

# 线粒体自噬参与糖尿病视网膜病变的研究进展

李诗焱<sup>1,2</sup>, 王 柯<sup>3</sup>, 邹文军<sup>1,2</sup>

引用:李诗焱,王柯,邹文军. 线粒体自噬参与糖尿病视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(8):1312-1316

基金项目:江苏省博士后科研资助项目(No.2021K196B);无锡市卫生健康委重大项目(No.Z202014);无锡市卫生健康委中青年医疗卫生拔尖人才项目(No.BJ2020031)

作者单位:<sup>1</sup>(214001)中国江苏省无锡市,南京医科大学附属无锡第二医院眼科;<sup>2</sup>(214001)中国江苏省无锡市,江南大学附属医院眼科;<sup>3</sup>(214063)中国江苏省无锡市,原子医学研究所功能蛋白课题组

作者简介:李诗焱,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:邹文军,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病及神经眼科疾病. wenjunzou2022@163.com

收稿日期:2022-10-17 修回日期:2023-06-29

## 摘要

线粒体功能对于需氧真核细胞的生存至关重要,因为线粒体通过产生三磷酸腺苷(ATP)提供能量、调节细胞代谢、提供氧化还原平衡、参与免疫信号传导并启动细胞凋亡。线粒体自噬是一种细胞内针对功能障碍线粒体的选择性降解机制,参与线粒体的质量控制及细胞稳态的维持。近年来,越来越多的研究发现异常的线粒体自噬参与多种眼部疾病的发生发展,如糖尿病视网膜病变(DR)、年龄相关性黄斑变性和青光眼等。因此,本文总结已知的线粒体自噬定义,整理各种使用细胞培养、动物和人体组织模型进行研究的结果,并就线粒体自噬的分子生物学过程及其在DR中的作用展开综述,以期对DR的治疗手段提供新思路。

关键词:糖尿病视网膜病变;线粒体自噬;分子机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.14

## Advances of mitophagy involved in diabetic retinopathy

Shi-Yi Li<sup>1,2</sup>, Ke Wang<sup>3</sup>, Wen-Jun Zou<sup>1,2</sup>

Foundation items: Postdoctoral Science Foundation Funded Project of Jiangsu Province (No. 2021K196B); Major Project of Wuxi Commission of Health (No. Z202014); Young and Middle-aged Top Medical and Health Talents Project of Wuxi Commission of Health (No. BJ2020031)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Affiliated Wuxi No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214001, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214001, Jiangsu Province, China; <sup>3</sup>Functional Protein Course, Jiangsu Institute of Atomic Medicine, Wuxi 214063, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wen-Jun Zou. Department of Ophthalmology, the Affiliated Wuxi No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical

University, Wuxi 214001, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214001, Jiangsu Province, China. wenjunzou2022@163.com

Received: 2022-10-17 Accepted: 2023-06-29

## Abstract

• Mitochondrial function is essential for the viability of aerobic eukaryotic cells, as mitochondria provide energy through the generation of adenosine triphosphate (ATP), regulate cellular metabolism, provide redox balancing, participate in immune signaling, and initiate apoptosis. Mitophagy refers to the selective elimination of dysfunctional mitochondria in cells, thereby achieving mitochondrial quality control and maintaining cell homeostasis. Recent studies have indicated that abnormal mitophagy is involved in the development of various eye diseases, such as diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration and glaucoma. In this review, we summarize the current knowledge on the definition of mitophagy, and present the results of various studies using cell culture, animal, and human tissue models. Additionally, we review the molecular process of mitophagy and its role in DR, thus providing novel ideas for the treatment of DR.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; mitophagy; molecular mechanism

Citation: Li SY, Wang K, Zou WJ. Advances of mitophagy involved in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(8):1312-1316

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的慢性并发症,是成年人视力下降和失明的主要原因<sup>[1]</sup>。DR以视网膜微血管损伤、神经退行性病变等为主要特征,而细胞自噬参与DR病变过程并促进其发生发展<sup>[2-3]</sup>。自噬是普遍存在于真核生物中的分子生物学过程,在这过程中,受损或功能失调的细胞器和大分子通过自噬体形成、溶酶体-自噬体融合和酶消化从细胞中清除,根据底物被传递到溶酶体的机制分为3种:分子伴侣介导的自噬、微自噬和巨自噬<sup>[4-5]</sup>。线粒体自噬属于巨自噬类型之一,在维持线粒体稳态中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。已有研究表明,异常线粒体自噬与多种眼部疾病的发生发展密切相关,包括DR、糖尿病性角膜内皮细胞功能障碍、原发性开角型青光眼、假性剥脱性青光眼和年龄相关性黄斑变性等<sup>[7]</sup>。本文主要对线粒体自噬分子机制及其参与DR的作用进行回顾,为DR的靶向治疗提供新的思路。

## 1 线粒体自噬的定义及分类

线粒体作为细胞的供能细胞器,以三磷酸腺苷

(adenosine triphosphate, ATP)的形式为机体提供约 90% 的能量,对细胞代谢和能量产生至关重要<sup>[8]</sup>。线粒体自噬在 2005 年首次由 Lemasters 提出,是一种细胞受刺激后选择性清除受损或功能失调的线粒体、从而保留功能性线粒体群的过程,被认为是控制线粒体数量和质量的一种主要机制<sup>[9]</sup>。线粒体自噬障碍会导致线粒体的积累、线粒体嵴结构改变、生物能量学功能障碍、细胞死亡、以及最终可能致命的器官和组织损伤<sup>[7]</sup>。目前研究已发现多种蛋白及通路参与介导了线粒体自噬的过程,根据吞噬囊泡与受损线粒体识别机制的不同,可大致分为泛素依赖型及受体依赖型。

**1.1 泛素依赖型线粒体自噬** PTEN 诱导的假定激酶蛋白 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin 线粒体自噬途径是最具特征的泛素依赖型之一,由 PINK1 和 Parkin 蛋白介导<sup>[10]</sup>。PINK1 蛋白在正常情况下通过线粒体转位膜复合物转运至线粒体内,随后被线粒体加工肽酶和早老素相关菱形样蛋白切割降解<sup>[11-12]</sup>。然而,当线粒体功能障碍时,PINK1 降解受抑制并积聚,从而磷酸化并募集激活胞质中的 Parkin 蛋白<sup>[13-14]</sup>。激活的 Parkin 蛋白结合受损线粒体并泛素化线粒体外膜蛋白,从而募集自噬受体 p62/SQSTM1 (sequestosome 1, 以下简称 p62), p62 可结合自噬小体膜上的微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein 1A/1B - light chain 3, LC3), 促进自噬小体包裹水解线粒体,完成线粒体自噬<sup>[11,14-15]</sup>。

**1.2 受体依赖型线粒体自噬** 受体介导的线粒体自噬不依赖于泛素化,受自噬体膜上的  $\gamma$ -氨基丁酸受体相关蛋白 (GABARAP) 和 LC3 蛋白的调节,通过受损线粒体外膜上的 NIX (Nip3-like protein X)、FUNDC1 (FUN14 domain containing 1) 以及 BNIP3 (BCL2 interacting protein 3) 等具有 LC3-相互作用结构域 (LC3-interacting region, LIR) 的蛋白直接与 LC3 相互作用而被吞噬囊泡识别。

**1.2.1 BNIP3/NIX 通路** NIX 蛋白位于线粒体外膜, BNIP3 蛋白是 NIX 同源物,两者共同含有 Bcl-2 同源结构域 3,可能通过干扰 beclin 1 和 Bcl-2 蛋白质之间的相互作用来启动线粒体自噬,通过羧基末端结构域定位于线粒体外膜上,氨基末端则通过 LIR 与 LC3 相关分子结合,招募吞噬囊泡包裹受损线粒体<sup>[16]</sup>。此外, BNIP3/NIX 与 LC3 的相互作用受磷酸化调控,位于 BNIP3 LIR 模体的 Ser17 处和 Ser24 处及 NIX LIR 模体的 Ser34 处和 Ser35 处的磷酸化分别促进两者与 LC3 的结合<sup>[17-18]</sup>。网织红细胞在红细胞成熟分化过程中会选择性清除线粒体,研究发现 NIX 基因缺陷小鼠由于受体介导的线粒体自噬减弱而发展为贫血,表明其在哺乳动物红细胞的分化及成熟过程中发挥着不可或缺的作用<sup>[19-20]</sup>。

**1.2.2 FUNDC1 通路** FUN14 结构域包含蛋白-1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 是一种通过其氨基末端 LIR 基序与 LC3 相互作用的线粒体外膜蛋白, FUNDC1 过表达可在多种细胞中诱导线粒体自噬<sup>[21-22]</sup>。在生理条件下, FUNDC1 被 CK2 激酶 (casein kinase 2) 和 Src 酪氨酸蛋白激酶 (Src kinase) 磷酸化和阻断;而线粒体去极化时,线粒体磷酸酶 (phosphoglycerate mutase family member 5, PGAM5) 引起的 FUNDC1 去磷酸化被触发,激活线粒体自噬<sup>[23]</sup>。同时, FUNDC1 还与动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein1, DrP1) 及视神经萎缩相关蛋白 1 (optic

atrophy protein1, OPA1) 相互作用,调节线粒体动力学及线粒体自噬水平<sup>[24]</sup>。

**1.2.3 其他通路** FKBP8 (也称为 FKBP38) 属于 FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FKBP) 家族,也具有 LIR 结构域,与 NIX 类似锚定在线粒体外膜上,将脂化的 LC3 募集到受损的线粒体并增加非泛素依赖的线粒体自噬<sup>[25]</sup>。生理条件下,突触融合蛋白 17 (syntaxin 17, STX17) 从内质网到线粒体的运输通过与裂变蛋白 1 (fission 1, FIS1) 的相互作用来控制, FIS1 的缺失导致 STX17 累积,同时招募含有 PI3K 的自噬相关蛋白 14 (autophagy-related proteins 14, ATG14) 复合物与 STX17 相互作用,驱动线粒体自噬<sup>[26]</sup>。此外, ULK1、E3 泛素连接酶 Gp78 (Gly coprotein 78) 以及 Smad 泛素调节因子 1 等分子也被报道参与线粒体自噬<sup>[27-29]</sup>。

## 2 线粒体自噬与 DR

DR 与线粒体自噬障碍密切相关,研究发现,高糖条件下原代人视网膜内皮细胞的线粒体功能在第 1d 受损,但在第 10d 得到改善,其中对受损线粒体的清除 (线粒体自噬) 增加。结果表明,高糖诱导的线粒体适应可能是延迟 DR 发病机制的一个可能因素,而包括线粒体自噬的线粒体适应能力丧失可能为 DR 的发展奠定基础<sup>[30]</sup>。DR 期间线粒体自噬上调或受抑制,其水平可能取决于高糖的程度。Wu 等<sup>[31]</sup>在体外培养的视网膜色素上皮细胞中观察到,葡萄糖浓度略有增加 (15mmol/L) 诱导线粒体自噬上调,而葡萄糖浓度大幅增加 (50mmol/L) 抑制线粒体自噬,细胞趋于凋亡。相应的机制可能是轻度高糖诱导应激反应,使细胞通过线粒体自噬“自我保护”,而重度或持续性高糖可引起细胞损伤,导致线粒体自噬障碍,因此了解其参与 DR 的分子机制对于疾病的有效干预具有重要的临床意义。

**2.1 血管内皮细胞线粒体自噬与 DR** DR 主要包括视网膜血管功能障碍、毛细血管丢失和高糖 (high glucose, HG) 长期暴露引起的内皮细胞损伤<sup>[32]</sup>。Ko 等<sup>[33]</sup>发现, HG 条件下利用氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 处理血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 的第 24h, 裂变蛋白 (p-DrP1 和 FIS1) 水平增加,但融合相关蛋白 OPA1 和内膜融合蛋白 2 (mitochondrial fusion protein 2, Mfn2) 水平不增加。在 HG 条件下利用 oxLDL 处理 ECs 1h 后, ATG7、ATG5、Beclin 1 和 LC3 等线粒体自噬蛋白水平增加,但此后下降,这可能因为 oxLDL 在 HG 条件下诱导线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生介导线粒体裂变,但融合过程并未改善由此产生的线粒体损伤,最终导致细胞凋亡和随后的自噬抑制。灯盏花乙素 (SCU) 是一种从灯盏花中提取的活性成分,主要生理功能是抗炎和抗氧化,已被用于治疗心血管疾病,包括糖尿病引起的血管功能障碍。Xi 等<sup>[34]</sup>发现,与 HG 条件相比,体外培养 ECs 时添加 SCU 可阻止线粒体膜电位的下降以及线粒体膜上 ROS 超载,降低超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性和 SOD2 蛋白表达的增加水平,促进 LC3 II、Beclin 1 和 ATG 5 表达,降低 p62 表达,此外,还促进 PINK1、Parkin 和 Mfn2 的表达,从而增强线粒体自噬。敲除 PINK1 基因后, SCU 对细胞保护作用减弱,表明其可能通过 PINK1/Parkin 信号通路上调线粒体自噬,对 HG 所致 ECs 损伤具有保护作用。这证明了 HG 长期暴露引起的内皮细胞损伤与线粒体自噬的强相关性,提示我们靶向

线粒体自噬干预 DR 进展的可能性。

**2.2 Müller 细胞线粒体自噬与 DR** DR 是内皮功能障碍和周细胞丢失的微血管并发症,然而,神经胶质细胞在糖尿病中也受到高糖的影响,并且在 DR 早期发生神经元损伤、胶质细胞激活、先天免疫/无菌炎症和神经节细胞凋亡,同时神经视网膜变性可以激活参与微血管病变过程的代谢和信号通路,破坏视网膜屏障,两者相互作用促进 DR 进展<sup>[35]</sup>。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的长期过表达可导致 DR 中的活性氧(ROS)/活性氮(RNS)应激,线粒体功能障碍、炎症和细胞过早死亡<sup>[35-37]</sup>。Devi 等<sup>[38]</sup>研究表明在 HG 条件下(25mmol/L 与 5.5mmol/L 相比)使用 shRNA 敲低 Müller 细胞 TXNIP 表达,可减少细胞线粒体断裂、线粒体自噬及导致溶酶体增大。

Zhou 等<sup>[39]</sup>研究高血糖大鼠 Müller 细胞培养(retinal Müller cells, rMC-1)和 db/db 糖尿病小鼠建模发现,db/db 糖尿病小鼠模型具有类似人类 DR 的神经退行性特征,包括神经节细胞、内皮细胞和周细胞层的细胞凋亡以及视网膜神经胶质增生的标志物抗小鼠胶质纤维酸性蛋白(anti-mouse glial fibrillary acidic protein, GFAP)增加<sup>[40]</sup>。该研究利用三七皂苷 R1(Notoginsenoside R1, NGR1)培养细胞和喂养小鼠,这是一种具有抗炎特性及 ROS 清除能力的皂苷,常用于治疗糖尿病性脑病和微血管疾病。对 db/db 小鼠使用 NGR1(30mg/kg)灌胃 12wk 后,其视网膜血管变性、视网膜厚度减少和视网膜功能受损都显著改善,并且治疗组的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达减少、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的表达增加。机制研究显示 NGR1 作用后显著增加 HG 诱导下 rMC-1 细胞和 db/db 小鼠视网膜的 PINK1 和 Parkin 表达,线粒体自噬增强,LC3-II/LC3-I 比率增加,绿色荧光点-LC3(GFP-LC3)共定位和 MitoTracker 标记增加,p62 的水平下降等。在敲除 PINK1 的细胞中,NGR1 对线粒体自噬的作用被抑制,提示 NGR1 通过 PINK1 依赖性增强线粒体自噬来治疗 DR。此研究支持抗氧化治疗通过靶向 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在预防 DR 进展中的作用<sup>[39]</sup>。

**2.3 视网膜神经节细胞线粒体自噬与 DR** 视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)是唯一负责将视觉信息传递到视觉中心的传入神经元,其长轴突共同组成内层视网膜,且线粒体定植丰富,易受线粒体损伤,代谢快,能量依赖性高,因此 RGCs 是维持视觉功能的主要细胞之一。Zhou 等<sup>[41]</sup>研究发现,肠促胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬保护高糖条件下的 RGCs,阻止 DR 的进展。GLP-1 由肠道 L 细胞分泌,通过促进餐后胰岛素的分泌来降低血糖值,GLP-1 类似物具有神经保护作用,已广泛用于治疗 2 型糖尿病患者。此研究发现,相比于对照组,通过透射电镜观察糖尿病大鼠体内 RGCs 及 HG 条件下体外培养的 RGCs,细胞中的线粒体嵴变得难以区分、缩短并消失,线粒体肿胀并表现出液泡样变化,免疫荧光检测出更高水平的 ROS;而 Liraglutide(GLP-1 类似物)处理后,细胞存活率显著提高,线粒体嵴结构清晰,线粒体肿胀程度减轻,高水平的 ROS 显著降低。表明高糖诱导线粒体损伤,Liraglutide 可以保护线粒体免受高糖环境的影响。

此外,HG 条件下的 RGCs 及糖尿病大鼠神经节细胞层中 PINK1 和 Parkin 的表达增加,而在 Liraglutide 处理后表达减少,这证明了 GLP-1 类似物在 DR 中对视网膜的神经保护作用,且是通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬实现的。这些结果表明,在体内和体外的高葡萄糖环境中,RGCs 都随着线粒体自噬的增加而受损;相反,Liraglutide 减轻了线粒体自噬,也恢复了 RGCs 的活力。基础线粒体自噬对维持线粒体稳态至关重要,但过度线粒体自噬也会导致线粒体功能障碍、神经元损伤甚至细胞死亡,Wu 等<sup>[42]</sup>研究发现,DrP1 基因通过上调 HG 下细胞的线粒体自噬影响 DR 进展,敲除 DrP1 可以通过抑制线粒体自噬来抑制大鼠视网膜内皮细胞的凋亡,因此,靶向 DrP1 调控线粒体自噬也可能成为治疗 DR 的一种方法。

**2.4 光感受器细胞线粒体自噬与 DR** 视网膜的光感受器损伤发生在 DR 的早期阶段,早于周细胞丢失、视网膜血流动力学改变和血液视网膜屏障破坏,最近研究表明,光感受器的氧化应激损伤与 DR 的发生发展密切相关。Taki 等<sup>[43]</sup>研究发现,光感受器诱导的氧化应激与 DR 的发展有关,在有或无自噬抑制剂 3 甲基腺嘌呤(3 methyl adenine, 3MA)或自噬诱导剂雷帕霉素的情况下,用低浓度葡萄糖(low glucose, LG, 5.5mmol/L)及高浓度葡萄糖(25mmol/L)培养 661W 细胞(一种转化的鼠视锥细胞系),分别使用荧光探针针对线粒体自噬进行定性评估。结果表明,相比于 LG, HG 条件下 661w 细胞内线粒体积聚,溶酶体减少,线粒体自噬受到抑制(通过 MitoTracker green 和 LysoTracker red 共定位证实),3MA 可导致 HG 下 661W 细胞线粒体自噬受损,受损线粒体的积累和超氧化物的释放(使用氢乙啶作为荧光探针通过流式细胞术测定),雷帕霉素在 LG 和 HG 条件下均增加 LC3 的水平并降低 p62 的水平,但在 HG 条件下,线粒体积聚,溶酶体减少,线粒体自噬延迟,线粒体功能障碍是导致这些差异的可能原因之一。这证明在 HG 条件下,受损的线粒体自噬导致光感受器中缺陷线粒体的累积,释放超氧化物,细胞凋亡增加,促进 DR 进展。

**2.5 其他** Kowluru 等<sup>[44]</sup>研究表明非蛋白质氨基酸同型半胱氨酸的循环水平升高也与 DR 风险增加有关,同型半胱氨酸可诱导线粒体功能障碍、在减少线粒体呼吸和破坏线粒体融合分裂过程中起着至关重要的作用,而线粒体稳态通过融合-裂变-线粒体自噬来维持其正常功能。与非 DR 的人视网膜相比,DR 患者的视网膜线粒体受损,mtDNA 转录减少,具有高水平的线粒体裂变蛋白 DrP1,而 Mfn2 水平欠佳,线粒体自噬标志物 LC3 和视神经蛋白(optineurin, OPTN)也较高,毛细血管细胞凋亡加速,这反映了高循环水平同型半胱氨酸所致线粒体融合裂变机制的不平衡,破坏了线粒体稳态,进一步导致细胞凋亡。此研究表明,调节 DR 患者同型半胱氨酸水平,防止其过度积累可以调节视网膜线粒体自噬,维持线粒体稳态,减少线粒体损伤,从而改善 DR 进展。

### 3 展望

目前,DR 的主要治疗方式有玻璃体腔注射抗 VEGF 药物、视网膜激光光凝、玻璃体切割术及玻璃体腔注射地塞米松植入剂治疗等,但尚无法完全逆转 DR 的进程<sup>[45]</sup>。近年来,随着 DR 体内外研究的深入,线粒体自噬的调节作为控制 DR 的潜在靶点成为新的研究方向。

前文已述,与糖尿病相关的高血糖状态会导致视网膜

各类细胞中的 ATP 产生降低、ROS 增加、线粒体功能障碍增加,并最终导致细胞凋亡增加,促进 DR 进展。同时,线粒体稳态通过融合-裂变-线粒体自噬来维持其正常功能,过度或缺乏线粒体自噬都会导致线粒体功能障碍。因此,使用减少炎症并增加线粒体自噬的双通路疗法(例如靶向 TXNIP、NGR1、ROS 清除剂、SUC 等抗氧化治疗),调节同型半胱氨酸水平、靶向 DrP1 及使用 GLP-1 类似物调节血糖浓度等维持线粒体稳态及基础线粒体自噬等途径可能有望为阻止 DR 进展提供思路。此外,视网膜血管周细胞在 DR 进展中起重要作用,但目前为止未有其与线粒体自噬相关研究,提示我们需要进一步研究更多视网膜相关细胞线粒体自噬参与 DR 的发生发展,以及线粒体自噬参与 DR 的具体机制。

#### 参考文献

- 1 Teo ZL, Tham YC, Yu M, *et al.* Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128(11):1580-1591
- 2 Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, *et al.* Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci* 2018;193:20-33
- 3 Qi XP, Mitter SK, Yan YQ, *et al.* Diurnal rhythmicity of autophagy is impaired in the diabetic retina. *Cells* 2020;9(4):905
- 4 Chun Y, Kim J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life. *Cells* 2018;7(12):278
- 5 Saha S, Panigrahi DP, Patil S, *et al.* Autophagy in health and disease: a comprehensive review. *Biomed Pharmacother* 2018;104:485-495
- 6 Zhang RH, Krigman J, Luo HK, *et al.* Mitophagy in cardiovascular homeostasis. *Mech Ageing Dev* 2020;188:111245
- 7 Skeie JM, Nishimura DY, Wang CL, *et al.* Mitophagy: an emerging target in ocular pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(3):22
- 8 Ji WH, Tang X, Du W, *et al.* Optical/electrochemical methods for detecting mitochondrial energy metabolism. *Chem Soc Rev* 2022;51(1):71-127
- 9 Nah J, Miyamoto S, Sadoshima J. Mitophagy as a protective mechanism against myocardial stress. *Compr Physiol* 2017;7(4):1407-1424
- 10 Quiles JM, Gustafsson ÅB. Mitochondrial quality control and cellular proteostasis: two sides of the same coin. *Front Physiol* 2020;11:515
- 11 Saito T, Sadoshima J. Molecular mechanisms of mitochondrial autophagy/mitophagy in the heart. *Circ Res* 2015;116(8):1477-1490
- 12 Bayne AN, Trempe JF. Mechanisms of PINK1, ubiquitin and Parkin interactions in mitochondrial quality control and beyond. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(23):4589-4611
- 13 Yoo SM, Jung YK. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. *Mol Cells* 2018;41(1):18-26
- 14 Callegari S, Oeljeklaus S, Warscheid B, *et al.* Phospho-ubiquitin-PARK2 complex as a marker for mitophagy defects. *Autophagy* 2017;13(1):201-211
- 15 Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, *et al.* p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007;282(33):24131-24145
- 16 Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, *et al.* Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy. *J Biol Chem* 2012;287(23):19094-19104
- 17 Zhu YY, Massen S, Terenzio M, *et al.* Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis. *J Biol Chem* 2013;288(2):1099-1113
- 18 Rogov VV, Suzuki H, Marinković M, *et al.* Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins. *Sci Rep* 2017;7(1):1131
- 19 Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, *et al.* Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature* 2008;454(7201):232-235

- 20 Fader CM, Colombo MI. Multivesicular bodies and autophagy in erythrocyte maturation. *Autophagy* 2006;2(2):122-125
- 21 Wu WX, Li W, Chen H, *et al.* FUNDC1 is a novel mitochondrial-associated-membrane (MAM) protein required for hypoxia-induced mitochondrial fission and mitophagy. *Autophagy* 2016;12(9):1675-1676
- 22 Kuang Y, Ma KL, Zhou CQ, *et al.* Structural basis for the phosphorylation of FUNDC1 LIR as a molecular switch of mitophagy. *Autophagy* 2016;12(12):2363-2373
- 23 Chen G, Han Z, Feng D, *et al.* A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy. *Mol Cell* 2014;54(3):362-377
- 24 Chen M, Chen ZH, Wang YY, *et al.* Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy. *Autophagy* 2016;12(4):689-702
- 25 Bhujabal Z, Birgisdottir ÅB, Sjøttem E, *et al.* FKBP<sub>8</sub> recruits LC3A to mediate Parkin-independent mitophagy. *EMBO Rep* 2017;18(6):947-961
- 26 Xian HX, Yang QY, Xiao L, *et al.* STX17 dynamically regulated by Fis1 induces mitophagy via hierarchical macroautophagic mechanism. *Nat Commun* 2019;10(1):2059
- 27 Tian WL, Li W, Chen YQ, *et al.* Phosphorylation of ULK1 by AMPK regulates translocation of ULK1 to mitochondria and mitophagy. *FEBS Lett* 2015;589(15):1847-1854
- 28 Orvedahl A, Sumpter R Jr, Xiao GH, *et al.* Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors. *Nature* 2011;480(7375):113-117
- 29 Kang R, Livesey KM, Zeh HJ 3rd, *et al.* Metabolic regulation by HMGB1-mediated autophagy and mitophagy. *Autophagy* 2011;7(10):1256-1258
- 30 Serikbaeva A, Li YR, Ganesh B, *et al.* Hyperglycemia promotes mitophagy and thereby mitigates hyperglycemia-induced damage. *Am J Pathol* 2022;192(12):1779-1794
- 31 Wu YW, Zou HD. Research progress on mitochondrial dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants* 2022;11(11):2250
- 32 Wang Y, Wang L, Guo H, *et al.* Knockdown of MALAT1 attenuates high-glucose-induced angiogenesis and inflammation via endoplasmic reticulum stress in human retinal vascular endothelial cells. *Biomed Pharmacother* 2020;124:109699
- 33 Ko Y, Jin H, Park S, *et al.* Salvianolic acid B protects against oxLDL-induced endothelial dysfunction under high-glucose conditions by downregulating ROCK1-mediated mitophagy and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2020;174:113815
- 34 Xi JX, Rong YZ, Zhao ZF, *et al.* Scutellarin ameliorates high glucose-induced vascular endothelial cells injury by activating PINK<sub>1</sub>/Parkin-mediated mitophagy. *J Ethnopharmacol* 2021;271:113855
- 35 Singh LP. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) and pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol* 2013;4(4):10
- 36 Devi TS, Yumnamcha T, Yao FY, *et al.* TXNIP mediates high glucose-induced mitophagic flux and lysosome enlargement in human retinal pigment epithelial cells. *Biol Open* 2019;8(4):bio038521
- 37 Singh LP. The role of txnip in mitophagy dysregulation and inflammasome activation in diabetic retinopathy: a new perspective. *JOJ Ophthalmol* 2017;4(4):10
- 38 Devi TS, Somayajulu M, Kowluru RA, *et al.* TXNIP regulates mitophagy in retinal Müller cells under high-glucose conditions: implications for diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2017;8(5):e2777
- 39 Zhou P, Xie WJ, Meng XB, *et al.* Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic retinopathy through PINK<sub>1</sub>-dependent activation of mitophagy. *Cells* 2019;8(3):213
- 40 Zhang S, Li B, Li X, *et al.* Effects of phlorizin on diabetic retinopathy according to isobaric tags for relative and absolute quantification-based proteomics in db/db mice. *Mol Vis* 2013;19:812-821
- 41 Zhou HR, Ma XF, Lin WJ, *et al.* Neuroprotective role of GLP-1 analog for retinal ganglion cells via PINK<sub>1</sub>/parkin-mediated mitophagy in

diabetic retinopathy. *Front Pharmacol* 2021;11:589114  
 42 Wu H, Li G, Chen W, et al. Drp1 knockdown represses apoptosis of rat retinal endothelial cells by inhibiting mitophagy. *Acta Histochem* 2022; 124(1):151837  
 43 Taki K, Horie T, Kida T, et al. Impairment of autophagy causes superoxide formation and caspase activation in 661 W cells, a cell line

for cone photoreceptors, under hyperglycemic conditions. *Int J Mol Sci* 2020;21(12):4240  
 44 Kowluru RA, Mohammad G, Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. *Eye Vis* 2020;7(1):1-11  
 45 邓玲,潘颖喆,王慧. 糖尿病性视网膜病变的治疗进展. *国际眼科杂志* 2020;20(3):489-491

## 2022 中科院期刊分区表全球眼科学期刊分区及排名

2022年中国科学院文献情报中心 眼科学期刊分区表				
序号	刊名	ISSN	分区	
1	PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH	1350-9462	1区	
2	OPHTHALMOLOGY	0161-6420	1区	
3	JAMA Ophthalmology	2168-6165	1区	
4	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0002-9394	1区	
5	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0007-1161	1区	
6	Ocular Surface	1542-0124	1区	
7	Eye and Vision	2326-0254	1区	
8	SURVEY OF OPHTHALMOLOGY	0039-6257	2区	
9	Annual Review of Vision Science	2374-4642	2区	
10	RETINA-THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES	0275-004X	2区	
11	CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	1442-6404	2区	
12	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	0146-0404	2区	
13	CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY	1040-8738	2区	
14	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	1081-597X	2区	
15	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	0886-3350	2区	
16	Contact Lens & Anterior Eye	1367-0484	2区	
17	Asia-Pacific Journal of Ophthalmology	2162-0989	2区	
18	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	0275-5408	2区	
19	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	0014-4835	2区	
20	Ophthalmology and Therapy	2193-8245	3区	
21	OPHTHALMOLOGICA	0030-3755	3区	
22	ACTA OPHTHALMOLOGICA	1755-375X	3区	
23	EYE	0950-222X	3区	
24	CORNEA	0277-3740	3区	
25	VISION RESEARCH	0042-6989	3区	
26	Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice	1542-2321	3区	
27	GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	0721-832X	3区	
28	OPHTHALMIC RESEARCH	0030-3747	3区	
29	Translational Vision Science & Technology	2164-2591	3区	
30	JOURNAL OF GLAUCOMA	1057-0829	3区	
31	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1070-8022	3区	
32	JOURNAL OF VISION	1534-7362	3区	
33	OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION	0927-3948	3区	
34	OPHTHALMIC PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	0740-9303	3区	
35	International Journal of Ophthalmology	2222-3959	3区	
36	MOLECULAR VISION	1090-0535	4区	
37	Clinical and Experimental Optometry	0816-4622	4区	
38	Seminars in Ophthalmology	0882-0538	4区	
39	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0021-5155	4区	
40	CURRENT EYE RESEARCH	0271-3683	4区	
41	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1080-7683	4区	
42	BMC Ophthalmology	1471-2415	4区	
43	CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY-JOURNAL CANADIEN D OPHTHALMOLOGIE	0008-4182	4区	
44	VISUAL NEUROSCIENCE	0952-5238	4区	
45	INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY	0165-5701	4区	
46	OPHTHALMIC EPIDEMIOLOGY	0928-6586	4区	
47	Journal of Ophthalmology	2090-004X	4区	
48	Cutaneous and Ocular Toxicology	1556-9527	4区	
49	INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0301-4738	4区	
50	DOCUMENTA OPHTHALMOLOGICA	0012-4486	4区	
51	OPTOMETRY AND VISION SCIENCE	1040-5488	4区	
52	EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	1120-6721	4区	
53	PERCEPTION	0301-0066	4区	
54	JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS	0191-3913	4区	
55	Journal of Eye Movement Research	1995-8692	4区	
56	JOURNAL OF AAPOS	1091-8531	4区	
57	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina	2325-8160	4区	
58	OPHTHALMIC GENETICS	1381-6810	4区	
59	OPHTHALMOLOGE	0941-293X	4区	
60	ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA	0004-2749	4区	
61	JOURNAL FRANCAIS D OPHTALMOLOGIE	0151-5512	4区	
62	KLINISCHE MONATSBLATTER FUR AUGENHEILKUNDE	0023-2165	4区	

引自 Eye and Vision。