

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.006

## 姜黄素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠 IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及 NF- $\kappa$ B 表达的影响\*

李维义<sup>1,2</sup> 曹 静<sup>3</sup> 王国荣<sup>4</sup> 刘 刚<sup>2</sup> 徐 健<sup>2</sup>

(1 中国中医科学院眼科医院眼科 北京 100040; 2 山东大学齐鲁医院(青岛)眼科 山东 青岛 266035;

3 山东大学齐鲁医院沂南分院康复医学科 山东 沂南 276300; 4 山东大学齐鲁医院沂南分院检验科 山东 沂南 276300)

**摘要 目的:**研究不同剂量姜黄素对视网膜缺血再灌注损伤(RIRI)大鼠白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-23(IL-23)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)表达的影响。**方法:**选取60只健康的SPF级雄性SD大鼠,将大鼠随机分为正常对照组(NC组)、模型组(M组)、姜黄素低剂量组(LC组)和姜黄素高剂量组(HC组),均为15只。M组、LC组和HC组大鼠的右眼均利用前房灌注法制备成RIRI模型,NC组进行正常喂养。模型制备前30 min和造模成功后每日定时给LC组和HC组腹腔分别注射30 mg/kg和120 mg/kg的姜黄素进行干预,NC组和M组则在同一时间腹腔注射适量的生理盐水。建模72h后显微镜下观察四组大鼠视网膜的组织形态,采用酶联免疫吸附法检测四组大鼠视网膜组织中IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的水平,利用免疫组化法分析四组大鼠视网膜组织中NF- $\kappa$ B的表达情况。**结果:**NC组大鼠视网膜组织形态正常,M组、LC组和HC组大鼠视网膜组织形态均呈现出不同程度的病理性损伤,损伤程度排序为HC组<LC组<M组。M组IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平均高于HC组、LC组和NC组,LC组IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平均高于HC组和NC组,而HC组高于NC组( $P<0.05$ )。M组NF- $\kappa$ B表达的OD值高于HC组、LC组和NC组,LC组NF- $\kappa$ B表达的OD值高于HC组和NC组,而HC组高于NC组( $P<0.05$ )。**结论:**RIRI与炎症反应的增强及NF- $\kappa$ B的激活有关,姜黄素可有效降低RIRI的炎症因子水平,抑制NF- $\kappa$ B的激活,从而减轻RIRI的病理损伤和保护视网膜,且其保护作用在一定范围内与姜黄素的剂量呈正相关。

**关键词:**姜黄素;视网膜;缺血再灌注损伤;白细胞介素-17;白细胞介素-23;白细胞介素-1 $\beta$ ;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;核转录因子- $\kappa$ B  
**中图分类号:**R-33; R774 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)03-425-04

## Effects of Curcumin on the Expression of IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$ and TNF- $\alpha$ in Rats with Retinal Ischemia-reperfusion Injury and the Expression of NF- $\kappa$ B\*

LI Wei-yi<sup>1,2</sup>, CAO Jing<sup>3</sup>, WANG Guo-rong<sup>4</sup>, LIU Gang<sup>2</sup>, XU Jian<sup>2</sup>

(1 Department of Ophthalmology, Eye Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100040, China;

2 Department of Ophthalmology, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao, Shandong, 266035, China;

3 Department of Rehabilitation Medicine, Shandong University Yi'nan Branch of Qilu Hospital, Yi'nan, Shandong, 276300, China;

4 Department of Laboratory Medicine, Shandong University Yi'nan Branch of Qilu Hospital, Yi'nan, Shandong, 276300, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effects of curcumin on the expression of interleukin-17 (IL-17), interleukin-23 (IL-23), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the expression of nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in rats with retinal ischemia-reperfusion injury (RIRI). **Methods:** 60 healthy SPF male SD rats were selected, and they were randomly divided into normal control group (NC group), model group (M group), low-dose curcumin group (LC group) and high-dose curcumin group (HC group) according to random number table method, each group had 15. In M group, LC group and HC group, the RIRI model was built by the method of anterior chamber perfusion in the right eye, but the NC group was received normal feeding. Both LC group and HC group were given intraperitoneal injection of 30 mg/kg and 120 mg/kg curcumin for intervention at 30 minutes before model preparation and after successful modeling, NC group and M group were given the same amount of normal saline by intraperitoneal injection. After 72 hours of modeling, the morphology of retina in 4 groups of rats was observed under microscope. The levels of IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in retinal tissue in 4 groups of rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in 4 groups of retina tissues was analyzed by immunohistochemistry. **Result:** The morphology of retina in NC group was normal, but the morphology of retina in M group, LC group and HC group showed different degrees of pathological damage. The degree of injury was in the order of HC group<LC group<M group. The levels of IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in M group were higher than those in HC group, LC group and NC group. The levels of IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in LC group were higher than those in HC group and NC group, while those in HC group were higher than those in NC group ( $P<0.05$ ). The OD values of expression of NF- $\kappa$ B in M group

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS03611);2015年青岛市应用基础研究计划项目(15-9-1-59-jch)

作者简介:李维义(1981-),男,博士,主治医师,从事视神经保护方面的研究,E-mail: liegep@163.com

(收稿日期:2018-10-26 接受日期:2018-11-24)

were higher than those in HC group, LC group and NC group. The OD values of expression of NF- $\kappa$ B in LC group were higher than those in HC group and NC group, while that of HC group was higher than that of NC group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The development of RIRI is related to the enhancement of inflammation and the activation of NF- $\kappa$ B. Curcumin could effectively reduce the level of inflammatory factors in RIRI, inhibit the activation of NF- $\kappa$ B, thus alleviate the pathological damage of RIRI and protect the retina. The protective effect of curcumin was positively related to the dosage of curcumin.

**Key words:** Curcumin; Retina; Ischemia-reperfusion injury; Interleukin-17; Interleukin-23; Interleukin-1 $\beta$ ; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Nuclear transcription factor- $\kappa$ B

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R774 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)03-425-04

## 前言

视网膜缺血再灌注损伤 (Retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI) 是青光眼、缺血性视神经病变等临床常见眼科疾病的共同病理基础<sup>[1]</sup>, 其可对患者的视力功能造成严重损害。RIRI 是指视网膜在血管受阻缺血后恢复血流, 进而造成更为严重的组织损伤的现象。目前对于 RIRI 的病因和发生机制尚未完全阐明, 但有研究显示, RIRI 涉及细胞凋亡、氧自由基和炎症反应等多种因素<sup>[2]</sup>。其中, 炎症级联反应为 RIRI 后发生迟发性神经元损伤的重要因素<sup>[3]</sup>, 主要表现为白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-23 (Interleukin-23, IL-23)、白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子的表达上调<sup>[4,5]</sup>。氧自由基损伤在 RIRI 的发生、发展中亦发挥着重要作用, 而核转录因子- $\kappa$ B (Nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 与 RIRI 中的氧自由基的产生具有相关性, 因此有研究认为 NF- $\kappa$ B 为 RIRI 发生进程中的重要参与因素<sup>[6]</sup>。姜黄素为一种植物多酚类物质, 可发挥抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗细胞凋亡等多种药理学功能。有研究证实, 姜黄素可有效减轻 RIRI 的视神经损伤, 且其作用机制主要与抑制视网膜的细胞凋亡有关<sup>[7]</sup>, 但是否与炎症反应和 NF- $\kappa$ B 的表达有关则仍有待进一步探讨。因此, 本研究拟通过观察不同剂量姜黄素对 RIRI 大鼠视网膜组织中炎症因子和 NF- $\kappa$ B 表达的影响, 旨在为探究 RIRI 的视神经损伤修复作用及其机制提供参考, 结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物及其分组

选择 60 只 SPF 级雄性健康 SD 大鼠, 鼠龄 8~12 周, 体质量在 200~280g 之间, 实验大鼠由本院提供, 许可证号为: SYXK(京)2014-0019。本实验遵守国家实验动物管理保护条例的相关规定。随机将大鼠分为正常对照组 (Normal control group, NC 组)、模型组 (Model group, M 组)、姜黄素低剂量组 (Low-dose curcumin group, LC 组) 和姜黄素高剂量组 (High-dose curcumin group, HC 组), 均为 15 只。四组大鼠均予以常规饲料自由饮食, 自然光照, 温度控制在 18~25℃, 湿度控制在 50%~75%。

### 1.2 实验试剂及仪器

**1.2.1 试剂** 姜黄素 (美国 Sigma 公司); 戊巴比妥钠 (美国 Sigma 公司); IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  试剂盒 (武汉华美生物

工程有限公司); NF- $\kappa$ B 特异性抗体 (Santa Cruz); IgG 试剂盒 (武汉华美生物工程有限公司); DAB 显色剂 (北京中山生物技术有限公司)。

**1.2.2 仪器** 眼科显微镜 (德国蔡司公司); 酶标仪 (上海赛默生物科技有限公司)。

### 1.3 实验方法

四组 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, M 组、LC 组和 HC 组大鼠的右眼均利用前房灌注生理盐水升高眼内压的方法制备成 RIRI 模型, NC 组则正常喂养。具体造模的方法为: 对所有大鼠经腹腔注入 2% 的戊巴比妥钠 (剂量为 35 mg/kg) 进行麻醉。采用盐酸奥布卡因和复发托比卡按滴眼液分别进行 2 次结膜表面麻醉和散瞳。将 5 号头皮针扎入大鼠双眼前房并输入生理盐水, 提高输液瓶 (250 mL) 的垂直高度至高于大鼠 150 cm 处, 使之形成 109.7 mmHg 的眼内压, 当大鼠眼底部结膜苍白、血管断流时, 表明大鼠已造成视网膜缺血性改变。1h 后, 缓慢降低输液瓶垂直高度, 与动物齐平, 随后拔出针头, 待结膜颜色变红, 血管血流恢复, 显示 RIRI 模型制备成功<sup>[8]</sup>。在造模过程中, 若出现角膜穿通伤或者发生外伤性白内障的大鼠则予以剔除。

LC 组和 HC 组均在 RIRI 模型制备前 30 min 和造模成功后每日定时腹腔注射不同剂量的姜黄素溶液进行干预, LC 组和 HC 组剂量分别为 30 mg/kg 和 120 mg/kg。NC 组和 M 组同一时间腹腔注射适量的生理盐水。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 视网膜的组织结构变化** 建模 72h 后, 分别随机抓取各组内的 7 只 SD 大鼠, 采用腹腔注射法输注过量的戊巴比妥钠处死大鼠, 摘除眼球。于 4% 的多聚甲醛液中固定 24h 后, 剔除角膜、晶体和玻璃体等组织, 剥离平行于视神经矢状轴的视网膜, 对视神经附近 2 mm 内组织进行连续切片 4 张, 厚度约 5  $\mu$ m, HE 染色后在显微镜下观察各组视网膜的组织结构情况。2 只大鼠用于电镜标本的制作, 观察其超微结构的变化; 剩余 5 只用于石蜡切片和免疫组织化学检测。

**1.4.2 视网膜组织中炎症因子水平检测** 处死各组剩余的 8 只大鼠, 采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠视网膜组织中各炎症因子水平, 包括 IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ 。冰浴下剔除完整的视网膜, 用于炎症因子的检测。操作步骤为: 加入 PBS 液研磨制备 10% 的视网膜组织匀浆, 保存于 -70℃ 冰箱中待测。检测操作严格遵照各试剂盒说明书要求进行。分别设立空白孔、标准孔、待测样品孔及复孔, 在酶标板上依序加入 100  $\mu$ L 样品, 37℃ 环境下温育 2h 后倒除液体, 接着于每孔加入 100  $\mu$ L

生物素标记抗体工作液,温育 1h 后(37℃)弃除液体、清洗酶标板 3 次,加入辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 100  $\mu$ L,孵育 1h (37℃),清洗 5 次,每孔吸入底物溶液 90  $\mu$ L,避光显色 (37℃)15~30 min 后加终止液中止反应。采用酶标仪测量各孔在 450 nm 波长时的光密度(optical density,OD)值,并根据标准曲线查出样品的水平。

**1.4.3 视网膜中 NF- $\kappa$ B 的表达** 对上述四组大鼠的视网膜组织进行常规石蜡包埋、切片,厚度在 5  $\mu$ m 左右。在 55~60℃ 烘烤 2h,经过脱蜡、抗原修复、封闭等处理后,滴入 NF- $\kappa$ B 特异性抗体,37℃ 孵育 30 min,PBS 进行 3 次漂洗后,滴入生物素化羊抗小鼠 IgG,37℃ 孵育 30 min。滴加 ABC 复合剂,37℃ 孵育 30 min 后以 DAB 显色,镜下观察,流水冲洗 5 min 后以苏木素复染。采用酒精、二甲苯和中性树胶分别进行梯度脱水、透明和封片。以 PBS 液取代一抗作阴性对照。呈现棕黄色颗粒的细胞为 NF- $\kappa$ B 阳性细胞,通过 IPP 图像分析系统检测平均 OD 值。

### 1.5 统计学方法

本实验的数据采用 SPSS 22.0 软件处理和分析,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )对计量资料进行描述,多组间比较采用 F 分析,组间比较采用 LSD-t 检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 四组大鼠的视网膜组织结构比较

光镜可见,NC 组大鼠的视网膜结构完整、层次清晰、厚度正常,神经节细胞胞体呈圆形或椭圆形,且体积较大、胞核边界清晰、排列紧密均匀,未见炎性细胞浸润。M 组中神经节细胞层和内核层均出现核浓缩和空泡现象,内核层细胞排列杂乱疏松,视网膜水肿,可见大量炎性细胞浸润。LC 组大鼠的视网膜组织结构类似于 M 组,但其病理变化程度较 M 组有所减轻,炎性细胞数均较 M 组有所降低。HC 组大鼠视网膜组织学变化较 M 组和 LC 组明显改善,结构较清晰完整,神经纤维层厚度接近正常,神经节细胞和内外核层细胞排列较为紧密、均匀,炎性细胞数较少,且较少见空泡化细胞。

### 2.2 四组大鼠视网膜组织中炎性因子水平比较

四组大鼠视网膜组织中的 IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平整体比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),M 组 IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平高于 HC 组、LC 组和 NC 组,LC 组 IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平高于 HC 组和 NC 组,而 HC 组高于 NC 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 四组大鼠视网膜组织中炎性因子的水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

Table 1 Comparison of inflammatory factors in the retina of four groups of rats( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

| Groups        | IL-17                           | IL-23                           | IL-1 $\beta$                       | TNF- $\alpha$                   |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| NC group(n=8) | 4.72 $\pm$ 0.77                 | 8.79 $\pm$ 0.32                 | 502.27 $\pm$ 38.41                 | 7.33 $\pm$ 0.54                 |
| M group(n=8)  | 54.13 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>   | 33.21 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>   | 2183.11 $\pm$ 44.39 <sup>a</sup>   | 26.69 $\pm$ 2.37 <sup>a</sup>   |
| LC group(n=8) | 29.50 $\pm$ 0.92ab              | 23.93 $\pm$ 1.33ab              | 1539.23 $\pm$ 40.24ab              | 19.45 $\pm$ 1.53ab              |
| HC group(n=8) | 13.02 $\pm$ 0.95 <sup>abc</sup> | 16.53 $\pm$ 0.56 <sup>abc</sup> | 1021.44 $\pm$ 39.50 <sup>abc</sup> | 11.43 $\pm$ 0.94 <sup>abc</sup> |
| F             | 913.008                         | 558.850                         | 496.372                            | 259.314                         |
| P             | 0.000                           | 0.000                           | 0.000                              | 0.000                           |

Note: compared with NC group, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; compared with M group, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; compared with LC group, <sup>c</sup> $P<0.05$ .

### 2.3 四组大鼠视网膜组织中 NF- $\kappa$ B 表达比较

NC 组基本未见 NF- $\kappa$ B 阳性细胞的表达,OD 值为 0.08 $\pm$ 0.01;M 组阳性细胞呈大量表达,OD 值为 1.31 $\pm$ 0.22;LC 组 NF- $\kappa$ B 阳性细胞的表达量较 M 组有所降低,OD 值为 0.95 $\pm$ 0.19;HC 组的阳性表达量较 M 组和 LC 组亦明显降低,OD 值为 0.48 $\pm$ 0.17。四组 NF- $\kappa$ B 表达的 OD 值整体比较差异有统计学意义 ( $F=50.943$ , $P=0.000$ );M 组 NF- $\kappa$ B 表达的 OD 值高于 HC 组 ( $t=6.675$ , $P=0.000$ )、LC 组 ( $t=2.769$ , $P=0.022$ ) 和 NC 组 ( $t=12.489$ , $P=0.000$ ),LC 组 NF- $\kappa$ B 表达的 OD 值高于 HC 组 ( $t=4.122$ , $P=0.003$ ) 和 NC 组 ( $t=14.289$ , $P=0.000$ ),而 HC 组高于 NC 组 ( $t=5.252$ , $P=0.001$ )。

## 3 讨论

RIRI 参与了多种致盲性眼科疾病发生发展的重要阶段与病理生理过程,同时也是眼科领域亟待解决的重要难题之一。RIRI 是指视网膜血液循环受阻致使组织发生缺血缺氧性改变,进而引起能量代谢失衡及内环境紊乱,但随着血液和氧气

的恢复反而造成组织损伤加剧的一种病理现象<sup>[9]</sup>,主要表现为神经元细胞凋亡或死亡、血管退化或新生血管生成、视网膜组织结构紊乱等病理改变<sup>[10]</sup>。近年来氧自由基刺激、炎症反应在 RIRI 发生发展中的作用逐渐受到学者的广泛重视<sup>[11]</sup>。姜黄素是姜黄、莪术等姜黄属植物的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基、抗纤维化、降血脂、护肝护肾、抗肿瘤等多种生物学作用<sup>[12]</sup>,其在糖尿病性视网膜病变等多种眼科炎症性疾病中应用较为广泛<sup>[13,14]</sup>。目前学者对于姜黄素在 RIRI 中的作用效果较为认同,但对其具体作用机制尚存在一定的争议。本文以炎症反应和氧自由基的相关指标为切入点,观察姜黄素对 RIRI 模型大鼠相关指标的影响情况,可进一步分析其作用机制。

采用前房灌注法升高鼠眼压使视网膜血管阻断以制造视网膜缺血模型的方法具有操作简单、对大鼠创伤小、混杂因素少的特点,其可以通过控制灌注液的高度准确造出不同病变损伤程度的缺血模型,是研究 RIRI 的经典方法<sup>[15]</sup>。本研究中,在眼底镜下观察到大鼠视网膜的缺血缺氧改变,恢复血流后提示 RIRI 模型制备成功,同时对四组大鼠的视网膜组织形态进行

观察,结果发现,病理性损伤的严重程度排序为:M组>LC组>HC组,提示姜黄素对RIRI损伤具有保护作用,且浓度越高保护作用越强。本研究进一步分析了姜黄素的抗炎反应作用机制,并采用IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 为观察指标。IL-17为参与机体防御和炎症反应等过程的重要细胞因子,具有招募中性粒细胞、诱发多种炎症因子释放的作用;IL-23对IL-17具有调控作用,可促进IL-17的合成及参与多种IL-17的病理生理过程<sup>[16,17]</sup>。有研究表明,IL-23、IL-17水平与肠、心脏、脑等梗死组织RIRI病理损伤呈正相关<sup>[18-20]</sup>。IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 均为重要的炎性介质,IL-1 $\beta$ 可诱导IL-8等多种炎症因子的产生和释放,TNF- $\alpha$ 是具有广泛生物学活性的一类促炎性细胞因子,其参与了中性粒细胞的肺内聚集、补体激活等多种生理反应。研究显示,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平亦在肠组织的缺血再灌注损伤中分泌显著增加<sup>[21]</sup>。本次研究结果显示,M组、LC组和HC组的各炎性细胞因子水平均高于NC组,M组高于LC组和HC组,LC组高于HC组( $P<0.05$ ),这与以往的研究结果相符<sup>[5,7,12]</sup>,提示姜黄素可抑制RIRI大鼠视网膜组织中的炎症反应,且剂量越高炎症抑制作用越强。

此外,研究从NF- $\kappa$ B的阳性表达方面分析了姜黄素对RIRI的作用机制。NF- $\kappa$ B作为一种多功能转录因子,在所有的组织和细胞中以非活性形式存在于细胞质中,而在各种因素(如氧自由基、病毒、细菌粘多糖等)刺激下才得以活化,参与了机体的炎症反应、氧化损伤及细胞凋亡等细胞病理生理过程<sup>[22-24]</sup>。有研究证实,NF- $\kappa$ B的激活与各组织RIRI时的病理损伤程度有关<sup>[25-27]</sup>,同时NF- $\kappa$ B抑制剂MIN519的应用可减轻神经元和星形胶质细胞的变性,促进神经功能的恢复。本次研究亦发现,M组NF- $\kappa$ B表达的OD值高于HC组、LC组和NC组,LC组NF- $\kappa$ B表达的OD值高于HC组和NC组,而HC组高于NC组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),提示姜黄素可通过抑制NF- $\kappa$ B的激活发挥抑制RIRI病理损伤的作用,从而对视网膜功能产生保护,且其保护作用与姜黄素的剂量呈正相关,这与以往<sup>[28,29]</sup>的研究结果具有一致性。分析原因可能在于姜黄素可通过抑制RIRI后氧自由基的产生和增加,使NF- $\kappa$ B的激活显著降低,从而抑制相关炎症反应、氧化损伤及细胞凋亡等过程,进而减少视网膜组织的病理损伤<sup>[30]</sup>。

综上所述,视网膜组织中的IL-17、IL-23、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 与NF- $\kappa$ B均呈高表达,且均参与了RIRI的发生发展过程。姜黄素对RIRI具有保护作用,且其保护作用在一定范围内与剂量呈正相关性,具体作用机制可能与抑制视网膜组织中各炎性细胞因子的释放和降低NF- $\kappa$ B的阳性表达有关。

#### 参考文献(References)

- [1] Shao Z, Wu J, Du G, et al. Young bone marrow Sca-1 cells protect aged retina from ischaemia-reperfusion injury through activation of FGF2[J]. J Cell Mol Med, 2018, 9: 1-14
- [2] Seong H, Ryu J, Yoo WS, et al. Resveratrol ameliorates retinal ischemia/ reperfusion injury in C57BL/6J mice via downregulation of caspase-3[J]. Curr. Eye. Res, 2017, 42(10): 1650-1658
- [3] Cho KJ, Kim JH, Park HY, et al. Glial cell response and iNOS expression in the optic nerve head and retina of the rat following acute high IOP ischemia-reperfusion[J]. Brain Res. 2017, 14(3): 67-77
- [4] Zhang HJ, Xing YQ, Jin W, et al. Effects of curcumin on interleukin-23 and interleukin-17 expression in rat retina after retinal ischemia-reperfusion injury [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9223-9231
- [5] 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[J].眼科新进展,2016,36(2): 121-125
- [6] Zhang YL, Wang RB, Li WY, et al. Pioglitazone ameliorates retinal ischemia/reperfusion injury via suppressing NLRP3 inflammasome activities[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(12): 1812-1818
- [7] Wang S, Ye Q, Tu J, et al. Curcumin protects against hypertension aggravated retinal ischemia/reperfusion in a rat stroke model [J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(8): 711-717
- [8] Buchi ER, Suvaizdis I, Fu J. Pressure-induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study [J]. Ophthalmologica, 1991, 203(3): 138-147
- [9] Luo H, Zhuang J, Hu P, et al. Resveratrol Delays Retinal Ganglion Cell Loss and Attenuates Gliosis-Related Inflammation From Ischemia-Reperfusion Injury [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (10): 3879-3888
- [10] Schultz R, Krug M, Precht M, et al. Frataxin overexpression in Müller cells protects retinal ganglion cells in a mouse model of ischemia/reperfusion injury in vivo[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4846
- [11] Andreeva K, Zhang M, Fan W, et al. Time—dependent gene profiling indicates the presence of different phase for ischemia/reperfusion injury in retina[J]. Ophthalmol Eye Dis, 2014, 6(6): 43-54
- [12] Xiao Y, Xia J, Wu S, et al. Curcumin Inhibits Acute Vascular Inflammation through the Activation of Heme Oxygenase-1 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 20(18): 3295807
- [13] McAnany JJ, Park JC. Temporal Frequency Abnormalities in Early-Stage Diabetic Retinopathy Assessed by Electroretinography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12): 4871-4879
- [14] Ren YX, Ma JX, Zhao F, et al. Effects of Curcumin on Epidermal Growth Factor in Proliferative Vitreoretinopathy [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(5): 2136-2146
- [15] Huang R, Liang S, Fang L, et al. Low-dose minocycline mediated neuroprotection on retinal ischemia-reperfusion injury of mice [J]. Mol Vis, 2018, 18(24): 367-378
- [16] Gao M, Liu LX, Wu FL, et al. The Changes of Th17/Treg and Related Cytokines: IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- $\beta$  in Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Rat Model [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(5): 386-395
- [17] Mahdavinjad L, Alahgholi-Hajibehzad M, Eftekharian MM, et al. Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields Decrease Serum Levels of Interleukin-17, Transforming Growth Factor- $\beta$  and Downregulate Foxp3 Expression in the Spleen [J]. J Interferon Cytokine Res, 2018, 38(10): 457-462
- [18] Zhang A, Mao X, Li L, et al. Necrostatin-1 inhibits Hmgb1-IL-23/IL-17 pathway and attenuates cardiac ischemia reperfusion injury[J]. Transpl Int, 2014, 27(10): 1077-1085

(下转第 485 页)

- [4] 董玉科,李玉杰,于敏.鼻内镜下低温等离子射频手术治疗鼻腔内翻性乳头状瘤的疗效观察[J].中国医学工程, 2015, 23(05): 16-17
- [5] 熊洪斌,王惠华,教智晶,等.低温等离子射频消融术与微波消融术治疗中重度持续性变应性鼻炎 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 18(05): 251-253
- [6] 黄泉龙,朱新华,刘月辉.变应性鼻炎发病相关基因及基因敲除在其研究中的应用[J].医学综述, 2017, 23(02): 227-230
- [7] 张楠楠,张庆丰,刘得龙.内镜下低温等离子射频治疗会厌囊肿临床观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(19): 1514-1516
- [8] 陈益丹,金肖青,诸剑芳,等.变应性鼻炎患者血清中 Eotaxin、ICAM-1、ECP、IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$  的表达水平及临床意义[J].中国卫生检验杂志, 2015, 25(18): 3041-3044
- [9] 陈燕,南丽红,向青,等.醒鼻凝胶剂对变应性鼻炎豚鼠胸腺基质淋巴细胞生成素表达的影响[J].中医学报, 2015, 30(08): 1163-1165
- [10] 洪海裕,王静清,樊韵平.鼻内镜下等离子低温射频治疗常年性变应性鼻炎的临床观察 [J]. 中国内镜杂志, 2006, 12 (02): 153-155, 158
- [11] 李玉瑾,李佩忠.变应性鼻炎患者脱敏治疗前后 IFN- $\gamma$  和 Ig E 及 IL-4 水平变化的研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27 (08): 397-403
- [12] Salib RJ, Lau LC, Howarth PH. Nasal lavage fluid concentrations of eotaxin - 1 (CCL11) in naturally occurring allergic rhinitis: relationship to disease activity, nasal luminal eosinophil influx, and plasma protein exudation [J]. Clin Exp Allergy, 2015, 35 (08): 995-1002
- [13] 徐丽,关兵,张俊中,等.变应性鼻炎患者组织及血液中的白介素 -25 表达和意义[J].实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 202-203
- [14] 刘古文,张翠红,马晓芃,等.变应性鼻炎客观化辨证分型指标的 Roughset 分析[J].辽宁中医杂志, 2013, 40(11): 2227-2230
- [15] 印志娟,刘钢,张金玲.鼻声反射和鼻阻力检查在鼻内镜下低温等离子射频消融术疗效评价中的临床意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(23): 1296-1299, 1302
- [16] 李贤斌,吴海丽.低温等离子射频与微波两种消融术治疗变应性鼻炎疗效及对鼻腔功能和炎性因子影响的对比分析[J].海南医学院学报, 2016, 22(04): 411-413, 416
- [17] 邱若庆,吴湘萍,李洁,等.舌下含服粉尘螨滴剂联合氯雷他定治疗小儿哮喘合并变应性鼻炎的通气功能及血生化指标评估[J].海南医学院学报, 2017, 23(06): 782-785
- [18] 李晶,李晓岚.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的临床疗效[J].中国儿童保健杂志, 2016, 24(05): 549-551
- [19] 张俊莲,狄旭,梁俊青.低温等离子射频消融治疗变应性鼻炎疗效分析[J].内蒙古医科大学学报, 2017, 39(05): 475-476
- [20] 曲灵美,呼晓,李春雨.低温等离子消融术治疗常年性儿童变应性鼻炎的临床分析 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25 (02): 146-147

(上接第 428 页)

- [19] Liu W, Chang C, Hu H, et al. Interleukin-23: A New Atherosclerosis Target[J]. J Interferon Cytokine Res, 2018, 38(10): 440-444
- [20] 李舟文.急性脑梗死患者血清 IL-23/IL-17 水平与颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性研究[J].中风与神经疾病, 2017, 34(7): 618-620
- [21] 李俊杰,蒋海燕,邵建林.脑缺血-再灌注损伤大鼠脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的表达[J].昆明医科大学学报, 2016, 37(9): 31-35
- [22] Huang XW, Pan MD, Du PH, et al. Arginase-2 protects myocardial ischemia-reperfusion injury via NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  pathway [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(19): 6529-6537
- [23] Dong D, Zhou H, Na SY, et al. GPR108, an NF- $\kappa$ B activator suppressed by TIRAP, negatively regulates TLR-triggered immune responses[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205303
- [24] Zhang Y, Huang W. Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) -Stimulated Integrin-Linked Kinase (ILK) Regulates Migration and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) of Human Lens Epithelial Cells via Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)[J]. Med Sci Monit, 2018, 17 (24): 7424-7430
- [25] Dossi CG, González-Mañón D, Romero N, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Rosa Mosqueta oil supplementation in rat liver ischemia-reperfusion[J]. Food Funct, 2018, 9(9): 4847-4857
- [26] Wu W, Zhong W, Lang B, et al. Thrombopoietin could protect cerebral tissue against ischemia-reperfusion injury by suppressing NF- $\kappa$ B and MMP-9 expression in rats[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(12): 1341-1348
- [27] Qiu S, Chen X, Pang Y, et al. Lipocalin-2 protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice through autophagy activation mediated by HIF1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B crosstalk [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 10(8): 244-253
- [28] 魏毅君,翟蒙恩,王晓武,等.姜黄素后处理通过 SIRT1/FOXO1 信号通路拮抗小鼠脑缺血再灌注损伤[J].现代生物医学进展, 2017, 17 (17): 3216-3219
- [29] Wang L, Li N, Lin D, et al. Curcumin protects against hepatic ischemia/reperfusion induced injury through inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(39): 65414-65420
- [30] Li W, Suwanwela NC, Patumraj S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF- $\kappa$ B, ICAM-1, MMP-9 and caspase-3 expression [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4710-4720