

# 白藜芦醇对糖尿病大鼠晶状体混浊的防治作用及其机制

葛晓芳 朱大强 刘亚东 罗纳丽

郑州大学第二附属医院眼科, 郑州 450000

通信作者: 刘亚东, Email: lyd5739@sina.com

**【摘要】** 目的 探讨白藜芦醇对糖尿病大鼠晶状体混浊的防治作用及其生物学机制。方法 选取 8 周龄 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 50 只, 采用随机体重排序法将大鼠分为空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组和高剂量白藜芦醇组, 其中空白对照组 10 只, 其他各组制备糖尿病性白内障模型后各剩余 9 只。模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组均采用链脲佐菌素腹腔内注射法建立糖尿病模型, 建模后第 3 天格列齐特组以 2 mg/(kg·d) 格列齐特混悬液灌胃, 低、高剂量白藜芦醇组分别以 20 mg/(kg·d) 和 40 mg/(kg·d) 白藜芦醇灌胃, 空白对照组和模型组大鼠采用等容量生理盐水灌胃, 1 次/d, 连续 4 周。采用血糖仪检测大鼠空腹血糖浓度; 采用酶联免疫吸附法检测大鼠空腹胰岛素水平及过氧化物歧化酶(SOD)1、SOD2、SOD3、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX1)含量; 采用裂隙灯显微镜检查治疗后晶状体混浊程度; 采用苏木精-伊红染色观察晶状体细胞形态学变化; 采用 TUNEL 法检测晶状体上皮细胞(LECs)凋亡情况; 采用 Western blot 法检测晶状体组织中核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、血红素氧合酶 1(HO-1)蛋白相对表达量。结果 与空白对照组比较, 模型组空腹血糖浓度、空腹胰岛素水平、LECs 凋亡率均升高, SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 水平均降低, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组大鼠空腹血糖浓度、空腹胰岛素水平、LECs 凋亡率均降低, SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 均升高, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 与低剂量白藜芦醇组比较, 格列齐特组和高剂量白藜芦醇组空腹血糖浓度、空腹胰岛素水平、LECs 凋亡率均降低, SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 水平均升高, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。空白对照组治疗后晶状体混浊分期均为 0 期, 模型组 0 期、I 期、II 期各占 0.00%、66.67%、33.33%, 格列齐特组各占 77.78%、22.22%、0.00%, 低剂量白藜芦醇组各占 22.22%、44.44%、33.33%, 高剂量白藜芦醇组各占 66.67%、33.33%、0.00%, 总体比较差异有统计学意义( $H = 7.514$ ,  $P < 0.001$ ), 其中模型组晶状体混浊程度较空白对照组严重; 格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组晶状体混浊程度较模型组减轻, 且格列齐特组和高剂量白藜芦醇组晶状体混浊程度均较低剂量白藜芦醇组更轻, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。与模型组比较, 格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组晶状体细胞及亚细胞器异常改变减轻, 其中以格列齐特组、高剂量白藜芦醇组异常改变更轻微。与空白对照组比较, 模型组 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量降低, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量较模型组升高, 格列齐特组、高剂量白藜芦醇组较低剂量白藜芦醇组升高, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。结论 白藜芦醇可减轻糖尿病大鼠晶状体混浊程度, 其作用机制可能与调节 Nrf2/HO-1 信号通路, 发挥抗氧化应激作用有关。

**【关键词】** 糖尿病; 白藜芦醇; 白内障; 晶状体; 作用机制

基金项目: 河南省科技发展计划项目(192102310343)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200922-00660

## Preventive and therapeutic effects of resveratrol on lens opacification in diabetic rats and its mechanism

Ge Xiaofang, Zhu Daqiang, Liu Yadong, Luo Nali

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Liu Yadong, Email: lyd5739@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the preventive and therapeutic effects of resveratrol on lens opacification in diabetic rats and its biological mechanism. **Methods** Fifty 8-week-old healthy male SPF grade SD rats were selected and randomly divided into blank control group, model group, gliclazide group, low-dose resveratrol group and high-dose resveratrol group according to their body weight, with 10 rats in each group. The diabetes model was established by intraperitoneal injection of streptozotocin in model group, gliclazide group, low-dose resveratrol group and high-dose resveratrol group. On the third day after modeling, rats in gliclazide group was gavaged with

2 mg/(kg · d) gliclazide suspension, and rats in low-dose and high-dose resveratrol groups were gavaged with 20 and 40 mg/(kg · d) resveratrol, respectively, for four weeks. Rats in blank control group and model group were gavaged with the same volume of normal saline once a day, also for four weeks. After the diabetes model was established, there were 10 rats in blank control group and 9 rats in the other four groups. The fasting blood glucose concentration of the rats was measured with a blood glucose meter. The concentrations of fasting insulin, superoxide dismutase (SOD) 1, SOD2, SOD3, and glutathione peroxidase (GPX1) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Lens opacification after treatment was observed by slit lamp microscopy. Morphologic changes in lens cells were examined by hematoxylin-eosin staining. Apoptosis of lens epithelial cells (LECs) was detected using TUNEL. The relative expressions of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) proteins in lens tissues were determined by Western blot. The study protocol was approved by the Welfare Ethics Committee of Experimental Animal of Zhengzhou University (No. IACYC2019-02).

**Results** Fasting blood glucose concentration, fasting insulin level, and apoptosis rate of LECs were increased and the concentrations of SOD1, SOD2, SOD3, and GPX1 were decreased in model group in comparison with blank control group, and the differences were statistically significant (all at  $P < 0.05$ ). Fasting blood glucose concentration, fasting insulin level, and apoptosis rate of LECs were decreased and the concentrations of SOD1, SOD2, SOD3, and GPX1 were increased in gliclazide group, low-dose resveratrol group, and high-dose resveratrol group compared with model group, and the differences were statistically significant (all at  $P < 0.05$ ). Fasting blood glucose concentration, fasting insulin level, and apoptosis rate of LECs were decreased and the concentrations of SOD1, SOD2, SOD3, and GPX1 were increased in gliclazide group and high-dose resveratrol group compared with low-dose resveratrol group, and the differences were statistically significant (all at  $P < 0.05$ ). The proportions of grade 0, 1 and 2 lens opacities after treatment were 100.00%, 0.00% and 0.00% in blank control group, 0.00%, 66.67% and 33.33% in model group, 77.78%, 22.22% and 0.00% in gliclazide group, 22.22%, 44.44% and 33.33% in low-dose resveratrol group, and 66.67%, 33.33% and 0.00% in high-dose resveratrol group, respectively, with a statistically significant difference ( $H = 7.514, P < 0.001$ ). Compared with model group, lens opacification was less severe in blank control group, gliclazide group, low-dose resveratrol group, and high-dose resveratrol group, with statistically significant differences (all at  $P < 0.05$ ). Lens opacification was less severe in gliclazide group and high-dose resveratrol group compared with low-dose resveratrol group, showing statistically significant differences (both at  $P < 0.05$ ). Compared with model group, there were fewer abnormal changes of lens cells and sub-organelles in gliclazide group, low-dose resveratrol group and high-dose resveratrol group, and the abnormalities in gliclazide group and high-dose resveratrol group were slighter. Compared with model group, the relative expression levels of Nrf2 and HO-1 were higher in blank control group, gliclazide group, low-dose resveratrol group, and high-dose resveratrol group, with statistically significant differences (all at  $P < 0.05$ ). The relative expression levels of Nrf2 and HO-1 were higher in gliclazide group and high-dose resveratrol group compared with low-dose resveratrol group, showing statistically significant differences (both at  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** Resveratrol can reduce lens opacification in diabetic rats and its mechanism may be related to the regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway by exerting antioxidative stress effects.

**[Key words]** Diabetes; Resveratrol; Cataract; Lens; Mechanism

**Fund program:** Henan Provincial Science and Technology Development Plan Project (192102310343)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200922-00660

糖尿病性白内障是一种常见的代谢性白内障,在糖尿病眼病患者中发生率仅次于视网膜病变,且具有较高的致盲率<sup>[1-2]</sup>。糖尿病性白内障发生和发展过程中,氧化应激所致细胞外基质聚集发挥重要作用,可诱导晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)凋亡,造成晶状体混浊<sup>[3-4]</sup>。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,属于抗氧化剂,通过抑制体内过量自由基,激活机体抗氧化酶系统,发挥抗氧化作用。研究发现,白藜芦醇能抑制 PM2.5 诱导的细胞内活性氧生成及细胞凋亡<sup>[5]</sup>,推测其在抑制细胞氧化应激和细胞凋亡中发挥重要作用。还有报道显示,白藜芦醇可抑制高糖环

境下的视网膜细胞凋亡,但作用机制尚不明确<sup>[6]</sup>。目前,关于白藜芦醇是否能够防治糖尿病性白内障的相关研究较少。本研究拟探讨白藜芦醇对糖尿病大鼠晶状体混浊的防治作用及其机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 选取 50 只 8 周龄 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体质量 300~320 g,均购自中国医药研究开发中心有限公司[许可证号:SYXK(京)2019-0051]。实验前经托吡卡胺滴眼液扩瞳、裂隙灯显微镜检查显

示晶状体透明,尾静脉采血检测血糖 $<6.7$  mmol/L。适应性饲养 7 d,常规饲料,自由饮水,12 h/12 h 昼夜周期照明,温度 22~24 °C,湿度为 55%。实验动物使用和喂养遵循“3R”原则。本研究经郑州大学实验动物伦理委员会审核批准(批文号:IACYC2019-02)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 白藜芦醇(纯度 $>99\%$ )、链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(纯度 $>98\%$ )(美国 Sigma 公司);格列齐特(天津华津制药有限公司);托吡卡胺滴眼液(武汉五景药业有限公司);BCA 试剂盒;BCA 试剂盒(美国 BioVision 公司);兔抗大鼠核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)、兔抗大鼠血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)抗体、山羊抗兔二抗 IgG(北京博奥森生物技术有限公司);过氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)、SOD2、SOD3、谷胱甘肽过氧化物酶 1(glutathione peroxidase 1, GPX1)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(上海雅吉生物科技有限公司);空腹胰岛素 ELISA 试剂盒(上海邦景实业有限公司);苏木精-伊红染色试剂盒(上海迈基生物技术有限公司)。SLICPS 2000 型裂隙灯显微镜图像分析系统(中国中医研究院眼科医院、苏州医疗器械总厂);Multiskan 型酶标仪(美国赛默飞世尔公司);GelDoc 2000 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司);Mias-2000 真彩色病理显微图像分析系统(成都川大智胜软件股份有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验动物分组及干预** 采用随机体重排序法将大鼠分为空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组和高剂量白藜芦醇组,每组各 10 只。其中模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组和高剂量白藜芦醇组均建立大鼠糖尿病性白内障模型;建模成功后第 3 天开始给药,空白对照组和模型组以生理盐水灌胃,格列齐特组以 2 mg/(kg·d)格列齐特混悬液灌胃,低、高剂量白藜芦醇组分别以 20 mg/(kg·d)、40 mg/(kg·d)白藜芦醇灌胃,给药量均为 10 ml/kg,1 次/d,连续 4 周。用药期间动物自由饮水、进食,不给予胰岛素及其他降糖药物。给药结束后第 2 天进行后续实验。

**1.2.2 大鼠糖尿病性白内障模型的制备** 以 0.1 mmol/L 无菌枸橼酸钠缓冲液(4 °C, pH 4.2)将 STZ 配备成质量分数 2% 溶液,大鼠禁食 12 h,以 2% STZ 溶液 60 mg/kg 一次性腹腔内注射<sup>[7]</sup>。建模成功标准:造模后 3 d,大鼠晶状体混浊程度为早期、中期,尾静脉血检测血糖 $\geq 16.7$  mmol/L。剔除不符合标准大鼠,造模成功 36 只,每组各 9 只。

**1.2.3 大鼠空腹血糖浓度测定** 大鼠禁食 12 h,取 3 ml 大鼠尾静脉血,滴在血糖试纸上,准确反应 5 s,采用血糖仪比色、记录,检测空腹血糖浓度。

**1.2.4 ELISA 法检测大鼠空腹血清胰岛素水平** 取 30  $\mu$ l 大鼠腹主动脉血,室温下静置 2~4 h。4 °C 条件下,离心半径 10 cm,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液。按照空腹胰岛素 ELISA 试剂盒使用说明书检测。分别将 5  $\mu$ l 标准品、待测样品加入各孔,室温下振荡 1 min。各孔分别加入 45  $\mu$ l 一抗工作液,封闭,室温下振荡 2 h,4 °C 过夜;洗涤液清洗,滤纸上印干,反复 6 次。各孔分别加入 100  $\mu$ l 酶标抗体工作液,封闭,37 °C 干燥箱内干燥 10 min;洗涤液清洗,滤纸上印干,反复 6 次。各孔分别加入 100  $\mu$ l 底物工作液,37 °C 干燥箱暗处反应 15 min。各孔分别加入 100  $\mu$ l 终止液,反应 10 min,在 20 min 内观察酶标仪 450 nm 处各孔吸光度(absorbance, A)值。以 A 值为纵坐标,以标准液浓度为横坐标,创建浓度标准曲线,按照 A 值计算样本浓度。

**1.2.5 ELISA 法检测血清氧化应激反应因子 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 含量** 完成空腹血糖检测后,取 30  $\mu$ l 大鼠腹主动脉血,室温下静置 2~4 h。4 °C 条件下,离心半径 6 cm,3 500 r/min 离心 15 min,取上清液。严格按照 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 试剂盒使用说明书操作。分别设空白孔、标准孔、待测样品孔。酶标包被板上加 50  $\mu$ l 标准品,先后将 40  $\mu$ l 样品稀释液、10  $\mu$ l 待测样品加入待测样品孔,混匀,封板膜封闭,37 °C 温育 30 min。揭开封板膜,弃去液体,甩干,洗涤液洗涤,重复 5 次,拍干;除空白孔外,各孔均分别加入 50  $\mu$ l 酶标试剂,封板膜封闭,37 °C 温育 30 min。揭开封板膜,弃去液体,甩干,洗涤液洗涤,重复 5 次,拍干;各孔依次加入显色剂 A 50  $\mu$ l、显色剂 B 50  $\mu$ l,振荡混匀,37 °C 避光显色,共 15 min。各孔加入 50  $\mu$ l 终止液,反应 10 min,在 20 min 内检测酶标仪 450 nm 波长处 A 值。以 A 值为纵坐标,以标准液的浓度为横坐标创建标准曲线,按照样品 A 值计算样本浓度。

**1.2.6 晶状体混浊程度检测及分期** 分别在治疗前(建模成功后)、治疗后采用托吡卡胺滴眼液点眼扩瞳,质量分数 2% 戊巴比妥钠 50 mg/kg(0.25 ml/100 g)腹腔内注射麻醉,采用裂隙灯显微镜图像分析系统分析大鼠晶状体混浊程度,裂隙宽度为 0.2 mm,光带摄入角度为 35°,放大 30 倍。每隔 2 周检测 1 次,共 8 周。晶状体混浊分期标准<sup>[8]</sup>:晶状体透明为 0 期;晶状体瞳孔区透明,周边皮质存在少量囊泡为 I 期;晶状体周边皮质囊泡增多、融合,少量扩展到瞳孔区皮质,核区发

生轻度絮状混浊为Ⅱ期;晶状体瞳孔区皮质出现大量囊泡,核混浊区加重为Ⅲ期;晶状体完全混浊为Ⅳ期。0期为正常,Ⅰ期为早期白内障,Ⅱ期为中期白内障,Ⅲ期为成熟期白内障,Ⅳ期为过熟期白内障。同时进行治疗后 24 h 进行眼前节照相,以裂隙灯显微镜弥散光照明法检查,获得清晰图像后拍照。

**1.2.7 获取晶状体组织** 各组大鼠完成以上检测后均以断颈法处死,摘取右侧眼球,去除悬韧带和玻璃体,获取晶状体组织,沿中轴平分为 3 份,其中 1 份置于液氮保存,以备检测蛋白表达;另 2 份置于质量分数 4% 多聚甲醛中固定,以备检测晶状体细胞形态、上皮细胞凋亡。每份晶状体组织所含样本量均包括空白对照组 10 只及模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组各 9 只。

**1.2.8 苏木精-伊红染色法观察晶状体细胞形态** 取 1 份 4% 多聚甲醛中固定的晶状体组织,流水冲洗,常规梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$  厚切片,置于载玻片上。脱蜡,行苏木精-伊红染色,二甲苯透明,中性树胶封片。光学显微镜下观察,200 倍视野下各标本随机选取 5 个视野,采用病理显微图像分析系统对大鼠晶状体细胞进行形态学分析。

**1.2.9 TUNEL 法测定 LECs 凋亡** 取 1 份 4% 多聚甲醛中固定的晶状体组织,石蜡包埋,5  $\mu\text{m}$  厚切片。严格按照 TUNEL 试剂盒使用说明书进行操作,对大鼠 LECs 凋亡情况进行检测。光学显微镜下观察,200 倍视野下随机选择 4 个视野计数凋亡细胞数及全部细胞数。凋亡细胞核呈棕黄色染色,细胞凋亡率=凋亡细胞数/总细胞数 $\times$ 100%。

**1.2.10 Western blot 法测定晶状体中 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量** 取 1 份液氮保存的晶状体组织,置于 1~2 ml 匀浆器,组织块以剪刀剪碎,裂解 30 min。4  $^{\circ}\text{C}$  条件下,离心半径 7 cm,12 000 r/min 离心 5 min,取上清液。BCA 试剂盒内 A 液、B 液按照 50:1 混合,37  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 30 min,检测蛋白浓度。加入 5 倍蛋白上样缓冲液,沸水浴 10 min 变性。质量分数 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳,转印到 PVDF 微孔膜,室温下置于脱脂牛奶中在摇床上封闭 2 h。兔抗大鼠 Nrf2、HO-1 一抗(1:1 000)以封闭液稀释,PVDF 膜浸泡在一抗孵育液内,4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。加入山羊抗兔二抗 IgG(1:5 000),37  $^{\circ}\text{C}$  条件下摇床孵育 2 h。采用 TBST 洗涤 PVDF 膜,晾干、ECL 显色、扫描胶片,采用 Band-Scan 软件分析灰度值,以  $\beta$ -actin 作为内参。目标蛋白相对表达量=目标蛋白条带灰度值/ $\beta$ -actin 蛋白条带灰度值。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实呈正态分布,以  $\bar{x}\pm s$  表示,5 个组间空腹血糖浓度、空腹胰岛素水平、氧化应激反应因子、细胞凋亡率及 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以频数或百分比表示,不同晶状体混浊程度占比总体差异比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,多重比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠空腹血糖浓度及空腹胰岛素水平比较

空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组大鼠空腹血糖浓度及空腹胰岛素水平总体比较,差异均有统计学意义( $F=148.731$ 、 $134.154$ ,均  $P<0.001$ )。与模型组比较,空白对照组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组空腹血糖、空腹胰岛素水平降低,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与格列齐特组比较,低剂量白藜芦醇组空腹血糖、空腹胰岛素水平升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与低剂量白藜芦醇组比较,高剂量白藜芦醇组空腹血糖、空腹胰岛素水平降低,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );格列齐特组与高剂量白藜芦醇组比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )(表 1)。

表 1 各组大鼠空腹血糖、空腹胰岛素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 Comparison of fasting blood glucose and fasting insulin levels of rats among different groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	样本量	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 [mmol/(L·min)]
空白对照组	10	5.52 $\pm$ 1.02	22.05 $\pm$ 2.26
模型组	9	18.25 $\pm$ 1.51 <sup>a</sup>	44.01 $\pm$ 2.32 <sup>a</sup>
格列齐特组	9	7.96 $\pm$ 1.05 <sup>ab</sup>	25.05 $\pm$ 2.62 <sup>ab</sup>
低剂量白藜芦醇组	9	10.02 $\pm$ 1.35 <sup>abc</sup>	35.15 $\pm$ 2.55 <sup>abc</sup>
高剂量白藜芦醇组	9	8.08 $\pm$ 1.11 <sup>abd</sup>	26.14 $\pm$ 2.01 <sup>abd</sup>
<i>F</i> 值		148.731	134.154
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与格列齐特组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与低剂量白藜芦醇组比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ (单因素方差分析,LSD-*t* 检验)

Note:Compared with blank control group,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;compared with model group,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;compared with gliclazide group,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;compared with low-dose resveratrol group,<sup>d</sup> $P<0.05$ (One-way ANOVA,LSD-*t* test)

## 2.2 各组大鼠血清氧化应激反应相关因子浓度比较

空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组大鼠血清 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 浓度总体比较,差异均有统计学意义 ( $F=45.093, 68.050, 97.194, 48.510$ , 均  $P<0.001$ )。与模型组比较,空白对照组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 浓度升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与格列齐特组比较,低剂量白藜芦醇组 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 浓度降低,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与低剂量白藜芦醇组比较,高剂量白藜芦醇组 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 浓度升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );格列齐特组与高剂量白藜芦醇组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 2)。

## 2.3 各组大鼠晶状体混浊程度比较

眼前节照相检查显示,空白对照组未见晶状体混浊。模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组均出现不同程度晶状体混浊。空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组大鼠治疗前不同晶状体混浊程度占比总体比较差异无统计学意义 ( $H=0.233, P=0.628$ )。治疗后不同晶状体混浊程度占比总体比较差异有统计学意义 ( $H=7.514, P<0.001$ ),其中模型组晶状体混浊程度较空白对照组严重;与模型组比较,格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组晶状体混浊程度减轻,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与格列齐特组比较,低剂量白藜芦醇组晶状体混浊程度加重,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );与低剂量白藜芦醇组比较,高剂量白藜芦醇组晶状体混浊程度减轻,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );格列齐特组与高剂量白藜芦醇组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与治疗前相比,格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组治疗后晶状体混浊程度均减轻,差异均有统计

学意义(均  $P<0.05$ )(图 1,表 3)。

## 2.4 各组大鼠晶状体细胞形态学变化

苏木精-伊红染色结果显示,空白对照组大鼠晶状体细胞形态无异常变化。模型组大鼠 LECs 排列紊乱,细胞核缩小,染色不均匀,后囊区晶状体纤维细胞存在未被降解的细胞器。与模型组比较,格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组晶状体细胞及亚细胞器异常改变减轻,其中格列齐特组、高剂量白藜芦醇组异常情况更轻微(图 2)。

## 2.5 各组大鼠 LECs 凋亡率比较

空白对照组鲜见凋亡细胞。模型组凋亡细胞增多,多见棕褐色凋亡细胞核。与模型组比较,格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组凋亡细胞逐渐减少,其中格列齐特组、高剂量白藜芦醇组减少更明显。空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组大鼠 LECs 凋亡率

表 2 各组大鼠 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 浓度比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$ )  
Table 2 Comparison of SOD1, SOD2, SOD3 and GPX1 concentrations among different groups ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	样本量	SOD1	SOD2	SOD3	GPX1
空白对照组	10	1.17±0.08	1.41±0.09	1.27±0.08	0.97±0.07
模型组	9	0.78±0.06 <sup>a</sup>	0.88±0.08 <sup>a</sup>	0.82±0.05 <sup>a</sup>	0.65±0.05 <sup>a</sup>
格列齐特组	9	0.98±0.07 <sup>ab</sup>	1.21±0.07 <sup>ab</sup>	1.14±0.05 <sup>ab</sup>	0.89±0.05 <sup>ab</sup>
低剂量白藜芦醇组	9	0.88±0.07 <sup>abc</sup>	0.95±0.08 <sup>abc</sup>	0.89±0.04 <sup>abc</sup>	0.79±0.04 <sup>abc</sup>
高剂量白藜芦醇组	9	1.01±0.05 <sup>abd</sup>	1.22±0.08 <sup>abd</sup>	1.13±0.06 <sup>abd</sup>	0.88±0.05 <sup>abd</sup>
F 值		45.093	68.050	97.194	48.510
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与格列齐特组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与低剂量白藜芦醇组比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) SOD:过氧化物歧化酶;GPX:谷胱甘肽过氧化物酶

Note: Compared with blank control group, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; compared with model group, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; compared with gliclazide group, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; compared with low-dose resveratrol group, <sup>d</sup> $P<0.05$  (One-way ANOVA, LSD-*t* test) SOD: superoxide dismutase; GPX: glutathione peroxidase

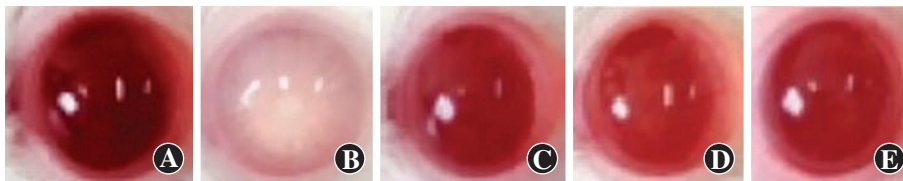


图 1 各组大鼠眼前节图像分析 空白对照组未出现晶状体混浊;模型组晶状体混浊程度较明显;格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组晶状体混浊程度均较模型组明显改善,其中高剂量白藜芦醇组改善更显著 A:空白对照组 B:模型组 C:格列齐特组 D:低剂量白藜芦醇组 E:高剂量白藜芦醇组

Figure 1 Anterior segment photos of rats Lens opacity was not seen in blank control group. Lens opacity was more visible in model group. The lens opacity was significantly improved in gliclazide group, low-dose resveratrol group, and high-dose resveratrol group compared with model group, with more significant improvement in high-dose resveratrol group A: blank control group B: model group C: gliclazide group D: low-dose resveratrol group E: high-dose resveratrol group

**表 3 各组大鼠治疗前后不同晶状体混浊程度占比比较 [n(%)]**  
**Table 3 Comparison of percentage of different grades of rat lens opacity before and after treatment among various groups [n(%)]**

组别	样本量	治疗前			治疗后		
		0 期	I 期	II 期	0 期	I 期	II 期
空白对照组	10	10(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	10(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
模型组	9	0(0.00)	6(66.67)	3(33.33)	0(0.00) <sup>a</sup>	6(66.67) <sup>a</sup>	3(33.33) <sup>a</sup>
格列齐特组	9	0(0.00)	7(77.78)	2(22.22)	7(77.78) <sup>b</sup>	2(22.22) <sup>bc</sup>	0(0.00) <sup>bc</sup>
低剂量白藜芦醇组	9	0(0.00)	7(77.78)	2(22.22)	2(22.22) <sup>bc</sup>	4(44.44) <sup>bce</sup>	3(33.33) <sup>bce</sup>
高剂量白藜芦醇组	9	0(0.00)	6(66.67)	3(33.33)	6(66.67) <sup>bd</sup>	3(33.33) <sup>bde</sup>	0(0.00) <sup>bde</sup>
H 值			0.233			7.514	
P 值			0.628			<0.001	

注:与各自空白对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与各自模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与各自格列齐特组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与各自低剂量白藜芦醇组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis H 检验, Mann-Whitney U 检验)

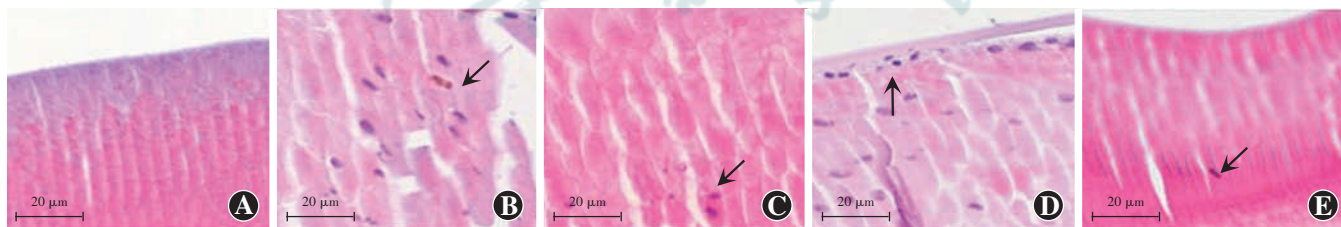
Note: Compared with respective blank control group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; compared with respective model group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; compared with respective gliclazide group, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; compared with respective low-dose resveratrol group, <sup>d</sup> $P < 0.05$ ; compared with before treatment within groups, <sup>e</sup> $P < 0.05$  (Kruskal-Wallis H test, Mann-Whitney U test)

总体比较差异有统计学意义 ( $F = 711.151, P < 0.001$ )。与模型组比较,空白对照组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组 LECs 凋亡率降低,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );与格列齐特组比较,低剂量白藜芦醇组 LECs 凋亡率升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与低剂量白藜芦醇组比较,高剂量白藜芦醇组 LECs 凋亡降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );格列齐特组与高剂量白藜芦醇组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (图 3,表 4)。

有统计学意义( $F = 39.325, 62.354, 均 P < 0.001$ );其中与模型组比较,空白对照组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量升高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );与格列齐特组比较,低剂量白藜芦醇组 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量降低,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );与低剂量白藜芦醇组比较,高剂量白藜芦醇组 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量升高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );格列齐特组与高剂量白藜芦醇组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 5)。

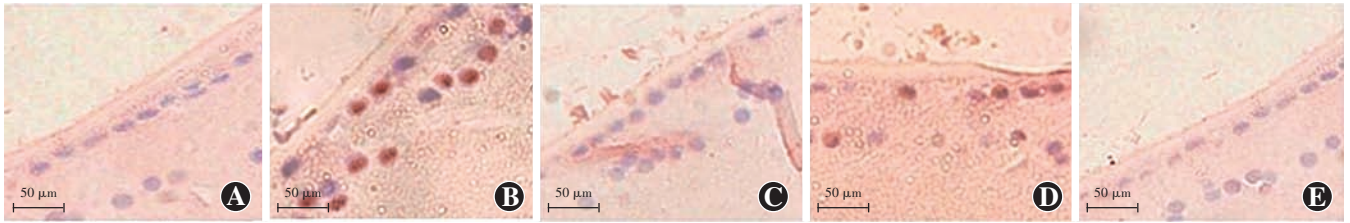
## 2.6 各组大鼠晶状体 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量比较

空白对照组 Nrf2、HO-1 蛋白条带强度较高;与空白对照组比较,模型组 Nrf2、HO-1 蛋白条带强度明显降低;与模型组比较,格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组 Nrf2、HO-1 蛋白条带强度有所回升,其中格列齐特组、高剂量白藜芦醇组 Nrf2、HO-1 蛋白条带强度回升更明显(图 4)。空白对照组、模型组、格列齐特组、低剂量白藜芦醇组、高剂量白藜芦醇组大鼠 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量总体比较,差异均



**图 2 各组大鼠晶状体细胞形态学变化比较 (HE ×200, 标尺 = 20 μm)** 空白对照组 LECs 均匀分布,形态规则,细胞核呈椭圆形,染色均匀,纤维细胞无异常;模型组 LECs 排列紊乱,形态呈柱状或扁平状,细胞核缩小,染色不均匀,后囊区晶状体纤维细胞存在未被降解细胞器;格列齐特组、高剂量白藜芦醇组 LECs 排列较整齐,细胞质内空泡减少,细胞器减少;低剂量白藜芦醇组 LECs 排列稍紊乱,存在少量胞质内空泡,后囊区晶状体纤维细胞存在未被降解细胞器 A:空白对照组 B:模型组 C:格列齐特组 D:低剂量白藜芦醇组 E:高剂量白藜芦醇组

**Figure 2 Morphological changes of rat lens (HE ×200, bar = 20 μm)** In blank control group, the LECs were evenly distributed with regular shape, oval nuclei, uniform staining, and no abnormal fibroblasts. In model group, LECs were disorderly arranged, columnar or flat in shape, with shrunk nuclei and uneven staining. There were undegraded organelles in fibroblasts in the posterior capsule area. In gliclazide group and high-dose resveratrol group, LECs were arranged more orderly with decreased vacuoles and organelles in the cytoplasm. In low-dose resveratrol group, LECs were arranged slightly disordered with a few vacuoles in the cytoplasm and undegraded organelles in the posterior capsule area A: blank control group B: model group C: gliclazide group D: low-dose resveratrol group E: high-dose resveratrol group



**图3 各组大鼠 LECs 凋亡情况比较 (TUNEL ×200, 标尺 = 50 μm)** 空白对照组鲜见凋亡细胞, LECs 核多呈蓝色; 模型组凋亡细胞增多, 凋亡细胞核呈棕褐色; 格列齐特组、高剂量白藜芦醇组凋亡细胞数较模型组明显减少, 且少于低剂量白藜芦醇组 A: 空白对照组 B: 模型组 C: 格列齐特组 D: 低剂量白藜芦醇组 E: 高剂量白藜芦醇组

**Figure 3 Apoptosis of lens epithelial cells in rats (TUNEL ×200, bar = 50 μm)** In blank control group, there were few apoptotic cells, and the LECs nuclei were mostly blue. In model group, increased apoptotic cells and brown apoptotic nuclei were seen. There were fewer apoptotic cells in gliclazide and high-dose resveratrol groups than in model group and low-dose resveratrol group A: blank control group B: model group C: gliclazide group D: low-dose resveratrol group E: high-dose resveratrol group

**表4 各组大鼠 LECs 凋亡率比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )**  
**Table 4 Comparison of apoptosis rate of rat LECs among various groups ( $\bar{x} \pm s, \%$ )**

组别	样本量	细胞凋亡率
空白对照组	10	0.18 ± 0.14
模型组	9	7.25 ± 0.17 <sup>a</sup>
格列齐特组	9	4.11 ± 0.17 <sup>ab</sup>
低剂量白藜芦醇组	9	6.02 ± 0.16 <sup>abc</sup>
高剂量白藜芦醇组	9	4.13 ± 0.19 <sup>abd</sup>
F 值		711.151
P 值		<0.001

注: 与空白对照组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与模型组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05; 与格列齐特组比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05; 与低剂量白藜芦醇组比较, <sup>d</sup>*P* < 0.05 (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) LECs: 晶状体上皮细胞

Note: Compared with blank control group, <sup>a</sup>*P* < 0.05; compared with model group, <sup>b</sup>*P* < 0.05; compared with gliclazide group, <sup>c</sup>*P* < 0.05; compared with low-dose resveratrol group, <sup>d</sup>*P* < 0.05 (One-way ANOVA, LSD-*t* test) LECs: lens epithelial cells

**表5 各组大鼠晶状体 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**  
**Table 5 Comparison of relative expressions of Nrf2 and HO-1 proteins in rat lens among various groups ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	样本量	Nrf2	HO-1
空白对照组	10	0.78 ± 0.11	0.72 ± 0.09
模型组	9	0.21 ± 0.10 <sup>a</sup>	0.18 ± 0.08 <sup>a</sup>
格列齐特组	9	0.38 ± 0.10 <sup>ab</sup>	0.35 ± 0.08 <sup>ab</sup>
低剂量白藜芦醇组	9	0.30 ± 0.11 <sup>abc</sup>	0.28 ± 0.07 <sup>abc</sup>
高剂量白藜芦醇组	9	0.39 ± 0.12 <sup>abcd</sup>	0.36 ± 0.08 <sup>abcd</sup>
F 值		39.325	62.354
P 值		<0.001	<0.001

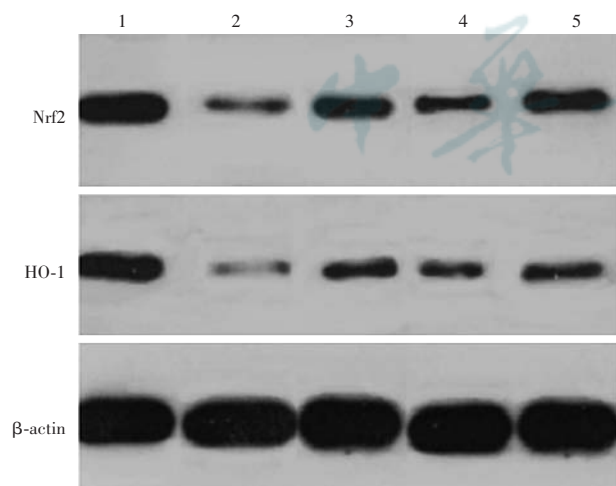
注: 与空白对照组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与模型组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05; 与格列齐特组比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05; 与低剂量白藜芦醇组比较, <sup>d</sup>*P* < 0.05 (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) Nrf: 核因子 E2 相关因子; HO: 血红素氧合酶

Note: Compared with blank control group, <sup>a</sup>*P* < 0.05; compared with model group, <sup>b</sup>*P* < 0.05; compared with gliclazide groups, <sup>c</sup>*P* < 0.05; compared with low-dose resveratrol group, <sup>d</sup>*P* < 0.05 (One-way ANOVA, LSD-*t* test) Nrf: nuclear factor E2-related factor; HO: heme oxygenase

### 3 讨论

临床不同分期糖尿病性白内障的治疗方法存在差异, 其中早中期以药物治疗为主, 晚期则需行手术治疗。虽然近年来白内障手术取得一定进展, 但部分糖尿病性白内障患者视力恢复效果欠佳, 且手术可能引发虹膜粘连、黄斑囊样水肿等并发症, 故需加强糖尿病性白内障的早期防治, 探寻可延缓或控制早中期糖尿病性白内障病情的方法。近年来, 糖尿病性白内障与氧化应激损伤的关系逐渐成为眼科临床研究热点, 抗氧化剂的作用逐渐受到关注<sup>[9]</sup>。

白藜芦醇是一种天然抗氧化剂, 主要提取自白藜芦, 属于含多羟基芪类结构的非黄酮类多酚化合物, 具有清除氧自由基、抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用<sup>[10]</sup>。研究表明, 白藜芦醇可通过上调内皮细胞一氧化氮合酶表达, 刺激其活性, 增加一氧化氮生成, 且能抑制内皮素-1 合成, 减轻氧化应激反应, 在糖尿病治疗中有一定作用<sup>[11]</sup>。相关报道还显示, 白藜芦醇可控制糖尿病



**图4 各组 Nrf2、HO-1 蛋白表达电泳图** 1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 格列齐特组; 4: 低剂量白藜芦醇组; 5: 高剂量白藜芦醇组 Nrf: 核因子 E2 相关因子; HO: 血红素氧合酶; β-actin: β-肌动蛋白

**Figure 4 Electrophoretogram of Nrf2 and HO-1 proteins expressions** 1: blank control group; 2: model group; 3: gliclazide group; 4: low-dose resveratrol group; 5: high-dose resveratrol group Nrf: nuclear factor E2-related factor; HO: heme oxygenase

动物的血糖水平,改善全身葡萄糖代谢<sup>[12]</sup>。格列齐特是一种常见磺脲类降糖药物,其给药后在体内的释放曲线与糖尿病患者血糖昼夜周期性波动匹配,降糖作用温和,且可抑制血小板聚集,减轻氧化应激反应,缓解糖尿病并发症,故本研究以格列齐特作为对照药物。本研究发现,高剂量白藜芦醇治疗后模型鼠空腹血糖、空腹胰岛素及 SOD1、SOD2、SOD3、GPX1 水平降低,晶状体混浊程度减轻,细胞及亚细胞器异常情况更轻微,与格列齐特组效果相符,这说明高剂量白藜芦醇可控制糖尿病模型大鼠血糖,减轻氧化应激反应和晶状体混浊程度,具有与格列齐特相似的效果。LECs 为晶状体代谢最活跃部位,在维持晶状体透明度中作用显著。有研究证实,LECs 凋亡是除先天性白内障外所有白内障发病的细胞学基础<sup>[13]</sup>。本研究发现,高剂量白藜芦醇应用后大鼠 LECs 凋亡率降低,与格列齐特组相一致,这说明高剂量白藜芦醇可抑制 LECs 凋亡,获得与格列齐特相似效果。张剑等<sup>[14]</sup>的研究也证实,白藜芦醇可抑制糖尿病性白内障大鼠脂质过氧化反应,减轻氧化应激损伤,延缓晶状体病理改变发生,与本研究结果一致。

机体出现氧化应激损伤时可形成一系列复杂的氧化应激应答系统。Nrf2 是机体各器官细胞抗氧化损伤关键因子之一,可诱导抗氧化保护蛋白酶表达,调节细胞内氧化还原反应<sup>[15]</sup>。Nrf2 受外界氧化应激因子刺激后,可通过与抗氧化反应元件 ARE 作用,促进抗氧化蛋白 HO-1 表达,在 2 型糖尿病治疗中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。HO-1 能促使血红蛋白分子进一步降解成等摩尔的自由铁、胆绿素、一氧化氮,从而减轻氧化应激损伤,抑制细胞凋亡<sup>[17]</sup>。相关报道也显示,调节 Nrf2/HO-1 信号通路可抑制糖尿病小鼠肝脏氧化应激损伤<sup>[18]</sup>。还有研究发现,白藜芦醇能通过对细胞内 Nrf2 表达进行调节,保护糖尿病所致细胞损伤,减轻氧化应激反应<sup>[19]</sup>。以上结果表明,诱导 Nrf2、HO-1 表达可减轻糖尿病氧化应激反应。本研究结果显示,经白藜芦醇处理后大鼠 Nrf2、HO-1 表达均上调,且呈剂量依赖性,提示高剂量白藜芦醇减轻早中期糖尿病性白内障大鼠氧化应激反应的作用可能是通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路实现的。

综上所述,本研究表明白藜芦醇可减轻糖尿病大鼠晶状体混浊,其作用机制可能与调节 Nrf2/HO-1 信号通路,发挥抗氧化应激作用有关,但是否存在其他调控机制仍有待进一步分析。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 葛晓芳:设计实验、实施研究、分析/解释数据、文献

检索及整理、论文撰写及修改;朱大强、罗纳丽:设计实验、文献检索及整理;刘亚东:设计实验、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

## 参考文献

- [1] Williams DL. Effect of oral alpha lipoic acid in preventing the genesis of canine diabetic cataract: a preliminary study [J/OL]. *Vet Sci*, 2017, 4(1): 18 [2022-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606614/>. DOI: 10.3390/vetsci4010018.
- [2] Kikuchi K, Murata M, Noda K, et al. Diabetic cataract in Spontaneously Diabetic Torii fatty rats [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3058547 [2022-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7422424/>. DOI: 10.1155/2020/3058547.
- [3] Liu XF, Hao JL, Xie T, et al. Nrf2 as a target for prevention of age-related and diabetic cataracts by against oxidative stress [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 934-942. DOI: 10.1111/ace1.12645.
- [4] Wojnar W, Zych M, Borymski S, et al. Chrysin reduces oxidative stress but does not affect polyol pathway in the lenses of type 1 diabetic rats [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2): 160 [2022-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070579/>. DOI: 10.3390/antiox9020160.
- [5] 刘方芳,金瑶,李明,等.白藜芦醇对 PM2.5 诱导的内皮细胞氧化应激和凋亡的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(3): 273-277. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2017.03.003.
- [5] Liu FF, Jin Y, Li M, et al. Protective effect of resveratrol on oxidative stress and apoptosis of endothelial cells induced by PM2.5 [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2017, 28(3): 273-277. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2017.03.003.
- [6] 李青春,李岱,邢怡桥.白藜芦醇对高糖环境下视网膜细胞凋亡的抑制作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(11): 929-935. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00351.
- [6] Li QC, Li D, Xing YQ. Inhibitory effects of resveratrol on high glucose-induced apoptosis of retinal cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(11): 929-935. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00351.
- [7] 吕航,王启常,唐罗生.神经生长因子玻璃体腔注射对早期糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的保护作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(6): 425-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.06.005.
- [7] Lyu H, Wang QC, Tang LS. Protective effects of intravitreal injection of nerve growth factor on retinal ganglion cells in early diabetic rats [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(6): 425-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.06.005.
- [8] 白梦天,康刚劲,徐曼华,等.生姜提取物对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠晶状体的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(5): 425-429, 433. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2018.0099.
- [8] Bai MT, Kang GJ, Xu MH, et al. Protective effects of zingiber officinalis extract on the lens of diabetic rats [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(5): 425-429, 433. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2018.0099.
- [9] Wang S, Guo C, Yu M, et al. Identification of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced oxidative stress associated microRNAs in HLE-B3 cells and their clinical relevance to the progression of age-related nuclear cataract [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 93 [2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653565/>. DOI: 10.1186/s12886-018-0766-6.
- [10] Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1523 [2022-09-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479680/>. DOI: 10.3390/ijms20071523.
- [11] Majewski M, Ognik K, Juśkiewicz J. The interaction between resveratrol and two forms of copper as carbonate and nanoparticles on antioxidant mechanisms and vascular function in Wistar rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(5): 862-869. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.03.011.
- [12] Sedlak L, Wojnar W, Zych M, et al. Effect of resveratrol, a dietary



- derived polyphenol, on the oxidative stress and polyol pathway in the lens of rats with streptozotocin-induced diabetes [J/OL]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1423 [2022-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287729/>. DOI: 10.3390/nu10101423.
- [13] Wei Z, Caty J, Whitson J, et al. Reduced glutathione level promotes epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells via a wnt/ $\beta$ -catenin-mediated pathway; relevance for cataract therapy [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(11): 2399-2412. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.07.018.
- [14] 张剑, 齐艳秀, 姜伟, 等. 白藜芦醇对糖尿病性白内障大鼠 MDA、SOD 和 GSH-Px 的影响 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016, 50(6): 497-500. DOI: CNKI: SUN: HYDX. 0. 2016-06-006.
- Zhang J, Qi YX, Jiang W, et al. Effects of resveratrol on MDA, SOD and GSH-Px in diabetes cataract rats [J]. *J Harbin Med Univ*, 2016, 50(6): 497-500. DOI: CNKI: SUN: HYDX. 0. 2016-06-006.
- [15] 张思远, 吕红彬. Nrf2 通路在糖尿病视网膜病变中的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(5): 471-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.017.
- Zhang SY, Lyu HB. Progress on Nrf2 pathway in diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(5): 471-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.017.
- [16] David JA, Rifkin WJ, Rabbani PS, et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 4826724 [2022-09-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585663/>. DOI: 10.1155/2017/4826724.
- [17] Shi S, Lei S, Tang C, et al. Melatonin attenuates acute kidney ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activation of the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181614 [2022-09-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331666/>. DOI: 10.1042/BSR20181614.
- [18] 方舒, 蔡迎迎, 李萍, 等. Exendin-4 通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻糖尿病小鼠的肝脏氧化应激及纤维化 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(4): 464-470. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.04.13.
- Fang S, Cai YY, Li P, et al. Exendin-4 alleviates oxidative stress and liver fibrosis by activating Nrf2/HO-1 in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Southern Med Univ*, 2019, 39(4): 464-470. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.04.13.
- [19] 高丝娜, 李英, 迟雁青, 等. 白藜芦醇对糖尿病肾病小鼠肾脏氧化应激及肾组织 Nrf2 通路蛋白表达的影响 [J]. *山东医药*, 2019, 59(11): 44-47, 52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.11.011.
- Gao SN, Li Y, Chi YQ, et al. Effects of resveratrol on oxidative stress and Nrf2 signal pathway expression in kidney of mice with diabetic nephropathy [J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(11): 44-47, 52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.11.011.

(收稿日期: 2022-09-25 修回日期: 2023-04-14)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

## 眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 方差分析 (analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- $\gamma$ :  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ )
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核转录因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)