

· 论 著 ·

# 乌司他丁对光损伤大鼠视网膜的保护作用

刘科峰<sup>1</sup>, 黄海玲<sup>2</sup>, 朱明琼<sup>3</sup>, 黄艳琼<sup>3</sup>, 陈晓岚<sup>1</sup>, 彭忠禄<sup>4</sup>, 邝国平<sup>3</sup>

1. 湘南学院基础医学院, 湖南 郴州 423000; 2. 河北联合大学附属医院护理部, 河北 唐山 063000;  
3. 郴州市第一人民医院眼科, 湖南 郴州 423000; 4. 湘南学院药学院, 湖南 郴州 423000

**摘要:** **目的** 探讨乌司他丁对大鼠视网膜紫外线光损伤的保护作用及其机制。**方法** 将 36 只 SD 大鼠随机分为对照组、光损伤组和给药组, 每组各 12 只计 24 只眼。采用光照强度为  $(2\ 200 \pm 138)$  Lux 的 300 ~ 400 nm 紫外线间歇照射法制作视网膜损伤模型。光照前 3 d 起, 给药组腹腔单剂量注射乌司他丁  $2 \times 10^4$  U · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 其他组给予等量生理盐水腹腔注射至取标本日。分别于光损伤后 3 d、7 d 处死大鼠, 摘出眼球。HE 染色后观察大鼠视网膜的组织学变化, 免疫组织化学方法检测 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 在视网膜的相对表达量。**结果** 对照组大鼠视网膜结构完整, 层次清楚; 光损伤组的视网膜结构紊乱, 且随时间延长紊乱程度明显加重; 给药组大鼠视网膜形态较对照组稍微紊乱, 但紊乱程度均轻于相同时间段光损伤组。光损伤组大鼠的视网膜外核层 (outer nuclear layer, ONL) 厚度均低于同时时间段对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 给药组大鼠的各时间段视网膜 ONL 厚度均高于同时时间段光损伤组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 但低于正常对照组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。光损伤组中 Bax 蛋白在视网膜的相对表达量明显高于对照组, 给药组中, Bax 在视网膜的表达也较对照组明显增强, 但明显弱于相应时间段光损伤组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。光损伤组的 Bcl-2 蛋白在视网膜的相对表达量明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 给药组 Bcl-2 蛋白相对表达量较对照组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 但较相应时间段光损伤组的相对表达量明显增加 ( $P < 0.05$ )。**结论** 乌司他丁对紫外线照射造成的视网膜损伤具有保护作用, 其机制可能与乌司他丁抑制 Bax 蛋白表达而促进 Bcl-2 蛋白表达从而抑制紫外线诱导的凋亡有关。

**关键词:** 视网膜光损伤; 乌司他丁; 视网膜外核层; B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白; Bcl-2 相关 X 蛋白  
**中图分类号:** R 331 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 8182(2016)12 - 1601 - 05

## Protective effect of ulinastatin on light-induced retinal injury in rats

LIU Ke-feng\*, HUANG Hai-ling, ZHU Ming-qiong, HUANG Yan-qiong,

CHEN Xiao-lan, PENG Zhong-lu, KUANG Guo-ping

\* College of Basic Medical Sciences, Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China

Corresponding author: KUANG Guo-ping, E-mail: kgp@163.com

**Abstract:** **Objective** To explore the protective effect of ulinastatin on ultraviolet (UV) light damage on rats retina and its mechanism. **Methods** Thirty-six SD rats were randomly divided into control group, light damage group and medication group ( $n = 12$  each, a total of 24 eyes). The retinal damage models in rats were established by intermittent illumination of 300 - 400 nm UV with light intensity  $(2\ 200 \pm 138)$  Lux. Intraperitoneal injection of ulinastatin of a single dose ( $2 \times 10^4$  U · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) was given in medication group from the third day before illumination until the date of taking samples, and same amount of normal saline was given in other two groups at the same time. All rats were killed at the 3-, 7-day after light damage, respectively, and the eyeballs were picked out. The histological changes of the retina after HE staining were observed, and relative expression quantities of Bax and Bcl-2 proteins in the retina were detected by immunohistochemistry. **Results** In control group, the retina had complete structure and clear layer. In light injury group, the rat retinal structure disordered, and the degree of disorder was obviously aggravated with the extension of time. In medication group, rat retinal morphology slightly disordered compared with control group, but the degree of disorder was milder than those in light injury group at corresponding time points. The rat retinal outer nuclear layer (ONL) thicknesses at different time points in light injury group were significantly lower than those in control group at corresponding time points ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). The rat

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.12.003

**基金项目:** 湖南省教育厅资助科研项目 (12C0893); 湖南省重点建设学科资金资助 [湘教发 (2011) 76 号]; 湖南省高校重点实验室资金资助 [湘教通 (2008) 246 号]

**通讯作者:** 邝国平, E-mail: kgp@163.com

retinal ONL thicknesses at different time points in medication group were significantly higher than those in light injury group ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), but significantly lower than those in control group at corresponding time points (all  $P < 0.01$ ). The relative expression level of Bax protein in retina of light injury group increased significantly compared with control group, and it in medication group increased significantly also compared with control group but decreased significantly compared with light injury group at corresponding time points (all  $P < 0.05$ ). The relative expression level of Bcl-2 protein in retina in light injury group decreased significantly compared with control group, and it in medication group significantly decreased also compared with control group but increased significantly compared with light injury group at corresponding time points (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Ulinastatin has protective effect on the retina of ultraviolet light damage. The mechanism may be associated with its inhibiting effect on ultraviolet-induced apoptosis by suppressing Bax protein expression and promoting Bcl-2 protein expression.

**Key words:** Retinal light damage; Ulinastatin; Retinal outer nuclear layer; Bax; Bcl-2

视网膜光损伤主要包括光的热损伤、光的机械损伤和光的化学损伤<sup>[1]</sup>。光的化学损伤被认为在视网膜光损伤中具有重要作用,并与老年性黄斑变性、手术后视网膜损伤等疾病密切相关<sup>[2]</sup>,其发病机制可能涉及自由基和脂质过氧化反应<sup>[3-4]</sup>、细胞内钙负荷过重<sup>[5]</sup>、细胞色素氧化酶抑制<sup>[6]</sup>、细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>等,而细胞凋亡可能是其重要机制<sup>[7-9]</sup>。乌司他丁是从健康成年男性新鲜尿液中分离纯化出来的一种酸性糖蛋白,由 143 个氨基酸组成,是一种典型的 Kuniz 型尿胰蛋白酶抑制剂,具有抑制胰蛋白酶、磷脂酶、透明质酸酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、纤溶酶等活性的作用,且能稳定溶酶体膜、清除氧自由基、抑制炎症介质释放及改善微循环<sup>[10-11]</sup>,对脑、心肌、肺、肝、肠等多种器官组织缺血再灌注损伤也具有保护作用,被认为是人体的一种内源性保护物质<sup>[12-13]</sup>。目前,乌司他丁已广泛应用于抗休克、抗肿瘤、移植、缺血再灌注损伤及急性胰腺炎等疾病的治疗。

乌司他丁对视网膜缺血再灌注损伤具有保护作用,其机制与其缓解视细胞的凋亡相关<sup>[14]</sup>。细胞凋亡是视网膜光损伤的重要机制,但乌司他丁对视网膜光损伤方面的研究尚未见报道。本研究采用紫外线光源间歇照射大鼠视网膜的方法进行视网膜光损伤造模,通过对各组视网膜组织形态学的比较,研究乌司他丁对视网膜光损伤的保护作用,并初步探讨其对视网膜光损伤的保护机制,以期防治视网膜光损伤及相关疾病提供动物实验治疗的参考依据。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 南华大学动物中心提供的鼠龄 7 ~ 10 周健康无眼疾的雌性 SD 大鼠 36 只,清洁级,体重 180 ~ 220 g。36 只大鼠随机分为对照组(生理盐水腹腔注射正常大鼠)、光损伤组(生理盐水腹腔注射光损伤模型大鼠)和给药组(乌司他丁腹腔注射光损伤模型大鼠),每组各 12 只 24 只眼。实验动物及实

验条件符合国家科技委员会的《实验动物管理条例》。

1.2 试剂和仪器 乌司他丁(广东天普生化医药有限公司);一抗 anti-Bcl-2 (Rabbit mAb, CST) 及 anti-Bax (Rabbit mAb, CST), 二抗 anti rabbit IgG-HRP (Goat, CST), B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白(Bcl-2)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)免疫组化试剂盒(由北京中杉金桥生物技术有限公司);光损伤装置(湘南学院自制装置),BI-2000 型图像分析系统(成都泰盟电子有限公司)。

### 1.3 实验方法

1.3.1 动物模型的制备 所有大鼠均在 12 h 照明(30 ~ 50 Lux)12 h 黑暗环境中饲养 7 d,然后暗适应 36 h。以光照强度为(2 200 ± 138) Lux 的 300 ~ 400 nm 波长的紫外线灯每日连续光照 8 h(9:00 ~ 17:00)后送回暗室饲养,制备视网膜损伤 3 d 及 7 d 大鼠模型<sup>[15-17]</sup>。

1.3.2 施药方法 在紫外线光照前 3 d 开始,每日 1 次给药组大鼠腹腔注射乌司他丁  $2 \times 10^4$  U/kg,对照组及光损伤组给予等量生理盐水腹腔注射。

1.3.3 组织病理学观察 分别于光损伤 3 d 和 7 d, 30 g/L 戊巴比妥钠按 1 ml/kg 剂量腹腔注射麻醉大鼠,摘出眼球后断颈处死,用 1 ml 针头轻刺穿中央角膜,放出部分房水,用 5-0 黑色丝线系住视神经完全悬浮于 FAA 固定液中 1 min 后,立即放入 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h(室温下)。转入快速固定液中固定 8 h,逐级乙醇脱水,二甲苯透明,沿视神经矢状轴从颞侧向下包埋眼球,经视乳头颞侧旁开 1 mm 纵向做厚度为 5  $\mu$ m 切片,HE 染色,每张 HE 染色切片随机选取 5 个视野,在光镜下观察拍照,并测量各组外核层(outer nuclear layer, ONL)厚度。为获知乌司他丁对大鼠视网膜紫外光损伤是否具有保护作用,我们首先观察在相应处理下的视网膜组织学变化。

1.3.4 免疫组织化学染色 石蜡切片通过烤片

(56 °C 烤箱)、脱蜡、水化,浸泡于 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 中灭活内源性过氧化物酶,微波修复抗原。正常山羊血清工作液室温封闭后,加 anti-Bax、anti-Bcl 2 兔抗鼠多克隆抗体(1:100)一抗,4 °C 过夜;磷酸盐缓冲液(PBS)洗 3 次,滴加生物素标记二抗(1:100),置于 37 °C 恒温水箱中避光孵育 30 min;PBS 洗 3 次,甘油封片,荧光显微镜下检查。以 PBS 代替一抗作为阴性对照,在光镜下观察拍照,应用 BI-2000 型图像分析系统比较 Bcl-2、Bax 的蛋白表达变化。

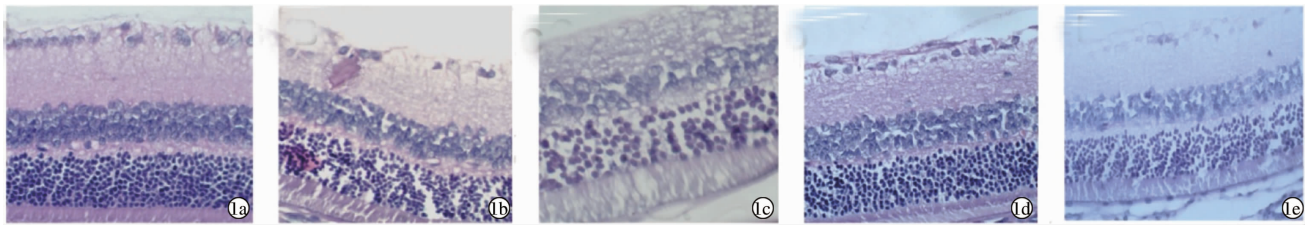
1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学处理。实验测试指标的数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用重复测量资料的多变量分析,并绘制直方图。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 视网膜组织学变化 大鼠视网膜切片的 HE 染色结果显示:对照组的大鼠视网膜结构完整,层次清楚,光感受器细胞内外节排列整齐、规律,分界清晰。内外核层排列紧密,染色均匀,细胞形态规整,细胞核边缘清晰(图 1a)。在紫外线照射 3 d 后,光损伤组的视网膜光感受器细胞内外节结构出现紊乱,细胞核肿胀,内外节变短并出现节间(内)的部分空泡变性,外核层细胞核明显变少,排列较为稀疏、紊乱,核间隙较大(图 1b);紫外线照射 7 d 后的结果显示:光损伤组的视网膜结构中各种紊乱程度明显加重(图 1c);

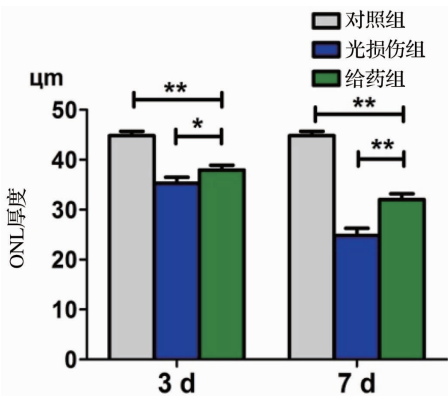
说明视网膜的光照损伤模型构建成功。在紫外线照射 3 d 的给药组中,大鼠视网膜形态较正常对照组稍微紊乱,外节有小空泡形成,与内节分界清晰,内节可见极少量的空泡形成,细胞核轻微肿胀,外核层细胞核较稀疏并出现核间隙(图 1d),但视网膜总体情况比 3 d 光损伤组的形态完整、正常。紫外线照射 7 d 后,视网膜损伤程度加重,内外节出现细胞核水肿,外节层空泡较照射 3 d 增大增多,与内节层的分界较模糊,内外节变短,外核层细胞排列紊乱,稀疏,间隙增大,但比对应时段光损伤组的损伤程度要轻(图 1e)。结果显示,乌司他丁对紫外光损伤视网膜具有一定的保护作用。

2.2 视网膜 ONL 厚度 在光镜下对实验各组的 ONL 厚度测量分析发现,对照组大鼠的视网膜 ONL 厚度为(45.38 ± 0.65) μm,3 d 光损伤组大鼠的视网膜 ONL 厚度为(35.65 ± 0.99) μm,7 d 光损伤组的视网膜 ONL 厚度为(25.38 ± 0.53) μm,显示了紫外线可减低视网膜 ONL 厚度,具有时间依赖性( $P < 0.01$ )。在给药组中,3 d 的视网膜 ONL 厚度为(38.75 ± 0.62) μm,7 d 的视网膜 ONL 厚度为(33.06 ± 0.45) μm,可见给药组视网膜 ONL 厚度明显高于同时段光损伤组( $P < 0.05, P < 0.01$ ),但低于正常对照组( $P$  均  $< 0.01$ )(图 2),说明乌司他丁可有效缓解紫外光对视网膜 ONL 厚度的影响。



注:1a:正常对照组;1b:3 d 光损伤组;1c:7 d 光损伤组;1d:3 d 光损伤给药组;1e:7 d 光损伤给药组。

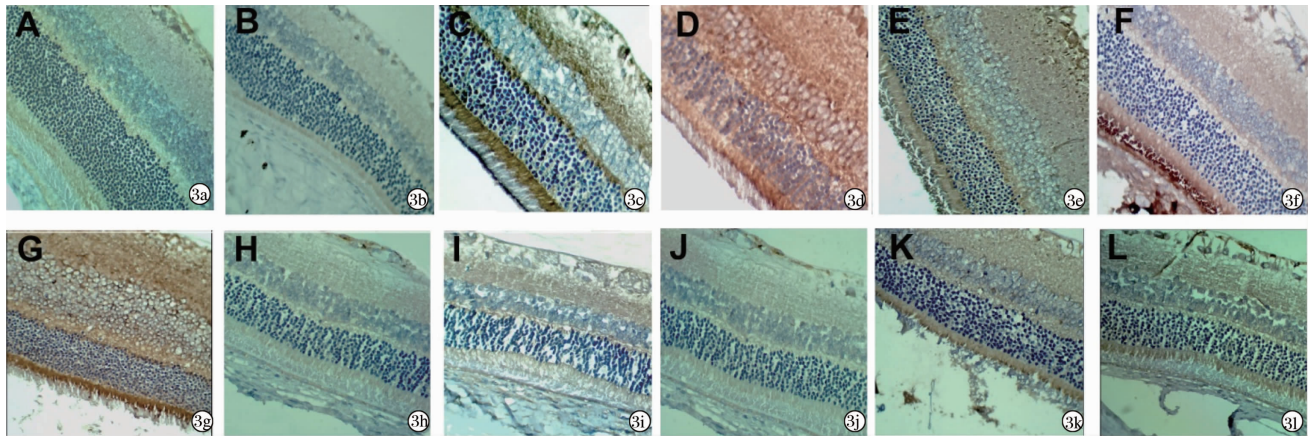
图 1 大鼠视网膜光镜下形态结构(HE 染色, ×100)



注: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

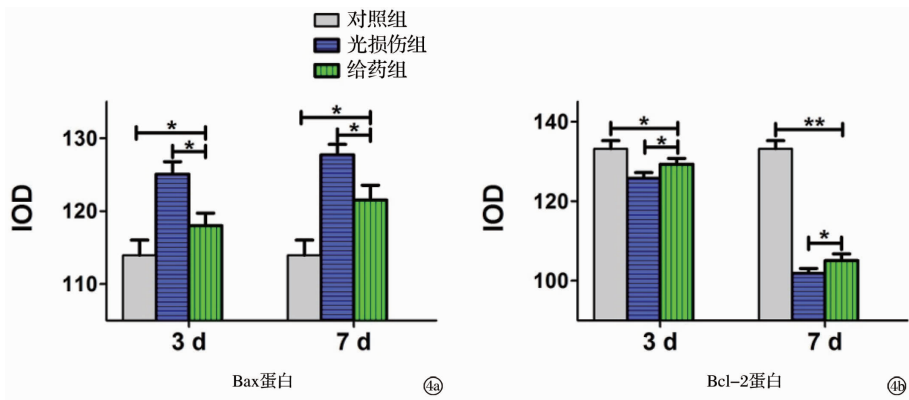
图 2 各组视网膜 ONL 厚度的变化

2.3 视网膜 Bax 蛋白表达变化 本研究用 PBS 代替 anti-Bax 一抗而获得 Bax 空白对照结果(图 3b)。与之相比,偶见阳性染色细胞(淡黄色颗粒状)存在于正常对照组大鼠的视网膜中(图 3a),显示 Bax 低表达。在紫外光照 3 d 的光损伤组中,Bax 在全视网膜的表达明显增强(图 3c),而且在紫外光照 7 d 的光损伤组中得到进一步增强(图 3d),显示紫外光照可增强大鼠视网膜 Bax 的表达,具有时间依赖性,并可能增强大鼠视网膜视细胞的凋亡。在紫外光照 3 d 的给药组中,Bax 在全视网膜的表达也明显增强,但明显弱于对应时段光损伤组( $P < 0.05$ )(图 3e、4a);紫外光照 7 d 的给药组中 Bax 表达量比对应时段



注:3a~f 为视网膜 Bax 蛋白的免疫组织化学结果,3a:对照组;3b:缺乏 anti-Bax 一抗的阴性对照组;3c:光照 3 d 光损伤组;3d:光照 7 d 光损伤组;3e:3 d 给药组;3f:7 d 给药组。3g~l 为视网膜 Bcl-2 蛋白的免疫组织化学结果,3g:对照组;3h:缺乏 anti-Bcl-2 一抗的对照组;3i:光照 3 d 对照组;3j:光照 7 d 对照组;3k:光照 3 d 给药组;3l:光照 7 d 给药组。

图 3 大鼠视网膜 Bcl-2、Bax 的蛋白表达变化(免疫组化染色, ×100 倍)



注:4a: Bax 蛋白;4b: Bcl-2 蛋白; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

图 4 大鼠 Bax 蛋白、Bcl-2 蛋白相对表达水平

光损伤组也明显下降 ( $P < 0.05$ ) (图 3f, 4a); 结果说明, 乌司他丁可抑制 (或者延缓) 光照损伤导致的 Bax 过表达。乌司他丁可能通过抑制紫外光诱导的 Bax 过表达而抑制细胞凋亡, 进而对视网膜进行光照损伤的保护。

**2.4 视网膜 Bcl-2 蛋白表达变化 与缺乏 anti-Bcl-2 一抗的对照组比较 (图 3j), 对照组的视网膜的细胞浆中可见大量棕色细颗粒状染色, 均匀分布, 含量较多, 提示视网膜内 Bcl-2 表达较明显, 即抗凋亡作用较强 (图 3g)。在造模 3 d 的光损伤组中, 外核层细胞浆中呈淡黄色细颗粒状的 Bcl-2 阳性显色区域分布稀疏, 含量较少 (图 3h), 说明其抗凋亡作用降低; 造模 7 d 后仅见极少量淡黄色 Bcl-2 阳性颗粒状染色 (图 3i); 结果显示, 紫外线可时间依赖性地降低大鼠全视网膜 Bcl-2 表达, 即抑制细胞凋亡的作用逐渐下降, 结合 Bax 的表达增强促进视网膜细胞的凋亡, 最终导致细胞凋亡的增强。在给药组中, Bcl-2 表达量虽然比对照组有较大下降 ( $P < 0.05$ ), 但比对应时段损伤组的表达量有明显增多 ( $P < 0.05$ ), 且分布更弥**

散 (图 3k, 3l, 4b), 结果显示, 乌司他丁可抑制 (或者延缓) 光照损伤导致的 Bcl-2 低表达, 说明乌司他丁对视网膜细胞具有保护作用, 可减少紫外线诱导的细胞凋亡。

### 3 讨论

视网膜细胞光损伤的主要表现包括视网膜形态、ONL 厚度的变化, 以及细胞凋亡增加、视紫红质含量下降、闪光视网膜电图 (F-ERG), 一氧化氮 (NO)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、Caspase-3 等的变化。ONL 是感光细胞核分布的重要区域, 其形态直接影响到感光细胞的代谢活动及其功能实施。本研究发现, 乌司他丁在多个时间点都能减轻紫外线导致的视网膜形态损伤以及 ONL 厚度的变薄, 对视网膜具有显著保护作用, 提示乌司他丁在特殊工作人群视力保护中的潜在作用。

视网膜光损伤与诸多机制有关, 很多学者认为视网膜光损伤与视细胞凋亡紧密相关, 细胞凋亡可能是其最重要的机制<sup>[14]</sup>。在视网膜光感受器细胞凋亡的

过程中,凋亡相关的 c-fos 基因、Bcl-x 基因家族和 Jun 基因家族等被认为具有调控作用。为探索紫外光对大鼠视网膜损伤是否与细胞凋亡相关,本研究采用能直观确定蛋白表达水平的免疫组织化学方法检测了视网膜 Bcl-2、Bax 蛋白表达的变化。与乌司他丁对缺血再灌注作用<sup>[18]</sup>相似的是,结果发现乌司他丁对紫外线引起视网膜损伤的作用过程中可下调 Bax 蛋白、上调 Bcl-2 蛋白的表达,从而降低细胞凋亡而发挥抗损伤作用。

视紫红质是视细胞中主要的视色素,能接受光子并发生晚视觉基础的光化学反应。视网膜细胞光损伤虽然可导致视紫红质含量下降,但孔祥斌等<sup>[17]</sup>发现富含视紫红质的光感细胞外节最先出现损伤,而且暗适应虽能增加视紫红质,但间歇性光损伤比连续性光损伤更严重、明显<sup>[19]</sup>。这些结果表明,视网膜光损伤的途径可能是通过视色素而进行的。有研究表明 Bcl-2 可减少视杆细胞视紫红质的含量<sup>[20]</sup>。本研究结果显示 Bcl-2 表达下调,可能对视杆细胞视紫红质含量进行了抑制,进而促进了视网膜细胞的光损伤。

由于视网膜光损伤发病机制可能涉及自由基和脂质过氧化反应<sup>[3-4]</sup>,细胞内钙负荷过重<sup>[5]</sup>,细胞色素氧化酶抑制<sup>[6]</sup>,细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>等,所以在治疗方面应根据不同的发病机制探寻相应的药物治疗,主要药物包括抗氧化剂、自由基清除剂、糖皮质激素、神经营养因子、钙通道阻滞剂、中药等,但目前大都还处在动物实验研究阶段,仍需进一步深入的研究。我国众多的中医药研究学者发现丹参、川芎等中药具有抑制细胞凋亡,清除自由基、抗脂质过氧化等作用<sup>[21-23]</sup>,对视网膜光损伤起到了比较好的预防及治疗的作用,可不同程度保护和改善视功能,而且具有延缓视力降低的作用。补充适量的蔬菜和水果可提高和保护视细胞功能。外出时使用太阳伞或佩戴太阳镜遮挡阳光照射等预防措施,避免紫外光线对视网膜的损伤,可起到一定的防护作用。乌司他丁是否具有促进视网膜紫外光线损伤修复的作用,还有待进一步实验证明。

## 参考文献

- [1] Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration [J]. *Surv Ophthalmol*, 1988, 32(4): 252 - 269.
- [2] Li S, Lam TT, Fu J, et al. Systemic hypertension exaggerates retinal photic injury [J]. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113(4): 521 - 526.
- [3] Remé CE, Grimm C, Hafezi F, et al. Why study rod cell death in retinal degenerations and how? [J]. *Doc Ophthalmol*, 2003, 106(1): 25 - 29.
- [4] Ohira A, Ueda T, Ohishi K, et al. Oxidative stress in ocular disease [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2008, 112(1): 22 - 29.
- [5] Noell WK. Possible mechanisms of photoreceptor damage by light in mammalian eyes [J]. *Vision Res*, 1980, 20(12): 1163 - 1171.
- [6] Anderson RE, Kretzer FL, Rapp LM. Free Radicals and Ocular Disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1994, 366: 73 - 86.
- [7] Szczyzny PJ, Walther P, Müller M. Light damage in rod outer segments; the effects of fixation on ultrastructural alterations [J]. *Curr Eye Res*, 1996, 15(8): 807 - 814.
- [8] Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, et al. Light history and age-related changes in retinal light damage [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(7): 1107 - 1116.
- [9] Abler AS, Chang CJ, Ful J, et al. Photic injury triggers apoptosis of photoreceptor cells [J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1996, 92(2): 177 - 189.
- [10] Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes [J]. *Shock*, 2001, 15(2): 101 - 105.
- [11] Sato Y, Ishikawa S, Otaki A, et al. Induction of acute - phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin [J]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 48(7): 428 - 434.
- [12] 张国玉, 王春鲜, 王建星, 等. 乌司他丁对血管内皮细胞氧化应激损伤的保护作用及机制 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(2): 193 - 198.
- [13] 沈叶菊, 陈晓兵, 石远峰, 等. 乌司他丁对脂多糖致急性肺损伤大鼠肺组织糖皮质激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  表达的影响 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(10): 1272 - 1276.
- [14] 刘学政, 高显会, 萧鸿, 等. 实验性大鼠视网膜光损伤与视细胞凋亡的关系 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2002, 4(4): 217 - 221.
- [15] Noell WK, Walker VS, Kang BS, et al. Retinal damage by light in rats [J]. *Invest Ophthalmol*, 1966, 5(5): 450 - 473.
- [16] Kohnen S. Light-induced damage of the retina through slit-lamp photography [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000, 238(12): 956 - 959.
- [17] 孔祥斌, 谢伯林, 朱丽, 等. 不同光照射方式对大鼠视网膜外层厚度的影响 [J]. *国际眼科杂志*, 2007, 7(6): 1587 - 1590.
- [18] 吴倩佳. 乌司他丁对大鼠脑缺血再灌注损伤细胞凋亡的保护作用及机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2010.
- [19] Organisciak DT, Jiang YL, Wang HM, et al. Retinal light damage in rats exposed to intermittent light. Comparison with continuous light exposure [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989, 30(5): 795 - 805.
- [20] Joseph RM, Li T. Overexpression of Bcl-2 or Bcl-XL transgenes and photoreceptor degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(12): 2434 - 2446.
- [21] 张丽琼, 滕岩, 崔浩, 等. 丹参对兔视网膜光损伤保护作用的实验观察 [J]. *中华地方病学杂志*, 2007, 26(3): 283 - 285.
- [22] 胡国芬, 王建平. 川芎嗪的药理作用及临床应用进展 [J]. *中国药物与临床*, 2006, 6(10): 773 - 774.
- [23] 刘爱琴. 明目“五子”对视网膜光化学损伤的防治作用及其机理的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2003.