胞部分被降解,以维持细胞内的稳态<sup>[36]</sup>。因此,自噬与衰老密不可分。有研究发现二甲双胍(metformin, Met)不仅能降低血糖,预防大血管和微血管疾病,改善高胰岛素血症和胰岛素抵抗<sup>[37]</sup>,还能延缓衰老,抑制与年龄相关的病变和减少氧化应激损害<sup>[38]</sup>。在 Fu 等<sup>[39]</sup>的研究中发现,HLE-B3 细胞的自噬和 Sirt1 活性在 HG 诱导的衰老模型中受到抑制,并且在高糖条件下 HLECs 中衰老相

关基因 p21 和 p53 表达增加,但添加 Met 后显著减少了 HLECs 衰老的发生。此外,使用 Sirt1 激活剂和抑制剂证实了 Met 通过介导 Sirt1 发挥抗衰老作用。因此, Met 可以通过激活 Sirt1 来恢复高糖引起的自噬抑制,从而延缓衰老。这些研究表明 sirt1 在对 LECs 衰老和自噬的调控中起着重要作用,并且 Met 可能是缓解白内障发展的一种有前途的候选者,为进一步研究潜在的分子机制提供了方向。

**3.5 其他** 已有研究证明微小 RNA(microRNA, miRNA)参与晶状体和视网膜的发育、眼生理以及许多眼部疾病<sup>[40]</sup>。miRNA 是一种短小的非编码 RNA(约 18-23nts),它通过与靶基因的 3'-UTR 碱基配对来发挥基因表达的保守调节作用<sup>[41]</sup>。其中, miR-211 是一组在人玻璃体中高表达的特定 miRNAs<sup>[42]</sup>,在 Zeng 等<sup>[43]</sup>的研究中发现 miR-211 在 DC 小鼠 LECs 中是高表达的,它通过靶向 Sirt1 基因参与细胞凋亡和增殖的调控,并且影响 caspase-3 活性来诱导 LEC 凋亡,从而推进了氧化应激的进程,导致 DC 的发生。因此, miR-211 可以通过靶向 Sirt1 去影响 DC 的进程,这对于未来治疗 DC 是一个新的潜在靶点。

#### 4 总结与展望

随着世界范围内糖尿病患病率日益增高,糖尿病所导致的并发症如糖尿病肾病、糖尿病足、糖尿病视网膜病变等的发生率也不断增加,通常以控制血糖为基础,合理的选择药物种类和用药剂量,可以有效预防糖尿病并发症的发生。而 DC 是其中重要的一个并发症之一,现阶段白内障主要通过手术治疗,但糖尿病患者术中、术后并发症的发生率较高,因此寻求新的治疗方法去延缓 DC 的疾病进展成为目前研究的热点。既往的研究<sup>[44]</sup>已表明增强 Sirt1 的表达可以减轻 LECs 氧化应激,从而减轻 ARC 的发生,随着研究的深入发现 Sirt1 在 DC 的发生发展中也起着重要作用。本文通过从氧化应激、炎性介质、EMT、衰老和自噬等不同发病机制综述了 Sirt1 对 LECs 的影响,从而证实了 Sirt1 可以影响 DC 的发生,这为我们未来治疗和预防 DC 可能提供新的靶点,但 Sirt1 在 DC 中起到的具体作用机制还尚不明确,相关的药物治疗也还未有突破性的进展,因此未来我们还需要更进一步的研究和发现,去寻找 Sirt1 在 DC 中的具体分子机制并且发现是否还存在新的治疗靶点,这对于我们未来治疗和预防 DC 以及其它糖尿病所导致的并发症,具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Lin XL, Xu YF, Pan XW, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*, 2020,10(1):14790.
- [2] Singh V, Ubaid S. Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation. *Inflammation*, 2020,43(5):1589-1598.
- [3] Kratz EM, Solkiewicz K, Kubis-Kubiak A, et al. Sirtuins as important factors in pathological states and the role of their molecular activity modulators. *Int J Mol Sci*, 2021,22(2):630.
- [4] Bonkowski M, Sinclair D. Slowing ageing by design: the rise of NAD+ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016,17(11):679-690.
- [5] Tanner KG, Landry J, Sternglanz R, et al. Silent information regulator 2 family of NAD-dependent histone/protein deacetylases

generates a unique product, 1-O-acetyl-ADP-ribose. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000,97(26):14178-14182.

[6] Jalliffa C, Ameqrane I, Dansault A, et al. Sirt1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009,50(8):3562-3572.

[7] Guarente L. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. Genes Dev, 2000,14(9):1021-1026.

[8] Wu TT, Chen YY, Chang HY, et al. AKR1B1-induced epithelial-mesenchymal transition mediated by RAGE-oxidative stress in diabetic cataract lens. Antioxidants, 2020,9(4):273.

[9] Haroon HB, Perumalsamy V, Nair G, et al. Repression of polyol pathway activity by *Hemidesmus indicus* var. *pubescens* R.Br. linn root extract, an aldose reductase inhibitor; an in silico and ex vivo study. Nat Prod Bioprospect, 2021,11(3):315-324.

[10] Chitra PS, Chaki D, Boiroju NK, et al. Status of oxidative stress markers, advanced glycation index, and polyol pathway in age-related cataract subjects with and without diabetes. Exp Eye Res, 2020,200:108230.

[11] Hajam YA, Rani R, Ganie SY, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. Cells, 2022,11(3):552.

[12] González P, Lozano P, Ros G, et al. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. Int J Mol Sci, 2023;24(11):9352.

[13] Yang M, Chen Y, Zhao T, et al. Effect of astaxanthin on metabolic cataract in rats with type 1 diabetes mellitus. Exp Mol Pathol, 2020,113:104372.

[14] Stitt AW. The Maillard reaction in eye diseases. Ann N Y Acad Sci, 2005,1043:582-597.

[15] Wu Z, Lauer TW, Sick A, et al. Oxidative stress modulates complement factor H expression in retinal pigmented epithelial cells by acetylation of FOXO3. J Biol Chem, 2007,282(31):22414-22425.

[16] 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(1):36.

[17] Yao Q, Zhou Y, Yang YH, et al. Activation of Sirtuin1 by lycium barbarum polysaccharides in protection against diabetic cataract. J Ethnopharmacol, 2020,261:113165.

[18] Qi YC, Duan GZ, Fan GH, et al. Effect of Lycium barbarum polysaccharides on cell signal transduction pathways. Biomed Pharmacother, 2022,147:112620.

[19] Gheghiani L, Shang SZ, Fu Z. Targeting the PLK1-FOXO1 pathway as a novel therapeutic approach for treating advanced prostate cancer. Sci Rep, 2020,10(1):12327.

[20] Laolob T, Bunyapraphatsara N, Waranuch N, et al. Enhancement of lipolysis in 3T3-L1 adipocytes by nitroarene capsaicinoid analogs. Nat Prod Commun, 2021,16(1).

[21] Paensuan P, Laorob T, Ngoenkam J, et al. Nitro dihydrocapsaicin, a non-pungent capsaicin analogue, inhibits cellular senescence of lens epithelial cells via upregulation of SIRT1. Int J Mol Sci, 2022,23(22):13960.

[22] Yang Y, Wu ZZ, Cheng YL, et al. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(1):378-388.

[23] Singh A, Bodakhe SH. Biochemical evidence indicates the preventive effect of resveratrol and nicotinamide in the treatment of STZ-induced diabetic cataract. Curr Eye Res, 2021,46(1):52-63.

[24] Jangra A, Datusalia AK, Khandwe S, et al. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. Pharmacol Biochem Behav, 2013,114:43-51.

[25] Wu HL, Hwang DK, Song XD, et al. Association between aqueous cytokines and diabetic retinopathy stage. J Ophthalmol, 2017,2017:9402198.

[26] Granchi C, Minutolo F. Activators of sirtuin-1 and their involvement in cardioprotection. Curr Med Chem, 2018,25(34):4432-4456.

[27] Amin FM, Abdelaziz RR, Hamed MF, et al. Dimethyl fumarate ameliorates diabetes-associated vascular complications through ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway. Life Sci, 2020,256:117887.

[28] Du JX, Wang Y, Tu YY, et al. A prodrug of epigallocatechin-3-gallate alleviates high glucose-induced pro-angiogenic factor production by inhibiting the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome axis in retinal Müller cells. Exp Eye Res, 2020,196:108065.

[29] Han YC, Xu XX, Tang CY, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis. Redox Biol, 2018,16:32-46.

[30] Lledó VE, Alkozi HA, Sánchez-Naves J, et al. Melatonin counteracts oxidative damage in lens by regulation of Nrf2 and NLRP3 inflammasome activity. Exp Eye Res, 2022,215:108912.

[31] Lian L, Le Z, Wang Z, et al. SIRT1 Inhibits High Glucose-Induced TXNIP/NLRP3 Inflammasome Activation and Cataract Formation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023,64(3):16.

[32] Han ZH, Wang F, Wang FL, et al. Regulation of transforming growth factor beta-mediated epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by c-Src kinase under high glucose conditions. Exp Ther Med, 2018,16(2):1520-1528.

[33] Zeng K, Xi WQ, Qiao YJ, et al. Paoniflorin inhibits epithelial mesenchymal transformation and oxidative damage of lens epithelial cells in diabetic cataract via sirtuin 1 upregulation. Bioengineered, 2022,13(3):5903-5914.

[34] Gao JY, Minogue PJ, Beyer EC, et al. Disruption of the lens circulation causes calcium accumulation and precipitates in connexin mutant mice. Am J Physiol Cell Physiol, 2018,314(4):C492-C503.

[35] Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward. Cell, 2019,179(4):813-827.

[36] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases. N Engl J Med, 2020,383(16):1564-1576.

[37] Drzewoski J, Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin-the good old drug. Pharmaceuticals (Basel), 2021,14(2):122.

[38] Araújo AA, Pereira ASBF, Medeiros CACX, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. PLoS One, 2017,12(8):e0183506.

[39] Fu Y, Wu R, Dong S, et al. Metformin protects human lens epithelial cells from high glucose-induced senescence and autophagy inhibition by upregulating SIRT1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2024,262(2):477-485.

[40] Liu CH, Huang S, Britton WR, et al. MicroRNAs in Vascular Eye Diseases. Int J Mol Sci, 2020;21(2):649.

[41] McGeary SE, Lin KS, Shi CY, et al. The biochemical basis of microRNA targeting efficacy. Science, 2019,366(6472):eaav1741.

[42] Ragusa M, Caltabiano R, Russo A, et al. MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases. Mol Vis, 2013,19:430-440.

[43] Zeng K, Feng QG, Lin BT, et al. Effects of microRNA-211 on proliferation and apoptosis of lens epithelial cells by targeting SIRT1 gene in diabetic cataract mice. Biosci Rep, 2017,37(4):BSR20170695.

[44] Li QL, Zhang HY, Qin YJ, et al. MicroRNA-34a promoting apoptosis of human lens epithelial cells through down-regulation of B-cell lymphoma-2 and silent information regulator. Int J Ophthalmol, 2016,9(11):1555-1560.