doi:10.11659/jjssx.07E024138

·基础研究·

红景天苷对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的保护机制研究

邢 爽,赵 伟,刘 丽,郭 莹,郭 硕 (秦皇岛市第一医院眼科,河北 秦皇岛 066000)

[摘 要] **目的** 探讨红景天苷对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞(RGC)的保护作用及其可能的分子机制。**方法** 选取45只雄性SD大鼠并将其随机分为对照组、模型组和红景天苷组,每组15只。模型组和红景天苷组大鼠均构建糖尿病模型,待建模成功后,红景天苷组大鼠每日给予50 mg/kg红景天苷灌胃,连续12周,模型组大鼠不再做任何处理。对照组大鼠给予等量生理盐水灌胃,连续12周。每隔4周测量大鼠空腹血糖。实验结束后,统计各组大鼠存活率;病理HE染色观察大鼠视网膜组织病理改变,并进行RGC计数;ELISA法检测大鼠视网膜组织中活性氧(ROS)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MAD)及过氧化氢酶(CAT)含量;Western blot检测Keap1-Nrf2/HO-1通路相关蛋白血红素氧合酶-1(HO-1)、Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)及核因子E2相关因子2(Nrf2)的表达。**结果** 3组大鼠存活率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组大鼠各时间点空腹血糖水平均在正常范围波动;模型组和红景天苷组大鼠空腹血糖水平始终高于对照组($P<0.05$);红景天苷组大鼠空腹血糖水平随时间延长逐渐降低($P<0.05$)。与对照组相比,模型组大鼠的视网膜厚度变薄,细胞排列出现明显紊乱现象,内、外核层中伴随有明显的水肿,有空泡现象出现;红景天苷组大鼠视网膜组织病理改变较模型组改善。与对照组相比,模型组大鼠视网膜组织中ROS、MAD含量及Keap1、Nrf2蛋白表达明显较高($P<0.05$),CAT、SOD含量及RGC数量、HO-1蛋白表达明显较低/少($P<0.05$);给予红景天苷干预后,红景天苷组大鼠各氧化应激因子含量、RGC数量及Keap1、HO-1蛋白表达较模型组均明显逆转($P<0.05$)。**结论** 给予红景天苷干预能够减轻糖尿病大鼠视网膜氧化应激反应,缓解RGC损伤,可能通过调控Keap1-Nrf2/HO-1信号通路发挥作用。

[关键词] 红景天苷;糖尿病视网膜病变;视网膜神经节细胞;Keap1-Nrf2/HO-1信号通路
[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-07-25

Protective mechanism of salidroside on retinal ganglion cells in diabetic rats

XING Shuang, ZHAO Wei, LIU Li, GUO Ying, GUO Shuo (Department of Ophtalmology, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao Hebei 066000, China)

Abstract: Objective To explore the protective effect of salidroside on retinal ganglion cells (RGC) in diabetic rats and its possible molecular mechanism. **Methods** Forty-five male SD rats were selected and randomly divided into the control group, the model group and the salidroside group, with 15 rats in each group. Diabetes models of rats were established in both the model group and the salidroside group. After successful modeling, rats in the salidroside group were given 50 mg/kg salidroside by gavage daily for 12 consecutive weeks, while rats in the model group received no further treatment. Rats in the control group were given the same amount of normal saline by gavage for 12 consecutive weeks. The fasting blood glucose of rats was detected every 4 weeks. After the experiment, the survival rate of rats in each group was calculated. Pathological HE staining was used to observe the pathological changes of retinal tissue in rats, and RGC counting was performed. The contents of reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MAD) and catalase (CAT) in the retinal tissue of rats were detected by ELISA. Western blot was used to detect the expressions of heme oxygenase-1 (HO-1), Kelch-like ECH associated protein 1 (Keap1), and nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) in the KEAP1-NrF2 /HO-1 pathway. **Results** There was no statistically significant difference in the survival rate among the three groups of rats ($P>0.05$). The fasting blood glucose levels of rats in the control group fluctuated within the normal range at each time point. The fasting blood glucose levels of rats in the model group and the salidroside group were consistently higher than those in the control group ($P<0.05$). The fasting blood glucose level of rats in the salidroside group gradually decreased over time ($P<0.05$). Compared with the control group, the retinal thickness of rats in the model group became thinner, the cell arrangement showed obvious disordered phenomena, and there was obvious edema in the inner and outer nuclear layers and vacuole phenomena. The pathological changes of retinal tissue of rats in the salidroside group were improved compared with those in the model group. Compared with the control group, the contents of ROS and MAD and the protein expressions of Keap1 and Nrf2 in the retinal tissues of rats in the model group were significantly higher ($P<0.05$), while the contents of CAT and SOD, the number of RGC and the protein expression of HO-1 were significantly lower/less ($P<0.05$). After intervention with salidroside, the contents of each oxidative

[基金项目] 秦皇岛市科学技术研究与发展计划(202301A124)
[通信作者] 邢 爽,E-mail:jighdo621@163.com

stress factor, the number of RGC, and the protein expressions of Keap1 and HO-1 of rats in the salidroside group were significantly reversed compared with the model group($P<0.05$). **Conclusion** Intervention with salidroside can alleviate the oxidative stress response in the retina of diabetic rats and relieve RGC injury, which may exert its effect through the Keap1-Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Keywords: salidroside; diabetic retinopathy; retinal ganglion cells; Keap1-Nrf2/HO-1 signaling pathway

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列典型病变,糖尿病患者中DR患病率为50%~80%,且致盲率极高[1-2]。临床现有的DR治疗方法只能缓解症状,不能控制疾病进展,所以探究新的DR防治策略意义重大。DR病理机制复杂,当视网膜病变出现时往往伴随着视网膜内氧自由基增多,易引起强氧化应激反应,造成视网膜神经元损伤,引发牵引性视网膜脱落,严重损害视功能[3]。研究显示,DR发病与视网膜神经组织病变密切相关,病理表现为视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell,RGC)凋亡、Müller细胞功能紊乱及小胶质细胞异常活化等,且糖尿病患者视网膜神经组织病变常先于视网膜微血管病变出现[4-5]。故基于视网膜神经组织病变层面探讨DR发病机制,可为DR的防治提供重要理论依据。近年来,从红景天中提取的酚类活性成分红景天苷被证实具有降血糖、调血脂、抗氧化及神经保护等作用[6-7]。目前,红景天苷已被广泛应用于糖尿病及相关并发症的治疗,研究也证实其对帕金森、脑损伤等导致的神经损伤具有缓解作用[8-9],但红景天苷治疗DR的潜在药理作用及机制仍需进一步研究。因此,本研究通过构建糖尿病大鼠模型,探究红景天苷对DR的影响和对RGC的保护作用及可能机制,以期为DR治疗策略的开发提供一定实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性SD大鼠45只,购自河北省实验动物中心[生产许可证号:SCXK(冀)2021-002],8周龄,体质量(220±10)g,饲养温度(25±2)℃,饲养湿度(55±5)%,所有大鼠自由进食水,12 h昼夜交替分笼饲养,适应性饲养1周。

1.2 实验试剂及仪器

红景天苷(康尼可北京健康科技有限公司);链脲佐菌素注射液及兔抗鼠Keap1、Nrf2、HO-1单克隆一抗(美国Sigma公司);HRP标记山羊抗兔IgG(北京全式金生物技术有限公司)。血糖测定仪(德国Roche公司);血液黏度仪、红细胞变形聚集测试仪(上海联迈生物工程有限公司);IX75光学显微镜(日本奥林巴斯公司)。

1.3 模型建立

将45只大鼠随机分为对照组、模型组和红景天苷组,每组15只。模型组、红景天苷组大鼠给予50 mg/kg链脲佐菌素腹腔注射,诱导糖尿病模型。72 h后随机测量3次大鼠空腹血糖,3次测量结果均大于等于16.7 mmol/L即认为糖尿病模型构建成功。建模成功后,红景天苷组大鼠每日给予50 mg/kg红景天苷灌胃,模型组大鼠不再做任何处理,对照组大鼠给予等量生理盐水灌胃,连续12周。所有大鼠均予以常规饲料饲养,自由活动及饮水。

1.4 一般体征监测

每天观察大鼠的毛色、活动度、饮食、大便等一般状况;于给药干预后的第0、4、8、12周用血糖仪检测并记录各组大鼠空腹血糖。

1.5 样本制备

整个实验结束后统计各组大鼠存活率,剔除死亡大鼠,剩余大鼠均行腹腔麻醉,摘取眼球,取双眼视网膜组织,保存备用。左眼组织分为2份,分别用于氧化应激因子含量检测及Western blot检测;右眼组织用于病理HE染色。

1.6 病理HE染色

取新鲜大鼠右眼视网膜组织置入10%福尔马林,使组织、细胞的蛋白质变性凝固,然后浸蜡、包埋制成石蜡标本,固定于切片机上以5 μm厚度连续切片,恒温烤箱烘干,60 ℃烤片,按照试剂盒说明进行染色,显微镜下观察大鼠视网膜组织病理改变。采用ImageJ软件测量视网膜神经节细胞层面积,每个视网膜随机取3个视野,取平均值,计算单位面积内RGC数量。

1.7 氧化应激因子含量检测

取大鼠左眼视网膜组织,匀浆处理,12 000 r/min离心10 min,取上清液,采用ELISA法检测大鼠视网膜组织中活性氧(reactive oxygen species,ROS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malondialdehyde,MAD)及过氧化氢酶(catalase,CAT)含量,具体步骤按照试剂盒说明进行。

1.8 Western blot检测

取大鼠左眼视网膜组织,加入蛋白裂解液,提取总蛋白,并检测其浓度。取蛋白样品20 μg,进行凝胶电泳,80 V电压电泳90~120 min,直至溴酚蓝到达胶的底端时终止电泳,然后转移至PVDF膜,5%脱脂

奶粉封闭2 h,加入待测蛋白血红素氧合酶-1(heme oxygenase 1,HO-1)一抗、Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch like ECH associated protein 1,Keap1)一抗及核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2,Nrf2)一抗孵育过夜,次日洗膜后加入HRP标记山羊抗兔IgG二抗,继续孵育2 h,显色,凝胶成像仪拍照,分析HO-1、Keap1 Nrf2蛋白相对表达。

1.9 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行实验数据分析,所有实验重复3次取平均值,各组空腹血糖水平、氧化应激因子含量、RGC数量及通路相关蛋白表达等计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用*one-way ANOVA*分析和*LSD*检验;各组大鼠存活率比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般体征及存活率比较

腹腔注射链脲佐菌素后均成功构建糖尿病模型,随着时间推移,大鼠日渐萎靡,体态渐显消瘦,体毛枯黄,饮食量相对减少,大便清稀,多饮多食。给药干预12周后,对照组大鼠全部存活,存活率为100%;模型组5只大鼠死亡,存活率为66.67%;红景天苷组3只大鼠死亡,存活率为80.00%。3组大鼠存活率比较,差异无统计学意义($\chi^2=5.777$,$P=0.056$)。

2.2 各组大鼠不同时间点空腹血糖比较

对照组大鼠各时间点空腹血糖水平均在正常范围波动;模型组和红景天苷组大鼠在各时间点空腹血糖水平始终高于对照组($P<0.05$);随时间推移,红景天苷组大鼠空腹血糖水平逐渐降低,干预后第8、12周时,红景天苷组大鼠空腹血糖水平低于模型组($P<0.05$),见表1。

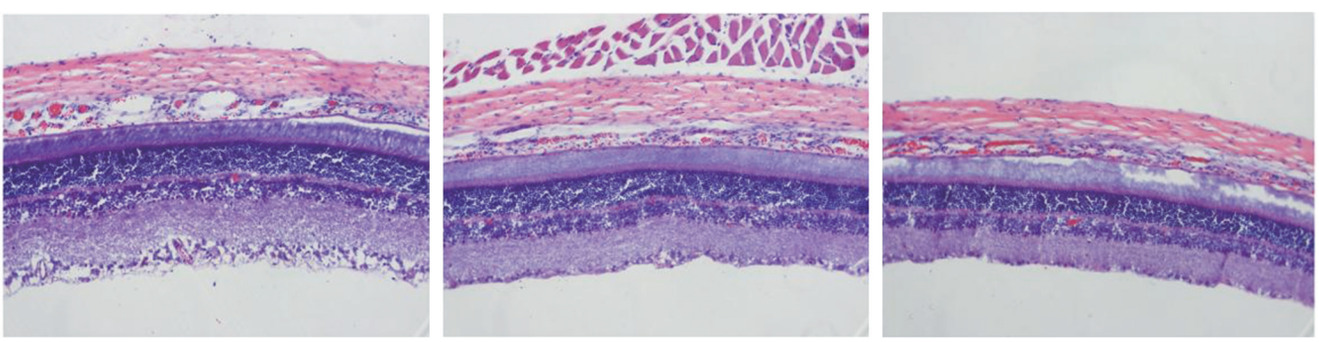
表1 各组大鼠不同时间点空腹血糖比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	第0周	第4周	第8周	第12周
对照组	6.40±0.38	6.43±0.41	6.39±0.27	6.33±0.29
模型组	19.69±1.14*	19.82±1.32*	19.70±1.25*	20.05±2.15*
红景天苷组	19.54±1.85*	19.43±1.36*	18.14±0.90*#△	17.86±1.02*#△
F	515.003	686.330	990.357	446.888
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与第0周比较,$P<0.05$

2.3 各组大鼠视网膜组织病理变化

HE染色观察显示,对照组大鼠视网膜组织结构清晰完整,细胞形态正常无异,细胞排列相对整齐;模型组大鼠视网膜厚度变薄,细胞排列出现明显紊乱现象,内、外核层中伴有明显的水肿,有空泡现象出现;红景天苷组大鼠视网膜组织病理改变较模型组明显改善,见图1。



对照组 模型组 红景天苷组

图1 各组大鼠视网膜组织病理变化(×200)

2.4 各组大鼠视网膜组织RGC计数比较

对照组、模型组、红景天苷组大鼠视网膜组织中RGC数量分别为(15.78±1.48)个、(7.35±1.33)个、(11.25±1.50)个,差异有统计学意义($F=104.204$,$P<0.05$)。与对照组相比,模型组大鼠RGC数量明显减少($t=14.256$,$P<0.05$);与模型组相比,红景天苷组大鼠RGC数量明显增加($t=6.389$,$P<0.05$)。

2.5 各组大鼠视网膜组织中氧化应激因子含量比较

ELISA检测结果显示,模型组大鼠CAT及SOD含量明显低于对照组($P<0.05$),ROS及MAD含量则明显高于对照组($P<0.05$);红景天苷组大鼠CAT及SOD含量明显高于模型组($P<0.05$),ROS及MAD含量则明显低于模型组($P<0.05$),见表2。

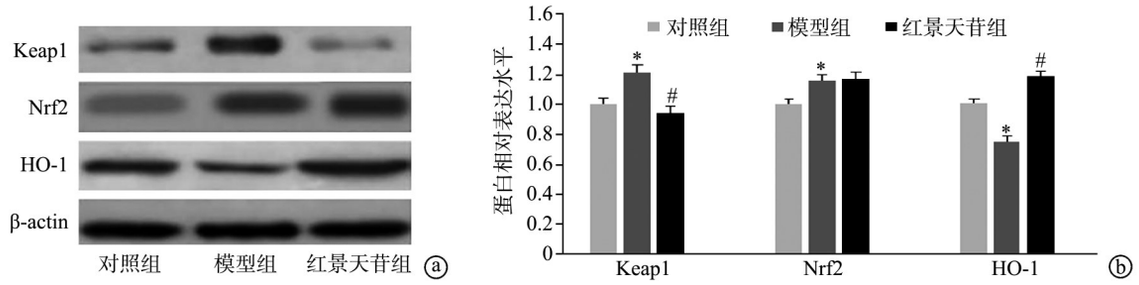
表2 各组大鼠视网膜组织中ROS、CAT、SOD及MAD含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ROS (μmoL/mg)	CAT (U/mg)	SOD (U/mg)	MAD (nmoL/mg)
对照组	0.92±0.16	2.79±0.19	53.66±7.53	5.79±0.70
模型组	8.36±0.54*	0.73±0.14*	21.39±3.76*	12.88±1.02*
红景天苷组	3.75±0.33#	1.53±0.20#	30.12±3.95#	7.58±0.70#
F	45.786	27.208	19.189	31.256
P	<0.001	0.010	0.012	0.005

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

2.6 各组大鼠视网膜组织中Keap1、Nrf2、HO-1蛋白表达比较

Western blot结果显示，与对照组相比，模型组大鼠HO-1蛋白表达显著下调（$P<0.05$），而Keap1和Nrf2蛋白表达显著上调（$P<0.05$）；与模型组相比，红景天苷组大鼠Keap1蛋白表达显著下调（$P<0.05$），HO-1蛋白表达显著上调（$P<0.05$），Nrf2蛋白表达改变不明显（$P>0.05$），见图2。



a：Western blot检测Keap1-Nrf2/HO-1通路相关蛋白表达；b：各蛋白定量表达水平 *：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$

图2 各组大鼠视网膜组织中Keap1、Nrf2、HO-1蛋白相对表达比较

3 讨论

研究表明，DR所致的失明是非糖尿病性失明的25倍，严重影响患者生存质量[10-12]。探索DR发病机制，开发新的治疗策略是目前学者们研究的热点。视网膜微血管病变是DR发生的重要原因，但近年来研究发现，视网膜神经组织病变在DR中同样具有重要作用，体现为Müller细胞功能紊乱、RGC凋亡及小胶质细胞异常活化，其中Müller细胞不仅营养和支持视网膜神经元，同时还摄取神经递质、参与神经突触传导、感受神经元信号、维持神经元内外微环境稳态，在维持视网膜结构完整性及功能方面具有重要作用[4,13-14]。因此，探究对DR具有神经保护作用的活性分子或药物，对DR的临床治疗意义重大。

红景天作为国内应用较早的中草药，在《四部医典》和《本草纲目》均有记载，其活性成分红景天苷可以有效清除机体内氧自由基，具有抗氧化、降血糖及神经保护等作用[12]。据相关研究报道，红景天苷可通过蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/糖原合酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）信号通路抑制氧化应激和炎症，改善链脲佐菌素诱导的大鼠糖尿病肾损伤[15]。低氧环境下，红景天苷可抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）表达，通过调控NLRP3/白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）/转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）通路，对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡损伤起到拮抗作用[16]。红景天苷能够降低脑缺血/再灌注损伤程度，对大脑中动脉闭塞模型大鼠起到神经保护作用[17]。此外，红景天苷能够抑制细胞凋亡，降低氧化应激反应，保护血脑屏障，促进神经重塑及突触再生，对帕金森、脑缺血损伤等具有神经保护作用，提示红景天苷对减少糖尿病相关并发症及神经损伤具有一定作用[9,18]。而本研究发现，给予红景天苷干预后糖尿病大鼠空腹血糖水平明显降低，大鼠视网膜组织病理变化明显改善，视网膜RGC数量及CAT、SOD水平增加，ROS和MAD水平降低。高糖环境通过激活多元醇通路、NADPH氧化酶等途径可抑制SOD、CAT、谷胱甘肽活性，减弱超氧阴离子清除能力，增加ROS，破坏氧化-抗氧化系统平衡，引发视网膜氧化应激损伤[19]。Müller细胞是视网膜中数量最多的胶质细胞，由高糖诱导的Müller细胞氧化应激和细胞凋亡在DR发病中起重要作用[13]。考虑红景天苷的抗氧化、抗炎及神经保护作用可能通过降低糖尿病大鼠血糖及高糖诱导对Müller细胞的影响，进而降低氧化应激，抑制细胞凋亡，减轻视网膜损伤，起到缓解DR的作用。

Keap-1-Nrf2信号通路是调控氧化应激的主要途径，也是细胞防御氧化应激的核心机制，其异常激活可造成细胞内氧化应激反应，在神经损伤中发挥重要作用[20-21]。研究表明，姜黄素通过p62/Keap-1-Nrf2和PI3K/AKT信号通路及自噬抑制，能够减少脑神经缺血/再灌注损伤[22]。傣药“雅解沙把”通过调节Keap1-Nrf2通路提高机体抗氧化应激能力，改善肝纤维化[23]。激活Keap1-Nrf2信号通路可以预防铜诱导的大鼠肾毒性，减轻氧化损伤[24]。在DR的研究中发现，丹蒌片通过调控Keap1-Nrf2/HO-1信号通路，降低氧化应激反应，可以缓解视网膜缺血/再灌注损伤小鼠的视网膜萎缩变薄，减少视网膜细胞凋亡[25]。本研究分析发现，模型组大鼠视网膜组织中Keap1、Nrf2蛋白表达明显上

调,HO-1蛋白表达显著下调,提示糖尿病视网膜损伤会造成Keap1-Nrf2/HO-1通路的异常激活,而给予红景天苷干预后,该通路相关蛋白表达被逆转,证实了红景天苷通过调控Keap1-Nrf2/HO-1信号通路发挥作用,缓解糖尿病大鼠RGC损伤,对DR起到改善作用。不同于以往研究多关注血管病变(如血管内皮生长因子),本研究聚焦于RGC损伤,证实红景天苷通过调控Keap1-Nrf2/HO-1通路,增强视网膜抗氧化防御能力,减少氧化应激介导的RGC凋亡,保护神经视觉功能,填补了该通路在DR中调控机制的空白,为DR治疗方式的研究提供了新的视角。

综上所述,红景天苷干预能够减轻糖尿病大鼠视网膜氧化应激反应,缓解RGC损伤,其可能通过调控Keap1-Nrf2/HO-1信号通路发挥作用,为DR临床治疗及开发新的治疗策略提供了更多理论基础。但是该病的发病机制复杂,红景天苷对DR保护的研究有限,所以其在DR治疗中的作用及其与Keap1-Nrf2/HO-1通路间的调控关系还需进一步探究。

[参考文献]

[1] Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes[J]. Ophthalmic Res, 2019, 62(4): 211-217. doi:10.1159/000499541.

[2] 邓宇轩,叶雯青,孙艳婷,等. 中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析[J]. 中华医学杂志,2020,100(48):3846-3852. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20200925-02720.

[3] Tsujimoto T, Kajio H. Four-year screening interval and vision-threatening retinopathy in type 2 diabetes patients with good glycemic control[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(2): 322-331. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.031.

[4] Rezzola S, Guerra J, Krishna Chandran AM, et al. VEGF-independent activation of Müller cells by the vitreous from proliferative diabetic retinopathy patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2179. doi: 10.3390/ijms22042179.

[5] Madrakhimov SB, Yang JY, Kim JH, et al. 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. doi: 10.1186/s12964-020-00698-4.

[6] 张喜艳,王 玲. 红景天抗氧化应激治疗的应用及其机制研究进展[J]. 山东医药,2022,62(8):99-102. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.08.025.

[7] 高贝贝,鲁同所,张弘尧. 红景天属植物研究进展[J]. 中华中医药杂志,2023,38(8):3740-3743.

[8] 王成麟,刘 爽. 红景天苷防治帕金森病的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床,2023,38(11):2903-2908. doi:10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.042.

[9] 徐浩群,张文静,娄 原,等. 红景天苷对脑缺血损伤的保护作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(15):256-266. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20230739.

[10] 冯晓彤,柯 静,朱 琳,等. 糖尿病视网膜病变的病理生理学研究进展[J]. 首都医科大学学报,2023,44(3):420-423. doi:10.3969/j.issn.1006-7795.2023.03.010.

[11] Li H, Liu X, Zhong H, et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. BMC Ophthalmol, 2023, 23(1): 372. doi: 10.1186/s12886-023-03118-6.

[12] 王笑妍,李 玫,沈志纲,等. 红景天苷药理作用研究进展[J]. 中成药,2022,44(12):3932-3935. doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.12.031.

[13] 赵 宁,于洪丹,冯 珍,等. 红景天苷抑制高糖诱导大鼠视网膜Müller细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究,2021,25(11):1664-1669.

[14] 杨 梅,胡秋梅,黄艳明. 视网膜Müller细胞中谷氨酸受体2的表达分析[J]. 局解手术学杂志,2020,29(12):941-944. doi:10.11659/jjssx.06E020053.

[15] Pei D, Tian S, Bao Y, et al. Protective effect of salidroside on streptozotocin-induced diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation in rats via the Akt/GSK-3β signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1732-1738. doi: 10.1080/13880209.2022.2116055.

[16] 李佳武,秦 凤,宋生琴,等. 基于NLRP3/IL-1β/TGF-β1通路探讨低氧环境下红景天苷对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡损伤的拮抗效应[J]. 中国全科医学,2024,27(21):2617-2622. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0678.

[17] 黄 鑫,林 昱,杨泽霖,等. 红景天苷抑制补体成分对脑缺血/再灌注大鼠的神经保护作用[J]. 中国药理学通报,2019,35(7):967-972. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.07.016.

[18] 李春曼,房 硕,刘 荣,等. 红景天苷对帕金森小鼠的神经保护作用及机制研究[J]. 解剖科学进展,2023,29(3):260-263. doi:10.16695/j.cnki.1006-2947.2023.03.010.

[19] 蒋佳鹏,李超鹏. 红景天苷治疗糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床,2025,40(6):1596-1600.

[20] 李祥欣,刘义锋,孙 军,等. 香豆素通过调节Keap1/Nrf2/ARE信号通路减轻脑缺血-再灌注大鼠神经损伤[J]. 中国老年学杂志,2024,44(3):608-612. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2024.03.026.

[21] Ma D, Gao W, Liu J, et al. Mechanism of oxidative stress and Keap-1/Nrf2 signaling pathway in bronchopulmonary dysplasia[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(26): e20433. doi: 10.1097/MD.0000000000020433.

[22] Li X, Sung P, Zhang D, et al. Curcumin in vitro neuroprotective effects are mediated by p62/keap-1/Nrf2 and PI3K/AKT signaling pathway and autophagy inhibition[J]. Physiol Res, 2023, 72(4): 497-510. doi:10.33549/physiolres.935054.

[23] Bai Y, Wu H, Zheng L, et al. Mechanisms of Yajieshaba in the treatment of liver fibrosis through the Keap1-Nrf2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1124015. doi: 10.3389/fphar.2023.1124015.

[24] Zhong G, He Y, Wan F, et al. Effects of long-term exposure to copper on the Keap1/Nrf2 signaling pathway and Msr-related redox status in the kidneys of rats[J]. Biological Trace Element Research, 2021, 43(1): 1-8. doi: 10.1007/s12011-020-02557-2.

[25] 蔺彦娜,吴惠琴,郑 博,等. 丹蒌片通过Keap1-Nrf2/HO-1信号通路缓解视网膜缺血-再灌注损伤[J]. 国际眼科杂志,2024,24(7):1027-1031. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.04.

(编辑:魏 源)