

线粒体遗传学机制在年龄相关性黄斑变性中的研究进展

王宇松 综述 孙晓东 审校

上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海市眼底病重点实验室,上海 200080

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

【摘要】 线粒体是细胞的“能量工厂”,其功能受细胞核及线粒体双重遗传学机制严格调控。随着年龄增加,线粒体基因组复制错误及氧化损伤积累、表观修饰模式改变,造成衰老相关线粒体功能障碍。上述机制在年龄相关性黄斑变性(AMD)的发生和发展中发挥着重要作用。衰老相关线粒体遗传物质改变发生于视网膜色素上皮(RPE)及神经视网膜细胞中,影响细胞能量代谢及功能活性,介导 RPE 氧化应激、溶酶体损伤及炎性凋亡等多个病理过程,并最终导致 RPE 功能障碍、视网膜沉积物及炎症微环境形成。针对线粒体遗传学的保护性干预是 AMD 早期预防和治疗的新思路,线粒体衍生肽 Humanin 等新靶点正在被广泛研究。本文对线粒体遗传学机制与 AMD 疾病进展相关研究进行综述,为探讨 AMD 的病理机制和防治策略提供新的思路。

【关键词】 线粒体; 年龄相关性黄斑变性; 线粒体 DNA; 线粒体功能障碍

基金项目: 国家自然科学基金项目(81730026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200511-00331

Research progress of mitochondrial genetics in age-related macular degeneration

Wang Yusong, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Fundus Disease, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Mitochondria are the center of cellular energy metabolism, and their functions are tightly regulated by the nuclear and mitochondria genomes. Potential mechanisms responsible for age-related mitochondrial dysfunction include the accumulation of mitochondrial DNA (mtDNA) damage caused by replication errors or oxidative damage, and the epigenetic changes in mtDNA (mitoepigenetics). These mechanisms are essential for the development and progression of age-related macular degeneration (AMD). Age-related mtDNA damage disrupts energy metabolism and cellular function in the retinal pigment epithelium (RPE) and neuroretinal cells, which further mediates oxidative stress, lysosomal dysfunction and pyroptosis, resulting in RPE degeneration, drusen deposition and retinal inflammation. Mitochondrial genome protection, such as humanin administration, may be a promising preventive or therapeutic target in the early stages of AMD. This review focused on the research progress of the mitochondrial genetic mechanism in AMD pathogenesis and provided new ideas for exploring the prevention and treatment strategies of AMD.

【Key words】 Mitochondria; Age-related macular degeneration; Mitochondrial DNA; Mitochondrial dysfunction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81730026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200511-00331

线粒体是真核细胞的能量合成及代谢中心,对维持细胞完整性、调控细胞生存与凋亡发挥关键性作用。线粒体功能障碍严重影响细胞、组织的能量平衡,是导致年龄相关性疾病发生发展的重要因素^[1]。目前发现线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 损伤及表观遗传修饰是衰老相关线粒体功能障碍发生的重要原因。研究显示,线粒体功能障碍及氧化应激是视网膜色素上皮损伤、感光细胞退变及视网膜炎症中的重要启动因素,对研究年龄相关性黄斑变性 (age-related macular

degeneration, AMD) 的病理机制具有重要生物学意义^[2-3]。本文就线粒体遗传学调控及能量代谢异常在 AMD 中的研究进展进行综述。

1 线粒体遗传学

1.1 线粒体基因组特征

线粒体由需氧菌和原始真核细胞之间的共生关系进化而来,是含有多拷贝、16 569 bp 环状双链 mtDNA 分子的半自主细

胞器^[4]。线粒体基因组编码 13 个氧化磷酸化复合体的功能性蛋白亚基、线粒体蛋白质合成所需的 22 种 tRNA 和 2 种 rRNA,对维持氧化磷酸化呼吸链功能具有重要意义^[5]。mtDNA 由富含鸟嘌呤的重链(H)和富含胞嘧啶的轻链(L)组成,基因排列紧凑、存在基因重叠现象,缺乏内含子结构;双链分子不与组蛋白缠结,类核区可检测到线粒体单链 DNA 结合蛋白、线粒体转录因子 A、mtDNA 聚合酶、TWINKLE 以及 RNA 聚合酶等蛋白分子,稳定 mtDNA 结构并调控 mtDNA 复制、转录及损伤修复等生理过程^[6]。值得注意的是,线粒体基因组不结合组蛋白且无完善的核酸修复系统,在线粒体内膜呼吸链的影响下,mtDNA 易发生氧化损伤及突变。

1.2 线粒体基因损伤及修复机制

线粒体电子传输链的氧利用度有限,约 2%~5% 的氧气无法完全还原而导致活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)和过氧化物的生成,其生成过量将导致 mtDNA 损伤^[7]。mtDNA 损伤包括 DNA 单链断裂、双链断裂、链间交联和碱基修饰及替换等,使线粒体在细胞、细胞器水平具有基因异质性。然而,多拷贝特征使线粒体基因组损伤的致病性存在阈值效应,即突变型 mtDNA 约达 80% 时细胞出现代谢障碍^[6]。mtDNA 突变发生后,线粒体拥有独特的融合机制和基因修复机制辅助去除突变型 mtDNA 拷贝,维持氧化磷酸化功能。线粒体融合机制涉及融合蛋白介导外膜融合和视神经萎缩蛋白 1 介导的内膜融合过程^[8];而 mtDNA 损伤修复机制主要包括糖基化酶、AP 内切酶及 DNA 聚合酶 γ 介导的碱基切除修复、hMSH2 及 Y-box 结合蛋白 1 介导的错配修复和 PARP1 酶及 MRN 复合体等介导的微同源性末端接合等^[9-10]。已有研究证实,随着年龄增加,体细胞内 ROS 蓄积、抗氧化物水平下降、DNA 复制错误及修复酶表达下调等参与线粒体基因组突变的累积,是衰老相关的线粒体功能下降的重要机制;而 mtDNA 突变的累积促进线粒体功能下降和更多 ROS 的产生,形成恶性循环进而加速衰老、诱导疾病发生^[11-12]。

1.3 线粒体基因组表观遗传学修饰

线粒体表观遗传学是生命科学研究的崭新领域,涉及线粒体基因的表观遗传修饰及其与核基因组之间庞大的表观修饰作用网络。线粒体表观遗传学分为 4 个水平:mtDNA 水平修饰、类核区蛋白分子修饰、mtRNA 修饰及非编码 RNA 的转录后调控,其中 mtDNA 甲基化随年龄增加的累积效应及特定基因沉默效应在慢性退行性疾病中发挥作用。mtDNA 甲基化常发生于启动子区和非编码区 mtDNA 控制区域(displacement loop region, D-loop),通过 DNA 甲基转移酶(DNMT1、DNMT3A、DNMT3B)将甲基从 S-腺苷蛋氨酸转移到第 5 位胞嘧啶碱基上(5-mC),影响 mtDNA 的基因表达及复制过程^[13]。5-mC 位点可被 TET 转位蛋白加氧形成 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC),5-hmC 曾被认为是修复酶作用的中间产物,经氧化代谢及 DNA 修复酶切除后被正常胞嘧啶取代。近期发现 5-hmC 通过与甲基 CpG 结合蛋白 2 结合,亦是线粒体基因组结构和基因表达的调节节点^[14]。值得注意的是,mtDNMT1 上调可不对称影响线粒体 DNA 从重链到轻链转录表

达:即上调 mtDNA 重链的 NADH 脱氢酶 1,而下调轻链 NADH 脱氢酶 6,这提示甲基化调控 mtDNA 表达具有选择性。此外,线粒体类核区蛋白分子参与转录后 mtRNA 加工和核糖体组装过程,线粒体转录因子 A 的乙酰化、磷酸化及泛素化修饰将影响类核 mtDNA 的组装及功能,导致 mtDNA 转录异常和线粒体功能障碍^[15]。

1.4 线粒体-细胞核基因组的双向调控

线粒体和细胞核基因组的双向调控在生命信息传递过程中发挥重要作用^[16]。从细胞核到线粒体的信号传递称为顺向调节,核编码的转录因子、辅活化因子及表观修饰酶直接调节线粒体基因组复制、转录、表观修饰及转录后调控过程^[16-17],调控线粒体的功能状态以满足细胞需求。相反,线粒体亦可逆向调节核基因组表达及表观修饰:一方面,逆行反应基因 2p 将线粒体功能信号传递至细胞核,激活核内转录因子;另一方面,线粒体能量代谢产生的乙酰辅酶 A、S-腺苷甲硫氨酸等是调控核染色体组蛋白乙酰化、DNA 和组蛋白甲基化的重要辅因子,参与调控核基因表观修饰状态^[18-19]。此外,应激状态下线粒体未折叠蛋白反应介导组蛋白 H3K9me2 修饰,广泛抑制核基因转录水平,并特异性激活线粒体未折叠蛋白反应相关基因表达,促进线粒体蛋白稳态,延长细胞寿命。这种双向调节构成了复杂的调节网络,建立细胞适应性。

2 线粒体遗传学与 AMD

AMD 是 50 岁以上人群发生不可逆性视力下降的主要原因之一,然而目前其病因仍不明确,年龄、遗传、吸烟以及高血压病史是 AMD 的发病危险因素。越来越多证据表明,线粒体遗传学改变是 AMD 相关感光细胞、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)退行性变及玻璃膜疣(drusen)形成等病理变化的重要机制^[20]。随着年龄增加,高氧环境下 RPE 细胞内线粒体基因组损伤累积,能量代谢效率下降,达到组织阈值后诱发 RPE 退变、视网膜氧化应激及炎症反应,共同导致 AMD^[21]。

2.1 线粒体遗传学改变与 RPE 功能障碍

研究显示,RPE 是视网膜发生衰老相关 mtDNA 损伤的重点部位,且损伤程度随年龄而加重,年龄相匹配的 AMD 患者 RPE 的 mtDNA 异质性较非 AMD 者显著增高^[21-22]。线粒体基因组损伤位点广泛,在 D 环、编码 rRNA 及 tRNA 基因等区域均检测到 DNA 损伤^[21]。Kaarniranta 等^[23]发现,AMD 患眼编码 NADH 脱氢酶的基因 mt4917A>G 突变和 NADH-泛醌氧化还原酶基因 mtA11812A>G 突变的发生率均显著高于正常眼,且与 RPE 细胞 ROS 水平高度相关。此外,随年龄增长,mtDNA 修复酶如 PARP1、mutY 同源型和核酸内切酶等水平逐步降低,加重 mtDNA 损伤负担^[22]。干性 AMD 模型研究显示,RPE 细胞线粒体数量及呼吸链相关亚基减少与脱色素现象、视网膜下沉积物增多等病理表现具有相关性,提示 mtDNA 损伤及线粒体功能障碍导致 RPE 代谢障碍、胞内钙稳态破坏并影响线粒体-核信号,全面影响 RPE 细胞功能^[24]。

吞噬消化感光细胞外节和促进视循环中 11-顺视黄醛再生

是 RPE 维持视网膜功能的主要方式。衰老相关 mtDNA 损伤叠加在视网膜高氧浓度和高氧耗的基础上,过量 ROS 损伤溶酶体,导致外节的不完全消化,细胞内外脂褐素沉积进而发展为玻璃膜疣^[25]。随着脂褐素的慢性光化学作用,大量氧自由基产生并进一步诱导脂质过氧化,再次加重 RPE 细胞损伤。

自噬是 RPE 清除异常线粒体、改善细胞代谢功能的保护机制之一,通过活性氧或线粒体内膜损伤激活的 P13KC3 通路或 PINK1/Parkin 通路启动自噬信号,维持线粒体稳态^[26]。溶酶体功能下降(如感光细胞外节消化相关的 *CTSD* 基因或 β A3/A1-crystallin 基因等缺陷)及脂褐素沉积造成的自噬能力降低与 AMD 发病密切相关。自噬下调伴随 mtDNA 损伤及 ROS 产生增加,参与启动 RPE 凋亡或炎症性凋亡,释放炎症因子和血管生成因子 A^[27]。这些变化共同导致 RPE 萎缩及视网膜局部炎症反应,启动一系列 AMD 相关病理改变。

2.2 线粒体遗传学改变与视网膜炎症反应

线粒体损伤通过多种方式促进视网膜炎症发生。衰老 RPE 的抗氧化系统及自噬下调背景下,线粒体基因组损伤及甲基化修饰的积累和过量 ROS 的产生,一方面通过 NLRP3 炎症小体途径激活 Caspase 1/11 及下游通路, Gasdermin D 水解并发生 N 端寡聚化作用,移位至质膜而形成非选择性小孔,引起 RPE 细胞渗透性溶胀、破裂^[28]。RPE 细胞内炎症因子及炎症内容物释放至视网膜微环境,诱导局部小胶质细胞/巨噬细胞向 M1 型活化,启动炎症反应。另一方面,RPE 损伤后启动线粒体损伤相关分子模式并释放 mtDNA,激活 Toll 样受体 9 进而促进 cGAS/STING 通路和 MAPK 信号通路活化,通过核因子- κ B 通路直接诱导下游炎症因子释放^[29]。Kerur 等^[30] 在干性 AMD 相关研究中证实,患者 RPE 中 cGAS、 β 干扰素、Gasdermin D 和 caspase-4 等表达量增加,且与脂质过氧化物 oxPAPC 含量升高相一致,推测线粒体代谢功能受损诱导视网膜慢性炎症。因此,在自噬、抗氧化系统功能降低的背景下,衰老 RPE 细胞内 mtDNA 的积累直接参与视网膜慢性炎症反应的发生及发展,进一步加重 AMD 患者视网膜微环境损伤。

3 小结及展望

越来越多的证据支持 AMD 发病与衰老相关线粒体遗传学改变有关的假说。衰老过程中,线粒体 DNA 突变或甲基化沉默诱导线粒体复制、转录及能量代谢功能障碍,氧化磷酸化效率逐渐降低,ROS 生成增加,损伤 mtDNA 并不断累积。线粒体基因组损伤在 RPE 退变、drusen 形成和视网膜慢性炎症的不同环节发挥作用,导致感光细胞死亡和不可逆性视力受损。因此,及时调控衰老相关线粒体功能障碍有望成为抑制 AMD 病程进展的新思路^[31]。近期研究发现,线粒体衍生肽家族成员 humanin 可抑制 ROS 生成、上调线粒体谷胱甘肽水平等,中和过量生成的 ROS,保护细胞核及线粒体基因组,有效预防 RPE 氧化损伤^[32,33]。此外,AICAR 等 AMPK 激动剂通过 PGC-1 α 相关基因转录有助于调控线粒体生物合成,并促进缺陷型线粒体的自噬清除,在 RPE 活性和视网膜炎症微环境调节中具有重要意义^[34]。未来研究如能通过更有效的手段靶向性控制线粒

体融合/裂变及基因组损伤修复的核心环节,在更早期保护线粒体功能,有望保护 RPE 形态并维持其功能,调控视网膜微环境,为 AMD 患者视力损伤的防治带来希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (26): 2656-2668. DOI: 10.1056/NEJMra022567.
- [2] 陈强, 梁丽娜. 线粒体损伤及其相关眼病 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(10): 812-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.017.
Chen Q, Liang LN. Mitochondrial damage and related ocular disorders [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(10): 812-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.017.
- [3] Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration [J]. *Nat Med*, 2008, 14(2): 194-198. DOI: 10.1038/nm1709.
- [4] Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution [J]. *Science*, 1999, 283(5407): 1476-1481. DOI: 10.1126/science.283.5407.1476.
- [5] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome [J]. *Nature*, 1981, 290(5806): 457-465. DOI: 10.1038/290457a0.
- [6] DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33: 89-104. DOI: 10.1016/j.arr.2016.04.006.
- [7] Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, et al. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36027-36031 [2022-11-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12840017>. DOI: 10.1074/jbc.M304854200.
- [8] Chaudhari SN, Kipreos ET. Increased mitochondrial fusion allows the survival of older animals in diverse *C. elegans* longevity pathways [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 182 [2022-11-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28769038>. DOI: 10.1038/s41467-017-00274-4.
- [9] Caston RA, Demple B. Risky repair: DNA-protein crosslinks formed by mitochondrial base excision DNA repair enzymes acting on free radical lesions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 107: 146-150. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.025.
- [10] Zinovkina LA. Mechanisms of mitochondrial DNA repair in mammals [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2018, 83(3): 233-249. DOI: 10.1134/S0006297918030045.
- [11] Giorgi C, Marchi S, Simoes I, et al. Mitochondria and reactive oxygen species in aging and age-related diseases [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 340: 209-344. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.006.
- [12] Kang E, Wang X, Tippner-Hedges R, et al. Age-related accumulation of somatic mitochondrial DNA mutations in adult-derived human iPSCs [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(5): 625-636. DOI: 10.1016/j.stem.2016.02.005.
- [13] Dong Z, Pu L, Cui H. Mitoepigenetics and its emerging roles in cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 4 [2022-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039210>. DOI: 10.3389/fcell.2020.00004.
- [14] Pollack Y, Kasir J, Shemer R, et al. Methylation pattern of mouse mitochondrial DNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 1984, 12(12): 4811-4824. DOI: 10.1093/nar/12.12.4811.
- [15] Hensen F, Potter A, van Esvelde SL, et al. Mitochondrial RNA granules are critically dependent on mtDNA replication factors Twinkle and mtSSB [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7): 3680-3698. DOI: 10.1093/nar/gkz047.
- [16] Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 40-52.

- DOI:10.1038/s41582-018-0101-0.
- [17] Patil V, Cuenin C, Chung F, et al. Human mitochondrial DNA is extensively methylated in a non-CpG context [J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (19) : 10072–10085 [2022-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31665742>. DOI:10.1093/nar/gkz762.
- [18] Pietrocola F, Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, et al. Acetyl coenzyme A: a central metabolite and second messenger [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(6) : 805–821. DOI:10.1016/j.cmet.2015.05.014.
- [19] Haws SA, Yu D, Ye C, et al. Methyl-metabolite depletion elicits adaptive responses to support heterochromatin stability and epigenetic persistence [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(2) : 210–223. e8. DOI:10.1016/j.molcel.2020.03.004.
- [20] Feher J, Kovacs I, Artico M, et al. Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(7) : 983–993. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.012.
- [21] Terluk MR, Kappahn RJ, Soukup LM, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(18) : 7304–7311. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0190-15.2015.
- [22] Lin H, Xu H, Liang FQ, et al. Mitochondrial DNA damage and repair in RPE associated with aging and age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6) : 3521–3529. DOI:10.1167/iovs.10-6163.
- [23] Kaarimanta K, Pawlowska E, Szczepanska J, et al. Role of mitochondrial dna damage in ROS-mediated pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10) : 2374 [2022-12-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091656>. DOI:10.3390/ijms20102374.
- [24] Dieguez HH, Romeo HE, Alaimo A, et al. Oxidative stress damage circumscribed to the central temporal retinal pigment epithelium in early experimental non-exudative age-related macular degeneration [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131 : 72–80. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.035.
- [25] Felszeghy S, Viiri J, Paterno JJ, et al. Loss of NRF-2 and PGC-1 α genes leads to retinal pigment epithelium damage resembling dry age-related macular degeneration [J]. *Redox Biol*, 2019, 20 : 1–12. DOI:10.1016/j.redox.2018.09.011.
- [26] Sridevi Gurubaran I, Viiri J, Koskela A, et al. Mitophagy in the retinal pigment epithelium of dry age-related macular degeneration investigated in the *NFE2L2/PGC-1 α* ^{-/-} mouse model [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6) : 1976 [2022-12-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32183173>. DOI:10.3390/ijms21061976.
- [27] Piippo N, Korhonen E, Hytti M, et al. Oxidative stress is the principal contributor to inflammasome activation in retinal pigment epithelium cells with defunct proteasomes and autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1) : 359–367. DOI:10.1159/000492886.
- [28] 孙梦莎, 闫泉, 孙晓东. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体在年龄相关性黄斑变性中的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(4) : 316–320. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017.
- Sun MS, Yan Q, Sun XD. Research progress of nucleotide-binding oligomerization domain like receptors 3 inflammasome in age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(4) : 316–320. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017.
- [29] Bader V, Winklhofer KF. Mitochondria at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 99 : 163–171. DOI:10.1016/j.semedb.2019.05.028.
- [30] Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, et al. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration [J]. *Nat Med*, 2018, 24(1) : 50–61. DOI:10.1038/nm.4450.
- [31] Datta S, Cano M, Ebrahimi K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 60 : 201–218. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.03.002.
- [32] Nashine S, Cohen P, Chwa M, et al. Humanin G (HNG) protects age-related macular degeneration (AMD) trans-mitochondrial ARPE-19 cybrids from mitochondrial and cellular damage [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7) : e2951 [2022-12-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28726777>. DOI:10.1038/cddis.2017.348.
- [33] Yen K, Mehta HH, Kim SJ, et al. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan [J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12) : 11185–11199 [2022-12-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32575074>. DOI:10.18632/aging.103534.
- [34] Kawashima H, Ozawa Y, Toda E, et al. Neuroprotective and vision-protective effect of preserving ATP levels by AMPK activator [J]. *FASEB J*, 2020, 34(4) : 5016–5026. DOI:10.1096/fj.201902387RR.

(收稿日期:2023-01-18 修回日期:2023-08-10)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则,最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审过程至少要求在不同医疗机构的 3 人中进行,审稿过程中严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

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)