

## 硫化氢在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用

陈飞 综述 张学东 审校

重庆医科大学附属第一医院眼科 重庆市眼科研究所 眼科学重庆市市级重点实验室  
400016

陈飞现在重庆市璧山区人民医院眼科 402760

通信作者:张学东, Email:zxued@sina.com

**【摘要】** 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的眼部并发症,已成为我国常见的致盲眼病之一。硫化氢是继一氧化碳和一氧化氮之后发现的第3个气体信号分子。大量研究表明,硫化氢在神经系统、循环系统、免疫系统及内分泌系统中均发挥着重要的生理病理作用。近期研究表明,硫化氢及其内生酶系参与了糖尿病及糖尿病并发症的病理过程。目前,已有一些研究通过细胞实验或动物模型实验验证了硫化氢在DR发生和发展过程中起保护作用,提示硫化氢对DR具有潜在的治疗作用。硫化氢可能通过抑制细胞凋亡、减轻氧化应激损伤和炎症反应、抑制自噬反应及神经保护等途径在DR中发挥重要的视网膜保护作用。本文就硫化氢在DR发病机制中的作用进行综述,以期对DR的治疗提供新的思路。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变; 硫化氢; 细胞凋亡; 氧化应激; 炎症; 自噬; 神经保护

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81371043)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210914-00512

### Role of hydrogen sulfide in the pathogenesis of diabetic retinopathy

Chen Fei, Zhang Xuedong

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China

Chen Fei is working at The Bishan Hospital of Chongqing, Chongqing 402760, China

Corresponding author: Zhang Xuedong, Email:zxued@sina.com

**【Abstract】** Diabetic retinopathy (DR) is a common and important ocular complication of diabetes and has become one of the leading blindness diseases in China. Hydrogen sulfide is the third gas signaling molecule found after carbon monoxide and nitric oxide. Numerous studies have shown that hydrogen sulfide plays an important physiopathologic role in the nervous system, circulatory system, immune system and endocrine system. Recent studies have shown that hydrogen sulfide and its endogenous enzymes are involved in the pathological process of diabetes and diabetic complications. At present, the protective effect of hydrogen sulfide in the development and progression of DR has been verified by some cell experiments and animal experiments. The protective effect of hydrogen sulfide may be realized through inhibiting apoptosis, reducing oxidative stress and inflammation, inhibiting autophagy and neuroprotection. The role of hydrogen sulfide in the pathogenesis of DR was reviewed in this article so as to provide new ideas for the treatment of DR.

**【Key words】** Diabetic retinopathy; Hydrogen sulfide; Apoptosis; Oxidative stress; Inflammation; Autophagy; Neuroprotection

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81371043)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210914-00512

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见且重要的眼部并发症,其发病机制尚不完全清楚,可能与以下因素有关:(1)多元醇-肌醇代谢异常;(2)晚期糖基化终末产物的异常生成和堆积;(3)氧化应激作用;(4)二酰甘油-蛋白激酶C系统的活化;(5)肾素-血管紧张素系统的活化;(6)细胞因子、细胞自噬与内质网应激的作用;(7)慢性低度炎症的作用<sup>[1]</sup>。现阶段对DR的治疗仍以对症治疗为主,尚不能完全阻止其发生和发展。DR作为一种“无法治愈”的常见慢性致盲眼

病给广大患者及其家庭,乃至整个社会带来了巨大的负担。硫化氢是近期发现的第3个气体信号分子,其在神经系统、循环系统、免疫系统及内分泌系统中均发挥着重要的生理病理作用。近期有研究表明,硫化氢及其内生酶系参与了糖尿病及糖尿病并发症的病理过程<sup>[2]</sup>。目前已有一些研究通过细胞实验或动物模型实验验证了硫化氢在DR发生和发展过程中起保护作用,提示硫化氢对DR具有潜在的治疗作用。本文就硫化氢在DR发病机制中的作用进行综述。

## 1 硫化氢的抗凋亡作用

研究表明,视网膜周细胞在高血糖状态下凋亡率升高,可见周细胞的丢失与高血糖状态有直接关系<sup>[3]</sup>。在 DR 初期,周细胞的不断丢失及基底膜增厚会导致内皮细胞调控的异常,继而出现新生血管,是导致 DR 发生和发展的重要因素<sup>[4]</sup>。此外,DR 的主要病理改变与视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的功能障碍及凋亡相关。在糖尿病状态下,持续高血糖导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成增加,线粒体损伤,最终导致 RGC 凋亡<sup>[5]</sup>。此外,高血糖诱导的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞凋亡也被认为参与了 DR 的发展过程<sup>[6]</sup>。综上所述,这些细胞的凋亡在 DR 的发生和发展中起重要作用。硫化氢在不同组织中具有抗凋亡作用。Sodha 等<sup>[7]</sup>研究表明,在心肌细胞缺血-再灌注损伤中硫化氢可以通过抑制 caspase-9 发挥抗凋亡作用。Sivarajah 等<sup>[8]</sup>进一步研究发现,一种 KATP 通道阻滞剂 5-羟基酸能够阻断硫化氢对心肌细胞凋亡、caspase-9 活性及 bcl-2 蛋白质表达的抑制作用<sup>[8]</sup>。这说明硫化氢抗凋亡的机制可能与线粒体 ATP 敏感性钾通道的开放有关。此外,硫化氢还可以抑制高糖诱导的心肌细胞和内皮细胞凋亡,通过抑制 ROS 及 caspase-3 激活,减少缺氧导致的神经元凋亡<sup>[9]</sup>。Biermann 等<sup>[10]</sup>研究发现,在大鼠发生视网膜缺血前,让其吸入硫化氢抑制了大鼠视网膜组织中 caspase-3 的激活和细胞凋亡。以上研究均证实了硫化氢的抗凋亡作用,但硫化氢能否在 DR 模型中发挥抗凋亡作用仍需进一步研究证实。

## 2 硫化氢的抗氧化作用

目前国内外研究者普遍认为氧化应激是 DR 发生和发展中的重要环节,其主要机制是通过激活下游信号通路促进炎症反应及细胞凋亡的发生<sup>[11]</sup>。慢性高血糖可引起糖尿病患者脂质过氧化,而引起线粒体功能异常及 ROS 水平升高,形成氧化应激反应。氧化应激进一步加剧 ROS 产生,引起新生血管生成及炎症因子的大量激活,最终导致 DR 的发生和发展<sup>[12]</sup>。硫化氢作为一种抗氧化剂,在各种氧化应激损伤中发挥着保护作用。一方面,硫化氢能够增强半胱氨酸及其转运蛋白的活性,增加谷胱甘肽的产生,发挥抗氧化作用;另一方面,硫化氢能够直接抑制过氧化氢阴离子、过氧化氢和过氧化氢亚硝酸盐的生成<sup>[13]</sup>。此外,硫化氢可以调节线粒体功能,其作为一种有效的细胞色素 C 氧化酶可逆抑制剂,通过减弱细胞呼吸能力,降低线粒体活性,减少线粒体损伤,从而起到细胞保护作用<sup>[14]</sup>。Jha 等<sup>[15]</sup>研究发现,硫化氢能够通过增加细胞中的抗氧化作用,保护肝细胞免受缺血-再灌注损伤;相反,在缺氧性肺动脉高压大鼠模型中,由于内源性硫化氢生成的减少氧化应激水平升高。甚至有研究认为,外源性硫化氢能够减轻 DR 模型大鼠视网膜中线粒体的功能障碍,减少大鼠视网膜中 ROS 的形成<sup>[16]</sup>。根据上述研究结果,说明硫化氢可能通过抗氧化在 DR 中发挥视网膜保护作用。

## 3 硫化氢的抗炎作用

大量证据表明,炎症在 DR 的发生和发展中起重要作用,但其机制仍不清楚,可能的机制包括多元醇途径增加、糖基化终末产物形成增加、蛋白激酶 C 亚型激活、己糖胺途径增加等<sup>[17]</sup>。这些通路的失调导致线粒体中自由基大量产生,氧化应激增加,流变学异常和肾素-血管紧张素系统活化,产生大量生长因子和炎症细胞因子,最终影响血管壁的完整性,导致血管通透性增加、管腔闭塞及局部缺血,加速 DR 发生<sup>[18]</sup>。

### 3.1 硫化氢在新生血管形成中的作用及机制

众所周知,视网膜新生血管形成是增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的病理基础。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在血管生成中起关键作用<sup>[19]</sup>。在大脑和视网膜中 VEGF 能增强白细胞对血管壁的黏附,增加细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 的表达。在内皮细胞中,VEGF 也能够增加 ICAM-1 的表达,导致白细胞活化和细胞因子产生。细胞因子反过来介导炎症反应并刺激 VEGF 的进一步释放<sup>[20-21]</sup>。在缺氧条件下,VEGF 产生增多,导致血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的通透性增强<sup>[21]</sup>。因此,VEGF 被认为是导致 DR 发展的主要血管生长因子<sup>[21]</sup>。研究发现在链脉佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的大鼠 DR 模型中,给予外源性硫化氢可降低大鼠玻璃体中 VEGF 的含量及低氧诱导因子-1 $\alpha$  和 VEGFR2 的 mRNA 表达,减少视网膜血管的渗漏和无细胞毛细血管的形成<sup>[22]</sup>。该研究还显示,在 DR 的细胞和动物模型中,硫化氢能够通过抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路,降低细胞因子及趋化因子,如白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、ICAM-1、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶等的表达,进而减轻炎症反应,抑制血管壁的破坏及视网膜局部缺血,发挥抗新生血管的作用<sup>[22]</sup>。上述研究表明,硫化氢可能在 DR 发展中发挥着抗新生血管的作用。但也有研究指出,硫化氢具有促新生血管生成的作用,其能够通过 PI3K/Akt 信号通路促进内皮细胞增生、迁移及管状结构形成<sup>[23]</sup>,这可能限制了硫化氢在 PDR 治疗中的应用。因此,硫化氢可能在 DR 的不同阶段发挥着不同的作用,还需要更多的研究来揭示硫化氢在 DR 新生血管形成中的作用及机制。

### 3.2 硫化氢抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的表达及其诱导的炎症反应

肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )能够通过下调紧密连接蛋白的表达增加视网膜内皮细胞的通透性,进而导致 BRB 的破坏<sup>[24]</sup>。由于 RGC 的死亡和视神经的退化, TNF- $\alpha$  也能刺激白细胞黏附并诱导氧化和 ROS 的产生<sup>[25]</sup>。VEGF 存在下 TNF- $\alpha$  水平升高可刺激视网膜新生血管的生成<sup>[26]</sup>。研究表明,糖尿病患者血清及玻璃体中 TNF- $\alpha$  水平明显高于非糖尿病患者<sup>[27]</sup>。因此, TNF- $\alpha$  与 DR 的发生和发展密切相关。在肾损伤模型中,硫化氢通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,降低了免外周血白细胞中 TNF- $\alpha$  的表达水平<sup>[28]</sup>。Perna 等<sup>[29]</sup>研究结果显示,硫化氢能够通过抑制 TNF- $\alpha$  的活化,减轻内皮细胞的炎症反应。Pan 等<sup>[30]</sup>研究也发现在 TNF- $\alpha$  刺激下的内



皮细胞中,外源性硫化氢能减少黏附分子的表达和单核细胞与内皮细胞的黏附作用,并降低细胞内 TNF- $\alpha$  诱导的 ROS 产生。进一步研究表明,这种抗炎作用主要是通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 p38 信号通路以及血红素氧合酶 1 表达的上调来实现的。上述研究表明,硫化氢不但能够抑制 TNF- $\alpha$  的表达,还能抑制 TNF- $\alpha$  诱导的炎症反应,但硫化氢能否通过这些通路在 DR 模型中抑制 TNF- $\alpha$  及其诱导的炎症反应还需要更多的研究来证实。

### 3.3 硫化氢抑制 IL-6 和 IL-8 的表达

IL 是免疫细胞间相互作用的重要细胞因子,并在炎症反应中起重要作用。有研究发现重组 IL-1 $\beta$  与 TNF- $\alpha$  的共同刺激可增加人 RPE 细胞分泌 IL-6 和 IL-8。同时,IL-1 $\beta$  与 TNF- $\alpha$  共同促进了血管生成的活性<sup>[31]</sup>。已有研究证实 IL-1 $\beta$  具有促进血管生成的作用,并介导视网膜新生血管形成<sup>[32]</sup>。最近的研究通过抑制糖尿病小鼠中 IL-1 $\beta$  产生所需的酶或阻断 IL-1 $\beta$  的受体来抑制 IL-1 $\beta$  活性,结果显示 IL-1 $\beta$  通路受到抑制的小鼠视网膜毛细血管变性减少<sup>[33]</sup>。因此,IL-1 $\beta$  在糖尿病引起的视网膜疾病的发展中起重要作用。最新研究发现,硫化氢通过抑制高糖诱导的 H9C2 心肌细胞中 Toll 样受体 4 和 NF- $\kappa$ B 的活化,抑制了 NLRP3 炎症小体及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的表达<sup>[34]</sup>。在 DR 的细胞及动物模型实验中也证实了硫化氢可通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路抑制 IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达<sup>[22]</sup>。

IL-6 是一种多功能细胞因子,参与调节免疫反应,增加血管通透性和刺激血管生成。体外研究发现,IL-6 能够增加内皮细胞的通透性,从而诱导肌动蛋白丝重排,改变内皮细胞的形状<sup>[35]</sup>。此外,IL-6 还可以促进 VEGF 的表达,导致新生血管形成和血管通透性增加<sup>[36]</sup>。在 DR 患者的玻璃体中,IL-6 的表达水平均明显升高,且其水平高低与 DR 严重程度相关<sup>[37]</sup>。IL-8 是一种具有趋化能力的细胞因子,在 DR 的发展过程中,IL-8 加强了中性粒细胞的脱颗粒和吞噬作用,释放了蛋白酶,导致内皮细胞损伤,最终引起血流淤滞、组织坏死,促进新生血管形成<sup>[38]</sup>。它还能增加 ICAM 的表达,加强血管内皮细胞、RPE 细胞上 ICAM 的黏附和聚集,产生的细胞因子再激活小胶质细胞,从而刺激炎症循环<sup>[39]</sup>。另外,在高糖状态下,RPE 细胞中 IL-8 和 TNF- $\alpha$  表达增加,IL-8 破坏了视网膜血管内皮细胞和 RPE 细胞的紧密连接,导致 BRB 破坏,血管通透性增加,加速了 DR 的进展<sup>[40]</sup>。可见 IL-6 和 IL-8 可能是视网膜炎症和新生血管形成的重要介质。目前有研究表明,外源性硫化氢能够抑制急性肺损伤大鼠模型肺组织中 IL-6 和 IL-8 的表达<sup>[41]</sup>。另外,Kloesch 等<sup>[42]</sup>研究也发现外源性硫化氢通过抑制 MAPK 通路可以抑制人软骨细胞中 IL-1 $\beta$  诱导的 IL-6 和 IL-8 的表达,说明硫化氢可能通过 MAPK 通路抑制 IL-6 和 IL-8 的表达。然而在 DR 模型中,硫化氢是否通过这一通路抑制 IL-6 和 IL-8 的表达仍需进一步研究。

### 4 硫化氢的抗自噬作用

自噬与 DR 具有密切的关系。有实验表明,高糖可激活自噬过程促进人 RPE 细胞增生,而抑制自噬则可以抑制 RPE 细胞的增生<sup>[43]</sup>。在 DR 模型中,氧化应激能激活自噬途径,并导

致细胞自噬性死亡,而经过胰高血糖素样肽-1 处理后自噬得到显著缓解<sup>[44]</sup>。国内报道也发现,高糖或 TNF- $\alpha$  能够诱导猴脉络膜视网膜血管内皮细胞(RF/6A)自噬蛋白的表达增加,使细胞增生、迁移及管腔形成能力增强,进一步研究发现抑制自噬可以抑制这些改变<sup>[45-46]</sup>,说明自噬参与了高糖或 TNF- $\alpha$  诱导的新生血管形成,可能在 DR 新生血管的形成中发挥促进作用。此外,研究发现 RPE 细胞中高表达的自噬蛋白可能参与视网膜细胞内低水平的炎症过程,参与 DR 的发展<sup>[47-48]</sup>。目前研究表明,在各种糖尿病模型中,硫化氢对自噬起着调节作用。Xiao 等<sup>[49]</sup>研究发现,在糖尿病大鼠模型中,糖尿病能够引起心肌显著纤维化,增强心肌细胞自噬,并抑制 PI3K/Akt1 信号通路,而经过 NaHS 处理后心肌纤维化得到改善,心肌细胞自噬减少,PI3K/Akt1 通路抑制被逆转,这说明硫化氢对糖尿病心肌纤维化的保护作用可能与激活 PI3K/Akt1 信号通路,抑制自噬有关。Liu 等<sup>[50]</sup>研究认为,外源性硫化氢可以通过抑制由 Nrf2-ROS-AMPK 信号通路引起的氧化应激,减轻过度自噬,从而保护动脉内皮细胞。在 STZ 诱发的糖尿病小鼠模型中,硫化氢可以通过抑制 Akt、TGF-1 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,减少氧化应激,减轻肾组织纤维化和自噬作用<sup>[51]</sup>。然而,硫化氢能否通过抑制自噬来缓解 DR 的发展仍需进一步研究证实。

### 5 硫化氢的神经保护作用

目前认为除了血管的改变外,神经节细胞、神经胶质细胞、小神经胶质细胞等非血管细胞的结构和功能损伤在 DR 发生和发展中也起着重要作用<sup>[52]</sup>。有证据表明,视网膜神经元和神经胶质细胞的神经变性甚至发生在微血管瘤之前<sup>[53]</sup>。硫化氢能够抑制神经元的凋亡和退化,它主要通过抗炎、抗氧化应激及抗凋亡的机制发挥神经保护作用<sup>[54]</sup>。硫化氢能抑制 ROS 的生成,减少髓过氧化物酶催化后产生的次氯酸,从而减少其对神经元的毒性作用,它还能够通过抑制细胞色素氧化酶 C 或 cAMP 水平升高引起的 N-甲基-D-天冬氨酸受体过度激活,减少神经元死亡<sup>[55-57]</sup>。在阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病等神经退行性疾病中,硫化氢表达水平下降会导致过氧亚硝基离子增多及神经元退化<sup>[58-59]</sup>。视网膜电图(electroretinogram, ERG)的 b 波及震荡电位(oscillatory potentials, OPs)振幅可以用来评价神经元的功能,在 STZ 诱导的 DR 大鼠模型中,外源性硫化氢改善了其 ERG 中 b 波及 OPs 振幅的降低,同时增加了脑源性神经营养因子及突触小泡的表达<sup>[22]</sup>,说明硫化氢对视网膜神经元具有保护作用。进一步研究硫化氢在 DR 中的神经保护作用及其机制对 DR 的治疗是一种新的思路。

### 6 小结及展望

综上所述,硫化氢在各种组织器官或细胞中发挥着抗细胞凋亡、抗氧化应激、抗炎、抗自噬及神经保护等作用,硫化氢可能通过这些作用在 DR 的发生和发展中发挥保护性作用,但目前关于硫化氢在 DR 方面的研究报道仍较少,进一步探索硫化氢在 DR 发病机制中的作用可以为 DR 的治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy [J/OL]. *ISRN Ophthalmol*, 2013, 2013 : 343560 [2021-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914226/>. DOI: 10.1155/2013/343560.
- [2] Szabo C. Roles of hydrogen sulfide in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(1) : 68-80. DOI: 10.1089/ars.2011.4451.
- [3] 李养军, 王雨生, 惠延年. 高糖诱导牛视网膜微血管周细胞凋亡及与整合蛋白连接酶表达的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(10) : 754-757. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.10.009.
- Li YJ, Wang YS, Hui YN. Overexpression of integrin-linked kinase in bovine retinal microvascular pericytes induced by glucose [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(10) : 754-757. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.10.009.
- [4] Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, et al. Different apoptotic responses of human and bovine pericytes to fluctuating glucose levels and protective role of thiamine [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(6) : 566-576. DOI: 10.1002/dmrr.996.
- [5] Koopman WJ, Nijtmans LG, Dieteren CE, et al. Mammalian mitochondrial complex I: biogenesis, regulation, and reactive oxygen species generation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(12) : 1431-1470. DOI: 10.1089/ars.2009.2743.
- [6] Kim DI, Park MJ, Lim SK, et al. High-glucose-induced CARM1 expression regulates apoptosis of human retinal pigment epithelial cells via histone 3 arginine 17 dimethylation: role in diabetic retinopathy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 560 : 36-43. DOI: 10.1016/j.abb.2014.07.021.
- [7] Sodha NR, Clements RT, Feng J, et al. The effects of therapeutic sulfide on myocardial apoptosis in response to ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(5) : 906-913. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.01.047.
- [8] Sivarajah A, Collino M, Yasin M, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R [J]. *Shock*, 2009, 31(3) : 267-274. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318180ff89.
- [9] Guan Q, Zhang Y, Yu C, et al. Hydrogen sulfide protects against high-glucose-induced apoptosis in endothelial cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(2) : 188-193. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31823b4915.
- [10] Biermann J, Lagrèze WA, Schallner N, et al. Inhalative preconditioning with hydrogen sulfide attenuated apoptosis after retinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 1275-1286.
- [11] Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014 : 752387 [2021-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180070/>. DOI: 10.1155/2014/752387.
- [12] 廖宇洁, 徐格致. 氧化应激与糖尿病视网膜病变 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(9) : 710-713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.09.020.
- Liao YJ, Xu GZ. Oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(9) : 710-713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.09.020.
- [13] Olas B. Hydrogen sulfide as a "double-faced" compound: one with pro- and antioxidant effect [J]. *Adv Clin Chem*, 2017, 78 : 187-196. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.07.005.
- [14] Lavu M, Bhushan S, Lefer DJ. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(6) : 219-229. DOI: 10.1042/CS20100462.
- [15] Jha S, Calvert JW, Duranski MR, et al. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2) : H801-806. DOI: 10.1152/ajpheart.00377.2008.
- [16] Kolluru GK, Shen X, Bir SC, et al. Hydrogen sulfide chemical biology: pathophysiological roles and detection [J]. *Nitric Oxide*, 2013, 35 : 5-20. DOI: 10.1016/j.niox.2013.07.002.
- [17] 刘巨平, 李筱荣. 糖尿病视网膜病变: 一种非可控性炎症 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(1) : 94-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.01.019.
- Liu JP, Li XR. Diabetic retinopathy: a nonresolving inflammation [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(1) : 94-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.01.019.
- [18] Gologorsky D, Thanos A, Vavvas D. Therapeutic interventions against inflammatory and angiogenic mediators in proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012 : 629452 [2021-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028203/>. DOI: 10.1155/2012/629452.
- [19] 孟宪民, 庞妩燕. 血清中血管内皮生长因子、白细胞介素-2 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  在糖尿病视网膜病变中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29(9) : 839-842. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.09.018.
- Meng XM, Pang WY. Role of vascular endothelial growth factor, interleukin-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29(9) : 839-842. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.09.018.
- [20] Grunwald JE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics *in vivo*: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1998, 125(5) : 731-732.
- [21] Matsunaga N, Chikaraishi Y, Izuta H, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in the vitreous in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11) : 1916-1922. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.06.025.
- [22] Si YF, Wang J, Guan J, et al. Treatment with hydrogen sulfide alleviates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(3) : 619-631. DOI: 10.1111/bph.12163.
- [23] Cai WJ, Wang MJ, Moore PK, et al. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76(1) : 29-40. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.05.026.
- [24] 马燕, 姜燕荣. 炎症反应和炎性因子与糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(1) : 86-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.021.
- Ma Y, Jiang YR. Research advance in the relationship of inflammatory reaction and inflammatory factor with diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(1) : 86-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.021.
- [25] Madigan MC, Sadun AA, Rao NS, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-induced optic neuropathy in rabbits [J]. *Neuro Res*, 1996, 18(2) : 176-184. DOI: 10.1080/01616412.1996.11740399.
- [26] Majka S, McGuire PG, Das A. Regulation of matrix metalloproteinase expression by tumor necrosis factor in a murine model of retinal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(1) : 260-266.
- [27] Doganay S, Evereklioglu C, Er H, et al. Comparison of serum NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus [J]. *Eye (Lond)*, 2002, 16(2) : 163-170. DOI: 10.1038/sj.eye.6700095.
- [28] Chen X, Xu W, Wang Y, et al. Hydrogen sulfide reduces kidney injury due to urinary-derived sepsis by inhibiting NF- $\kappa$ B expression, decreasing TNF- $\alpha$  levels and increasing IL-10 levels [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(2) : 464-470. DOI: 10.3892/etm.2014.1781.
- [29] Perna AF, Sepe I, Lanza D, et al. Hydrogen sulfide reduces cell adhesion and relevant inflammatory triggering by preventing ADAM17-dependent TNF- $\alpha$  activation [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(7) : 1536-1548. DOI: 10.1002/jcb.24495.
- [30] Pan LL, Liu XH, Gong QH, et al. Hydrogen sulfide attenuated tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced inflammatory signaling and dysfunction in

- vascular endothelial cells [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6 (5) : e19766 [2021-07-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572963/>. DOI:10.1371/journal.pone.0019766.
- [31] Elner SG, Elner VM, Jaffe GJ, et al. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 1995, 14 (11) : 1045-1053. DOI:10.3109/02713689508998529.
- [32] Rosenbaum JT, Samples JR, Hefeneider SH, et al. Ocular inflammatory effects of intravitreal interleukin 1 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1987, 105 (8) : 1117-1120. DOI:10.1001/archophth.1987.01060080119040.
- [33] Vincent JA, Mohr S. Inhibition of caspase-1/interleukin-1 $\beta$  signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (1) : 224-230. DOI:10.2337/db06-0427.
- [34] Huang Z, Zhuang X, Xie C, et al. Exogenous hydrogen sulfide attenuates high glucose-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome activation by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in H9c2 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40 (6) : 1578-1590. DOI:10.1159/000453208.
- [35] Murugeswari P, Shukla D, Rajendran A, et al. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and cataract disease [J]. *Retina*, 2008, 28 (6) : 817-824. DOI:10.1097/IAE.0b013e31816576d5.
- [36] Huang SP, Wu MS, Shun CT, et al. Interleukin-6 increases vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastric carcinoma [J]. *J Biomed Sci*, 2004, 11 (4) : 517-527. DOI:10.1007/BF02256101.
- [37] Xu Y, Cheng Q, Yang B, et al. Increased sCD200 levels in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and its correlation with VEGF and proinflammatory cytokines [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (11) : 6565-6572. DOI:10.1167/iovs.15-16854.
- [38] Yoshida A, Elner SG, Bian ZM, et al. Induction of interleukin-8 in human retinal pigment epithelial cells after denuding injury [J]. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85 (7) : 872-876. DOI:10.1136/bjo.85.7.872.
- [39] Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1, and bFGF by TNF- $\alpha$  in retinal glial cells; implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242 (5) : 409-413. DOI:10.1007/s00417-004-0874-2.
- [40] Relvas LJ, Bouffieux C, Marcet B, et al. Extracellular nucleotides and interleukin-8 production by ARPE cells: potential role of danger signals in blood-retinal barrier activation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (3) : 1241-1246. DOI:10.1167/iovs.08-1902.
- [41] Li T, Zhao B, Wang C, et al. Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233 (9) : 1081-1087. DOI:10.3181/0712-RM-354.
- [42] Kloesch B, Liszt M, Steiner G, et al. Inhibitors of p38 and ERK1/2 MAPkinase and hydrogen sulphide block constitutive and IL-1 $\beta$ -induced IL-6 and IL-8 expression in the human chondrocyte cell line C-28/12 [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (3) : 729-736. DOI:10.1007/s00296-010-1682-0.
- [43] 侯文文, 石焕琦, 张真, 等. 自噬抑制剂 3-MA 对高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞增生的抑制作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (1) : 5-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.002. Hou WW, Shi HQ, Zhang Z, et al. Inhibitory effects of autophagy inhibitor 3-MA on high glucose-induced proliferation of human retinal pigment epithelium cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (1) : 5-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.002.
- [44] Cai X, Li J, Wang M, et al. GLP-1 treatment improves diabetic retinopathy by alleviating autophagy through GLP-1R-ERK1/2-HDAC6 signaling pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14 (12) : 1203-1212. DOI:10.7150/ijms.20962.
- [45] 刘佳丽, 马乐, 李蓉. 自噬抑制剂 3-MA 抑制高糖条件下猴脉络膜视网膜血管内皮细胞血管形成 [J]. *临床眼科杂志*, 2015, 23 (5) : 456-460. DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2015.05.023. Liu JL, Ma L, Li R. Autophagy inhibitor 3-methyladenine inhibits angiogenesis of RF/6A cells cultured in high glucose [J]. *J Clin Ophthalmol*, 2015, 23 (5) : 456-460. DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2015.05.023.
- [46] 李蓉, 常远. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  对 RF/6A 细胞自噬促进细胞增殖、迁移和管腔形成的影响 [J]. *眼科新进展*, 2015, 35 (12) : 1132-1136. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2015.0310. Li R, Chang Y. TNF- $\alpha$  promoting proliferation, migration and tube formation of RF/6A cells by inducing cellular autophagy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35 (12) : 1132-1136. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2015.0310.
- [47] Simó R, Villarreal M, Corraliza L, et al. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier—implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy [J/OL]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010 : 190724 [2021-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20182540/>. DOI:10.1155/2010/190724.
- [48] Viiri J, Hyttinen JM, Ryhänen T, et al. p62/sequestosome 1 as a regulator of proteasome inhibitor-induced autophagy in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 : 1399-1414.
- [49] Xiao T, Luo J, Wu Z, et al. Effects of hydrogen sulfide on myocardial fibrosis and PI3K/AKT1-regulated autophagy in diabetic rats [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (2) : 1765-1773. DOI:10.3892/mmr.2015.4689.
- [50] Liu J, Wu J, Sun A, et al. Hydrogen sulfide decreases high glucose/palmitate-induced autophagy in endothelial cells by the Nrf2-ROS-AMPK signaling pathway [J/OL]. *Cell Biosci*, 2016, 6 : 33 [2021-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877995/>. DOI:10.1186/s13578-016-0099-1.
- [51] Li L, Xiao T, Li F, et al. Hydrogen sulfide reduced renal tissue fibrosis by regulating autophagy in diabetic rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (2) : 1715-1722. DOI:10.3892/mmr.2017.6813.
- [52] Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25 (1) : 23-33. DOI:10.1016/j.tem.2013.09.005.
- [53] Park SH, Park JW, Park SJ, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina [J]. *Diabetologia*, 2003, 46 (9) : 1260-1268. DOI:10.1007/s00125-003-1177-6.
- [54] Nagpure BV, Bian JS. Brain, learning, and memory: role of H<sub>2</sub>S in neurodegenerative diseases [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 230 : 193-215. DOI:10.1007/978-3-319-18144-8\_10.
- [55] Lee SW, Hu YS, Hu LF, et al. Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells [J]. *Glia*, 2006, 54 (2) : 116-124. DOI:10.1002/glia.20362.
- [56] Whiteman M, Cheung NS, Zhu YZ, et al. Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326 (4) : 794-798. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.11.110.
- [57] Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267 (1) : 129-133. DOI:10.1006/bbrc.1999.1915.
- [58] Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 439 : 212-218. DOI:10.1016/j.cca.2014.10.037.
- [59] Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? [J]. *J Neurochem*, 2004, 90 (3) : 765-768. DOI:10.1111/j.1471-4159.2004.02617.x.

(收稿日期:2021-07-14 修回日期:2021-10-11)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)