

# 运动对视网膜细胞及功能的保护作用研究进展

左倩倩, 梁丽娜

引用: 左倩倩, 梁丽娜. 运动对视网膜细胞及功能的保护作用研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(3):450-454

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81973912); 北京市自然科学基金项目 (No.7192236)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院

作者简介: 左倩倩, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 梁丽娜, 毕业于中国中医科学院, 医学博士, 研究员, 研究方向: 眼底病. lianglina163@163.com

收稿日期: 2020-05-08 修回日期: 2021-01-26

## 摘要

运动干预作为一种治疗措施不仅费用低廉且容易实施, 近年研究发现运动对糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性等视网膜疾病具有保护作用, 其机制可能与增强视网膜抗氧化应激能力、减少谷氨酸分泌、通过脑源性神经生长因子 (BDNF)/TrkB (tropomyosin receptor kinase B) 通路抑制视网膜细胞凋亡等有关。本文从动物实验、临床研究及机制探讨等方面对近年来运动对视网膜保护作用的相关文献予以综述。

关键词: 运动; 视网膜; 保护作用; 动物实验; 临床研究

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.14

## Research progress on the protective effect of exercise on retinal cells and functions

Qian-Qian Zuo, Li-Na Liang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81973912); Natural Science Foundation of Beijing Municipality (No.7192236)

Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Correspondence to: Li-Na Liang. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. lianglina163@163.com

Received: 2020-05-08 Accepted: 2021-01-26

## Abstract

Physical exercise is a low-cost, easy-to-implement therapeutic intervention. In recent years, it has been found that exercise has a protective effect on retinal diseases such as diabetic retinopathy, age-related macular degeneration and retinitis pigmentosa. The mechanism may be related to enhancing retinal defence against oxidative stress, reducing glutamate secretion and inhibiting retinal cell apoptosis through BDNF/TrkB

pathway. This paper reviews the recent literature related to the protective effect of exercise on retina from animal experiments, clinical studies and mechanism investigation.

KEYWORDS: exercise; retina; protective effect; animal experiments; clinical studies

Citation: Zuo QQ, Liang LN. Research progress on the protective effect of exercise on retinal cells and functions. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):450-454

## 0 引言

全球有超过 800 万人因为视网膜疾病发生视力障碍甚至失明, 其中只有少部分人会发展成全盲, 大部分患者可以通过治疗来控制病情<sup>[1]</sup>。目前视网膜疾病的主要治疗方式包括药物治疗、手术治疗, 以及尚在研究阶段的基因治疗和干细胞治疗<sup>[2-3]</sup>。运动是神经系统有效的刺激形式, 对大脑的功能重建和代偿起着重要作用, 许多动物模型和临床研究表明, 运动可以对中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 产生直接的有益影响, 并且可以预防神经退行性疾病如帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)<sup>[4-5]</sup>。与其他治疗方法相比, 运动干预费用低、容易实施, 具有明显优势。视网膜是重要的神经系统, 近年研究发现运动不仅可以改善衰老动物的视网膜结构和视功能<sup>[6]</sup>, 而且对糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、青光眼 (glaucoma)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 等多种视网膜疾病具有保护作用<sup>[7-10]</sup>。本文回顾了近 10a 相关的动物实验研究及临床研究, 并对运动保护视网膜作用的可能机制进行探讨。

## 1 运动对视网膜功能的保护作用研究

1.1 动物模型研究 研究表明运动可以改善光诱导视网膜变性的视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 及感光细胞数量。在光诱导的视网膜变性模型中, 经跑步机运动预处理小鼠 ERG 的 a 波、b 波振幅明显高于未经跑步机运动预处理的小鼠, 且外核层增厚, 感光细胞核计数较后者增加了 2 倍, 显示有氧运动对视网膜功能和结构有显著的保护作用<sup>[11]</sup>。为了进一步明确能够保护视网膜的最佳运动强度, Mees 等<sup>[12]</sup>将光诱导的视网膜变性小鼠分为低、中和高强度运动组, 置于频率不同的跑步机上强制运动, 采用 ERG 评估视网膜功能, 发现低、中强度运动组小鼠 ERG 波形相似, a 波振幅为非运动组的 3.8 倍, b 波振幅为非运动组的 3.9 倍。高强度运动组小鼠 ERG 各波振幅略高于非运动组, 但仅 b 波振幅有统计学意义, 为非运动组的 2.8

倍。结果提示高强度的跑步运动并不能提供更强的视网膜保护作用,并且中强度和低强度的运动保护作用相似,结合有眼部疾病患者的实际情况,选择低强度的运动对视网膜的保护作用具有更大意义。

运动还可以改善糖尿病大鼠的视网膜功能(包括空间频率、对比敏感度和 ERG)。注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱发大鼠糖尿病模型,造模成功后将大鼠分为非运动组及运动组,运动组大鼠每天以 15m/min 进行跑步机运动 30min, 5d/wk, 持续 8wk。2wk 后检测空间频率和对比敏感度,在第 4、8wk 检测 ERG, 结果发现与非糖尿病对照组相比,糖尿病大鼠的空间频率和对比敏感度显著降低,视网膜电图振荡电位潜伏期及闪烁光 ERG 峰时延迟,运动组大鼠上述指标均有显著改善,显示运动可以预防糖尿病大鼠早期的视觉功能障碍,表明高血糖诊断后开始运动干预可能是一种有益的治疗<sup>[7]</sup>。

运动可以逆转与年龄相关的视网膜易损伤性并且改善老年小鼠视网膜损伤后的视功能。在老年小鼠眼压升高导致的视网膜损伤模型中,损伤前未进行游泳运动的年轻小鼠的 ERG 中的阳性暗视觉阈值反应(positive scotopic threshold response, pSTR)振幅降低至基础值的 83%,而运动的老年小鼠 pSTR 振幅保持在基础值的 87%,这证明运动的老年小鼠受损伤后视神经功能障碍程度与年轻小鼠相似,运动逆转了与年龄相关的视网膜易损伤性<sup>[13]</sup>。Chrysostomou 等<sup>[6]</sup>还发现未运动的受伤小鼠视网膜内丛状层(inner plexiform layer, IPL)厚度随时间不断减小,虽然这期间运动的小鼠 IPL 厚度也减小,但是变薄程度没有未运动的小鼠明显,并且受伤后锻炼 7d 可防止神经节细胞丢失,证明游泳运动可以保护视功能,减少视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)死亡及功能障碍。

上述研究观察了强迫运动对视网膜细胞及功能的保护作用,但自愿运动与人类平常的运动方式更为相似,因此,有学者进一步探讨了自愿运动对视网膜的影响。研究表明自愿运动可以对 RP 小鼠的视网膜感光细胞及功能起保护作用。RP 的遗传方式主要有常染色体显性遗传(autosoma dominant retinitis pigmentosa, ADRP)、常染色体隐性遗传(autosomal recessive retinitis pigmentosa, ARRP)和 X 染色体连锁遗传(X-linked retinitis pigmentosa, XLRP)<sup>[14]</sup>。成年 rd10 小鼠的视杆感光细胞中的 3', 5'-环磷酸二酯酶具有常染色体隐性突变,导致其后代幼鼠的视杆细胞在出生后第 18d 发生明显的退化性改变,是研究 ARRP 的良好模型。将 rd10 幼鼠进行自愿车轮运动,与不运动的幼鼠相比,运动的 rd10 幼鼠表现出更高的空间频率阈值,感光细胞核总数是其 2 倍,其中视锥细胞核数目是其 1.8 倍,表明自愿运动可以保留部分视网膜结构和功能,延迟由感光细胞死亡引起的视力丧失<sup>[10]</sup>。Zhang 等<sup>[15]</sup>采用强光照射 I307N *Rho* 小鼠诱导 ADRP 模型,通过测量小鼠 ERG 以及视动反应(optomotor response, OMR)发现与正常小鼠相比未进行自愿车轮运动的模型小鼠 a 波、b 波振幅显著减小,OMR 空间频率阈值降低 40%,而自愿运动的小鼠与正常组没有显著差异,且运动小鼠的视网膜色素上皮层具有规则的细胞大小和形状。此外还发现了

在不运动小鼠的光感受器中有核细胞的积累,而在运动小鼠中未发现此情况。这表明自愿性车轮运动可以保护视网膜细胞及功能,还可以保护视网膜形态以及减轻视网膜变性后的炎症反应。

**1.2 临床研究** 目前关于运动作为一种干预方式治疗视网膜疾病的临床研究尚未见报道,已有的文献多是运动史与视网膜疾病患病率相关性的回顾性研究。越来越多的文献表明青光眼、ARMD、DR 患者运动水平降低,运动减少可能增加了上述疾病的患病风险。但这种影响亦可能是相互的, Van Landingham 等<sup>[16]</sup>发现双侧视野损伤的患者与视野正常者相比,进行中度到重度体育运动的时间减少 30%; Willis 等<sup>[17]</sup>发现矫正后视力低于 0.5 的人群花在运动上的时间可减少约 50%。

**1.2.1 体育运动与 ARMD** 目前研究表明体育运动可以降低中期和晚期 ARMD 发生风险。ARMD 是一种与年龄相关的眼底疾病,通常会导致视力进行性丧失,是老年人视力障碍的常见原因。McGuinness 等<sup>[18]</sup>发现频繁( $\geq 3$ 次/周)和不频繁(1~2次/周)的剧烈运动可以降低发生中期和晚期 ARMD 的风险,同时还发现频繁的体育锻炼可以降低女性 22%的中期 ARMD 发生率。Loprinzi 等<sup>[19]</sup>让参与者配戴 ActiGraph 7164 加速度计来测量体育运动行为,结果表明晚期 ARMD 患者很少参与中度到重度的体育运动,这可能与他们的视力障碍有关。

此外, Rim 等<sup>[20]</sup>在关于体育运动与新生血管性 ARMD 的关系的研究中发现 45~64 岁的男性中,既往剧烈的运动与新生血管性 ARMD 发生风险增加相关。非肥胖男性[BMI(body mass index) < 23.88kg/m<sup>2</sup>]每周剧烈运动(至出汗)5 次以上最有可能患新生血管性 ARMD。这可为我们发现新生血管性 ARMD 的预测因素提供参考。

**1.2.2 体育运动与 DR** 体育运动对糖尿病的治疗作用已在众多研究中得到认可和讨论,近来发现运动还可以降低 DR 的发生率及重症率。坚持规律的体育运动可以减少 1 型糖尿病患者胰岛素的使用剂量,但剧烈运动过程中易发生低血糖,应注意监测血糖变化。在 2 型糖尿病患者中,有氧运动可以改善脂肪分布及血脂、血糖水平,且对胰岛素抵抗和胰岛素敏感性的调节起作用以及改善心肺功能<sup>[21]</sup>。

DR 是糖尿病最危险的并发症之一,已经成为中老年人最常见的致盲原因。一项基于北京人口的眼科研究表明,较高的体力活动和较少的久坐不动的生活方式可降低 DR 的患病率<sup>[22]</sup>。Aro 等<sup>[23]</sup>对超重、肥胖的糖耐量受损患者进行为期 4a 的生活方式干预(包括健康饮食和增加运动量)后发现可减少患者视网膜微动脉瘤的发生。Tikkanen-Dolenc 等<sup>[24]</sup>发现频繁的体育休闲运动可以降低严重 DR 发生率(严重的 DR 被定义为由于严重的非增殖性、增殖性视网膜病变或糖尿病黄斑病变而需要进行激光治疗的 DR)。此外, Loprinzi 等<sup>[25]</sup>发现习惯久坐和运动较少的糖尿病成年人更容易有较差的视力。

**1.2.3 体育运动与青光眼** 研究表明体育运动可以通过调节眼内压(intraocular pressure, IOP)对 RGC 起保护作用。青光眼是一组进行性视神经损害,最终损伤视力的疾

病的统称,是不可逆的致盲眼病,其特征在于 RGC 变性并导致视乳头的改变,RGC 的丢失与 IOP 过高有关<sup>[26]</sup>。关于运动对 IOP 的影响,研究者分别对健康人和青光眼患者进行了对比发现,健康个体进行 15min 的跑步机运动,与未运动前相比,IOP 降低了 3.82mmHg,运动结束 10min 降低了 2.2mmHg,30min 降低了 1.14mmHg<sup>[27]</sup>。Najmanova 等<sup>[28]</sup>让健康志愿者在自行车测功机上进行 30min 的锻炼,运动结束后立即观察到 IOP 降低了 2.7mmHg,但是此降低眼压效果仅能持续 20min。这证明动态锻炼可以降低 IOP,尽管这种效果是短暂的。

关于青光眼患者与运动的联系,Yokota 等<sup>[29]</sup>发现每周习惯性运动超过 30min 的原发性开角型青光眼患者比不运动的患者 IOP 平均低 1.5mmHg,并且还发现了习惯性运动可以减慢开角型青光眼视野恶化的进展。Yang 等<sup>[30]</sup>让原发性开角型青光眼合并高度近视的患者进行 10min 的中等强度 ( $W_{max} = 20\%$ ) 的运动,与静息组相比测得 IOP 降低了 3.5mmHg,然后接着再进行 5min 的剧烈 ( $W_{max} = 60\%$ ) 运动,相比静息组 IOP 降低了 7.5mmHg。

以上研究表明动态锻炼可有效降低青光眼患者的 IOP,尽管可能需要进行更多的研究以支持这一结论。但由于青光眼的潜在危险,应警告患者避免极端锻炼,如潜水、蹦极跳、瑜伽以及戴泳镜游泳。此外,青光眼患者常见的焦虑和抑郁症可以通过体育锻炼得到缓解,从而改善这些慢性疾病患者的生活质量<sup>[8]</sup>。

## 2 运动对视网膜保护作用的可能机制

### 2.1 氧化应激

在神经退行性疾病(特别是 AD 和 PD)中氧化应激(oxidative stress, OS)已经被广泛认为是关键因素,研究发现运动可以降低氧化应激引起的视网膜损伤。在 PD 和 AD 大脑和周围组织中,氧化应激生物标志物水平升高以及抗氧化防御能力受损<sup>[31]</sup>。关于 PD,da Costa 等<sup>[32]</sup>研究表明 PD 大鼠模型经过跑步机锻炼可以改善其认知功能并减少多巴胺能神经元丢失,减少了增加的氧化应激。关于 AD,既往研究证明了跑步机运动可显著减弱 STZ 诱导的 AD 大鼠模型海马 CA1 区神经变性和保留海马依赖性认知功能,并且跑步机运动可抑制氧化损伤,长期运动可保护老年人免受氧化应激损伤并增强其抗氧化防御能力<sup>[33-34]</sup>。近年来,氧化应激在视网膜慢性退行性疾病中的重要性也愈加明显,最近研究表明在 ARMD、DR、RP 和青光眼中运动通过调节氧化应激对视网膜起着重要保护作用<sup>[35]</sup>。

此外, Kim 等<sup>[36]</sup>发现自然衰老的小鼠可发生氧化性视网膜损伤,而跑步机运动可能抑制了与年龄相关的氧化性视网膜损伤。跑步机运动使自然衰老小鼠的氧化应激标志物[如羧甲基赖氨酸(carboxy methyl lysine, CML), 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)和硝基酪氨酸(nitrotyrosine, NT)]表达恢复到接近正常水平,从而发挥了视网膜保护作用。

### 2.2 BDNF/TrkB 通路

目前研究表明运动可以通过调节脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)/TrkB(tropomyosin receptor kinase B)通路对视网膜起重要保护作用。BDNF 被认为在神经元的发育和存活

中起关键作用<sup>[37]</sup>。大量研究表明,激活 BDNF/TrkB 途径可改善急性视神经损伤后 RGC 存活率,且对防止成年动物 RGC 变性至关重要<sup>[38]</sup>。在青光眼动物和人类的视网膜中均可发现 BDNF 与 TrkB 的表达水平降低<sup>[39-40]</sup>。在光诱导的视网膜变性小鼠中实施跑步机运动后,运动小鼠血清、海马和视网膜中的 BDNF 蛋白水平平均增加<sup>[41]</sup>。在中年小鼠眼压升高导致的视网膜损伤模型中发现,运动可以减少视网膜受伤后突触补体的沉积,并维持视网膜受伤后的 BDNF 水平<sup>[6]</sup>。

研究表明 BDNF 与 TrkB 结合后,TrkB 会发生二聚化和自磷酸化,从而激活酪氨酸激酶,进而启动信号级联。BDNF/TrkB 信号通过 3 个主要途径提供营养支持和树突的调节及突触形成,包括丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶和磷脂酶 C- $\gamma$ <sup>[38]</sup>。

现已有多项研究证明使用选择性 TrkB 受体拮抗剂(ANA-12)阻断 TrkB 途径的激活可消除运动对视网膜的保护作用。如在遗传性和光诱导性视网膜变性模型中,注射 ANA-12 降低了 rd10 小鼠视力,减少了视网膜感光细胞核数<sup>[10,41]</sup>;在 1 型糖尿病模型中,给小鼠注射 ANA-12 后,视网膜振荡电位出现延迟以及阻断了运动对空间频率和视觉对比敏感度缺陷的保护作用<sup>[7]</sup>;在青光眼模型中,ANA-12 的应用逆转了 7,8,3'-三羟基黄酮对 RGC 的保护作用,并通过去磷酸化抑制了 TrkB 信号通路<sup>[42]</sup>。TrkB 抑制剂 ANA-12 可减少视网膜中的磷酸化 TrkB、磷酸化 ERK1/2 和 Akt 信号传导,同时研究表明 TrkB 信号传导发生在视网膜中<sup>[7]</sup>。这些研究证明了运动可通过调节 BDNF/TrkB 通路起到对视网膜的保护作用。

### 2.3 谷氨酸兴奋性毒性

运动可以降低谷氨酸过度兴奋引起的神经元毒性从而发挥神经保护作用。谷氨酸兴奋性毒性是指谷氨酸过度释放从而过度刺激谷氨酸受体[如 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-Aspartate, NMDA)受体]破坏和杀死神经元的病理过程,其可使高浓度的  $Ca^{2+}$  进入细胞而引起兴奋性中毒。谷氨酸兴奋性毒性被认为在青光眼、DR、视神经损伤和视网膜缺血等许多视网膜疾病中引起 RGC 死亡起关键作用<sup>[43]</sup>。

在部分视神经横切(PONT)模型中,Li 等<sup>[44]</sup>发现自愿跑步运动可降低谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)的表达从而延迟大鼠 RGC 的原发性变性,GS 的作用是将谷氨酰胺转化为谷氨酸,GS 表达降低会减少谷氨酸浓度从而降低谷氨酸兴奋性毒性。Chen 等<sup>[45]</sup>研究表明运动可以减轻 PD 大鼠的运动功能障碍,其机制是通过上调纹状体中代谢型谷氨酸受体的表达,减少突触前末端的谷氨酸释放以及减轻对突触后膜的兴奋性毒性来减轻 PD 大鼠的运动功能障碍。

### 2.4 其他

除了上述机制外,运动还可能通过增加整个机体的血流量,调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体生成新生血管,纠正线粒体功能障碍,减少细胞凋亡等来保护视网膜细胞和功能<sup>[8,46-48]</sup>。

## 3 小结

综上所述,运动在青光眼、ARMD、DR、RP 等视网膜疾

病中显示出神经保护作用,采用运动疗法防治视网膜疾病的研究前景十分广阔,但仍有许多问题需要解答,如针对每种疾病的最佳运动方案,包括速度、持续时间和每周次数以及运动类型(有氧运动与无氧运动)等参数的确定。因此,开展相关的临床和基础研究,明确运动对人视网膜的保护作用及最佳治疗方案将是下一步的研究重点。

#### 参考文献

- 1 Joans JB, Bourne RR, White RA, *et al.* Visual Impairment and Blindness Due to Macular Diseases Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 808-815
- 2 Campa C, Gallenga CE, Bolletta E, *et al.* The Role of Gene Therapy in the Treatment of Retinal Diseases: A Review. *Curr Gene Ther* 2017; 17(3): 194-213
- 3 Cotrim CC, Jorge R, Oliveira MC, *et al.* Clinical studies using stem cells for treatment of retinal diseases: state of the art. *Arq Bras Ofta Imol* 2020; 83(2): 160-167
- 4 Bernardo TC, Marques-Aleixo I, Belez J, *et al.* Physical exercise and brain mitochondrial fitness: The possible role against Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 2016; 26(5): 648-663
- 5 LaHue SC, Comella CL, Tanner CM, *et al.* The best medicine? The influence of physical activity and inactivity on Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(10): 1444-1454
- 6 Chrysostomou V, Galic S, van Wijngaarden P, *et al.* Exercise reverses age-related vulnerability of the retina to injury by preventing complement-mediated synapse elimination via a BDNF-dependent pathway. *Aging Cell* 2016; 15(6): 1082-1091
- 7 Allen RS, Hanif AM, Gogniat MA, *et al.* TrkB signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. *Eur J Neurosci* 2018; 47(10): 1254-1265
- 8 Zhu MM, Lai JSM, Choy BNK, *et al.* Physical exercise and glaucoma: A review on the roles of physical exercise on intraocular pressure control, ocular blood flow regulation, neuroprotection and glaucoma-related mental health. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(6): e676-e691
- 9 McGuinness MB, Le J, Mitchell P, *et al.* Physical activity and age-related macular degeneration: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2017; 180: 29-38
- 10 Hanif AM, Lawson EC, Prunty M, *et al.* Neuroprotective Effects of Voluntary Exercise in an Inherited Retinal Degeneration Mouse Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(11): 6839-6846
- 11 Chrenek MA, Sellers JT, Lawson EC, *et al.* Exercise and Cyclic Light Preconditioning Protect Against Light-Induced Retinal Degeneration and Evoke Similar Gene Expression Patterns. *Adv Exp Med Biol* 2016; 854: 443-448
- 12 Mees LM, Coulter MM, Chrenek MA, *et al.* Low-Intensity Exercise in Mice Is Sufficient to Protect Retinal Function During Light-Induced Retinal Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(5): 1328-1335
- 13 Chrysostomou V, Kezic JM, Trounce IA, *et al.* Forced exercise protects the aged optic nerve against intraocular pressure injury. *Neurobiol Aging* 2014; 35(7): 1722-1725
- 14 王睿, 金明. 常染色体隐性遗传视网膜色素变性的相关基因研究进展. *国际眼科杂志* 2019; 19(12): 2056-2060
- 15 Zhang X, Girardot PE, Sellers JT, *et al.* Wheel running exercise protects against retinal degeneration in the I307N rhodopsin mouse model of inducible autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Vis* 2019; 25: 462-476
- 16 Van Landingham SW, Willis JR, Vitale S, *et al.* Visual field loss

- and accelerometer - measured physical activity in the United States. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2486-2492
- 17 Willis JR, Vitale SE, Agrawal Y, *et al.* Visual impairment, uncorrected refractive error, and objectively measured balance in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(8): 1049-1056
  - 18 McGuinness MB, Karahalios A, Simpson JA, *et al.* Past physical activity and age - related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(10): 1353-1358
  - 19 Loprinzi PD, Swenor BK, Ramulu PY. Age - Related Macular Degeneration Is Associated with Less Physical Activity among US Adults: Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125394
  - 20 Rim TH, Kim HK, Kim JW, *et al.* A Nationwide Cohort Study on the Association Between Past Physical Activity and Neovascular Age-Related Macular Degeneration in an East Asian Population. *JAMA Ophthalmol* 2018; 36(2): 132-139
  - 21 李海平, 王春花, 赵鹏. 糖尿病运动疗法的研究进展. *德州学院学报* 2019; 35(4): 33-35
  - 22 Wang YX, Wei WB, Xu L, *et al.* Physical activity and eye diseases. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2019; 7(3): 325-331
  - 23 Aro A, Kauppinen A, Kivinen N, *et al.* Life Style Intervention Improves Retinopathy Status - The Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrients* 2019; 11(7): 1691
  - 24 Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, *et al.* Frequent physical activity is associated with reduced risk of severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2020; 57(5): 527-534
  - 25 Loprinzi PD, Pariser G, Ramulu PY. Accelerometer - assessed sedentary and physical activity behavior and its association with vision among U. S. adults with diabetes. *J Phys Act Health* 2014; 11(6): 1156-1161
  - 26 Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. Medeiros. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA* 2014; 311(18): 1901-1911
  - 27 Hong J, Zhang H, Kuo DS, *et al.* The short-term effects of exercise on intraocular pressure, choroidal thickness and axial length. *PLoS One* 2014; 9(8): e104294
  - 28 Najmanova E, Pluhacek F, Botek M. Intraocular Pressure Response to Moderate Exercise during 30-Min Recovery. *Optom Vis Sci* 2016; 93(3): 281-285
  - 29 Yokota S, Takihara Y, Kimura K, *et al.* The relationship between self-reported habitual exercise and visual field defect progression: a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol* 2016; 6(1): 147
  - 30 Yang Y, Li Z, Wang N, *et al.* Intraocular pressure fluctuation in patients with primary open-angle glaucoma combined with high myopia. *J Glaucoma* 2014; 3(1): 19-22
  - 31 Radi E, Formichi P, Battisti C, *et al.* Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis* 2014; 2 Suppl 3: S125-152
  - 32 da Costa RO, Gadelha - Filho CVJ, da Costa AEM, *et al.* The Treadmill Exercise Protects against Dopaminergic Neuron Loss and Brain Oxidative Stress in Parkinsonian Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 2138169
  - 33 Lu Y, Dong Y, Tucker D, *et al.* Treadmill Exercise Exerts Neuroprotection and Regulates Microglial Polarization and Oxidative Stress in a Streptozotocin - Induced Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 56(4): 1469-1484
  - 34 Bouzid MA, Filaire E, McCall A, *et al.* Radical Oxygen Species,

- Exercise and Aging: An Update. *Sports Med* 2015; 45(9): 1245-1261
- 35 Kruk J, Kubasik-Kladna K, Aboul-Enein HY. The Role Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem* 2015; 16(3): 241-257
- 36 Kim CS, Park S, Chun Y, et al. Treadmill Exercise Attenuates Retinal Oxidative Stress in Naturally - Aged Mice: An Immunohistochemical Study. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 21008-21020
- 37 Kimura A, Namekata K, Guo X, et al. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9): 1584
- 38 Mysona BA, Zhao J, Bollinger KE. Role of BDNF/TrkB pathway in the visual system; Therapeutic implications for glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2017;12(1): 69-81
- 39 Noro T, Namekata K, Kimura A, et al. Normal tension glaucoma-like degeneration of the visual system in aged marmosets. *Sci Rep* 2019; 9(1): 14852
- 40 Gupta V, You Y, Li J, et al. BDNF impairment is associated with age-related changes in the inner retina and exacerbates experimental glaucoma. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(9): 1567-1578
- 41 Lawson EC, Han MK, Sellers JT, et al. Aerobic exercise protects retinal function and structure from light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 2014; 34(7): 2406-2412
- 42 Han W, Zhu Y, Chen B, et al. 7, 8, 3'-Trihydroxyflavone ameliorate oxidative stress *in vivo* and promotes neurite regeneration *in vitro* in rat retinal ganglion cells. *Eur J Pharmacol* 2018; 833: 283-289
- 43 Christensen I, Lu B, Yang N, et al. The susceptibility of retinal ganglion cells to glutamatergic excitotoxicity is type - specific. *Front Neurosci* 2019; 13: 219
- 44 Li HY, Hong X, Huang M, et al. Voluntary running delays primary degeneration in rat retinas after partial optic nerve transection. *Neural Regen Res* 2019; 14(4): 728-734
- 45 Chen P, Li X. Study on Effect of Striatal mGluR2/3 in Alleviating Motor Dysfunction in Rat PD Model Treated by Exercise Therapy. *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 255
- 46 Stevenson ME, Behnke VK, Swain RA. Exercise pattern and distance differentially affect hippocampal and cerebellar expression of FLK-1 and FLT-1 receptors in astrocytes and blood vessels. *Behav Brain Res* 2018; 337: 8-16
- 47 Levkovitch - Verbin H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Prog Brain Res* 2015; 220: 37-57
- 48 Kim DY, Jung SY, Kim CJ, et al. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Mol Med Rep* 2013; 7(6): 1745-1750