

O-糖基化在眼部的生理保护与病理介导双重作用

何悦^{1,2}, 格日勒图^{1,2}

引用:何悦,格日勒图. O-糖基化在眼部的生理保护与病理介导双重作用. 国际眼科杂志, 2026,26(5):844-850.

基金项目:内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (No.2024GLLH0086)

作者单位:¹(010020) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学;²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:何悦,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:格日勒图,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、白内障理论与实践. geriletu007@sina.com

收稿日期:2025-12-14 修回日期:2026-03-23

摘要

眼睛具有重要的视觉功能。然而糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等疾病的发生导致视力下降。O-糖基化作为修饰蛋白质的重要方式之一,影响着眼部各种蛋白的结构、稳定性及作用。近年研究发现,O-糖基化在眼部具有双重作用:(1)O-糖基化的正常存在维持着眼表屏障功能及视网膜光感受器的存活。(2)其异常水平通过激活信号通路、调控基因表达等机制介导眼部疾病的病理过程。同时O-糖基化与磷酸化的串扰作用,共同参与复杂的病理分子机制。文章通过总结三种类型的O-糖基化在眼部的生理保护及病理机制,探讨其在眼部疾病的治疗前景。并且展望未来结合纳米递送等新兴技术,提供靶向治疗策略,促进从理论到实践的转变。

关键词:O-糖基化;眼部生理保护;眼部病理介导;靶向治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.19

Dual role of O - glycosylation in physiological protection and pathological mediation of the eye

He Yue^{1,2}, Geriletu^{1,2}

Foundation item: Joint Scientific Research Foundation of Public Hospital of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (No. 2024GLLH0086)

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Geriletu. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region

People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. geriletu007@sina.com

Received:2025-12-14 Accepted:2026-03-23

Abstract

• The eye serves critical visual functions. However, the occurrence of diseases such as diabetic retinopathy and age - related macular degeneration leads to visual impairment. O - glycosylation, as an important mode of protein modification, affects the structure, stability, and function of various ocular proteins. Recent studies have found that O-glycosylation has a dual role in the eye. On one hand, its normal presence maintains ocular surface barrier function and retinal photoreceptor survival. On the other hand, aberrant O - glycosylation mediates the pathological processes of ocular diseases through activating signaling pathways and regulating gene expression. Moreover, the crosstalk between O - glycosylation and phosphorylation contributes to the complex molecular mechanisms underlying these pathologies. This review summarizes the physiological protection and pathological mechanisms of three types of O-glycosylation in the eye, and explores the therapeutic prospects for ocular diseases. It further envisions future integration with emerging technologies such as nanodelivery to provide targeted therapeutic strategies, facilitating the transition from theory to practice.

• KEYWORDS: O - glycosylation; ocular physiological protection; ocular pathological mediation; targeted therapy

Citation: He Y, Geriletu. Dual role of O - glycosylation in physiological protection and pathological mediation of the eye. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(5):844-850.

0 引言

眼睛作为视觉形成的中心器官,将光信息转换为神经冲动传入大脑的视觉中枢,从而实现光响应功能^[1]。眼部含有大量的蛋白质,这对维持其正常结构和视觉功能至关重要。O-糖基化修饰是指在糖基转移酶的作用下,N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)、N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)、甘露糖等单糖与侧链上有游离氧原子的氨基酸(即苏氨酸、丝氨酸)连接形成糖苷键的过程^[2]。O-糖基化作为蛋白翻译后修饰(protein post-translational modifications, PTM)最丰富、多样化的一类,在调节蛋白结构、蛋白功能、细胞识别、信号传递以及免疫等方面具有重要意义^[3-4]。本文通过研究O-糖基化在眼部的生理保护作用,深入理解其如何维持眼睛

的正常功能,在病理过程中探究 O-糖基化与眼部疾病的介导关系,为疾病治疗提供新思路。

1 O-糖基化在眼部生理作用

1.1 O-GalNAc 糖基化与眼表

眼黏膜表面含有丰富的黏蛋白,主要由角膜、结膜以及泪腺和睑板腺的上皮细胞产生^[5]。O-GalNAc 糖基化修饰是眼表黏蛋白最主要的 PTM,可为蛋白提供刚性结构,使蛋白具有负电荷等特性。O-GalNAc 糖基化常在高尔基体中发生,以尿苷二磷酸 N-乙酰半乳糖胺 (uridine diphosphate N-acetylgalactosamine, UDP-GalNAc) 为糖供体。UDP-GalNAc 在 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 (N-acetylgalactosaminyl transferase, GalNAc-T 又名 GALNT) 家族的催化作用下,连接至 Ser/Thr 上形成糖苷键为起始步骤^[6]。这过程中形成的短糖链与 GalNAc 或其他单糖结合,进一步延伸产生八种不同的核心结构 (core1-8)^[7]。眼表黏蛋白的中央结构域富含 Ser/Thr 氨基酸的串联重复序列,该结构域聚集着以 core1、2 为主的 O-GalNAc 糖链^[8]。GalNAc-T 家族酶作为 O-GalNAc 糖基化起始的转移酶,分布在眼表多种组织上皮细胞中。相关研究表明,在眼表上皮中 GalNAc-Ts 的分布具有细胞类型和细胞层的特异性^[9]。例如, GalNAc-T3 分布于整个眼表上皮细胞中,而 GalNAc-T4 和 GalNAc-T2 分别在角膜和结膜的顶端细胞层、基底细胞层中表达。这种特异性分布确保不同细胞类型及分层中存在的黏蛋白进行 O-GalNAc 糖基化修饰。糖基化修饰后形成的糖链赋予其极强的亲水性,防止眼睛干燥。眼表上皮细胞产生膜结合型黏蛋白 MUC4 和 MUC16,二者的结构域中存在大量 O-糖链^[10]。在分别敲低 MUC4、MUC16 小鼠模型中,皆表明由于 MUC4、MUC16 的缺失导致细胞屏障功能受损,影响结膜与角膜上皮的稳态^[11-12]。因此黏蛋白型 O-糖链在维持眼表屏障功能、抵御损伤及微生物侵害等方面发挥重要作用。

1.2 O-GlcNAc 糖基化与角膜

O-GlcNAc 糖基化是一种高度动态、可逆的单糖修饰^[13],主要发生在细胞质、细胞核和线粒体中。这种修饰方式是由 O-GlcNAc 转移酶 (O-GlcNAc transferase, OGT) 和 O-GlcNAc 水解酶 (O-GlcNAcase, OGA) 分别参与尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺 (uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc) 的添加和去除过程^[14]。O-GlcNAc 糖基化作为细胞的营养感受器,参与信号传导、细胞转录、应激反应等重要过程^[15]。研究发现,O-GlcNAcylation 通过 AKT 通路发挥抗氧化应激作用保护角膜内皮细胞^[16]。OGA 抑制剂提高角膜内皮细胞的 O-GlcNAcylation 水平激活 AKT 通路后,通过增加细胞活力、维持线粒体膜电位、降低 ROS 水平来起保护作用。不仅如此,O-GlcNAc 糖基化还参与角膜上皮细胞终末分化,维持角膜上皮屏障功能。McColgan 等^[17]在人角膜上皮细胞诱导分化后发现细胞质和细胞核中 O-GlcNAcylation 水平增加。OGA 抑制剂 Thiamet G 的使用增加 MUC16 表达、提高跨上皮电阻,体现 O-GlcNAc 糖基化在维持促分化角膜上皮细胞的屏障功能中发挥重要作用。然而具体的介导保护机制未阐明,还需进一步研究明确。干眼的炎症标志物之一的肿瘤坏死因子 α (TNF α) 升高会降低 OGT 的表达,影响 O-GlcNAc 糖基化修饰过程。OGT 的缺失使 MUC16 表达下降、合成减少

导致上皮细胞屏障受损,这可能与干眼的炎症应激机制有关。

1.3 O-甘露糖基化与视网膜

在哺乳动物中 O-甘露糖基化起始于内质网中,由蛋白质 O-甘露糖基转移酶 1 (protein O-mannosyltransferase 1, POMT1) 与蛋白质 O-甘露糖基转移酶 2 (protein O-mannosyltransferase 2, POMT2) 组成的酶复合体启动^[18]。POMT1/2 复合体催化转移长萜醇磷酸甘露糖至 Ser/Thr 上,并且通过添加不同的单糖进一步修饰延伸形成核心结构 M1、M2、M3^[19]。而蛋白质 O-连接甘露糖 β -1,2-N-乙酰葡萄糖胺转移酶 1 (protein O-linked mannose β -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1, POMGnT1) 催化 O-甘露糖基聚糖 (核心 M1 和 M2) 合成^[20]。研究发现,POMGnT1、POMT1 及 POMT2 皆在哺乳动物的视网膜及感光细胞中分布表达,表明视网膜及感光细胞存在着 O-甘露糖基化的修饰体系^[21]。视网膜中 α -肌营养不良相关糖蛋白 (α -dystroglycan, α -DG) 为 O-甘露糖基化修饰的关键蛋白, α -DG 的正常糖基化维持着视网膜光感受器的功能。有研究发现细胞外基质蛋白白内障同源物 (eyes shut homolog, EYS) 与 O-甘露糖基化产生的基质聚糖结合,定位于光感受器的连接纤毛区域^[22-23],通过分别构建 POMGnT1、POMT2 突变斑马鱼模型,皆成功抑制 α -DG 的 O-甘露糖基化修饰过程使得基质聚糖的缺失。这导致 EYS 蛋白水平降低及残余蛋白出现定位错误,并且发生视锥细胞和视杆细胞的凋亡,表明 O-甘露糖基化通过调节 EYS 蛋白定位来对光感受器的存活具有至关重要的作用。

不同种类的 O-糖基化修饰在眼部发挥着不同的重要生理作用。O-糖基化类型及眼部生理作用对比见表 1。然而这种生理保护依赖于正常 O-糖基化修饰,当修饰水平出现异常或者发生缺失时都可能出现眼部稳态的失衡,促进病理进展导致疾病的发生。因此,还需进一步明确在眼部疾病中 O-糖基化水平的变化,揭示异常的 O-糖基化所介导的病理作用。

2 O-糖基化在眼部的病理作用

2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病患者并发于眼部最常见的疾病,可损害患者视网膜并导致严重的视力问题。在长期高糖环境下,DR 激活氧化应激、炎症和糖基化产物增加等机制,导致视网膜出现血管内皮细胞受损、胶质细胞活化、新生血管形成和神经元功能障碍等病理特征^[24]。研究表明,DR 的发病机制与 O-GlcNAc 糖基化有密切关系。己糖胺生物合成途径 (hexosamine biosynthesis pathway, HBP) 是葡萄糖代谢的基础,通过糖酵解最终产生 UDP-GlcNAc 作为 O-GlcNAc 糖基化的供体^[25],其在高血糖时激活并增加 HBP 代谢,导致蛋白质 O-GlcNAc 糖基化的异常。Gurel 等^[26]在糖尿病秋田小鼠中发现视网膜 O-GlcNAcylation 水平在 6 周龄时开始显著增加。并且发现 O-GlcNAcylation 水平的增高与新生血管形成的活跃时期同步,这表明 O-GlcNAcylation 参与介导 DR 病理过程。

2.1.1 氧化应激及炎症反应

在 DR 发病及进展中,氧化应激 (oxidative stress, OS) 和炎症反应是关键因素。由于 ROS 过度产生及其诱导的各种代谢途径异常是导致 OS 发生的主要原因^[27]。而视网膜血管内皮细胞、Müller 细

表1 O-糖基化类型及眼部生理作用对比

特征	O-GalNAc 糖基化	O-GlcNAc 糖基化	O-甘露糖基化
发生部位	高尔基体	细胞质、细胞核和线粒体	内质网
底物糖供体	UDP-GalNAc	UDP-GlcNAc	Dol-P-Man
转移酶	GalNAc-T 家族转移酶	OGT	POMT1、POMT2
形成结构	进一步延伸形成核心糖链结构 (core1-8)	单糖修饰,不会被进一步修饰或延长	进一步延伸形成核心糖链结构 M1、M2、M3
生理作用	O-GalNAc 糖基化通过修饰黏蛋白形成高度亲水性的糖链来维持眼表湿润、屏障功能等方面	O-GlcNAc 糖基化通过 AKT 通路保护角膜内皮细胞;O-GlcNAc 糖基化参与角膜上皮细胞终末分化及屏障功能	O-甘露糖基化通过调节 EYS 蛋白定位来保护视网膜光感受器的存活

胞等释放的促炎因子可诱发视网膜慢性炎症。随着慢性炎症的积累,炎性细胞浸润并破坏组织,进一步加重 DR 患者视网膜功能障碍^[28]。O-GlcNAcylation 通过调节基因表达参与介导这些病理过程。有效的帽依赖性翻译需要翻译起始复合物 eIF4F (由 eIF4E、eIF4G 和 eIF4A 组成)在 mRNA 5' 帽结构上组合,从而招募核糖体亚基。4E-BP1 是一种具有抑制帽依赖性翻译过程的蛋白,它通过与 eIF4E 结合来阻止翻译起始复合物 eIF4F 的形成^[29]。相关研究表明高糖促进视网膜中 4E-BP1 的 O-GlcNAcylation,使其与 eIF4E 的结合增加^[30]。Dierschke 等^[31]在 DR 中 O-GlcNAcylation 增强 4E-BP1 与 eIF4E 的结合,使多种线粒体 mRNA 翻译水平下降(如 SOD2、Tufm)出现功能障碍。由此导致细胞耗氧率、线粒体超氧化物及 ROS 的产生增加。4E-BP1/2 缺陷小鼠在高糖的诱导下 ROS 水平相对降低。这表明 O-GlcNAc 糖基化以介导 4E-BP1 与 eIF4E 结合来调控线粒体 mRNA 翻译参与 DR 中 OS。不仅如此,在 Dierschke 等^[32]的后续实验表明 O-GlcNAcylation 促进 CD40 mRNA 翻译来激活炎症反应。Müller 细胞中 CD40 的表达是 DR 中炎症的驱动因素^[33]。高糖下 O-GlcNAcylation 的增加促进 Müller 细胞中 CD40 的 mRNA 的翻译,并且上调炎症标记物一氧化氮合酶 2 的表达。这是由于 O-GlcNAcylation 导致 4E-BP1 与 eIF4E 的结合,抑制帽依赖性翻译从而驱动 CD40 非依赖性翻译所产生的。在 4E-BP1 缺乏小鼠及细胞中可阻止由高糖诱导的上述效果。总而言之,O-GlcNAcylation 通过对 4E-BP1 的修饰来调控基因表达影响氧化应激及炎症反应,共同推进 DR 的神经血管病变。

2.1.2 血管内皮细胞损伤 在 DR 中,视网膜血管内皮细胞的损伤是其发病和进展的核心环节,表现为血管细胞选择性丢失、基底膜增厚、血管闭塞及渗漏、新生血管的形成等^[34]。研究发现,O-GlcNAc 糖基化与其他 PTM 存在动态串扰^[35],尤其是与磷酸化之间的复杂作用机制驱动着 DR 中血管内皮细胞损伤。O-GlcNAcylation 与磷酸化在蛋白质的靶位高度相似,可竞争性地结合相同或不同的氨基酸残基,起相互抑制或促进的作用^[36]。Hippo 通路的核心效应分子为 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein 1, YAP) 和转录共激活子 (transcriptional co-activator, TAZ)^[37]。Lei 等^[38]发现在视网膜血管内皮细胞中 YAP 的 T383 位点为 O-GlcNAc 修饰靶点,O-GlcNAc 修饰通过激活 YAP/TAZ 诱导 DR 中新生血管生成。在高糖的刺激下,YAP 的 T383 发生 O-GlcNAc 修饰进而抑制 S397 的磷酸化。这使得 YAP 的泛素化减少,增强 YAP 的稳定性和

核转位,激活下游促血管生成基因导致视网膜血管内皮细胞增殖、血管出芽、细胞连接完整性及屏障功能损伤。与抑制 YAP 降解的作用不同,Liu 等^[39]在 DR 中发现血管内皮细胞 O-GlcNAcylation 升高负向调节连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 的总蛋白及磷酸化水平。Cx43 的下降影响紧密连接蛋白 Occludin 与 ZO-1 水平,导致血管渗漏、破坏血-视网膜屏障功能。这与 O-GlcNAc 和磷酸化在 Cx43 发生的竞争性修饰有关。O-GlcNAcylation 的升高可能竞争性抑制 Cx43 的关键丝氨酸残基,或通过改变上游调节激酶来显著降低磷酸化,使得内皮细胞的紧密连接完整性受损。在 DR 中 O-GlcNAc 糖基化与磷酸化的串扰促进新生血管生成、破坏屏障完整性和功能,因此靶向二者的串扰点可能为 DR 的治疗提供新策略。

2.1.3 光感细胞损伤 最近研究表明,视网膜神经变性在 DR 中早于血管损伤,甚至发生在任何可见的视网膜病变之前^[40]。感光细胞是视网膜中特殊的神经元,也是数量最丰富的细胞。而 DR 会引起感光细胞形状改变以及细胞死亡^[41]。Dong 等^[42]发现 DR 会引起感光细胞中果糖-6-磷酸氨基转移酶 (glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase, GFAT) 和 O-GlcNAcylation 表达增加。同时出现促凋亡蛋白 Bax 表达增加、细胞活力下降以及视网膜总厚度变薄。硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 存在多个 O-GlcNAc 修饰位点,在高糖刺激下受到 O-GlcNAcylation 水平波动的影响从而增加。结果表明,GFAT/TXNIP-O-GlcNAc 修饰信号轴在 DR 中介导光感受器细胞凋亡和视网膜神经退行性变的机制作用。Imdad 等^[43]则进一步探究 Txnip/Trx 与 O-GlcNAcylation 相互作用机制。硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 是一种关键的氧化还原调节蛋白,在哺乳动物组织中普遍表达。Txnip 被认为是一种与 Trx 结合的蛋白质,可抑制 Trx 氧化还原功能^[44]。在 DR 中 Txnip 自身 O-GlcNAcylation 水平增加,而 Txnip 的高表达会进一步促进 O-GlcNAcylation 的整体水平,形成正反馈循环加剧感光细胞损伤。在体内外 DR 模型中,Txnip 上调使 Trx 蛋白水平降低。然而 Trx 的升高能够抑制 O-GlcNAcylation,从而发挥神经保护作用。由此总结推断 O-GlcNAc 修饰在 DR 中的视网膜神经损伤调节机制可能是通过高糖使 GFAT 上升进而提高 O-GlcNAcylation 水平,激活 Txnip 与 O-GlcNAc 修饰的正反馈循环,导致 Trx 的下降,引起光感受器凋亡。

目前针对 O-糖基化在 DR 病理机制作用的研究主要以 O-GlcNAc 修饰为主,但也有学者发现,GALNT2 通过调

节 EGFR 的磷酸化状态进而影响下游的信号通路,参与 DR 的发生^[45-46],且敲低 GALNT2 可抑制高糖引起的视网膜血管内皮细胞凋亡^[47]。然而,还需将 O-GalNAc 糖基化引入进一步探究相关作用机制。

2.2 年龄相关性黄斑变性 衰老被认为是各种视网膜疾病的重要危险因素。在衰老过程中,由于多种因素导致出现不可逆的视网膜变性,进而显著增加患退行性眼部疾病的风险^[48],如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD),这是老年人失明的主要原因。ARMD 影响视网膜的黄斑区域导致中央视力逐渐受损。ARMD 的发生机制包括脂质代谢异常、氧化应激紊乱、炎症反应等^[49]。研究发现 O-GlcNAc 糖基化在 ARMD 的病理机制中呈双重调节功能。Zhao 等^[50]发现在视网膜衰老过程中 O-GlcNAc 糖基化水平升高,同时 OGA 表达减少。增加 O-GlcNAc 糖基化可减少 ROS 产生,从而抵御氧化应激反应,起到保护作用。然而,Zhang 等^[51]在由 NaIO₃ 诱导的体内外 ARMD 模型中发现 O-GlcNAcylation 水平的增加可通过对葡萄糖调节蛋白 75 (GRP75) 进行修饰,竞争性抑制蛋白泛素化来稳定 GRP75 的上调。从而其促进线粒体相关内质网膜的异常形成,最终激活炎症性程序性细胞死亡,促进 ARMD 的进展。而使用 OGT 抑制剂可降低 GRP75 的稳定性进而抑制上述机制过程,提示 O-GlcNAc 糖基化可作为潜在治疗 ARMD 的靶点。

这两种相反的作用结论可能与实验研究模型不同有关。Zhao 等^[50]采用自然衰老体内外模型进行研究。这种长期慢性应激引起 OGA 减少导致整体蛋白 O-GlcNAcylation 水平升高(未明确某种特定蛋白)的现象倾向于生理保护适应机制或处于疾病早期代偿阶段。而在 NaIO₃ 急性刺激诱导下,OGT、O-GlcNAcylation 升高引起 GRP75 的修饰进而启动细胞死亡,类似于疾病进展中失代偿阶段。这提示在 ARMD 的发病过程中,O-GlcNAc 糖基化可能存在一个从保护到病理的转换过程。然而目前未有研究涉及 ARMD 中 O-GlcNAcylation 水平的动态变化及潜在转换机制,未来可通过检测疾病模型不同时间段 O-GlcNAc 的变化、鉴定不同阶段 O-GlcNAc 修饰蛋白位点来探究转换节点,为治疗 ARMD 提供新观点。

2.3 视网膜色素变性 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种遗传性视网膜神经退行性疾病,由感光细胞死亡和视网膜色素上皮萎缩引起,逐渐出现视力下降最终失明的症状^[52]。RP 根据是否累及其他组织分

为综合征性和非综合征性,后者仅表现为眼部异常^[53],目前已经发现超过 90 个基因与 RP 相关^[54]。Patel 等^[55]以三例患有非综合征型 RP 的家族姐妹为研究对象,发现 *POMGnT1* 基因突变在该病中具有致病作用。三姐妹的眼部检查皆表现为视网膜血管萎缩、骨针样色素沉着以及后囊下白内障等。并且通过基因检测发现 *POMGnT1* 出现两个杂合变异,分别为 c.751+1G>A 及 c.1010T>C(一种新型可能致病性变异)。对于其他家族成员的基因进行分析后发现该家族以染色体隐性模式进行遗传,未受累的成员不携带双变异。POMGnT1 是参与 O-甘露糖基化过程中重要的转移酶,其突变导致 O-甘露糖基化的缺失,这可能是 RP 的重要致病机制之一。O-糖基化在眼部的病理介导具体机制见表 2。

3 治疗策略

3.1 黏蛋白补充剂 干眼 (dry eye disease, DED) 是一种以泪膜稳态失衡为特征的眼部常见疾病,影响着全世界数亿人^[56]。蛋白聚糖 4 (proteoglycan 4, PRG4/lubricin) 是一种润滑性黏蛋白样糖蛋白,在眼表发挥着关键的保护作用^[57]。PRG4 中心黏蛋白结构域被广泛糖基化,整个结构大约 1/3 由 core 1、2 的 O-GalNAc 聚糖组成^[58]。O-GalNAc 修饰使 PRG4 具有高度亲水性、润滑性、低摩擦等特征,成为一种天然的边界润滑剂。Samsom 等^[59]在中国仓鼠卵巢细胞中获得全长重组人 PRG4 (recombinant human PRG4, rhPRG4),其与天然 PRG4 具有一致、密集的 O-GalNAc 糖链结构,并且表现出共同的眼表面边界润滑能力。在一项临床试验中^[60],rhPRG4 与 0.18% 透明质酸钠相比,可有效改善患者双眼异物感 (OD 68.4%、OS 73.5%, $P<0.01$)、黏滞感 (OD 76.8%、OS 75.4%, $P<0.05$) 及畏光 (OD 73.9%、OS 74.3%, $P<0.02$) 的不适症状。rhPRG4 还能降低角膜染色评分 (OD 43.8%、OS 50.0%, $P<0.05$) 和延长泪膜破裂时间 (OS 63.8%, $P<0.01$)。并且在使用过程中未见相关不良反应的发生。人工合成类黏蛋白糖聚合物也在治疗 DED 方面受到广泛研究。合成的糖聚合物利用糖基化特性模拟天然黏蛋白的 O-糖链结构,从而发挥高亲水性和润滑性。Trosan 等^[61]合成不同电荷的糖聚合物,从中筛选出六种糖聚合物在 0.01% 质量体积浓度下对人角膜上皮细胞未表现出细胞毒性作用、负面影响细胞活力。与 rhPRG4 相比,其具有组成成分易于获取、合成成本更低、性质稳定性等优点。除补充外源性黏蛋白治疗 DED 外,目前促黏蛋白分泌剂地夸磷索、瑞巴派

表 2 O-糖基化在眼部的病理介导

疾病	具体机制
DR	O-GlcNAc 糖基化以介导 4E-BP1 与 eIF4E 结合来调控线粒体 mRNA 翻译参与 OS O-GlcNAc 糖基化促进 Müller 细胞中 CD40 mRNA 翻译来激活炎症反应 O-GlcNAc 糖基化通过激活 YAP/TAZ 诱导新生血管生成驱动血管功能障碍进展 O-GlcNAc 糖基化负向调节 Cx43 表达破坏血-视网膜屏障功能 GFAT/TXNIP-O-GlcNAc 修饰信号轴在 DR 中介导光感受器细胞凋亡和视网膜神经退行性变 Txnip 与 O-GlcNAc 糖基化的正反馈循环,导致 Trx 下降引起 DR 中光感受器凋亡
ARMD	增加 O-GlcNAc 糖基化可减少 ROS 产生抵御氧化应激 O-GlcNAc 糖基化对 GRP75 进行修饰,稳定 GRP75 的上调,从而促进线粒体相关内质网膜的异常形成最终导致细胞死亡促进 ARMD 进展
RP	<i>POMGnT1</i> 基因突变导致 O-甘露糖基化缺失,可能导致 RP 的发生

特滴眼液通过促进杯状细胞释放或增加杯状细胞数量分泌黏蛋白,从而发挥治疗效果^[62]。28例干眼患者在经4 wk治疗后,地夸磷索和瑞巴派特均表现出降低结膜及角膜染色评分、延长泪膜破裂时间的效果($P < 0.05$)。尤其瑞巴派特可显著增加 Schirmer 试验数值,从治疗前 6.75 ± 2.77 升至治疗后的 9.18 ± 5.07 ($P < 0.007$)。因此,地夸磷索和瑞巴派特可稳定泪膜和恢复眼表上皮来缓解 DED 患者的症状。

3.2 靶向抑制药物 O-糖基化修饰介导着眼部疾病病理过程,尤其是 O-GlcNAc 修饰与 DR 的发病机制有着密切关系。研究发现,靶向抑制 O-GlcNAc 修饰中 OGT 有望成为治疗 DR 的新途径。抑制剂 ST045849 能够有效减少由高糖引起的视网膜血管内皮细胞异常增生及迁移^[63]。Liu 等^[64]验证玻璃体注射 Thiamet G 和四氧嘧啶是调节糖尿病视网膜病变中 O-GlcNAcylation 水平的有效方法,提示玻璃体药物注射可成为抑制剂局部给药途径。DR 模型鼠经玻璃体注射抑制剂 OSMI-1 后可减少周细胞丢失、新生血管形成及血管渗漏等病理现象^[38]。这表明 OSMI-1 作为 DR 治疗药物的潜力。虽然已经证实靶向抑制 OGT 在治疗眼部疾病的前景,但其在转向临床治疗中依旧存在诸多问题,药物的脱靶就是其中之一。OGT 催化全身多数蛋白的 O-GlcNAc 修饰,对其的单纯系统性抑制会导致蛋白功能异常,产生副作用,如导致星形胶质细胞激活,诱导炎症导致损害神经元功能^[65]。Ramirez 等^[66]成功将纳米抗体与 OGT 融合诱导靶蛋白的 O-GlcNAc 修饰,这提示未来可结合纳米抗体提高靶向治疗的精准性,保障用药的安全性。靶向抑制药物不仅针对 O-糖基化修饰本身,还可基于与下游的其他信号通路的相互作用提出多靶点治疗策略。他克莫司作为一种钙调磷酸酶抑制剂能有效阻止因高糖引起的 O-GlcNAc 糖基化,调节细胞内 Ca^{2+} 释放增多,并激活 NFATC1 这一过程。这种抑制作用可减少脐带血间充质干细胞(umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, UCB-MSC)的线粒体分裂和凋亡^[67],提高 UCB-MSC 在高糖环境下的细胞存活和功能,增强其治疗 DR 的疗效。他克莫司并非直接对 O-GlcNAc 糖基化的整体水平进行调节,而是通过影响钙调磷酸酶来抑制由 O-GlcNAc 糖基化激活的下游通路,从而实现与 UCB-MSC 联合治疗 DR。

3.3 天然化合物 天然化合物被认为具有抗氧化、抗炎等特性^[68],能靶向抑制 DR 中异常糖基化修饰水平。矮牵牛素(petunidin, PET)是天然花青素的一种,属于黄酮类化合物^[69]。Yu^[70]通过使用脂多糖(LPS)诱导的视网膜胶质细胞模型模拟 DR 的炎症环境,发现 OGT 及 p65 的 O-GlcNAc 修饰水平升高可激活 NF- κ B 上调脂质运载蛋白 2 (lipocalin2, LCN2),导致促炎细胞因子增加。在经 PET 处理后 LCN2、促炎细胞因子表达下降,OGT 和 p65 O-GlcNAc 糖基化同步减少,但 OGT 过表达后可逆转 PET 的作用。该数据表明 PET 通过调控 OGT 表达来下调 p65 O-GlcNAc 修饰,抑制 NF- κ B/LCN2 的激活从而减轻炎症,对视网膜起保护作用,这体现出 PET 在治疗 DR 中的潜在临床应用。Kim 等^[71]发现龙牙楔木可以通过抑制 OGT 水平逆转高糖刺激下 NF- κ B 的 O-GlcNAcylation 升高,减少视网膜神经节细胞凋亡,防止神经胶质细胞活化,

进而缓解视网膜神经变性。天然化合物较合成抑制剂具有相对安全性、成本较低等优点。未来可研究利用其抗炎、保护神经的特性来治疗 DR 早期神经损伤,为保护视网膜神经提出新方向。

如今,O-糖基化与眼部疾病研究的深入正不断影响 DED、DR 等疾病的治疗方向。目前地夸磷索和瑞巴派特滴眼液已在韩国、日本等国家获批上市,为人工泪液治疗效果不佳的 DED 患者提供了新的选择。在 DR 治疗方面,通过玻璃体腔注射 OGT 抑制剂已在动物模型中被证明可改善血管损伤、抑制新生血管形成,以及其给药途径的可行性。而天然化合物表现出抑制 OGT 来减轻炎症反应、保护视网膜神经元的效果。抗 VEGF 作为当前的一线治疗方案,部分患者会出现耐药性进而影响疗效。因此,针对 OGT 抑制剂、天然化合物有效成分的开发,有望与抗 VEGF 联合用药,共同干预 DR 中视网膜神经血管的损伤。

4 总结与展望

与姚浩钰等^[72]的研究相比,本文更加突出 O-糖基化修饰的作用机制,以 O-GalNAc、O-GlcNAc、O-甘露糖基化为例来综述其在眼部的双重作用。O-糖基化的正常存在对维持眼表稳态和视网膜生理功能具有不可或缺的作用,然而其异常水平或缺失也是多种眼部疾病的病理基础。疾病的发展是一个长期且复杂多变的过程,O-糖基化在机体中的生理到病理转化这一动态变化阶段未有研究报道。未来需结合高灵敏度检测明确 O-糖基化动态水平以及靶蛋白位点的转变,为疾病分期的适应性治疗提供理论基础。对于 O-糖基化与磷酸化修饰存在的串扰,可应用荧光探针同时监测 OGA 和磷酸酶,发现串扰点进行靶向干预治疗。此外眼部类器官的发展能够弥补传统动物与人体差异的缺点,提高作为疾病模型的准确性。为研究 O-糖基化在眼病病理机制提供关键模型,也为评估靶向药物疗效提供重要价值。靶向治疗可结合纳米载体进行药物精准递送,减少干扰正常细胞中糖基化修饰进而克服脱靶效应。总之,未来针对 O-糖基化的研究需与检测、纳米以及基因技术紧密结合,推动靶向 O-糖基化治疗从基础研究到临床应用的转变,最终减轻眼部疾病对视力的损害。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 何悦论文选题与修改,初稿撰写,文献检索与分析;格日勒图选题指导,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] Moustardas P, Aberdam D, Lagali N. MAPK pathways in ocular pathophysiology: potential therapeutic drugs and challenges. *Cells*, 2023,12(4):617.
- [2] Thompson N, Wakarchuk W. O-glycosylation and its role in therapeutic proteins. *Biosci Rep*, 2022,42(10):BSR20220094.
- [3] Li X, Pinou Lv, Du YF, et al. Emerging roles of O-glycosylation in regulating protein aggregation, phase separation, and functions. *Curr Opin Chem Biol*, 2023,75:102314.
- [4] Steigmeyer AD, Lowery SC, Rangel-Angarita V, et al. Decoding extracellular protein glycosylation in human health and disease. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2025,18(1):241-264.
- [5] Rodriguez Benavente MC, Argieso P. Glycosylation pathways at the ocular surface. *Biochem Soc Trans*, 2018,46(2):343-350.

- [6] Sun LB, Zhang YH, Li WY, et al. Mucin glycans: a target for cancer therapy. *Molecules*, 2023,28(20):7033.
- [7] Bagdonaite I, Pallesen EMH, Nielsen MI, et al. Mucin-type O-GalNAc glycosylation in health and disease. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1325:25–60.
- [8] Brockhausen I, Elimova E, Woodward AM, et al. Glycosylation pathways of human corneal and conjunctival epithelial cell mucins. *Carbohydr Res*, 2018,470:50–56.
- [9] Imbert Y, Jumblatt MM, Foulks GN, et al. Expression in human ocular surface tissues of the GalNAc-transferases that initiate mucin-type O-glycosylation. *Cornea*, 2006,25(10):1193–1199.
- [10] Argüeso P. Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. *Jpn J Ophthalmol*, 2013,57(2):150–155.
- [11] Shirai K, Okada Y, Cheon DJ, et al. Effects of the loss of conjunctival Muc16 on corneal epithelium and stroma in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(6):3626–3637.
- [12] Martínez-Carrasco R, Rachagani S, Batra SK, et al. Roles unveiled for membrane-associated mucins at the ocular surface using a Muc4 knockout mouse model. *Sci Rep*, 2023,13(1):13558.
- [13] Zhao QJ, Zhou SS, Lou WH, et al. Crosstalk between O-GlcNAcylation and phosphorylation in metabolism: regulation and mechanism. *Cell Death Differ*, 2025,32(7):1181–1199.
- [14] Ye L, Ding W, Xiao DD, et al. O-GlcNAcylation: cellular physiology and therapeutic target for human diseases. *MedComm*, 2023, 4(6):e456.
- [15] Liu Y, Yao RZ, Lian S, et al. O-GlcNAcylation: the “stress and nutrition receptor” in cell stress response. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(2):297–309.
- [16] Yoon CK, Yoon SY, Hwang JS, et al. O-GlcNAc signaling augmentation protects human corneal endothelial cells from oxidative stress *via* AKT pathway activation. *Curr Eye Res*, 2020, 45(5):556–562.
- [17] McColgan NM, Feeley MN, Woodward AM, et al. The O-GlcNAc modification promotes terminal differentiation of human corneal epithelial cells. *Glycobiology*, 2020,30(11):872–880.
- [18] Akasaka-Manyá K, Manyá H, Endo T. Enzyme assay of protein O-mannosyltransferase (POMT1/2). Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology, 2021.
- [19] Koff M, Monagas-Valentin P, Novikov B, et al. Protein O-mannosylation: one sugar, several pathways, many functions. *Glycobiology*, 2023,33(11):911–926.
- [20] Yang JY, Halmo SM, Praissman J, et al. Crystal structures of β -1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase 2: structural basis for inherited muscular dystrophies. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2021,77(Pt 4):486–495.
- [21] Uribe ML, Haro C, Ventero MP, et al. Expression pattern in retinal photoreceptors of POMGnT1, a protein involved in muscle-eye-brain disease. *Mol Vis*, 2016,22:658–673.
- [22] Liu Y, Yu M, Shang XZ, et al. Eyes shut homolog (EYS) interacts with matriglycan of O-mannosyl glycans whose deficiency results in EYS mislocalization and degeneration of photoreceptors. *Sci Rep*, 2020,10(1):7795.
- [23] Liu Y, Rittershaus JM, Yu M, et al. Deletion of POMT2 in zebrafish causes degeneration of photoreceptors. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):14809.
- [24] Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic retinopathy (DR): mechanisms, current therapies, and emerging strategies. *Cells*, 2025, 14(5):376.
- [25] Wang YX, Eshwaran R, Beck SC, et al. Contribution of the hexosamine biosynthetic pathway in the hyperglycemia-dependent and-independent breakdown of the retinal neurovascular unit. *Mol Metab*, 2023,73:101736.
- [26] Gurel Z, Sieg KM, Shallow KD, et al. Retinal O-linked N-acetylglucosamine protein modifications: implications for postnatal retinal vascularization and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Mol Vis*, 2013, 19: 1047–1059.
- [27] Hussain A, Ashique S, Afzal O, et al. A correlation between oxidative stress and diabetic retinopathy: an updated review. *Exp Eye Res*, 2023,236:109650.
- [28] Yue T, Shi Y, Luo SH, et al. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*, 2022,13:1055087.
- [29] Sun R, Cheng ED, Velásquez C, et al. Mitosis-related phosphorylation of the eukaryotic translation suppressor 4E-BP1 and its interaction with eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E). *J Biol Chem*, 2019,294(31):11840–11852.
- [30] Miller WP, Mihalescu ML, Yang C, et al. The translational repressor 4E-BP1 contributes to diabetes-induced visual dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(3):1327–1337.
- [31] Dierschke SK, Miller WP, Favate JS, et al. O-GlcNAcylation alters the selection of mRNAs for translation and promotes 4E-BP1-dependent mitochondrial dysfunction in the retina. *J Biol Chem*, 2019, 294(14):5508–5520.
- [32] Dierschke SK, Toro AL, Miller WP, et al. Diabetes enhances translation of Cd40 mRNA in murine retinal Müller Glia via a 4E-BP1/2-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2020,295(31):10831–10841.
- [33] Portillo JC, Yu JS, Vos S, et al. Disruption of retinal inflammation and the development of diabetic retinopathy in mice by a CD40-derived peptide or mutation of CD40 in Müller cells. *Diabetologia*, 2022, 65(12):2157–2171.
- [34] Liu CZ, Dong WK, Li J, et al. O-GlcNAc modification and its role in diabetic retinopathy. *Metabolites*, 2022,12(8):725.
- [35] Bolanle IO, Palmer TM. O-GlcNAcylation and phosphorylation crosstalk in vascular smooth muscle cells: cellular and therapeutic significance in cardiac and vascular pathologies. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7):3303.
- [36] Costa TJ, Wilson EW, Fontes MT, et al. The O-GlcNAc dichotomy: when does adaptation become pathological? *Clin Sci (Lond)*, 2023,137(22):1683–1697.
- [37] Kim E, Kang JG, Jho EH, et al. O-GlcNAcylation: an emerging protein modification regulating the hippo pathway. *Cancers*, 2022, 14(12):3013.
- [38] Lei Y, Liu QY, Chen BG, et al. Protein O-GlcNAcylation coupled to Hippo signaling drives vascular dysfunction in diabetic retinopathy. *Nat Commun*, 2024,15(1):9334.
- [39] Liu GD, Feng L, Liu XQ, et al. O-GlcNAcylation inhibition upregulates Connexin43 expression in the endothelium to protect the tight junction barrier in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(14):30.
- [40] Wu SQ, Mo XF. Optic nerve regeneration in diabetic retinopathy: potentials and challenges ahead. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1447.
- [41] Tonade D, Kern TS. Photoreceptor cells and RPE contribute to the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100919.
- [42] Dong WK, Imdad L, Xu SN, et al. O-GlcNAc modification is a promising therapeutic target for diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):6286.

- [43] Imdad L, Xu SN, Meng YL, et al. Txnip/trx is a potential element in regulating O - GlcNAc modification in photoreceptors to alleviate diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2025,26(11):5369.
- [44] Xu XW, Zhang L, He YY, et al. Progress in research on the role of the thioredoxin system in chemical nerve injury. *Toxics*, 2024,12(7):510.
- [45] 伟伟, 格日勒图, 李兰根. GALNT2 通过 EGFR 信号通路对糖尿病视网膜病变引起的细胞和组织损伤的作用机制. *内蒙古医科大学学报*, 2023,45(5):479-483.
- [46] 金琳. 2 型糖尿病小鼠模型视网膜中 GALNT2 与 P-EGFR 的相关性研究. *内蒙古医科大学*, 2024.
- [47] 孙天洋, 格日勒图, 张玉凤, 等. 敲低 GALNT2 基因对高糖培养的人视网膜血管内皮细胞凋亡的抑制作用及其机制. *中华实验眼科杂志*, 2023,41(9):846-853.
- [48] Mu W, Han XY, Tong M, et al. Identification of the metabolic signature of aging retina. *Transl Vis Sci Technol*, 2024,13(8):8.
- [49] Jiang FP, Ma JE, Lei CY, et al. Age - related macular degeneration; cellular and molecular signaling mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2025,26(13):6174.
- [50] Zhao L, Feng ZH, Zou X, et al. Aging leads to elevation of O - GlcNAcylation and disruption of mitochondrial homeostasis in retina. *Oxid Med Cell Longev*, 2014,2014:425705.
- [51] Zhang A, Wei TT, Yin HL, et al. Endoplasmic reticulum - mitochondria coupling prompts ZBP1-mediated RPE cell PANoptosis in age-related macular degeneration. *Commun Biol*, 2025,8(1):1118.
- [52] Vingolo EM, Mascolo S, Micciché F, et al. Retinitis pigmentosa: from pathomolecular mechanisms to therapeutic strategies. *Medicina (Kaunas)*, 2024,60(1):189.
- [53] Liu WQ, Liu SS, Li P, et al. Retinitis pigmentosa: progress in molecular pathology and biotherapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2022,23(9):4883.
- [54] Nguyen XT, Moekotte L, Plomp AS, et al. Retinitis pigmentosa: current clinical management and emerging therapies. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7481.
- [55] Patel A, Cui RF, Odom JV, et al. Case series on autosomal recessive non - syndromic retinitis pigmentosa caused by POMGNT1 mutations with a report of a new variant. *J Clin Med*, 2023,12(24):7549.
- [56] Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, et al. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci*, 2022,175:106206.
- [57] Menon NG, Goyal R, Lema C, et al. Proteoglycan 4 (PRG4) expression and function in dry eye associated inflammation. *Exp Eye Res*, 2021,208:108628.
- [58] Boushehri S, Holey H, Brosz M, et al. O-glycans expand lubricin and attenuate its viscosity and shear thinning. *Biomacromolecules*, 2024,25(7):3893-3908.
- [59] Samsom ML, Morrison S, Masala N, et al. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp Eye Res*, 2014,127:14-19.
- [60] Lambiasi A, Sullivan BD, Schmidt TA, et al. A two - week, randomized, double - masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 µg/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (vismed®) in patients with moderate dry eye disease. *Ocul Surf*, 2017,15(1):77-87.
- [61] Trosan P, Tang JSJ, Rosencrantz RR, et al. The biocompatibility analysis of artificial mucin-like glycopolymers. *Int J Mol Sci*, 2023,24(18):14150.
- [62] Jin Y, Seo KY, Kim SW. Comparing two mucin secretagogues for the treatment of dry eye disease: a prospective randomized crossover trial. *Sci Rep*, 2024,14(1):13306.
- [63] Xing XD, Wang HY, Niu T, et al. RUNX1 can mediate the glucose and O - GlcNAc - driven proliferation and migration of human retinal microvascular endothelial cells. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021,9(1):e001898.
- [64] Liu GD, Wang YL, Keyal K, et al. Identification of connexin43 in diabetic retinopathy and its downregulation by O-GlcNAcylation to inhibit the activation of glial cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021,1865(10):129955.
- [65] Dong XX, Shu LQ, Zhang JY, et al. Ogt - mediated O - GlcNAcylation inhibits astrocytes activation through modulating NF - κB signaling pathway. *J Neuroinflammation*, 2023,20(1):146.
- [66] Ramirez DH, Aonbangkhen C, Wu HY, et al. Engineering a proximity - directed O - GlcNAc transferase for selective protein O - GlcNAcylation in cells. *ACS Chem Biol*, 2020,15(4):1059-1066.
- [67] Jo HH, Goh YS, Kim HJ, et al. Tacrolimus improves therapeutic efficacy of umbilical cord blood - derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy by suppressing DRP1 - mediated mitochondrial fission. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(9):1727.
- [68] Liu BY, Li L, Wang X. Petunidin suppresses Hashimoto's thyroiditis by regulating Th1/Th17 homeostasis and oxidative stress. *Cell Immunol*, 2024,403-404:104858.
- [69] Noman AM, Sultan MT, Maaz M, et al. Nutraceutical potential of anthocyanins: a comprehensive treatise. *Food Sci Nutr*, 2025,13(5):e70164.
- [70] Yu MX. Petunidin attenuates lipopolysaccharide - induced retinal microglia inflammatory response in diabetic retinopathy by targeting OGT/NF-κB/LCN2 axis. *Open Med (Wars)*, 2025,20(1):20251274.
- [71] Kim SJ, Kim MJ, Choi MY, et al. *Aralia elata* inhibits neurodegeneration by downregulating O - GlcNAcylation of NF - κB in diabetic mice. *Int J Ophthalmol*, 2017,10(8):1203-1211.
- [72] 姚浩钰, 邹文军. 蛋白翻译后修饰在糖尿病视网膜病变中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(11):1797-1801.