

线粒体自噬在糖尿病角膜内皮病变中的作用

陈晨¹ 综述 周庆军² 谢立信² 审校

¹山东大学临床医学院眼科学, 济南 250012; ²山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东省眼科研究所 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@hotmail.com

【摘要】 糖尿病角膜病变是常见的糖尿病眼部并发症之一, 糖尿病患者多伴有角膜内皮形态结构的改变。氧化应激、炎症、细胞凋亡、糖脂代谢紊乱、线粒体损伤和内质网应激是糖尿病角膜病变发生和发展的主要机制。研究表明, 晚期糖基化终末产物可激活并诱发生成大量活性氧簇(ROS), 进而造成细胞的损伤, 甚至凋亡。线粒体是产生 ROS 的源泉, 大量的 ROS 累积会造成线粒体损伤, 机体清除损伤的线粒体, 形成线粒体自噬。线粒体自噬是指通过选择性自噬消除衰老、功能障碍、损伤的线粒体的过程, 这是线粒体维持功能的关键机制。而线粒体自噬水平下降会导致糖尿病角膜内皮的六边形结构被破坏及功能障碍, 上调线粒体自噬水平能够在氧化应激中对角膜内皮起到保护作用。本文主要对线粒体自噬在糖尿病角膜内皮病变中的作用进行综述。

【关键词】 角膜内皮; 线粒体自噬; 氧化应激; 糖尿病角膜病变

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191211-00539

Role of mitophagy in diabetic corneal endothelial lesion

Chen Chen¹, Zhou Qingjun², Xie Lixin²

¹Department of Ophthalmology, Clinical Medical College of Shandong University, Jinan 250012, China; ²State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Shandong Eye Institute, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@hotmail.com

【Abstract】 Diabetic keratopathy is one of the common ocular complications of diabetes, and diabetic patients are often accompanied by changes in the morphological structure of the corneal endothelium. Oxidative stress, inflammation, apoptosis, glucose metabolism disorders, mitochondrial injury, and endoplasmic reticulum stress are the main mechanisms of the occurrence and progression of diabetic keratopathy. Studies have shown that advanced glycation end products can activate and induce the formation of a large number of reactive oxygen species (ROS), which in turn causes cell damage and even apoptosis. Mitochondria are the source of ROS, which will be damaged when a large amount of ROS accumulate, and mitochondrial autophagy will be formed when the body removes damaged mitochondria. Mitophagy refers to the process of eliminating aging, dysfunctional, damaged mitochondria through selective autophagy, which is a key mechanism for mitochondria to maintain function. The decrease in the level of mitophagy will lead to the destruction of the hexagonal structure of the diabetic corneal endothelium and its dysfunction, and upregulating the level of mitophagy can play a protective role on corneal endothelium in oxidative stress. The role of mitophagy in diabetic corneal endothelial lesions were reviewed in this article.

【Key words】 Endothelium, corneal; Mitophagy; Oxidative stress; Diabetic keratopathy

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191211-00539

糖尿病是由环境和遗传因素共同引起、伴有胰岛素作用障碍或分泌缺陷, 以慢性高血糖为显著特征的代谢性疾病^[1-3]。据国际糖尿病联合会预测, 到 2045 年全球糖尿病患者人数将从 2017 年的 4.51 亿增至 6.93 亿^[4-5], 其中约 70% 的晚期糖尿病患者可伴有糖尿病角膜病变^[6]。高糖能够引起角膜内皮形态和结构改变^[7], 出现角膜内皮功能不良等临床表现。目前研究

者认为氧化应激、炎症、细胞凋亡、糖脂代谢紊乱、线粒体损伤和内质网应激是糖尿病角膜病变发生和发展的主要机制。线粒体是一种存在于细胞中的由双层膜包围而成的具有封闭结构的细胞器, 被称为人体的“能量工厂”^[8]。自噬是一种高度保守的细胞内稳态机制, 可以通过与溶酶体的融合靶向和降解受损组分或细胞内病原体^[9]。在饥饿时, 自噬不仅减少蛋白质合

成时所需的氨基酸,还可以消除功能冗余或受损的细胞内结构,如过氧化物酶体、线粒体和内质网^[10-12]。线粒体自噬作为自噬的一种,最早由 Lemasters 在 2005 年正式提出,指在活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)攻击、营养不足、衰老等内外环境变化下,线粒体外膜电位改变,发生去极化而出现线粒体损伤,细胞通过自噬方式高度选择性地及时清除功能受损或者不需要的线粒体。研究表明,糖尿病患者的角膜中心厚度与正常人相比显著增加,且角膜内皮形态存在明显差异,晚期糖尿病患者的角膜内皮细胞线粒体膨胀、致密,染色异常或嵴缺失^[13]。可见糖尿病患者角膜内皮细胞的线粒体存在异常,正常机体清除损伤的线粒体形成线粒体自噬。因此,研究线粒体自噬是否参与糖尿病角膜内皮病变的发生和发展具有重要意义,能够完善对糖尿病角膜内皮病变的认知。本文主要对线粒体自噬在糖尿病角膜内皮病变中的作用进行综述。

1 糖尿病角膜内皮的病理改变

角膜内皮细胞是一层位于角膜后表面的单层细胞,排列紧密,呈现出镶嵌的六边形^[14],其所特有的屏障和活跃的离子泵功能对于维持角膜的半脱水状态、正常厚度及透明性起着关键作用。角膜内皮细胞正常的生理结构和细胞密度是维持角膜形态和功能的必备条件。角膜厚度改变是角膜内皮功能损害的重要指征^[13,15]。

多数研究者认为糖尿病患者角膜内皮细胞形态发生改变,细胞多形性和变异性增加^[3,16]。Tang 等^[17]发现与非糖尿病患者相比,糖尿病患者白内障术后角膜内皮细胞形态、角膜厚度、透明度的恢复和内皮细胞密度等方面存在差异。同时, Bonanno 等^[18]也发现糖尿病角膜内皮细胞密度和形态存在明显差异,内皮泵功能出现明显损害。研究显示,糖尿病患者角膜明显增厚的同时伴有内皮细胞基质中 F-肌动蛋白纤维异常^[19],F-肌动蛋白在维持内皮细胞形态和屏障功能方面起着关键作用。Storr-Paulsen 等^[20]也证实 2 型糖尿病患者和非糖尿病患者角膜内皮结构和角膜中心厚度存在差异。Urban 等^[21]发现儿童和青少年糖尿病患者角膜内皮细胞密度降低,角膜中心增厚,并推测糖尿病病程的长短是影响两者的重要因素。通过以上研究可以得出高糖环境下角膜内皮细胞主要表现为形态及功能改变。

研究表明,糖尿病主要通过以下方式引起角膜内皮细胞损伤:(1)高血糖导致多元醇表达增加,引起细胞内渗透压升高,细胞膜 Na^+/K^+ -ATP 酶泵的功能减弱^[22];(2)持续高血糖刺激大量晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的产生,其可激活并诱发一系列促炎、促凝血反应及生成大量 ROS,进而造成细胞损伤,甚至凋亡,同时导致角膜细胞对氧化损伤的抵抗能力减弱;(3)代谢应激作用增强使细胞内水、离子代谢紊乱,产生有毒脂质过氧化物增多的同时扰乱细胞质内 F-肌动蛋白纤维的排列,改变角膜内皮细胞形态^[23]。

2 糖尿病与线粒体自噬

线粒体自噬维持细胞正常生理功能,参与神经退行性疾病、肿瘤、心脏病、糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病心肌病等多种疾

病的发生^[24-25]。Czajka 等^[24]和 Kramer 等^[26]提出糖尿病代谢功能障碍与线粒体呼吸活动和动力学有关,糖尿病患者外周血单核细胞线粒体呼吸、基础呼吸增加,备用呼吸能力下降。晚期糖尿病患者的角膜中发现内皮细胞线粒体体积大、膨胀、致密,染色异常或嵴缺失^[13],表明糖尿病患者角膜内皮细胞线粒体存在功能障碍。糖尿病患者线粒体自噬功能受损导致细胞质中检测到功能障碍的线粒体。Nisr 等^[27]研究发现,高糖刺激骨骼肌细胞可造成线粒体功能和形态紊乱。基于以上结果,可以得出在高糖的刺激下,线粒体功能、形态及动力学改变,线粒体自噬功能受损。

目前,关于 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬的多项研究已经证明,Pink1 和 Parkin 蛋白表达水平在糖尿病动物组织中降低^[25],推测长期高血糖抑制线粒体自噬,导致受损线粒体堆积,组织器官受累。Wu 等^[28]研究发现,在线粒体自噬受体 FUNDC1 缺乏时会损害线粒体功能并加重饮食诱导的肥胖和代谢综合征。Jin 等^[29]通过体外实验证实,上调脑源性神经营养因子介导的线粒体自噬能够减轻高葡萄糖诱导的脑部微血管内皮细胞损伤。Soleimanpour 等^[30]研究表明,糖尿病易感基因 *Clec16a* 可控制胰岛 β 细胞功能并通过控制线粒体自噬预防糖尿病。综上,糖尿病中线粒体自噬水平下降造成组织器官受损,而提高线粒体自噬水平可能抑制糖尿病导致的组织损伤。

3 线粒体自噬与糖尿病角膜内皮病变

Hu 等^[31]研究表明,Sirt3 通过调节 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬水平促进糖尿病角膜上皮伤口愈合,异常的线粒体自噬参与糖尿病角膜内皮病变的发生和发展。而角膜内皮细胞在维持角膜透明性方面具有重要作用,是角膜-房水屏障的重要组成部分。长期高血糖可以引起 AGEs 沉积于角膜内皮细胞,导致大量 ROS 聚积及线粒体损伤,进而诱导糖尿病角膜内皮病变的发生和发展。

3.1 线粒体自噬与糖尿病角膜内皮的病理改变

3.1.1 线粒体自噬参与糖尿病角膜内皮细胞形态学改变

Goldstein 等^[7]报道,病程>10 年的糖尿病患者角膜形态异常较多。角膜内皮细胞形态异常和异型性增加可能与多种角膜及全身疾病有关。衰老、眼内手术、炎症或其他眼部及全身因素会破坏内皮细胞规律性的镶嵌并引起细胞丢失,导致细胞表面积变化增加,内皮细胞变形,从而导致内皮层的破坏。在健康的角膜中,与内皮细胞相关的活性液泵机制可以平衡液漏。内皮细胞的液泵活性与其他液体转运上皮细胞的活性相似,依赖于离子转运机制,并在其基底外侧膜和顶端膜上表达。当液体屏障破坏时,角膜基质脱水程度降低,导致角膜厚度改变。

研究表明,糖尿病患者角膜内皮 Na^+/K^+ -ATP 酶活性的降低引起角膜形态改变,从而导致角膜损伤^[6,32-33]。当细胞缺乏 ATP 时,酶活性降低。而线粒体通过氧化磷酸化为大多数细胞提供 ATP^[34],在生理条件下通过复合物 I-V 产生超过 95% 的细胞能量。Fetterman 等^[35]在糖尿病动物模型中发现,氧化代谢受到葡萄糖和缺氧的影响,这会迅速改变 ATP 和其他主要与线粒体有关的能量相关代谢物。目前的研究认为高糖环境通

过以下途径损伤线粒体呼吸链^[36]: (1) 激活蛋白激酶 C 途径, 导致 AGEs 生成增加; (2) 激活内质网应激; (3) 直接氧化蛋白质和脂质, 引起细胞蛋白或磷脂损坏; (4) 参与 DNA 损伤, 尤其是对线粒体 DNA 的损伤; (5) 产生过氧亚硝基盐阴离子, 导致细胞内亚硝基化。同时线粒体跨膜电位水平波动可引起细胞内 ATP/ADP 比值变化。Sarparanta 等^[8]研究表明, 糖尿病患者由于血糖水平升高, 造成线粒体跨膜电位变化, 激活线粒体 ROS, ROS 产生增加可直接或间接损伤线粒体膜, 导致膜电位降低, 从而减少 ROS 的产生, 两者形成负反馈调节。研究发现, 线粒体内膜表达的解耦联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 对线粒体跨膜电位幅度有负反馈调节作用^[8]。当机体处于高血糖、高血脂或 ROS 产生过多等情况时, UCP2 表达增加, 解耦联效应增强, 可将线粒体内膜外质子转运至内膜内, 即产生质子渗漏, 引起线粒体跨膜电位的改变, 继而改变 ATP/ADP 比值和线粒体 ROS 水平^[37], 导致线粒体损伤。基于以上研究, 认为在高糖环境的角膜内皮发生线粒体功能障碍, 激活线粒体自噬, 然而长期高糖刺激导致线粒体自噬水平下降^[31], 通过影响 ATP 的生成降低 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性, 造成糖尿病角膜内皮细胞的形态学改变。

3.1.2 线粒体自噬参与糖尿病角膜内皮功能改变 Calvo-Maroto 等^[3]研究证实, 糖尿病患者角膜内皮功能下降。Aldrich 等^[13]研究认为, 这种改变与内皮细胞的屏障功能有关。角膜内皮的紧密连接和贴壁连接形成了角膜内皮屏障的完整性, 对维持角膜基质的脱水状态至关重要。在分子水平上, 屏障的完整性受到肌动蛋白细胞骨架和微管的影响。

在糖尿病模型中证实, 内皮细胞屏障功能障碍会导致角膜水肿, 引起角膜增厚, 进而导致内皮功能障碍。F-肌动蛋白是角膜内皮细胞骨架的重要组成部分, 存在于兔及人角膜内皮六角形的周边, 在维持角膜内皮细胞形状及屏障功能上起重要作用。当内皮细胞所处的环境发生改变时, 中心张力增加使细胞形态发生改变, 肌动蛋白骨架重排, 细胞间连接发生改变, 细胞收缩变圆导致细胞间裂隙形成, 内皮通透性增高。高糖环境下细胞质中 F-肌动蛋白数量减少, 并且丝状结构变得模糊。线粒体形态不断变化, 通过分裂、融合形成独特的网状结构, Shang 等^[38]研究表明, 细胞骨架系统不仅能调节线粒体的运动, 而且能够调节其形态及功能。线粒体的运动、融合分裂以及自噬等各种动态变化即为线粒体动力学, 可调节线粒体的形态功能以及分布, 进而满足细胞适应不断变化的内环境^[39]。Wang 等^[40]研究表明, 高糖环境会影响线粒体分裂-融合的平衡使得线粒体从形态上进行代偿; Hsieh 等^[41]研究表明, 在饥饿诱导的自噬过程中, 肌动蛋白细胞骨架和自噬体的形成之间存在着很强的功能联系。基于以上研究可以推测高糖环境下 F-肌动蛋白数量减少, 影响线粒体裂变的融合的同时造成角膜内皮细胞屏障受损及自噬的形成。但线粒体自噬是否与糖尿病角膜内皮功能改变有关尚待进一步研究。

3.2 线粒体自噬与糖尿病角膜内皮病变的重要发病机制——氧化应激

氧化应激是引起糖尿病角膜病变的重要机制之一, ROS 是介导氧化应激的重要成分, AGEs 能够促进细胞内 ROS 生成, 而

ROS 又能加速 AGEs 的形成, 两者之间形成恶性循环。氧化应激是指机体细胞受到内外环境的刺激后, 细胞内 ROS 和活性氮生成过多, 超过机体内抗氧化的清除能力, 破坏了机体氧化与抗氧化系统之间的平衡, 引起体内氧自由基的蓄积, 从而造成对机体组织及细胞的损伤。生理状态下, 线粒体是神经细胞内直接利用氧气制造能量的主要细胞器, 90% 以上吸入神经元的氧气被线粒体消耗。氧是把“双刃剑”, 一方面细胞利用氧分子制造能量; 另一方面氧分子在被利用的过程中会产生极活泼的中间体 (活性氧自由基) 伤害神经细胞造成氧毒性。

糖尿病状态下体内氧化应激反应显著增强, 高血糖导致的氧化应激是糖尿病角膜病变发生的重要原因之一。氧化应激的增加不仅是由于氧自由基的加速产生, 而且由于机体对这些分子清除能力的降低, 导致氧自由基在体内蓄积^[8]。研究表明, 线粒体呼吸链是细胞内 ROS 产生的主要位点, 是氧化应激的根源^[29]。

氧化应激水平的升高使线粒体膜脂质过氧化增多, 膜的刚性增加和流动性降低造成线粒体损伤, 形成线粒体自噬。Marasco 等^[42]研究表明, 白细胞介素-6 通过自噬减轻胰岛 β 细胞氧化应激。线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 通过 Nrf2/Pink 介导线粒体自噬, 对糖尿病肾病的肾小管损伤发挥有益作用^[43]。Bai 等^[44]研究表明, 线粒体自噬是一种修复糖尿病心肌氧化还原状态和保护心脏的潜在方法。硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 是硫氧还蛋白功能的负调节因子, 抑制其还原能力, 促进细胞氧化应激。研究证明, 高糖刺激 TXNIP 的过表达使细胞更容易受到氧化应激的影响, 促进细胞凋亡和过度的基质生成^[45-46], 并且还能够通过 mTOR 信号传导途径调节糖尿病肾病中的管状自噬和线粒体自噬^[47]。Lee 等^[48]研究发现, 诱导糖尿病患者血小板中的线粒体自噬可以防止严重氧化应激的发生。Seillier 等^[49]研究表明, 通过调节氧化应激维持线粒体稳态能够预防代谢综合征。因此, 可以认为线粒体 ROS 产生的增加是糖尿病发病机制的中心环节, 过多的 ROS 将刺激线粒体损伤, 增加线粒体自噬能够及时清除损伤的线粒体, 推测线粒体自噬在糖尿病角膜内皮病变的氧化应激中可能具有保护作用。

随着人们对自噬过程的不断深入了解, 发现自噬在细胞生长、发育和稳态中是必不可少的, 其在细胞成分的合成、降解和随后的循环之间保持平衡。目前, 关于糖尿病角膜病变的研究主要集中在角膜上皮细胞, 而角膜内皮病变是糖尿病角膜病变的重要组成部分。大量研究表明在糖尿病患者中, 角膜内皮形态和结构出现改变, 进而造成糖尿病角膜内皮功能营养不良。同时证实高糖刺激能够导致 ROS 水平升高, 造成线粒体损伤。现已有针对自噬调控的靶向药物氯喹的研究, 具有广泛的应用前景, 可保护角膜内皮细胞、控制角膜炎症、抑制细胞凋亡等。总之, 自噬在糖尿病角膜病变的发生和发展中具有重要作用, 但其调控机制尚未完全明确, 进一步研究线粒体自噬在糖尿病角膜内皮病变中的作用及调控机制有可能为糖尿病角膜内皮病变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] Huang Y, Shi X, Mao Q, et al. Aquaporin 5 is degraded by autophagy in diabetic submandibular gland [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61 (9) : 1049–1059. DOI: 10.1007/s11427-018-9318-8.
- [2] Reyes-Martínez JE, Ruiz-Pacheco JA, Flores-Valdéz MA, et al. Advanced hydrogels for treatment of diabetes [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13 (8) : 1375–1393. DOI: 10.1002/term.2880.
- [3] Calvo-Maroto AM, Cerviño A, Perez-Cambrodí RJ, et al. Quantitative corneal anatomy: evaluation of the effect of diabetes duration on the endothelial cell density and corneal thickness [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2015, 35 (3) : 293–298. DOI: 10.1111/opo.12191.
- [4] Wang L, Wang C, Zhang R, et al. Phenotypic characterization of a novel type 2 diabetes animal model in a SHANXI MU colony of Chinese hamsters [J]. *Endocrine*, 2019, 65 (1) : 61–72. DOI: 10.1007/s12020-019-01940-x.
- [5] Alsalam M, Estacion M, Almomani R, et al. A gain-of-function sodium channel β 2-subunit mutation in painful diabetic neuropathy [J/OL]. *Mol Pain*, 2019, 15 : 1744806919849802 [2022-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041876/>. DOI: 10.1177/1744806919849802.
- [6] Islam QU, Mehboob MA, Amin ZA. Comparison of corneal morphological characteristics between diabetic and non diabetic population [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33 (6) : 1307–1311. DOI: 10.12669/pjms.336.13628.
- [7] Goldstein AS, Janson BJ, Skeie JM, et al. The effects of diabetes mellitus on the corneal endothelium: a review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65 (4) : 438–450. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.12.009.
- [8] Sarparanta J, Garcia-Macia M, Singh R. Autophagy and mitochondria in obesity and type 2 diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2017, 13 (4) : 352–369. DOI: 10.2174/1573399812666160217122530.
- [9] Kim JK, Kim YS, Lee HM, et al. GABAergic signaling linked to autophagy enhances host protection against intracellular bacterial infections [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 4184 [2022-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305619/>. DOI: 10.1038/s41467-018-06487-5.
- [10] Kim JH, Kim KM, Jeong JU, et al. Nrf2-heme oxygenase-1 modulates autophagy and inhibits apoptosis triggered by elevated glucose levels in renal tubule cells [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38 (3) : 318–325. DOI: 10.23876/j.krcp.18.0152.
- [11] Wang W, Wang Q, Wan D, et al. Histone HIST1H1C/H1.2 regulates autophagy in the development of diabetic retinopathy [J]. *Autophagy*, 2017, 13 (5) : 941–954. DOI: 10.1080/15548627.2017.1293768.
- [12] 邹雪香, 李娟. 自噬在角膜病中的作用及调节自噬的潜在治疗效果 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (2) : 129–133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.011.
Zou XX, Li J. The role of autophagy and potential therapeutic effect of autophagy regulation in cornea diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (2) : 129–133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.011.
- [13] Aldrich BT, Schlötzer-Schrehard U, Skeie JM, et al. Mitochondrial and morphologic alterations in native human corneal endothelial cells associated with diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (4) : 2130–2138. DOI: 10.1167/iovs.16-21094.
- [14] Sahu PK, Das GK, Agrawal S, et al. Comparative evaluation of corneal endothelium in diabetic patients undergoing phacoemulsification [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2017, 24 (4) : 195–201. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_212_16.
- [15] Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface [J/OL]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7 (3) : e251 [2022-01-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319106/>. DOI: 10.1038/nutd.2017.4.
- [16] El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11 : 481–486. DOI: 10.2147/OPTH.S126217.
- [17] Tang Y, Chen X, Zhang X, et al. Clinical evaluation of corneal changes after phacoemulsification in diabetic and non-diabetic cataract patients, a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 14128 [2022-01-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074989/>. DOI: 10.1038/s41598-017-14656-7.
- [18] Bonanno JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump [J]. *Exp Eye Res*, 2012, 95 (1) : 2–7. DOI: 10.1016/j.exer.2011.06.004.
- [19] Bikhova G, Oshitari T, Tawada A, et al. Corneal changes in diabetes mellitus [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8 (4) : 294–302. DOI: 10.2174/157339912800840479.
- [20] Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, et al. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (2) : 158–160. DOI: 10.1111/aos.12064.
- [21] Urban B, Raczynska D, Bakunowicz-Łazarczyk A, et al. Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013 : 913754 [2022-01-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24381412/>. DOI: 10.1155/2013/913754.
- [22] Skeie JM, Aldrich BT, Goldstein AS, et al. Proteomic analysis of corneal endothelial cell-descemet membrane tissues reveals influence of insulin dependence and disease severity in type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (3) : e0192287 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529022/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0192287.
- [23] Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40 (6) : 1013–1020. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.12.012.
- [24] Czajka A, Ajaz S, Gnudi L, et al. Altered mitochondrial function, mitochondrial DNA and reduced metabolic flexibility in patients with diabetic nephropathy [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2 (6) : 499–512. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.002.
- [25] Tang Y, Liu J, Long J. Phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1 and Parkin in diabetic heart: role of mitophagy [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6 (3) : 250–255. DOI: 10.1111/jdi.12302.
- [26] Kramer PA, Ravi S, Chacko B, et al. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes; implications for their use as bioenergetic biomarkers [J]. *Redox Biol*, 2014, 2 : 206–210. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.026.
- [27] Nisr RB, Shah DS, Ganley IG, et al. Proinflammatory NF κ B signalling promotes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle in response to cellular fuel overloading [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (24) : 4887–4904. DOI: 10.1007/s00011-019-03148-8.
- [28] Wu H, Wang Y, Li W, et al. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome [J]. *Autophagy*, 2019, 15 (11) : 1882–1898. DOI: 10.1080/15548627.2019.1596482.
- [29] Jin H, Zhu Y, Li Y, et al. BDNF-mediated mitophagy alleviates high-glucose-induced brain microvascular endothelial cell injury [J]. *Apoptosis*, 2019, 24 (5–6) : 511–528. DOI: 10.1007/s10495-019-01535-x.
- [30] Soleimanpour SA, Gupta A, Bakay M, et al. The diabetes susceptibility gene Clec16a regulates mitophagy [J]. *Cell*, 2014, 157 (7) : 1577–1590. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.016.
- [31] Hu J, Kan T, Hu X. Sirt3 regulates mitophagy level to promote diabetic corneal epithelial wound healing [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181 : 223–231. DOI: 10.1016/j.ex-er.2019.02.011.
- [32] Al-Fahdawi S, Qahwaji R, Al-Waisi AS, et al. A fully automated cell segmentation and morphometric parameter system for quantifying corneal endothelial cell morphology [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, 160 : 11–23. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.03.015.
- [33] Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea [J]. *Vision Res*,

- 2017, 139: 138–152. DOI: 10. 1016/j. visres. 2017. 03. 002.
- [34] Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes [J]. *Autophagy*, 2015, 11(7): 1146–1160. DOI: 10. 1080/15548627. 2015. 1051295.
- [35] Fetterman JL, Holbrook M, Flint N, et al. Restoration of autophagy in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 207–217. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2016. 01. 043.
- [36] Kowluru RA, Mishra M, Kowluru A, et al. Hyperlipidemia and the development of diabetic retinopathy: comparison between type 1 and type 2 animal models [J]. *Metabolism*, 2016, 65(10): 1570–1581. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2016. 07. 012.
- [37] Hass DT, Barnstable CJ. Mitochondrial uncoupling protein 2 knock-out promotes mitophagy to decrease retinal ganglion cell death in a mouse model of glaucoma [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(18): 3582–3596. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 2702-18. 2019.
- [38] Shang X, Li J, Yu R, et al. Sepsis-related myocardial injury is associated with Mst1 upregulation, mitochondrial dysfunction and the Drp1/F-actin signaling pathway [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2): 91–103. DOI: 10. 1007/s10735-018-09809-5.
- [39] Suárez-Rivero JM, Villanueva-Paz M, de la Cruz-Ojeda P, et al. Mitochondrial dynamics in mitochondrial diseases [J/OL]. *Diseases*, 2016, 5(1): 1 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933354/>. DOI: 10. 3390/diseases5010001.
- [40] Wang D, Sun H, Song G, et al. Resveratrol improves muscle atrophy by modulating mitochondrial quality control in STZ-induced diabetic mice [J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(9): e1700941 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578301/>. DOI: 10. 1002/mnfr. 201700941.
- [41] Hsieh CW, Yang WY. Omegasome-proximal PtdIns(4,5)P2 couples F-actin mediated mitoaggregate disassembly with autophagosome formation during mitophagy [J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 969 [2022-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814505/>. DOI: 10. 1038/s41467-019-08924-5.
- [42] Marasco MR, Conteh AM, Reissaus CA, et al. Interleukin-6 reduces β -cell oxidative stress by linking autophagy with the antioxidant response [J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1576–1588. DOI: 10. 2337/db17-1280.
- [43] Xiao L, Xu X, Zhang F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1 [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 297–311. DOI: 10. 1016/j. redox. 2016. 12. 022.
- [44] Bai T, Wang F, Zheng Y, et al. Myocardial redox status, mitophagy and cardioprotection: a potential way to amend diabetic heart? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(17): 1511–1521. DOI: 10. 1042/CS20160168.
- [45] Huang C, Lin MZ, Cheng D, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates dysfunction of tubular autophagy in diabetic kidneys through inhibiting autophagic flux [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(3): 309–320. DOI: 10. 1038/labinvest. 2014. 2.
- [46] Devi TS, Somayajulu M, Kowluru RA, et al. TXNIP regulates mitophagy in retinal Müller cells under high-glucose conditions; implications for diabetic retinopathy [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2777 [2022-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492550/>. DOI: 10. 1038/cddis. 2017. 190.
- [47] Huang C, Zhang Y, Kelly DJ, et al. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) regulates tubular autophagy and mitophagy in diabetic nephropathy through the mTOR signaling pathway [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29196 [2022-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381856/>. DOI: 10. 1038/srep29196.
- [48] Lee SH, Du J, Stitham J, et al. Inducing mitophagy in diabetic platelets protects against severe oxidative stress [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(7): 779–795. DOI: 10. 15252/emmm. 201506046.
- [49] Seillier M, Pouyet L, N'Guessan P, et al. Defects in mitophagy promote redox-driven metabolic syndrome in the absence of TP53INP1 [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(6): 802–818. DOI: 10. 15252/emmm. 201404318.

(收稿日期:2022-01-30 修回日期:2022-11-02)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions)4个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中目的部分为本课题对所涉及的研究内容及亟待解决的问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文文题(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和Email地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)