

姜黄素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜组织结构及 IL-23 和 IL-17 表达的影响

张海江, 梁亮

作者单位:(443003)中国湖北省宜昌市,三峡大学第一临床医学院 三峡大学眼科与视觉科学研究所 宜昌市中心人民医院
作者简介:张海江,毕业于武汉大学,医学博士,副主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:梁亮,毕业于华中科技大学,医学博士,副主任医师,眼科主任,研究方向:青光眼. liangliang419519@163.com

收稿日期:2017-03-08 修回日期:2017-07-05

Effects of curcumin on structure and the expression of interleukin - 23 and interleukin - 17 in rat retinal ischemia - reperfusion injury

Hai-Jiang Zhang, Liang Liang

First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University; the Institute of Ophthalmology and Visual Science of Three Gorges University; Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China

Correspondence to: Liang Liang. First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University; the Institute of Ophthalmology and Visual Science of Three Gorges University; Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China. liangliang419519@163.com

Received:2017-03-08 Accepted:2017-07-05

Abstract

• **AIM:** To observe the effect of curcumin on the retinal structure and the expressions of interleukin - 23 (IL - 23) and interleukin - 17 (IL - 17) in the rat retina after retinal ischemia-reperfusion injury (RIRI).

• **METHODS:** A total of 60 male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal control group (NCG), model group (MG), low-dose curcumin group (LDCG) and high-dose curcumin group (HDCG) ($n = 15$ per group). RIRI was generated by anterior chamber perfusion of normal saline to the right eye. Rats in LDCG and HDCG received an intraperitoneal injection of 20mg/kg/d and 100mg/kg/d curcumin respectively, at 30min before RIRI and once daily after RIRI. Retinal structure and inflammation were evaluated after hematoxylin and eosin-stained (HE) staining. Western-blot and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to measure the level of IL-23 and IL-17 expressions after RIRI.

• **RESULTS:** The retinal structure of NCG was normal. Retinal edema, empty spaces or loosely packed cells and inflammatory cell infiltration were observed in MG and LDCG groups, whereas the morphological changes in

HDCG group were improved as compared to MG and LDCG groups. Western-blot assay and ELISA showed that IL-23 and IL-17 expressions increased significantly after RIRI (vs NCG, $P < 0.01$). Moreover, curcumin reduced IL-23 and IL-17 expressions significantly (vs MG, $P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Curcumin can inhibit leukocytes infiltration and improve the retinal pathologic changes. Furthermore, curcumin can reduce retinal IL-23 and IL-17 expressions significantly in a dose-dependent manner.

• **KEYWORDS:** retinal ischemia - reperfusion injury; curcumin; interleukin-23; interleukin-17

Citation: Zhang HJ, Liang L. Effects of curcumin on structure and the expression of interleukin - 23 and interleukin - 17 in rat retinal ischemia-reperfusion injury. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017; 17(8):1423-1426

摘要

目的:通过建立视网膜缺血再灌注损伤(retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI)模型,观察姜黄素对 Sprague-Dawley (SD) 大鼠视网膜组织结构及白细胞介素-23 (interleukin-23, IL-23) 和白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 表达的影响。

方法:采用随机数字法将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组(normal control group, NCG)、模型组(model group, MG)、姜黄素低剂量组(low-dose curcumin group, LDCG)和姜黄素高剂量组(high-dose curcumin group, HDCG),每组 15 只。MG、LDCG、HDCG 组 SD 大鼠右眼均采用前房灌注生理盐水升高眼压法建立 RIRI 模型。LDCG、HDCG 组均于建模前 30min 和建模后每 24h 定时分别以 20、100mg/kg 的剂量腹腔注射姜黄素溶液。建模后 72h 作视网膜石蜡切片,采用 HE 染色观察各组视网膜组织结构及炎症细胞浸润程度。同时,提取视网膜分别作 Western-blot、ELISA 法检测和分析各组视网膜 IL-23 和 IL-17 的表达水平及变化情况。

结果:光学显微镜观察发现 NCG 组视网膜结构正常,层次清楚,细胞排列均匀整齐,视网膜厚度正常,无炎症细胞浸润。MG、LDCG 组视网膜组织水肿,各层排列紊乱,可见细胞空泡、核浓缩和炎症细胞浸润等病理改变。HDCG 组视网膜组织结构与 NCG 组相似,视网膜组织结构完整,炎症反应相对较轻。Western-blot、ELISA 法检测和分析均显示 IL-23、IL-17 在 MG 组的表达明显增强,与 NCG 组相比差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$),但 LDCG、HDCG 组中 IL-23、IL-17 的表达较 MG 组明显降低,差异均有显著统计学意义($P < 0.01$)。

结论:姜黄素可以减轻视网膜的炎症反应,保护视网膜组织结构;抑制视网膜 IL-23、IL-17 的表达,且呈剂量依赖

性,这为姜黄素在亚急性期治疗 RIRI 提供了新的理论依据。

关键词:视网膜缺血再灌注损伤;姜黄素;白细胞介素-23;白细胞介素-17

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.08

引用:张海江,梁亮.姜黄素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜组织结构及 IL-23 和 IL-17 表达的影响.国际眼科杂志 2017; 17(8):1423-1426

0 引言

视网膜缺血再灌注损伤 (retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI) 是眼科临床疾病中常见的病理过程,严重影响患者的视功能。在前期研究中发现炎症因子白细胞介素-23 (interleukin-23, IL-23)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 在 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 RIRI 模型视网膜上表达明显增强,且 IL-23 在建模后 24h 表达最强,IL-17 在建模后 72h 表达达到最高峰^[1]。这种表达变化规律提示 IL-23、IL-17 在介导 RIRI 亚急性期视网膜炎症反应中可能起着关键作用,通过干预 IL-23/IL-17 通路可能为治疗 RIRI 提供较好的治疗时间窗,为临床治疗 RIRI 提供一个较好的作用靶点。姜黄素作为一种从草本植物姜黄、郁金等根茎中提取的多酚类物质,具有抗炎、抗氧化、抗细胞增殖、抗凋亡等多种生物学活性。在眼部 RIRI 的模型中,现有文献报道姜黄素可以抑制视网膜神经节细胞的凋亡和血管的退化,但是否具有抗炎作用鲜有文献报道^[2]。本研究通过建立 SD 大鼠 RIRI 模型,采用不同浓度 (20、100mg/kg) 姜黄素腹腔内注射,观察其对视网膜组织结构及炎症细胞浸润的影响,炎症因子 IL-23、IL-17 表达的抑制作用,探讨姜黄素在 RIRI 中的抗炎作用,为姜黄素用于治疗 RIRI,保护视网膜提供新的理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组 健康无眼疾 SD 大鼠 60 只 60 眼,鼠龄 8wk,体质量 200~300g,雄性 [三峡大学动物实验中心提供,合格证号 SCXK(鄂)2011-0012]。利用随机数字法将 SD 大鼠随机分为正常对照组 (normal control group, NCG)、模型组 (model group, MG)、姜黄素低剂量组 (low-dose curcumin group, LDCG) 和姜黄素高剂量组 (high-dose curcumin group, HDCG),每组 15 只。SD 大鼠均在正常温度、湿度、光亮度下生活,定时喂养。MG、LDCG、HDCG 组 SD 大鼠右眼采用前房灌注生理盐水升高眼内压法建立 RIRI 模型。LDCG 组和 HDCG 组均于建模前 30min 和建模后每天 (24h) 定时分别以 20、100mg/kg 的剂量腹腔注射姜黄素溶液。MG 组 SD 大鼠在相同时间点腹腔注射 DMSO 生理盐水混合液,而 NCG 组不作任何处理。实验遵循国家实验动物管理保护条例。

1.1.2 实验试剂及仪器 姜黄素 (美国 Sigma 公司);戊巴比妥钠 (美国 Sigma 公司);DMSO (二甲基亚砜,美国 Sigma 公司);兔抗鼠 IL-17 抗体 (英国 Abcam 公司);兔抗鼠 IL-23 抗体 (英国 Abcam 公司); β -actin 抗体 (美国 Santa Cruz 公司);生物素化山羊抗兔 IgG (丹麦 DAKO 公司);ELISA 试剂盒 (美国 R&D 公司);显微手术器械 (苏州 66 视觉医疗器械厂);眼科显微镜 (德国蔡司公司);倒

置显微镜 (日本尼康公司);图像分析软件 (美国 Media Cybernetics);蛋白电泳及凝胶成像系统 (日本尼康公司)。

1.2 方法

1.2.1 RIRI 模型的建立 称取 SD 大鼠体质量后,按 60mg/kg 的剂量腹腔注射 10g/L 戊巴比妥钠进行麻醉。盐酸奥布卡因结膜表面麻醉 2 次,复方托吡卡胺点眼散瞳 2 次。输液器连接 30G 针头自大鼠颞侧角膜缘穿刺进前房并固定,然后升高输液瓶 (250mL 生理盐水液) 至 150cm 形成 109.7mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 的眼内压,观察到球结膜苍白、眼底血管断流,表明已造成视网膜缺血性改变。持续 1h 后缓慢降低输液瓶,使输液瓶高度降至动物水平,拔出前房灌注针头,以眼结膜颜色变红、视网膜血管血流恢复为 RIRI 模型构建成功^[3]。排除造模时角膜穿通伤或造模后外伤性白内障的大鼠。

1.2.2 苏木精-伊红染色观察视网膜组织结构及炎症细胞浸润程度 建模后 72h 各组随机取 5 只 SD 大鼠,过量麻醉后处死大鼠摘除眼球,多聚甲醛固定后作平行于视神经矢状轴的视网膜石蜡切片,在视神经周围 2mm 内连续切片 4 张,每张切片厚度约 5 μ m^[4]。然后行苏木精-伊红染色 (hematoxylin and eosin-stained, HE),用数码相机 (日本尼康公司) 采集图像,观察各组大鼠视网膜组织结构变化,并对浸润视网膜神经节细胞层 (ganglion cell layer, GCL) 的炎症细胞进行计数。每个标本切片 4 张,每张视网膜切片随机选取 3 个视野拍照,取平均数进行统计学分析^[5]。

1.2.3 Western-blot 法检测 IL-23 和 IL-17 蛋白在视网膜组织中的表达水平 在建模后 72h,各组随机选取 5 只处死的 SD 大鼠,摘除眼球后显微镜下分离视网膜组织,加入细胞裂解缓冲液 (20mol/L HEPES、10g/L Triton X-100、1.0mol/L EDTA、0.1mol/L NaCl, pH=7.5) 机械匀浆,离心后取上清采用 Bradford 法进行蛋白含量的测定。制备 SDS-聚丙烯酰胺凝胶,在样品槽内分别加入蛋白样本进行电泳,接着电转移至硝酸纤维素膜。然后脱脂奶粉封闭硝酸纤维素膜后,分别加入兔多克隆抗体 IL-23 或 IL-17 (1:1000) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,加入辣根过氧化物酶标记的二抗 (1:3000) 室温孵育 1h 后,化学发光试剂显色并成像。应用 AlphaEase FC 软件对感光胶片蛋白条带进行灰度值分析,以目的条带与内参蛋白 β -actin 条带的灰度比值作为目的蛋白的相对表达量^[4]。

1.2.4 ELISA 法分析 IL-23 和 IL-17 在视网膜组织中的表达水平 在建模后 72h,各组选取处死的 5 只 SD 大鼠,摘除眼球后剥离视网膜,研磨均匀后制成 100g/L 视网膜组织匀浆,并离心提出蛋白溶液。按照 IL-23 和 IL-17 试剂盒操作说明书,ELISA 法测定各组视网膜组织匀浆中的 IL-23 和 IL-17 的表达水平。分别设空白孔、标准孔、待测样品孔、并设复孔,依序在酶标板上加样,每孔各加 100 μ L。37 $^{\circ}$ C 温育 120min,弃去液体不洗板,每孔依序加生物素标记抗体工作液 100 μ L。37 $^{\circ}$ C 温育 60min,弃去液体并洗板 3 次,加辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 100 μ L。37 $^{\circ}$ C 温育 60min,弃去液体并洗板 5 次,每孔加底物溶液 90 μ L。37 $^{\circ}$ C 避光显色,显色 15~30min 后加终止液终止反应。应用酶标仪检测 450nm 处吸光度值 (A 值),以试剂盒提供的标准品绘制标准曲线,分别计算 IL-23 和 IL-17 在各时间点、各组的实际表达水平。

统计学分析:采用 SPSS16.0 软件对所得数据进行分

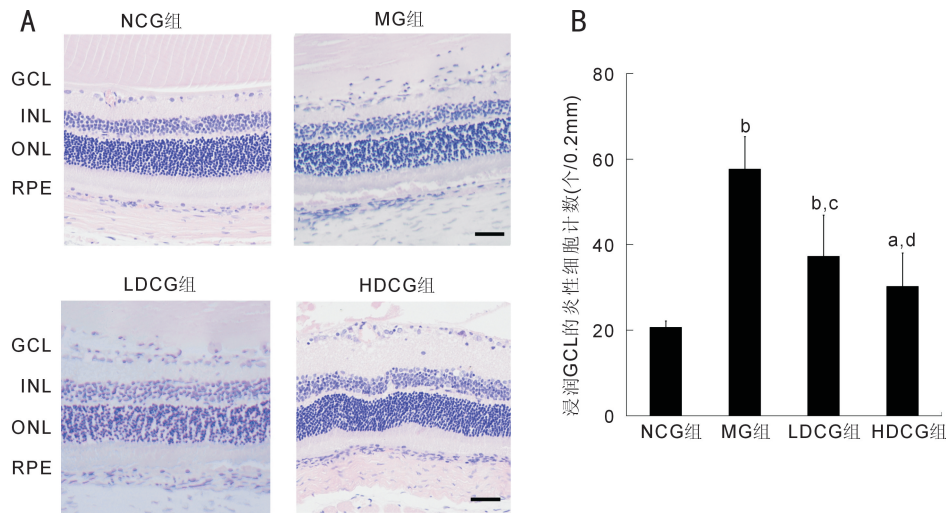


图1 姜黄素对视网膜组织结构的保护作用 A:四组大鼠视网膜组织形态变化(HE×200);B:浸润GCL的炎症细胞计数,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ vs NCG组;^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ vs MG组。

析。各实验数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间差异采用单因素方差分析,各组之间两两比较采用LSD-*t*法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素对视网膜组织结构的保护作用 光学显微镜下观察发现,NCG组大鼠视网膜结构完整、层次清楚、厚度正常,GCL、内核层(inner nuclear layer, INL)、外核层(outer nuclear layer, ONL)等3层细胞核排列整齐,GCL呈单层细胞排列、胞体较大、胞核清晰,玻璃体腔及GCL无炎症细胞浸润。INL和ONL细胞排列紧密、整齐,无坏死组织出现。MG组视网膜组织水肿、疏松、各层排列紊乱,GCL、INL细胞出现核浓缩和空泡,玻璃体腔及视网膜内界膜可见大量炎症细胞浸润。LDCG组大鼠视网膜组织结构与MG组相似,各层组织疏松,排列不规则,细胞有空泡和核浓缩出现,但较MG组轻,可见炎症细胞游走在玻璃体腔和浸润GCL。HDCG组大鼠视网膜组织形态变化较小,各层细胞排列整齐,鲜见空泡和核浓缩的细胞,玻璃体腔及GCL炎症细胞稀少(图1A)。对浸润GCL的炎症细胞进行计数,MG组炎症细胞达到 58.67 ± 0.12 个/0.2mm,明显多于NCG组(21.48 ± 0.34 个/0.2mm),差异具有显著统计学意义($P<0.001$)。而LDCG组和HDCG组炎症细胞明显减少,分别为 38.27 ± 0.25 、 30.19 ± 0.14 个/0.2mm,与MG组相比,均有统计学意义($P=0.031$ 、 0.004),见图1B。实验结果显示姜黄素可明显抑制炎症细胞对视网膜GCL的浸润,促进视网膜形态的恢复。

2.2 姜黄素对视网膜组织IL-23表达的影响 Western-blot法检测发现NCG组视网膜组织中IL-23蛋白表达很少(0.21 ± 0.01),而MG组视网膜IL-23蛋白表达明显增多(0.80 ± 0.04),两组相比差异有显著统计学意义($P<0.001$)。建模后LDCG、HDCG组IL-23蛋白表达也明显增多,分别为 0.57 ± 0.01 、 0.37 ± 0.03 ,与MG组相比分别下降了28.75%、53.75%,差异也具有显著统计学意义($P=0.006$ 、 0.008)。ELISA法检测分析提示NCG组IL-23的表达水平很低(9.84 ± 0.26 pg/mL),而MG组IL-23的表达水平明显上调(32.44 ± 1.99 pg/mL),两组相比差异具有显著统计学意义($P=0.001$)。LDCG、HDCG组IL-23的表达水平虽然也升高,分别为 25.35 ± 1.25 、 18.01 ± 0.32

pg/mL,但与MG组相比差异均具有显著统计学意义($P=0.004$ 、 0.007)。同时,HDCG组与LDCG组相比,差异也具有显著统计学意义($P=0.006$)。实验结果提示姜黄素可以干预IL-23在RIRI模型视网膜上的表达,且呈浓度依赖性。

2.3 姜黄素对视网膜组织IL-17表达的影响 Western-blot法检测结果显示NCG组视网膜组织中IL-17蛋白的表达极少(0.22 ± 0.01),而MG组视网膜IL-17蛋白水平在建模后表达明显上升(1.17 ± 0.02),两组相比差异有显著统计学意义($P=0.001$)。LDCG、HDCG组IL-17蛋白表达同样在建模后增多(0.77 ± 0.02 、 0.38 ± 0.05),但与MG组相比,表达水平分别降低了33.62%、67.24%,差异均具有显著统计学意义($P=0.003$ 、 0.005)。同样,ELISA法检测显示IL-17在建模72h后视网膜上的表达明显上调,达到 51.16 ± 1.73 pg/mL,而在NCG组表达水平极低(5.26 ± 0.73 pg/mL),差异具有显著统计学意义($P<0.001$)。LDCG、HDCG组IL-17的表达水平也随之升高(30.83 ± 0.58 、 13.06 ± 2.39 pg/mL),但与MG组相比差异均具有显著统计学意义($P=0.002$ 、 0.007)。同时,姜黄素干预组两两比较,结果显示HDCG组抑制IL-17的表达较LDCG组强,差异具有显著统计学意义($P<0.001$)。这些实验结果也提示姜黄素对RIRI视网膜上IL-17的表达有抑制作用,且姜黄素浓度越高,抑制作用越强。

3 讨论

RIRI是很多眼科疾病的共同病理特征,如糖尿病性视网膜病变、缺血性视神经病变、视网膜中央动脉栓塞、青光眼等,其病理改变主要表现为视网膜组织结构紊乱,神经元细胞凋亡或死亡、血管退化或新生血管生成、视网膜功能下降等,严重影响患者的视功能。RIRI的病理损伤机制比较复杂,是多因素综合作用的结果。近年来免疫炎症反应在RIRI的作用机制受到关注,研究表明炎症因子、炎症反应在RIRI的发病作用中扮演着重要的角色^[6]。在前期的研究中通过建立SD大鼠RIRI模型,观察炎症因子IL-23、IL-17在建模后12~144h视网膜上的表达变化,结果表明IL-23、IL-17在正常视网膜组织上表达极少,而在建模后表达明显增强,且两者分别在建模后24、72h表达达到最高峰。同时,从视网膜组织的HE染色切片来

看,两者的表达变化以及炎症细胞的浸润程度与视网膜组织的形态学改变基本一致,提示 IL-23/IL-17 通路在 RIRI 亚急性期炎症反应中起着非常重要的作用。其作用机制可能是 IL-23、IL-17 作为前炎症因子,在亚急性期激活炎症基因,诱导 T 细胞的激活和刺激成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞、上皮细胞等产生多种炎症因子和趋化因子来启动炎症反应^[7-8]。同时,IL-17 具有活化中性粒细胞的作用,促进中性粒细胞的聚集、贴壁和跨膜迁移运动。中性粒细胞穿过血管内壁向局部聚集、浸润,再次释放大量的细胞因子和趋化因子,产生炎症级联反应,最终产生组织的病理损伤^[9]。在视网膜上主要表现为血-视网膜屏障破坏、炎症细胞的浸润、视网膜神经元细胞的凋亡,视网膜功能的下降^[10]。

根据 RIRI 的发病机制,积极探寻有效治疗 RIRI 的药物,具有重要的临床意义。姜黄素由于具有较强抗炎作用,且来源广泛、毒性低,已广泛应用于糖尿病性视网膜病变、老年性黄斑变性、前葡萄膜炎等眼部炎性相关疾病的研究中^[11-14]。Allegri 等^[15]通过对 106 例前葡萄膜炎的患者口服 Norflo 片(姜黄素提取物),1a 后发现 85% 患者前葡萄膜炎的症状和体征明显减轻。同时,通过体内实验检测姜黄素在眼部组织的分布,结果显示姜黄素可以通过血-脑屏障和血-视网膜屏障到达视网膜及玻璃体腔^[16]。在 RIRI 的模型中,虽然有研究证实姜黄素可以减少视网膜 GCL 的凋亡、抑制视网膜新生血管形成,但是否同样具有抗炎作用、促进视网膜形态恢复还未见相关文献报道^[2]。因此,本课题采用前房灌注法建立 RIRI 大鼠模型,观察不同剂量姜黄素溶液对建模后(72h)视网膜组织结构的影响以及 IL-23、IL-17 表达变化,为姜黄素抑制 RIRI 亚急性期的炎症反应、保护视网膜提供新的理论依据。

本研究通过对视网膜切片进行 HE 染色进行形态学观察,结果显示 NCG 组视网膜排列均匀整齐,细胞饱满、核大,无炎症细胞浸润。MG 组出现视网膜组织的水肿、结构紊乱,GCL 和 INL 出现细胞空泡和核浓缩,炎症细胞浸润明显增多。LDCG 和 HDCG 组视网膜也有不同程度的组织水肿、炎症细胞聚集,但较 MG 组轻,这说明姜黄素可一定程度地抑制炎症细胞的浸润、减轻视网膜组织水肿、改善视网膜组织的病理损伤、促进视网膜形态的恢复。同时,本实验采用 Western-blot 和 ELISA 法定量分析 IL-23、IL-17 蛋白在各组的表达变化,结果显示两者的表达均在 MG、LDCG、HDCG 组明显增强。但在姜黄素干预组(LDCG、HDCG)两者的表达水平较 MG 组低,且与姜黄素的浓度呈负相关。其结果说明姜黄素可明显抑制 RIRI 中炎症细胞对 GCL 的浸润,保护视网膜组织结构;下调 IL-23、IL-17 在 RIRI 模型视网膜上的表达水平,减轻视网膜炎症反应,且呈剂量依赖性,这为姜黄素亚急性期治疗 RIRI 提供了新的理论依据。推测其作用机制可能通过阻断 IL-23/IL-17 通路诱导其他炎症因子表达的反应链而产生效应。

但是,由于 RIRI 本身是多因素协同作用的结果,有关炎症反应的具体机制还有待进一步拓展体内外实验研究。同时,姜黄素的药物动力学和生物利用度如何、姜黄素在眼内的分布及毒副作用以及姜黄素抑制 IL-23、IL-17 表达的确切机制等问题仍需进一步探讨。

参考文献

- 1 张海江,邢怡桥,梁亮等. 视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜中白细胞介素-23 和白细胞介素-17 的表达及意义. *眼科新进展* 2016;36(2):121-124
- 2 Wang L, Li C, Guo H, et al. Curcumin inhibits neuronal and vascular degeneration in retina after ischemia and reperfusion injury. *PLoS One* 2011;6(8):e23194
- 3 Buchi ER, Suivaizdis I, Fu J. Pressure-induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study. *Ophthalmologica* 1991; 203(3):138-147
- 4 Li D, Yang F, Cheng H, et al. Protective effects of total flavonoids from *Flos Puerariae* on retinal neuronal damage in diabetic mice. *Mol Vis* 2013;19(2):1999-2010
- 5 Tsujikawa A, Ogura Y, Hiroshiba N, et al. *In vivo* evaluation of leukocyte dynamics in retinal ischemia reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(5):793-800
- 6 Andreeva K, Zhang M, Fan W, et al. Time-dependent gene profiling indicates the presence of different phase for ischemia/reperfusion injury in retina. *Ophthalmol Eye Dis* 2014;6(6):43-54
- 7 LeGrand A, Fermor B, Fink C, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9):2078-2083
- 8 McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006;27(1):17-23
- 9 Shichita T, Sakaguchi R, Suzuki M, et al. Post-ischemic inflammation in the brain. *Front Immunol* 2012;3(3):1-7
- 10 常花蕾,杨新光,于敬妮,等. 藏红花素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜组织结构及肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 表达的影响. *中华眼底病杂志* 2013;29(3):300-304
- 11 Pescosolido N, Giannotti R, Plateroti AM, et al. Curcumin: therapeutic potential in ophthalmology. *Planta Med* 2014; 80(4): 249-354
- 12 Burugula B, Ganesh BS, Chintala SK. Curcumin attenuates staurosporine-mediated death of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4263-4273
- 13 Aldebasi YH, Aly SM, Rahmani AH. Therapeutic implications of curcumin in the prevention of diabetic retinopathy via modulation of anti-oxidant activity and genetic pathways. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2013;5(4):194-202
- 14 Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, et al. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res* 1999; 13(4): 318-322
- 15 Allegri P, Mastromarino A, Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clin Ophthalmol* 2010;4(1):1201-1206
- 16 Vasireddy V, Chavali VR, Joseph VT, et al. Rescue of photoreceptor degeneration by intragenic rats with P23H rhodopsin mutation. *PLoS One* 2011;6(6):e21193