·文献综述·

S100A8/S100A9在视网膜退行性疾病中的作用及机制研究进展

黄伟迪[1],陆才洋[2],陈树明[1],唐子淳[1],李 勰[1],郑淑燕[1],黄茜璇[1],刘 骁[1],李 卓[1]

引用:黄伟迪,陆才洋,陈树明,等. S100A8/S100A9在视网膜退行性疾病中的作用及机制研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(10):1610-1614.

基金项目:湖南省自然科学基金项目(No. 2023JJ60137, 2023JJ30770)

作者单位:[1](410011)中国湖南省长沙市,中南大学湘雅二医院眼科;[2](410013)中国湖南省长沙市,湖南省药品审评与不良反应监测中心

作者简介:黄伟迪,毕业于中南大学,硕士,住院医师,研究方向:视网膜疾病。

通讯作者:李卓,毕业于中南大学,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:视网膜疾病. lizhuo75@csu.edu.cn

收稿日期:2024-03-23 修回日期:2024-08-13

摘要

S100蛋白家族属于损伤相关分子模式(DAMP),其在机体先天免疫反应中发挥着重要的炎症调节作用。其中S100A8/S100A9蛋白在众多疾病中发挥着广泛的抗菌、抗感染功能,并促进机体免疫及炎症反应的发生发展。在各类视网膜退行性疾病中,S100A8/S100A9蛋白在转录及翻译阶段均明显上调,可促进眼部组织炎症因子的激活、巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞的激活与募集,促进眼部炎症发生发展。文章旨在阐述S100A8/S100A9蛋白的生物学功能及其在视网膜退行性疾病如糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性和缺血性视网膜病变中的作用及可能的机制。

关键词:损伤相关分子模式(DAMP);S100A8/S100A9蛋白;糖尿病视网膜病变;炎症;视网膜退行性疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.10.16

Research progress on the role and mechanism of S100A8/S100A9 in retinal degenerative diseases

Huang Weidi[1], Lu Caiyang[2], Chen Shuming[1], Tang Zichun[1], Li Xie[1], Zheng Shuyan[1], Huang Xixuan[1], Liu Xiao[1], Li Zhuo[1]

Foundation item: Natural Science Foundation Project of Hunan Province (No.2023JJ60137,2023JJ30770)

[1]Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China; [2]Hunan Center for Drug Evaluation and ADR Monitoring, Changsha 410013, Hunan Province, China

Correspondence to: Li Zhuo. Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China. Lizhuo75@csu.edu.cn

Received:2024-03-23 Accepted:2024-08-13

Abstract

• The S100 protein family is a key component of damage-associated molecular patterns (DAMP), which play a vital role in regulating inflammation in the body's innate immune response. S100A8/S100A9 proteins play a wide range of antibacterial and anti-infective functions in many diseases, and promote the occurrence and development of the body's immune and inflammatory responses. In various retinal degenerative diseases, S100A8/S100A9 proteins are significantly upregulated at the transcription and translation stages, promoting the activation of inflammatory factors in ocular tissues, the activation and recruitment of immune cells such as macrophages and neutrophils, and the occurrence and development of ocular inflammation. This review aimsat explaining the biological functions of S100A8/S100A9 proteins and their roles and possible mechanisms in retinal degenerative diseases such as diabetic retinopathy, age - related macular degeneration and ischemic retinopathy.

• KEYWORDS: damage - associated molecular patterns (DAMP); S100A8/S100A9 protein; diabetic retinopathy; inflammation; retinal degenerative disease

Citation: Huang WD, Lu CY, Chen SM, et al. Research progress on the role and mechanism of S100A8/S100A9 in retinal degenerative diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(10):1610-1614.

0 引言

损伤相关分子模式或称警报素(damage-associated molecular patterns,DAMP)是指细胞或者组织受到损伤时,主动或被动释放至细胞间质或组织间的一系列内源性危险分子。损伤相关分子模式可通过活化的免疫细胞经内质网-高尔基体分泌途径产生,当细胞坏死后可释放至胞外,激活先天免疫反应,促进适应性免疫反应[1]。

1 S100 蛋白及 S100A8/S100A9 蛋白概述

1.1 S100A8/S100A9 蛋白结构与功能 S100 蛋白,属于损伤相关分子模式蛋白中的低分子量钙结合蛋白家族,是一类分子量位于 9-13 kDa 的小分子蛋白,包含众多结构高度相似但功能存在差异的异构体蛋白,如 S100A1-S100A18、S100B、S100P、S100Z 等 25 个蛋白成员[2]。S100 蛋白家族成员中 S100A8、S100A9 蛋白分别被称为钙颗粒结合蛋白 A、钙颗粒结合蛋白 B,因其在骨髓来源的免疫细胞(中性粒细胞和单核/巨噬细胞)中高表达,也被称为骨髓相关蛋白 8(myeloid related protein-8,MRP-8)、骨髓相关蛋白 14(myeloid related protein-14,MRP-14)[3]。S100A8、S100A9 蛋白在机体中可以游离形式存在,但常聚合形成较稳定的异二聚体形式,协同发挥功能[4],因此 S100A8/S100A9 异二聚体也被称为钙卫蛋白(calprotectin,S100A8/S100A9 或 MRP-8/MRP-14)。

S100A8/S100A9 在中性粒细胞中大量表达,约占中性粒细胞细胞质蛋白含量的 60%[5]以及单核细胞细胞质可溶蛋白含量的 5%[6],可提高细胞钙离子储存及传感,与细胞骨架蛋白结合,促进细胞运动及细胞因子释放[7]。S100A8/S100A9 也可被释放到胞外促进中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps,NETs)形成,中性粒细胞发生焦亡、释放交联的染色质至胞外,限制局部炎症反应扩大以及细菌等病原微生物移动,募集更多中性粒细胞参与局部炎症反应[8]。

作为免疫防御的第一道防线,S100A8、S100A9 蛋白和 S100A8/S100A9 异二聚体被公认为损伤相关分子模式中的先天性免疫反应调节剂,有抗菌、抗感染功能,并参与免疫及炎症反应的发生发展。S100A8、S100A9 蛋白和 S100A8/S100A9 在不同疾病的炎症反应中发挥着双刃剑的作用。在自身免疫性关节炎中,胶原诱导关节炎(CIA)小鼠中内源性 S100A8/S100A9 可将骨髓前体细胞以 TLR-4依赖性方式重新编程为具有 T 细胞抑制表型的髓源性抑制细胞(MDSC),限制 T 细胞依赖性免疫反应,通过抑制炎症反应发挥关节保护作用[9]。但是 S100A8、S100A9 蛋白和 S100A8/S100A9 在机体中更多是通过激活众多免疫细胞如巨噬细胞、小胶质细胞、树突状细胞等促进炎症反应。在急性肺损伤(ALI)小鼠模型中,S100A9 基因敲除后可通过抑制促炎 M1 巨噬细胞极化和抑制 TLR4-MyD88-NFκB 通路来减轻 ALI 小鼠的炎症反应和细胞死亡[10]。在蛛网膜下腔出血(SAH)小鼠模型中枢神经系统中存在 S100A9 蛋白的高度表达,其与小胶质细胞相关,可激活 TLR-4 受体及 NF-κB 核转录,促进炎症小体激活,加重神经损伤[11]。S100A9 蛋白也可诱导树突状细胞产生 IL-23,进而驱动银屑病皮肤炎症中的 IL-23 介导的Ⅲ型免疫反应[12]。

S100A8/S100A9 在机体炎症性疾病、自身免疫性疾病以及感染性疾病中存在大量表达,提示其可能在机体炎症反应及免疫过程中发挥重要作用。

1.2 S100A8/S100A9 蛋白的作用机制 S100A8 蛋白、S100A9 蛋白以及 S100A8/S100A9 可被分泌至胞外,既往研究表明其可通过与 RAGE[13]、TLR-4[14]、G 蛋白偶联受体(GPCR)[15]等经典细胞表面受体结合,通过下游信号级联增强,激活 NF-κB[16]、AP-1[17]等转录因子,调控下游一系列基因表达。

最近的研究表明,S100A8/S100A9 蛋白可通过 NLRP3 炎症小体通路促进炎症反应发生。在心肌梗死病理生理改变中,中性粒细胞快速募集至病灶部位,释放 S100A8/S100A9,与幼稚中性粒细胞表面 TLR-4 结合,启动 NLRP3 炎症小体,促进中性粒细胞 IL-1β 大量分泌;血液中循环 IL-1β 可与骨髓中造血干细胞和祖细胞上的 IL-1R1相互作用以刺激骨髓中大量中性粒细胞形成,参与机体炎症反应[18]。

但是 S100A8/S100A9 信号传导较依赖组织微环境中的钙离子浓度。在机体中,S100A8/S100A9 常通过TLR-4 信号级联促进炎症反应,而在高钙环境下:机体中细胞外钙浓度(2.09-2.54 mmol/L)或体外细胞培养条件下(0.89 mmol/L),S100A8/S100A9 二聚体可快速形成 S100A8/S100A9 四聚体,此时反而通过 CD69-SOCS3-STAT3 信号传导抑制单核/巨噬细胞激活,减轻炎症反应[19]。这提示在讨论 S100A8/S100A9 异二聚体所发挥的功能时需考虑其所处的组织微环境。

2 S100A8/S100A9 蛋白在视网膜疾病中的作用

眼睛、妊娠子宫和睾丸等被公认为机体中的免疫特权部位[20]。眼部组织中,视网膜存在血-视网膜屏障:由血管内皮细胞和周细胞组成的内屏障及由色素上皮细胞和紧密连接组成的外屏障,血-视网膜屏障的存在阻止了血液中的病原微生物和大分子蛋白进入视网膜组织。其次,眼部前房、后房、玻璃体中存在前房相关免疫偏差(anterior chamber-associated immune deviation,ACAID),即当抗原存在于玻璃体腔和视网膜下腔时,眼内存在的抗原提呈细胞(APC)会将其捕获,通过小梁网-房水排出途径迁移到血液中,并优先流入脾脏组织进行抗原清除[21]。尽管眼睛存在相对完善的免疫豁免功能,但这种免疫特权机制在组织损伤、感染、炎症等应激状态下会受到一定程度的损害,尤其是面对慢性炎症反应时,眼部组织常存在免疫反应过度,从而引起糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration,ARMD)、缺血性视网膜病变等眼部慢性退行性疾病。

眼部组织所应对的外界刺激中,损伤相关分子模式所引起的炎症改变和免疫失衡至关重要。在眼部的损伤相关分子模式成员中,S100A8/S100A9 蛋白发挥着较为广泛的生物学功能,其在 DR、ARMD、缺血性视网膜病变中参与炎症因子激活、免疫细胞募集。

2.1 DR DR 目前被认为是一种慢性微炎症性疾病[22]。近年来研究者发现仅用神经血管单元受损不能完全展现 DR 病理生理机制的全貌,在 DR 患者房水[23]、血浆[24]、玻璃体液[25]以及糖尿病动物模型的视网膜[26]中通过多组学分析[27]和单细胞测序技术[28]进一步阐明了 DR 中存在的炎症机制和可能起作用的分子通路。

有研究评估了 2 型糖尿病(T2DM)患者中 S100A8 和 S100A9 蛋白的循环浓度与 DR 严重程度之间的相关性,与年龄匹配的 T2DM 患者对照(n=28)相比,DR 患者(n=89)血浆 S100A8 和 S100A9 蛋白增加,这与 DR 的严重程度直接相关,表明它们可能影响 DR 的发展[29]。在增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)患者的玻璃体液中 S100A9 蛋白显著上调;PDR 患者视网膜前增殖膜中也有 S100A9 蛋白的表达,其主要定位于内皮细胞、白细胞和肌成纤维细胞;人视网膜微血管内皮细胞受到 S100A8/S100A9 异二聚体蛋白刺激后,细胞黏附分子-1(ICAM-1)表达增加[30]。此外,在 PDR 患者血浆纯化的细胞外囊泡中进行的蛋白质组学分析鉴定出 PDR 患者血浆纯化的细胞外囊泡中存在 S100A8 和 S100A9 蛋白,比未发生 PDR 的糖尿病患者明显增加[31]。

在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中,对视网膜细胞悬液进行的单细胞测序显示在 DR 特异性内皮细胞簇中 S100A8、S100A9 转录水平极大上调。S100A8、S100A9 作为 IL-17 信号通路靶基因,提示 IL-17 信号通路相关的炎症表型被激活。其次视网膜铺片免疫荧光显示糖尿病小鼠模型视网膜中存在 S100A9 蛋白的表达,其表达与视网膜血管内皮共定位[28]。同时在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中,对分离出的视网膜色素上皮(RPE)细胞进行的 RNA 测序显示 IL-17 信号通路显著富集,其下游基因 S100A8 和 S100A9 显著上调[32]。在高糖处理的人视网膜内皮细胞(HREC)细胞模型中,S100A9 mRNA 和蛋白质含量较低糖处理的人视网膜内皮细胞组明显增高,加入 S100A9 抑制剂他喹莫德后人视网膜内皮细胞增殖、迁移和管腔形成被抑制[33]。

尽管目前 S100A9 蛋白在 DR 中的具体机制尚不清楚,但是在 DR 患者血液循环中 S100A8/S100A9 水平明显升高,DR 动物模型及细胞模型中均存在较高 S100A8/S100A9 表达,这表明 S100A8/S100A 可能被用作评价 DR 严重程度及治疗反应监测的有价值的临床生物标志物。

2.2 ARMD ARMD 在临床上可分为干性 ARMD(萎缩性 ARMD)和湿性 ARMD(渗出性或新生血管性 ARMD)。ARMD 早期病理改变的特异性标志物为玻璃膜疣,即 RPE 基底膜和 Bruch 膜之间积聚的细胞外沉积物。随后黄斑功能进行性衰退,RPE 细胞死亡并伴随着光感受器萎缩,形成干性 ARMD。Bruch 膜的损害也会诱发脉络膜新生血管长入到 RPE 层下或者神经视网膜层下,形成湿性 ARMD[34]。

有研究对 ARMD 患者术中提取的脉络膜新生血管膜进行 RNA 测序,显示 S100A8、S100A9 基因位于基因本体富集分析转录本的前 5 位,ARMD 患者脉络膜新生血管膜中 S100A8、S100A9 mRNA 相比正常对照组显著增高(P<0.001)、玻璃体液 S100A8/S100A9 异二聚体 mRNA 相比正常对照组也明显增高(P<0.01)[35]。这提示 S100A8/S100A9 可能作为判断新生血管性年龄相关性黄斑变性(nARMD)进程及严重程度的生物标志物。在对不同时期干性 ARMD 和湿性 ARMD 患者(n=24)捐赠眼球的黄斑区 Bruch 膜/脉络膜复合体进行的蛋白质谱分析表明 S100A8 及 S1000A9 蛋白在不同类型及不同时期 ARMD 患者脉络膜中均高表达[36]。进一步在对晚期新生血管性和萎缩性 ARMD 患者捐赠眼球进行的脉络膜细胞单细胞测序中鉴定出多个单核吞噬细胞群的表征,不同于以往进行研究的 M1(促炎)和 M2(抗炎)巨噬细胞表型,其中有 S100A8/S100A9 表达但缺乏 CD48 表达的单核细胞被表征为脉络膜常驻巨噬细胞,其在脉络膜进行局部增殖,能通过吞噬坏死细胞碎片维持组织内稳态,并能招募单核巨噬细胞驱动炎症反应;而 S100A8/S100A9 与 CD48 共表达的单核细胞被表征为炎症巨噬细胞,常从血管中移行至脉络膜基质参与炎症反应[37]。

在体内及体外实验中,激光诱导小鼠脉络膜新生血管形成后 3 d,视网膜组织 RNA 测序和蛋白质谱分析显示 S100A9 在转录及翻译水平均上调,提示 S100A9 可能参与到脉络膜新生血管形成的早期炎症反应[38];在对人类诱导多能干细胞(hiPSC)衍生的视网膜类器官中建立的单层 RPE 细胞模型中,当 RPE 细胞暴露于慢性氧化应激环境下,对其所释放出的细胞外囊泡进行的蛋白质谱分析鉴定出 S100A8、S100A9 蛋白表达[39]。

2.3 缺血性视网膜病变 缺血性视网膜病变主要特征为视网膜内缺血缺氧,视网膜内神经细胞供能不足,神经细胞死亡。有研究者使用蛋白质组学对视网膜中央静脉阻塞(n=28)患者和健康对照(n=29)的泪液样本进行分析,发现视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion,CRVO)患者泪液中 S100A8 蛋白是丰度最高的上调蛋白,同时对 S100A8、S100A9 蛋白进行 ROC 分析(AUC 变化范围为 0.772-0.952),提示视网膜缺血缺氧过程中存在 S100A8、S100A9 蛋白的参与[40]。此外研究者在视网膜分支静脉阻塞患者眼房水中蛋白质组学分析也鉴定出 S100A8、S100A9 蛋白表达[41]。

在视网膜缺血/再灌注动物模型(I/R)中,S100A8、S100A9 蛋白尤其是 S100A9 蛋白最近被发现在视网膜中有着较为明显的转录水平的高表达,通过药物干预减轻视网膜缺血再灌注病理表型的同时也降低了视网膜中 S100A9 表达。在该模型中,通过视网膜组织的单细胞测序鉴定出表达中性粒细胞标记基因(S100A8、S100A9)的 MG8 小胶质细胞,其中 lncRNA 1810058I24Rik(181-Rik)的敲低通过减弱小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体途径的激活来保护视网膜神经节细胞免受视网膜缺血再灌注损伤,而 181-Rik 促进炎症的机制可能通过抑制代谢传感器解偶联蛋白 2(Ucp2)的表达并激活 Ca^{2+} 传感器 S100A8/S100A9 的表达来控制线粒体功能,从而触发 NLRP3 炎症小体激活[42]。进一步在对视网膜缺血/再灌注小鼠模型(I/R)进行恩格列净(EMPA)药物干预后进行视网膜单细胞转录组测序以及蛋白质免疫印迹实验显示 EMPA 下调了 I/R 小鼠视网膜小胶质细胞中 S100A9 转录水平,并抑制了 NLRP3 炎症小体组装[43]。在另一项研究中,对视网膜缺血/再灌注小鼠模型(I/R)的视网膜进行的单细胞测序还鉴定出视锥细胞和神经节细胞的亚簇中存在 S100A8/S100A9 高表达[44]。

3 小结与展望

S100A8/S100A9 蛋白在机体先天免疫反应中起着“哨兵”警报作用,在多种自身免疫性疾病、炎症性疾病中均表达增加,提示其可能作为监测疾病发展及进程的有效生物标志物及免疫反应调节的重要靶点。尽管目前对 S100A8/S100A9 蛋白在视网膜退行性疾病中的作用已经进行了大量研究,但是 S100A8/S100A9 蛋白在不同视网膜退行性疾病的不同阶段,涉及的具体细胞类型和细胞机制还有待阐明。未来需要更加深入和精细的研究以了解 S100A8/S100A9 蛋白在视网膜疾病中的炎症机制,确定其作用的关键靶点分子,从而针对性设计药物应用于临床。

参考文献

[1] Mahaling B, Low SWY, Beck M, et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in retinal disorders. Int J Mol Sci, 2022,23(5):2591.

[2] Carnazzo V, Redi S, Basile V, et al. Calprotectin: two sides of the same coin. Rheumatology (Oxford), 2024,63(1):26-33.

[3] Neumann A. Rapid release of sepsis markers heparin-binding protein and calprotectin triggered by anaerobic cocci poses an underestimated threat. Anaerobe, 2022,75:102584.

[4] Sanders E,Csondor R, Šulskis D, et al. The stabilization of S100A9 structure by calcium inhibits the formation of amyloid fibrils. Int J Mol Sci, 2023,24(17):13200.

[5] Solanki SS, Singh P, Kashyap P, et al. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection. Microb Pathog, 2021,155:104930.

[6] Hessian PA, Edgeworth J, Hogg N. MRP-8 and MRP-14, two abundant Ca(2+)-binding proteins of neutrophils and monocytes. J Leukoc Biol, 1993,53(2):197-204.

[7] Wang Q, Long GY,Luo H, et al. S100A8/A9:an emerging player in sepsis and sepsis-induced organ injury. Biomed Pharmacother, 2023, 168:115674.

[8] Shi H, Pan Y, Xiang G, et al. A novel NET-related gene signature for predicting DLBCL prognosis. J Transl Med, 2023,21(1):630.

[9] vonWulffen M, Luehrmann V, Robeck S, et al. S100A8/A9-alarmin promotes local myeloid-derived suppressor cell activation restricting severe autoimmune arthritis. Cell Rep, 2023,42(8):113006.

[10] Gong C, Ma J, Deng Y, et al. S100A9-/- alleviates LPS-induced acute lung injury by regulating M1 macrophage polarization and inhibiting pyroptosis via the TLR4/MyD88/NFκB signaling axis. Biomed Pharmacother, 2024,172:116233.

[11] Wang GJ, Huang KS,Tian Q, et al. S100A9 aggravates early brain injury after subarachnoid hemorrhage via inducing neuroinflammation and inflammasome activation. iScience, 2024,27(3):109165.

[12] Silva deMelo BM, Veras FP, Zwicky P, et al. S100A9 drives the chronification of psoriasiform inflammation by inducing IL-23/type 3 immunity. J Investig Dermatol, 2023,143(9):1678-1688.e8.

[13] Cho E, Mun SJ, Kim HK, et al. Colon-targeted S100A8/A9-specific peptide systems ameliorate colitis and colitis-associated colorectal cancer in mouse models. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45: 581-593.

[14] Bai Q, Sun D, Zeng Y, et al. Effect of proinflammatory S100A9 protein on migration and proliferation of microglial cells. J Mol Neurosci, 2023,73(11):983-995.

[15] Wu Q, Wang P, Peng Q, et al. Adhesion G protein-coupled receptor G2 promotes hepatocellular carcinoma progression and serves as a neutrophil-related prognostic biomarker. Int J Mol Sci, 2023, 24(23):16986.

[16] Uzay B, Bahadır-Varol A, Hökelekli FÖ, et al. FGF2 gene's antisense protein, NUDT6 plays a depressogenic role by promoting inflammation and suppressing neurogenesis without altering FGF2 signalling. J Physiol, 2024,602(7):1427-1442.

[17] Sasakura M, Urakami H, Tachibana K, et al. Topical application of activator protein-1 inhibitor T-5224 suppresses inflammation and improves skin barrier function in a murine atopic dermatitis-like dermatitis. Allergol Int, 2024,73(2):323-331.

[18] Sreejit G, Abdel-Latif A, Athmanathan B, et al. Neutrophil-derived S100A8/A9 amplify granulopoiesis after myocardial infarction. Circulation, 2020,141(13):1080-1094.

[19] Russo A,Schürmann H, Brandt M, et al. Alarming and calming: opposing roles of S100A8/S100A9 dimers and tetramers on monocytes. Adv Sci (Weinh), 2022,9(36):e2201505.

[20] Takeda A, Yanai R, Murakami Y, et al. New insights into immunological therapy for retinal disorders. Front Immunol, 2020, 11:1431.

[21] Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. Nat Rev Immunol, 2003,3:879-889.

[22] Tang L,Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. Neural Regen Res, 2023,18(5):976-982.

[23]Sachdeva MM, Lee Y, Unlu EK, et al. Tandem mass tag LC-MS/MS of aqueous humor from individuals with type 2 diabetes without retinopathy reveals early dysregulation of synaptic proteins. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(3):16.

[24] Karam-Palos S, Andrés-Blasco I, Campos-Borges C, et al. Oxidative stress mediates epigenetic modifications and the expression of miRNAs and genes related to apoptosis in diabetic retinopathy patients. J Clin Med, 2023,13(1):74.

[25] Al-Dwairi R, El-Elimat T, Aleshawi A, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a clinical correlation. Biomolecules, 2023,13(11):1630.

[26] Kong H, Zhao HR, Chen TR, et al. Targeted P2X7/NLRP3 signaling pathway against inflammation, apoptosis, and pyroptosis of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy. Cell DeathDis, 2022, 13:336.

[27] Wolf J, Rasmussen DK, Sun YJ, et al. Liquid-biopsy proteomics combined with AI identifies cellular drivers of eye aging and disease in vivo. Cell, 2023,186(22):4868-4884.e12.

[28] Sun LC, Wang RN, Hu GY, et al. Single cell RNA sequencing (scRNA-Seq) deciphering pathological alterations in streptozotocin-induced diabetic retinas. Exp Eye Res, 2021,210:108718.

[29] Lim RR,Vaidya T, Gadde SG, et al. Correlation between systemic S100A8 and S100A9 levels and severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev, 2019, 13(2):1581-1589.

[30] Abu El-Asrar AM, Alam K, Siddiquei MM, et al. Myeloid-related protein-14/MRP-14/S100A9/calgranulin B is associated with inflammation in proliferative diabetic retinopathy. Ocul Immunol Inflamm, 2018,26(4):615-624.

[31] Xiao J, Zhang H, Yang F, et al. Proteomic analysis of plasma sevs

reveals that TNFAIP8 is a new biomarker of cell proliferation in diabetic retinopathy. J Proteome Res, 2021,20(3):1770-1782.
[32] Wu JL, Hu J, Zhang F, et al. High glucose promotes IL-17A-induced gene expression through histone acetylation in retinal pigment epithelium cells. Int Immunopharmacol, 2022,110:108893.
[33] Jin J, Zhang J, Bu SY. Tasquinimod efficacy and S100A9 expression in glucose-treated HREC cells. Int Ophthalmol, 2022,42(2):661-676.
[34] Obasanmi G, Uppal M, Cui JZ, et al. Granzyme B degrades extracellular matrix and promotes inflammation and choroidal neovascularization. Angiogenesis, 2024,27(3):351-373.
[35] Schlecht A, Boneva S, Gruber M, et al. Transcriptomic characterization of human choroidal neovascular membranes identifies calprotectin as a novel biomarker for patients with age-related macular degeneration. Am J Pathol, 2020,190(8):1632-1642.
[36] Yuan XL, Gu XR, Crabb JS, et al. Quantitative proteomics: comparison of the macular bruch membrane/choroid complex from age-related macular degeneration and normal eyes. Mol Cell Proteom, 2010,9(6):1031-1046.
[37] Voigt AP, Mullin NK, Mulfaul K, et al. Choroidal endothelial and macrophage gene expression in atrophic and neovascular macular degeneration. Hum Mol Genet, 2022,31(14):2406-2423.
[38] Liu YS, Pan JQ, Pan XB, et al. Comparative analysis of molecular landscape in mouse models and patients reveals conserved inflammation pathways in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(1):13.
[39] Flores-Bellver M, Mighty J, Aparicio-Domingo S, et al. Extracellular vesicles released by human retinal pigment epithelium mediate increased polarised secretion of drusen proteins in response to AMD stressors. J Extracell Vesicles, 2021,10(13):e12165.
[40] Stepanov A, Usharova SA, Malsagova KA, et al. Tear proteome revealed association of S100A family proteins and mesothelin with thrombosis in elderly patients with retinal vein occlusion. Int J Mol Sci, 2022,23(23):14653.
[41] Cehofski LJ, Kojima K, Terao N, et al. Aqueous fibronectin correlates with severity of macular edema and visual acuity in patients with branch retinal vein occlusion: a proteome study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020,61(14):6.
[42] Zheng XT, Wang MW, Liu ST, et al. A lncRNA-encoded mitochondrial micropeptide exacerbates microglia-mediated neuroinflammation in retinal ischemia/reperfusion injury. Cell Death Dis, 2023,14:126.
[43] Yang ZL, Liu YD, Chen XH, et al. Empagliflozin targets Mfn1 and Opa1 to attenuate microglia-mediated neuroinflammation in retinal ischemia and reperfusion injury. J Neuroinflammation, 2023,20(1):296.
[44] Li Y, Wen Y, Liu X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a landscape and targeted treatment of ferroptosis in retinal ischemia/reperfusion injury. J Neuroinflammation, 2022,19(1):261.