

· 综 述 ·

糖尿病视网膜病变的代谢组学研究进展

张露元 综述 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室 300384
通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@163.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病严重并发症之一,发病机制复杂,目前尚未完全阐明。代谢改变与表型关系密切,代谢组学分析可以提示细胞、组织或器官的生化状态。随着代谢组学技术的更新和检测灵敏度的提高,可检测出的差异代谢物逐渐丰富。因此,代谢组学逐渐成为探讨 DR 发病机制和治疗药物筛选的有力工具。DR 代谢组学研究仍处于起步阶段,多以玻璃体液、房水和血浆为样本,以磷酸戊糖途径、精氨酸-脯氨酸途径和抗坏血酸途径为主要研究途径,需要进一步的研究探索 DR 的发病机制、诊断和治疗方法,并确定其与疾病的纵向关联。本文就 DR 相关动物模型以及 DR 患者玻璃体液、房水和血浆代谢组学研究进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 玻璃体液; 房水; 血浆; 代谢组学; 综述

基金项目: 天津市教委科研项目 (2019ZD030)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201203-00819

Research progress of metabolomics in diabetic retinopathy

Zhang Luyuan, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is one of the serious complications of diabetes, and its complex pathogenesis has not been completely clarified yet. Metabolic changes are closely related to phenotypes and metabolomics analysis can indicate the biochemical status of cells, tissues or organs. With the renewal of metabolomics technology and the improvement of detection sensitivity, more differential metabolites have been detected. Therefore, metabolomics has gradually become a powerful tool to explore the pathogenesis of DR and the therapeutic potential of drugs for DR. Metabolomics study in DR is still in its infancy, which mainly takes vitreous humor, aqueous humor and plasma as samples with the pentose phosphate pathway, arginine and proline pathway and ascorbic acid pathway as main research pathways. Further research is necessary to explore the pathogenesis, diagnosis and treatment of DR, and to determine its longitudinal association with the disease. Metabolomics studies related to the animal model of DR and the vitreous humor, aqueous humor and plasma of DR patients were reviewed in this article.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Vitreous humor; Aqueous humor; Plasma; Metabolomics; Review

Fund program: The Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (2019ZD030)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201203-00819

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是由糖尿病引起的微血管并发症之一,可造成黄斑水肿、眼底出血、视网膜新生血管生成等眼底改变,晚期患者常出现牵拉性视网膜脱离等严重视网膜病变,甚至可致盲^[1]。目前 DR 主要的治疗方法包括降血糖药物、激光光凝、玻璃体切割术及玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物等,但手术治疗仅能延缓疾病进展,并不能从根本上治疗 DR,

且玻璃体内反复注射增加眼内炎发生风险^[2-3]。因此,目前亟需进一步探索 DR 的发病机制和新的治疗靶点。代谢组学分析可以提示细胞、组织或器官的生化状态,协助阐释新基因或功能未知基因的功能,并且可以揭示生物各代谢网络间的关联性,有助于更系统地了解疾病的发生和发展过程,目前其已被广泛应用于糖耐量受损和糖尿病等代谢疾病的机制研究中。近年来,这项技术也逐渐应用于 DR 的研究。本文就 DR 相关

模型鼠眼组织以及 DR 患者玻璃体液、房水、血浆样本代谢组学研究进行综述。

1 代谢组学

1.1 代谢组学的基本概念

代谢组是指生物或细胞在特定生理时期内所有低相对分子质量代谢产物,而代谢组学与基因组学和蛋白质组学研究思路相一致,是对生物体内所有低相对分子质量代谢产物进行定性、定量分析,进而寻找与生理病理变化相关代谢物以及代谢途径的研究方法,其研究对象是相对分子质量 1 500 以内的小分子物质。与基因组学和蛋白质组学相比,代谢组学是一个相对新的领域,可以揭示机体在正常和病理条件下对外界刺激做出反应的代谢信息,因此代谢组学与临床表型关系密切,其正逐渐成为医学研究的重要工具之一。代谢物是基因转录和翻译产物,可以提供机体在正常和病理条件下对外界刺激做出反应的信息,因此代谢组学与临床表型关系密切,具有极大的基础研究和临床应用潜力^[4]。

1.2 代谢组学技术

代谢组学发展依赖于代谢组学技术的进步,目前国内外主要的代谢组学研究平台有核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱串联质谱(gas chromatography-mass spectrum, GC-MS)、液相色谱串联质谱(liquid chromatography-mass spectrum, LC-MS)和毛细管电泳-串联质谱(capillary electrophoresis-mass spectrum, CE-MS),利用各分析技术平台进行的代谢组学研究各有优劣^[5]。NMR 技术是一种快速、高效的非靶向分析技术,样本无需预处理,且数据库也较为全面、成熟,但无法检测低丰度的代谢物,灵敏度较低;GC-MS 技术主要用于检测具有挥发性的样本,样本需要衍生化处理,从而延长了样本的制备时间,但衍生化扩展了代谢物检测的覆盖率,同时高色谱分辨率和灵敏度确保低丰度代谢物的分离检测;LC-MS 技术根据样本的亲水性进行分离检测,检测灵敏度较高,但样本预处理可能导致其破坏,进而导致样本重现性差;CE-MS 技术根据极化率和分子形状对样本进行分离检测,适合分析离子性代谢物,所需样品量小,但稳定性较差^[6-7]。目前 DR 代谢组学主要以玻璃体液和血浆为研究对象,利用 NMR、LC-MS 或 GC-MS 等技术非靶向或靶向检测异常代谢物和代谢途径,挖掘可能的代谢生物标志物,为研究 DR 的发生和发展提供了新的思路。

2 代谢组学在 DR 中的应用

2.1 DR 相关动物模型眼组织的代谢组学研究

DR 代谢组学研究采用的动物模型主要有氧诱导性视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)小鼠模型、糖尿病小鼠模型和糖尿病大鼠模型。由于 OIR 小鼠模型具有与增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者类似的病理表现,如视网膜缺血、视网膜新生血管以及神经退行性病变等,以这些动物模型作为研究对象进行代谢组学研究具有一定的参考价值。Paris 等^[8]收集 OIR 模型小鼠造模第 12、14 和 17 天全眼球组织匀浆作为样本,采用高效液相色谱系统和

MetaboAnalyst 程序对样本中失调代谢物进行途径富集分析,发现样本中脯氨酸、精氨酸和赖氨酸水平从第 14 天开始升高;同时在 PDR 患者玻璃体液中观察到精氨酸等氨基酸水平升高,推测精氨酸代谢在 OIR 模型小鼠眼球组织和 PDR 患者玻璃体液中均发生失调,精氨酸代谢途径异常与 DR 进展相关。Atawia 等^[9]研究发现,精氨酸酶基因敲除对高脂饮食导致的视网膜炎症具有抑制作用,进一步验证精氨酸代谢途径异常可能与 DR 进展过程中异常的氧化应激反应相关。此外,研究者通过代谢组学研究发现非肥胖糖尿病小鼠模型血浆和 PDR 患者玻璃体液中支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA)水平升高^[10-11]。BCAA 在 DR 中具体作用机制尚未阐明,但已有研究表明其合成抑制剂加巴喷丁可以显著降低糖尿病大鼠视网膜 BCAA 及其下游谷氨酸水平,进而改善大鼠视网膜氧化应激损伤^[12]。目前仍没有可以完美模拟 DR 患者全部病理改变的动物模型,因此其代谢组学研究具有很大的局限性,其结果仅能对高血糖对眼部造成的影响或病理性新生血管潜在治疗靶点起到提示作用。

2.2 DR 患者玻璃体液的代谢组学研究

玻璃体-视网膜界面在视网膜疾病中起重要作用,玻璃体新陈代谢与 DR 病理过程密切相关。利用代谢组学技术可以发现 DR 患者玻璃体液中异常富集的代谢途径,通过挖掘异常代谢物来推测过度激活的酶,为探索治疗靶点提供新的思路。Haines 等^[13]利用超高效 LC-MS 技术对 25 例孔源性视网膜脱离患者、9 例 PDR 患者和 8 例视网膜前膜患者玻璃体样本进行对比分析,在 PDR 患者玻璃体液中观察到戊糖磷酸途径过度激活,该途径是维持谷胱甘肽稳定和补充抗氧化酶的还原性辅酶 II 主要来源。Curovic 等^[14]利用 LC-MS 技术在 DR 患者血浆样本中也观察到了这种变化。以上 DR 代谢组学研究结果均表明在氧化应激条件下戊糖磷酸途径发生改变。另外, Haines 等^[13]研究还发现 DR 患者玻璃体液中嘌呤代谢加快,黄嘌呤水平降低,而黄嘌呤上游代谢物鸟嘌呤、次黄嘌呤和肌苷水平升高,推测黄嘌呤氧化酶表达上调,进而与下游产物尿酸共同作用,产生过量的过氧化氢,导致氧化应激反应发生。相反,一项 OIR 小鼠模型全眼匀浆标本代谢组学研究结果显示,黄嘌呤、次黄嘌呤和肌苷水平均降低^[8]。分析出现这种结果的原因:一方面,可能因为 2 个研究中标本代谢物提取方法不同,导致从不同溶剂中回收代谢物含量出现差异;另一方面, OIR 小鼠模型并不能完全模拟 PDR 患者眼部代谢失调,但其结果可以一定程度上提示 DR 患者视网膜缺氧导致的代谢改变。Wang 等^[11]利用气相色谱-飞行时间质谱(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry, GC-TOFMS)联用技术对 DR 患者和非糖尿病患者玻璃体样品进行对比分析,检测到 DR 患者玻璃体液中精氨酸-脯氨酸代谢途径中间环节产物鸟氨酸的水平显著增加。精氨酸在视网膜中可经一氧化氮合酶(nitric oxide synthases, NOS)催化生成一氧化氮(nitric oxide, NO)和瓜氨酸,或在精氨酸酶 II(arginase- II, Arg- II)作用下生成鸟氨酸和尿素^[15]。糖尿病患者玻璃体液中鸟氨酸水平升高表明视网膜组织中 Arg- II 酶过度激活,进而导致 NOS 途径被竞争性抑制,

NO 生成减少,这可能是血管舒张功能受损的原因^[8,11],进而导致视网膜缺血、缺氧。因此,阻断 Arg-Ⅱ 酶可能是延缓 DR 进展的潜在治疗策略。Wang 等^[11]还检测到 DR 患者玻璃体液中 L-亮氨酸和 L-缬氨酸增加,提示 BCAA 合成途径上调。高 BCAA 水平被认为与视网膜中谷氨酸神经毒性增加有关,阻断突触后神经元的谷氨酸受体可以保护视网膜神经元功能和活性^[12]。已有研究显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂埃帕利氟嗪可以有效上调 2 型糖尿病患者 BCAA 分解代谢^[16]。由此推测,埃帕利氟嗪可能对 DR 也有效。玻璃体液作为最靠近视网膜的眼内液,较易采集且可以很好地代表视网膜代谢情况,但其取材过程中感染风险较高,因此玻璃体液来源的 DR 生物标志物很难大范围应用于临床诊断;此外,部分 PDR 患者玻璃体腔中残留的血细胞成分也会对结果产生干扰,造成组学结果出现偏差。

2.3 DR 患者房水的代谢组学研究

房水由睫状突上皮细胞产生,其主要循环途径是经后房、瞳孔、前房小梁网,最终汇入巩膜上腔静脉,其组成不仅取决于其产生过程,还取决于整个眼内不同组织的代谢状态。房水是眼内组织细胞代谢的直接场所,代谢产物更新较快,可以更好地反映糖尿病状态下眼内组织的代谢状态。Jin 等^[17]对糖尿病合并白内障患者、DR 合并白内障患者和年龄相关性白内障患者房水进行基于 NMR 方法的代谢组学分析,结果表明 DR 患者房水中天冬氨酸、谷氨酰胺、组氨酸和苏氨酸水平高于糖尿病合并白内障患者。这些代谢产物参与的三羧酸循环受异柠檬酸脱氢酶和 β -酮戊二酸脱氢酶调控,而这 2 种酶受高浓度腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 和还原型辅酶 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 抑制^[18]。有研究表明,DR 患者视网膜中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)/NADH 比值显著降低^[19],猜测这些氨基酸增加可能与 DR 患者体内高水平 NADH 抑制三羧酸循环有关^[17]。此外, Jin 等^[17]研究还显示,DR 合并年龄相关性白内障患者房水中二甲基精氨酸 (dimethylarginine, DMA) 水平高于糖尿病合并年龄相关性白内障患者。DMA 是不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 主要代谢产物之一,ADMA 通过竞争性抑制内源性 NOS 引起 NO 生成减少,进而导致血管内皮功能障碍^[20]。曾有研究者发现 DR 患者血浆中 ADMA 水平升高^[21]。虽然没有关于 DMA 和 DR 直接关联性的研究,但 Jin 等^[17]研究认为 DMA 水平至少能部分反映 DR 患者视网膜氧化应激增强和内皮功能障碍状态。Wang 等^[11]在 DR 患者房水中检测到抗坏血酸水平降低。早期 Sinclair 等^[22]研究发现,DR 患者血清抗坏血酸水平显著降低。Haines 等^[13]在 DR 患者玻璃体液样本中也检测到抗坏血酸水平降低。抗坏血酸具有抑制肿瘤血管生成的作用^[23]。因此,推测抗坏血酸可能参与 DR 血管生成过程。此外, Wang 等^[11]利用 GC-TOFMS 技术检测发现,DR 患者房水中 D-2,3-二羟丙酸、异柠檬酸和 L-乳酸含量与空腹血糖和糖化血红蛋白水平均呈显著负相关,推测糖酵解或糖异生、半乳糖代谢和抗坏血酸-醛酸代谢可能是 DR 患者房水中 3 个显著干扰途径。与玻璃体液相

比,房水样本取材感染风险较低,但其与视网膜组织距离较远,对视网膜代谢改变的代表性不如玻璃体液。但对于无法收取玻璃体液样本或玻璃体有积血的患者,房水中代谢组学研究结果仍可以提示视网膜代谢功能改变。

2.4 DR 患者血浆的代谢组学研究

由于血液的取材相对简单且成熟,血浆和血清常作为代谢组学的研究对象^[24]。Chen 等^[25]利用 GC-MS 方法对 40 例 DR 患者、40 例未发生 DR 的糖尿病患者和 40 例非糖尿病者血浆样本进行研究,发现 DR 患者血浆中 3,4-二羟基丁酸 (dihydroxybutyric acid, DHBA) 和 2-脱氧核糖表达升高,而在未发生 DR 的糖尿病患者和非糖尿病者血浆中未发现此变化,推测这些代谢产物可能是 DR 区别于糖尿病的生物标志物。目前已知 3,4-DHBA 是琥珀酸半醛脱氢酶缺乏症的尿液生物标志物,2-脱氧核糖是 DNA 氧化损伤所形成的产物。Curovic 等^[14]对 1 型糖尿病个体人群进行代谢组学研究也发现,血浆较高水平 3,4-DHBA 是 DR 进展的生物标志物。Sumarriva 等^[26]通过非靶向 LC-MS 技术发现,血浆中高肉碱水平与 PDR 发生相关。3,4-DHBA 和肉碱均参与肠道微生物群落的代谢,而肠道微生物群落的代谢改变参与了肥胖和糖尿病的发展^[27-28]。肠道微生物群落代谢与 DR 发生和发展过程的联系仍需进一步探讨。

Lin 等^[29]通过 NMR 技术检测发现,2 型糖尿病患者血浆样本中 BCAA、芳香族氨基酸和生糖氨基酸含量与糖尿病患者微血管并发症风险均呈正相关。然而 Curovic 等^[14]在 1 型糖尿病患者的血浆中未发现这些氨基酸水平出现显著改变,该研究认为这可能是 1 型和 2 型糖尿病的异质性。Zhu 等^[30]利用 LC-MS 技术对 PDR 患者血清进行代谢组学分析,发现 PDR 患者血清中富马酸水平异常升高。已有研究表明,富马酸与肿瘤细胞诱导慢性缺氧环境有关^[31]。由于持续高血糖状态往往导致视网膜局部缺氧,因此,推测富马酸可能参与了 DR 的发生和发展。然而, Haines 等^[13]在 PDR 患者玻璃体液中检测到富马酸下调,血浆和玻璃体的代谢产物存在差异性可能与血-眼屏障相关,富马酸在 DR 中的作用仍有待进一步研究。血浆较易得,以其为样本的代谢组学研究更多是利用质谱技术寻找 DR 潜在生物标志物,探讨 DR 发生和发展的机制,但这些机制目前仍不十分明确,血液反映患者全身代谢变化,难以展示眼局部病变的代谢变化,且个体差异较大,导致结果重复性差,仍需更多的研究来验证这些结论。

3 小结与展望

目前,基因组学和蛋白质组学已广泛应用于 DR 发病机制、诊断以及预后研究中,相比于基因组学和蛋白质组学,代谢组学从基因、蛋白质改变的下游产物——代谢物层面对疾病进行探索,从更接近生物表型的角度反映 DR 进展过程中机体的病理改变。此外,随着代谢物通过对大分子 DNA、RNA 和蛋白质进行修饰来调节上游生物过程的功能被阐明,代谢组学成为探索 DR 病理机制的有力工具。

目前,DR 代谢组学研究主要以人眼内液和血浆为样本,人

眼内液取样具有侵入性,但对眼部代谢改变的表现更加直观;血浆取材易得,但其中代谢物质改变并不能和眼部病变完全一致,同时外周血中代谢物水平更易受环境因素影响,导致部分结果不能被重复^[32];DR 相关的动物模型仅能模拟 DR 患者部分病理改变,其代谢组学研究结果需在 DR 患者样本中进行验证。相信随着医学和实验技术的进步,会有更多与 DR 相关的代谢物被发现,同时在大量样本中验证异常代谢物和代谢通路,从而提高数据的可靠性,使代谢组学具有更大的研究和应用潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢天津医科大学眼科医院张慧对本综述的贡献

参考文献

- [1] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 137–188. DOI: 10.1152/physrev.00045.2011.
- [2] Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1816 [2021-01-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29925789>. DOI: 10.3390/ijms19061816.
- [3] 李筱荣, 杨千惠. 美国眼科学会《糖尿病视网膜病变临床指南》解读[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(9): 795–798. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200518-00350.
- [4] Li XR, Yang QH. Interpretation of Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern® [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(9): 795–798. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200518-00350.
- [5] Trivedi DK, Hollywood KA, Goodacre R. Metabolomics for the masses: the future of metabolomics in a personalized world [J]. *New Horiz Transl Med*, 2017, 3(6): 294–305. DOI: 10.1016/j.nhtm.2017.06.001.
- [6] 程鸿静, 谢书宇, 陈冬梅. 代谢组学分析技术在毒性生物标志物中的应用[J]. *动物医学进展*, 2020, 41(9): 92–97.
- [7] Tan SZ, Begley P, Mullard G, et al. Introduction to metabolomics and its applications in ophthalmology [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(6): 773–783. DOI: 10.1038/eye.2016.37.
- [8] 王永强, 谢红兵, 贺永惠, 等. 代谢组学分析技术在动物营养学研究中的应用进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2019, 55(11): 42–46. DOI: 10.19556/j.0258-7033.20190303-02.
- [9] Wang YQ, Xie HB, He YH, et al. Research progress on application of metabolomics analysis in animal nutrition [J]. *Chin J Anim Sci*, 2019, 55(11): 42–46. DOI: 10.19556/j.0258-7033.20190303-02.
- [10] Paris LP, Johnson CH, Aguilar E, et al. Global metabolomics reveals metabolic dysregulation in ischemic retinopathy [J/OL]. *Metabolomics*, 2016, 12: 15 [2021-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617478>. DOI: 10.1007/s11306-015-0877-5.
- [11] Atawia RT, Bunch KL, Fouda AY, et al. Role of arginase 2 in murine retinopathy associated with western diet-induced obesity [J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 317 [2021-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31979105>. DOI: 10.3390/jcm9020317.
- [12] Grapov D, Fahrman J, Hwang J, et al. Diabetes associated metabolomic perturbations in NOD mice [J]. *Metabolomics*, 2015, 11(2): 425–437. DOI: 10.1007/s11306-014-0706-2.
- [13] Wang H, Fang J, Chen F, et al. Metabolomic profile of diabetic retinopathy: a GC-TOFMS-based approach using vitreous and aqueous humor [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(1): 41–51. DOI: 10.1007/s00592-019-01363-0.
- [14] Ola MS, Alhomida AS, LaNoue KF. Gabapentin attenuates oxidative stress and apoptosis in the diabetic rat retina [J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(1): 81–90. DOI: 10.1007/s12640-019-00018-w.
- [15] Haines NR, Manoharan N, Olson JL, et al. Metabolomics analysis of human vitreous in diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment [J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(7): 2421–2427. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00169.
- [16] Curovic VR, Suvitaival T, Mattila I, et al. Circulating metabolites and lipids are associated to diabetic retinopathy in individuals with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2020, 69(10): 2217–2226. DOI: 10.2337/db20-0104.
- [17] Narayanan SP, Xu Z, Putluri N, et al. Arginase 2 deficiency reduces hyperoxia-mediated retinal neurodegeneration through the regulation of polyamine metabolism [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1075 [2021-03-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556690>. DOI: 10.1038/cddis.2014.23.
- [18] Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969–972. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166.
- [19] Jin H, Zhu B, Liu X, et al. Metabolic characterization of diabetic retinopathy: an 1H-NMR-based metabolomic approach using human aqueous humor [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 414–421. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.06.013.
- [20] Yang L, Garcia Canaveras JC, Chen Z, et al. Serine catabolism feeds NADH when respiration is impaired [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 809–821. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.02.017.
- [21] Mitka M. Diabetic retinopathy mechanism probed [J]. *JAMA*, 2005, 293(2): 148–149. DOI: 10.1001/jama.293.2.148.
- [22] 何显善, 廖树森. 非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 研究现状 [J]. *养生保健指南: 医药研究*, 2015, (16): 5.
- [23] Huang CY, Zhou T, Li G, et al. Asymmetric dimethylarginine aggravates blood-retinal barrier breakdown of diabetic retinopathy via inhibition of intercellular communication in retinal pericytes [J]. *Amino Acids*, 2019, 51(10–12): 1515–1526. DOI: 10.1007/s00726-019-02788-1.
- [24] Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L, et al. Disturbed handling of ascorbic acid in diabetic patients with and without microangiopathy during high dose ascorbate supplementation [J]. *Diabetologia*, 1991, 34(3): 171–175. DOI: 10.1007/BF00418271.
- [25] Islam MT. Angiostatic effects of ascorbic acid: current status and future perspectives [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3): 275–277. DOI: 10.1007/s10456-020-09719-9.
- [26] Wilmanski T, Rappaport N, Earls JC, et al. Blood metabolome predicts gut microbiome α -diversity in humans [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(10): 1217–1228. DOI: 10.1038/s41587-019-0233-9.
- [27] Chen L, Cheng CY, Choi H, et al. Plasma metabolomic profiling of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 1099–1108. DOI: 10.2337/db15-0661.
- [28] Sumarriva K, Uppal K, Ma C, et al. Arginine and carnitine metabolites are altered in diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(8): 3119–3126. DOI: 10.1167/iovs.19-27321.
- [29] Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 154–167. DOI: 10.1038/nrendo.2015.218.
- [30] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151–1156. DOI: 10.1126/science.aao5774.
- [31] Lin HT, Cheng ML, Lo CJ, et al. 1H nuclear magnetic resonance (NMR)-based cerebrospinal fluid and plasma metabolomic analysis in type 2 diabetic patients and risk prediction for diabetic microangiopathy [J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 874 [2021-04-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31248127>. DOI: 10.3390/jcm8060874.
- [32] Zhu XR, Yang FY, Lu J, et al. Plasma metabolomic profiling of proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Nutr Metab (Lond)*, 2019, 16: 37 [2021-04-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31160916>. DOI: 10.1186/s12986-019-0358-3.
- [33] Laukka T, Mariani CJ, Ihtola T, et al. Fumarate and succinate regulate expression of hypoxia-inducible genes via TET enzymes [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(8): 4256–4265. DOI: 10.1074/jbc.M115.688762.
- [34] 朱晓蓉, 杨芳远, 卢晶, 等. 增殖期糖尿病视网膜病变的血清代谢组学研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(1): 1–7. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.01.001.
- [35] Zhu XR, Yang FY, Lu J, et al. Plasma metabolomic profiling of proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Caput Med Univ*, 2020, 41(1): 1–7. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.01.001.

(收稿日期: 2021-05-28 修回日期: 2021-12-08)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

