

年龄相关性黄斑变性的发病机制与抗氧化治疗

孙子雯, 汤 垟, 陈 晨, 胡竹林

引用: 孙子雯, 汤垟, 陈晨, 等. 年龄相关性黄斑变性的发病机制与抗氧化治疗. 国际眼科杂志 2020; 20(3): 468-471

基金项目: 国家自然科学基金委员会资助项目 (No. 81660167); 云南省科技计划项目 (No. 2017FB114); 云南省创新团队计划 (No. 2017HC010); 云南省重要眼表疾病预防和诊治新技术研究 (No. 2018ZF009)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第四附属医院 (云南省第二人民医院) 眼科 云南省眼科研究所 云南省眼部疾病临床医学研究中心 云南省眼病临床医学中心 云南省眼科疾病防治重点实验室 云南省姚克专家工作站

作者简介: 孙子雯, 昆明医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、角膜病。

通讯作者: 胡竹林, 毕业于华中科技大学, 博士, 主任医师, 科主任, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、角膜病、眼科疑难疾病. HZL77@263.net

收稿日期: 2019-08-27 修回日期: 2020-02-13

摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 好发于 50 岁及以上中老年人, 呈进行性发展, 可导致单眼或双眼部分甚至完全性视力丧失。虽然目前其发病机制尚不明确, 但已有数据表明氧化应激在 ARMD 的发病过程中起到了重要作用。近年来对 ARMD 抗氧化机制方面的研究逐渐成为研究热点, 本文就氧化应激介导 ARMD 的发生机制以及 ARMD 抗氧化剂的应用作一简要综述。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 衰老; 氧化应激; 抗氧化; 色素

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.13

The pathogenesis and antioxidant treatment of age - related macular degeneration

Zi-Wen Sun, Yang Tang, Chen Chen, Zhu-Lin Hu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81660167); Science and Technology Project of Yunnan Province (No. 2017FB114); Provincial Innovation Team Plan of Yunnan Province (No. 2017HC010); Technical Research for the Prevention and Treatment of Important Ocular Surface Diseases of Yunnan Province (No. 2018ZF009)

Department of Ophthalmology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University (the Second People's Hospital of Yunnan Province); Yunnan Eye Institute; the Ocular Disease and Clinical Medicine Research Center of Yunnan Province; the Ocular Disease Clinical Medicine Center of Yunnan Province; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology; Expert Workstation of Yao Ke, Kunming 650021,

Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhu-Lin Hu. Department of Ophthalmology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University (the Second People's Hospital of Yunnan Province); Yunnan Eye Institute; the Ocular Disease and Clinical Medicine Research Center of Yunnan Province; the Ocular Disease Clinical Medicine Center of Yunnan Province; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology; Expert Workstation of Yao Ke, Kunming 650021, Yunnan Province, China. HZL77@263.net

Received: 2019-08-27 Accepted: 2020-02-13

Abstract

• Aged - related macular degeneration (ARMD) is prone to occur in the people who aged 50a or older. The disease can lead to partial or even complete loss of sight in single or both eyes progressively. The pathogenesis of ARMD is still unclear, but the previous studies have shown that oxidative stress plays an important role. The mechanism of antioxidants on ARMD has gradually become a hotspot in recent years. In this paper, we briefly reviewed the mechanism of ARMD caused by oxidative stress and the application of antioxidants on ARMD.

• KEYWORDS: age - related macular degeneration; senility; oxidative stress; antioxidant; pigment

Citation: Sun ZW, Tang Y, Chen C, et al. The pathogenesis and antioxidant treatment of age - related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(3): 468-471

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age - related macular degeneration, ARMD) 是一种使中心视力进行性、不可逆性丧失的疾病, 其特征是玻璃膜疣形成, Bruch 膜增厚, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞和感光细胞损伤, 黄斑区脉络膜新生血管形成。ARMD 严重威胁老年人的视觉健康, 我国现有 ARMD 患者已高达 600 余万, 伴随着我国经济发展, 人均寿命延长, ARMD 患病率也会随之升高^[1]。ARMD 发生的病理机制虽尚未完全揭示, 但已有充足证据表明氧化应激 (oxidative stress, OS) 与 ARMD 发生相关, 这使得抗氧化剂的应用成为防治 ARMD 的热点, 本文就氧化应激介导 ARMD 的发生机制以及抗氧化剂在 ARMD 防治方面的作用进行简要阐述。

1 年龄相关性眼部疾病与氧化应激

衰老可以被定义为“随着时间的推移和年龄增长, 患病率和死亡率日益增加”^[2]。衰老的氧自由基理论和进化论与氧化应激密切相关。衰老的氧自由基理论提出, 衰老和年龄相关性疾病均是由活性氧中间体反应的累积损害引起的。该理论解释了许多与年龄有关的现象, 如长寿

和基础代谢率之间的关系,生命末期退行性疾病的密集发生,热量限制对寿命的有益影响以及女性相对于男性长寿等^[2]。研究证实,胶原蛋白、弹性蛋白、粘多糖缺乏以及细胞核和线粒体 DNA 的功能障碍等与年龄相关的氧化损伤有关,而脂质过氧化有助于脂肪变性^[3]。此外,随着年龄的增长,人体的抗氧化性逐渐减弱,很多与氧化相关的疾病随着年龄的增长,其发病率也随之升高^[4-5]。

在衰老过程中,人体很多器官都会受到影响,而眼睛就是其中之一。研究表明,很多眼部疾病,如 ARMD、白内障、青光眼等,往往随着年龄的增长患病率逐渐增多,甚至呈指数增加^[6]。假设衰老的自由基理论同样适用于眼睛,那么,对于很多与年龄相关的眼部疾病来讲,也会出现明显的氧化/抗氧化比例失衡。有文献报道,多种抗氧化剂如维生素补充剂和/或更高水平抗氧化指数的膳食在各种类型的白内障中均具有保护作用^[7-8]。另有研究发现,更高水平的血浆维生素 E 含量与白内障核混浊风险呈反比,表明补充相应的抗氧化剂可以有效防治年龄相关性眼部疾病^[9]。也有研究表明,随着年龄的增长,小梁网暴露于有氧代谢产生的高水平氧化应激过程中,人体小梁网中的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的比活性下降,而过氧化氢酶(catalase, CAT)的比活性却没有下降,从而支持氧化应激可能会导致原发性开角型青光眼这一观点^[10]。因此,氧化损伤也被证实青光眼的发病过程中发挥作用。

2 ARMD 与氧化应激

有观点认为,视网膜细胞中发生的氧化应激和氧化损伤会导致 ARMD 的发生^[11]。已有研究发现,特异性敲除小鼠 RPE 细胞部分抗氧化基团—位于胞浆中的铜锌超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 1, SOD1)和位于线粒体中的线粒体锰超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 2, SOD2),结果发现随着模型小鼠视网膜功能的不断下降,视网膜中的氧化应激反应逐渐增强^[12-13],说明在 ARMD 的发生发展过程中,氧化应激反应参与其中。

RPE 细胞及感光细胞需要高氧及其他养分发挥新陈代谢、吞噬等生理功能,故会产生大量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),而 RPE 细胞属于终末分裂的细胞,损伤后不能再生,RPE 细胞密度降低则会导致其新陈代谢及吞噬感光细胞外节功能障碍,从而引起 ROS 的积累,造成氧化损伤^[14],最终导致 RPE 细胞及感光细胞聚集处—视网膜成为眼部氧化应激反应最严重的部位^[15]。根据氧化应激导致 ARMD 的病理学观点演变而来的另一新兴假说将 RPE 细胞的线粒体功能障碍(包括线粒体的质量下降、结构破坏及电子传递链蛋白含量较低所导致的线粒体蛋白质组的改变)作为 ARMD 发生的主要发病机制,该假说得到来自 ARMD 人类供体研究的证据支持^[16-17]。此外,有学者认为,ARMD 导致视力丧失前,RPE 细胞线粒体 DNA(mtDNA)损伤加重,而线粒体功能障碍会导致能量生产降低,氧化还原信号传导减弱以及基因表达受损^[18-19]。

3 ARMD 与抗氧化治疗

3.1 色素

3.1.1 类胡萝卜素 研究发现,ARMD 患者使用叶黄素或玉米黄质后,mfERG 检查结果表明视网膜光感受器功能得到有效改善,表明类胡萝卜素在黄斑中具有抗氧化作用^[20-21]。而另一研究发现,类胡萝卜素摄入量的增加与

ARMD 风险的降低相关,可认为高剂量的类胡萝卜素摄入可以预防 ARMD^[22]。

3.1.2 黄斑色素 在 ARMD 假定风险因素中,黄斑色素光密度值较低与虹膜颜色深、烟草使用过多、女性、晶状体密度较高有关^[23]。在对 1 608 例 ARMD 患者的研究中发现,补充叶黄素、玉米黄素、二十二碳六烯酸等黄斑色素会延缓 ARMD 的进展^[24]。Kijlstra 等^[25]报道叶黄素可充当蓝光过滤器、ROS 清除剂,从而减轻氧化损伤和氧化应激反应。激光诱导小鼠脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成的研究发现,服用叶黄素可减少 CNV 的生成,抑制巨噬细胞向 CNV 的移动,下调单细胞趋化蛋白-1、细胞黏附分子-1 及血管内皮细胞生长因子的表达,从而可以延缓 ARMD 的发生^[26]。

3.2 维生素 抗氧化剂可以通过中和自由基保护视网膜免受光合损伤^[27]。已有大量研究证实,维生素 C 和维生素 E 作为高效的抗氧化剂,可以预防和/或延迟 ARMD 的进展^[28-30]。Arslan 等^[31]分别对 ARMD 患者和非 ARMD 患者的食物摄入进行研究,结果表明,摄入大量的维生素 C 和维生素 E 还可以大大降低 50 岁以上人群患 ARMD 的风险。因此,日常补充维生素有望成为预防 ARMD 的新方法。

3.3 抗氧化酶类 以抗氧化酶为主的抗氧化物是 ROS 的强效清除剂,在维持氧化平衡中具有极其重要的作用。不同种类的抗氧化酶可以对细胞生理稳态的建设起到不同的作用。目前已知存在以下 3 种不同的酶类,即 SOD、CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, Gpx),三种酶构成了机体的一线抗氧化防御,且有研究表明这些酶类不仅可以减轻氧化应激对 RPE 细胞及感光细胞的不利影响^[32-33],而且低分子量抗氧化物的摄入还可以降低机体的氧化应激反应,对氧化应激引起的疾病起到一定的治疗或缓解作用^[34],故重新建立抗氧化酶平衡可能成为治疗 ARMD 的方法之一。

3.3.1 超氧化物歧化酶 SOD 是人体内最重要的抗氧化酶之一,能够高效地催化超氧阴离子歧化为氧及 H₂O₂ 的反应。许多研究表明,缺乏 SOD 的小鼠会发生严重的病理改变^[12-13]。Feng 等^[35]用丙烯醛处理 ARPE-19 细胞发现 SOD 活性降低,细胞经维生素 E 处理后不影响 SOD 活性,而预先用维生素 E 处理细胞后再用丙烯醛处理却发现 SOD 活性反而升高,证明细胞受损时,维生素 E 可通过增加 SOD 的活性对细胞起到保护作用。目前,尽管体外研究并没有足够证据表明 SOD 在氧化应激中与 ARMD 的关系,但体内研究表明 ARMD 患者黄斑区 RPE 细胞的胞浆及线粒体中的 SOD 免疫应激活动随年龄增长而增加,周边 RPE 细胞中 SOD 的活性随年龄增长而减弱。Jia 等^[36]研究也表明,不同类型 ARMD 患者血清中 SOD 的活性均较正常人增强,故认为 SOD 的活性改变可能影响 ARMD 的发生及发展。

3.3.2 过氧化氢酶 CAT 作为人体抗氧化防御系统中重要的组成,存在于人体细胞及某些组织内的过氧化体中,Rex 等^[37]研究发现,黄斑区及周边视网膜 RPE 细胞上均有 CAT 表达。另有研究发现,无论是否为 ARMD 患者,RPE 细胞中均存在 CAT 的免疫活动^[37]。过氧化氢作为人体正常代谢过程中的废物,对人体造成一定的损伤,由于 CAT 可以催化过氧化氢分解,正常来讲,RPE 细胞受到氧化应激时,CAT 的活性应该升高,才能对机体产生保护作用。

Frank 等^[38]发现, ARMD 患者体内 CAT 含量降低, 推测可能是由于机体还只处于 CAT mRNA 转录翻译的早期, 在用促 ROS 生成剂处理 RPE 细胞后, 可见 CAT 的含量显著升高, 证明 CAT 的表达与 ROS 密切相关, 从而认为当 ARMD 发生时, RPE 细胞受到氧化损伤后, CAT 的活性应该是升高的, 这样才能对人体起到保护作用。

3.3.3 谷胱甘肽过氧化物酶 在人体中 SOD 可以将细胞内代谢或反应产生的超氧基 (O_2^-) 或单线态氧 (1O_2) 催化, 从而转化为 H_2O_2 和 O_2 , 但 H_2O_2 的堆积会对人体组织或细胞产生毒性反应, 同时 H_2O_2 在 Fe^{2+} 存在下通过 Fenton 反应转化为有害的羟基自由基 (OH)。为了防止这种现象, 过氧化物酶体中富含的 CAT 会将 H_2O_2 分解成水和分子氧, 从而减少自由基诱导的损伤。线粒体中由于缺少 CAT, 会通过 Gpx 将 H_2O_2 还原为水和脂质过氧化物, 使其转化为相应的醇。这种集体保护作用被称为一线抗氧化剂防御, 所涉及的抗氧化剂被称为一线抗氧化剂^[39]。Ueta 等^[40]发现使用强光照射大鼠眼球 24h 后, 眼内 Gpx 浓度升高, 感光细胞外节段及 RPE 细胞后极部 Gpx 表达上调, 同时发现 Gpx1、Gpx4 还可减少 RPE 细胞的氧化应激反应及蛋白过氧化, 从而证明当 RPE 受到刺激时, 可通过升高 Gpx 浓度减轻氧化损伤, 从而起到保护作用。然而, 随着年龄的增长, 血液中 Gpx 含量逐渐下降, 体内的 H_2O_2 无法被分解, 自由基诱导的损伤增多^[41], 这也会导致 ARMD 的发生, 故认为适当补充 Gpx 可以起到防治 ARMD 或延缓 ARMD 发展的作用。

上述研究表明, 抗氧化剂的应用可以减轻 ARMD 发病过程中的氧化应激反应, 从而保护 RPE 细胞, 潜在性地起到延缓病程进展的作用, 为 ARMD 的治疗提供了新的途径。

4 展望

随着年龄的增长, 体内的氧化应激反应逐渐增多, 相应的抗氧化成分逐渐减少, 眼部抗氧化能力逐渐降低, 可导致眼球各部分氧化物堆积和氧化应激反应加重, 而 RPE 层又是氧化应激反应最为剧烈的位置, 由此导致了黄斑变性的发生, 但其具体的作用机制目前尚不明确。大量研究表明, 抗氧化剂对 ARMD 的防治具有一定效果, 但该疗法的有效性和安全性仍需进一步研究。在今后的研究中, 可着重对 ARMD 的具体氧化损伤机制以及是否有特定的抗氧化剂可以应用于 ARMD 的治疗进行研究, 探索 ARMD 防治的有效手段。

参考文献

- 1 Ambati J. Age-related macular degeneration and the other double helix. The Cogan Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(5): 2165-2169
- 2 Hinderaker M, Sycott B, Williams K, et al. Aging Affects the Ability to Process the Optic Flow Stimulations: A Functional Near-Infrared Spectrometry Study. *J Mot Behav* 2019 [Epub ahead of print]
- 3 McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol* 2018; 217(1): 65-77
- 4 Luo J, Mills K, le Cessie S, et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing Res Rev* 2020; 57: 100982
- 5 Sha JY, Zhou YD, Yang JY, et al. Maltol (3-Hydroxy-2-methyl-4-pyrone) Slows d-Galactose-Induced Brain Aging Process by Dampening the Nrf2/HO-1-Mediated Oxidative Stress in Mice. *J Agric Food Chem* 2019; 67(37): 10342-10351
- 6 Havstam Johansson L, Škiljić D, Falk Erhag H, et al. Vision-related

quality of life and visual function in a 70-year-old Swedish population. *Acta Ophthalmol* 2020 [Epub ahead of print]

- 7 Braakhuis AJ, Donaldson CI, Lim JC, et al. Nutritional Strategies to Prevent Lens Cataract: Current Status and Future Strategies. *Nutrients* 2019; 11(5): pii: E1186
- 8 Tewari D, Samoilă O, Gocan D, et al. Medicinal plants and natural products used in cataract management. *Front Pharmacol* 2019; 10(1): 466
- 9 Bungau S, Abdel-Daim MM, Tit DM, et al. Health Benefits of Polyphenols and Carotenoids in Age-Related Eye Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 9783429
- 10 Saccà SC, Corazza P, Gandolfi S, et al. Substances of interest that support glaucoma therapy. *Nutrients* 2019; 11(2): pii: 239
- 11 Yildirim Z, Uçgun NI, Yildirim F. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Clinics* 2011; 66(5): 743-746
- 12 Justilien V, Pang JJ, Renganathan K, et al. SOD2 knockdown mouse model of early AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4407-4420
- 13 Imamura Y, Noda S, Hashizume K, et al. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(30): 11282-11287
- 14 Eamegdool SS, Sitiwin EI, Cioanca AV, et al. Extracellular matrix and oxidative stress regulate human retinal pigment epithelium growth. *Free Radic Biol Med* 2020; 146(1): 357-371
- 15 Meyer JG, Garcia TY, Schilling B, et al. Proteome and Secretome Dynamics of Human Retinal Pigment Epithelium in Response to Reactive Oxygen Species. *Sci Rep* 2019; 9(1): 15440
- 16 Kaarniranta K, Pawlowska E, Szczepanska J, et al. Role of Mitochondrial DNA Damage in ROS-Mediated Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Int J Mol Sci* 2019; 20(10): pii: E2374
- 17 Nordgaard CL, Karunadharma PP, Feng X, et al. Mitochondrial proteomics of the retinal pigment epithelium at progressive stages of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(7): 2848-2855
- 18 Terluk MR, Kappahn RJ, Soukup LM, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration. *J Neurosci* 2015; 35(18): 7304-7311
- 19 Karunadharma PP, Nordgaard CL, Olsen TW, et al. Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11): 5470-5479
- 20 Chiu HF, Shen YC, Venkatakrishnan K, et al. Food for Eye Health: Carotenoids and Omega-3 Fatty Acids. *Encyclopedia Food Chem* 2019; 2019: 313-322
- 21 Bungau S, Abdel-Daim MM, Tit DM, et al. Health Benefits of Polyphenols and Carotenoids in Age-Related Eye Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 9783429
- 22 Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv Nutr* 2017; 8(1): 40-53
- 23 Sabour-Pickett S, Nolan JM, Loughman J, et al. A review of the evidence germane to the putative protective role of the macular carotenoids for age-related macular degeneration. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(2): 270-286
- 24 Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular pigments lutein and zeaxanthin

as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys* 2001; 391(2): 160–164

25 Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, *et al.* Lutein; more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(4): 303–315

26 Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, *et al.* Macular pigment lutein is antiinflammatory in preventing choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(12): 2555–2562

27 Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age – related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD000254

28 Tohari AM, Alhasani RH, Biswas L, *et al.* Vitamin D Attenuates Oxidative Damage and Inflammation in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidants(Basel)* 2019; 8(9). pii: E341

29 Okręglicka K, Skwierczyńska Ż, Wiśniewska K, *et al.* The effect of selected vitamins, minerals and antioxidants on age – related macular degeneration. *Pol Merkur Lekarski* 2019; 47(277): 35–39

30 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, *et al.* Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 2013; 120(8): 1604–1611

31 Arslan S, Kadayifçilar S, Samur G. The Potential Role of Dietary Antioxidant Capacity in Preventing Age-Related Macular Degeneration. *J Am Coll Nutr* 2019; 38(5): 424–432

32 Straub LG, Efthymiou V, Grandl G, *et al.* Antioxidants protect against diabetes by improving glucose homeostasis in mouse models of inducible insulin resistance and obesity. *Diabetologia* 2019; 62(11): 2094–2105

33 Lüthy K, Mei D, Fischer B, *et al.* TBC1D24–TLDC-related epilepsy exercise-induced dystonia; rescue by antioxidants in a disease model.

Brain 2019; 142(8): 2319–2335

34 Wiel C, Le Gal K, Ibrahim MX, *et al.* BACH1 Stabilization by Antioxidants Stimulates Lung Cancer Metastasis. *Cell* 2019; 178(2): 330–345

35 Feng Z, Liu Z, Li X, *et al.* α -Tocopherol is an effective Phase II enzyme inducer; protective effects on acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human retinal pigment epithelial cells. *J Nutr Biochem* 2010; 21(12): 1222–1231

36 Jia L, Dong Y, Yang H, *et al.* Serum superoxide dismutase and malondialdehyde levels in a group of Chinese patients with age-related macular degeneration. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23(4): 264–267

37 Rex TS, Tsui I, Hahn P, *et al.* Adenovirus-mediated delivery of catalase to retinal pigment epithelial cells protects neighboring photoreceptors from photo-oxidative stress. *Hum Gene Ther* 2004; 15(10): 960–967

38 Frank RN, Amin RH, Puklin JE. Antioxidant enzymes in the macular retinal pigment epithelium of eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(6): 694–709

39 Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants – superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med* 2017; 54(4): 287–293

40 Ueta T, Inoue T, Furukawa T, *et al.* Glutathione peroxidase 4 is required for maturation of photoreceptor cells. *J Biol Chem* 2012; 287(10): 7675–7682

41 Zhu S, Makosa D, Miller B, *et al.* Glutathione as a mediator of cartilage oxidative stress resistance and resilience during aging and osteoarthritis. *Connect Tissue Res* 2020; 61(1): 34–47