

引文格式:董志军,陈志宏,李玲娜,于宏飞,杨帆,董微丽.丝胶对糖尿病大鼠视网膜氧化应激和微炎症状态的改善作用[J].眼科新进展,2018,38(3):218-221. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0050

【实验研究】

丝胶对糖尿病大鼠视网膜氧化应激和微炎症状态的改善作用[△]

董志军 陈志宏 李玲娜 于宏飞 杨帆 董微丽

作者简介:董志军,男,1978年2月出生,硕士,副主任医师。研究方向为眼底病。联系电话:13103145678;E-mail: dongzj1978@126.com; ORCID: 0000-0002-8906-5681

About DONG Zhi-Jun: Male, born in February, 1978. Master degree, associate chief physician. Tel: 1310314-5678; E-mail: dongzj1978@126.com; ORCID: 0000-0002-8906-5681

收稿日期:2017-12-04

修回日期:2017-12-30

本文编辑:方红玲

△基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81441133);河北省自然科学基金项目(编号:H2013406096);承德市科技计划项目(编号:201606A056)

作者单位:067000 河北省承德市,承德医学院附属医院眼科(董志军,李玲娜,于宏飞,杨帆,董微丽);067000 河北省承德市,承德医学院人体解剖学教研室(陈志宏)

Received date: Dec 4, 2017

Accepted date: Dec 30, 2017

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.: 81441133); Hebei Provincial Natural Science Foundation (No.: H201340-6096); Science and Technology Plan Projects of Chengde (No.: 201606A056); From the Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College (DONG Zhi-Jun, Li Ling-Na, YU Hong-Fei, YANG Fan, DONG Wei-Li), Chengde 067000, Hebei Province, China; Department of Human Anatomy, Chengde Medical College (CHEN Zhi-Hong), Chengde 067000, Hebei Province, China

网膜核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)、核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)蛋白的表达,苏木素-伊红染色法观察视网膜形态结构。结果 各指标三组间整体比较差异显著(均为 $P < 0.01$)。丝胶治疗组大鼠视网膜中MDA含量、NF-κB和TNF-α蛋白表达水平分别为 $(4.145 \pm 0.282) \text{ mmol} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.232 ± 0.027 和 0.761 ± 0.058 ,较糖尿病模型组的 $(6.813 \pm 0.446) \text{ mmol} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.334 ± 0.024 、 0.994 ± 0.084 均显著降低(均为 $P < 0.05$)。丝胶治疗组大鼠视网膜中还原型GSH含量、Nrf2和HO-1蛋白表达水平分别为 $(78.518 \pm 4.317) \text{ mg} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.591 ± 0.054 和 0.954 ± 0.091 ,较糖尿病模型组的 $(59.890 \pm 5.932) \text{ mg} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.351 ± 0.044 、 0.585 ± 0.054 均显著升高(均为 $P < 0.05$)。糖尿病模型组大鼠视网膜各层细胞排列紊乱,内界膜肿胀,神经节细胞可见空泡、水肿样改变,丝胶治疗组大鼠视网膜各层细胞形态较规则、排列轻度紊乱,病理变化较糖尿病模型组明显减轻。结论 丝胶可改善糖尿病视网膜氧化应激和炎症介质的损伤,延缓糖尿病视网膜病变发展。

【关键词】 丝胶;糖尿病视网膜病变;氧化应激;微炎症

【中图分类号】 R774

Ameliorating effects of sericin on retinal oxidative stress and micro-inflammatory status in diabetic rats

DONG Zhi-Jun, CHEN Zhi-Hong, LI Ling-Na, YU Hong-Fei, YANG Fan, DONG Wei-Li

[Abstract] Objective To investigate the improvement effects of sericin on the retinal oxidative stress and micro-inflammatory state in diabetic rats. **Methods** A diabetic rat model was established by using high-fat and high-sugar diet and intraperitoneal injection of streptozotocin. Then 24 diabetic rats were randomly divided into sericin treatment group and diabetic model group, with 12 rats for each group, and additional 12 normal rats with the same age were collected as a normal control group. Next, the rats in the sericin treatment group received sericin solution, while the other two groups was given the same amount of normal saline once a day for 35 days. After the agent intervention, the content of malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) in the retina of all rats were detected by related kits. The expressions of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase 1 (HO-1), nuclear factor-κB (NF-κB) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) protein were detected by Western blot, and finally, the retinal morphology was examined by hematoxylin-eosin staining in the 3 groups. **Results** The content of MDA, NF-κB and TNF-α protein expression in the sericin treatment group was $(4.145 \pm 0.282) \text{ mmol} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 0.232 ± 0.027 and 0.761 ± 0.058 , respectively, which was significantly lower than that in the diabetic model group [$(6.813 \pm 0.446) \text{ mmol} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 0.334 ± 0.024 and 0.994 ± 0.084] (all $P < 0.05$). The content of GSH, Nrf2 and HO-1 protein expression in rat retina in the sericin treatment group was $(78.518 \pm 4.317) \text{ mg} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 0.591 ± 0.054 and 0.954 ± 0.091 , respectively, which was significantly higher than that in the diabetic model group [$(59.890 \pm 5.932) \text{ mg} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 0.351 ± 0.044 and 0.585 ± 0.054] (all $P < 0.05$). The diabetic model group presented the disorder arrangement of the neurocyte in different levels in the retina, irregular and swollen inner limiting membrane, vacuoles in the ganglion cells, but in the sericin treatment group, the morphology of retinal layers was more regular and mildly disorderly arranged. The pathological damages in the retina were alleviated significantly. **Conclusion** Sericin can ameliorate oxidative stress and inflammation in diabetic retina, thereby delaying the development of diabetic retinopathy.

[Key words] sericin/agent; diabetic retinopathy; oxidative stress; micro-inflammation

【摘要】 目的 探讨丝胶对糖尿病大鼠视网膜氧化应激和微炎症状态的改善作用。**方法** 采用高脂高糖饲料喂养联合链脲佐菌素腹腔注射法建立糖尿病大鼠模型,将24只成模大鼠随机分为丝胶治疗组和糖尿病模型组,每组12只,另取同周龄12只正常大鼠作为正常对照组,成模后丝胶治疗组给予丝胶溶液空腹灌胃、糖尿病模型组及正常对照组给予等体积生理盐水灌胃每天1次,共35 d。药物干预后,检测3组视网膜组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量;采用Western blot法检测视网膜核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)、核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)蛋白的表达,苏木素-伊红染色法观察视网膜形态结构。

结果 各指标三组间整体比较差异显著(均为 $P < 0.01$)。丝胶治疗组大鼠视网膜中MDA含量、NF-κB和TNF-α蛋白表达水平分别为 $(4.145 \pm 0.282) \text{ mmol} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.232 ± 0.027 和 0.761 ± 0.058 ,较糖尿病模型组的 $(6.813 \pm 0.446) \text{ mmol} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.334 ± 0.024 、 0.994 ± 0.084 均显著降低(均为 $P < 0.05$)。丝胶治疗组大鼠视网膜中还原型GSH含量、Nrf2和HO-1蛋白表达水平分别为 $(78.518 \pm 4.317) \text{ mg} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.591 ± 0.054 和 0.954 ± 0.091 ,较糖尿病模型组的 $(59.890 \pm 5.932) \text{ mg} \cdot \text{gprot}^{-1}$ 、 0.351 ± 0.044 、 0.585 ± 0.054 均显著升高(均为 $P < 0.05$)。糖尿病模型组大鼠视网膜各层细胞排列紊乱,内界膜肿胀,神经节细胞可见空泡、水肿样改变,丝胶治疗组大鼠视网膜各层细胞形态较规则、排列轻度紊乱,病理变化较糖尿病模型组明显减轻。**结论** 丝胶可改善糖尿病视网膜氧化应激和炎症介质的损伤,延缓糖尿病视网膜病变发展。

【关键词】 丝胶;糖尿病视网膜病变;氧化应激;微炎症

【中图分类号】 R774

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)可导致不可逆盲,严重影响患者的生活质量^[1]。DR发病机制复杂,目前的研究表明^[2-4],氧化应激和微炎症参与了DR的发生发展,可加剧DR的病理进程。丝胶为蚕茧中的高分子水溶性蛋白,是一种天然的细胞保护剂,具有抗氧化、抗炎等生物活性,但丝胶是否对DR病理过程中视网膜的氧化应激和炎症损伤具有保护作用鲜有研究报道。本研究拟采用糖尿病大鼠模型,通过观察视网膜中丙二醛(malondialdehyde, MDA)和还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达的变化,探讨丝胶对糖尿病大鼠视网膜氧化应激和微炎症状态的改善作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级雄性SD大鼠36只,体重170~190 g,鼠龄2~3个月,购自北京维通利华实验动物公司,饲养于承德医学院清洁级动物实验室,单笼饲养,温度(23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为50% \pm 5%,12 h/12 h光暗循环,自由饮食。

1.1.2 主要试剂及仪器 采用正交试验法优选蚕茧中丝胶蛋白(承德医学院蚕业研究所制备);链脲佐菌素(streptozotocin, STZ,美国Sigma公司);MDA、GSH检测试剂盒(南京建成生物科技有限公司);高效RIP组织/细胞裂解液、BCA蛋白定量试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);兔抗大鼠Nrf2多克隆抗体(武汉博士德生物工程公司),兔抗大鼠HO-1多克隆抗体、兔抗大鼠NF- κ B多克隆抗体、兔抗大鼠TNF- α 多克隆抗体(英国Abcam公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及分组 采用高脂高糖喂养联合20 g \cdot L⁻¹ STZ 25 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹连续腹腔内注射3 d,制备糖尿病大鼠模型,STZ注射1周后大鼠空腹血糖 ≥ 16.7 mmol \cdot L⁻¹为造模成功。将24只成模的大鼠随机分为丝胶治疗组和糖尿病模型组,每组12只,另外同周龄12只正常大鼠为正常对照组。成模后按照本研究组前期研究结果,给予丝胶治疗组的大鼠2.4 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹丝胶空腹灌胃,每天1次,连续给药35 d。正常对照组和糖尿病模型组大鼠给予等体积生理盐水灌胃,时间点同丝胶治疗组。

1.2.2 取材 35 d干预结束后,行腹腔内注射100 g \cdot L⁻¹水合氯醛(0.5 g \cdot kg⁻¹体质量)过量麻醉处死3组大鼠。每组取6只大鼠,迅速摘取眼球,分离视网膜组织并加入冰生理盐水制成50 g \cdot L⁻¹的组织匀浆,离心后取上清用于氧化应激指标的含量测定。每组取另外6只大鼠,迅速摘取双侧眼球,

将一侧眼球浸入体积分数4%中性甲醛溶液中固定后石蜡包埋;另一侧眼球分离视网膜,置于液氮中保存。

1.2.3 视网膜氧化应激指标MDA和GSH含量的检测 按照试剂盒说明书进行,分别采用硫代巴比妥酸法、二硫代二硝基苯甲酸法检测3组视网膜中MDA和GSH含量。

1.2.4 免疫印迹法检测视网膜组织中Nrf2、HO-1、NF- κ B和TNF- α 的蛋白表达 取液氮中保存3组视网膜匀浆,提取蛋白质,BCA法测蛋白浓度。120 g \cdot L⁻¹ SDS-PAGE凝胶电泳,80~120 V 2 h,蛋白上样40 μ g,转膜2 h,分别加入Nrf2、HO-1、NF- κ B和TNF- α 一抗(均为1:200),室温下摇床孵育2 h,洗膜后加入HRP标记二抗(1:1000)孵育2 h,超敏发光试剂显影。Image J软件分析,以Nrf2、HO-1、NF- κ B、TNF- α 条带与 β -actin条带的灰度比值作为其蛋白的相对表达水平。

1.2.5 HE染色观察视网膜形态结构 将眼球平行于视神经的矢状轴连续切片,片厚4 μ m,二甲苯脱蜡,下行梯度乙醇(体积分数依次为100%、95%、90%、80%、70%,各浸泡3 min)水化,苏木素染色10 min,体积分数1%盐酸酒精分色,伊红染色5 min,上行梯度乙醇(体积分数依次为70%、80%、90%、95%、100%,各浸泡3 min)脱水,二甲苯透明,封片,光镜下观察并拍照。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠视网膜组织中MDA和GSH含量比较 各组大鼠视网膜组织中MDA和GSH含量比较见表1,由表1可见:各指标三组整体比较差异均有统计学意义(均为 $P < 0.01$)。糖尿病模型组大鼠视网膜组织中MDA含量明显高于正常对照组($t = 12.762, P < 0.05$),丝胶治疗组视网膜组织中MDA含量显著低于糖尿病模型组($t = 8.754, P < 0.05$);糖尿病模型组的视网膜组织中GSH含量明显低于正常对照组($t = 6.721, P < 0.05$),丝胶治疗组视网膜GSH含量显著高于糖尿病模型组($t = 4.398, P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠视网膜组织中Nrf2、HO-1、NF- κ B和TNF- α 的蛋白表达 各组大鼠视网膜组织中Nrf2、HO-1、NF- κ B和TNF- α 的蛋白表达比较见表2,由表2可见:各指标三组整体比较差异均有统计学意义(均为 $P < 0.01$)。与正常对照组相比,糖尿病模型组大鼠视网膜组织中Nrf2、HO-1、NF- κ B、TNF- α 蛋白表达均明显增高,差异均有统计学意义($t = 6.356、7.073、10.568、13.214$,均为 $P <$

0.05);与糖尿病模型组大鼠比较,丝胶治疗组大鼠视网膜组织中 Nrf2、HO-1 蛋白表达明显增高($t = 5.893$ 、 5.990 ,均为 $P < 0.05$),NF- κ B、TNF- α 蛋白表达明显降低,差异均有统计学意义($t = 4.852$ 、 3.908 ,均为 $P < 0.05$;图1)。

2.3 视网膜 HE 染色结果 正常对照组大鼠视网膜分层清晰,细胞形态规则、排列整齐;糖尿病模型组大鼠视网膜分层欠清晰、细胞排列紊乱,视网膜

表1 各组大鼠视网膜中 MDA 和 GSH 含量比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA/mmol · gprot ⁻¹	GSH/mg · gprot ⁻¹
正常对照组	6	2.875 ± 0.294	91.852 ± 5.713
糖尿病模型组	6	6.813 ± 0.446 ^a	59.890 ± 5.932 ^a
丝胶治疗组	6	4.145 ± 0.282 ^b	78.518 ± 4.317 ^b
<i>F</i> 值		99.476	26.824
<i>P</i> 值		0.000	0.001

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病模型组比较,^b $P < 0.05$

内界膜肿胀、粗糙不平,神经节细胞呈空泡样改变,细胞水肿;丝胶治疗组视网膜分层较清晰,各层细胞形态较规则、排列轻度紊乱(图2)。

图1 Western blot 法检测各组大鼠视网膜组织中 Nrf2、HO-1、NF- κ B 和 TNF- α 的蛋白表达。1:正常对照组;2:糖尿病模型组;3:丝胶治疗组

图2 各组大鼠视网膜 HE 染色结果(×400)。A:正常对照组;B:糖尿病模型组;C:丝胶治疗组

表2 各组大鼠视网膜组织中 Nrf2、HO-1、NF- κ B 和 TNF- α 的蛋白相对表达量比较
($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	Nrf2	HO-1	NF- κ B	TNF- α
正常对照组	0.166 ± 0.022	0.326 ± 0.031	0.162 ± 0.014	0.305 ± 0.031
糖尿病模型组	0.351 ± 0.044 ^a	0.585 ± 0.054 ^a	0.334 ± 0.024 ^a	0.994 ± 0.084 ^a
丝胶治疗组	0.591 ± 0.054 ^b	0.954 ± 0.091 ^b	0.232 ± 0.027 ^b	0.761 ± 0.058 ^b
<i>F</i> 值	74.255	72.229	44.017	95.004
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病模型组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

近年的研究表明,氧化应激参与了 DR 的发生与发展^[5-6]。糖尿病时机体处于高血糖环境,视网膜缺血、缺氧可使非酶抗氧化物水平下降导致活性氧自由基增加,发生氧化应激反应,进而细胞膜的完整性遭到破坏,导致视网膜神经节细胞凋亡、光感受器损伤,微血管内皮细胞、周细胞凋亡及血-视网膜屏障破坏^[2,7],从而促进 DR 发生发展。MDA 是细胞内脂质过氧化作用的产物,其含量高低可代表脂质氧

化损伤的程度,是间接反映组织细胞氧化应激水平的重要指标;GSH 属于内源性抗氧化剂,是衡量人体抗氧化能力的重要标志^[8-9]。Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant responsive element,ARE)信号通路是内源性抗氧化应激的关键通路,在生理状态下,Nrf2 定位于细胞质中,氧化应激状态下受到活性氧自由基的攻击后 Nrf2 与其抑制蛋白果蝇肌动蛋白结合蛋白 Kelch(Kelch-like ECH2 associated protein 1,keap1)解离,转位进入细胞核,与 DNA 上抗氧化反应元件 ARE 结合,诱导下游抗氧化蛋白 HO-1 表达上调,提高细胞抗氧化应激能力^[10-12]。氧化应激可促进 DR 慢性炎症的发生,这种低度慢性炎症又称为“微炎症”,被认为是糖尿病视网膜微血管损伤的重要因素^[13-14]。NF- κ B 是一种重要的核转录因子,能调控多种炎症因子的表达^[15-16]。高血糖状态下,视网膜细胞中的 NF- κ B 通过上游的氧化应激被激活表达,此时 NF- κ B 成为 DR 微炎症过程中重要的中介因子,它可高效诱导其下游重要的炎症因子 TNF- α 的过度表达^[17-18]。TNF- α 作用于视网膜微血管,诱导细胞间黏附分子表达增加,促使白细胞募集、滞留并

黏附于血管内皮细胞,导致血管闭塞,血流灌注量降低,毛细血管的通透性增加,破坏血-视网膜屏障,促进 DR 进展^[19]。

本研究成功建立糖尿病大鼠模型,发现糖尿病模型组大鼠视网膜的形态结构发生了明显的病理变化,细胞排列紊乱,视网膜内界膜肿胀、不平,神经节细胞呈空泡样改变,细胞水肿,并发现与正常对照组相比,糖尿病模型组大鼠视网膜组织中 MDA 的含量升高、GSH 含量降低,NF- κ B 和 TNF- α 表达水平明显升高。这表明糖尿病高血糖状态时,机体的氧化和抗氧化能力失衡,视网膜发生了氧化应激损伤,进而激活炎症中介因子 NF- κ B,诱导炎症因子 TNF- α 过度表达,导致血-视网膜屏障的破坏,促进了视网膜的炎性损伤。本研究还发现,糖尿病模型组大鼠视网膜中 Nrf2、HO-1 表达较正常对照组升高,表明糖尿病状态下抗氧化 Nrf2/ARE 信号通路活化,细胞抗氧化应激能力增强。

丝胶是天然的高分子水溶性蛋白,被覆于丝素上,将蚕丝蛋白纤维胶合在一起,构成蚕茧外围成分,主要由丝氨酸、甘氨酸和天冬氨酸等 18 种氨基酸组成,具有抗氧化、抗衰老等功效^[20]。本研究发现,与糖尿病模型组相比,丝胶治疗组大鼠视网膜组织中 MDA 的含量明显降低,GSH 含量明显升高,NF- κ B、TNF- α 蛋白表达水平均明显降低,而 Nrf2、HO-1 蛋白表达水平明显升高,视网膜的形态结构出现明显改善。这表明丝胶可使 Nrf2/ARE 抗氧化通路持续活化并上调 HO-1 表达,拮抗糖尿病时视网膜的氧化应激损伤,进一步抑制 NF- κ B、TNF- α 表达,减轻视网膜炎性介质的损伤,从而延缓 DR 发展。

综上所述,丝胶可改善糖尿病时视网膜的氧化应激和炎症介质的损伤,这为 DR 的治疗提供了新方向。但因 DR 发病机制复杂,故丝胶对 DR 抗氧化、抗炎作用的深层机制尚需进一步探索。

参考文献

- [1] SONG SJ, WONG TY. Current concepts in diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(6):416-425.
- [2] TIAN M, LV HB. Research advances in oxidative stress and diabetic retinopathy[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(7):697-700.
田敏,吕红彬.氧化应激与糖尿病视网膜病变的研究进展[J].眼科新进展,2015,35(7):697-700.
- [3] CARPI-SANTOS R, FERREIRA MJ, PEREIRA NETTO AD, GIESTAL-DE-ARAUJO E, VENTURA AL, COSSENZA M, et al. Early changes in system and glutathione in the retina of diabetic rats[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146(1):35-42.
- [4] LIU D, PERKINS JT, PETRIELLO MC, HENNIG B. Exposure to coplanar PCBs induces endothelial cell inflammation through epigenetic regulation of NF-kappaB subunit p65[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(3):457-465.
- [5] LI C, MIAO X, LI FS, WANG SD, LIU Q, ET A. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:9702820.
- [6] GONG X, RUBIN LP. Role of macular xanthophylls in prevention of common neovascular retinopathies: retinopathy of prematurity and diabetic retinopathy[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 572(1):40-48.
- [7] SHARMA S, SAXENA S, SRIVASTAV K, SHUKLA RK, MISHRA N. Nitric oxide and oxidative stress is associated with severity of diabetic retinopathy and retinal structural alterations [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(5):429-436.
- [8] KUMAR N, KAR A. Pyrroloquinoline quinone ameliorates oxidative stress and lipid peroxidation in the brain of streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(1):71-79.
- [9] YI EH, XU F, LI P. (3R)-5,6,7-trihydroxy-3-isopropyl-3-methylisochroman-1-one alleviates lipoteichoic acid-induced photoreceptor cell damage[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2017, 24:1-17.
- [10] TIAN M, ZHANG SY, HAN PY, LI JY, LV HB. tBHQ activates Nrf2 signaling pathways to enhance retinal protection in type 2 diabetic rats[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(3):220-224.
田敏,张思远,韩佩晏,李晶艳,吕红彬.叔丁基对苯二酚激活 Nrf2 信号通路增强对 2 型糖尿病大鼠视网膜的保护作用[J].眼科新进展,2017,37(3):220-224.
- [11] TAN SM, DE HAAN JB. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: how much is too much[J]? *Redox Rep*, 2014, 19(3):107-117.
- [12] XU Z, WEI Y, GONG J, CHO H, PARK JK, SUNG ER, et al. NRF2 plays a protective role in diabetic retinopathy in mice [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1):204-213.
- [13] TANG J, KEM TS. Inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(5):343-358.
- [14] TOMIC M, LJUBIC S, KASTELAN S. The role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Coll Antropol*, 2013, 37(1):51-57.
- [15] WANG X, WANG C, XING HY, LIU M, ZHANG Z. Effects of Tongxinluo capsule on retina through IKK β /IKB α /NF- κ B pathway in diabetic mouse[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(11):1005-1008.
王杏,王超,邢邯英,刘敏,张哲.通心络胶囊对糖尿病小鼠视网膜 IKK β /IKB α /NF- κ B 通路的作用[J].眼科新进展,2014,34(11):1005-1008.
- [16] REN G, SUN A, DENG C, ZHANG J, WU X. The anti-inflammatory effect and potential mechanism of cardamonin in DSS-induced colitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(7):517-527.
- [17] JIN HY, LIU K, XU X. The relationship between inflammation and anti-inflammatory drugs and early diabetic retinopathy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2008, 24(4):312-315.
金慧映,刘莹,许迅.炎症、抗炎药物与早期糖尿病视网膜病变的关系[J].中华眼底病杂志,2008,24(4):312-315.
- [18] JIANG T, CHANG Q, CAI J, FAN J, ZHANG X. Protective effects of melatonin on retinal inflammation and oxidative stress in experimental diabetic retinopathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:3528274.
- [19] PISNIEWSKA-KRUK J, HOEBEN KA, VOGELS IM, GAILLARD PJ, VAN NOORDEN CJ, et al. A novel co-culture model of the blood-retinal barrier based on primary retinal endothelial cells, pericytes and astrocytes[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 90(S249):181-190.
- [20] DASH R, ACHARYA C, BINDU PC, KUNDU SC. Antioxidant potential of silk protein sericin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in skin fibroblasts[J]. *BMB Rep*, 2008, 41(3):236-241.