晚期糖基化终末产物在眼部疾病中的作用研究进展

龚小琪¹, 冯娇娇¹, 韩毅博¹, 宋继科^{1,2}, 毕宏生^{1,2,3}

引用: 龚小琪, 冯娇娇, 韩毅博, 等. 晚期糖基化终末产物在眼部疾病中的作用研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(6): 906-911.

基金项目: 国家重点研发计划项目 (No.2019YFC1710203); 山东省自然科学基金项目 (No.ZR2021LZY045)

作者单位:¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院
山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼病防治研究院
山东省眼视光与青少年视力低下防控临床医学研究中心;
³(100039) 中国北京市, 中国人民解放军总医院肾脏病全国重点实验室

作者简介: 龚小琪, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 屈光不正和近视防控。

通讯作者: 宋继科, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合眼病防治研究. edusjk@163.com; 毕宏生, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 山东中医药大学附属眼科医院院长, 研究方向: 中西医结合临床眼科疾病的研究、白内障、眼视光学. hongshengbi@163.com

收稿日期: 2024-10-17 修回日期: 2025-04-17

摘要

晚期糖基化终末产物 (AGEs) 作为非酶糖基化反应的终末产物, 其过量积累可通过氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等机制参与多种眼部疾病的病理进程。文章系统综述了 AGEs 在糖尿病性角膜病变、白内障、青光眼、年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 及糖尿病视网膜病变 (DR) 中的关键作用。研究发现, AGEs 通过与受体 RAGE 结合, 激活 NADPH 氧化酶、MAPK 及 NF- κ B 等信号通路, 导致活性氧 (ROS) 生成、炎症因子释放及血管内皮功能紊乱, 进而诱发角膜愈合延迟、晶状体蛋白交联、视神经退行性变、脉络膜新生血管 (CNV) 形成及血-视网膜屏障 (BRB) 破坏。例如, 在糖尿病性角膜病变中, AGEs 通过 ROS/NLRP3 炎性小体轴延缓伤口愈合; 在白内障中, 抗坏血酸介导的 AGEs 导致的晶状体蛋白交联直接损害晶状体透明性; 在 DR 中, AGEs 通过调控 VEGF 表达及周细胞凋亡加剧微血管损伤。此外, 文章探讨了 AGEs 检测技术的进展与局限, 如晶状体 AGEscan 荧光检测在糖尿病并发症筛查中的应用潜力, 以及开发房水、玻璃体等组织特异性检测方法的必要性。针对治疗策略, 提出抑制 AGEs 生成、阻断 RAGE 信号通路及开发抗糖基化药物的研究方向, 强调其在延缓疾病进展中的临床价值。文章不仅整合了 AGEs 在眼病中的分子机制与临床关联, 还为靶向干预提供了理论依据, 对探索新型诊疗策略具有重要意义。

关键词: 糖基化终末产物; 糖尿病; 糖尿病视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.06

Research progress on the role of advanced glycosylation end products in ocular diseases

Gong Xiaoqi¹, Feng Jiaojiao¹, Han Yibo¹, Song Jike^{1,2}, Bi Hongsheng^{1,2,3}

Foundation items: National Key Research and Development Programme of China (No. 2019YFC1710203); Natural Science Foundation of Shandong Province (No.ZR2021LZY045)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Clinical Medicine Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China; ³The National Key Laboratory of Kidney Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Correspondence to: Song Jike. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Clinical Medicine Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China. edusjk@163.com; Bi Hongsheng. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Clinical Medicine Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China; The National Key Laboratory of Kidney Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China. hongshengbi@163.com

Received: 2024-10-17 Accepted: 2025-04-17

Abstract

• The excessive accumulation of advanced glycosylation end products (AGEs), the end products of non-enzymatic glycosylation reactions, can be involved in the pathological processes of various ocular diseases through mechanisms such as oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis. In this paper, we systematically reviewed the key role of AGEs in diabetic keratopathy, cataract, glaucoma, age-related macular degeneration

(ARMD) and diabetic retinopathy (DR). It was found that AGEs activate signalling pathways such as NADPH oxidase, MAPK and NF- κ B by binding to the receptor RAGE, leading to reactive oxygen species (ROS) generation, release of inflammatory factors, and vascular endothelial dysfunction, which in turn induces delayed corneal healing, cross-linking of lens proteins, optic nerve degeneration, formation of choroidal neovascularisation (CNV), and blood-retinal barrier (BRB) disruption. For example, in diabetic keratopathy, AGEs delay wound healing *via* the ROS/NLRP3 inflammatory vesicle axis; in cataract, ascorbic acid-mediated cross-linking of lens proteins due to AGEs directly impairs lens transparency; and in DR, AGEs exacerbate microvascular damage by regulating vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and pericyte apoptosis. In addition, this article discusses the advances and limitations of AGEs detection techniques, such as the potential application of lens AGEscan fluorescence assay in screening for diabetic complications, and the need to develop tissue-specific assays for aqueous humour and vitreous. For therapeutic strategies, the research directions of inhibiting AGEs production, blocking RAGE signalling pathway and developing anti-glycosylation drugs are proposed to emphasise their clinical value in delaying disease progression. This review not only integrates the molecular mechanisms and clinical associations of AGEs in ocular diseases, but also provides a theoretical basis for targeted interventions, which is of great significance in exploring novel diagnostic and therapeutic strategies.

• **KEYWORDS:** advanced glycosylation end products; diabetes; diabetic retinopathy

Citation: Gong XQ, Feng JJ, Han YB, et al. Research progress on the role of advanced glycosylation end products in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(6):906-911.

0 引言

晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 是非酶糖基化的终末产物,是蛋白质、脂类或核酸的氨基和还原糖在没有酶参与的条件产生的一系列稳定化合物^[1]。大量研究发现,AGEs 在体内过量积累可能会引起人体发生氧化应激,产生炎症反应,并导致组织的损伤。比如全身疾病糖尿病^[2]、动脉硬化^[3]和神经病变^[4]。AGEs 也不断地在眼部组织中积累,如角膜^[5]、晶状体^[6]、玻璃体^[7]和视网膜^[8]等,并导致白内障^[9]、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)^[10]、糖尿病视网膜病变 (DR)^[8]和青光眼^[11]等疾病的形成,最终导致视力障碍或失明。所以寻找合适的方法来抑制 AGEs 的形成已成为热点^[12]。本综述主要阐明 AGEs 在不同眼病中的诱导机制,将有助于理解眼病相关的复杂细胞通路和分子过程。

1 AGEs 的概述

1984年,美国学者 Brownlee 等^[13]首次提出了 AGEs 的概念,认为它们是在美拉德反应的最终阶段,通过葡萄糖与蛋白质的缩合、环化和重排等一系列反应形成的化合

物。AGEs 的形成主要是通过一种反应,是葡萄糖和蛋白质中的 ϵ -氨基的非酶促糖基化反应(美拉德反应),产生不稳定中间产物 Schiff 碱,进一步重排后为稳定的 Amadori 产物,Amadori 产物再进一步形成不可逆的化合物,被统称为 AGEs^[14]。糖、抗坏血酸和二羟基化合物也可以通过美拉德反应生成 AGEs^[15-16]。从来源上可以分为外源性 AGEs 和内源性 AGEs 两大类,外源性 AGEs 占体内总 AGEs 的 30%,主要是通过外源性途径获得并在体内积累,如高 AGEs 食物和烟草^[17]。

1.1 AGEs 参与疾病途径 AGEs 参与疾病的发生主要是通过这三条途径:(1) AGEs 于细胞外基质中沉积并与稳定性高、寿命长的蛋白发生了不正常的交联,比如在糖尿病微血管病变中,AGEs 在血管内膜细胞外基质的沉积从而导致了血管的弹性下降和刚性增加^[18];(2) 通过 AGEs 与其受体的相互作用,调控其基因表达,从而活化细胞内的信号传导途径。已经在不同的细胞类型中发现了几种 AGEs 受体,比如巨噬细胞清道夫受体 I 和 II、寡糖转移酶 48 (AGE-R1)、80K-H 磷酸化蛋白 (AGE-R2) 和 RAGE。RAGE 是 AGEs 最常见的受体,与 RAGE 结合时,可以激活多种信号通路,包括 Ras 和 MAPK 通路,导致氧化应激和炎症反应的激活^[19];(3) 对细胞中的蛋白进行直接糖基化修饰,从而对细胞的功能产生影响,例如胞内 AGEs 的形成能够引起调控蛋白的翻译后修饰,从而对蛋白酶体的功能产生影响^[20]。

1.2 AGEs 检测与分析 AGEs 可沉积在不同的器官(如血清^[21]、皮肤^[2]和晶状体^[9]等),损害正常的生理功能。目前临床检测方法多样,包括皮肤自发荧光^[22]、血清^[23]和晶状体^[24]等方面的检测。但是血清 AGEs 检测仍然处于临床前研究阶段。其检测主要是基于 ELISA 法^[25],该方法是基于抗原抗体特异性结合的检测方法。但是,部分 AGE 具有共同的抗原决定簇,会导致检测结果假性降低。并且其他来源的 AGEs 无法检测。在众多临床检测手段中,基于荧光光谱法的人体皮肤 AGEs 检测应用最为广泛。它是利用某些 AGEs 在特定激发波长下产生特征性荧光的原理进行检测。2021年 Birukov 等^[18]利用自发荧光阅读器 (autofluorescence reader, AFR) 对皮肤 AGEs 进行检测,发现通过皮肤自发荧光测量的 AGEs 与外周动脉疾病相关。但是皮肤自发荧光检测只能检测到有荧光基团的 AGEs,并且受到皮肤的状态和位置的影响。晶状体 AGEs 无创荧光检测一种无创筛查的新技术,AGEscan 荧光检测器采用全球首创眼部晶状体 AGEs 荧光扫描技术,用约 470 nm 的激发光源从晶状体前部到晶状体后部进行来回 2 次扫描,使晶状体内 AGEs 产生荧光。用 500-600 nm 范围的光电探测器检测晶状体内发出的发射光和自发荧光信号。2022年周薇等^[26]研究表明,用透镜 AGEscan 荧光检测器对晶状体的 AGEs 进行无创荧光检测可以预测 2 型糖尿病 (T2DM) 的发病率。2022年 Zhang 等^[24]用透镜 AGEscan 荧光检测器对研究对象进行无创评估,发现无创晶状体 AGEs 检测技术对诊断 T2DM 患者是否存在糖尿病肾病具有一定的临床价值。然而,现有的技术往往昂贵和耗时,仍然存在一些限制,包括缺乏特异性和可重复性。鉴于目前 AGEs 检测方法在特异性和可重复性方面可能存在一定局限,我们思考能否通过建立与之适配的动物模型,利用动物模型在模拟人体生理病理过程中的优势,来优化检测条件,从而有效提高 AGEs 检测的

特异性和可重复性。并且针对眼部疾病,开发房水、玻璃体等组织的检测方法;并且未来可以将无创晶状体 AGEs 荧光检测技术发展更多的部位,比如角膜、玻璃体和视网膜等。

2 AGEs 与眼部疾病

2.1 AGEs 与糖尿病角膜伤口愈合

AGEs 在角膜的积累可能是导致糖尿病角膜伤口愈合和神经再生延迟的原因,且 AGEs 的积累浓度会影响疾病的进展。Wan 等^[5]研究发现可以通过 AGEs/ROS/NLRP3 炎性小体轴导致糖尿病角膜伤口愈合和神经再生延迟。

2012 年 Zou 等^[27]研究发现在 1 型糖尿病猴模型角膜间质结构中 AGEs 的积累,是导致胶原分子之间的分子间交联和胶原原纤维的异常聚集的原因,可能与糖尿病性角膜病变有关。2022 年 Zhou 等^[28]在糖尿病患者的角膜基底层和后弹力层也检测到了 AGEs 的积累。同一年 Wan 等^[5]的研究进一步揭示,在糖尿病患者的角膜中,AGEs 积累的同时伴随着 NLRP3 炎性小体的活化。具体而言,累积的 AGEs 通过促进 ROS 生成,致使 NLRP3 炎性小体过度活化。这种由 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应,不仅会延缓糖尿病角膜伤口的愈合进程,还会阻碍神经再生,最终导致角膜上皮细胞陷入慢性炎症状态,甚至引发焦亡。然而,并非所有关于 AGEs 的研究结论都指向负面作用。另有一项研究指出,当 AGEs 浓度处于 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,其能够与 RAGE 相结合,增强 NF- κB 通路的激活程度,并促使连接蛋白 43 (Cx43) 靶基因在创面边缘的表达上调。这一系列反应能够特异性地促进人角膜上皮细胞 (HCE) 系细胞的迁移过程,从而参与角膜创伤的愈合,且该过程并不涉及细胞的侵袭与增殖活动^[29]。未来的研究可以进一步探索 AGEs 在不同浓度、不同环境下对角膜细胞产生不同影响的具体分子机制,明确 AGEs 与糖尿病性角膜病变之间更精确的因果关系,为开发针对糖尿病性角膜病变的有效治疗方法提供理论依据。同时,也可深入研究如何调控 AGEs 的积累和作用,以实现促进角膜伤口愈合、改善角膜病变的目的,或许能为糖尿病患者角膜疾病的治疗开辟新途径。

2.2 AGEs 与白内障晶状体蛋白交联

晶状体是首个被详细研究非酶糖基化现象的组织,因为晶状体蛋白寿命长,容易被翻译后修饰。以下研究表明晶状体高水平的抗坏血酸 (ASA) 会介导 AGEs 的形成,而且 AGEs 的形成会导致晶状体长寿蛋白的交联、聚集和不溶化,促进白内障的形成。

晶状体蛋白交联在老年人的晶状体中高度存在,在白内障和糖尿病晶状体中明显加剧,是因为 AGEs 的形成可以引起晶状体结晶蛋白交联、聚集和高分子量蛋白的形成^[9]。现几乎在晶状体中能发现所有已知的 AGEs,甲基乙二醛氢米唑酮 (MG-H1) 是最常见的 AGEs 之一,甲基乙二醛 (MGO) 是 MG-H1 的主要前体,也有研究证明金属化的 ASA 也参与 MG-H1 的形成^[30]。人晶状体含有高水平的 ASA, Fan 等^[9]发现 ASA 氧化中间体可以通过形成共价蛋白与 AGEs 结合引起蛋白质损伤。ASA 也是一种促氧化剂,因为 ASA 的金属催化反应会产生对晶状体有毒的物质,如果这些有害物质不通过谷胱甘肽氧化还原循环等机制还原,就会导致高活性羰基的形成,最终引起晶状体蛋白的快速糖基化^[31]。ASA 衍生的 AGEs 通过其光敏特性可以促进 ASA 的氧化,从而产生糖,导致在晶状体蛋

白中形成额外的 AGEs^[32]。Fan 等^[33]有一项研究,将人类抗坏血酸转运蛋白在转基因动物晶状体中特异性过表达,最后发现晶状体积累了大量 ASA 和其衍生的 AGEs,并且晶状体随着年龄的增长变黄,直接证明了晶状体老化的主要机制是 ASA 介导的 AGEs 形成。此外, α 晶状体蛋白是作为维持晶状体透明度的重要因素,已有研究表明,不同糖及其衍生物引起的非酶糖基化会影响 α 晶状体蛋白的蛋白质结构和伴侣样活性,导致其聚集和不溶性,最终影响晶状体透明性^[34]。

以上研究表明 AGEs 在晶状体的沉积导致了白内障的发生,目前的研究局限于 AGEs 与晶状体蛋白的联系。是否可以建立 AGEs 诱导白内障动物模型,探索抗 AGEs 药物对 AGEs 诱导白内障的影响,并且可以结合晶状体 AGEscan 荧光检测技术,实现白内障早期风险分层与个性化干预。

2.3 AGEs 与青光眼视神经损伤

青光眼同样是年龄依赖性的疾病, Coleman-Belin 等^[11]检测到青光眼视神经头和视网膜中 AGEs 的积累和 RAGE 的上调。促进青光眼神经退行病变期间的细胞死亡或者功能障碍的原因,主要是 AGEs 在细胞内外的直接细胞毒性作用和与特定受体结合导致的信号分子的不适当激活。

AGEs 在青光眼组织细胞内和细胞外的积聚分别产生不同的影响。在青光眼的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGCs)、轴突和胶质细胞中检测到的 AGEs 细胞内聚集可能会干扰轴突运输和细胞内蛋白质运输^[35]。而在为视神经轴突提供机械支持的筛板细胞外基质中,AGEs 的积累会致使其刚性增加^[11],这就有可能加剧眼压 (IOP) 升高引起的轴突机械损伤。此外, Buonfiglio 等^[36]的研究表明 AGEs 与神经退行性疾病密切相关,其与特定受体结合可导致活性氧 (ROS) 的产生,而 ROS 是青光眼神经退行性病变期间 RGCs 胞体细胞死亡的关键因素。同时,有研究表明青光眼的氧化应激的终产物可能会促进蛋白质糖基化^[37]。

以上研究表明,AGEs 在视神经头及视网膜的积累通过增强氧化应激和细胞外基质硬化加剧轴突损伤,促进青光眼神经退行性变,但是 AGEs 是否直接导致眼压升高或仅通过细胞外基质硬化间接加剧轴突损伤尚无定论。RAGE 抑制剂或抗氧化剂可能成为神经保护疗法的新选择。但是仍需要建立更贴近人类青光眼病程的动物模型,以模拟 AGEs 长期积累效应。

2.4 AGEs 与 ARMD

外视网膜由光感受器和视网膜色素上皮 (RPE) 组成,这些细胞处于一个高氧和富含葡萄糖的微环境中,AGEs 及其受体 RAGE 在 ARMD 的光感受器和视网膜色素上皮层细胞中均有检测到,并与早期和晚期黄斑病变有关^[10]。ARMD 的发病机制与炎症或先天免疫失调以及氧化应激有关。AGEs 参与 ARMD 的方式可能是通过诱导氧化应激和炎症反应。到了晚期通过促进 VEGF 的表达或者调节血管活性等方式促进脉络膜新生血管 (CNV) 的生成。

在 ARMD 的研究中,发现 ARMD 患者血液中 AGEs 浓度呈现较高水平,2014 年, Semba 等^[38]研究在冰岛老年人中却未找到两者之间的关联,提示全身循环 AGEs 水平与 ARMD 无关,由此推测有可能是眼部 AGEs 对 ARMD 产生的影响。CNV 形成是渗出型 ARMD 的基本病理特征。2017 年, Sun 等^[39]研究发现与对照小鼠相比,糖尿病小鼠

CNV 严重程度增加, Cyr61 和 VEGF 表达增加。进一步研究表明, Cyr61 的敲低降低了 CNV 的严重程度。这一系列研究证实了 AGEs 可能是通过 Cyr61-PI3K/AKT 信号通路促进 VEGF 表达, 从而促进 CNV 形成, 之后 Alves 等^[40]发现还可以通过 RAGE 与其他配体结合调节血管生成活性、免疫细胞的激活和促炎细胞因子的上调来促进 CNV 的发生。另外, AGEs 对视网膜细胞也有显著影响, 它不仅会改变视网膜细胞的表达谱, 抑制溶酶体酶的降解, 增加脂质褐素的蓄积, 而且 AGEs 在 Bruch 膜的沉积是衰老所致 RPE 细胞损伤的关键环节, 并可诱发年龄相关性视网膜病变^[41]。

总之, AGEs 和 RAGE 的积累以及血管内皮生长因子 (VEGF) 对 CNV 的影响表明, AGEs 在 ARMD 中具有重要作用。但是其全身水平与 ARMD 的关联性存在争议。局部抗 AGEs 治疗 (如玻璃体注射) 或可抑制 CNV, 但仍需解决药物靶向性问题。未来可以结合多组学技术解析眼局部 AGEs 代谢特征, 开发特异性干预手段。

2.5 AGEs 与 DR 在视网膜内皮细胞能检测到 AGEs。AGEs 的积累对 DR 有着重要影响。AGEs 可直接诱导细胞外基质蛋白异常交联, 增加血管硬度, 并诱导促炎细胞因子和促血管生成因子的上调, 引发周细胞的凋亡, 血-视网膜屏障 (BRB) 的破坏^[42]。早期联合抗 AGEs 与抗 VEGF 治疗可能更有效保护视网膜微血管。但是仍要解决抗 AGEs 药物穿透 BRB 的效率问题。

2.5.1 AGEs 参与周细胞凋亡 DR 早期 (非增殖期, NPDR) 的特征之一是视网膜毛细血管周细胞的丢失^[43]。周细胞是血管周围细胞, 和大血管平滑肌细胞具有相似的收缩作用^[44], 是保持微血管的完整和稳态的关键。AGEs 的积累可能通过诱导 ROS 和 NF- κ B 的产生, 引起周细胞凋亡, 促进内皮细胞增殖, 这些变化导致 DR 的进展^[42]。

AGEs 是诱导视网膜周细胞凋亡的机制之一^[45]。Haydinger 等^[46]研究表明, 周细胞凋亡是 AGEs 诱导 ROS 产生而引起的, ROS 是通过活化磷脂酰胆碱特异性磷脂酶 C, 与酸性鞘脂酶结合, 促进胞内神经酰胺生成, 从而诱发周细胞凋亡。由上文可知 AGEs 可诱导 NF- κ B 的活化, 然后会导致促凋亡蛋白 Bax、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的上调^[47-48]。三个因子的上调都能以不同的方式导致周细胞凋亡。Bcl-2/Bax 比率降低, 随后增加了半胱天冬酶-3 的活性, 而半胱天冬酶-3 在周细胞凋亡中起关键作用^[8]。iNOS 会引起一氧化氮的增多, 这也会介导细胞凋亡^[48]。并且 TNF- α 也可以产生促凋亡信号^[47]。

周细胞的凋亡在 DR 早期起关键作用, AGEs 通过多种途径诱导周细胞凋亡。所以对于 AGEs 的抑制对 DR 早期有重大意义。

2.5.2 AGEs 参与神经血管单位的损害 神经血管单位 (NVU) 由神经元、神经胶质细胞和血管细胞组成。由 NVU 组成的不同细胞类型之间的相互依赖, 维持视网膜的稳态。慢性高血糖引起包括多元醇途径、氧化应激、蛋白激酶 C (PKC)、AGEs 和炎症等应激因子的激活, 这些应激会阻碍 NVU 之间的依赖性, 导致微血管损伤和神经胶质功能损害, 又导致了 VEGF 和炎症细胞因子的增加, 最后引起 BRB 的破坏^[49]。

AGEs 是 ROS 的来源之一, 当 ROS 过量产生时, 线粒体功能被破坏, 导致视网膜组织细胞功能受损, 包括视网

膜毛细血管细胞凋亡, 而这一过程可能导致血液屏障功能紊乱, 最终损害神经元组织的稳态^[50]。神经胶质细胞是视网膜神经血管单元的一部分, 对视网膜的炎症过程至关重要。Sun 等^[51]发现在糖尿病视网膜膜中还可以看到小胶质细胞转化为促炎状态, 小胶质细胞的促炎状态可以分泌多种促炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 。这是因为慢性高血糖条件下 AGEs 增加, AGEs 通过 ERK 和 NF- κ B 刺激小胶质细胞中 TNF- α 等的表达^[52]。导致视网膜内皮细胞的通透性、黏附性和 BRB 通透性增加, 活化的小胶质细胞还会引起周细胞凋亡失衡^[51]。

以上研究表明 AGEs 积累的增加不仅会引起血管异常, 还会引起神经元异常, 在 AGEs 的刺激下小胶质细胞活化, 促炎小胶质细胞更多地在损伤部位迁移和增殖, 并分泌促炎因子, 影响视网膜稳态。

2.5.3 AGEs 参与新生血管的生成 血管生成受到促血管生成 (如 VEGF) 和抗血管生成 (色素上皮衍生因子 PEDF) 内源因子的调节。VEGF 不仅能促进血管生成作用, 还能促炎导致 BRB 的破坏、内皮细胞 (EC) 的生长和新生血管形成、缺血视网膜血管通透性增高^[53]。局部 VEGF 浓度的增加是 PDR 病因的核心, AGEs 通过不同途径刺激 VEGF 的表达, 引起新生血管的生成。AGEs 可以通过与 RAGE 作用刺激周细胞中 VEGF 的表达。Mahajan 等^[54]发现 AGEs 和 RAGE 相互作用还可以通过激活 PKC 的 NADPH 氧化酶调节 ROS 的产生和通过激活 Ras-MAPK 途径的 NF- κ B 来促进微血管 EC 中 VEGF 基因的表达, 而导致糖尿病视网膜血管异常。预防眼部病理性血管生成是 DR 治疗的关键, VEGF 已经是 DR 的主要治疗靶点。局部治疗只能控制疾病的进展, 防止视力丧失。因此在上游有效的控制对 DR 是至关重要的, 并且可以降低发病率。

2.5.4 AGEs 参与炎症 白细胞停滞是指细胞间黏附分子促进白细胞黏附和迁移至内皮^[55]。AGEs 可能引起白细胞停滞, 最终诱导视网膜细胞凋亡, 破坏 BRB, 从而对 DR 的发展产生影响。vanHecke 等^[56]实验表明炎症可能与 DR 的血管病变有关, 视网膜病变的患病率与 C 反应蛋白和可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1) 的三分位数呈正相关。Lu 等^[57]和 Tang 等^[55]研究发现 AGEs 通过 PKC-B 的激活导致白细胞停滞和 VEGF 增多。当白细胞停滞被激活, 损害 EC 的多形核白细胞会产生氧化爆发, 随着侵袭的反复发生, EC 逐渐脱落, 并形成血小板/纤维蛋白血栓, 导致周细胞也消失, 最终毛细血管变性和闭塞, 引起视网膜缺血。值得注意的是, VEGF 的增多不仅会导致血管通透性增加, 然后促进新生血管的生成^[58]。随着炎症反应的持续, VEGF 而且还可以作为促炎细胞因子, 刺激更多炎症细胞因子的产生, 加剧炎症反应^[52]。事实上, 在多种病理状态下, 血管生成和炎症是紧密结合的过程。视网膜慢性低度炎症对该疾病的发病机制很重要, 因为它与水肿和致病性血管形成的发展有关。炎症不仅与 DR 的早期阶段有关, 而且与疾病的晚期有关。AGEs 促进了炎症的发生, 控制这一过程可能抑制视网膜血管异常的发展。

3 小结与展望

AGEs 是老年性眼病发生的关键, 但其具体致病机制尚没有完全确定。但是目前的研究表明 AGE/RAGE 信号激活多种通路, 包括 NADPH、Ras-ERK、Ras-MAPK、Ras-JNK 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)。这些通路的激活导

致 ROS 形成、炎症反应、细胞凋亡和 NO 合成。大多数信号可直接或间接上调 NF- κ B。因此,对它们在致病过程中所起的作用进行深入研究是非常必要的。如何干预 AGEs 形成,抑制新生 AGEs,抑制 AGES-RAGE 信号途径,是今后研究的重点。虽然在过去几十年中 AGEs 在眼科疾病取得了重大进展,但仍有一些问题有待解决:(1)了解 AGEs 与代谢之间的关系。比如代谢变化如何影响蛋白糖基化是未知的。(2)AGEs 对组织结构和生理功能的影响,有待进一步研究,需要进一步定义参与眼部发育和正常生理以及糖尿病并发症发病机制的分子机制,揭示额外治疗靶点。(3)探讨 AGEs 与其他眼科疾病的关系,比如近视。

鉴于当前的研究进展,未来的研究将会做以下措施:(1)针对 AGEs 和 AGEs 介导的信号通路的治疗方法将被证明能够成功地减少 DR 和其他糖尿病并发症。(2)有理想的治疗效果且无任何副作用的抗 AGEs 药物能够很好的在临床上应用。抗 AGEs 的一线治疗目前主要是减少外源性 AGEs 的摄入。但是需要抗 AGEs 药物来降低内源性累积的 AGEs。针对眼部疾病,可以探索抗 AGEs 滴眼液和抗 AGEs 药玻璃体腔注射等方法。(3)进一步完善 AGEs 检测方法,实现 AGEs 的有效分离和精准检测。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:龚小琪论文选题与修改,初稿撰写;冯娇娇、韩毅博文献检索,数据分析;宋继科、毕宏生选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Schröter D, Höhn A. Role of advanced glycation end products in carcinogenesis and their therapeutic implications. *Curr Pharm Des*, 2018,24(44):5245-5251.

[2] Zhang Y, Jiang T, Liu C, et al. Effectiveness of early advanced glycation end product accumulation testing in the diagnosis of diabetes; a health risk factor analysis using the body mass index as a moderator. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:766778.

[3] Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus; a review. *Mol Med*, 2018,24(1):59.

[4] Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, et al. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. *Diabetes*, 2009, 58 (12): 2893-2903.

[5] Wan LQ, Bai XF, Zhou QJ, et al. The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration. *Int J Biol Sci*, 2022,18(2):809-825.

[6] Doki Y, Nakazawa Y, Morishita N, et al. Hesperetin treatment attenuates glycation of lens proteins and advanced-glycation end products generation. *Mol Med Rep*, 2023,27(5):103.

[7] Stitt AW, Moore JE, Sharkey JA, et al. Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998,39(13):2517-2523.

[8] Oshitari T. Advanced glycation end-products and diabetic neuropathy of the retina. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2927.

[9] Fan XJ, Monnier VM. Protein posttranslational modification (PTM) by glycation: role in lens aging and age-related cataractogenesis. *Exp Eye Res*, 2021,210:108705.

[10] Si ZB, Zheng YJ, Zhao J. The role of retinal pigment epithelial

cells in age-related macular degeneration: phagocytosis and autophagy. *Biomolecules*, 2023,13(6):901.

[11] Coleman-Belin J, Harris A, Chen B, et al. Aging effects on optic nerve neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2573.

[12] Bejarano E, Taylor A. Too sweet; Problems of protein glycation in the eye. *Exper Eye Res*, 2019, 178: 255-262.

[13] Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*, 1984, 101(4):527-537.

[14] Kang Q, Dai H, Jiang S, et al. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. *Front Nutr*, 2022, 9:1037186.

[15] Bejarano E, Weinberg J, Clark M, et al. Redox regulation in age-related cataracts: roles for glutathione, vitamin C, and the NRF2 signaling pathway. *Nutrients*, 2023,15(15):3375.

[16] Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. *Physiol Rev*, 2020,100(1):407-461.

[17] Portero-Otin M, de la Maza MP, Uribarri J. Dietary advanced glycation end products: their role in the insulin resistance of aging. *Cells*, 2023,12(13):1684.

[18] Birukov A, Cuadrat R, Polemiti E, et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):110.

[19] Liu J, Pan S, Wang XQ, et al. Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Eur J Med Res*, 2023,28(1):553.

[20] Reynaert NL, Vanfleteren LEGW, Perkins TN. The AGE-RAGE axis and the pathophysiology of multimorbidity in COPD. *J Clin Med*, 2023,12(10):3366.

[21] Indyk D, Bronowicka-Szydelko A, Gamian A, et al. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*, 2021,11(1):13264.

[22] vanWaateringe RP, Fokkens BT, Slagter SN, et al. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia*, 2019, 62(2): 269-280.

[23] Raghav A, Ahmad J, Alam K. Preferential recognition of advanced glycation end products by serum antibodies and low-grade systemic inflammation in diabetes mellitus and its complications. *Int J Biol Macromol*, 2018,118(Pt B):1884-1891.

[24] Zhang XM, Gao Y, Yang MX, et al. Exploration of noninvasive detection of advanced glycation end products in the lens to screen for diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:892070.

[25] Corica D, Pepe G, Currò M, et al. Methods to investigate advanced glycation end-product and their application in clinical practice. *Methods*, 2022,203:90-102.

[26] 周薇,唐文彬,吴静,等.晶状体内晚期糖基化终末产物与2型糖尿病相关性的多中心应用研究. *中华健康管理学杂志*, 2022,16(3):148-152.

[27] Zou CL, Wang SY, Huang F, et al. Advanced glycation end products and ultrastructural changes in corneas of long-term streptozotocin-induced diabetic monkeys. *Cornea*, 2012, 31(12): 1455-1459.

[28] Zhou Q, Yang L, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1079541.

- [29] Gross C, Belville C, Lavergne M, et al. Advanced glycation end products and receptor (RAGE) promote wound healing of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(3):14.
- [30] Fan XJ, Sell DR, Hao CL, et al. Vitamin C is a source of oxaldehyde and glycative stress in age-related cataract and neurodegenerative diseases. *Aging Cell*, 2020,19(7):e13176.
- [31] Lim JC, Caballero Arredondo M, Braakhuis AJ, et al. Vitamin C and the lens; new insights into delaying the onset of cataract. *Nutrients*, 2020,12(10):3142.
- [32] Nagaraj RH, Linetsky M, Stitt AW. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye. *Amino Acids*, 2012,42(4):1205–1220.
- [33] Fan X, Reneker LW, Obrenovich ME, et al. Vitamin C mediates chemical aging of lens crystallins by the Maillard reaction in a humanized mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006,103(45):16912–16917.
- [34] Zawada A, Machowiak A, Rychter AM, et al. Accumulation of advanced glycation end-products in the body and dietary habits. *Nutrients*, 2022,14(19):3982.
- [35] Yang C, Zhao X, An X, et al. Axonal transport deficits in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1136796.
- [36] Buonfiglio F, Pfeiffer N, Gericke A. Immunomodulatory and antioxidant drugs in glaucoma treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023,16(9):1193.
- [37] Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*, 2006,25(5):490–513.
- [38] Semba RD, Cotch MF, Gudnason V, et al. Serum carboxymethyllysine, an advanced glycation end product, and age-related macular degeneration: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *JAMA Ophthalmol*, 2014,132(4):464–470.
- [39] Sun LJ, Huang TL, Xu WQ, et al. Advanced glycation end products promote VEGF expression and thus choroidal neovascularization via Cyr61–PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep*, 2017,7(1):14925.
- [40] Alves CH, Fernandes R, Santiago AR, et al. Microglia contribution to the regulation of the retinal and choroidal vasculature in age-related macular degeneration. *Cells*, 2020,9(5):1217.
- [41] Sharif U, Mahmud NM, Kay P, et al. Advanced glycation end products-related modulation of cathepsin L and NF- κ B signalling effectors in retinal pigment epithelium lead to augmented response to TNF α . *J Cell Mol Med*, 2019,23(1):405–416.
- [42] 卢雅琳, 艾冲, 桂馥. DR 视网膜内皮功能失调的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(9):1421–1425.
- [43] Seo EJ, Choi JA, Koh JY, et al. Aflibercept ameliorates retinal pericyte loss and restores perfusion in streptozotocin-induced diabetic mice. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020,8(1):e001278.
- [44] Hartmann DA, Coelho-Santos V, Shih AY. Pericyte control of blood flow across microvascular zones in the central nervous system. *Annu Rev Physiol*, 2022,84:331–354.
- [45] Chen L, Cui Y, Li B, et al. Advanced glycation end products induce immature angiogenesis in *in vivo* and *ex vivo* mouse models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020,318(3):H519–H533.
- [46] Haydinger CD, Oliver GF, Ashander LM, et al. Oxidative stress and its regulation in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(8):1649.
- [47] Romeo G, Liu W-H, Asnaghi V, et al. Activation of nuclear factor- κ B induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes*, 2002,51(7):2241–2248.
- [48] Kim J, Jo K, Lee IS, et al. The extract of *Aster koraiensis* prevents retinal pericyte apoptosis in diabetic rats and its active compound, chlorogenic acid inhibits AGE formation and AGE/RAGE interaction. *Nutrients*, 2016,8(9):585.
- [49] Oshitari T. Neurovascular impairment and therapeutic strategies in diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*, 2021,19(1):439.
- [50] Rinaldi C, Donato L, Alibrandi S, et al. Oxidative stress and the neurovascular unit. *Life (Basel)*, 2021,11(8):767.
- [51] Sun WJ, An XD, Zhang YH, et al. The ideal treatment timing for diabetic retinopathy: the molecular pathological mechanisms underlying early-stage diabetic retinopathy are a matter of concern. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1270145.
- [52] Vargas-Soria M, García-Alloza M, Corraliza-Gómez M. Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of *in vitro*, preclinical and clinical studies. *J Neuroinflammation*, 2023,20(1):57.
- [53] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷, 等. VEGF 在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8):1260–1265.
- [54] Mahajan N, Arora P, Sandhir R. Perturbed biochemical pathways and associated oxidative stress lead to vascular dysfunctions in diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:8458472.
- [55] 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.
- [56] vanHecke MV, Dekker JM, Nijpels G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 2005,48(7):1300–1306.
- [57] Lu ZW, Fan B, Li YZ, et al. RAGE plays key role in diabetic retinopathy: a review. *BioMedical Eng OnLine*, 2023,22(1):128.
- [58] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med*, 2022,54(1):1089–1111.