

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸失衡介导视网膜变性的研究进展

刘洋 综述 罗学廷 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科(刘洋);200080 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心(罗学廷)

通信作者:罗学廷,Email:xtluo@sjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.010.016

【摘要】 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是生物化学反应的重要介质,作为辅酶参与氧化还原反应,也可以作为底物参与分子信号传递。NAD⁺在细胞内合成与消耗之间的动态平衡将直接影响新陈代谢、生物昼夜节律以及衰老等多种生物学过程。NAD⁺失衡在中枢神经元变性过程中起关键作用,而视网膜属于中枢神经系统的延伸。近年的研究也证实了 NAD⁺失衡参与视网膜变性。NAD⁺失衡偶联视网膜神经变性的机制较为复杂,可能涉及线粒体结构功能损伤、聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)过度激活、sirtuins 家族功能异常等。分析 NAD⁺失衡与视网膜神经变性的关系有助于进一步阐明视网膜神经变性的分子机制,为视网膜神经变性相关疾病治疗提供新的思路。本文主要针对 NAD⁺代谢参与视网膜神经元变性的研究进展进行综述。

【关键词】 NAD⁺失衡; 视网膜; 神经退行性病变

基金项目: 国家自然科学基金项目(81700828);“上海高校青年东方学者”人才计划项目(QD2016003);上海市科学技术委员会科研项目(16140900800、16dz2251500)

Progress in research of nicotinamide adenine dinucleotide imbalance mediated retinal neurodegeneration Liu Yang, Luo Xueting

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200080, China (Liu Y); Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China (Luo XT)

Corresponding author: Luo Xueting, Email: xtluo@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) is a critical mediator in biochemical reactions. It serves both as a coenzyme in reduction-oxidation reactions, and as a cosubstrate for other enzymes in molecular signal transduction. The homeostasis of intracellular synthesis and consumption of NAD⁺ can directly affect a variety of biological processes, such as metabolism, circadian entrainment and aging. It is demonstrated that NAD⁺ imbalance plays a key role in central neuronal death and axonal degeneration, and the retina is an extension of the central nervous system. In recent years, the effect of NAD⁺ imbalance on retinal neurodegeneration has been confirmed. The mechanism of NAD⁺ imbalance coupling retinal neurodegeneration is complex, which may involve mitochondrial destruction or dysfunction, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) over-activation, and sirtuins family function abnormalities. Analysis of the relationship between NAD⁺ imbalance and retinal neurodegeneration can help to further elucidate the molecular mechanism of retinal neurodegeneration and provide new ideas for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. This review summarized current opinions on the relationship between NAD⁺ metabolism and retinal neurodegeneration.

【Key words】 Imbalance of NAD⁺; Retina; Neurodegeneration

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81700828); Program for Eastern Young Scholar at Shanghai Institutions of Higher Learning (QD2016003); Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (16140900800, 16dz2251500)

在低等生物中,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)作为氧化还原反应的辅酶参与生物体约 12% 的生物化学反应^[1],这些反应涵盖大部分重要的代谢通路。然而, NAD⁺半衰期约 90 min,因此其细胞内含量处于

动态平衡。最新研究表明,感光细胞或视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)内的 NAD⁺水平下降是视网膜神经变性的早期特征,并提示 NAD⁺失衡参与视网膜神经元的死亡^[2-3]。因此,进一步研究 NAD⁺代谢与视网膜神经变性之间

的关系对于理解视网膜神经退行性病变的病理机制具有重要意义。本文就 NAD⁺ 代谢参与视网膜神经元变性的研究进展进行综述。

1 NAD⁺ 的生物合成与代谢

细胞内 NAD⁺ 合成所需的底物或中间代谢产物包括色氨酸、烟酸 (nicotinic acid, NA)、烟酰胺 (nicotinamide, NAM) 及烟酰胺核糖 (nicotinamide riboside, NR) 等, 其合成主要通过以下途径: (1) “从头合成途径” 以色氨酸为起点^[4], 在吡啶胺 2, 3-加二氧酶 (IDO) 或色氨酸 2, 3-加二氧酶 (TDO) 的催化下生成 N-甲酰犬尿氨酸, 进一步经过左-犬尿氨酸 (L-kinurenine), 3-羟基氨基苯甲酸 (3-HAA) 生成不稳定的半醛类中间产物, 后者迅速经过非酶催化生成喹啉酸, 进而转化为烟酸单核苷酸 (NAMN) 最终生成 NAD⁺, 该途径又称为“犬尿氨酸通路”, 反应的第一步为限速步骤。 (2) 以 NA 或 NAM 为合成起点, 经 Preiss-Handler 通路合成 NAD⁺^[5], 该通路中的限速酶是烟酰胺单核苷酸腺苷酰基转移酶 (nicotinamide mononucleotide adenyltransferase, NMNAT), 该酶将 NAMN 转化为烟酸腺嘌呤二核苷酸 (NAAD), 经 NAD⁺ 合成酶 (NAD⁺ synthase, NADS) 催化最终生成 NAD⁺; (3) NAD⁺ 的前体 NAM 除了可从日常膳食中获得, 还可由 NAD⁺ 的消耗酶 sirtuins 家族 (SIRT) 家族、ADP 核糖转移酶 (ADP ribosyltransferases ARTs)、聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerases PARPs) 等通过催化反应生成。NAM 经烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (Nicotinamide phosphoribosyl transferase NAMPT) 催化生成烟酰胺单核苷酸 (NMN), 再经 NMNAT 催化生成 NAD⁺, 反应的限速酶为 NAMPT^[6]。 (4) 以 NR 为合成起点, 经烟酰胺核糖激酶 (nicotinamide riboside kinase, NRK) 催化生成 NMN, 进而生成 NAD⁺ (图 1)。上述利用中间产物合成 NAD⁺ 的“补救合成途径”能快速对细胞内“NAD⁺池”进行补充, 节约能量和氨基酸的消耗, 对维持 NAD⁺ 的动态平衡具有重要意义。

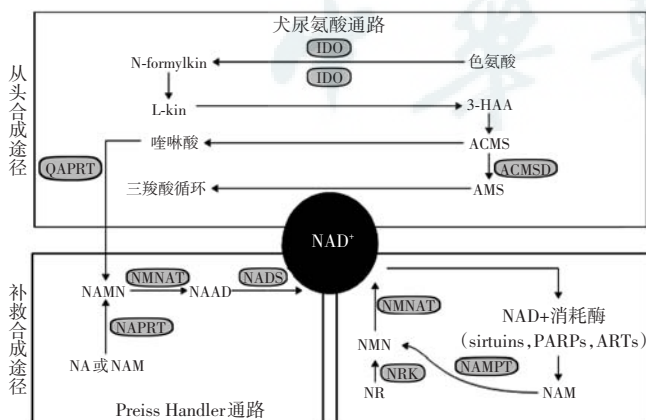


图 1 NAD⁺ 的生物合成途径示意图 NAD⁺ 的从头合成途径以色氨酸为起点, 由 IDO 或 TDO 催化生成 N-甲酰犬尿氨酸, 后经一系列反应生成 NAMN, 合成 NAD⁺. NAD⁺ 的补救合成途径存在 2 种形式: 以 NA 或 NAM 为起点, 生成 NAMN 后经 NMNAT 催化生成 NAAD, 进一步生成 NAD⁺; 以 NAM 为起点, 经 NAMPT 催化生成 NMN, 进而生成 NAD⁺. 此外, NR 也可在 NRK 催化下生成 NMN, 合成 NAD⁺

NAD⁺ 及其还原态 NADH 主要参与分解代谢调节细胞能量, 即糖酵解及线粒体氧化磷酸化等; NAD⁺ 也可通过磷酸化生成 NADP⁺, 与其还原态 NADPH 共同参与维持体内氧化还原平衡以及脂肪酸、核酸等合成代谢反应^[7]. NAD⁺/NADH 以及 NADP⁺/NADPH 作为辅酶通过接受或失去氢离子在氧化磷酸化以及电子传递链中参与能量的传递, 但此过程只存在氧化和还原形式上的转换, 并没有导致 NAD⁺ 的消耗; 而 NAD⁺ 作为辅底物参与细胞内分子信号传递, 在 NAD⁺ 的消耗酶 sirtuins 家族、ARTs、PARPs 等作用下发生分解, 并生成 NAM 等代谢产物。

2 NAD⁺ 失衡参与中枢神经变性

NAD⁺ 失衡在中枢神经元死亡及轴突变性过程中起关键作用。研究发现, 朊病毒通过引起胞内蛋白过度 ADP-核糖基化而过度消耗 NAD⁺ (ADP 核糖基化以 NAD⁺ 为底物), 最终导致海马神经元死亡, 而外源性供给 NAM 或 NAD⁺ 可显著保护神经元^[8-9]. Alano 等^[10] 在背根神经节细胞死亡过程中观察到 NAD⁺ 水平下降、线粒体去极化以及凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 释放等凋亡相关反应, 而补充 NAD⁺ 可以显著抑制上述反应并保护背根神经节细胞; 进一步采用 NADase (NAD 酶, 将 NAD⁺ 水解为烟酰胺及腺苷二磷酸核糖) 降低细胞质中 NAD⁺ 水平, 同样观察到 AIF 释放及细胞死亡, 由此推测 NAD⁺ 失衡是神经元死亡的上游“开关”。最近有研究显示, 在脊髓缺血-再灌注损伤模型中 NAD⁺ 可通过抑制细胞自噬来保护脊髓神经细胞^[11]. 研究中观察到 NAD⁺ 处理组自噬的标志蛋白 LC3B 水平明显降低, 同时 AKT 及 mTOR 表达减少, 证实了 NAD⁺ 抑制了 PI3K/AKT/mTOR 通路激活的细胞自噬途径。此外, 在实验性自身免疫性脑脊髓炎、轴突横切、暂时性脑局部缺血等中枢神经系统病理模型中也发现 NAD⁺ 的神经保护作用^[12-14]. 在一项安慰剂对照的双盲随机临床试验中, NAD⁺ 治疗提高了阿尔兹海默病患者的认知功能^[15]. 上述研究进展提示 NAD⁺ 参与调控中枢神经元存活。由于视网膜属于中枢神经系统的延伸, 并且中枢神经系统退行性病变机制与视网膜退行性病变高度相似^[16], NAD⁺ 对中枢神经系统的保护机制为其在视网膜中的作用机制研究提供了新的思路。

3 NAD⁺ 失衡参与视网膜神经变性

3.1 NAD⁺ 失衡引起视网膜神经变性

在光损伤动物模型和链脲酶素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病视网膜病变动物模型病理早期, 视网膜 NAD⁺ 水平均明显下降^[2,17]; 在遗传性青光眼动物模型 (DBA/2J 小鼠、D2 小鼠) 的病理早期也发现视网膜 NAD⁺ 减少的现象, 并且通过口服 NAM 或眼内注射 *Nmnat1* 基因转染的腺病毒载体给青光眼模型鼠外源性 NAD⁺ 可有效阻止年龄相关性 NAD⁺ 表达的减少以及青光眼 RGC 的变性^[3,18]. 糖尿病导致 NADH 的过度合成以及 NAD⁺ 的过度消耗, 进而损伤线粒体功能, 可能是糖尿病并发视网膜变性的机制, 并且口服 NR 补充外源性 NAD⁺ 可有效减少糖尿病相关神经病变的发生^[19-20]. 以上研究结果显示, 细胞内 NAD⁺ 失衡是多种视网膜神经退行性病变的共同早期病理特

征,提示 NAD⁺失衡有可能是视网膜病变病理发展的关键因素。

3.2 NAD⁺失衡导致视网膜退行性病变的机制

引起细胞 NAD⁺失衡的机制包括 NAD⁺补救合成途径障碍、由代谢转变引起的 NAD⁺/NADH 比值下降以及 NAD⁺消耗酶过度激活等^[21]。NAD⁺失衡如何偶联神经变性机制是目前的研究热点之一。

3.2.1 NAD⁺失衡导致线粒体结构功能损伤

NAD⁺失衡是导致年龄相关性线粒体损伤的关键因素^[21]。通过分析青光眼动物模型 D2 小鼠的视网膜发现,随着年龄增长 NAD⁺水平持续下降,RGC 凋亡逐渐增加,同时发现线粒体相关基因表达紊乱和线粒体结构损伤现象^[3]。对特异性敲除视杆细胞 *Nampt* 基因 (*Nampt^{rod/rod}*) 的小鼠视网膜进行透射电子显微镜观察也发现感光细胞线粒体结构损伤^[2],提示 NAD⁺失衡参与调控视网膜神经元线粒体结构功能病变过程。近年的研究表明,线粒体不仅是能量代谢的主要细胞器,还是影响细胞存活的关键因素^[22]。因此,NAD⁺失衡导致视网膜神经变性有可能由线粒体损伤介导。

3.2.2 PARP 过度激活引起的 NAD⁺失衡导致细胞凋亡

PARP 在细胞 DNA 损伤修复中起关键作用,它识别并结合断裂的 DNA 链,募集 NAD⁺依赖的 ADP 核糖、组蛋白及各种 DNA 修复相关酶,通过一系列催化调节反应,完成 DNA 修复过程,从而缓解 DNA 损伤应激水平^[23]。然而,PARP 的过度活化会造成 NAD⁺大量消耗,线粒体能量代谢途径受到抑制,最终导致细胞死亡^[24]。糖尿病氧化应激损伤与 PARP 的活化密切相关^[25]。Duarte 等^[17]在糖尿病模型鼠视网膜中观察到 PARP 的活化及 NAD⁺水平的下降。Weise 等^[26]在小鼠视神经横切模型中检测到 RGC 中 PARP 活性增强,NAD⁺水平下降以及 RGC 死亡数目明显增加;而应用 PARP 特异性抑制剂 3-氨基苯甲酰胺可有效逆转上述病理改变,提示 PARP 参与调控的 NAD⁺失衡可能是导致视网膜神经变性的关键因素。

3.2.3 NAD⁺失衡引起的 sirtuins 功能异常导致细胞凋亡

Sirtuins 家族具有去乙酰化酶活性,其酶促反应以 NAD⁺为辅底物,将 NAD⁺降解为 NAM 及 ADP-核糖^[5]。哺乳动物体内 Sirtuins 家族包括 7 种亚型:SIRT1、SIRT6 及 SIRT7 定位于细胞核;SIRT2 定位于细胞质;SIRT3、SIRT4 及 SIRT5 定位于线粒体^[5]。研究表明,sirtuins 功能异常与视网膜神经变性有着密切的关系^[27]。

Gomes 等^[6]在大鼠衰老模型中观察到,随年龄增长,骨骼肌细胞中 NAD⁺水平降低,SIRT1 活性下降,进而引起线粒体结构和功能障碍,包括早期的 mtDNA 含量下降、线粒体膜电位去极化和晚期的线粒体总量的下降,提示 SIRT1 可能是介导 NAD⁺失衡导致线粒体结构功能障碍的关键分子。除了调节线粒体功能外,SIRT1 可通过将转录因子 FOXO 去乙酰化来降低其转录活性,减少促凋亡因子的转录^[28]。SIRT1 还可通过 p53 和 p65/RelA 的去乙酰化失活而直接抑制细胞经典凋亡通路的活化^[29]。在 STZ 诱导的糖尿病模型鼠中,SIRT1 通过激活 AMPK 通路来增强细胞自噬,从而延缓了糖尿病神经病变^[30]。以上研究表明,SIRT1 对视网膜神经退变可能具有保护作用。

Zuo 等^[31]在小鼠视神经夹伤模型中观察到,活化 SIRT1 可

促进 RGC 存活,RGC 轴突中 ROS 水平下降,进一步证实 SIRT1 对视网膜神经的保护作用。此外,Jaliffa 等^[32]在视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) rd10 小鼠模型中观察到,SIRT1 由细胞核向细胞质的定位转变与感光细胞凋亡具有明显相关性;而在光损伤动物模型中应用 SIRT1 激动剂白藜芦醇可有效延缓感光细胞的死亡及视网膜形态和功能的退化^[33]。Qi 等^[34]发现,在光损伤模型中 SIRT1 通过下调细胞氧化应激水平,介导了富氢盐水对视网膜的保护作用。此外,SIRT1 和 SIRT3 水平的升高有效地抑制了糖尿病小鼠模型中视网膜细胞的死亡及感光细胞功能的损伤^[35]。综上所述,sirtuins 在年龄相关性眼病中具有神经保护作用。因此,推测 NAD⁺失衡可能导致 sirtuins 功能异常并进一步引起视网膜神经变性。

3.2.4 NAD⁺失衡通过调控 p38-MAPK 通路引起凋亡

NAD⁺失衡可通过影响胞内信号通路活性引起视网膜神经元的凋亡。RGC 损伤是糖尿病视网膜病变引起的视网膜神经退变的早期病理特征。研究证实,敲除 NAD⁺合成酶 *Nmnat1* 可引起 p38-MAPK 信号通路的失活,进而加速高糖应激状态下 RGC 的死亡;而该通路的抑制剂可明显阻断 *Nmnat1* 介导的 RGC 保护作用^[36]。MAPK 通路的激活被证实与糖尿病视网膜病变的发展密切相关^[37],以上研究提示 NAD⁺及 *Nmnat1* 可能作为糖尿病视网膜病变神经保护的治疗靶点,促进 RGC 的存活。

4 总结

NAD⁺是细胞营养物质及能量代谢所必需的一种辅酶,也是细胞信号分子通路中的关键辅底物,其在细胞内的水平将直接影响新陈代谢、生物昼夜节律以及衰老等多种生物学过程。随着年龄的增长,体内 NAD⁺水平下降,伴随线粒体结构和功能障碍,以 NAD⁺为辅底物的细胞信号传递酶活性受到影响。NAD⁺失衡参与视网膜神经变性,分析 NAD⁺与视网膜神经变性的关系有助于进一步阐明视网膜神经变性的分子机制,同时也为视网膜神经变性相关疾病的治疗提供了新的思路,通过代谢干预联合其他治疗手段可能会成为更有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Osterman A. Biogenesis and homeostasis of Nicotinamide adenine dinucleotide cofactor [J]. *EcoSal Plus*, 2009, 3 (2) : 1-40. DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.3.10.
- [2] Lin JB, Kubota S, Ban N, et al. NAMPT-Mediated NAD (+) biosynthesis is essential for vision in mice [J]. *Cell Rep*, 2016, 17 (1) : 69-85. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.073.
- [3] Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice [J]. *Science*, 2017, 355 (6326) : 756-760. DOI: 10.1126/science.aal0092.
- [4] Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition [J]. *Annu Rev Nutr*, 2008, 28 : 115-130. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155443.
- [5] Verdin E. NAD (+) in aging, metabolism, and neurodegeneration [J]. *Science*, 2015, 350 (6265) : 1208-1213.
- [6] Gomes AP, Price NL, Ling AJ, et al. Declining NAD (+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging [J]. *Cell*, 2013, 155 (7) : 1624-1638. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.037.

- [7] Xiao W, Wang RS, Handy DE, et al. NAD(H) and NADP(H) redox couples and cellular energy metabolism [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(3): 251–272. DOI:10.1089/ars.2017.7216.
- [8] Houtkooper RH, Cantó C, Wanders RJ, et al. The secret life of NAD⁺: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(2): 194–223. DOI:10.1210/er.2009-0026.
- [9] Zhou M, Ottenberg G, Sferazza GF, et al. Neuronal death induced by misfolded prion protein is due to NAD⁺ depletion and can be relieved *in vitro* and *in vivo* by NAD⁺ replenishment [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 4): 992–1008. DOI:10.1093/brain/aww002.
- [10] Alano CC, Garnier P, Ying W, et al. NAD⁺ depletion is necessary and sufficient for poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated neuronal death [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(8): 2967–2978. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5552-09.2010.
- [11] Xie L, Yu S, Wang Z, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide protects against spinal cord ischemia reperfusion injury-induced apoptosis by blocking autophagy [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7063874 [2018-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28367271/>. DOI:10.1155/2017/7063874.
- [12] Tullius SG, Biefer HR, Li S, et al. NAD⁺ protects against EAE by regulating CD4⁺ T-cell differentiation [J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5101 [2018-05-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205890/>. DOI:10.1038/ncomms6101.
- [13] Sasaki Y, Nakagawa T, Mao X, et al. NMNAT1 inhibits axon degeneration via blockade of SARM1-mediated NAD⁺ depletion [J/OL]. *Elife*, 2016, 5 [2018-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063586/>. DOI:10.7554/eLife.19749.
- [14] Zhang Y, Wang B, Fu X, et al. Exogenous NAD⁽⁺⁾ administration significantly protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rat model [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8): 3342–3350.
- [15] Demarin V, Podobnik SS, Storga-Tomic D, et al. Treatment of Alzheimer's disease with stabilized oral nicotinamide adenine dinucleotide: a randomized, double-blind study [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 2004, 30(1): 27–33.
- [16] Eraslan M, Çerman E, Çekiç O, et al. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease [J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(5): 1106–1114.
- [17] Duarte DA, Rosales MA, Papadimitriou A, et al. Polyphenol-enriched cocoa protects the diabetic retina from glial reaction through the sirtuin pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(1): 64–74. DOI:10.1016/j.jnutbio.2014.09.003.
- [18] Zhu Y, Zhang L, Sasaki Y, et al. Protection of mouse retinal ganglion cell axons and soma from glaucomatous and ischemic injury by cytoplasmic overexpression of Nmnat1 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 25–36. DOI:10.1167/iovs.12-10861.
- [19] Wu J, Jin Z, Zheng H, et al. Sources and implications of NADH/NAD⁽⁺⁾ redox imbalance in diabetes and its complications [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 145–153. DOI:10.2147/DMSO.S106087.
- [20] Trammell SA, Weidemann BJ, Chadda A, et al. Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26933 [2018-05-21]. <https://www.nature.com/articles/srep26933>. DOI:10.1038/srep26933.
- [21] Prolla TA, Denu JM. NAD⁺ deficiency in age-related mitochondrial dysfunction [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2): 178–180. DOI:10.1016/j.cmet.2014.01.005.
- [22] Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Mitochondrial regulation of cell death: a phylogenetically conserved control [J]. *Microb Cell*, 2016, 3(3): 101–108. DOI:10.15698/mic2016.03.483.
- [23] Krishnakumar R, Kraus WL. The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 8–24. DOI:10.1016/j.molcel.2010.06.017.
- [24] Cosi C, Suzuki H, Milani D, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase: early involvement in glutamate-induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells [J]. *J Neurosci Res*, 1994, 39(1): 38–46. DOI:10.1002/jnr.490390106.
- [25] Zheng H, Wu J, Jin Z, et al. Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications [J]. *Biochem Insights*, 2016, 9: 1–9. DOI:10.4137/BCI.S36141.
- [26] Weise J, Isenmann S, Bähr M. Increased expression and activation of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) contribute to retinal ganglion cell death following rat optic nerve transection [J]. *Cell Death Differ*, 2001, 8(8): 801–807. DOI:10.1038/sj.cdd.4400872.
- [27] Mimura T, Kaji Y, Noma H, et al. The role of SIRT1 in ocular aging [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 116: 17–26. DOI:10.1016/j.exer.2013.07.017.
- [28] Giannakou ME, Partridge L. The interaction between FOXO and SIRT1: tipping the balance towards survival [J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(8): 408–412. DOI:10.1016/j.tcb.2004.07.006.
- [29] Ng F, Tang BL. When is Sirt1 activity bad for dying neurons? [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 186 [2018-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807049/>.
- [30] Yerra VG, Kalvala AK, Kumar A. Isoliquiritigenin reduces oxidative damage and alleviates mitochondrial impairment by SIRT1 activation in experimental diabetic neuropathy [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47: 41–52. DOI:10.1016/j.jnutbio.2017.05.001.
- [31] Zuo L, Khan RS, Lee V, et al. SIRT1 promotes RGC survival and delays loss of function following optic nerve crush [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 5097–5102. DOI:10.1167/iovs.13-12157.
- [32] Jaliffa C, Ameqrane I, Dansault A, et al. Sirt1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8): 3562–3572. DOI:10.1167/iovs.08-2817.
- [33] Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, et al. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4): 1725–1731. DOI:10.2353/ajpath.2010.100098.
- [34] Qi LS, Yao L, Liu W, et al. Sirtuin type 1 mediates the retinal protective effect of hydrogen-rich saline against light-induced damage in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 8268–8279. DOI:10.1167/iovs.15-17034.
- [35] Zeng Y, Yang K, Wang F, et al. The glucagon like peptide 1 analogue, exendin-4, attenuates oxidative stress-induced retinal cell death in early diabetic rats through promoting Sirt1 and Sirt3 expression [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 151: 203–211. DOI:10.1016/j.exer.2016.05.002.
- [36] Zhou RM, Shen Y, Yao J, et al. Nmnat 1: a security guard of retinal ganglion cells (RGCs) in response to high glucose stress [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(6): 2207–2218. DOI:10.1159/000445576.
- [37] Veluthakal R, Kumar B, Mohammad G, et al. Tiam1-Rac1 axis promotes activation of p38 MAP kinase in the development of diabetic retinopathy: evidence for a requisite role for protein palmitoylation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 208–220. DOI:10.1159/000374065.

(收稿日期:2018-04-28 修回日期:2018-08-25)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

本刊对实验研究中动物使用方面的要求

为了提高实验研究论文中实验动物这个基础环节在国际上的认可度,本刊要求作者投稿时提供以下相应信息:(1)实验动物的种属、来源、一般信息及饲养条件;(2)实验动物的等级;(3)实验所遵循的相关实验动物保护条例或法规的具体名称以及颁布的机构名称。

(本刊编辑部)