

褪黑素在年龄相关性白内障中的研究进展

李鉴峰^{1,2,3}, 杨凌齐^{1,2,3}, 王昌琴^{1,2}, 吕洋²

引用:李鉴峰,杨凌齐,王昌琴,等. 褪黑素在年龄相关性白内障中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(11):1733-1737.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82000926);甘肃省自然科学基金资助项目(No.GSWSKY2022-05);中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院基金资助项目(No.2021yxky033, 2023YXKY033, 2023YXKY011);联勤保障部队第九四〇医院高层次人才培养工程(G2层次)(No.2024-G2-4)

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学第一临床医学院;(730050)中国甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院²眼科中心;³基础医学实验室 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室

作者简介:李鉴峰,在读硕士研究生,研究方向:眼底疾病。

通讯作者:吕洋,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底疾病、眼屈光. 15117203811@163.com

收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-09-12

摘要

衰老是生物体必经的过程,体内抗氧化能力下降,诱发炎症小体的激活,自噬失调,晶状体内蛋白质错误折叠,导致晶状体混浊。随着年龄增长,褪黑素、谷胱甘肽(GSH)的分泌逐渐减少,促氧化/促炎因子增多,这为年龄相关性白内障(ARC)的形成创造了理想条件。氧化应激、炎症、自噬失调等一系列改变伴随着衰老的发生,同样也是各种疾病发生的基础。褪黑素拥有抗氧化、抗炎、调节自噬和昼夜节律的作用,在年龄相关性黄斑变性(ARMD)、糖尿病视网膜病变(DR)、青光眼(glaucoma)中都展现出了益处。尽管超声乳化晶状体植入术已发展成熟,但耗费医疗资源颇大。文章对褪黑素在ARC的研究进行综述,可能起到预防/延缓ARC的形成,从而减轻患者经济负担,减少医疗资源损耗。

关键词:褪黑素;氧化应激;炎症;自噬;衰老;白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.08

Research progress of melatonin in age-related cataract

Li Jianfeng^{1,2,3}, Yang Lingqi^{1,2,3}, Wang Changqin^{1,2}, Lyu Yang²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82000926); Natural Science Foundation of Gansu Province (No. GSWSKY2022-05); The 940th Hospital Intra-Hospital Fund Project (No. 2021yxky033, 2023YXKY033, 2023YXKY011); High Level Talent Training Project (G2 level), the 940 Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army (No. 2024-G2-4)

¹First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;

²Ophthalmology Center; ³Basic Medical Laboratory; Gansu Key Laboratory of Stem Cell and Gene Medicine, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Lyu Yang. Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 15117203811@163.com

Received:2024-02-02 Accepted:2024-09-12

Abstract

• Aging is a necessary process for organisms. The antioxidant capacity in the body decreases, which induces the activation of inflammasomes, autophagy dysregulation, protein misfolding in the lens, resulting in lens opacification. With the increase of age, the secretion of melatonin and glutathione (GSH) gradually decreased, and the pro-oxidant/pro-inflammatory factors increased, which created ideal conditions for the formation of age-related cataract (ARC). A series of changes such as oxidative stress, inflammation and autophagy dysregulation accompany the occurrence of aging, which is also the basis of various diseases. Melatonin has antioxidant, anti-inflammatory, regulation of autophagy and circadian rhythm effects, and has shown benefits in age-related macular degeneration (ARMD), diabetic retinopathy (DR), and glaucoma. Although phacoemulsification and lens implantation have developed maturely, they consume a lot of medical resources. This article reviews the research of melatonin in ARC, which may prevent/delay the formation of ARC, thereby reducing the economic burden of patients and reducing the loss of medical resources.

• KEYWORDS: melatonin; oxidative stress; inflammation; autophagy; aging; cataract

Citation: Li JF, Yang LQ, Wang CQ, et al. Research progress of melatonin in age-related cataract. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(11):1733-1737.

0 引言

衰老是生物体必经的过程,伴随着机体免疫、内分泌和神经系统逐渐衰退,导致体内平衡的丧失。氧化应激和炎症在这种身体机能下降中起着基础性作用,随着年龄的增长,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等自由基的代谢产物超过抗氧化酶的水平。在细胞衰老过程中,膜脂、DNA和蛋白

质被 ROS 氧化^[1],促炎化合物(凝血因子和细胞因子,如 IL-6)超过抗炎化合物(转化生长因子 β 和细胞因子,如 IL-10),导致慢性低度炎症^[2]。由于 ROS 主要由呼吸链产生,而线粒体是氧化的主要部位,当 ROS 积聚时会损害线粒体大分子(主要是 DNA),从而损害线粒体功能并产生更多的 ROS。ROS(主要是线粒体过氧化氢和超氧阴离子)能诱导自噬,将无功能的蛋白质及细胞器隔离在自噬体内,并通过溶酶体进行降解。但在衰老过程中,这种线粒体自噬逐渐衰退,有缺陷的线粒体无法得到及时的降解,从而取代健康的细胞器,导致细胞的死亡和各种疾病的发生^[3]。由此可见,氧化应激、炎症、自噬失调伴随着机体的衰老过程,是年龄相关性眼病(白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性)的共同致病因素。而褪黑素(melatonin, MT)具有抗氧化^[4]、抗炎^[5]、影响自噬、血管生成等特性^[6-7],再加上褪黑素是一种内源性生物小分子,与传统药物相比,生物半衰期短、毒性低、生物利用度高,可以自由进入细胞^[8],有望成为治疗白内障的药物。

1 褪黑素

褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺)是一种具有两亲性吲哚胺,能在水和脂类环境中传播,所有的生物体都含有褪黑素^[9]。褪黑素主要由松果体分泌,除此之外,视网膜细胞也能产生褪黑素^[10]。褪黑素控制昼夜节律,如睡眠-觉醒周期,并调节各种生理功能,包括免疫反应、视网膜生理、体温维持和衰老过程^[11]。褪黑素的调控作用可能通过受体依赖或受体非依赖的机制实现。褪黑素的受体非依赖性作用与褪黑素清除自由基的能力有关,而受体依赖性作用是通过与胞浆分子,如钙调蛋白和膜受体,包括 MT1 和 MT2 受体;或核受体,包括 RAR 相关的孤儿受体(RORs)和维甲酸 Z 受体(RZR)而产生的^[12]。由于眼睛持续暴露在太阳紫外线辐射和日常环境中,容易受到氧化攻击,随着年龄的增长,机体清除自由基的能力下降,眼部持续受到氧化应激和慢性低度炎症的冲击。在氧化应激和炎症的作用下,再加上自噬失调,从而引起了年龄相关性眼病,包括年龄相关性白内障、青光眼、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变^[13]。褪黑素拥有强大的调节能力,可能影响着以上眼病的进程。

2 氧化应激与年龄相关性白内障

晶状体的形成依赖于晶状体上皮细胞向晶状体纤维细胞的不断分化。新生晶状体纤维细胞必须完成精确的细胞重塑过程,达到完全消除细胞器,最终形成核心晶状体无细胞器区(organelle-free zone, OFZ)^[14],以此获得成熟的结构和透明的功能。白内障是世界范围内失明的首要原因,其基本病理改变是晶状体透明度下降,由透明变混浊。年龄相关性白内障的形成受到多方面的影响,年龄增长和氧化应激发挥着主要作用^[15]。晶状体维持透明的生理特点依赖于抗氧化/氧化之间的平衡和晶状体纤维细胞的紧密结构及房水发挥着营养晶状体、提供氨基酸和抗氧化剂,并且阻碍光线直接透过晶状体进入视网膜的作用^[16]。随着年龄增长,晶状体受到氧化冲击,晶状体纤维细胞保持内生状态,不断集聚,房水分泌减少,从而诱导蛋白质-硫醇混合二硫化物(如蛋白质-S-S-谷胱甘肽和蛋白质-S-S-半胱氨酸混合二硫化物)形成,体内抗氧化剂

[谷胱甘肽(Glutathione, GSH)]/还原剂不足导致蛋白质的构象发生改变,使其发生各种级联修饰,造成蛋白质之间的聚集和不溶解,最终形成年龄相关性白内障^[16]。

3 褪黑素影响氧化应激对年龄相关性白内障的作用

外界的紫外光线照射和年龄增长所致氧化晶状体成分的积累和修复效率下降是晶状体氧化水平升高的原因^[17],因此减少紫外光线和年龄增长带来的氧化应激可预防/减缓年龄相关性白内障形成。睫状体、晶状体、视网膜同样也是褪黑素的合成部位^[18],因此褪黑素很可能在眼部抗氧化中发挥着关键作用。有研究表明,老化的晶状体细胞会产生高浓度的 ROS,伴随着 GSH 水平下降,线粒体受损,细胞氧化还原平衡被打破,蛋白质修复系统失效,导致晶状体沉积^[19]。GSH 在晶状体中大量存在,是主要抗氧化剂,在晶状体中发挥多种作用,包括 ROS 解毒、保护巯基不被氧化、通过 GSH 共轭解毒异生物化合物以及维持抗氧化剂(如抗坏血酸)的再生^[16]。晶状体中的 GSH 水平呈梯度分布,上皮细胞和外皮层的 GSH 水平最高,晶状体核的 GSH 水平最低,加上衰老过程中, GSH 水平下降,这给年龄相关性白内障的形成创造了机会^[20]。因此,找到褪黑素对于紫外光线照射、GSH、ROS 的影响是应对年龄相关性白内障形成的有效途径。有研究表明,通过黄色滤光片调节眼内褪黑素浓度可防止晶状体过早混浊^[21]。褪黑素作为一种直接和间接的抗氧化剂,可降低白内障大鼠的脂质过氧化水平,促进 GSH 的生成,并提高抗氧化酶的活性,从而减少大鼠白内障的形成^[22-23]。进一步研究显示,在人类晶状体上皮细胞(human lens epithelial cells, HLECs)中,褪黑素通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 H_2O_2 诱导的细胞内 ROS 生成和细胞死亡^[24]。还通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/核因子 E2 相关因子(Nrf2)信号通路,诱导血红素加氧酶 1(HO-1)和 GSH 生成^[25]。PI3K/Akt 级联也可在 MAPK 通路激活后被转录激活,MAPK 通路是氧化应激过程中褪黑素信号传导的关键组成部分^[26],MAPK 通路的构成性激活会增加连接蛋白 50(介导细胞间通讯的缝隙连接蛋白)的活性,从而产生白内障^[27]。由此可见,褪黑素能够减轻紫外光线对于晶状体的氧化损伤,增加 GSH 的合成并减少 ROS 生成,有益于预防/延缓年龄相关性白内障。

4 炎症与年龄相关性白内障

氧化应激和炎症是密切相关的病理生理过程,这两个过程同时存在于许多病理状况中^[28]。在炎症过程中,中性粒细胞和巨噬细胞等活化的吞噬细胞会产生大量的 ROS 和 RNS,如 $O_2 \cdot -$ 、 H_2O_2 、OH、NO 等,以杀死入侵的病原体。氧化应激也会通过激活多种途径诱发炎症,例如,氧化应激在 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体的激活过程中起着重要作用,NLRP3 通过白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)等促炎性细胞因子的成熟来触发先天性免疫防御,受损线粒体释放的 ROS 也可激活 NLRP3 炎症小体,导致 IL-1 β 和 IL-18 等促炎症细胞因子的产生^[29]。同样,氧化应激和炎症在眼部疾病中联系解密,NLRP3 在白内障中扮演着重要角色^[30]。在小鼠体内敲除 NLRP3 和抑制 IL-1 受体可预防白内障的发生,暴露于白光发光二极管氧化的人类白内障细胞中也观察到

NLRP3 和 IL-1 β 的产生^[31]。近期研究表明,在年龄相关性白内障合并糖尿病的情况下,晶状体上皮细胞中细胞凋亡相关因子的表达增加,NLRP3 相关蛋白表达水平升高^[32]。综上,炎症影响着年龄相关性白内障的形成。

5 褪黑素影响炎症对年龄相关性白内障的作用

随着年龄的增长,包括大脑和眼睛在内的中枢神经系统会出现免疫和炎症通路失调,导致低度无菌性慢性炎症,被称为“炎症性衰老”^[33]。白内障、角膜营养不良、年龄相关性黄斑变性和急性角膜损伤的形成都与炎症密切相关^[34-36]。NLRP3 炎症小体通常处于自抑制状态,激活一般分为两步,包括启动阶段和激活阶段^[37]。启动信号通过病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)启动,它们与细胞表面的模式识别受体(PRRs)结合,导致 NF- κ B 通路的上调和激活,从而被转位到细胞核中,然后 NLRP3 蛋白和非活性促炎细胞因子(如促 IL-1 β 和促 IL-18)的转录增加^[37]。再经过翻译后,NLRP3 炎症小体复合物进行组装,这个过程受到几种复杂的翻译后修饰的调控,包括泛素化、磷酸化、乙酰化^[38]。在启动和上调 NLRP3 基因表达的基础上,必须有激活信号的传入才能使 NLRP3 炎症小体进行组装并发挥作用,这些激活信号包括细胞外三磷酸腺苷(ATP)、钾、钙、线粒体功能障碍和溶酶体失稳^[39]。在激活信号存在的情况下,NLRP3 会与原-caspase-1 和 ASC 形成寡聚,从而形成多聚功能性炎症小体复合物^[40]。炎症小体组装可形成一个支架,使原-caspase-1 自催化裂解为活性裂解 caspase-1 后就能充分发挥作用,将原 IL-1 β 和原 IL-18 裂解为其活性形式 IL-1 β 和 IL-18,这些物质会分泌到细胞外空间,并导致炎症^[41]。蛋白质错误折叠和聚集也是导致年龄相关性白内障的重要原因,其晶状体成分被氧化、抗氧化剂丧失、胞质 Ca²⁺ 水平升高、蛋白质水解激活、离子失衡、水合作用受损和晶状体蛋白降解和聚集^[35],这为 NLRP3 的启动和激活创造了充分的条件,随即分泌的 IL-1 β 和 IL-18 也奠定了慢性低度炎症的基础。有研究表明,褪黑素是一种免疫调节剂,控制各种抗炎和促炎细胞因子的释放,可作为一种抗炎剂,用于治疗典型的慢性低度老化炎症^[42]。不仅如此,褪黑素还能激活细胞外信号调节激酶/介质活化蛋白激酶(ERK/MAPK)和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt) 途径,并能调节内向整流钾通道 Kir3.1/2,具有额外的抗衰老功效,包括抗氧化、保护线粒体功能以及抗炎^[43]。褪黑素在体外阻止 ATP 诱导的小鼠小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化,减少 IL-1 β 成熟和分泌,抑制细胞焦亡、线粒体和胞质 ROS 的产生以及 NF- κ B 信号传导^[44]。进一步研究表明,氧化应激引起的白内障中,褪黑素通过调节 Nrf2 和 NLRP3 炎症小体活性来抵消晶状体中的氧化损伤^[45]。由此可见,褪黑素可调控 NLRP3 启动和激活,影响炎症,可能对于年龄相关性白内障的预防/延缓有着积极作用。

6 自噬与年龄相关性白内障

自噬是进化过程中保留下来的分解代谢过程,负责依赖溶酶体的降解和再循环,在维持真核生物细胞内的平衡和活力方面发挥着重要作用^[46]。在细胞自噬过程中,一些受损的蛋白质和细胞器可被降解,以满足细胞新陈代谢的需要,并更新一些细胞器。然而过度的自我降解可能会

造成有害影响,导致自噬细胞死亡^[47]。自噬按照待降解成分是如何转移到溶酶体的可分为巨自噬、微自噬或伴侣介导的自噬。其中巨自噬是指降解的物质(如折叠错误的蛋白质、受损的细胞器和其他大分子)被包裹在被称为自噬体的双膜细胞囊泡中,然后运送到溶酶体进行降解,当自噬体与溶酶体融合时,产生的囊泡(单膜囊泡)被称为自溶酶体^[48]。另一方面,自噬可分为选择性自噬和非选择性自噬。非选择性自噬主要是在饥饿状态下被激活,以回收基本的构建模块,从而恢复生存所需的营养。而选择性自噬则负责降解受损的细胞器、蛋白质复合物或其他有害物质^[49]。晶状体上皮细胞向晶状体纤维细胞不断分化,进而细胞器被消除,形成了晶状体 OFZ,细胞器降解障碍是年龄相关性白内障形成的关键因素,自噬影响着这个过程^[50]。自噬主要参与晶状体纤维细胞中非核细胞器的选择性降解,晶状体本身周围的低氧环境可能会激活自噬,从而降解细胞器,促进 OFZ 形成^[14]。然而,以往的研究表明,在晶状体特异性自噬相关基因敲除(ATG-/-)小鼠中,晶状体细胞器仍在降解^[51]。后来的研究表明,这种细胞器降解可能是独立于 ATG 的非经典自噬途径的结果^[52]。最近的研究进一步揭示了自噬在晶状体纤维细胞分化过程中形成 OFZ 和非核细胞器降解过程中的重要作用^[53-54]。晶状体纤维细胞在成熟过程中首先失去的是线粒体,然后是内质网和高尔基体^[55],随着内质网和高尔基体的丧失,核也发生了萎缩,说明自噬可能参与了分化晶状体纤维细胞的核降解^[54]。综上,自噬在 OFZ 形成过程中起到了关键作用,影响着年龄相关性白内障的形成。

7 褪黑素影响自噬对年龄相关性白内障的作用

褪黑素在眼部有着相对高水平的表达,通过影响自噬,在疾病的发生发展中产生作用^[56-57]。在年龄相关性黄斑变性视网膜中,线粒体损伤和脂褐素逐渐积累,干扰视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞的溶酶体功能,从而抑制线粒体呼吸并促进 RPE 细胞内蛋白质的错误折叠,最终导致外视网膜萎缩和功能性视力缺陷^[58]。褪黑素通过降低凋亡率、增加线粒体膜电位和自噬通量,改善线粒体功能来保护 RPE 细胞^[59]。在糖尿病视网膜病变之中,褪黑素也表现出有益的一面,褪黑素可改善高糖诱导的视网膜内屏障破坏、细胞增殖、细胞迁移、侵袭和小管形成,并降低 VEGF、MMP-2 和 MMP-9 的表达水平,抑制 Wnt/ β -catenin 通路,减轻自噬功能障碍,发挥保护 DR 的作用^[60]。不仅如此,在经晚期糖基化终末产物处理的内皮祖细胞中,褪黑素通过 AMPK 依赖的方式诱导其自噬通量,这保护了线粒体,并赋予了抗凋亡和抗功能障碍的作用,促进糖尿病小鼠伤口愈合^[61]。糖尿病和年龄相关性白内障往往合并发生,在此情况下 NLRP3 水平显著提高,NLRP3 炎症小体参与了年龄相关性白内障的发生和发展^[34]。进一步研究表明,NLRP3 炎症体相关蛋白的活化水平与糖尿病病程、糖化血红蛋白水平和糖尿病视网膜病变程度呈正相关,高血糖可能增加了晶状体上皮细胞凋亡和 NLRP3 炎症小体激活,加速年龄相关性白内障的发生和发展^[32]。NLRP3 炎症小体与自噬机制相互作用,与自噬体共定位,自噬功能障碍可导致清除 NLRP3 炎症小体激活剂的能力下降,自噬途径受到抑制,使得 NLRP3 炎症小体的激活增强^[62]。研究表明,褪黑素可

调控自噬,抑制 NLRP3 炎症小体的激活来缓解脂多糖诱导的子宫内膜炎^[63],防止蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤^[64],并可能通过 NF- κ B/NLRP3 轴阻止大鼠高血压损伤后的视网膜神经元焦亡^[65]。褪黑通过诱导 HO-1 改善氧化应激,并恢复干眼症的自噬通量,在干眼小鼠模型中,腹腔注射褪黑素能抑制激活的 NLRP3 炎症级联反应,增加杯状细胞密度和泪液量,并减少炎症^[66]。如前所述,褪黑素可影响氧化应激、炎症、自噬,在多种眼病中发挥作用,同样也可能起到预防/延缓年龄相关性白内障的形成。鉴于自噬在 OFZ 的形成中起到降解细胞器的作用,褪黑素通过自噬影响 NLRP3 作用于年龄相关性白内障的机制或许是今后值得探索的。

8 总结与展望

氧化应激、炎症、自噬失调在年龄相关性白内障形成中扮演着重要角色。随着年龄增长,GSH 合成减少,氧化/抗氧化失衡,晶状体上皮细胞死亡,晶状体透明度降低;氧化应激和炎症密切相关,在氧化应激条件下,晶状体内蛋白质错误折叠,发生一系列离子失衡,NLRP3 受到激活,诱发炎症促进年龄相关性白内障;自噬在年龄相关性白内障 OFZ 的形成起到关键作用,自噬作用于无细胞区的途径除了经典的 ATG 外,还有 MAPK/JNK-mTORC1, BNIP3L/NIX-LC3 信号通路,MAPK/JNK 的失活导致 mTORC1 信号的抑制,释放自噬信号,执行细胞核和细胞器的协同丢失和 OFZ 的过早形成^[67]。褪黑素能够抗炎、抗氧化,调节自噬,可实现“一对多”的生物学效应,NLRP3 炎症小体与自噬机制相互作用,但褪黑素能否直接调控晶状体 OFZ 形成过程中的自噬需要进一步探索。总之,根据目前的研究,褪黑素对于预防/延缓年龄相关性白内障形成有着巨大潜力,值得进一步研究。

参考文献

[1] de la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflammation. *Curr Pharm Des*, 2009,15(26):3003-3026.

[2] Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, 2007,128(1):92-105.

[3] Miquel J, Economos AC, Fleming J, et al. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, 1980,15(6):575-591.

[4] Sánchez AB, Clares B, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. Study of melatonin as preventive agent of gastrointestinal damage induced by sodium diclofenac. *Cells*, 2020,9(1):180.

[5] Fusco R, Siracusa R, D'Amico R, et al. Melatonin plus folic acid treatment ameliorates reserpine-induced fibromyalgia: an evaluation of pain, oxidative stress, and inflammation. *Antioxidants*, 2019,8(12):628.

[6] 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.

[7] Hosseinzadeh A, Javad-Moosavi SA, Reiter RJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) signaling pathways and protective roles of melatonin. *Life Sci*, 2018,201:17-29.

[8] Wang ZT, Gao ZY, Zheng YH, et al. Melatonin inhibits atherosclerosis progression via galectin-3 downregulation to enhance autophagy and inhibit inflammation. *J Pineal Res*, 2023,74(3):e12855.

[9] Baltatu OC, Senar S, Campos LA, et al. Cardioprotective melatonin: translating from proof-of-concept studies to therapeutic use.

Int J Mol Sci, 2019,20(18):4342.

[10] Lu KH, Lin RC, Yang JS, et al. Molecular and cellular mechanisms of melatonin in osteosarcoma. *Cells*, 2019,8(12):1618.

[11] Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*, 2010,181:127-151.

[12] Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci*, 2007,52:11-28.

[13] Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*, 2014,9:637-652.

[14] Brennan L, Disatham J, Kantorow M. Hypoxia regulates the degradation of non-nuclear organelles during lens differentiation through activation of HIF1 α . *Exp Eye Res*, 2020,198:108129.

[15] Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, et al. Cataracts. *Lancet*, 2023,401(10374):377-389.

[16] Lim JC, Suzuki-Kerr H, Nguyen TX, et al. Redox homeostasis in ocular tissues: circadian regulation of glutathione in the lens? *Antioxidants*, 2022,11(8):1516.

[17] Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 2015,30(1):11-26.

[18] Alkozi HA, Wang XY, Perez de Lara MJ, et al. Presence of melatonin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res*, 2017,154:168-176.

[19] Brennan LA, Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. *Exp Eye Res*, 2009,88(2):195-203.

[20] Sweeney MH, Truscott RJ. An impediment to glutathione diffusion in older normal human lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res*, 1998,67(5):587-595.

[21] Lledó VE, Alkozi HA, Sánchez-Naves J, et al. Modulation of aqueous humor melatonin levels by yellow-filter and its protective effect on lens. *J Photochem Photobiol B*, 2021,221:112248.

[22] Taysi S, Memisogullari R, Koc M, et al. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation-induced oxidative injury. *Int J Radiat Biol*, 2008,84(10):803-808.

[23] Shirazi A, Haddadi GH, Asadi-Amoli F, et al. Radioprotective effect of melatonin in reducing oxidative stress in rat lenses. *Cell J*, 2011,13(2):79-82.

[24] Bai J, Dong L, Song Z, et al. The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radic Res*, 2013,47(8):635-642.

[25] Jiang TT, Chang Q, Zhao ZY, et al. Melatonin-mediated cytoprotection against hyperglycemic injury in Müller cells. *PLoS One*, 2012,7(12):e50661.

[26] Luchetti F, Canonico B, Betti M, et al. Melatonin signaling and cell protection function. *FASEB J*, 2010,24(10):3603-3624.

[27] Shakespeare TI, Sellitto C, Li LP, et al. Interaction between Connexin50 and mitogen-activated protein kinase signaling in lens homeostasis. *Mol Biol Cell*, 2009,20(10):2582-2592.

[28] Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev*, 2016,2016:5698931.

[29] He L, Zhang J, Zhao JS, et al. Autophagy: the last defense against cellular nutritional stress. *Adv Nutr*, 2018,9(4):493-504.

[30] Ulevitch RJ. Therapeutics targeting the innate immune system. *Nat Rev Immunol*, 2004,4(7):512-520.

[31] Maran JJ, Adesina MM, Green CR, et al. The central role of the NLRP3 inflammasome pathway in the pathogenesis of age-related

diseases in the eye and the brain. *Ageing Res Rev*, 2023,88:101954.

[32] Xie Q, Xue LD, Cao X, et al. Apoptosis of lens epithelial cells and expression of NLRP3-related proteins in patients with diabetes and cataract. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023,31(5):1103-1110.

[33] Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*, 2018,40:17-35.

[34] Jin X, Jin H, Shi Y, et al. Pyroptosis, a novel mechanism implicated in cataracts. *Mol Med Rep*, 2018,18(2):2277-2285.

[35] Periyasamy P, Shinohara T. Age-related cataracts: Role of unfolded protein response, Ca²⁺ mobilization, epigenetic DNA modifications, and loss of Nrf2/Keap1 dependent cytoprotection. *Prog Retin Eye Res*, 2017,60:1-19.

[36] Gallenga CE, Parmeggiani F, Costagliola C, et al. Inflammaging: should this term be suitable for age related macular degeneration too? *Inflamm Res*, 2014,63(2):105-107.

[37] Mugisho OO, Green CR. The NLRP3 inflammasome in age-related eye disease: Evidence-based connexin hemichannel therapeutics. *Exp Eye Res*, 2022,215:108911.

[38] McKee CM, Coll RC. NLRP3 inflammasome priming: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *J Leukoc Biol*, 2020,108(3):937-952.

[39] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019,19(8):477-489.

[40] Gao JY, Liu RT, Cao SJ, et al. NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm*, 2015,2015:690243.

[41] Kelley N, Jeltema D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019,20(13):3328.

[42] Hardeland R, Cardinali DP, Brown GM, et al. Melatonin and brain inflammaging. *Prog Neurobiol*, 2015,127:46-63.

[43] Crooke A, Huete-Toral F, Colligris B, et al. The role and therapeutic potential of melatonin in age-related ocular diseases. *J Pineal Res*, 2017,63(2).

[44] Arioz BI, Tastan B, Tarakcioglu E, et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway. *Front Immunol*, 2019,10:1511.

[45] Lledó VE, Alkozi HA, Sánchez-Naves J, et al. Melatonin counteracts oxidative damage in lens by regulation of Nrf2 and NLRP3 inflammasome activity. *Exp Eye Res*, 2022,215:108912.

[46] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J*, 2017,36(13):1811-1836.

[47] Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, 2004,306(5698):990-995.

[48] Yang X, Pan X, Zhao X, et al. Autophagy and age-related eye diseases. *Biomed Res Int*, 2019,2019:5763658.

[49] Jin M, Liu X, Klionsky DJ. SnapShot: selective autophagy. *Cell*, 2013,152(1-2):368-368.e2.

[50] Brennan L, Disatham J, Kantorow M. Mechanisms of organelle elimination for lens development and differentiation. *Exp Eye Res*, 2021,209:108682.

[51] Morishita H, Eguchi S, Kimura H, et al. Deletion of autophagy-

related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. *J Biol Chem*, 2013,288(16):11436-11447.

[52] Dupont N, Nascimbeni AC, Morel E, et al. Molecular mechanisms of noncanonical autophagy. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017,328:1-23.

[53] Brennan LA, McGreal-Estrada R, Logan CM, et al. BNIP3L/NIX is required for elimination of mitochondria, endoplasmic reticulum and Golgi apparatus during eye lens organelle-free zone formation. *Exp Eye Res*, 2018,174:173-184.

[54] Basu S, Rajakaruna S, Reyes B, et al. Suppression of MAPK/JNK-MTORC1 signaling leads to premature loss of organelles and nuclei by autophagy during terminal differentiation of lens fiber cells. *Autophagy*, 2014,10(7):1193-1211.

[55] Costello MJ, Brennan LA, Basu S, et al. Autophagy and mitophagy participate in ocular lens organelle degradation. *Exp Eye Res*, 2013,116:141-150.

[56] Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem Sci*, 2011,36(1):30-38.

[57] Pulliero A, Seydel A, Camoirano A, et al. Oxidative damage and autophagy in the human trabecular meshwork as related with ageing. *PLoS One*, 2014,9(6):e98106.

[58] Hyttinen JM, Petrovski G, Salminen A, et al. 5'-Adenosine monophosphate-activated protein kinase—mammalian target of rapamycin axis as therapeutic target for age-related macular degeneration. *Rejuvenation Res*, 2011,14(6):651-660.

[59] Mehrzadi S, Hemati K, Reiter RJ, et al. Mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration: melatonin as a potential treatment. *Expert Opin Ther Targets*, 2020,24(4):359-378.

[60] Yan MY, Wang HC, Gu Y, et al. Melatonin exerts protective effects on diabetic retinopathy via inhibition of Wnt/β-catenin pathway as revealed by quantitative proteomics. *Exp Eye Res*, 2021,205:108521.

[61] Jin HM, Zhang ZJ, Wang CG, et al. Melatonin protects endothelial progenitor cells against AGE-induced apoptosis via autophagy flux stimulation and promotes wound healing in diabetic mice. *Exp Mol Med*, 2018,50(11):1-15.

[62] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Front Immunol*, 2020,11:591803.

[63] Gao YJ, Li YN, Wang JM, et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-induced endometritis by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome through autophagy. *Animals*, 2023,13(15):2449.

[64] Cao SL, Shrestha S, Li JR, et al. Melatonin-mediated mitophagy protects against early brain injury after subarachnoid hemorrhage through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Sci Rep*, 2017,7(1):2417.

[65] Zhang Y, Huang YX, Guo LM, et al. Melatonin alleviates pyroptosis of retinal neurons following acute intraocular hypertension. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021,20(3):285-297.

[66] Wang BW, Zuo X, Peng LL, et al. Melatonin ameliorates oxidative stress-mediated injuries through induction of HO-1 and restores autophagic flux in dry eye. *Exp Eye Res*, 2021,205:108491.

[67] Li HY, Gao LX, Du JL, et al. Impacts of autophagy on the formation of organelle-free zone during the lens development. *Mol Biol Rep*, 2023,50(5):4551-4564.