

# 灯盏花素通过调节 Bcl-2 和 Bax 表达拮抗高糖诱导的 RPE 细胞损伤

刘海峰<sup>1,2,3</sup>, 赵永厚<sup>1</sup>, 高源<sup>4</sup>

引用: 刘海峰, 赵永厚, 高源. 灯盏花素通过调节 Bcl-2 和 Bax 表达拮抗高糖诱导的 RPE 细胞损伤. 国际眼科杂志 2020;20(2): 230-233

基金项目: 黑龙江省博士后资助基金(No.LBH-Z18239)

作者单位:<sup>1</sup>(150036) 中国黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江神志医院中医神志病科;<sup>2</sup>(200433) 中国上海市, 复旦大学中西医结合流动站;<sup>3</sup>(161005) 中国黑龙江省齐齐哈尔市五官医院眼科;<sup>4</sup>(161006) 中国黑龙江省齐齐哈尔市第一医院眼科

作者简介: 刘海峰, 博士, 主任医师, 研究方向: 视网膜疾病。

通讯作者: 赵永厚, 博士, 主任医师, 研究方向: 中医神志病证治规律研究. zhaoyh777@126.com

收稿日期: 2019-04-02 修回日期: 2019-12-30

## 摘要

**目的:** 探讨灯盏花素对高糖环境下人视网膜色素上皮(RPE)细胞氧化应激的影响。

**方法:** 常规培养 RPE 细胞, 分为对照组(葡萄糖浓度为 5.5mmol/L)、高糖组(葡萄糖浓度为 30mmol/L)、灯盏花素低浓度组(30mmol/L 葡萄糖+1 $\mu$ mol/L 灯盏花素)和灯盏花素高浓度组(30mmol/L 葡萄糖+10 $\mu$ mol/L 灯盏花素)。细胞划痕实验观察 RPE 细胞的迁移性, CCK-8 法检测细胞活性, 流式细胞术检测细胞内活性氧(ROS)水平变化, Hoechst 染色法观察凋亡细胞比例, Western blot 分析各组 Bcl-2 和 Bax 的变化。

**结果:** 细胞划痕实验结果显示, 灯盏花素低浓度组和灯盏花素高浓度组 RPE 细胞形态较糖组改善, 细胞迁移性较糖组增加; CCK-8 结果显示, 用 1、10 $\mu$ mol/L 浓度的灯盏花素处理后, RPE 细胞存活率分别提高到 61.06% $\pm$ 5.59% 和 79.81% $\pm$ 7.04%, 与高糖组(40.63% $\pm$ 4.72%) 比较有差异 ( $P < 0.05$ ) ; 2', 7'-二氯二氢荧光素二乙酸钠(H<sub>2</sub>DCFDA) 荧光探针染色结果显示, 灯盏花素抑制了 RPE 细胞内 ROS 水平; Hoechst 染色法显示, 1、10 $\mu$ mol/L 灯盏花素处理后发生凋亡的 RPE 细胞数量逐渐减少; Western blot 结果显示, 灯盏花素增强了 Bcl-2 蛋白的表达, 降低了 Bax 蛋白的表达。

**结论:** 灯盏花素可以抑制高糖诱导的 RPE 细胞氧化损伤和凋亡的发生, 为糖尿病视网膜病变的治疗靶点研究提供了理论支持。

**关键词:** 灯盏花素; 高糖; 视网膜色素上皮细胞; 凋亡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.07

## Scutellarin antagonizing retinal pigment epithelial cell damage induced by high glucose and its molecular mechanism

Hai-Feng Liu<sup>1,2,3</sup>, Yong-Hou Zhao<sup>1</sup>, Yuan Gao<sup>4</sup>

**Foundation item:** Heilongjiang Province Postdoctoral Foundation (No.LBH-Z18239)

<sup>1</sup>Department of Traditional Chinese Medicine and Psychiatry, Heilongjiang Spirit Hospital, Harbin 150036, Heilongjiang Province, China; <sup>2</sup>Traditional Chinese and Western Medicine Mobile Station, Fudan University, Shanghai 200433, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Qiqihar ENT Hospital, Qiqihar 161005, Heilongjiang Province, China; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Qiqihar First Hospital, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Yong-Hou Zhao. Department of Traditional Chinese Medicine and Psychiatry, Heilongjiang Spirit Hospital, Harbin 150036, Heilongjiang Province, China. zhaoyh777@126.com

Received:2019-04-02 Accepted:2019-12-30

## Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of scutellarin on high glucose-induced human retina pigment epithelium (RPE) cells under high glucose.

• **METHODS:** RPE cells were cultured and divided into control group (5.5mmol/L glucose), high glucose group (30mmol/L glucose), low concentration scutellarin group (30mmol/L glucose + 1 $\mu$ mol/L scutellarin) and high concentration scutellarin group (30mmol/L glucose + 10 $\mu$ mol/L scutellarin), cell scratch experiment observed RPE cells migration, cell survival rate were detected by CCK-8 colorimetry, flow cytometry was used to detect the level of ROS, Hoechst staining was used to observe the proportion of apoptotic cells, and Western blot was used to analyze the changes of Bcl-2 and Bax.

• **RESULTS:** Cell scratch experiment results showed that RPE cells form in low concentration scutellarin group and high concentration scutellarin group were improved than that in high glucose group, cell mobility rate also increased; The CCK-8 results showed that RPE cells survival rate increased to 61.06% $\pm$ 5.59% and 79.81% $\pm$ 7.04% after treated with 1 $\mu$ mol/L and 10 $\mu$ mol/L scutellarin, the difference was statistically significant when compared with high glucose group (40.63% $\pm$ 4.72%,  $P < 0.05$ ); The H<sub>2</sub>DCFDA fluorescent probe dyeing showed that scutellarin reduced ROS generation in RPE cells; Hoechst staining

showed that the number of apoptosis RPE cells gradually decreased after treatment with  $1\mu\text{mol/L}$  and  $10\mu\text{mol/L}$  scutellarin; Western blot results showed that scutellarin enhanced the expression of Bcl-2 protein and reduced the expression of Bax protein.

• **CONCLUSION:** Scutellarin could inhibit high glucose-induced oxidative damage and apoptosis in human RPE cells, which provides theoretical support for the research on the therapeutic targets of diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** scutellarin; high glucose; retina pigment epithelium cell; apoptosis

**Citation:** Liu HF, Zhao YH, Gao Y. Scutellarin antagonizing retinal pigment epithelial cell damage induced by high glucose and its molecular mechanism. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(2):230-233

## 0 引言

糖尿病的发生是在遗传的基础上,糖尿病患者体内长期高血糖状态导致多元醇代谢通路异常,蛋白激酶 C 激活,糖基化血红蛋白和多元醇代谢产物因机体代谢障碍而逐渐堆积,氧化应激增强、细胞因子失衡等多因素共同参与、互相作用,破坏了视网膜生理屏障并启动了氧化应激损伤<sup>[1-2]</sup>。灯盏花素(scutellarin)主要活性成分是灯盏乙素,具有抑制炎症反应、减轻组织水肿、改善微循环、抗氧化、扩张血管的作用<sup>[3]</sup>。本研究通过构建高糖条件下视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞氧化损伤模型,探讨灯盏花素对 RPE 细胞的保护作用 and 机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 灯盏花素(美国 Sigma 公司,纯度 $>99\%$ ),人 RPE 细胞(美国 ATCC 公司),DMEM/F12(1:1)培养基(武汉博士德生物工程有限公司),CCK-8 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司), $\text{H}_2\text{DCFDA}$  荧光探针(江苏凯基生物公司),Hoechst 33258 染色试剂盒(北京百奥莱博公司),Bcl-2 和 Bax 抗体(上海碧云天生物技术有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 RPE 细胞的培养** 选取加入青-链霉素和 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 作为培养基,37℃、饱和湿度、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中进行 RPE 细胞培养(本实验中的 RPE 细胞为传代第 6 代)。

**1.2.2 RPE 细胞分组** 依据灯盏花素浓度不同,分为四组:对照组 RPE 细胞以正常培养液(葡萄糖浓度为  $5.5\text{mmol/L}$ ) 孵育 36h;高糖组 RPE 细胞培养液内葡萄糖浓度为  $30\text{mmol/L}$ ,细胞孵育时间为  $12\text{h}^{[4]}$ ;灯盏花素低浓度组先以  $1\mu\text{mol/L}$  灯盏花素孵育细胞 24h, PBS 冲洗细胞 3 次,以换液方式在葡萄糖浓度为  $30\text{mmol/L}$  的培养液继续孵育 12h;灯盏花素高浓度组先以  $10\mu\text{mol/L}$  灯盏花素孵育细胞 24h, PBS 冲洗细胞 3 次,以换液方式在葡萄糖浓度为  $30\text{mmol/L}$  的培养液继续孵育 12h。

**1.2.3 细胞划痕实验观察 RPE 细胞的迁移性** 以  $1 \times 10^5/\text{mL}$  的密度将 RPE 细胞接种到 6 孔板,按上述方法处理细胞并分组,待细胞贴壁融合后 24h,用  $2\mu\text{L}$  加样枪头比着直尺在培养板中间垂直划痕, PBS 冲洗划下的细胞,加入无血清的 DMEM/F12 继续培养,在 48h 时间点进行取样、拍照记录。实验重复 3 次。

**1.2.4 CCK-8 法测定细胞增殖** RPE 细胞培养于 96 孔板内,每孔  $200\mu\text{L}$ ,细胞密度为  $1 \times 10^5$  个/ $\text{mL}$ ,按实验分组处理,弃去原有培养液,将已配制含 10% CCK-8 的培养基以换液的形式加入,接种后的 96 孔板 37℃ 培养箱中继续培养 4h,用 480nm 吸光度进行检测。

**1.2.5 流式细胞技术检测 RPE 细胞内活性氧表达** 用不含 EDTA 的胰酶消化 RPE 细胞后制备细胞悬液,  $1000\text{r/min}$  离心 5min 并收集细胞,预冷的 PBS 洗涤细胞 3 次,收集细胞并用  $100\mu\text{L}$  缓冲液重悬细胞,加入  $5\mu\text{L}$  Annexin-V 和  $10\mu\text{L}$  PI,轻轻混匀,避光反应 10min 后再次加入  $100\mu\text{L}$  缓冲液,1h 内用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

**1.2.6 细胞凋亡的形态学观察** 细胞经相应处理后用 PBS 洗涤细胞 2 次,4% 多聚甲醛固定细胞 10min 后 PBS 充分冲洗固定液,加入  $2\mu\text{L}$  Hoechst 33258 染色液,避光反应 10min 后 PBS 充分冲洗,倒置荧光显微镜下观察并拍照。

**1.2.7 Western Blot 检测 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达水平** 收集细胞并提取总蛋白,  $10000\text{r/min}$  离心 10min 后取上清,行 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜后 5% 脱脂奶粉 4℃ 封闭 2h,加羊抗兔多克隆一抗(稀释浓度 1:1000) 过夜,室温下孵育鼠抗羊二抗(稀释浓度 1:2000) 1h, ECL 化学发光法自显影并采集图像,观察 Bcl-2 和 Bax 的 Western Blot 条带变化。

统计学分析:采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 细胞划痕实验检测高糖下 RPE 细胞的迁移性** 四组 RPE 细胞迁移率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表 1)。拍照记录可见,对照组 RPE 细胞形态规则,48h 后划痕仍清晰可见;高糖组培养的 RPE 细胞划痕在 48h 时基本消失,且细胞状态不佳,死亡和变形细胞增加,高糖组 RPE 细胞迁移率与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );灯盏花素低浓度组和灯盏花素高浓度组 RPE 细胞形态较高糖组改善(图 1),细胞迁移率较高糖组增加,与高糖组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中灯盏花素高浓度组 RPE 细胞迁移率与灯盏花素低浓度组 RPE 细胞迁移率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 灯盏花素对 RPE 细胞活力的影响** 四组 RPE 细胞存活率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表 1)。对照组 RPE 细胞存活率与高糖组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。1、 $10\mu\text{mol/L}$  灯盏花素孵育 RPE 细胞后,细胞存活率分别提高到  $61.06\% \pm 5.59\%$  和  $79.81\% \pm 7.04\%$ ,与高糖组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );灯盏花素高浓度组 RPE 细胞存活率与灯盏花素低浓度组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 RPE 细胞内 ROS 的变化** 以细胞数为纵坐标,相对荧光强度为横坐标,可测定活细胞 ROS 的相对表达量。检测结果显示,四组 RPE 细胞内 ROS 变化比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表 1)。对照组 ROS 主峰位于基线左侧,细胞内 ROS 表达较低;高糖组 ROS 主峰向基线右侧移位,细胞内 ROS 表达增加;1、 $10\mu\text{mol/L}$  灯盏花素干预后, RPE 细胞内 ROS 主峰逐渐向基线左侧移位,细胞内 ROS

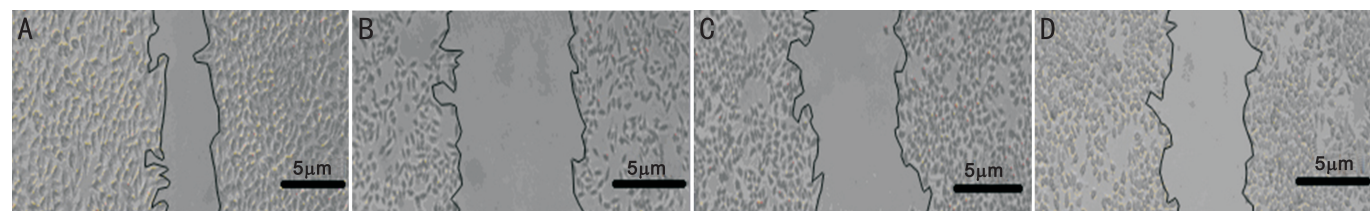


图1 RPE细胞划痕实验( $\times 200$ ) A:对照组;B:高糖组;C:灯盏花素低浓度组;D:灯盏花素高浓度组。

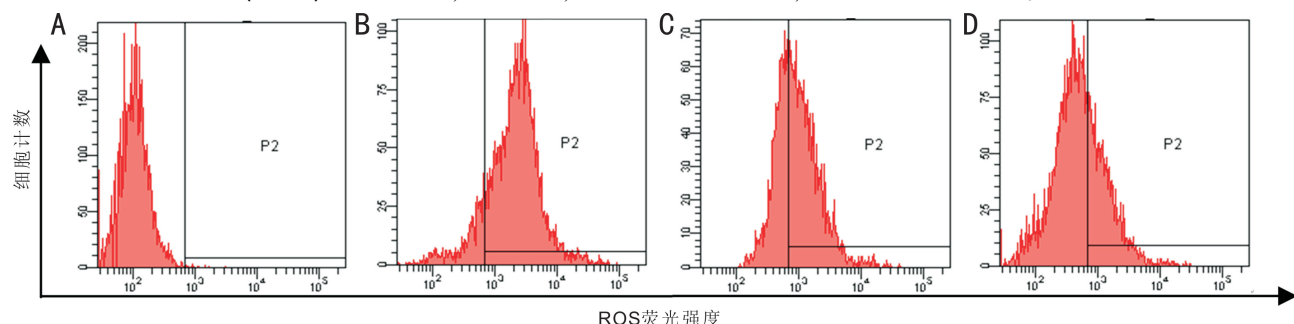


图2 流式细胞技术检测 RPE 细胞内 ROS 改变 A:对照组;B:高糖组;C:灯盏花素低浓度组;D:灯盏花素高浓度组。

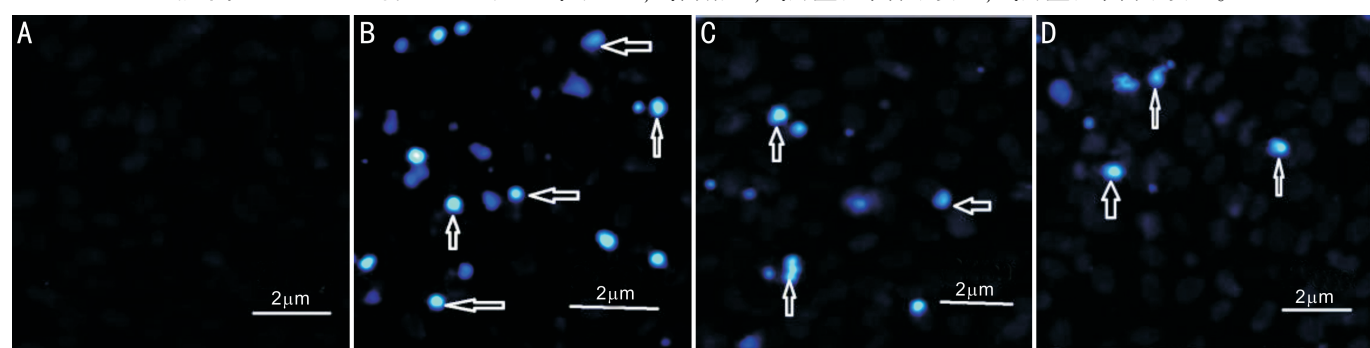


图3 灯盏花素对高糖诱导 RPE 细胞凋亡的影响(箭头示凋亡细胞)( $\times 200$ ) A:对照组;B:高糖组;C:灯盏花素低浓度组;D:灯盏花素高浓度组。

表1 灯盏花素对高糖诱导下 RPE 细胞的影响

组别	细胞迁移率(%)	细胞存活率(%)	ROS 荧光强度	细胞凋亡率(%)	Bcl-2	Bax	$\bar{x} \pm s$
对照组	103.03 $\pm$ 4.11	102.44 $\pm$ 5.64	1.12 $\pm$ 1.32	1.60 $\pm$ 0.99	0.79 $\pm$ 0.16	0.69 $\pm$ 0.12	
高糖组	44.21 $\pm$ 4.67 <sup>a</sup>	40.63 $\pm$ 4.72 <sup>a</sup>	100.55 $\pm$ 3.44 <sup>a</sup>	55.43 $\pm$ 7.67 <sup>a</sup>	0.13 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.03 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	
灯盏花素低浓度组	59.50 $\pm$ 4.03 <sup>a,c</sup>	61.06 $\pm$ 5.59 <sup>a,c</sup>	76.88 $\pm$ 6.62 <sup>a,c</sup>	36.34 $\pm$ 6.03 <sup>a,c</sup>	0.16 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	0.95 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	
灯盏花素高浓度组	71.84 $\pm$ 3.39 <sup>a,c,e</sup>	79.81 $\pm$ 7.04 <sup>a,c,e</sup>	33.26 $\pm$ 4.11 <sup>a,c,e</sup>	21.08 $\pm$ 5.49 <sup>a,c,e</sup>	0.55 $\pm$ 0.16 <sup>a,c,e</sup>	0.73 $\pm$ 0.09 <sup>c</sup>	
F	102.30	97.57	86.99	105.32	100.59	72.55	
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 高糖组;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 灯盏花素低浓度组。

表达逐渐降低(图2);灯盏花素高浓度组 RPE 细胞内 ROS 相对表达量与灯盏花素低浓度组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 灯盏花素对 RPE 细胞凋亡的影响** 四组 RPE 细胞凋亡率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。在 Hoechst 33258 染色剂作用下,活细胞细胞核呈弥散均匀荧光,凋亡细胞的细胞核或细胞质呈现致密浓染的颗粒状高荧光。荧光显微镜下,对照组背景荧光暗黑色,细胞核均匀染色,未见明显凋亡细胞;高糖组部分细胞核呈致密浓染的亮蓝色高荧光;1、10 $\mu$ mol/L 灯盏花素处理后凋亡细胞数量逐渐减少(图3),灯盏花素高浓度组细胞凋亡率与灯盏花素低浓度组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达水平检测** 四组 RPE 细胞中 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1,图4)。Bcl-2 蛋白在高糖组中的表达明显降

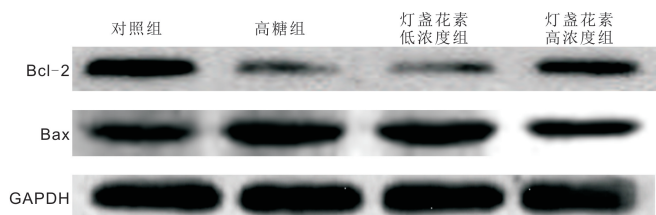


图4 灯盏花素对 RPE 细胞内 Bcl-2 和 Bax 表达的影响。

低,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。低、高浓度灯盏花素组 Bcl-2 蛋白表达逐渐升高,其中高浓度灯盏花素组 Bcl-2 蛋白表达与高糖组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );灯盏花素高浓度组 Bcl-2 蛋白相对表达量与灯盏花素低浓度组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Bax 蛋白在高糖组中的表达明显升高,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );灯盏花素干预可降低 Bax 蛋白

的表达,其中高剂量灯盏花素组 Bax 蛋白表达的相对表达量与高糖组相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

随着糖尿病的进展,其并发症开始出现,如糖尿病视网膜病变、周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病足溃疡、心血管疾病等<sup>[5]</sup>。其中,糖尿病肾病和视网膜病变是慢性高血糖引起的主要微血管并发症,其发生原因与晚期氧化应激的诱导、促炎微环境的建立以及糖基化终产物增多有关<sup>[6-7]</sup>。

有研究显示,灯盏花素在治疗糖尿病肾病和周围神经病变方面均有疗效,其作用机制与降低组织氧化应激水平、抑制炎症反应和调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达有关<sup>[8-9]</sup>。在眼部,有学者采用雾化灯盏花素注射液方法治疗糖尿病视网膜病变,发现该方法具有延缓糖尿病视网膜病变进程、改善患者视功能和提高生活质量的作用。此外,灯盏花素注射液在治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞方面均有临床疗效<sup>[10-11]</sup>。关于灯盏花素对 RPE 细胞保护作用的研究并不多见,国内学者王竞男等<sup>[12]</sup>通过建立大鼠糖尿病模型,观察灯盏花素对大鼠视网膜组织中 VEGF 表达的影响,结果显示灯盏花素可以有效降低 VEGF 表达,从而推测灯盏花素可以延缓糖尿病视网膜病变病程。

有学者对糖尿病大鼠视网膜进行深入研究,结果显示过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶和超氧化物歧化酶表达明显下调,而超氧化物明显增加,说明糖尿病大鼠视网膜组织氧化应激程度明显增加<sup>[13-14]</sup>。本实验使用 30mmol/L 浓度的葡萄糖建立了 RPE 细胞高糖氧化应激模型,结果显示 30mmol/L 浓度的葡萄糖引起 RPE 细胞活力降低,给予 1、10 $\mu$ mol/L 灯盏花素作用后,细胞活力增加。

H<sub>2</sub>DCFDA 是一种可渗透细胞的荧光探针,用于检测细胞内的 ROS 生成。本实验采用流式细胞技术观察高糖对 RPE 细胞的氧化损伤程度,结果显示高糖对 RPE 细胞氧化损伤有明显刺激作用,灯盏花素有效抑制了 RPE 细胞内 ROS 含量。

Hoechst 33258 染色剂能与细胞核 DNA 结合并呈现蓝色荧光。凋亡的细胞核浓染,荧光增强,呈致密颗粒和(或)块状高荧光;非凋亡细胞呈暗蓝色低荧光。本实验中,高糖组中亮蓝色荧光明显增多,证实高糖可以诱发 RPE 细胞凋亡,灯盏花素低剂量组和灯盏花素高剂量组中凋亡细胞比例逐渐降低。

Bcl-2 在氧化应激介导的细胞凋亡反应中起重要作用,是调节线粒体凋亡途径的重要分子,具有潜在的抗凋亡作用<sup>[15]</sup>。Bax 表达水平的高低直接反映细胞凋亡程度,Western blot 结果显示,高糖组细胞中 Bcl-2 蛋白表达明

显降低,Bax 蛋白表达明显增加,提示高糖诱导了 RPE 细胞凋亡,灯盏花素通过改变 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达发挥抗细胞凋亡作用。

综上所述,灯盏花素能够有效抑制高糖诱导的 RPE 细胞凋亡,为糖尿病视网膜病变的治疗靶点研究提供了理论支持。

### 参考文献

- 1 Haider SZ, Sadanandan NP, Joshi PG, *et al.* Early Diabetes Induces Changes in Mitochondrial Physiology of Inner Retinal Neurons. *Neuroscience* 2019;406:140-149
- 2 Arej N, Antoun J, Waked R, *et al.* Screening for diabetic retinopathy by non-mydratic fundus photography: First national campaign in Lebanon. *J Fr Ophthalmol* 2019;42(3):288-294
- 3 Chledzik S, Strawa J, Matuszek K, *et al.* Pharmacological Effects of Scutellarin, An Active Component of Genus Scutellaria and Erigeron: A Systematic Review. *Am J Chin Med* 2018;46(2):319-337
- 4 侯丽丽,陈婷,刘礼婷,等. 生长激素释放多肽对高糖诱导视网膜色素上皮细胞的保护作用. *国际眼科杂志* 2018;18(7):1184-1187
- 5 Li T, Jia Y, Wang S, *et al.* Retinal Microvascular Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Without Visual Impairment or Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(4):990-998
- 6 Vindeirinho J, Santiago AR, Cavadas C, *et al.* The Adenosinergic System in Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:4270301
- 7 Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13):1227-1239
- 8 Mei X, Zhang T, Ouyang H, *et al.* Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol* 2019;159:82-95
- 9 钱立平,杨燕,余永洁,等. 灯盏花素注射液眼部雾化联合穴位按摩治疗糖尿病视网膜病变临床观察. *河北中医* 2018;40(12):1879-1883
- 10 廖镇密. 灯盏花素联合复方樟柳碱治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变 29 例. *陕西中医* 2013;34(6):716-718
- 11 谢瞻,梅明,唐勇,等. 注射用灯盏花素对兔实验性视网膜静脉阻塞的作用. *临床眼科杂志* 2019;27(1):78-81
- 12 王竞男,杨立群,邓宇斌. 灯盏花素对人视网膜色素上皮细胞和糖尿病大鼠视网膜 VEGF 表达的影响. *中国病理生理杂志* 2015;31(5):900-905
- 13 Yang F, Yu J, Ke F, *et al.* Curcumin Alleviates Diabetic Retinopathy in experimental Diabetic Rats. *Ophthalmic Res* 2018;60(1):43-54
- 14 Ahiskali I, Pinar CL, Kiki M, *et al.* Effect of taxifolin on development of retinopathy in alloxan-induced diabetic rats. *Cutan Ocul Toxicol* 2019;38(3):227-232
- 15 Yue W, Liu Y, Li X, *et al.* Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulation of autophagy and intestinal immunity. *Turk J Gastroenterol* 2019;30(3):290-298