

环境污染与 DR 的关系研究进展

袁天宜 综述 邹海东 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院 上海市眼病防治中心/上海市眼科医院 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心,上海 200080

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@sjtu.edu.cn

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是由持续高血糖状态导致的一种慢性进行性视网膜病变,已成为我国人群中重度视力损伤和盲的主要原因之一。然而,目前对于 DR 发生和发展的相关因素仍未完全明确。目前研究确认的部分环境污染物,如空气颗粒物、硫化氢、钴、镉、铯、邻苯二甲酸酯、甲基乙二醛和 2-哌啶酮等,可能会通过氧化应激、炎症反应和血管内皮细胞生长因子的相关通路增加 DR 的发病风险或加速病程进展。为了明确环境污染物暴露与 DR 之间的因果关系和剂量-反应关系,仍需要进一步研究探索具体的发病机制,并进行对环境暴露量化测量的纵向研究。本文就包括空气污染、重金属污染和化学污染在内的环境污染物与 DR 相关的近期流行病学研究结果和病理生理机制进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 环境污染; 空气污染; 重金属污染; 化学污染

基金项目: 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心项目(19DZ2250100); 上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划重点学科项目(GWVI-11.1-30)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211228-00719

Research progress on the association between environmental pollution and diabetic retinopathy

Yuan Tianyi, Zou Haidong

Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center/Shanghai Eye Hospital, Shanghai Engineering Research Center of Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zou Haidong, Email: zouhaidong@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a chronic progressive retinal disease caused by sustained hyperglycemia, which has become one of the leading causes of severe visual impairment and blindness in China. Nevertheless, factors that contribute to the pathogenesis and progression of DR remain unclear. Previous research has revealed that some environmental pollutants including particulate matter, H₂S, cobalt, cadmium, cesium, phthalic acid esters, methylglyoxal and 2-piperidone can potentially increase the risk or progression of DR through the related pathways of oxidative stress, inflammatory response and vascular endothelial growth factor. To clarify the causal and dose-response relationship between exposure to environmental pollutants and DR, further investigation is required to explore the detailed mechanisms. Moreover, longitudinal studies with quantified measurements of environmental exposures are also needed. This article reviews recent epidemiological research and the potential mechanisms of correlation between DR and air pollution, heavy metal pollution and chemical pollution.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Environmental pollution; Air pollution; Heavy metal pollution; Chemical pollution

Fund program: Shanghai Engineering Research Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases (19DZ2250100); Shanghai Public Health Three-Year Action Plan (GWVI-11.1-30)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211228-00719

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是高血糖状态下并发的一种慢性进行性视网膜病变,近 20 年来,全球 DR 年发病率已达到 2.2%~12.7%,其进展率为 3.4%~12.3%^[1]。在我国糖尿病患者中,DR 患病率已高达 18.8%~26.1%^[2]。

按照严重程度,DR 可分为非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。DR 早期发病隐匿,当患者感到视力明显下降时,往往已进入 PDR 期,此时治

预后较差。在欧美发达国家,DR 是工作年龄人群中重度视力损伤和盲的主要原因之一^[3],在我国,DR 也已日益成为重要的公共卫生问题。但至今,对于 DR 发生和发展的相关因素仍未完全明确。目前已知与 DR 发病有关的病理生理机制包括多元醇途径、己糖胺途径、蛋白激酶 C 途径、糖基化终末产物形成、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 释放等^[4]。目前已知可用于人群防控、与 DR 发生有关的影响因素包括高血糖、高血压、高血脂等^[5-8]。随着社会发展和生活环境改变,不断有新的 DR 相关因素被发现,如环境污染等。

环境污染是指由人为因素导致环境和生态平衡被破坏,对公众健康构成威胁的现象^[9]。常见的环境污染包括空气污染、重金属污染、化学污染等^[10]。世界卫生组织在 2021 年报告中提出,环境污染和其他环境风险相关的死亡人数约占全球总死亡人数的 24%,其中 2/3 的死因是由于环境污染造成的心脏病、脑卒中和肿瘤等^[11]。近年来越来越多的研究表明,环境污染的暴露会影响 DR 的发生和发展。本文就环境污染与 DR 关系的研究进展进行综述。

1 空气污染

目前,主要的空气污染物分为 2 类,一类是以粉尘、烟液滴、颗粒物(particulate matter, PM) 等为代表的气溶胶状态污染物,另一类是以碳氧化物、氮氧化物、硫化物等为代表的气体状态污染物^[12]。不同空气污染物的来源不同,但大部分与人类活动有关,如燃烧煤炭等燃料、工业废气和交通尾气的排放等。

1.1 PM

PM 是指空气中均匀分散的固体或液体颗粒,其化学组成十分复杂。全世界 PM 的来源主要是汽油、柴油、木材、煤炭等的燃烧等^[13]。目前受到广泛关注的 PM 包括细颗粒物 PM_{2.5}(粒径 ≤ 2.5 μm) 和可吸入颗粒物 PM₁₀(粒径 ≤ 10 μm)。

Pan 等^[14]对 2003—2012 年 6 369 例 20 岁以上糖尿病患者进行回顾性队列研究,结果发现 PM 暴露与 DR 发病率之间存在正相关,如其中新诊断为 DR 的 579 例患者,平均随访时间为 5.6 年的研究表明,PM_{2.5} 浓度每增加 9.1 μg/m³,DR 发病风险增加的优势比(odds ratio, OR) 和 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI) 为 1.26(1.10~1.45);PM₁₀ 浓度每增加 15.9 μg/m³,DR 发病风险增加的 OR 和 95% CI 为 1.30(1.14~1.49)。Shan 等^[15]开展的针对中国农村人口 2000—2016 年的横断面研究表明,3 111 例糖尿病患者中 329 例被诊断为 DR,PM_{2.5} 浓度每增加 10 μg/m³,DR 发病风险增加 1.41 倍。相关研究均表明,PM 是 DR 发病的潜在促进因素。

PM 暴露与 DR 患病相关的病理生理机制尚未明确。有研究推测,PM 会引起全身炎症和血清细胞因子升高,如 VEGF、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、细胞黏附分子 1 和白细胞介素 6 等^[14],其中 TNF-α 会导致视网膜毛细血管退化^[16]。其他不少细胞因子表达增加会导致白细胞黏附到视网膜毛细血管,进而造成白细胞淤滞、周细胞损伤、血管通透性增加和血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB) 破坏^[17],参与 DR 发生和发展。

1.2 硫化氢

硫化氢(H₂S)是无色、有刺激性恶臭、易挥发的大气污染物,常见于石油炼制、天然气净化和沼气燃烧产生的废气中,也可来源于污水和垃圾废物处理过程中发生的化学反应^[18-19]。空气中的 H₂S 对金属设备和管道有强腐蚀性,H₂S 经人体呼吸道吸入入血后大部分可被氧化为硫酸盐及硫代硫酸盐经尿液排出,小部分仍保持游离状态,即使在低浓度(4~139 mg/m³) 下也会损伤人体呼吸、神经和生殖系统^[20]。

Han 等^[18]测量了糖尿病患者房水中的 H₂S 水平,结果发现 PDR 组眼内 H₂S 浓度为(100.7±42.90) μmol/L,明显高于 NPDR 组的(62.29±8.35) μmol/L 和对照组的(52.58±7.423) μmol/L。5 例 PDR 患者在接受抗 VEGF 药物注射后房水中 H₂S 值为(91.74±16.44) μmol/L,比治疗前的(129.3±50.54) μmol/L 显著降低。Ran 等^[21]观察到正常对照组血浆 H₂S 浓度为(49.67±9.72) μmol/L,明显低于 PDR 组的(60.49±11.14) μmol/L;PDR 组玻璃体内 H₂S 浓度为(76.80±24.08) μmol/L,明显高于孔源性视网膜脱离组的(24.37±11.25) μmol/L。上述研究表明,H₂S 的体液或血浓度可能与 DR 进展相关。

H₂S 可以上调 VEGF 表达,刺激血管内皮细胞生成^[18,21-22],VEGF 释放和新生血管生成是 PDR 的标志之一^[23]。VEGF 诱导周细胞从血管壁脱离,削弱内皮细胞之间的相互作用导致 BRB 的紧密连接和完整性被破坏,还可以通过破坏黏附连接和诱导血管内皮-钙黏蛋白的磷酸化直接增加血管通透性,使蛋白质和液体外渗到视网膜细胞外空间,导致视网膜厚度增加^[24-25]。VEGF 可以刺激静止内皮细胞的激活,按照血管生成刺激提供的趋化梯度增殖并迁移到基质中,最后通过基底膜的沉积和周细胞/平滑肌细胞的募集完成新生血管的成熟过程^[24]。这些新生血管经常进入玻璃体导致出血,出血吸收后的纤维化改变会造成视网膜界面粘连和牵引,最终导致牵拉性视网膜脱离和不可逆的视力丧失^[25]。目前 H₂S 致 DR 进展的研究仍主要聚焦于 VEGF,并提示其可能与炎症相关通路激活有关,具体机制仍有待进一步探索。

2 重金属污染

在开采、冶炼、加工过程中,许多重金属及其化合物可能会进入土壤和水体造成严重的环境污染,在这种污染中生存的动植物一旦被人体摄入吸收,将会引发一系列健康问题。目前已有报道的影响 DR 发生和发展的重金属污染物包括钴(cobalt, Co)、镉(cadmium, Cd) 和铯(cesium, Cs)。

2.1 Co

土壤中 Co 水平升高主要是人为活动造成的,例如使用含 Co 污泥或磷肥、处理含 Co 废物以及采矿、冶炼、精炼等^[26],Co²⁺ 可以通过呼吸道、消化道和皮肤接触进入人体。由于 Co 致癌性、致突变性、致畸性强,在生物体内可长期蓄积^[27],Co 及其化合物在 2017 年时被世界卫生组织列入 2B 类致癌物清单。Co 体外生物可及性的研究方法是将氯化钴、1% 胃蛋白酶和盐酸的混合溶液加入到含 Co 样品中并在 37 °C 下水浴得到 Co²⁺

的离子盐,以模拟 Co 在人体胃肠道中的吸收形式^[28]。

Abu El-Asrar 等^[29]发现 Co^{2+} 可以显著提高人视网膜 Müller 细胞中 VEGF 水平,并可导致人视网膜微血管内皮细胞中可溶性 CD146(soluble CD146, sCD146)水平显著升高。与非糖尿病的孔源性视网膜脱离患者相比, PDR 患者眼内 sCD14 浓度显著升高,因此认为 Co^{2+} 通过影响 sCD146 表达参与了 PDR 的发生和发展^[30]。Li 等^[31]研究发现, Co^{2+} 可诱导视网膜细胞中 VEGF 表达显著增加,高峰出现在添加 Co^{2+} 24 h 后。

Co^{2+} 还可以上调 Müller 细胞中还原型辅酶 II 氧化酶的表达,生成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[32]。ROS 会造成线粒体膜电位降低、抑制线粒体 ATP 的产生,从而增加线粒体膜通透性并促进细胞色素 C 等凋亡因子从线粒体释放到细胞质中,启动半胱氨酸蛋白酶级联反应诱导细胞凋亡^[33-34]。视网膜内皮细胞和周细胞凋亡会破坏 BRB 的高度选择性,导致血管通透性增加、代谢产物积累,引起 DR^[34]。

2.2 Cd 和 Cs

Cd 在自然界中常以低浓度化合物存在,但当采矿、提炼、制造、化肥生产和废物处理等人类活动增加时, Cd 可经食物链进入人体,随后富集造成肿瘤、高血压和贫血等疾病^[27,35]。Cs 在工业上主要用于生产光电管、汽车电池等^[36]。放射性核素 Cs^{137} 是日本福岛第一核电站泄露出的放射性污染之一, Cs^{137} 污染的水或食物进入人体 24 h 内可被充分吸收造成细胞内辐射。

一项纳入了 112 例糖尿病患者的回顾性研究发现, DR 组血清 Cd 浓度为 $0.0149 \mu\text{g/L}$, 明显高于糖尿病组的 $0.0101 \mu\text{g/L}$ 和正常组的 $0.0072 \mu\text{g/L}$ 。DR 组和糖尿病组血清 Cs 浓度分别为 0.0354 和 $0.0323 \mu\text{g/L}$, 明显高于正常组的 $0.0167 \mu\text{g/L}$ ^[37]。Hasan 等^[38]也发现 DR 患者血清 Cd 水平随着糖尿病病程和血糖浓度的升高而明显升高。

Cd 和 Cs 可通过消耗线粒体膜电位,提高 ROS 水平,诱导氧化应激^[37,39]。此外, Cd 也会通过抑制酶促抗氧化剂的活性并降低非酶促抗氧化剂,如谷胱甘肽的浓度来影响氧化和抗氧化之间的动态平衡^[40]。

3 化学污染

化学污染是指由人类活动或人工制造的化学品进入环境后造成的污染。《柳叶刀》污染与健康委员会认为,由于化学物质在使用方面的数据和知识有着明显缺失,化学污染造成的全球疾病负担被大大低估^[41]。化学污染导致的潜在激素损害、慢性毒性、致癌、致畸、致突变等健康危害正日益受到重视。目前发现与 DR 相关的化学污染物包括邻苯二甲酸酯(phthalic acid esters, PAEs)、甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)和 2-哌啶酮。

3.1 PAEs

PAEs 是邻苯二甲酸形成的酯的统称,作为增塑剂在塑料生产中用以增加产品的柔韧性和使用寿命等,在聚氯乙烯塑料中, PAEs 可以占总质量的 50% 以上^[41-42]。PAEs 很容易从塑料产品中释放进入环境,包括土壤、空气和水,最终通过食用、

吸入和皮肤接触进入人体^[43]。PAEs 可严重影响人体健康,造成内分泌紊乱、乳腺癌和儿童注意力缺陷多动障碍等^[43]。

基于 2001—2010 年美国全国健康和营养检查调查数据库, Mamtani 等^[44]纳入 1 004 例 20 岁以上的糖尿病患者,以了解环境 PAEs 与罹患 DR 的相关性,结果发现在 73% 的患者中,尿液中邻苯二甲酸单正辛酯(PAEs 的一种)浓度升高(0.84 ng/ml),且与 DR 患病率呈线性正相关。他们认为 PAEs 可以上调 TNF- α 、核因子 κB 等炎症因子的表达或相关信号传导通路,引起 DR 发病^[44-45]。同时, PAEs 会降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 基因表达,而该基因正常表达可通过促进单核细胞和巨噬细胞的分化和活化,以及抑制炎症细胞因子的表达来调节炎症反应,改善视网膜微循环,并抑制新生血管形成^[44-46]。

3.2 MGO

MGO 是一种广泛存在的高反应性邻二羰基化合物,可以用作医药、杀虫剂中间体及化工原料,部分食物、饮料以及烟草中也添加了一定量的 MGO^[47]。有研究证明, MGO 与一些慢性疾病的发生相关,如类风湿性关节炎、慢性肾病、2 型糖尿病及肝功能受损等^[48]。

Chan 等^[49]将 MGO 给药浓度从 $100 \mu\text{g/ml}$ 增加到 $300 \mu\text{g/ml}$, 6 h 后视网膜色素上皮细胞的活细胞百分比从 97.3% 降至 42.4%, 晚期凋亡细胞比例从 0.9% 增至 25.9%, 坏死细胞比例从 1.3% 增至 31.5%。Dietrich 等^[50]认为 MGO 在 DR 中激活小胶质细胞, DR 组大鼠视网膜表层小胶质细胞密度为 (186 ± 18) 个细胞/ mm^2 , 明显多于正常组的 (104 ± 34) 个细胞/ mm^2 。Schlotterer 等^[51]对大鼠进行 MGO 全身给药, 4 周后检测到视网膜中的 MGO 水平显著高于对照组,并发现己糖胺途径被激活。己糖胺途径激活产生的高氨基葡萄糖会刺激 ROS 的过量产生,进一步加重氧化应激^[54]。此外, MGO 通过激活典型非折叠蛋白应答信号转导通路的启动子导致内质网应激,诱导 ROS 生成和细胞内钙离子升高,最终造成线粒体损伤和细胞凋亡^[49]。

3.3 2-哌啶酮

2-哌啶酮也称为 δ -戊内酰胺,是工业上用于合成聚酰胺聚合物(尼龙 5)的单体,可以通过饮食摄入被人体吸收^[52]。聚酰胺是一种耐用、强度高、热性能优异的可再生生物塑料,广泛应用于针织品生产、工程材料制造等方面^[53]。

Xuan 等^[54]对 905 例尚未发生 DR 和处于不同临床阶段 DR 的糖尿病患者进行多平台代谢组学研究,结果发现血清 2-哌啶酮水平在 DR 和 NPDR 中显著升高。目前认为,代表血糖控制状态的糖化血红蛋白是用于判断 DR 发生和发展风险常用的指标。在 NPDR 筛查方面, Xuan 等^[54]发现 2-哌啶酮与罹患 DR 的相关性优于糖化血红蛋白,灵敏度和特异度分别为 0.929 和 0.901。他们发现 2-哌啶酮浓度 $\geq 0.4 \mu\text{g/ml}$ 时即可促进人视网膜内皮细胞(human retinal endothelial cell, hRECs)增殖,用 2-哌啶酮处理的 hRECs 中 VEGF 及其受体、TNF- α 、白细胞介素 6、细胞黏附分子 1 和血管细胞黏附因子 1 表达显著增加,并观察到明显的血管形成,表明 2-哌啶酮可以促进与 DR

发展密切相关的 hRECs 增殖、血管生成和炎症^[54]。Cheng 等^[52]认为 2-哌啶酮是细胞色素 P450 2E1 活性的潜在生物标志物,细胞色素 P450 2E1 介导的 ROS 产生和脂质过氧化可能参与 DR 发生和发展。

4 小结

综上所述,环境污染已成为可能影响 DR 发生和发展的促进因素之一,这些污染物包括 PM、H₂S、Co、Cd、Cs 和部分化学品中含有的 PAEs、MGO、2-哌啶酮。目前对环境污染导致 DR 发生和发展相关的实验研究仍较少,已通过回顾性人群研究发现患者房水、玻璃体、血清、尿液中的污染物浓度与 DR 的患病相关,其中讨论的病理生理机制主要集中在氧化应激、炎症反应和 VEGF 的相关通路。

此外,现有研究仍存在较大的局限性,如目前的流行病学证据主要来自横断面研究,环境污染物暴露与 DR 之间的因果关系和剂量-反应关系尚不明确,具体确切的发病机制仍有待阐明,未来还需进一步对环境暴露进行量化测量的纵向研究和深入探索相关发病机制的实验研究,为 DR 的预防及治疗提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 140–149. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
- [2] 邓宇轩, 叶雯青, 孙艳婷, 等. 中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(48): 3846–3852. DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20200925-02720.
Deng YX, Ye WQ, Sun YT, et al. A meta-analysis of prevalence of diabetic retinopathy in China[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(48): 3846–3852. DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20200925-02720.
- [3] Valpuesta Martín Y, Pacheco Callirgos GE, Maroto Martín TM, et al. Satisfaction of patients and primary care professionals with a teleophthalmology-based screening programme for diabetic retinopathy in a rural area in Castilla y León, Spain[J/OL]. *Rural Remote Health*, 2020, 20(1): 5180 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941342/>. DOI: 10.22605/RRH5180.
- [4] Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 1367–1378. DOI: 10.2147/CIA.S297494.
- [5] Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 29–38. DOI: 10.1007/s00125-017-4435-8.
- [6] Sahajpal NS, Goel RK, Chaubey A, et al. Pathological perturbations in diabetic retinopathy: hyperglycemia, AGEs, oxidative stress and inflammatory pathways[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(1): 92–110. DOI: 10.2174/1389203719666180928123449.
- [7] Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(6): 589–599. DOI: 10.12809/hkmj164869.
- [8] Chou Y, Ma J, Su X, et al. Emerging insights into the relationship between hyperlipidemia and the risk of diabetic retinopathy[J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 241 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33213461/>. DOI: 10.1186/s12944-020-01415-3.
- [9] Lu W, Wu H, Geng S. Heterogeneity and threshold effects of environmental regulation on health expenditure: considering the mediating role of environmental pollution[J/OL]. *J Environ Manage*, 2021, 297: 113276 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293674/>. DOI: 10.1016/j.jenvman.2021.113276.
- [10] Xu X, Nie S, Ding H, et al. Environmental pollution and kidney diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(5): 313–324. DOI: 10.1038/nrneph.2018.11.
- [11] World Health Organization. Compendium of WHO and other UN guidance on health and environment, Version with International Classification of Health Intervention (ICHI) codes[M]. Geneva: World Health Organization, 2023: 249.
- [12] Chen C, Zhang H, Yan W, et al. Aerosol water content enhancement leads to changes in the major formation mechanisms of nitrate and secondary organic aerosols in winter over the North China Plain [J/OL]. *Environ Pollut*, 2021, 287: 117625 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34186500/>. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117625.
- [13] Calderón-Garcidueñas L, Stommel EW, Rajkumar RP, et al. Particulate air pollution and risk of neuropsychiatric outcomes: what we breathe, swallow, and put on our skin matters[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(21): 11568 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34770082/>. DOI: 10.3390/ijerph182111568.
- [14] Pan SC, Huang CC, Chin WS, et al. Association between air pollution exposure and diabetic retinopathy among diabetics [J/OL]. *Environ Res*, 2020, 181: 108960 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785778/>. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108960.
- [15] Shan A, Chen X, Yang X, et al. Association between long-term exposure to fine particulate matter and diabetic retinopathy among diabetic patients: a national cross-sectional study in China[J/OL]. *Environ Int*, 2021, 154: 106568 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878615/>. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106568.
- [16] Portillo JC, Lopez Corcino Y, Miao Y, et al. CD40 in retinal Müller cells induces P2X7-dependent cytokine expression in macrophages/microglia in diabetic mice and development of early experimental diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 483–493. DOI: 10.2337/db16-0051.
- [17] Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4940825 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814880/>. DOI: 10.1155/2019/4940825.
- [18] Han Y, Zhang X, Zhou Z, et al. Hydrogen sulfide serves as a biomarker in the anterior segment of patients with diabetic retinopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(4): 891–899. DOI: 10.1007/s10792-019-01252-z.
- [19] Khodamoradi S, Sagharyan M, Samari E, et al. Changes in phenolic compounds production as a defensive mechanism against hydrogen sulfide pollution in *Scrophularia striata* [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2022, 177: 23–31. DOI: 10.1016/j.plaphy.2022.02.013.
- [20] Yin M, Yun Z, Fan F, et al. Insights into the mechanism of low-temperature H₂S oxidation over Zn-Cu/Al₂O₃ catalyst [J/OL]. *Chemosphere*, 2022, 291(Pt 3): 133105 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34843834/>. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.133105.
- [21] Ran R, Du L, Zhang X, et al. Elevated hydrogen sulfide levels in vitreous body and plasma in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2014, 34(10): 2003–2009. DOI: 10.1097/IAE.000000000000184.
- [22] Du J, Jin H, Yang L. Role of hydrogen sulfide in retinal diseases [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 588 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900398/>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00588.
- [23] Tassetto M, Scialdone A, Solini A, et al. The P2X7 receptor: a promising pharmacological target in diabetic retinopathy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7110 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281162/>. DOI: 10.3390/ijms22137110.
- [24] Rezzola S, Loda A, Corsini M, et al. Angiogenesis-inflammation cross talk in diabetic retinopathy: novel insights from the chick embryo chorioallantoic membrane/human vitreous platform [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 581288 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117388/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.581288.
- [25] Singh RP, Elman MJ, Singh SK, et al. Advances in the treatment of diabetic retinopathy[J/OL]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(12):



- 107417 [2023 - 12 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669065/>. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107417.
- [26] Lozano M, Murcia M, Soler-Blasco R, et al. Exposure to metals and metalloids among pregnant women from Spain: Levels and associated factors [J/OL]. *Chemosphere*, 2022, 286 (Pt 2) : 131809 [2023 - 12 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34388877/>. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.131809.
- [27] Githaiga KB, Njuguna SM, Gituru RW, et al. Water quality assessment, multivariate analysis and human health risks of heavy metals in eight major lakes in Kenya [J/OL]. *J Environ Manage*, 2021, 297 : 113410 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34346396/>. DOI: 10.1016/j.jenvman.2021.113410.
- [28] Suh M, Casteel S, Dunsmore M, et al. Bioaccessibility and relative oral bioavailability of cobalt and nickel in residential soil and dust affected by metal grinding operations [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2019, 660 : 677-689 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641396/>. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.317.
- [29] Abu El-Asrar AM, Ahmad A, Allegaert E, et al. Galectin-1 studies in proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98 (1) : e1-e12 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318490/>. DOI: 10.1111/aos.14191.
- [30] Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Ahmad A, et al. CD146/soluble CD146 pathway is a novel biomarker of angiogenesis and inflammation in proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (9) : 32 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293080/>. DOI: 10.1167/iovs.62.9.32.
- [31] Li X, Liu X, Guo H, et al. The significance of the increased expression of phosphorylated MeCP2 in the membranes from patients with proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 32850 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616658/>. DOI: 10.1038/srep32850.
- [32] Ahmad A, Nawaz MI, Siddiquei MM, et al. Apocynin ameliorates NADPH oxidase 4 (NOX4) induced oxidative damage in the hypoxic human retinal Müller cells and diabetic rat retina [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476 (5) : 2099 - 2109. DOI: 10.1007/s11010-021-04071-y.
- [33] Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2018, 193 : 20-33. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.001.
- [34] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J/OL]. *Redox Biol*, 2020, 37 : 101799 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248932/>. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101799.
- [35] Li X, Zheng Y, Zhang G, et al. Cadmium induced cardiac toxicology in developing Japanese quail (*Coturnix japonica*): histopathological damages, oxidative stress and myocardial muscle fiber formation disorder [J/OL]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2021, 250 : 109168 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403817/>. DOI: 10.1016/j.cbpc.2021.109168.
- [36] Wang X, Sun X, Zhang Y, et al. Identifying a critical window of maternal metal exposure for maternal and neonatal thyroid function in China: a cohort study [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 139 : 105696 [2023 - 12 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259758/>. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105696.
- [37] Zhu X, Hua R. Serum essential trace elements and toxic metals in Chinese diabetic retinopathy patients [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (47) : e23141 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217819/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000023141.
- [38] Hasan NA. Effects of trace elements on albumin and lipoprotein glycation in diabetic retinopathy [J]. *Saudi Med J*, 2009, 30 (10) : 1263-1271.
- [39] Li XT, Yu PF, Gao Y, et al. Association between plasma metal levels and diabetes risk: a case-control study in China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30 (7) : 482-491. DOI: 10.3967/bes2017.064.
- [40] Brzóška MM, Kozłowska M, Rogalska J, et al. Enhanced zinc intake protects against oxidative stress and its consequences in the brain: a study in an *in vivo* rat model of cadmium exposure [J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13 (2) : 478 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572579/>. DOI: 10.3390/nu13020478.
- [41] Giametti SD, Finelli CM. Detection of plastic-associated compounds in marine sponges [J/OL]. *Mar Pollut Bull*, 2022, 175 : 113141 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836639/>. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2021.113141.
- [42] Montoto-Martínez T, De la Fuente J, Puig-Lozano R, et al. Microplastics, bisphenols, phthalates and pesticides in odontocete species in the Macaronesian Region (Eastern North Atlantic) [J/OL]. *Mar Pollut Bull*, 2021, 173 (Pt B) : 113105 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763181/>. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2021.113105.
- [43] Zhao F, Ma Z, Ping H, et al. Tissue distribution of phthalates in celery under different cultivation patterns and associated dietary exposure [J/OL]. *Environ Pollut*, 2022, 292 (Pt B) : 118391 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678394/>. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118391.
- [44] Mamtani M, Curran JE, Blangero J, et al. Association of urinary phthalates with self-reported eye affliction/retinopathy in individuals with diabetes: national health and nutrition examination survey, 2001—2010 [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016 : 7269896 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26798652/>. DOI: 10.1155/2016/7269896.
- [45] Baralić K, Živančević K, Jorgovanović D, et al. Probiotic reduced the impact of phthalates and bisphenol A mixture on type 2 diabetes mellitus development: merging bioinformatics with *in vivo* analysis [J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 154 : 112325 [2023 - 12 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097988/>. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112325.
- [46] Li XF, Jiang GB, Cheng SY, et al. Association between PPAR- γ 2 gene polymorphisms and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (4) : 5136 - 5149. DOI: 10.18632/aging.202433.
- [47] Pucci M, Aria F, Premoli M, et al. Methylglyoxal affects cognitive behaviour and modulates RAGE and Presenilin-1 expression in hippocampus of aged mice [J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 158 : 112608 [2023 - 12 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656697/>. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112608.
- [48] Michel M, Hess C, Kaps L, et al. Elevated serum levels of methylglyoxal are associated with impaired liver function in patients with liver cirrhosis [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 20506 [2023 - 12 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34654829/>. DOI: 10.1038/s41598-021-00119-7.
- [49] Chan CM, Huang DY, Huang YP, et al. Methylglyoxal induces cell death through endoplasmic reticulum stress-associated ROS production and mitochondrial dysfunction [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (9) : 1749-1760. DOI: 10.1111/jcmm.12893.
- [50] Dietrich N, Kolibabka M, Busch S, et al. The DPP4 inhibitor linagliptin protects from experimental diabetic retinopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (12) : e0167853 [2024 - 12 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942008/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0167853.
- [51] Schlotterer A, Kolibabka M, Lin J, et al. Methylglyoxal induces retinopathy-type lesions in the absence of hyperglycemia; studies in a rat model [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (3) : 4141 - 4153. DOI: 10.1096/fj.201801146RR.
- [52] Cheng J, Chen C, Kristopher KW, et al. Identification of 2-piperidone as a biomarker of CYP2E1 activity through metabolomic phenotyping [J]. *Toxicol Sci*, 2013, 135 (1) : 37-47. DOI: 10.1093/toxsci/kft143.
- [53] Xu Y, Zhou D, Luo R, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for polyamides monomer δ -valerolactam production from feedstock lysine [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104 (23) : 9965 - 9977. DOI: 10.1007/s00253-020-10939-8.
- [54] Xuan Q, Ouyang Y, Wang Y, et al. Multiplatform metabolomics reveals novel serum metabolite biomarkers in diabetic retinopathy subjects [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7 (22) : 2001714 [2024 - 12 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240754/>. DOI: 10.1002/advs.202001714.

(收稿日期: 2023-12-15 修回日期: 2024-07-08)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

