

# 糖基化终末产物在青光眼中的研究进展

韩明月<sup>1</sup>, 董洪亮<sup>2</sup>, 于金璐<sup>1</sup>, 王强<sup>3</sup>

引用: 韩明月, 董洪亮, 于金璐, 等. 糖基化终末产物在青光眼中的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(6):990-994

基金项目: 山东省科学技术发展计划项目(No.2012YD18117)

作者单位: (256600) 中国山东省滨州市, 滨州医学院附属医院<sup>1</sup>眼科; <sup>2</sup>临床医学实验室; <sup>3</sup>(264000) 中国山东省烟台市, 滨州医学院烟台附属医院眼科

作者简介: 韩明月, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 王强, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 院长, 研究方向: 青光眼. bywq001@126.com

收稿日期: 2019-08-22 修回日期: 2020-04-29

## 摘要

糖基化终末产物(AGEs)体内多种组织中累积,通过调节相关因子表达及激活信号通路等诱发一系列生物学反应,引起年龄相关性疾病及神经退行性病变,如阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化。青光眼是一种视神经退行性病变,最终导致不可逆的视野缺失,是全球仅次于白内障导致视力丧失的主要原因。青光眼患者视网膜等眼组织中过多 AGEs 累积,通过激活信号通路、引发生物反应,对组织、细胞的结构及功能造成损伤,参与青光眼发生发展的病理过程。本文主要阐述 AGEs 在青光眼发病机制、治疗、筛查等相关研究中的最新进展,为青光眼的防治提供新的思路和研究方法。

关键词: 糖基化终末产物; 青光眼; 发病机制; 青光眼防治  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.14

## Research progress of advanced glycation end products in glaucoma

Ming-Yue Han<sup>1</sup>, Hong-Liang Dong<sup>2</sup>, Jin-Lu Yu<sup>1</sup>, Qiang Wang<sup>3</sup>

Foundation item: Science and Technology Development Plan of Shandong Province (No.2012YD18117)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology; <sup>2</sup>Clinical Medical Laboratory, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang Wang. Department of Ophthalmology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China. bywq001@126.com

Received: 2019-08-22 Accepted: 2020-04-29

## Abstract

• Advanced glycation end products (AGEs) accumulate in various tissues in the body, and induce a series of

biological responses by regulating the expression of related factors and activating signal pathways, causing age-related diseases and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Atherosclerosis. Glaucoma, which is the leading cause of vision loss after cataract worldwide, is a degenerative disease of the optic nerve that ultimately leads to irreversible visual field loss. The accumulation of excessive AGEs in the retina and other eye tissues of glaucoma patients activates signal pathways and triggers biological responses, causing damage to the structure and function of tissues and cells, and participating in the pathogenesis of glaucoma. This article mainly describes the latest progress of AGEs in glaucoma pathogenesis, treatment, screening and other related research, and provides new ideas and research methods for the prevention and treatment of glaucoma.

• KEYWORDS: advanced glycation end products; glaucoma; pathogenesis; prevention and treatment of glaucoma

Citation: Han MY, Dong HL, Yu JL, et al. Research progress of advanced glycation end products in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(6):990-994

## 0 引言

青光眼是一种威胁和损害视觉通路及视神经的疾病,最终导致视觉功能不可逆损害,主要与病理性眼压升高有关<sup>[1]</sup>。视神经退行性病变是青光眼最核心的问题,无论何种类型青光眼,都具有这一共同病理损害。我国青光眼患病率居世界首位且患者大多为老年人,大部分患者首诊时已经是视觉损伤中晚期,预后较差,因此广泛、深入的青光眼防治尤为重要。

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是蛋白质、脂质或核酸等大分子物质与葡萄糖或者其他还原糖在非酶条件下生成的稳定共价加成物,是非酶糖基化反应(米拉德反应)的终末产物,这种反应可以发生在所有细胞中(glucose-mediated protein glycation contribution)(图1<sup>[2]</sup>)。AGEs在体内累积并通过激活相关信号通路等诱发氧化应激反应,造成一系列年龄相关性疾病及神经退行性病变,如阿尔茨海默病、帕金森病<sup>[2]</sup>。AGEs在视网膜等眼组织中累积,通过直接细胞毒性和与受体结合产生一系列生物学反应等对组织、细胞产生损伤,导致青光眼的发生及发展<sup>[3]</sup>。现就 AGEs 在青光眼中的作用研究进展进行综述。

## 1 AGEs 来源及生物学特性

AGEs有两种重要的来源:内源性和外源性<sup>[4-5]</sup>。内源性来源主要是体内葡萄糖及某些高活性糖分子(果糖、糖代谢中间产物如6-磷酸葡萄糖、3-磷酸甘油醛等)和蛋

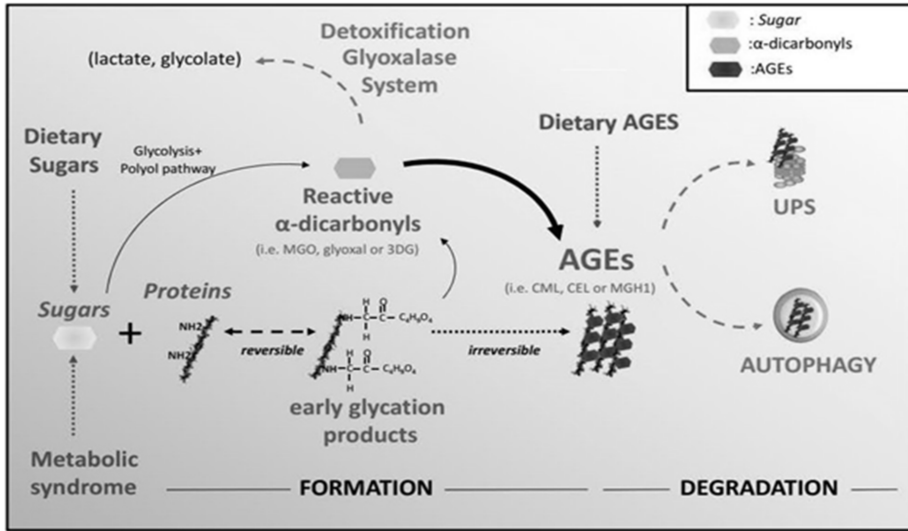


图1 AGEs的形成和保护调节系统 AGEs可以由高浓度的血糖通过米拉德反应缓慢地形成,也可以通过与α-二羰基反应更快地形成。反应性二羰基包括甲基乙二醛(MGO)、乙二醛或3-deoxyglucosane(3DG)。AGEs包括羧甲基赖氨酸(CML)、羧乙基赖氨酸(CEL)、甲基乙二醛衍生物氢咪唑酮(MGH1)等。解毒途径如乙二醛酶途径和蛋白质质量控制系统组成了保护性抗AGEs机制(绿色高亮部分),这种蛋白质质量控制系统包括泛素-蛋白酶体系统(UPS)和自噬。

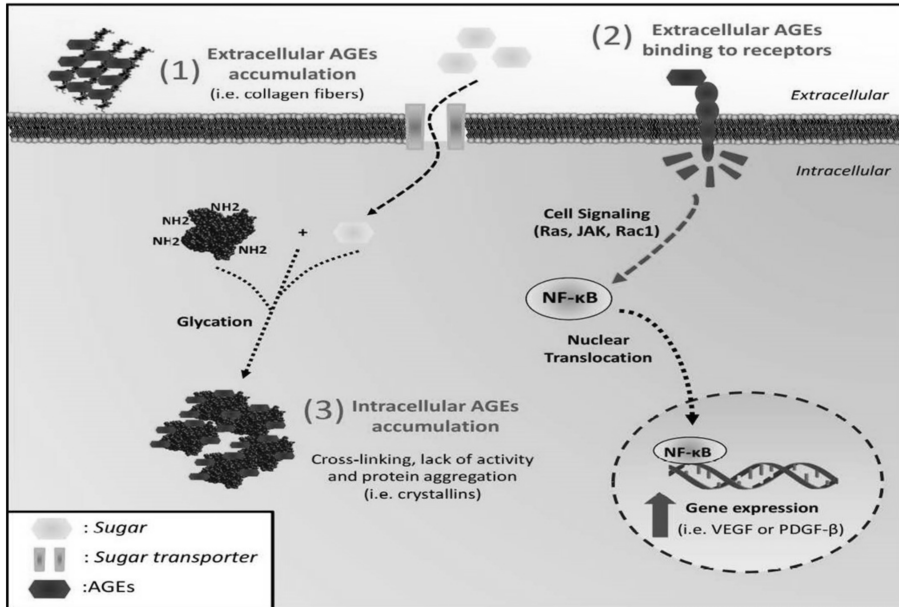


图2 眼组织中AGEs的病生理学 AGEs可以通过(1)细胞外累积并改变细胞外基质的生化特性;(2)与质膜受体结合,触发特定转录因子的核易位;(3)细胞内形成的AGEs诱导蛋白交联,改变蛋白构象结构,影响蛋白活性。细胞内聚集物水平的升高被认为具有细胞毒性。

蛋白质、脂质等大分子物质通过非酶糖基化反应产生。还原糖的醛基和大分子物质末端的还原性氨基发生米拉德反应生成不稳定的希夫碱,这一过程反应迅速且高度可逆;数天后,不稳定的希夫碱发生葡糖胺重排反应(Amadori重排),这一过程缓慢且可逆,但总体朝向Amadori重排产物方向,米拉德反应和Amadori重排产生可逆的早期糖基化产物(Amadori重排产物、希夫碱、米拉德产物),这些中间产物数量与葡萄糖等还原糖浓度有关,当葡萄糖被清除时,中间产物浓度也会下降;随后中间产物再经脱水等一系列反应生成羰基化合物,再与蛋白质自由氨基反应生成不可逆的晚期AGEs(羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸等)。此外,部分还原糖通过糖酵解途径产生活性α-二羰基(乙二醛、丙酮醛等),经Amadori重排后生成不可逆的晚期AGEs<sup>[6-7]</sup>。以上反应均不需要酶的催化,为非酶糖基化反应。

外源性来源是食物中的糖、蛋白质、脂肪等通过高温过度烹饪或者过度加工发生了非酶糖基化反应,产生了大量AGEs。这些AGEs进入人体后经消化吸收进入血液循环<sup>[8-9]</sup>,经代谢后仅有10%保留下来,其余通过尿液在48h内排出<sup>[6]</sup>。

AGEs在生物体内通过以下几种机制发挥作用(图2<sup>[2]</sup>):(1)细胞外基质中过多沉积的AGEs和稳定的长寿蛋白交联,减少组织弹性;(2)AGEs直接糖化细胞内蛋白质和脂质等损害细胞功能;(3)AGEs直接调节相关因子表达,或者和相应细胞受体结合来激活相关细胞信号通路,改变相应的基因表达。AGEs受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是AGE受体类型之一,存在于巨噬细胞、单核细胞、平滑肌细胞等多种细胞中,AGEs与RAGE结合后诱导p21和MAPK通路活化,继而引起NF-κB迁移及目标基因转录,如生长因子、黏附分

子(内皮因子-1、VCAM-1等),还有促炎因子(IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ ),激活细胞内氧化应激信号通路,产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)<sup>[10-11]</sup>。氧化应激产物 ROS 反过来上调 RAGE 表达,两者相互作用,加剧氧化应激反应,最终导致组织或者细胞的结构或者功能损伤。

## 2 AGEs 与青光眼发病的关系

**2.1 AGEs 在青光眼患者中的分布** AGEs 在青光眼患者眼组织中表现出过多沉积<sup>[12]</sup>。Hondur 等<sup>[13]</sup>通过对比同等年龄青光眼组和非青光眼组患者的房水和血清发现,青光眼组患者血清和房水中 AGEs 含量均明显高于非青光眼组患者,而且房水中含量高于血清中含量。对比年轻人群和老年人群血清及房水,发现 AGEs 在老年人群中的累积增加,这与青光眼好发于老年人群符合<sup>[1]</sup>。既往研究<sup>[14-15]</sup>通过免疫组织化学等方法检测青光眼患者眼中 AGEs 含量,发现异常 AGEs 沉积主要在筛板及视乳头周围血管、视网膜中。一些神经胶质细胞、视网膜神经节细胞和轴突细胞内也检测出 AGEs 免疫标记。然而,眼组织中增加的 AGEs 免疫标记主要存在于细胞外。RAGE 主要在视网膜神经胶质细胞中被发现,尤其是 Müller 细胞,在视网膜神经节细胞中也发现了相应免疫标记<sup>[16-17]</sup>。由以上结论可知,AGEs 在青光眼患者中异常沉积,可能参与了青光眼的发生及发展过程。

**2.2 AGEs 在青光眼中的作用机制** AGEs 广泛存在于筛板、视乳头及周围视网膜、视神经节细胞等组织细胞中,并通过以下机制参与了青光眼发生、发展的病理过程<sup>[3-4]</sup>。

(1) 还原糖与蛋白质等大分子物质发生非酶糖基化反应后,形成不可溶解的、能抵抗蛋白酶的非降解聚合物。这些 AGEs 聚集在筛板上导致筛板硬度增加,眼压作用于筛板直接对视神经纤维压迫增加,阻碍了视网膜神经节细胞轴浆流运转代谢和脑源性神经营养因子的获取,最终导致青光眼的发生<sup>[1]</sup>。而且在神经元中,这种非降解聚合物可以直接干预轴浆运输和细胞内蛋白运输,增加青光眼发病的可能性。另外,增加的 AGEs 还可以沉积在内质网中<sup>[18-19]</sup>,内质网是一些蛋白质折叠的场所,AGEs 的沉积导致非折叠蛋白质增加,非折叠蛋白质反应的活化代表了可选择的 NF- $\kappa$ B 活化和细胞凋亡启动,最终导致相关细胞的凋亡。(2) AGEs 通过结合到特定受体上来调节细胞功能。AGEs 受体是免疫球蛋白超家族多配基信号转导受体,主要存在于单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、周细胞、小神经胶质细胞和星形胶质细胞中。AGEs 与受体结合后诱导了 p21 和 MAPK 通路活化,紧接着引起 NF- $\kappa$ B 迁移及目标基因转录,包括生长因子、黏附因子、促炎因子等,有证据表明这些炎症过程一旦启动,就会终止于 AGEs 受体活化和炎症因子产生的恶性循环中。而且,AGEs 与受体结合后上调相关配基,维持细胞活化并且促进活性氧产物产生;增加的活性氧产物已被报道通过活化 NADPH 来上调 AGEs 与受体结合,两者相互促进,最终导致组织细胞损伤,诱发或者加重青光眼病理损伤。张敏等<sup>[11]</sup>使用 AGE-BSA 干预体外培养牛眼小梁细胞,发现 AGE-BSA 可以明显提高小梁细胞内 ROS 水平,且随着 AGE-BSA 干预浓度的增加和时间的延长,小梁细胞凋亡率也随之上升。另外,AGEs 诱导的细胞活化引起血管黏附因子和生长因子等表达增加,诱导增殖分化因子释放,比如转化生长因子- $\alpha$  和白细胞介素-6,促进了细胞的活化、增殖、趋

化和血管生成,增加了炎性反应的发生,这些都参与了青光眼的发生和发展。(3) 细胞内形成的 AGEs 诱导蛋白交联,改变蛋白构象结构,影响蛋白活性,对细胞产生直接毒性作用。可见 AGEs 通过上述机制,对小梁组织、视神经筛板、视网膜等组织造成影响,促进青光眼的发生发展。

## 3 AGEs 与青光眼标志物关系

青光眼相关的分子标志物可以提高疾病的早期临床检出率,预测青光眼患者预后,并且监测治疗效果。随着青光眼患者视网膜和视乳头组织中氧化应激反应增加的证据逐渐被发现<sup>[3-4,20-21]</sup>,Hondur 等<sup>[13]</sup>认为氧化编辑后的蛋白质或者氧化应激终末产物可以作为青光眼标志物,通过收集了经严格筛选的 96 例患青光眼受试者和 64 例未患青光眼受试者的血液和房水样本,通过 Elisa 来检测样本中蛋白质羰基及 AGEs 含量。经对比患青光眼受试者血液和房水中蛋白羰基及 AGEs 水平大幅度升高,并且两者在房水中的增加比血液中更明显,青光眼受试者房水和血液中蛋白质羰基含量分别是未患青光眼受试者的 2.6 倍和 1.9 倍,AGEs 分别为 3.1 倍和 1.9 倍。虽然通过检测 AGEs 含量来筛查青光眼是一种很好的办法,但房水样本获取较困难,多是患者行白内障超声乳化摘除术时获取,所以该方法应用到临床实践中仍需进一步改进。

Meerwaldt 等<sup>[22]</sup>认为 AGEs 累积可以通过非侵入性方法检测皮肤自发荧光来评估。血液或者尿液中的 AGEs 不能反应它们在组织中的水平;皮肤自发荧光,特别是半衰期为 15a 的皮肤胶原纤维,可以评估组织中 AGEs 的累积,所以皮肤自发荧光被认为是反应累积代谢压力更好的指标。Schweitzer 等<sup>[23]</sup>使用皮肤自发荧光评估了 AGEs 累积与开角型青光眼的关系。他们认为高水平的皮肤自发荧光作为代谢记忆的长期标志物,和吸烟一起成为患青光眼风险增加的相关独立因素<sup>[24-25]</sup>。作为氧化应激的标志物,AGEs 在眼组织中的长期累积在青光眼慢性视神经病中起到重要作用。皮肤自发荧光检测是一种无创操作,作为普查方法更易被接受,可以大大提高青光眼早期筛查率,及早治疗,减少青光眼进展带来的视功能损害。

## 4 AGEs 与青光眼的治疗

AGEs 通过多种机制导致青光眼的发生,相应的阻断 AGEs 的形成、破坏已经交联的 AGEs、阻止下游反应启动或者抑制其直接细胞毒性作用成为了当前研究青光眼治疗的热点。Kiland 等<sup>[14]</sup>在老年恒河猴玻璃体腔内注射了抵抗 AGEs 交联形成的药物 4,5-二甲基-3-(2-氧代-2-苯基乙基)噻唑鎓氯化物,6mo 后通过电镜和免疫组化等方法观察眼球前后节变化。通过观察发现,实验组 AGEs 在视乳头中表达下降,在前节改变不明显。此外,对比对照组,实验组静脉注射匹罗卡品后房水流出系数明显增加,表明 4,5-二甲基-3-(2-氧代-2-苯基乙基)噻唑鎓氯化物对青光眼有一定的治疗效果。在青光眼视乳头筛板和血管中,AGEs 累积减弱了筛板轴索支持功能,损伤微循环,因此导致组织对压力性轴索损伤的敏感性增加;AGEs 与相应受体结合及对细胞直接毒性作用,这些最终导致青光眼的发生。4,5-二甲基-3-(2-氧代-2-苯基乙基)噻唑鎓氯化物的干预减少了眼组织中 AGEs 的表达,减少了 AGEs 带来的一系列病理损伤,对降低青光眼发病率有效。但是,直接将 4,5-二甲基-3-(2-氧代-2-苯基乙基)噻唑鎓氯化物注射到眼中来治疗青光眼目前尚不可行,仍需要进一步研究改进。

宁夏枸杞是一种富含枸杞多糖的传统中药,经历了长期的抗衰老效果验证。许多前瞻性研究发现,枸杞多糖对中枢神经系统的神经元有潜在神经保护作用<sup>[26-27]</sup>。Mi等<sup>[28]</sup>建造急性高眼压动物模型,分别给予不同组动物含枸杞多糖饮食及普通饮食,观察枸杞多糖对视网膜神经节细胞和血-视网膜屏障的神经保护作用。通过数据评估发现,枸杞多糖对高眼压引起的神经缺血性损伤有保护作用,其保护机制与视网膜中下调的 RAGE、内皮素-1、 $\text{A}\beta$  (1-42) 和 AGEs 有关,并且枸杞多糖激活的信号通路也能抑制血管损伤和神经退行性病变。枸杞多糖还能下调 AGEs 表达,在非高眼压对照组视网膜中,在血管周围发现了 AGE 免疫反应阳性表达;在普通饮食干预的高眼压组,视网膜神经节细胞层和内核层神经中 AGEs 表达呈强阳性,并且内丛状层中的 Müller 细胞中 AGEs 表达与终足细胞有关,甚至其他视网膜层实质中分布也存在一些无形态弥漫性阳性信号;在枸杞多糖喂养的高眼压组中,与普通饮食喂养的高眼压对照组中,AGEs 表达下调。但是,在终足细胞和 Müller 细胞中仍有一些强阳性信号。通过上文可以推论出,枸杞多糖可以尝试应用到青光眼治疗中。目前研究证明枸杞多糖可以抑制缺血性损伤导致的视网膜神经节细胞、视网膜神经元和血视网膜屏障的损伤,通过这种血管保护机制,枸杞多糖也可以是血管相关视网膜病变的潜在治疗方案。

既往研究<sup>[29-32]</sup>认为限制饮食中过多的糖可以优化血糖水平,并且抑制 AGEs 的形成和有关眼部疾病的病理发展。最近,一些新的文献一致认为低含糖量饮食是有益的<sup>[33]</sup>。同样热量的食物,低糖指数的食物能更缓慢地释放葡萄糖到血液中。比如蔬菜和全麦食物消化吸收比较缓慢,并且能缓慢释放葡萄糖到血液中,而白面包和精制糖很快就被消化吸收掉,并且迅速转化成血糖吸收进入血液<sup>[2]</sup>。这些结论与前文所述非酶糖基化反应中间产物数量与体内还原糖数量成正相关相吻合,如果降低体内葡萄糖等还原糖浓度,中间产物数量也会随之下降,AGEs 的数量也会减少。

Stitt<sup>[34]</sup>认为在不可逆的 AGEs 形成之前,蛋白交联过程需要缓慢的化学重排过程(Amadori 重排)来创建反应性中间产物,所以 Amadori 产物形成是非酶糖基化反应的基础。小亲核酰肼复合物氨基胍是有效的 AGEs 介导交联抑制物,重要的药理学方案利用这种小亲核酰肼复合物氨基胍来抑制上述重排反应,进而抑制 AGEs 的产生。破坏清除已经形成的 AGEs 也是一种治疗方案。在糖尿病鼠模型中,AGEs 定位在了血管基底膜和视网膜周细胞中。另外,AGEs 受体信号转导通路的阐明也可以提供细胞内治疗方案<sup>[35-36]</sup>。这些研究成果表明,通过阻断非酶糖基化中间产物转化成不可逆产物的过程,可以减少 AGEs 产生,这为青光眼的治疗提供了新的靶点。

## 5 小结

青光眼是全球首位不可逆致盲疾病,在我国老年患者比重及青光眼绝对数居世界首位,AGEs 作为一种非酶糖基化产物参与了多种全身疾病的发生。本文旨在综述 AGEs 在青光眼发生发展中的作用,但 AGEs 发挥作用所触发的具体信号通路目前还不清楚,仍需进一步讨论研究。研究 AGEs 在青光眼发病机制中的作用能更好、更深入研究青光眼的病因,进而更好地预防及治疗青光眼,保护视功能,提高生活质量。

## 参考文献

- 葛坚,王宁利.眼科学.北京:人民卫生出版社.2015:261-294
- Bejarano E, Taylor A. Too sweet; Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res* 2019; 178: 255-262
- Tezel GN, Luo C, Yang X. Accelerated Aging in Glaucoma: Immunohistochemical Assessment of Advanced Glycation End Products in the Human Retina and Optic Nerve Head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(3): 1201-1211
- Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25(5): 490-513
- Snelson M, Coughlan M. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients* 2019;11(2): 215
- Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 458(2): 221-226
- Nowotny K, Jung T, Hohn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* 2015; 5(1): 194-222
- Vlassara H, Cai W, Tripp E, et al. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59(10): 2181-2192
- Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010; 110(6): 911-916, e12
- Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E, Zhang J, et al. Advanced glycation end products: A link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? *Metabolism* 2015; 64(11): 1564-1573
- 张敏,王强,王康.糖基化终末产物对体外培养牛眼小梁细胞氧化应激及凋亡的影响. *眼科新进展* 2014; 34(7): 640-642
- Moschos MM, Chatziralli I, Sioziou A, et al. Receptor of Advanced Glycation End Products Gene Polymorphism and Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmic Res* 2017;58(2): 81-84
- Hondur GO, Göktas E, Yang X, et al. Oxidative Stress-Related Molecular Biomarker Candidates for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(10): 4078-4088
- Kiland JA, Gabelt BT, Tezel G, et al. Effect of the age cross-link breaker alagebrium on anterior segment physiology, morphology, and ocular age and rage. *Transact Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 146-160
- Kandarakis SA, Piperi C, Topouzis F, et al. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2014; 42: 85-102
- 薛博,季敏,管怀进.青光眼疾病中视网膜胶质细胞的作用. *中华实验眼科杂志* 2016; 34(7): 649-653
- Khatol P, Saraf S, Jainb A. Peroxisome Proliferated Activated Receptors (PPARs) Opportunities and Challenges for Ocular Therapy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2018;35(1): 65-97
- Adamopoulos C, Farmaki E, Spilioti E, et al. Advanced glycation end-products induce endoplasmic reticulum stress in human aortic endothelial cells. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(1): 151-160
- Chiang CK, Wang CC, Lu TF, et al. Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy and Apoptosis in Advanced Glycation End Products-Induced Glomerular Mesangial Cell Injury. *Sci Rep* 2016; 6(1): 1-10
- Tezel G, Yang X, Cai J. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(9): 3177-3187
- Yang XJ, Gözde H, Gülgin T. Antioxidant Treatment Limits

Neuroinflammation in Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4): 2344-2354

22 Meerwaldt R, Links T, Graaff R, *et al.* Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 290-298

23 Schweitzer C, Cougnard - Gregoire A, Rigalleau V, *et al.* Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products as a Risk Factor for Open Angle Glaucoma; The ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(1): 75-84

24 Lee K, Hong S, Seong GJ, *et al.* Cigarette Smoke Extract Causes Injury in Primary Retinal Ganglion Cells via Apoptosis and Autophagy. *Curr Eye Res* 2016;41(10): 1367-1372

25 Perez - De - Arcelus M, Toledo E, Martinez - Gonzalez MA, *et al.* Smoking and incidence of glaucoma: The SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(1): e5761

26 Ho YS, Yu MS, Yik SY, *et al.* Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29(8): 1233-1244

27 Yang D, Li SY, Yeung CM, *et al.* Lycium barbarum extracts protect the brain from blood - brain barrier disruption and cerebral edema in experimental stroke. *PLoS One* 2012; 7(3): e33596

28 Mi XS, Feng Q, Lo AC, *et al.* Protection of retinal ganglion cells and retinal vasculature by Lycium barbarum polysaccharides in a mouse model

of acute ocular hypertension. *PLoS One* 2012;7(10): e45469

29 Rowan S, Jiang S, Korem T, *et al.* Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia - induced age - related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(22): E4472-E4481

30 Uchiki T, Weikel KA, Jiao W, *et al.* Glycation-altered proteolysis as a pathobiologic mechanism that links dietary glycemic index, aging, and age-related disease (in nondiabetics). *Aging Cell* 2012; 11(1): 1-13

31 Whitcomb EA, Chiu CJ, Taylor A. Dietary glycemia as a determinant of health and longevity. *Mol Aspects Med* 2015; 46: 14-20

32 Weikel KA, Chiu CJ, Taylor A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 2012; 33(4): 318-375

33 Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30(1): 18-53

34 Stitt AW. Advanced glycation an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(1): 746-753

35 Charrin E, Faes C, Sotiaux A, *et al.* Receptor for Advanced Glycation End Products Antagonism Blunts Kidney Damage in Transgenic Townes Sickle Mice. *Front Physiol* 2019;10(1): 880

36 Yang R, Zhu Y, Wang Y, *et al.* HIF - 1alpha/PDK4/autophagy pathway protects against advanced glycation end - products induced vascular smooth muscle cell calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 517(3): 470-476