

氧化应激在早产儿视网膜病变中的机制研究进展

李娜^{1,2}, 秦亿蓉¹, 祝毅¹, 彭日波¹

引用: 李娜, 秦亿蓉, 祝毅, 等. 氧化应激在早产儿视网膜病变中的机制研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(1): 45-49.

作者单位: ¹(404100) 中国重庆市, 重庆大学附属三峡医院眼科; ²(200080) 中国上海市眼底病重点实验室

作者简介: 李娜, 硕士, 主治医师, 科主任助理, 研究方向: 小儿眼科与屈光手术。

通讯作者: 彭日波, 硕士, 主治医师, 科主任, 研究方向: 眼底疾病. 15736429463@163.com

收稿日期: 2025-02-24 修回日期: 2025-11-26

摘要

早产儿视网膜病变 (ROP) 是儿童致盲的重要原因, 随着新生儿救治水平提高, 极早产与极低出生体质量婴儿成为主要高危人群。ROP 呈“两阶段”进展: 早期视网膜微血管退行与进行性血管化停滞, 继而在无血管区诱发异常新生血管。氧饱和度的幅度与波动叠加早产儿抗氧化储备不足, 导致氧化/亚硝化应激上升, 触发 HIF/VEGF、NOX/STAT3 与 Nrf2-ARE 等网络, 介导内皮细胞凋亡、屏障破坏与病理血管生成。文章系统梳理不同氧诱导视网膜病变 (OIR) 模型的适用场景与优势, 解析 Notch、Wnt 等关键通路在生理与病理血管化中的作用, 重点讨论 Nrf2 调节的双相性以及 NOX 信号在闭塞期与增殖期的差异角色, 并评述抗 VEGF 的局限与氧疗管理要点。活性氧 (ROS) 在血管闭塞期和新生血管形成期发挥不同的调控作用。在此基础上提出联合/时序化干预、铁死亡与脂质过氧化靶向、纳米递送提升生物利用度及围生儿安全性评估等未来方向, 以期减少异常血管增殖、促进生理血管发育提供可转化的机制依据。

关键词: 早产儿视网膜病变; 氧化应激; 亚硝化应激; Nrf2; NADPH 氧化酶; 铁死亡; 临床转化

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.08

Research progress on the mechanisms of oxidative stress in retinopathy of prematurity

Li Na^{1,2}, Qin Yirong¹, Zhu Yi¹, Peng Ribo¹

¹Department of Ophthalmology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China; ²Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Peng Ribo. Department of Ophthalmology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China. 15736429463@163.com

Received: 2025-02-24 Accepted: 2025-11-26

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is a leading cause of childhood blindness, with extremely preterm and very-low-birth-weight infants now constituting the main high-risk group. ROP progresses in two stages: early retinal microvascular degeneration and progressive vascular arrest, followed by abnormal neovascularization in the avascular area. Early oxidative and nitrosative stress—amplified by oxygen fluctuations and immature antioxidant defenses—drives the two-phase pathogenesis *via* hypoxia-inducible factor/vascular endothelial growth factor (HIF/VEGF), NOX/STAT3, and nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2)-antioxidant response element (ARE) pathways, mediating apoptosis of endothelial cells, damage to barrier and pathological angiogenesis. This review systematically analyzes different oxygen-induced retinopathy (OIR) models, elucidates key signaling pathways including Notch, Wnt in physiological and pathological vascularization, with particular emphasis on the biphasic effects of Nrf2 and the differential roles of NOX signaling between phases. We also discuss the limitations of anti-VEGF therapy and oxygen management principles. Reactive oxygen species (ROS) play context-dependent roles across vaso-obliteration and neovascularization phases. Based on mechanistic insights, we propose future directions including combined/sequential interventions, ferroptosis and lipid peroxidation targeting, nano-delivery systems for enhanced bioavailability, and perinatal safety assessment strategies, aiming to provide translatable mechanistic basis for reducing pathological neovascularization while promoting physiological vascular development.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; oxidative stress; nitrosative stress; nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2); NADPH oxidase; ferroptosis; clinical translation

Citation: Li N, Qin YR, Zhu Y, et al. Research progress on the mechanisms of oxidative stress in retinopathy of prematurity. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(1): 45-49.

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是世界范围内儿童失明和视力损害的主要原因之一^[1]。据估计, 全球每年约有 32 300 名婴儿因 ROP 导致不可逆的视力损害, 其中约 20 000 人失明或严重视力受损^[2]。

在世界范围内,不同地区和不同医疗条件下早产儿罹患 ROP 的风险存在显著差异^[3-4]。一项涵盖 1985-2021 年 196 项研究的 Meta 分析显示,总体 ROP 发生率为 31.9% (95% CI: 29.0%-34.8%),严重 ROP (需治疗的 ROP) 发生率为 7.5% (95% CI: 6.5%-8.7%),较 1985-1994 年的 35.5% 和 9.8% 下降约 20%-35%^[5]。亚洲地区发生率较高,早产儿任何分期 ROP 的汇总发生率为 35.2% (95% CI: 29.8%-40.8%),严重 ROP 为 9.1% (95% CI: 6.9%-11.5%)^[5]。目前,受 ROP 影响最大的人群已从体质量和出生胎龄较大的早产儿转变为妊娠 28 wk 以下和/或出生体质量<1 500 g 的极早产儿^[1]。极低出生体质量早产儿中任何分期 ROP 的发生率为 38.6%^[2]。

ROP 是一种多因素疾病,妊娠期短、出生体质量低和氧疗管理不当是最常见的相关因素。临床研究表明,氧浓度波动与严重 ROP 密切相关,随机对照试验数据表明将氧饱和度 (SpO₂) 维持在 90%-95% 范围更安全,且严格管理氧饱和度避免其波动对降低 ROP 风险至关重要^[6-7]。人视网膜血管的发育始于妊娠第 16 wk,从视盘向外扩散,至第 40 wk 完成血管化^[8]。因此,早产儿表现为视网膜血管系统发育不完全和周围无血管带^[9]。出生时氧气生物利用度的增加将早产儿暴露在相对高氧环境中,再加上婴儿不成熟的抗氧化系统,导致氧化应激^[9]。目前的治疗方法主要包括激光光凝疗法、冷冻疗法和抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗。虽然研究表明抗 VEGF 是严重 ROP 最有效的治疗方法,且避免了视网膜激光、冷冻治疗导致的并发症,操作简单、耗时短,但治疗后 60 wk 出现的玻璃体腔内再生血管,长期视力或视野缺损,光感受器功能障碍以及其他器官不良后果发生的可能性仍然是令人关注的问题^[10]。抗 VEGF 治疗的这些局限性突出了需要更精准调控氧化信号的必要性。

1 ROP 两阶段病理概述与氧化/亚硝化应激的枢纽地位

ROP 的发病机制分为两个阶段:在第一阶段 (闭塞期),相对高氧环境抑制缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 和 VEGF 的表达,破坏视网膜血管的生长,导致周围视网膜进行性血管化停止和视网膜微血管变性^[11];在第二阶段 (增殖期),这些血管改变导致视网膜缺血,触发生长因子的释放,导致玻璃体腔内异常新生血管形成^[11],见图 1。氧化应激是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 产生和降解失衡的结果,长期以来一直被认为与 ROP 的病理生理学密切相关^[12]。视网膜组织由于耗氧量高、长时间的光暴露以及富含易氧化的长链多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs),使其极易遭受 ROS 导致的氧化损伤^[13]。高氧、低氧再灌注引起的炎症反应、氧波动、感染、长期肠外营养、输血和非蛋白结合铁水平的增加可通过产生高水平的 ROS 引发氧化应激。氧饱和度的波动似乎比持续的高氧更具破坏性。因此,临床上严格控制氧饱和度的稳定性比单纯控制氧浓度水平更为重要,为优化早产儿氧疗管理提供了重要依据。

2 氧诱导视网膜病变动物模型比较

氧诱导视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR)

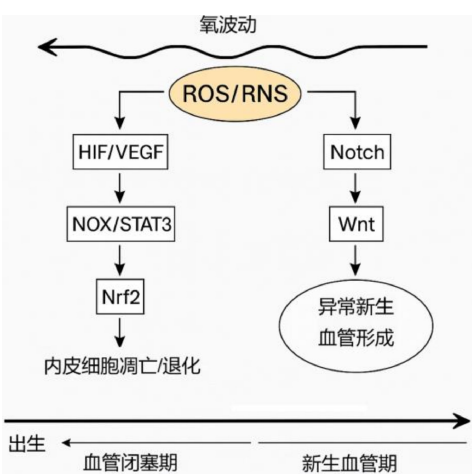


图 1 ROP 的发病机制分为两个阶段 氧波动诱导 ROS/RNS 生成,通过 HIF/VEGF、NOX/STAT3、Nrf2 等通路介导两阶段病理进程。闭塞期以内皮细胞凋亡/退行为主,增殖期以异常新生血管形成为特征。

的动物模型通常被用于研究 ROP 的病理生理学和评估潜在的治疗方法^[14]。最常使用的小鼠 OIR 模型是由 Smith 设计,在小鼠出生后第 7 d (P7) 开始放入 75% 氧环境中 5 d,然后回到室内空气喂养 5 d^[15]。这种模型的优点是容易进行基因操作,便于研究 ROP 的分子机制^[16]。Penn 等^[17]研究的大鼠波动氧模型 (50/10 OIR 模型) 是另一种常用的 OIR 模型。这一模型利用交替的高氧-缺氧循环,在出生后的前 14 d,氧水平每 24 h 在 50%-10% 之间循环。大鼠模型在视网膜的外周区产生血管闭塞,这类似于在人类早产儿中看到的视网膜情况^[17]。大量临床研究表明,氧浓度波动与严重 ROP 的发生密切相关,而大鼠模型重现了这种氧波动,因此被认为是最具代表性的人类 ROP 模型^[18]。综合比较,小鼠 OIR 模型操作简便、基因编辑技术成熟,适用于分子机制研究;而大鼠波动氧模型更接近人类 ROP 的氧波动特征和视网膜外周病变特点,适用于评估治疗效果和临床转化研究。

3 正常与病理性视网膜血管化的分子通路

3.1 生理血管发育 视网膜有两条血供系统:脉络膜循环和视网膜循环^[19]。脉络膜循环在妊娠 20 wk 左右完成;视网膜血管的发育始于妊娠 16 wk 左右,从视盘中间向外扩散,鼻视网膜在妊娠 36 wk 时血管化,颞视网膜在大约 40 wk 时血管化^[20]。血管发育分为血管形成期和血管生成期。血管生成是由生理性缺氧驱动的,在胎儿发育过程中,相对组织缺氧可刺激 HIF,促使血管生成基因转录产生生长因子,如 VEGF、胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 和促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)^[21]。

3.2 关键信号通路 Dll4/Notch 信号通路通过两条主要途径参与 OIR 的发病机制:在 OIR 中,抑制 Dll4/Notch 信号会导致新生血管过度萌芽和丢失视网膜血管的再生,同时抑制异常病理性新生血管形成。抑制该信号通路可减少血管阻塞,通过增加血管扩张剂表达和降低血管收缩剂表达来改善血流^[22]。然而有证据表明,Notch 信号通路在不同微环境中发挥着不同作用,其抑制也可能加剧缺血诱导的血管生成。Notch 信号与 VEGF 信号的相互作用也已被报道 VEGF 通过多种途径启动血管生成萌芽,同时诱导内

皮细胞中的 Notch 信号通路。Notch 通过 P21 促进尖端细胞 (tip cell) 与柄细胞 (stalk cell) 的分化,抑制 VEGF 诱导的 EC 增殖,Notch 信号通路具有双重功能:它确保了适当的 EC 分化,同时作为反馈机制来调节 VEGF 诱导的血管生成。Wnt/ β -catenin 信号对血管成熟和血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 的完整性至关重要。该通路在 ROP 中的异常激活与血管通透性增加和异常血管生成相关^[23]。血管生成素 (angiopoietin) 与其受体 Tie2 的相互作用调节血管稳定性。Ang1 促进血管成熟和稳定,而 Ang2 在高氧条件下上调,促进血管退化^[24]。

内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 产生的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 调节血管张力和灌注。在 ROP 中, eNOS 脱偶联导致超氧化物而非 NO 的产生,加重氧化应激^[25]。

3.3 母胎交互的重要性 母胎相互作用提供了独特的环境刺激视网膜血管的生长^[26]。早产导致母胎相互作用的丧失,不仅失去了营养物质,还失去了子宫内提供的其他因子,包括胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 和 ω -3 多不饱和脂肪酸^[27]。早产后 IGF-1 血清水平迅速下降至预期水平的 20%,由于肝脏 IGF-1 合成主要受能量和氨基酸供应调节,低血清水平是大多数极早产儿初始营养摄入不足的自然后果^[28]。Otsuka 等^[29]研究表明,咖啡因可以通过上调 IGF-1 来预防 ROP,并有助于神经保护和血管生成。

4 氧化与亚硝化应激的来源及效应

4.1 ROS/RNS 来源 线粒体是 ROS 的主要来源。在高氧条件下,电子传递链中的电子泄漏增加,产生超氧化物阴离子。在实验的 OIR 模型中, NOX 的几种亚型包括 NOX1、NOX2 和 NOX4 参与了 ROS 的生成,这些 ROS 干扰周围视网膜血管化,并参与玻璃体腔内后期血管生成^[30]。NOX4 已被证明通过 VEGFR2 介导的 STAT3 激活调节玻璃体腔内新生血管形成^[31]。在氧化应激条件下, eNOS 可发生脱偶联,产生超氧化物而非 NO,进一步加重氧化损伤^[32]。近期研究表明,铁代谢失调在 ROP 中起重要作用。铁超载通过 Fenton 反应产生羟基自由基,诱导脂质过氧化,导致铁死亡 (ferroptosis)——一种新型的程序性细胞死亡形式^[33]。输血相关的铁负荷已被确认为 ROP 的独立危险因素^[34]。

4.2 闭塞期:内皮细胞凋亡/退行 在闭塞期,高氧与再灌注触发 NOX 活化, JAK/STAT3 上行,促进内皮凋亡并扩大无血管区^[21]。在缺氧暴露的视网膜微血管内皮细胞中, NOX 和 JAK/STAT3 的激活参与细胞凋亡^[35]。在 50/10 OIR 模型中,高氧诱导 NOX 活性增加引起玻璃体内 JAK/STAT3 活性介导的新生血管形成^[12]。使用 NOX 活性抑制剂后,玻璃体内新生血管面积占比降低约 50%,但 VEGF 没有降低,这表明 NOX 也可以独立于 VEGF 发挥作用^[36]。

4.3 增殖期:无血管区驱动的血管生成信号放大 增殖期,同一 NOX/STAT3 轴在低氧驱动下转而放大 VEGF 依赖和非依赖的迁移与新生血管形成,提示同一通路在不同阶段具有相反表型。这种复杂的信号网络互作关系如图 2 所示,高氧和缺氧/炎症通过 ROS/RNS 激活 NOX/STAT3 和 Nrf2 通路,最终影响内皮通透性、迁移/增殖,导致血-视网膜屏障破坏和新生血管形成。因此, NOX/STAT3 的干预应采用分期与时序化设计。

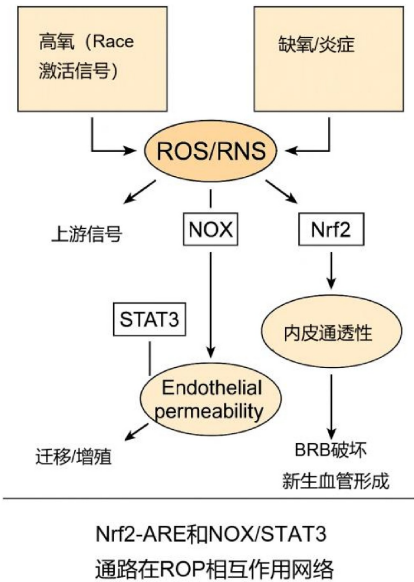


图 2 增殖期:无血管区驱动的血管生成信号放大 高氧和缺氧/炎症通过 ROS/RNS 激活 NOX/STAT3 和 Nrf2 通路,影响内皮通透性、迁移/增殖,最终导致 BRB 破坏和新生血管形成。

4.4 Nrf2-ARE 通路的双相效应 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 是参与细胞防御过程的主要调节因子,通过控制抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 介导抗氧化反应。Deliyanti 等^[37]通过实验发现 Nrf2 激活剂 dh404 在小鼠 OIR 模型中的作用,他们观察到 ROS 水平降低, I 期血管闭塞抑制, II 期新生血管、血管渗漏和炎症减轻。Nakamura 等^[38]发现 RS9 通过抑制 VEGF 在 OIR 小鼠视网膜中的表达,增加 Nrf2、HO-1、血小板源性生长因子受体- β 和紧密连接蛋白来降低视网膜新生血管的形成。相比之下, Liang 等^[39]研究一种从鸦茅中提取的天然 Nrf2 抑制剂——brusatol,对 OIR 啮齿动物模型的影响。他们发现 brusatol 可以减轻视网膜小胶质细胞的激活、新生血管和炎症,这包括 VEGFR1、VEGFR2、TNF- α 和 iNOS 的下调。现有文献表明,调控 Nrf2 在 ROP 模型中的作用尚不完全清楚。虽然 Nrf2 激活增强了抗氧化反应,但其下调也可能通过减少 Nrf2 调节的血管生成和炎症因子而有益^[40-41]。考虑到炎症、新生血管生成和氧化应激在 ROP 中的相互关联和重叠的事件,给药 Nrf2 调节剂的时机可能对实现抑制 ROP 发展的预期有益效果至关重要。

4.5 新进展 铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化导致的程序性细胞死亡形式。Niu 等^[31]发现姜黄素可以通过抑制 CXCL10/CXCR3 轴诱导的内皮细胞铁死亡,减轻血管闭塞,从而保护视网膜血管。线粒体分裂与融合的失衡导致 ROS 产生增加。线粒体动力学相关蛋白如 Drp1 和 Mfn2 的调控可能成为新的治疗靶点^[42-43]。NLRP3 炎症小体在 ROP 中被激活,介导 IL-1 β 和 IL-18 的释放,促进炎症反应^[44]。多种 microRNA 和 lncRNA 参与 ROP 的发生发展,如 miR-29a 通过靶向 AGT 或其他基因 (如 PDGFC) 影响 ROP 进程^[45]。

5 小结与展望

ROP 的发病机制涉及复杂的氧化应激网络,包括 HIF/VEGF、NOX/STAT3、Nrf2-ARE 等多条信号通路的时间

序性激活。更好地理解这些机制的复杂相互作用,特别是在疾病早期阶段,将有助于开发新的 ROP 治疗方法。尽管在增殖期光凝和抗 VEGF 治疗有一定益处,但这些治疗方式仍有局限性。

基于当前的机制认识,我们提出以下具体可检验的未来研究方向:(1)联合/时序化策略应根据疾病阶段精准设计,在闭塞期采用抗 VEGF 联合 Nrf2 调节保护内皮细胞,在增殖期转向 NOX 抑制或铁螯合剂阻断病理性血管生成。(2)递送系统优化至关重要,开发玻璃体腔局部给药的纳米递送系统可显著提高抗氧化剂生物利用度并降低全身暴露风险。(3)生物标志物开发应聚焦于建立基于血液、尿液或泪液中氧化脂质、NOX 产物的早期筛查体系,实现精准的风险分层。(4)母胎干预策略需要探索孕晚期营养优化与炎症控制措施,以增强早产儿出生时的抗氧化储备能力。(5)安全性评估必须系统考虑围生期给药窗口、药物半衰期与器官成熟度的匹配性,确保治疗的安全性和有效性。

展望未来,迫切需要开发能够促进生长期视网膜血管正常发育、支持血管修复,同时有效抑制病理性血管增生的新型治疗方法。通过整合基础研究的机制发现与临床转化应用,结合多学科协作和精准医疗理念,有望为 ROP 患者提供更有效、更安全的个体化治疗方案,最终改善这一威胁早产儿视力的严重疾病的预后。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:李娜论文选题与修改,初稿撰写;秦亿蓉文献检索;祝毅图片制作;彭日波选题指导,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] Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr*, 2022, 65(3):115-126.

[2] Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*, 2023,65(5):625-631.

[3] Cudjoe GA, Ameley A, Ohemeng-Dapaah J, et al. National trends in the incidence and management of retinopathy of prematurity in the United States, 2009-2018. *J Neonatal Perinat Med*, 2022, 15(3):553-557.

[4] Gilbert C, Malik ANJ, Nahar N, et al. Epidemiology of ROP update-Africa is the new frontier. *Semin Perinatol*, 2019, 43(6):317-322.

[5] García H, Villasis-Keever MA, Zavala-Vargas G, et al. Global Prevalence and Severity of Retinopathy of Prematurity over the Last Four Decades (1985-2021): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*, 2024;55(2):102967.

[6] AKubota H, Fukushima Y, Kawasaki R, et al. Continuous oxygen saturation and risk of retinopathy of prematurity in a Japanese cohort. *Br J Ophthalmol*, 2024,108(9):1275-1280.

[7] Aggarwal V, Bhatia R, Tan K. Oxygen saturation levels and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants - a case control study. *BMC Pediatr*, 2023,23(1):449.

[8] Watanabe R, Liu S, Sakaue T, et al. Amelioration of oxygen-induced retinopathy in neonatal mice with fetal growth restriction. *Front Cell Dev Biol*, 2024,12:1288212.

[9] Rowe LW, Belamkar A, Antman G, Hajrasouliha AR, Harris A. Vascular imaging findings in retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*, 2024,102(4):e452-e472.

[10] Ortiz-Seller A, Martorell P, Barranco H, et al. Comparison of different agents and doses of anti-vascular endothelial growth factors (aflibercept, bevacizumab, conbercept, ranibizumab) versus laser for retinopathy of prematurity: A network meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2024,69(4):585-605.

[11] Modrzejewska M, Zdanowska O, Połubiński P. The Role of HIF-1 α in Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Literature. *J Clin Med*, 2024;13(14):4034.

[12] Strube YNJ, Wright KW. Pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Saudi J Ophthalmol*, 2022,36(3):239-242.,

[13] Honisch C, Rodella U, Gatto C, et al. Oxidative Stress and Antioxidant - Based Interventional Medicine in Ophthalmology. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023,16(8):1146.

[14] Liu CH, Wang ZX, Sun Y, et al. Animal models of ocular angiogenesis: from development to pathologies. *FASEB J*, 2017, 31(11):4665-4681.

[15] Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(1):101-111.

[16] Stahl A, Connor KM, Sapieha P, et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(6):2813-2826.

[17] Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res*, 1994,36(6):724-731.

[18] Dai C, Webster KA, Bhatt A, et al. Concurrent physiological and pathological angiogenesis in retinopathy of prematurity and emerging therapies. *Int J Mol Sci*, 2021,22(9):4809.

[19] Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res*, 2018,63:1-19.

[20] Jang JH, Kim YC. Retinal vascular development in an immature retina at 33 - 34 weeks postmenstrual age predicts retinopathy of prematurity. *Sci Rep*, 2020,10(1):18111.

[21] Zhang LY, Buonfiglio F, Fieß A, et al. Retinopathy of prematurity-targeting hypoxic and redox signaling pathways. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(2):148.

[22] Akil A, Gutiérrez-García AK, Guenter R, et al. Notch signaling in vascular endothelial cells, angiogenesis, and tumor progression: an update and prospective. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:642352.

[23] Zhang CH, Wang H, Nie J, et al. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med*, 2014,18(98):105-112.

[24] Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol*, 2006, 27(12):552-558.

[25] Edgar KS, Matesanz N, Gardiner TA, et al. Hyperoxia depletes (6R)-5, 6, 7, 8-tetrahydrobiopterin levels in the neonatal retina implications for nitric oxide synthase function in retinopathy. *Am J Pathol*, 2015,185(6):1769-1782.

[26] Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*, 2013,382(9902):1445-1457.

[27] Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(5):622-627.

[28] Paulsen ME, Marka N, Lunos S, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 as early predictors of growth, body composition, and neurodevelopment in preterm infants. *J Perinatol*, 2024,44(11):1617-1623.

[29] Otsuka Y, Taketani F, Hirose M, et al. Caffeine Therapy Reduces Severe Retinopathy of Prematurity in Neonates with Gestational Age

between 23 and 28 Weeks. *Ophthalmol Sci*, 2025,6(1):100903.

[30] Wilkinson-Berka JL, Rana I, Armani R, et al. Reactive oxygen species, Nox and angiotensin II in angiogenesis; implications for retinopathy. *Clin Sci (Lond)*, 2013,124(10):597–615.

[31] Niu R, Wang J, Pan XL, et al. Curcumin inhibits ferroptosis-mediated vascular occlusion by regulating the CXCL10/CXCR3 axis in retinopathy of prematurity. *Mol Med*, 2025,31(1):113.

[32] Caldwell RB, Zhang WB, Romero MJ, et al. Vascular dysfunction in retinopathy—an emerging role for arginase. *Brain Res Bull*, 2010,81(2–3):303–309.

[33] Liu K, Li H, Wang F, et al. Ferroptosis: mechanisms and advances in ocular diseases. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478 (9): 2081–2095.

[34] Prasad M, Dombrovsky D, Christiansen SP, et al. Anemia and retinopathy of prematurity: A narrative review. *Pediatr Investig*, 2025, 9(2):125–132.

[35] Fevereiro-Martins M, Marques-Neves C, Guimarães H, et al. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *Surv Ophthalmol*, 2023,68(2):175–210.

[36] Liu X, Ye F, Xiong H, et al. DMF ameliorates oxygen-induced retinopathy by reducing oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway. *Exp Eye Res*, 2022,219:109067

[37] Deliyanti D, Lee JY, Petratos S, et al. A potent Nrf2 activator, dh404, bolsters antioxidant capacity in glial cells and attenuates ischaemic retinopathy. *Clin Sci (Lond)*, 2016,130(15):1375–1387.

[38] Nakamura S, Noguchi T, Inoue Y, et al. Nrf2 activator RS9 suppresses pathological ocular angiogenesis and hyperpermeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(6):1943–1952.

[39] Liang XY, Wang RF. The Nrf2 inhibitor brusatol has a protective role in a rat model of oxygen-induced retinopathy of prematurity. *Vis Neurosci*, 2021,38:E002.

[40] Deliyanti D, Alrashdi SF, Tan SM, et al. Nrf2 Activation Is a Potential Therapeutic Approach to Attenuate Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(2):815–825.

[41] Huang Y, Mao Y, Li H, et al. Knockdown of Nrf2 inhibits angiogenesis by downregulating VEGF expression through PI3K/Akt signaling pathway in cerebral microvascular endothelial cells under hypoxic conditions. *Biochem Cell Biol*, 2018,96(4):475–482.

[42] Alka K, Kumar J, Kowluru RA. Impaired mitochondrial dynamics and removal of the damaged mitochondria in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1160155.

[43] Zhang MY, Zhu L, Bao X, et al. Inhibition of Drp1 ameliorates diabetic retinopathy by regulating mitochondrial homeostasis. *Exp Eye Res*, 2022;220:109095.

[44] Gao S, Li N, Lin Z, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome by MCC950 under hypoxia alleviates photoreceptor apoptosis via inducing autophagy in Müller glia. *FASEB J*, 2024,38(10):e23671.

[45] Peng DW, Lan CL, Dong LQ, et al. Anti-angiogenic properties of microRNA-29a in preclinical ocular models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(45):e220479511.