

### 【实验研究】

# GPR120 通过抑制核因子- $\kappa$ B 信号通路对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞损伤的保护作用<sup>△</sup>

于洋 刘学政

作者简介:于洋(ORCID:0000-0001-9692-9284),女,1980年8月出生,辽宁锦州人,硕士,副教授。研究方向:糖尿病视网膜病变的发病机制及治疗。E-mail:842709661@qq.com

通信作者:刘学政(ORCID:0000-0003-2235-4910),男,1962年7月出生,辽宁葫芦岛人,博士,教授,锦州医科大学党委书记,中国解剖学会副理事长。研究方向:糖尿病视网膜病变的发病机制及治疗。E-mail:liuxuezheng168@vip.sina.com

收稿日期:2021-07-15  
修回日期:2021-08-08  
本文编辑:盛丽娜

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81571383);辽宁省教育厅课题(编号:L2015324)

作者单位:121001 辽宁省锦州市,锦州医科大学附属第一医院(于洋);121001 辽宁省锦州市,锦州医科大学解剖学教研室(刘学政)

欲探讨激活 GPR120 对糖尿病状态下 RGC 损伤的保护作用,为其应用于 DR 防治提供参考。

## 1 材料与方法

## 1.1 材料

**1.1.1 试剂及仪器** 链脲佐菌素(STZ; 美国 Sigma 公司); 鱼油(美国 Nature's Bounty Inc 公司); GPR120、NF- $\kappa$ B、半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3) 一抗(英国 Abcam 公司); HE 染色试剂盒、二十二碳六烯酸(DHA)含量试剂盒、二十碳五烯酸(EPA)含量试剂盒、Western blot 二抗(北京碧云天公司)。荧光倒置显微镜(日本 Olympus 公司); 冰冻切片机(德国 SLEE 公司); 水平电泳仪(美国 BIO-RAD 公司)。

### 1.1.2 动物来源及分组处理

SPF 级健康雄性 SD 大鼠 60 只, 6 周龄, 体重 180 ~ 240 g, 购自锦州医科大学[SCXK(辽)2015-18]。大鼠按 55 mg · kg<sup>-1</sup> 腹腔一次性注射 STZ 诱导糖尿病模型, 72 h 采尾静脉血测血糖, 将血糖浓度大于 16.7 mmol · L<sup>-1</sup> 的大鼠

定为模型诱导成功<sup>[11]</sup>。糖尿病大鼠随机分成三组：糖尿病组、鱼油预处理组、安慰剂组，每组 15 只，另 15 只正常大鼠作为对照组。其中，鱼油预处理组大鼠为成模后使用鱼油（鱼油的主要成分为 omega-3，占 30%）灌胃，给药剂量参考文献[9]，为每日 1 次，每次 1 g · kg<sup>-1</sup>；安慰剂组大鼠为成模后灌胃玉米油，剂量为 1 g · kg<sup>-1</sup>，每日 1 次；对照组、糖尿病组大鼠灌胃等剂量 PBS 缓冲液，均为每日 1 次。12 周后进行各项指标检测。实验动物的使用遵循国家《实验动物管理条例》。

1.2 方法

1.2.1 样本制备 12 周后，每组随机各取 5 只大鼠使用 40 g · L<sup>-1</sup>多聚甲醛灌胃处死，取出双侧眼球并进行石蜡包埋、切片，切片厚度为 5 μm，用于 HE 染色及免疫荧光染色。每组另随机各取 5 只大鼠处死，摘取双眼视网膜，剪碎、超声处理，4 ℃ 2000 r · min<sup>-1</sup>离心 30 min 后取上清，用于 Western blot 检测。每组剩余大鼠处死后，摘取视网膜组织，按照试剂盒说明书进行气相色谱分析，检测视网膜组织中 DHA 和 EPA 含量。

1.2.2 气相色谱法分析视网膜组织中 DHA 和 EPA 含量 快速分离出视网膜，粉碎制样。每个视网膜加 2 mL 混合液（氯仿：甲醇 = 1：2），静止后待酯化；标准品：取 0.5 mL EPA 和 DHA 标准品混匀，加入 1 滴酚酞指示剂，混匀待酯化；酯化：样品和标准品分别加入 0.2 mL 三乙胺，60 ℃ 水浴 10 min，最终所得的酯化物用于色谱分析，记录各组大鼠视网膜组织 DHA、EPA 含量。

1.2.3 HE 染色检测 RGC 密度 切片常规脱蜡至水，PBS 洗 3 次；苏木素浸染 2 min，自来水冲洗；伊红浸染 1 min，自来水冲洗；脱水透明后封片，ImageJ 软件计数 RGC 数量及视网膜面积，二者之比即为 RGC 密度。

1.2.4 免疫荧光染色检测视网膜 GPR120 蛋白表达 切片常规脱蜡至水，高压抗原修复 2.5 min，切片于 PBS 中洗涤 3 次，每次 5 min；体积分数 0.3% Triton X-100 摇床 30 min；PBS 洗涤 3 次，每次 5 min；体积分数 10% 山羊血清室温孵育 30 min；不洗，滴加兔抗大鼠 GPR120（1：400），4 ℃ 过夜；PBS 洗涤 3

次，每次 3 min；滴加荧光二抗，室温 30 min；PBS 洗涤 3 次，每次 3 min；含 DAPI 的封片剂封片，荧光显微镜拍照，测定光密度。

1.2.5 Western blot 检测视网膜 GPR120、NF-κB、Caspase-3 蛋白相对表达量 BCA 法测定蛋白浓度，电泳时加入 12 μL 样品；电泳、转膜后 10 g · L<sup>-1</sup>牛血清白蛋白室温封闭 2 h；加入一抗（兔抗大鼠 GPR120，1：5000；兔抗大鼠 NF-κB，1：8000；小鼠抗大鼠 Caspase-3，1：10 000），4 ℃ 孵育过夜；TBST 洗涤 4 次，每次 5 min；加入二抗 2 h，TBST 洗 4 次，每次 5 min；化学发光法（ECL）显影，ImageJ 软件分析灰度值。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析，整体比较采用 F 检验，两两比较采用 LSD 检验，所有数值均以均数 ± 标准差表示。检验水准：α = 0.05。

2 结果

2.1 视网膜组织中 DHA、EPA 含量 与对照组相比，糖尿病组及安慰剂组大鼠视网膜组织中 DHA、EPA 含量均明显减少，鱼油预处理组大鼠视网膜组织中 DHA、EPA 含量均明显增加（均为 P < 0.01）；与糖尿病组相比，鱼油预处理组大鼠视网膜组织中 DHA、EPA 含量均明显增加（均为 P < 0.01）；糖尿病组与安慰剂组间大鼠视网膜组织中 DHA、EPA 含量差异均无统计学意义（均为 P > 0.05）（表 1）。

表 1 各组大鼠视网膜组织中 DHA、EPA 含量和 RGC 密度

组别	DHA/(nmol · g <sup>-1</sup> )	EPA/(nmol · g <sup>-1</sup> )	RGC 密度/(个 · mm <sup>-2</sup> )
对照组	153.60 ± 1.20	3.33 ± 0.11	437.06 ± 4.72
糖尿病组	132.60 ± 2.05 <sup>a</sup>	2.43 ± 0.05 <sup>a</sup>	329.75 ± 3.51 <sup>a</sup>
鱼油预处理组	250.97 ± 2.10 <sup>ab</sup>	6.26 ± 0.10 <sup>ab</sup>	412.44 ± 3.62 <sup>ab</sup>
安慰剂组	131.97 ± 0.63 <sup>a</sup>	2.52 ± 0.03 <sup>a</sup>	326.10 ± 4.97 <sup>a</sup>
F	2550.915	1503.446	535.899
P	0.000	0.000	0.000

注：与对照组相比，<sup>a</sup>P < 0.01；与糖尿病组相比，<sup>b</sup>P < 0.01。

2.2 各组大鼠 RGC 密度 与对照组相比，糖尿病组及安慰剂组大鼠 RGC 密度均明显降低（均为 P < 0.01）；与糖尿病组相比，鱼油预处理组大鼠 RGC 密度明显增加（P < 0.01）；糖尿病组与安慰剂组间大鼠 RGC 密度差异无统计学意义（P > 0.05）（表 1，图 1）。

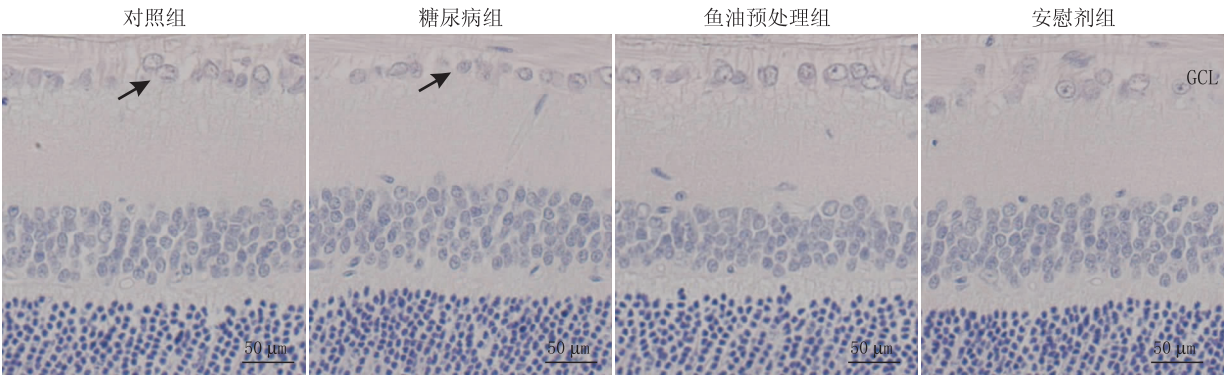


图 1 HE 染色检测各组大鼠 RGC 密度 注：箭头示 RGC；GCL：RGC 层。



**2.3 各组大鼠视网膜 GPR120 蛋白表达** 免疫荧光染色检测结果显示,GPR120 主要分布于大鼠视网膜 RGC 层(图 2)。与对照组相比,糖尿病组及安慰剂组大鼠视网膜 GPR120 光密度均明显降低(均为  $P < 0.01$ );与糖尿病组相比,鱼油预处理组大鼠视网膜 GPR120 光密度明显增加( $P < 0.01$ );糖尿病组与安慰剂组间大鼠视网膜 GPR120 光密度差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 2)。

**2.4 各组大鼠视网膜 GPR120、NF-κB、Caspase-3 蛋白相对表达量** 与对照组相比,糖尿病组及安慰剂组大鼠视网膜 GPR120 蛋白相对表达量均明显降低,NF-κB 及 Caspase-3 蛋白相对表达量均明显增加(均为  $P < 0.01$ );与糖尿病组相比,鱼油预处理组大鼠视网膜 GPR120 蛋白相对表达量明显增加,NF-κB 及 Caspase-3 蛋白相对表达量均明显降低(均为  $P < 0.01$ );糖尿病组与安慰剂组间大鼠视网膜 GPR120、NF-κB、Caspase-3 蛋白相对表达量差异均无统计学意义(均为  $P > 0.05$ )(表 2,图 3)。

表 2 各组大鼠视网膜 GPR120 光密度和 GPR120、NF-κB、Caspase-3 蛋白相对表达量

组别	GPR120 光密度/%	GPR120 蛋白相对表达量/%	NF-κB 蛋白相对表达量/%	Caspase-3 蛋白相对表达量/%
对照组	32.88 ± 0.84	35.65 ± 0.89	12.42 ± 0.58	13.76 ± 0.08
糖尿病组	21.32 ± 1.09 <sup>a</sup>	24.14 ± 0.46 <sup>a</sup>	38.94 ± 0.45 <sup>a</sup>	25.14 ± 0.45 <sup>a</sup>
鱼油预处理组	28.39 ± 0.90 <sup>ab</sup>	31.59 ± 0.77 <sup>ab</sup>	18.11 ± 0.58 <sup>ab</sup>	20.14 ± 0.61 <sup>ab</sup>
安慰剂组	21.68 ± 0.63 <sup>a</sup>	23.38 ± 0.81 <sup>a</sup>	38.46 ± 0.73 <sup>a</sup>	25.29 ± 0.74 <sup>a</sup>
<i>F</i>	120.752	186.735	1597.906	315.696
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与糖尿病组相比,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

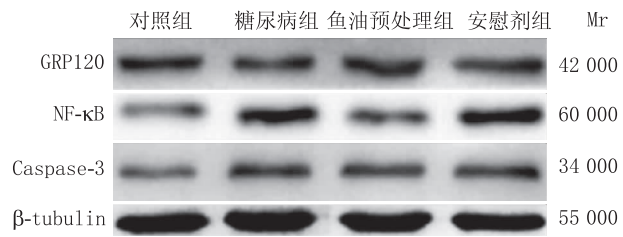


图 3 Western blot 检测各组大鼠视网膜 GPR120、NF-κB、Caspase-3 蛋白表达

3 讨论

RGC 轴突形成视神经,RGC 受损可明显降低患者的视力,如何对 RGC 的损伤进行早期的防治尤为重要<sup>[12]</sup>。DHA 和 EPA 为 omega-3 的主要成分,二者富含在鱼油中,可发挥重要的抗炎作用。omega-3 对多种疾病,如糖尿病、神经退行性病变等均具有较好的效果<sup>[13]</sup>。有文献报道,omega-3 对中风预后及神经元损伤具有很好的保护作用<sup>[14]</sup>。而糖尿病状态下视网膜损伤也是一种神经退行性病变,推测 omega-3 可能对其具有治疗作用。本研究发现,糖尿病组大鼠造模后 12 周 RGC 密度下降,细胞凋亡率增

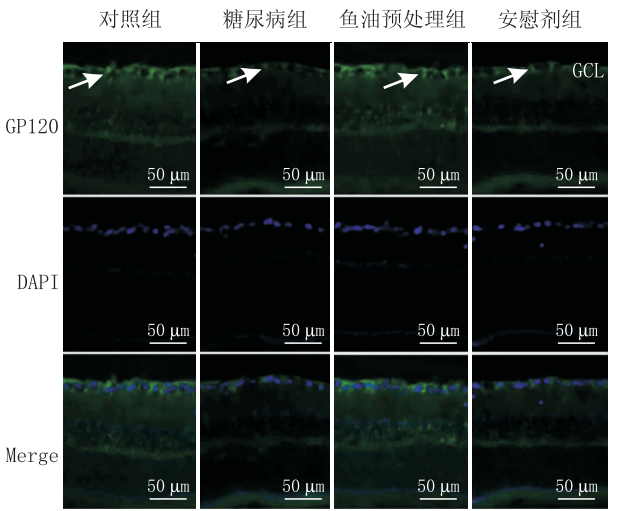


图 2 免疫荧光染色检测各组大鼠视网膜 GPR120 蛋白的表达 注:箭头示 GPR120 阳性染色;GCL:RGC 层。

加,说明造模成功,与本课题组前期研究结果一致<sup>[15]</sup>。而糖尿病大鼠给予鱼油灌胃 12 周后,视网膜组织中 DHA 和 EPA 含量均明显增加,而此时 RGC 密度也明显增加,提示鱼油可通过上调视网膜组织中 DHA 和 EPA 含量,进而增加 RGC 的密度。在轻度应激诱发的抑郁症模型中,喂食动物 EPA 或 DHA 后,可有效降低应激诱导的 NF-κB 高表达,抑制凋亡相关信号转导<sup>[16]</sup>。此外,EPA、DHA 具有强烈的抗炎特性,能有效改善卒中预后,降低发生心血管疾病的风险<sup>[17]</sup>。提示 EPA、DHA 具有很强的神经保护作用。而 DR 本身为一种神经退行性疾病,本研究证实了鱼油治疗 DR 的可能性,因此,对其机制的进一步探索很有必要。

文献证实,GPR120 可直接或间接调节胃肠道和胰腺的激素分泌,并调节脂肪、肝脏和肌肉组织中的脂质和(或)葡萄糖代谢,此外,GPR120 被认为在脂肪和巨噬细胞中具有介导抗炎和胰岛素增敏作用<sup>[18]</sup>。这些益处表明,GPR120 激动剂有可能成为治疗肥胖、糖尿病的有效药物。有文献报道,GPR120 是鱼油发挥作用的重要靶点<sup>[19]</sup>,omega-3 激活 GPR120 后对下丘脑神经元损伤具有显著的抗炎效果<sup>[20]</sup>。GPR120 还可调节巨噬细胞介导的炎症反应,对 2 型糖尿病小鼠的症状具有缓解作用<sup>[21]</sup>。此

外,激活 GPR120 能抵抗由肿瘤坏死因子- $\alpha$  引起的 NF- $\kappa$ B 的炎症级联反应<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,大鼠糖尿病状态下,GPR120 蛋白相对表达量明显降低,NF- $\kappa$ B 蛋白相对表达量明显增加,RGC 密度降低,这提示 GPR120 活性在糖尿病时被明显抑制,不足以对抗糖尿病状态下视网膜的炎症损伤,进而引起 RGC 的受损;而给予鱼油灌胃 12 周后,大鼠视网膜组织中 DHA 和 EPA 含量均明显增加,GPR120 蛋白相对表达量明显增加,NF- $\kappa$ B 蛋白相对表达量明显下降,RGC 密度增加,提示鱼油可显著激活 GPR120 通路,可能通过调控 NF- $\kappa$ B 炎症级联反应进而对抗 RGC 的损伤。此外,本研究进一步对视网膜 Caspase-3 蛋白进行了检测,结果显示,鱼油灌胃治疗后,随着 Caspase-3 蛋白相对表达量的降低,RGC 密度明显增加。

综上所述,本研究发现鱼油可激活糖尿病大鼠视网膜 GPR120 蛋白表达,进而通过抗炎和抗凋亡机制对抗 RGC 的损伤。但因糖尿病致病机制复杂,本研究仍存在一些不足,如未能在基因层面检测视网膜 GPR120 基因的变化,未能对 GPR120 抗炎、抗凋亡的机制进行深入探讨等,这将在本课题的下一步计划中继续研究。

## 参考文献

- [1] ZHOU H R, MA X F, LIN W J, HAO M, YU X Y, LI H X, *et al.* Neuroprotective role of GLP-1 analog for retinal ganglion cells via PINK1/parkin-mediated mitophagy in diabetic retinopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 589114.
- [2] ZHANG J, CUI C, XU H. Downregulation of miR-145-5p elevates retinal ganglion cell survival to delay diabetic retinopathy progress by targeting FGF5[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(9): 1655-1662.
- [3] CHENG H H, YE H, PENG R P, DENG J, DING Y. Inhibition of retinal ganglion cell apoptosis: regulation of mitochondrial function by PACAP[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(5): 923-929.
- [4] HU J, XUE P, MAO X, XIE L, LI G, YOU Z. SUMO1/UBC9-decreased Nox1 activity inhibits reactive oxygen species generation and apoptosis in diabetic retinopathy[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1690-1698.
- [5] CHINTHAKUNTA N, CHEEMANAPALLI S, CHINTHAKUNTA S, ANURADHA C M, CHITTA S K. A new insight into identification of in silico analysis of natural compounds targeting GPR120[J]. *Netw Model Anal Health Inform Bioinform*, 2018, 7(1): 8-10.
- [6] YIN J, LI H, MENG C, CHEN D, CHEN Z, WANG Y, *et al.* Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of G protein-coupled receptor 120/ $\beta$ -arrestin2/TGF- $\beta$  activated kinase-1 binding protein-1 signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 75(5): 11-22.
- [7] REN Z, CHEN L, WANG Y, WEI X, ZENG S, ZHENG Y, *et al.* Activation of the omega-3 fatty acid receptor GPR120 protects against focal cerebral ischemic injury by preventing inflammation and apoptosis in mice[J]. *J Immunol*, 2019, 202(3): 747-759.
- [8] ZHANG M, QIU S. Activation of GPR120 promotes the metastasis of breast cancer through the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(3): 260-270.
- [9] 印佳. Omega-3 不饱和脂肪酸通过 GPR120/ $\beta$ 2-arrestin/TAK1/TAB1 信号通路对大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的抑制作用及其分子机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [10] YIN J. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of G protein-coupled receptor 120/ $\beta$ -arrestin2/TGF- $\beta$  activated kinase-1 binding protein-1 signaling pathway[D]. Suzhou: Suzhou University, 2017.
- [11] DÁTILO M N, SANT'ANA M R, FORMIGARI G P, RODRIGUES P B, DE MOURA L P, DA SILVA A S R, *et al.* Omega-3 from flaxseed oil protects obese mice against diabetic retinopathy through GPR120 receptor[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14318-14324.
- [12] JIANG B, GENG Q, LI T, MOHAMMAD FIRDOUS S, ZHOU X. Morin attenuates STZ-induced diabetic retinopathy in experimental animals[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(8): 2139-2142.
- [13] MADRAKHIMOV S B, YANG J Y, KIM J H, HAN J W, PARK T K. mTOR-dependent dysregulation of autophagy contributes to the retinal ganglion cell loss in streptozotocin-induced diabetic retinopathy[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 29-46.
- [14] SATAPATI S, QIAN Y, WU M S, PETROV A, DAI G, WANG S P, *et al.* GPR120 suppresses adipose tissue lipolysis and synergizes with GPR40 in antidiabetic efficacy[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(8): 1561-1578.
- [15] PU H, JIANG X, HU X, XIA J, HONG D, ZHANG W, *et al.* Delayed docosahexaenoic acid treatment combined with dietary supplementation of omega-3 fatty acids promotes long-term neurovascular restoration after ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(6): 521-534.
- [16] 王英, 吴会平, 王冬冬, 刘学政. 重组碱性成纤维细胞生长因子通过 Notch1 信号通路对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的保护作用[J]. 眼科新进展, 2019, 39(10): 911-915.
- [17] WANG Y, WU H P, WANG D D, LIU X Z. Protective effect of recombinant basic fibroblast growth factor on retinal ganglion cells of diabetic rats through Notch1 Signaling Pathway[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39(10): 911-915.
- [18] PENG Z, ZHANG C, YAN L, ZHANG Y, YANG Z, WANG J, *et al.* PA is more effective than DHA to improve depression-like behavior, glia cell dysfunction and hippocampal apoptosis signaling in a chronic stress-induced rat model of depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1769-1785.
- [19] TUŁOWIECKA N, KOTLEGA D, PROWANS P, SZCZUKO M. The role of resolvins; EPA and DHA derivatives can be useful in the prevention and treatment of ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7628-7641.
- [20] ZHANG X, MACIELAG M J. GPR120 agonists for the treatment of diabetes: a patent review (2014 present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(10): 729-742.
- [21] FELL G L, CHO B S, DAO D T, ANEZ-BUSTILLOS L, BAKER M A, NANDIVADA P, *et al.* Fish oil protects the liver from parenteral nutrition-induced injury via GPR120-mediated PPAR $\gamma$  signaling[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2019, 143(4): 8-14.
- [22] WELLHAUSER L, BELSHAM D D. Activation of the omega-3 fatty acid receptor GPR120 mediates anti-inflammatory actions in immortalized hypothalamic neurons[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11(3): 60-65.
- [23] OH D Y, WALENTA E, AKIYAMA T E, LAGAKOS W S, LACKEY D, PESSENTHEINER A R, *et al.* A GPR120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 942-947.
- [24] CHITRANJALI T, ANOOP CHANDRAN P, MURALEEDHARA KURUP G. Omega-3 fatty acid concentrate from Dunaliella salina possesses anti-inflammatory properties including blockade of NF- $\kappa$ B nuclear translocation[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(1): 81-89.

# Protective effect of GPR120 on injured retinal ganglion cells in diabetic rats by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway

YU Yang<sup>1</sup>, LIU Xuezheng<sup>2</sup>

1. The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

2. Department of Anatomy, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

**Corresponding author:** LIU Xuezheng, E-mail: liuxuezheng168@vip.sina.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect and possible mechanism of GPR120 on retinal ganglion cells (RGC) in diabetic rats. **Methods** Healthy male SD rats were given a one-time intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at  $55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  to make a diabetic rat model. After the model was successfully induced, the rats were randomly divided into three groups: diabetes group, fish oil pretreatment group (gavage dose was  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  q. i. d, the main ingredient of fish oil was omega-3, which is the GPR120 pathway activator), placebo group (corn oil  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q. i. d), 15 rats in each group, and 15 normal rats were taken as the control group (PBS was given to rats in control group and diabetes group with equal dose, q. i. d). After 12 weeks, the content of DHA and EPA in retinal tissue was analyzed by gas chromatography, RGC density was detected by HE staining, GPR120 protein expression in retina was detected by immunofluorescence staining, and the relative protein expression levels of GPR120, nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), and Caspase-3 were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the DHA and EPA in the retinal tissue of rats in diabetes group were significantly decreased (both  $P < 0.01$ ); compared with the diabetes group, the DHA and EPA in the retinal tissue of rats in fish oil pretreatment group were significantly increased (both  $P < 0.01$ ). The GPR120 was mainly distributed in RGC layer. The RGC density in the control group was  $(437.06 \pm 4.72) \text{ cells} \cdot \text{mm}^{-2}$ , and the relative expression levels of GPR120, NF- $\kappa$ B, and Caspase-3 were respectively  $(35.65 \pm 0.89)\%$ ,  $(12.42 \pm 0.58)\%$ , and  $(13.76 \pm 0.08)\%$ ; the RGC density in the diabetes group was  $(329.75 \pm 3.51) \text{ cells} \cdot \text{mm}^{-2}$ , the relative expression levels of GPR120, NF- $\kappa$ B, and Caspase-3 were respectively  $(24.14 \pm 0.46)\%$ ,  $(38.94 \pm 0.45)\%$ , and  $(25.14 \pm 0.45)\%$ ; the RGC density in fish oil pretreatment group was  $(412.44 \pm 3.62) \text{ cells} \cdot \text{mm}^{-2}$ , the relative expression levels of GPR120, NF- $\kappa$ B and Caspase-3 were respectively  $(31.59 \pm 0.77)\%$ ,  $(18.11 \pm 0.58)\%$ , and  $(20.14 \pm 0.61)\%$ . Compared with the control group, the relative expression levels of NF- $\kappa$ B, and Caspase-3 in the diabetes group were significantly increased, the RGC density and the expression of GPR120 were significantly reduced; compared with the diabetes group, the relative expression levels of NF- $\kappa$ B, and Caspase-3 in the fish oil pretreatment group were significantly reduced, RGC density and the expression of GPR120 were significantly increased (all  $P < 0.01$ ). There was no statistical significance in the variation of indexes between the diabetes group and the placebo group (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** GPR120 activation has a protective effect on injured RGC in diabetic rats, and its mechanism may be related to the inhibition of NF- $\kappa$ B pathway.

**[Key words]** diabetic retinopathy; retinal ganglion cells; GPR120; nuclear factor- $\kappa$ B; nerve injury