

# 柚皮素对视网膜缺血/再灌注损伤大鼠HO-1和Caspase-3的影响

肖正霞

潍坊医学院附属医院眼科中心, 山东 潍坊

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月18日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

目的: 观察柚皮素处理后视网膜缺血再灌注损伤(retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI)大鼠视网膜血红素氧合酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1)和caspase-3的变化, 探讨柚皮素治疗RIRI的作用机制, 为视网膜氧化应激的治疗提供新的治疗方案。方法: 取55只Wistar250-33g健康大鼠随机分为正常对照组5只, RIRI组25只, NAR + RIRI组25只(柚皮素组腹腔注射100 mg/kg柚皮素, 每天1次, 连续7 d后采用高眼压法制成RIRI模型, 后两组于RIRI后12 h、24 h、48 h、3 d、7 d各处死5只鼠。采用尼氏染色观察HPC对各组大鼠视网膜的影响, 免疫组织化学法动态观察柚皮素对RIRI大鼠HO-1、caspase-3表达的影响。结果: 尼氏染色显示正常组视网膜结构清晰, RIRI组大鼠视网膜各层水肿, 分布紊乱、细胞稀疏, 柚皮素处理组与RIRI组比较, 各层组织水肿明显减轻, 细胞排列较规整。正常大鼠视网膜组织HO-1、caspase-3极少量表达, RIRI后RIRI组HO-1表达升高, NAR + RIRI组HO-1表达较RIRI组升高, RIRI组caspase-3表达升高, NAR + RIRI组caspase-3表达较RIRI组减少; 与RIRI组比较, NAR + RIRI组HO-1阳性细胞数增多, caspase-3蛋白表达减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 柚皮素可促进缺血再灌注损伤大鼠视网膜HO-1蛋白, 减少caspase-3的表达, 减轻视网膜损伤, 具有视网膜保护作用。

## 关键词

视网膜, 缺血再灌注损伤, 柚皮素, 血红素氧合酶-1, Caspase-3

## Effects of Naringin on HO-1 and Caspase-3 in Rats with Retinal Ischemia/Reperfusion Injury

Zhengxia Xiao

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Langfang Shandong

Received: May 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To observe the dynamic changes of retinal heme oxygenase-1 and caspase-3 in rats with retinal ischemia-reperfusion injury (RIRI) after naringin treatment, and to explore the mechanism of naringin in the treatment of RIRI, so as to provide a new treatment scheme for RIRI. **Methods:** Fifty-five Wistar adult healthy rats were randomly divided into normal control group (N = 5), RIRI group (RIRI = 25) and NAR + RIRI group (NAR + RIRI = 25) (naringin group was intraperitoneally injected with 100 mg/kg naringin once a day for 7 days, and the RIRI model was established by intraocular pressure method, Five rats in the latter two groups were sacrificed at 12 h, 24 h, 48 h, 3 d and 7 d after RIRI. The effects of HPC on retina of RIRI rats were observed by Nissl staining, and the effects of naringin on the expression of HO-1 and caspase-3 in RIRI rats were dynamically observed by immunohistochemistry. **Results:** Nissl's staining showed that the retina structure of rats in the normal group was clear, while that of rats in the RIRI group was highly edema, with disordered and sparse distribution. Compared with the RIRI group, the edema of cells in each layer was significantly reduced in naringin treatment group, and the cell arrangement was more orderly. The expression of HO-1 and caspase-3 in retina tissue of normal rats was very small. After RIRI, the expression of HO-1 in RIRI group was increased, the expression of Ho-1 in NAR + RIRI group was higher than that in RIRI group, and the expression of caspase-3 in RIRI group was increased. The expression of caspase-3 in NAR + RIRI group was lower than that in RIRI group. Compared with RIRI group, the number of Ho-1 positive cells in NAR + RIRI group increased, and the expression of caspase-3 protein decreased, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Naringin can promote the retinal Ho-1 protein, reduce the expression of caspase-3, and alleviate the retinal damage in rats with ischemia-reperfusion injury.

## Keywords

Naringin, Retina, Ischemia-Reperfusion Injury, Heme Oxygenase-1, Caspase-3

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着糖尿病发病率升高及人口老龄化发展,糖尿病性视网膜病变、视网膜动静脉血管阻塞等常见的视网膜缺血性疾病发病率逐渐升高,视网膜缺血再灌注损伤(retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI)治疗也成为眼科学者的研究热点,眼内注药抗 VEGF、地塞米松缓释剂等措施也确实减缓了病情进展,但由于手术的风险及开展条件等限制了部分基层医院及偏远地区的普及,而适合全身用药的选择却较窄,近年来特别是中药制剂逐渐被重视,中药制剂柚皮素来源广泛,可提取于中药枳实及柑橘类水果,具有抗菌消炎、抗氧化清除自由基、抗癌抗肿瘤、调节脂代谢、抑制衰老等多种药理作用[1] [2] [3]。经研究证实,柚皮素对于缺血再灌注心脏、肺、肠、脑组织、神经组织均有保护作用[4]-[10],柚皮素预处理通过可抑制 GRP78、CHOP 和 caspase-12 的表达上调,改善心肌再灌注损伤引起的内质网应激及其相关凋亡通路[11];天冬氨酸蛋白水解酶 3 (caspase-3)是凋亡小体组成部分,柚皮素预处理通过干预凋亡小体级联反应抗心肌再灌注氧化作用[6]。并通过抑制 PI3K/AKT 信号通路介导的炎症保护再灌注肺组织[7],已有研究从线粒体以及核因子 E2 相关因子、SIRT1/NF- $\kappa$ B 信号通路方面明确柚皮素对脑缺血再灌注损伤的神经保护[12] [13]。

视网膜上视神经细胞密集, 被称为第二大脑, 理论上如同神经组织对柚皮素反应, 研究证实, 柚皮素可减轻糖尿病视网膜病变大鼠氧化损伤[14], 但对缺血再灌注视网膜的作用需要进一步探讨, 本研究本通过腹腔内注射柚皮素后建造高眼压大鼠视网膜缺血再灌注模型, 深入观察柚皮素对缺血再灌注视网膜保护因子 HO-1 和凋亡指标 caspase-3 指标的影响, 并初步证实其保护作用。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 实验动物

Wistar 大鼠 55 只, 质量 250~300 g (由山东鲁抗医药股份有限公司实验动物中心提供)。按随机数字表随机分为正常对照组(正常对照组) 5 只、RIRI 模型组 25 只、NAR + RIRII 组 25 只, RIRI 组与柚皮素 + RIRI 组于 RIRI 后 12 h、24 h、48 h、3 d、7 d 各处死 5 只大鼠。

### 2.2. 试剂

HO-1 兔抗大鼠多克隆抗体、封闭山羊血清(武汉博士德生物工程有限公司); 活性 caspase-3 兔抗大鼠多克隆抗体(1:75, 北京博奥森生物技术有限公司), 柚皮素(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)、山羊抗兔二步法试剂盒、DAB 显色试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司)。

### 2.3. 方法

1) 缺血再灌注模型(R)的制作: 采用高眼压法建立大鼠 R 模型, 100 g·L<sup>-1</sup> 水合氯醛腹腔注射麻醉, 贝诺喜(盐酸奥布卡因滴眼液)局部麻醉, 复方托吡卡胺眼液(美多丽)散瞳, 自制鼠架固定后把连接有 500 mL 生理盐水瓶输液管的 5 号小儿头皮针自颞侧角膜缘刺入大鼠右眼前房并胶布黏贴固定, 保持输液瓶与大鼠右眼垂直距离 150 cm, 直接眼底镜观察视网膜血供中断, 视乳头色苍白, 角膜逐渐雾浊, 说明大鼠视网膜缺血模型制作成功, 此时计时 60 分钟后逐渐降低输液瓶高度, 从而缓慢降低眼压, 直至恢复正常眼压与视网膜血供, 从而制成 R 模型。

#### 2) 给药方法

柚皮素组(N + R)腹腔内注射 100 mg/kg 柚皮素, 每天 1 次, 连续 7 天, 第 7 天行缺血再灌注。

3) 标本的收集与组织切片的制备: R 组和 N + R 组在再灌注后 12 小时、24 小时、48 小时、3 天、7 天时间点各脱臼处理 5 只大鼠, 同时于各时间点处理正常对照组大鼠 1 只。处死方法符合动物伦理学, 取眼球, 去角膜, 40 g·L<sup>-1</sup> 多聚甲醛固定, 梯度酒精脱水, 常规石蜡包埋, 平行于视神经矢状轴且以其为平面的视网膜进行切片, 厚度为 5 μm, 置多聚赖氨酸预先处理过的载玻片上。

4) 尼氏染色: 石蜡切片 60℃烤片 2 小时, 脱蜡至水, 60℃甲苯胺蓝 1 min, 蒸馏水冲洗干净, 体积分数 75%酒精 1 min、85%酒精 1 min, 95%酒精分化 2 min, 100%酒精 10 min, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 置光学显微镜下观察。

5) 免疫组化检测 HO-1 含量、caspase-3 蛋白含量, 石蜡切片 60℃烤片 2h, 脱蜡至水, 热修复抗原, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 消除内源性过氧化物酶, 正常山羊血清封闭后, 加入一抗, 4℃冰箱中过夜; 复温后 0.01 mol·L<sup>-1</sup> 的 PBS 冲洗, 滴兔抗二步法试剂盒, DAB 显色 2~3 min, 用 PBS 冲洗切片表面多余的 DAB, 苏木素复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明后, 中性树胶封片, 置光学显微镜下观察, 每只大鼠取 4~5 张非连续切片, 计数 HO-1、caspase-3 阳性细胞数。

### 2.4. 数据处理与统计学分析

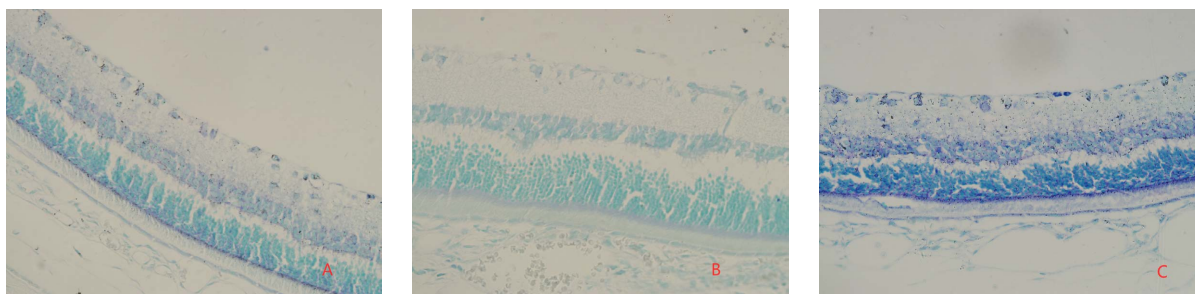
采用图像分析系统软件(image tool version 1.0)计数固定单位区域视网膜 HO-1、caspase-3 阳性细胞数。

采用 SPSS18.0 统计学软件对数据进行统计学分析, 全部计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 t 检验进行统计学分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. 尼氏染色观察实验大鼠组织结构变化

尼氏染色显示正常对照鼠视网膜结构清晰, 各层细胞排列整齐紧密, R 组大鼠 12 h、24 h 各层组织水肿明显, 48 h 水肿减轻, 神经节细胞数量减少, 分布紊乱、稀疏, 至 7 d 视网膜内层萎缩, 神经节细胞大片缺失; N + R 组与 R 组比较, 24 h、48 h、3 d 组各层细胞水肿明显减轻, 排列比较规整, 分布较整齐(图 1)。



**Figure 1.** The Nissl staining results were observed under light microscopy in the retina of each group ( $\times 400$ ). A: The CON group; B: The Rgroup 3 days after RI; C: The N + R group 3 days after RIRI

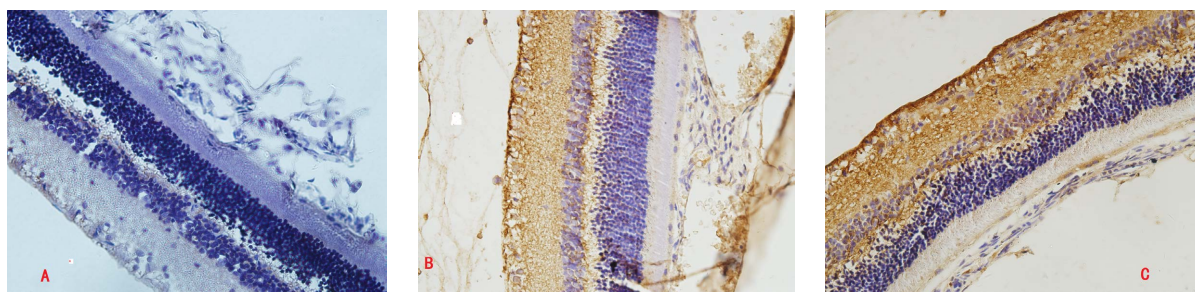
**图 1.** 光镜下观察各组视网膜尼氏染色( $\times 400$ )。A: 正常对照组; B: RIRI 组 RIRI 后 3 d; C: NAR + RIRI 组 RIRI 后 3 d

#### 3.2. 免疫组化观察实验大鼠视网膜中 HO-1 表达

正常对照组视网膜可见微量 HO-1 阳性细胞, 为  $(31.45 \pm 4.25)$  个  $\cdot \text{mm}^{-2}$ , RIRI 组 HO-1 阳性细胞在 12、24 h、48 h 及 3 d 显著高于正常对照组, 主要分布于内核层、神经节细胞层, 外核层亦见少量表达, 阳性细胞在造模后 24 h 达高峰, 48 h 开始下降, 3 d 下降明显, 7 d 仍高于正常对照组; N + R 组阳性细胞遍布视网膜神经节细胞层、内核层、外核层、色素上皮细胞层, 阳性细胞在 24 h 达高峰, 48 h 仍高, 各时间点阳性细胞均显著多于 R 组( $P < 0.05$ , 见图 2、表 1)。

#### 3.3. 免疫组化观察实验大鼠视网膜中 Caspase-3 表达

正常视网膜可见微量 caspase-3 阳性细胞, 阳性表达棕色, 位于胞浆、胞核, R 后视网膜神经节细胞层、内核层均可见许多活性 caspase-3, R 后 N + R 组阳性细胞均少于 RIRI 组( $P < 0.05$ , 见图 3、表 2)。

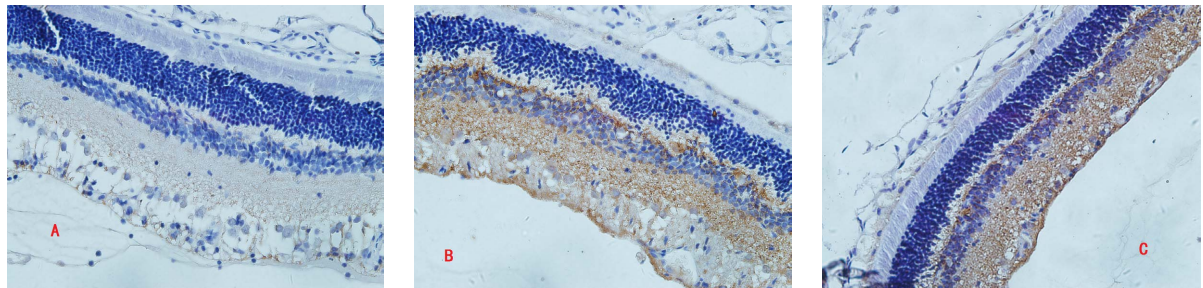


**Figure 2.** Positive expression of HO-1 protein in the retina of each group ( $\times 400$ ). A: The CON group; B: The RI group 24 hours after RIRI; C: The N + R group 24 hours after RIRI

**图 2.** 各组视网膜 HO-1 蛋白表达情况( $\times 400$ )。A: 正常对照组; B: RIRI 组 RIRI 后 24 h; C: N + R 组 R 后 24 h

**Table 1.** Number of HO-1 positive cells in each group at different time points (cells·mm<sup>-2</sup>)  
**表 1.** 各组不同时间点 HO-1 阳性细胞数(cells·mm<sup>-2</sup>)

Group	12 hours	24 hours	48 hours	3 days	7 days
R	119.22 ± 4.76	128.53 ± 4.28	130.78 ± 4.13	98.22 ± 5.27	51.22 ± 5.13
N + R	136.26 ± 4.25	140.78 ± 4.97	143.34 ± 5.18	107.48 ± 5.21	62.27 ± 5.15
t	4.156	4.441	2.848	2.873	2.862
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05



**Figure 3.** Positive expression of caspase-3 protein in the retina of each group (×400). A: The CON group; B: The R group 48 hours after RIRI; C: The N + R group 48 hours after RIRI

**图 3.** 各组视网膜 caspase-3 蛋白表达情况(×400)。A: 正常对照组; B: R 组 R 后 48 h; C: N + R 组 R 后 48 h

**Table 2.** Number of caspase-3 positive cells in each group at different time points (cells·mm<sup>-2</sup>)  
**表 2.** 各组不同时间点 caspase-3 阳性细胞数(cells·mm<sup>-2</sup>)

Group	12 hours	24 hours	48 hours	3 days	7 days
R	220.64 ± 5.67	413.54 ± 5.35	318.86 ± 5.87	60.56 ± 6.07	21.47 ± 4.56
N + R	190.54 ± 4.77	336.78 ± 4.69	231.34 ± 5.57	48.89 ± 5.67	17.57 ± 4.46
t	2.865	3.789	3.268	2.986	2.802
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

#### 4. 讨论

组织的缺血再灌注导致的抗氧化应激损伤存在于身体诸多器官, 眼、肾脏、脑组织常见, HO-1 广泛参与组织细胞的抗氧化应激[15], 是体内一种内源性保护因子, 对肝组织、肺组织、血管内皮细胞、胶质细胞具有保护作用, 可减轻炎症损伤[16]可降低氧化应激的损伤物质, 升高抗氧化应激物质[17] [18], 通过诱导血红素加氧酶-1 的表达抑制氧化应激和血管钙化[18]。HO-1 调节 Nrf2 发挥抗炎以及抗氧化作用[19], 柚皮素通过调控 HO-1 信号通路, 增强 Nrf2 和 HO-1 的表达, 促进抗氧化酶 SOD、GSH-Px 释放, 对百草枯中毒大鼠急性肺损伤具有保护作用[20], 同理是通过增强 Nrf2 和 HO-1 的表达减轻高血压大鼠肾损伤[21]。那么, 柚皮素在大鼠缺血再灌注损伤的视网膜中对 HO-1 起到什么作用, 柚皮素还可在治疗后减少衰老诱导的视网膜各层结构如视网膜内丛状层和内核层萎缩变薄减轻视网膜衰老[22], 柚皮素通过改变细胞凋亡及 Nrf2-ARE 减轻糖尿病视网膜病变大鼠氧化损伤[14], HO-1 是 Nrf2 介导的组织抗氧化机制中其中一种重要的组织保护酶, 对此, 我们进行实验研究, 柚皮素处理后的大鼠缺血再灌注损伤的视网膜 HO-1 含量在 12 h、24 h、48 h、3 d、7 d 各组均高于对照组, 见图 2, 峰值在 48 h, 波峰前移增宽, HO-1 含量在 24~48 h 含量明显高于对照组, 各组差异均有统计学意义, 见表 1。

caspase-3 是细胞凋亡信号通路下游关键的执行蛋白酶, 而活性 caspase-3 是凋亡发生前的重要蛋白, 对于凋亡的发生具有重要意义, 多项研究证实, caspase-3 在缺血再灌注损伤组织中起重要作用[15] [23], 而柚皮素对心肌 I/R 损伤大鼠细胞凋亡的影响研究中证实 caspase-3 蛋白水平较 I/R 组降低[24], 降低了细胞凋亡, 低氧预适应可改变大鼠缺血视网膜 caspase-3 蛋白水平[25], 故推测柚皮素对损伤组织的保护作用可通过 caspase-3 调节, 本实验中柚皮素处理后的大鼠缺血再灌注损伤的视网膜 caspase-3 蛋白含量在 12 h、24 h、48 h、3 d、7 d 各组均低于对照组, 见图 3, 峰值在 24h, 各组差异均有统计学意义, 见表 2。

总之, 柚皮素可以升高缺血再灌注大鼠视网膜中 HO-1 蛋白的表达, 降低 caspase-3 蛋白含量, 减轻再灌注大鼠视网膜的损伤, 具有组织保护作用。

## 参考文献

- [1] Muthaiah, V.P., et al. (2013) Neuroprotective Role of Naringenin on Carbaryl Induced Neurotoxicity in Mouse Neuroblastoma Cells. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, **4**, 192-197.
- [2] Chtourou, Y., et al. (2014) Protective Effects of Naringenin on Iron-Overload-Induced Cerebral Cortex Neurotoxicity Correlated with Oxidative Stress. *Biological Trace Element Research*, **158**, 376-383. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9948-0>
- [3] Rajappa, R., et al. (2018) Antioxidant Potential of Naringenin Helps to Protect Liver Tissue from Streptozotocin-Induced Damage. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, **7**, 76-84.
- [4] 冯颖倩, 左学兰, 李瑞芳, 等. 柚皮素对阿霉素损伤的正常血细胞的保护作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 790-793.
- [5] 梅繁勃, 王文妍, 李冬梅, 等. 柚皮素对缺血再灌注损伤心肌保护作用的机制研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 541-544. <https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.201605004>
- [6] 王欢. 柚皮素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的抗氧化作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2022. <https://doi.org/10.27215/d.cnki.glzyu.2022.000129>
- [7] 朱蕾, 张丽. 柚皮素对肺缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(3): 229-232. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1009-5918.2017.03.018>
- [8] 刘微, 张洋, 郭建超, 练鹏影, 吴敏华, 丁文婷. 柚皮苷对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(4): 292-294. <https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2017.04.001>
- [9] 王毅华. 柚皮素对神经细胞糖氧剥夺/再灌注模型氧化应激作用影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [10] 魏莱, 荣愈平, 刘胜武, 等. 柚皮素对肠缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 贵州医药, 2017, 41(9): 914-916.
- [11] 徐辉勇, 陈金鹏, 章剑. 柚皮素对糖尿病视网膜病变大鼠氧化损伤、细胞凋亡及 Nrf2-ARE 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(2): 128-132.
- [12] 王凯华. 基于线粒体功能失调与 Nrf2 介导的抗氧化应激探索柚皮素对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [13] 于淼, 刘洋, 李美娜. 柚皮素对新生鼠缺血缺氧性脑损伤的保护作用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(6): 541-544. <https://doi.org/10.20010/j.issn.1000-1905.2022.06.0541>
- [14] 刘丽华. 柚皮苷对糖尿病视网膜病变的保护作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [15] Fukuda, K., Hirooka, K., Mizote, M., Nakamura, T., Itano, T. and Shiraga, F. (2010) Neuroprotection against Retinal Ischemia-Reperfusion Injury by Blocking the Angiotensin II Type 1 Receptor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **51**, 3629-2638. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4107>
- [16] Gupta, I., et al. (2017) Hemin, a Heme Oxygenase-1 Inducer, Restores the Attenuated Cardioprotective Effect of Ischemic Preconditioning in Isolated Diabetic Rat Heart. *Human and Experimental Toxicology*, **36**, 867-875. <https://doi.org/10.1177/09603271166673169>
- [17] 肖正霞, 赵岩松, 王晓莉, 李聪伶. 低氧预适应对缺血再灌注损伤大鼠视网膜低氧诱导因子-1 $\alpha$  和血红素氧合酶-1 表达的影响[J]. 眼科新进展, 2015, 35(4): 310-313, 317.
- [18] 李德东, 李波, 孙岳枫, 于泳浩, 魏立国, 吕国义. 富氢液对糖尿病大鼠周围神经病变血红素氧合酶 1 表达的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(11): 1095-1098.

- 
- [19] 付京城, 何俊辉, 仝江, 吴魏, 郭爽, 杨彦宾, 韩莹倩, 王月影, 李和平. HO-1 在巨噬细胞中的抗炎和抗氧化作用[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(2): 807-816. <https://doi.org/10.16431/j.cnki.1671-7236.2023.02.038>
- [20] 阮丹, 朱金月, 罗波, 等. 柚皮素通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路对百草枯中毒大鼠急性肺损伤保护的作用[J]. 中国急救医学, 2021, 41(6): 524-528.
- [21] 刘雨, 汤容, 王晓霜. 柚皮素通过增强 NRF-2/HO-1 信号活性减轻实验性妊娠高血压模型大鼠的肾损伤[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(4): 359-366. <https://doi.org/10.16705/j.cnki.1004-1850.2022.04.005>
- [22] 晏锋. 长期口服柚皮素对视网膜衰老的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022. <https://doi.org/10.27232/d.cnki.gnchu.2022.000854>
- [23] 袁春华, 程谟鑫, 李影, 等. 丹参对脑缺血再灌注损伤脑组织中 p-Akt、Caspase-3 和 HIF-1 $\alpha$  蛋白的影响[J]. 中国医药科学, 2021, 11(9): 23-26.
- [24] 兰卓, 王欢, 何夕松, 等. 柚皮素对心肌缺血/再灌注损伤大鼠 PI3K/AKT 信号通路和内质网应激及其相关凋亡通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(1): 41-47.
- [25] 赵岩松, 赵堪兴, 王晓莉, 牟青杰, 王丽, 毕学辉. 低氧预适应对缺血再灌注损伤大鼠视网膜促红细胞生成素及活性 Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 眼科新进展, 2013, 33(1): 5-8.