

# 氢对氧化应激诱导的视网膜衰老的保护机制

李睿婵<sup>1</sup>, 刘 华<sup>1</sup>, 李丽华<sup>2</sup>

引用:李睿婵,刘华,李丽华.氢对氧化应激诱导的视网膜衰老的保护机制.国际眼科杂志 2019;19(2):200-203

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31571184);辽宁省科技厅-锦州医科大学联合基金项目(No.20170540382)

作者单位:<sup>1</sup>(121001)中国辽宁省锦州市,锦州医科大学附属第三医院眼科;<sup>2</sup>(121001)中国辽宁省锦州市,锦州医科大学基础医学院

作者简介:李睿婵,女,在读硕士研究生,研究方向:年龄相关性黄斑变性。

通讯作者:刘华,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:年龄相关性黄斑变性.lh5095515@163.com

收稿日期:2018-07-27 修回日期:2019-01-03

## 摘要

目的:探讨氢对氧化应激诱导的视网膜衰老的保护机制。

方法:将小鼠随机分为三组:对照组、模型组(NaIO<sub>3</sub>处理组)和治疗组(H<sub>2</sub>水灌胃组)。模型组通过鼠尾静脉注射NaIO<sub>3</sub>溶液建立视网膜氧化应激损伤模型;对照组小鼠注射生理盐水;治疗组予富含H<sub>2</sub>的饮用水灌胃后造模。利用SA-β-gal染色检测视网膜衰老情况。收集小鼠视网膜,western-blot检测DNA损伤反应相关蛋白ATM、NF-κB蛋白、细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)和DNA修复相关蛋白HMGB1的表达。

结果:SA-β-gal染色显示,治疗组蓝绿色沉淀较模型组相比减少。western-blot结果显示治疗组中DNA损伤反应相关蛋白ATM、NF-κB、Cyclin D1相对表达量(0.10±0.009、0.32±0.01、0.19±0.002)较模型组(0.77±0.08、0.70±0.02、0.36±0.01)均显著降低,差异均具有统计学意义(均P<0.01);而治疗组中DNA修复相关蛋白HMGB1相对表达量(0.927±0.06)较模型组(0.383±0.07)显著升高,差异有统计学意义(P<0.01)。

结论:氢可以通过抑制氧化应激诱导的DNA损伤减弱视网膜衰老。

关键词:氢;氧化应激损伤;DNA损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.04

## Protective mechanism of hydrogen on oxidative stress-induced retinal aging

Rui-Chan Li<sup>1</sup>, Hua Liu<sup>1</sup>, Li-Hua Li<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.31571184); Joint Fund Project of Jinzhou Medical University, Liaoning Science and Technology Department (No.20170540382)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province,

China; <sup>2</sup>School of Basic Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hua Liu. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. lh5095515@163.com

Received:2018-07-27 Accepted:2019-01-03

## Abstract

• AIM: To investigate the protective mechanism of hydrogen on retinal senescence induced by oxidative stress.

• METHODS: Mice were randomly divided into three groups: control group, model group and treatment group. Animal models of retinal oxidative stress injury were established by injecting sodium iodate solution into mice caudal vein. Harvesting the mice retina, Western-blot was used to detect the level of proteins related to DNA damage response such as ATM, NF-κB, cyclin D1 and HMGB1 that associated with DNA repair.

• RESULTS: SA-β-gal staining showed that the blue-green deposits in treatment group were reduced than that in model group. The expression of DNA damage reactive protein in treatment group ATM, cyclin D1, NF-κB (0.10±0.009, 0.32±0.01, 0.19±0.002) were significantly lower than those in the model groups (0.77±0.08, 0.70±0.02, 0.36±0.01), and the differences were statistically significant (all P<0.01). At the same time, the expression of DNA repair protein HMGB1 in treatment group (0.927±0.06) were notably higher than that in model group (0.383±0.07) and the difference was statistically significant (P<0.01).

• CONCLUSION: H<sub>2</sub> can attenuate senescence by inhibiting oxidative-stress induced DNA damage.

• KEYWORDS: hydrogen; oxidative stress injury; DNA damage

Citation: Li RC, Liu H, Li LH. Protective mechanism of hydrogen on oxidative stress-induced retinal aging. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(2):200-203

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)又称为老年性黄斑变性,是老年人的首要致盲疾病<sup>[1]</sup>。由于ARMD会导致患者中心视力丧失,其致盲率高,因此患者的生活质量极度下降。随着全球人口老龄化日益突出,ARMD的患病率也不断上升。为此,探讨该疾病病理机制以及寻找新的治疗方法迫在眉睫。而导致ARMD的病因较多,发病机制复杂且争议较

多,尽管国内外对 ARMD 的发病机制进行了大量的基础和临床研究,但其发病机制仍不清楚,目前尚缺乏理想的治疗方法和药物。研究表明,碘酸钠(sodium iodate,  $\text{NaIO}_3$ )鼠尾静脉注射可使视网膜发生氧化应激反应,从而导致细胞重要的蛋白和 DNA 受到破坏<sup>[2]</sup>,是目前模拟 ARMD 较为理想的动物模型。氧化应激是造成 ARMD 的主要原因之一<sup>[3]</sup>,又有研究表明视网膜衰老也是 ARMD 发病的重要因素<sup>[4]</sup>,并且氧化应激通过损伤 DNA 使维持细胞基本生理功能的基因表达失活,从而导致细胞衰老<sup>[5]</sup>。我们之前的研究初步证实,氢(hydrogen,  $\text{H}_2$ )通过减少 Sirt3 蛋白表达的下调并抑制衰老对氧化应激诱导的视网膜损伤起保护作用<sup>[6]</sup>。由于在衰老发生过程中,伴随活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的氧化线粒体 DNA 损伤产生<sup>[7]</sup>,并且还有相关研究表明 DNA 损伤常常伴有氧化应激的产生<sup>[8]</sup>。因此,本实验通过研究氢对氧化应激诱导的视网膜损伤保护作用的机制,探讨通过降低 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)以延缓视网膜衰老对视网膜氧化应激损伤的保护作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物和分组** 取 6~8 周龄 C57BL/6J 正常雄性小鼠 30 只,体质量 18~24g(购买于北京维通利华实验动物技术有限公司)。小鼠饲养于 SPF 级,21℃ 12h 光照,12h 黑暗。动物管理符合动物保护条例并符合动物伦理委员会要求。实验前通过裂隙灯检查排除眼前节疾病,按随机数字表法将小鼠随机分为三组:对照组、模型组( $\text{NaIO}_3$ 处理组)和治疗组( $\text{H}_2$ 水灌胃组),每组 10 只。

**1.1.2 试剂和仪器** 酶标仪、凝胶电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);恒温水浴锅(上海荣计达实验仪器公司);ECL 发光成像系统(美国 Bio-Rad 公司);高速低温离心机(美国 Sigma 公司);光学显微镜(日本 Olympus 公司)。 $\text{NaIO}_3$ 粉末(北京索莱宝公司),戊巴比妥钠粉末(美国 Sigma 公司); $\text{H}_2$ 水(北京活力氢源饮品有限公司);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术公司);兔抗小鼠 ATM 单克隆抗体(英国 Abcam 公司)、兔抗小鼠 NF- $\kappa$ B 单克隆抗体(英国 Abcam 公司)、兔抗小鼠细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)单克隆抗体(英国 Abcam 公司)、兔抗小鼠 HMGB1 单克隆抗体(英国 Abcam 公司),以及小鼠抗小鼠 GAPDH 单克隆抗体(Proteintech 公司)。HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗(Proteintech 公司)、HRP 标记山羊抗小鼠 IgG 二抗(Proteintech 公司);ECL 显影液(美国 Bio-Rad 公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 建立视网膜氧化应激损伤模型** 用 9g/L 生理盐水溶解  $\text{NaIO}_3$ 粉末,浓度为 2mg/mL,4℃ 保存。模型组小鼠生理盐水灌胃 7d 后造模,按 20mg/kg 剂量鼠尾静脉注射  $\text{NaIO}_3$ ,再行生理盐水灌胃 5d;对照组小鼠注射相同剂量的 9g/L 生理盐水 12d。治疗组  $\text{NaIO}_3$ 注射前小鼠予富含  $\text{H}_2$ 的饮用水灌胃(6mL/d)预防性治疗 7d,然后与模型组一同鼠尾静脉注射  $\text{NaIO}_3$ ,注射后继续灌胃治疗 5d。

**1.2.2 HE 染色** 每组随机取 3 只小鼠,石蜡切片,常规 HE 染色,具体步骤同本课题组之前的研究<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 SA- $\beta$ -gal 染色检测氢对小鼠视网膜衰老的影响** 衰老的细胞会表达一种特异性的衰老相关的  $\beta$ -半乳糖

苷酶。这种酶特异性存在于衰老的细胞中,检测衰老相关的 SA- $\beta$ -gal 的活性变化即成为检测衰老的重要指标<sup>[9]</sup>。每组随机取 3 只小鼠的右眼,40g/L 多聚甲醛固定过夜,300g/L 蔗糖脱水,OCT 包埋后切片,切片厚 8 $\mu$ m,将其固定在载玻片上,在 5mL/L 戊二醛/PBS(pH=6.0)中室温固定 15min,固定后将视网膜在 PBS(pH=6.0)中洗涤 2 次,在 SA- $\beta$ -gal 染色溶液中浸泡 37℃ 孵育过夜,在光学显微镜下观察。

**1.2.4 Western-blot 检测** 简言之,每组剩余的 4 只小鼠,分别摘取小鼠双眼视网膜,视网膜组织蛋白提取物(15~20 $\mu$ g)通过二烷基苯磺酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)电泳分离并转移至 PVDF 膜上,1% BSA 封闭 2h,一抗与 TBS 按照 1:1000 的比例稀释,4℃ 摇床孵育过夜。TBST 洗 3 次,每次 6min,二抗与 TBS 按照 1:2000 的比例稀释,室温下摇床孵育 2h。ECL 显色,暗室曝光,通过凝胶成像系统记录图像。每个实验至少重复 3 次,Image J 4.0 软件进行蛋白质半定量分析。

统计学分析:应用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,结果数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,经单因素方差分析后,组间多重比较采用 LSD-*t* 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 氢对  $\text{NaIO}_3$  诱导的视网膜损伤的影响** HE 染色结果见图 1, $\text{NaIO}_3$ 可引起视网膜变薄。它不仅降低了视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)与感光细胞之间的黏附力,而且还使 RPE 层不连续。并且在 RPE 周围出现点状和大小不均匀的大量黑色沉积物。此外,光感受器内节段(inner segment, IS)和外节段(outer segment, OS)几乎无法识别。外核层(outer nuclear layer, ONL)中的细胞数量下降,该层的线性结构消失并且有半玫瑰花结构和内陷的形成,在用  $\text{H}_2$ 治疗的小鼠中防止了这种损失。同样, $\text{NaIO}_3$ 小鼠内核层(inner nuclear layer, INL)中的细胞密度降低。我们发现  $\text{H}_2$ 不仅可以减少布鲁赫膜中  $\text{NaIO}_3$ 诱导的黑色沉积物的数量和大小,还可以减少视网膜变薄。此外, $\text{H}_2$ 防止了 ONL 和 INL 细胞密度的降低和无序排列。

**2.2 氢对小鼠视网膜衰老的影响** SA- $\beta$ -gal 染色结果见图 2,在光学显微镜下观察,衰老形态的细胞 SA- $\beta$ -gal 染色呈蓝绿色。对照组着染阴性,仅有个别着染蓝绿色的细胞;模型组 SA- $\beta$ -gal 着染蓝绿色的细胞较对照组显著增加,表明伴随  $\text{NaIO}_3$ 诱导的氧化应激的增加,视网膜细胞的衰老也增多;而治疗组 SA- $\beta$ -gal 着染蓝绿色的细胞与模型组相比显著减少。由此推断, $\text{H}_2$ 可以抑制视网膜衰老,对视网膜细胞起保护作用。

**2.3 氢对氧化应激诱导的视网膜中 DNA 损伤反应相关蛋白表达的影响** Western-blot 检测结果显示(图 3),模型组中 DNA 损伤反应相关蛋白的相对表达量(ATM 0.77 $\pm$ 0.08, NF- $\kappa$ B 0.70 $\pm$ 0.02, Cyclin D1 0.36 $\pm$ 0.01)较对照组(ATM 0.17 $\pm$ 0.012, NF- $\kappa$ B 0.27 $\pm$ 0.02, Cyclin D1 0.07 $\pm$ 0.002)显著升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.01$ ),说明氧化应激的产生诱导了 DNA 损伤。而治疗组中 DNA 损伤反应相关蛋白的相对表达量(ATM 0.10 $\pm$ 0.009, NF- $\kappa$ B 0.32 $\pm$ 0.01, Cyclin D1 0.19 $\pm$ 0.002)较模型组显著降低,差异均有统计学意义( $t=708.7$ 、 $142.6$ 、 $105.3$ ,均  $P<$



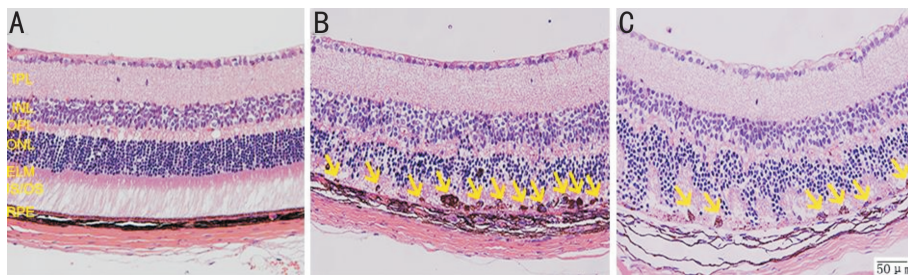


图1 小鼠视网膜 HE 染色 A:对照组;B:模型组;C:治疗组(图中黄色箭头指示为黑色玻璃膜疣沉积物)。

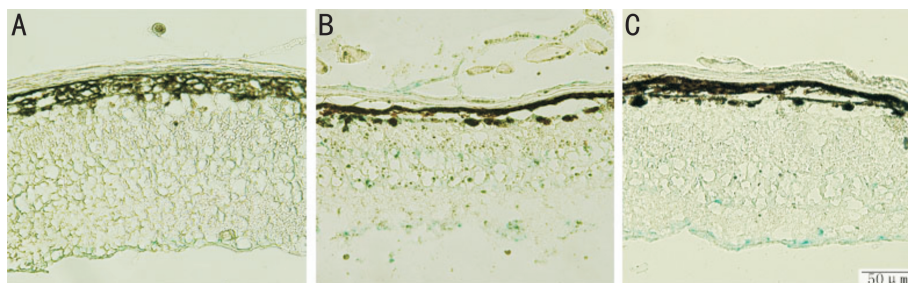


图2 小鼠视网膜 SA-β-gal 染色 A:对照组;B:模型组;C:治疗组。

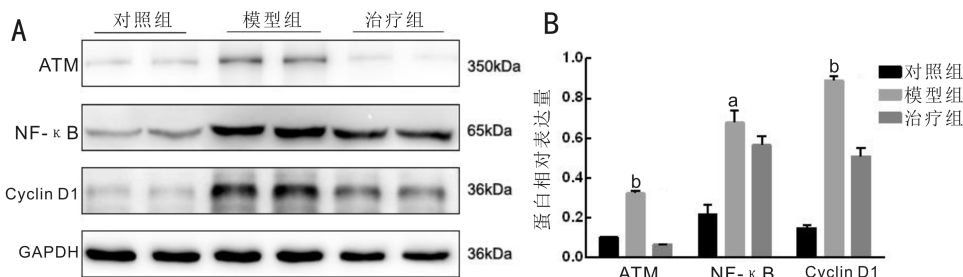


图3 氢对氧化应激诱导的视网膜中 DNA 损伤反应相关蛋白表达的影响 A:DNA 损伤反应相关蛋白表达水平;B:各组 ATM、NF-κB、Cyclin D1 蛋白相对表达量比较。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 治疗组。

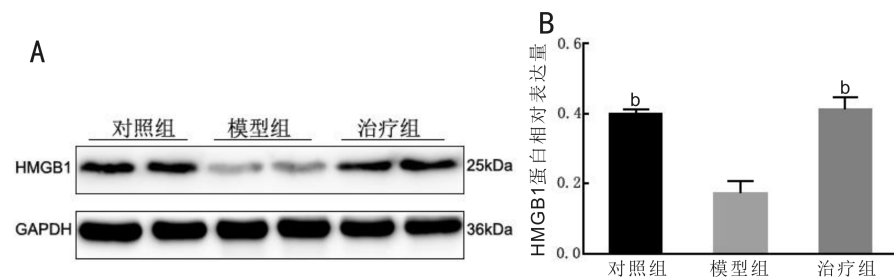


图4 氢对氧化应激诱导的视网膜中 DNA 损伤修复相关蛋白表达的影响 A:DNA 修复蛋白 HMGB1 表达水平;B:各组 HMGB1 蛋白相对表达量比较。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组。

0.01),表明 H<sub>2</sub> 能够降低氧化应激诱导的视网膜 DNA 损伤。

**2.4 氢对氧化应激诱导的视网膜中 DNA 损伤修复相关蛋白表达的影响** Western-blot 检测结果显示(图4),三组 HMGB1 蛋白的相对表达量比较,差异有统计学意义( $F = 82.66, P < 0.01$ )。且模型组中 HMGB1 蛋白的相对表达量( $0.383 \pm 0.07$ )较对照组( $1.232 \pm 0.03$ )明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );而治疗组中 HMGB1 蛋白的相对表达量( $0.927 \pm 0.06$ )较模型组显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明氢可以促进视网膜 DNA 损伤修复。

### 3 讨论

ARMD 是黄斑区的退行性病变,可使中心视力进行性、不可逆性丧失,严重威胁着老年人的视力,是发达国家中老年人视力不可逆下降的主要原因<sup>[10]</sup>。近年来,我国

社会人口老龄化不断加剧,ARMD 的发病率有逐年增高的趋势<sup>[11]</sup>。随着我国人民生活水平的提高,人均寿命的延长,人们对生活质量越来越重视,影响人视觉健康的眼病日益受到全社会的关注。尽管黄斑变性是多因素导致的眼底部疾病,但据报道,年龄是 ARMD 最主要的危险因素,高龄 ARMD 患者的死亡率增加<sup>[12]</sup>。视网膜衰老是 ARMD 发病的重要因素,因此,如能减缓视网膜的衰老就可以从源头上减少 ARMD 发病率,并减慢其病程进展<sup>[13]</sup>。而细胞的氧化损伤在衰老过程中起着重要作用<sup>[14]</sup>。氧化应激是衰老的促进因素<sup>[15]</sup>。在衰老和衰老相关疾病中可以发现过多的 ROS 及其他氧化应激产物<sup>[5]</sup>,因此降低 ROS 水平已成为鉴定是否有效抗衰老的一个标准<sup>[16]</sup>。由于目前没有药物可以完全模拟临床 ARMD 疾病,NaIO<sub>3</sub> 是一种稳定的氧化剂,诱导的视网膜损伤目前被认为是

ARMD 研究的理想动物模型。本实验沿用我们之前的实验动物模型<sup>[6]</sup>,通过 HE 染色发现 NaIO<sub>3</sub>造模后,可使视网膜变薄,降低了 RPE 层与感光细胞之间的黏附力并且使 RPE 层不连续;在布鲁赫膜中出现点状和大小不均匀的大量黑色沉积物。此外,INL 层和 ONL 层细胞数量下降,线性结构消失。且我们之前的研究已经表明,氢能够减少氧化应激诱导的视网膜衰老相关蛋白 P53、P21 和 P16 蛋白表达<sup>[6]</sup>。本研究中利用衰老特异性 SA-β-gal 染色,可见给予 H<sub>2</sub>后显著减少了视网膜中蓝绿色沉淀,这进一步验证了我们之前的研究。

由于高能量需求及光暴露,视网膜对氧化应激高度敏感<sup>[3]</sup>,过量的 ROS 可以损害视网膜脂质、蛋白质和 DNA,随后导致视网膜细胞死亡<sup>[2]</sup>。衰老可以由 DNA 损伤有关的各种刺激引发<sup>[17]</sup>,并且 DDR 的激活证明发生了细胞衰老<sup>[18]</sup>。DNA 损伤会激活 ATM<sup>[19]</sup>,本实验结果显示,治疗组 ATM 的表达量明显低于模型组。还有研究表明,Cyclin D1 过表达增强了 DDR,相反 Cyclin D1 减少则降低了 DDR,并且 Cyclin D1 蛋白表达升高会伴随 P21 蛋白的上调,进而促进了 DDR<sup>[20]</sup>,所以我们进一步检测了 Cyclin D1 的表达,结果显示治疗组中 Cyclin D1 表达量较模型组明显降低。此外,DDR 下游的参与者中有 NF-κB,其可以被 DNA 损伤激活,反过来 NF-κB 活化又会导致 DNA 损伤增加<sup>[21]</sup>,数据显示 ATM 也可以激活 NF-κB<sup>[22-23]</sup>,故我们还检测了 NF-κB 的表达,发现治疗组中 NF-κB 表达量较模型组明显降低。最后,有报道称高迁移率族蛋白 HMGB1 有 DNA 修复功能<sup>[24]</sup>,可以挽救 DNA 损伤,延长寿命<sup>[25]</sup>,所以本研究进一步探讨其是否也有这种作用,结果显示治疗组中 HMGB1 表达量较模型组显著上调。综上所述说明氢通过降低 DDR、促进 DNA 的修复,进而对视网膜氧化应激损伤起保护作用。保护线粒体 DNA 免受氧化应激损伤将是延缓 ARMD 进展的一种新策略<sup>[26]</sup>。

我们的研究为治疗 ARMD 提供了新思路,但对 ARMD 病理机制和治疗还需继续深入开展,进一步探索 ARMD 发病机制,并开发 ARMD 治疗药物仍是研究工作者关注的热点。

#### 参考文献

- 1 Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008; 115 (1):116
- 2 Chowers G, Cohen M, Marks-Ohana D, et al. Course of sodium iodate-induced retinal degeneration in albino and pigmented mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2239-2249
- 3 陈海霞,张璐. 年龄相关性黄斑变性性与氧化应激相关性研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(4):652-654
- 4 何世坤,姜岩. 衰老与年龄相关性黄斑变性. *中华眼科杂志* 2006;42(3):278-282
- 5 李敏超,束婷婷,唐伟,等. Salubrinal 通过抗氧化应激延缓细胞衰老的实验研究. *实用老年医学* 2017;31(2):34-38
- 6 李睿婵,刘艳丽,李丽华,等. 氢离子对视网膜氧化应激损伤的保护作用. *眼科新进展* 2018;38(8):704-708

- 7 Tomofuji T, Kawabata Y, Kasuyama K, et al. Effects of hydrogen-rich water on aging periodontal tissues in rats. *Sci Rep* 2014;4:5534
- 8 Signer RA, Morrison S. Mechanisms that regulate stem cell aging and lifespan. *Cell Stem Cell* 2013;12(2):152-165
- 9 Smith JR, Pereirasmith OM. Replicative senescence: implications for *in vivo* aging and tumor suppression. *Science* 1996;273(5271):63-67
- 10 李娜,孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状. *中国全科医学* 2016;19(6):724-728
- 11 Ambati J. Age-related macular degeneration and the other double helix. The Cogan Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(5):2165-2169
- 12 Fisher DE, Jonasson F, Eiriksdottir G, et al. Age-related macular degeneration and mortality in community-dwelling elders; the age, gene/environment susceptibility Reykjavik study. *Ophthalmology* 2015; 122(2):382-390
- 13 Blasiak J, Glowacki S, Kauppinen A, et al. Mitochondrial and nuclear DNA damage and repair in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2013;14(2):2996-3010
- 14 Ashok BT, Ali R. The aging paradox: free radical theory of aging. *Exp Gerontol* 1999;34(3):293-303
- 15 Rai P, Onder TT, Young JJ, et al. Continuous elimination of oxidized nucleotides is necessary to prevent rapid onset of cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(1):169-174
- 16 江丽丹,殷之光,吴焕淦,等. P16 与氧化应激在艾灸延缓衰老中的作用研究进展. *上海针灸杂志* 2017;36(3):357-360
- 17 Jia L, Soengas MS, Sun Y. ROC1/RBX1 E3 ubiquitin ligase silencing suppresses tumor cell growth via sequential induction of G2-M arrest, apoptosis, and senescence. *Cancer Res* 2009;69(12):4974-4982
- 18 Cheng X, Yao X, XU S, et al. Punicalagin induces senescent growth arrest in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via NF-κB signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2018;103:490-498
- 19 Valentijn FA, Falke LL, Nguyen TQ, et al. Cellular senescence in the aging and diseased kidney. *J Cell Commun Signal* 2018; 12(1):69-82
- 20 Li Z, Jiao X, Wang C, et al. Alternative cyclinD1 splice forms differentially regulate the DNA damage response. *Cancer Res* 2010; 70(21):8802-8811
- 21 Wang W, Mani AM, Wu ZH. DNA damage-induced nuclear factor-κB activation and its roles in cancer progression. *J Cancer Metastasis Treat* 2017;3:45-59
- 22 Jonak K, Kurpas M, Szoltysek K, et al. A novel mathematical model of ATM/p53/NF-κB pathways points to the importance of the DDR switch-off mechanisms. *BMC Syst Biol* 2016;10(1):75
- 23 Strzeszewska A, Alster O, Mosieniak G, et al. Insight into the role of PIKK family members and NF-κB in DNA damage-induced senescence and senescence-associated secretory phenotype of colon cancer cells. *Cell Death Dis* 2018;9(2):44
- 24 唐道林,康睿,肖献忠. 晚期炎症介质 HMGB1 的病理生理作用. *中国病理生理杂志* 2005;21(7):1426-1430
- 25 Ito H, Fujita K, Tagawa K, et al. HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med* 2015;7(1):78-101
- 26 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