

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.165

姜黄素的抗氧化性对视网膜退行性疾病的影响

许莞菁¹, 孙雨浩², 赵军³

1. 复旦大学附属中山医院青浦分院 眼科, 上海 201799
2. 复旦大学附属中山医院青浦分院 耳鼻咽喉科, 上海 201799
3. 临沂市人民医院 眼科, 山东 临沂 276000

摘要: 视网膜退行性疾病的病因和发病机制十分复杂, 其中氧化应激因素造成的损伤不容忽视。姜黄素是具有多种生物活性的一种天然化合物, 由于分子结构特殊, 姜黄素可以清除活性氧并激活抗氧化防御系统, 并且由于亲脂性强, 姜黄素可以通过血-视网膜屏障作用于视网膜, 故其对视网膜退行性疾病的治疗具备极高的研究价值。本文主要就姜黄素的抗氧化特性在几种视网膜退行性疾病中的应用以及相关研究进展作一综述。

关键词: 视网膜退行性疾病; 抗氧化; 姜黄素; 活性氧

中图分类号: R775 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)01-0146-06

引用格式: 许莞菁, 孙雨浩, 赵军. 姜黄素的抗氧化性对视网膜退行性疾病的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1): 146-151. XU Wanjing, SUN Yuhao, ZHAO Jun. Effects of antioxidant activity of curcumin in retinal degenerative diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(1): 146-151.

Effects of antioxidant activity of curcumin in retinal degenerative diseases

XU Wanjing¹, SUN Yuhao², ZHAO Jun³

1. Department of Ophthalmology, QingPu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201799, China
2. Department of Otolaryngology, QingPu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201799, China
3. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong, China

Abstract: The etiology and pathogenesis of retinal degenerative diseases are very complex, and the damage caused by oxidative stress cannot be ignored. Curcumin is a natural compound with a variety of biological activities. Owing to its distinct molecular structure, curcumin can scavenge reactive oxygen species and activate the antioxidant defense system. Moreover, because of its strong lipophilicity, curcumin can cross the blood-retinal barrier and act on the retina. Therefore, it has a high research value in the treatment of retinal degenerative diseases. This article reviews the application and related research progress of the antioxidant properties of curcumin in several retinal degenerative diseases.

Key words: Retinal degenerative diseases; Antioxidant; Curcumin; Reactive oxygen species

视网膜退行性疾病属于神经退行性疾病, 是一组具有异质性和复杂病因的疾病, 包括糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa, RP)、青光眼等^[1]。尽管视网膜退行性疾病的具体发病机制各不相同, 但共同特征是视网膜细胞的进行性损伤或死亡, 进一步导致视力受损甚至完全失明, 目前尚无有效的治愈方法^[2-3]。

氧化应激是许多视网膜退行性疾病的重要致病因素^[4]。作为接收光信号传递视觉的组织, 视网膜长期暴露于紫外线等氧化应激源, 所以更易出现氧

化还原系统的失衡^[5]。氧化应激会使 DNA、脂质和蛋白质受损, 从而影响细胞正常的代谢与循环, 甚至诱导细胞坏死或凋亡^[6]。研究表明, 抗氧化药物如和血明目片能够通过减少视网膜细胞损伤有效干预视网膜退行性疾病^[7]。

姜黄素是从传统草药姜黄根茎中提取的天然多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗增殖、抗血管生成等多种药用价值, 因其结构中含有多种功能性抗氧化基团, 姜黄素能够有效对抗氧化应激产生的损伤^[8-9]。关于姜黄素在视网膜退行性疾病中的疗效尚无定论, 本文就目前姜黄素的抗氧化生物活性在常见视网膜退行性疾病中的研究情况作一综述, 以期找到

收稿日期: 2023-04-27

通信作者: 许莞菁. E-mail: xuwanjing23@163.com

有效性好、安全性高和价格低的新型治疗方法。

1 氧化应激对视网膜退行性疾病的影响

正常情况下,机体的氧化剂和抗氧化剂处于氧化还原平衡状态,线粒体有氧化代谢产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会被内源性抗氧化防御系统清除,但在病理条件下,氧化剂和抗氧化剂之间的平衡发生紊乱,抗氧化防御系统无法处理过度积累的 ROS,造成氧化应激损伤^[10-11]。可见,ROS 过多或抗氧化防御系统减弱都会导致氧化应激的发生。机体的抗氧化防御系统机制随着年龄的增长出现生理性减弱,使大脑与眼睛对氧化应激损伤的抵抗能力变弱,增加了神经退行性疾病与眼部退行性疾病的易感性^[12]。

与大脑一样,眼睛容易受到氧化应激的影响,一方面,眼睛经常直接暴露于可产生 ROS 的外源性环境中,如紫外线、可见光、电离辐射、化疗药物和环境毒素,另一方面,紫外线还可以通过在照射的细胞中激活色氨酸、卟啉和核黄素来产生 ROS,因此,环境因素和代谢因素产生的氧化应激是眼部退行性疾病的重要致病机制^[13-14]。

视网膜源于胚胎时期的神经外胚层,与大脑和脊髓共同组成中枢神经系统^[15]。视网膜耗氧量高,且富含多不饱和脂肪酸,线粒体中大量产生的 ROS 可以攻击细胞膜上的多不饱和脂肪酸,从而破坏细胞膜完整性,进一步诱导程序性细胞死亡或炎症^[16-17]。氧化应激可导致视网膜变性,与许多视网膜退行性疾病的发病相关,如 DR、AMD、RP、青光眼等^[4]。

1.1 氧化应激与 DR

DR 是糖尿病的一种进行性眼部微血管并发症,是导致糖尿病患者失明的主要原因,其病理特征是高血糖介导的视网膜毛细血管基底膜增厚、视网膜血管通透性增加、组织缺血以及新生血管形成,若新生血管渗漏会进一步造成玻璃体积血或牵拉性视网膜脱离,严重危害视力^[18]。氧化应激是 DR 关键的致病因素之一,表观遗传修饰不规则、代谢途径异常、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 活性减弱及线粒体功能障碍等均与 DR 中 ROS 的过度积累有关,高血糖诱导的氧化应激会导致炎症、脂质过氧化、线粒体缺陷、细胞凋亡、微循环紊乱和神经变性,最终会损害视网膜血管和周围组织^[19]。

1.2 氧化应激与 AMD

AMD 的特征是视网膜中央部分的进行性变

性,可导致中心性视力损害,其具体病理改变表现为黄斑区变性、视网膜色素上皮层萎缩、脉络膜新生血管形成等^[20]。黄斑中央区域 250~600 μm 范围内不存在视网膜血管,其血供来自于外侧的脉络膜,且黄斑代谢需求高,因此信号转导会产生大量内源性 ROS,此外,黄斑作为视网膜视觉最敏锐的区域富含光感受器视锥细胞,会接受光刺激从而被外源性氧化应激因素影响,导致相应位置的视网膜色素上皮及脉络膜发生氧化损伤^[21]。

1.3 氧化应激与 RP

RP 是一种由一系列基因突变引起的遗传性视网膜病变,多与光感受器细胞进行性死亡和视网膜色素上皮功能障碍相关^[22]。尽管 RP 与遗传关系紧密,非遗传因素如氧化应激在其发生发展中也起着重要作用,多数 RP 相关的基因突变会使光感受器视杆细胞功能障碍甚至死亡,早期出现夜盲症和周边视野缺损,进而视锥细胞也会受损,视网膜发生血供减少和色素上皮退化等退行性改变,氧化代谢异常导致 ROS 的积累,而氧化应激又进一步促进 RP 的光感受器细胞变性,如此恶性循环最终可使视力丧失^[23]。此外,小胶质细胞也可能是 RP 氧化应激的关键靶点,小胶质细胞是 ROS 的主要来源,当其活化时可以加重 RP 的神经炎症和变性^[23-24]。

1.4 氧化应激与青光眼

青光眼是能够损伤视神经并造成特征性视野缺损的一组进行性眼病,是全球范围内不可逆视力丧失的主要原因^[25]。青光眼的发病机制尚不明了,高龄和高眼压被认为是主要的危险因素,而氧化应激与这两者均有关联^[26]。青光眼的易感性随着年龄的增长而增加,这可能是由于抗氧化防御系统的生理性减弱,比如抗氧化防御酶活性降低^[13]。青光眼眼压升高是因为房水生成过多或外流受阻,而小梁网系统是房水重要的外流通道,氧化应激能够诱导小梁网 DNA 损伤和细胞凋亡从而使房水流出通道受损,引起眼压升高^[27-28]。此外,持续的氧化应激能够造成视网膜神经节细胞进行性凋亡,导致青光眼的不可逆性视功能损害和视野缺损^[29]。因此氧化应激被认为在青光眼的发病机制中起着重要作用。

2 姜黄素的抗氧化生物活性

2.1 抗氧化防御系统

为了应对 ROS 产生的影响,机体配备了相应的抗氧化防御系统,以保护细胞免受氧化应激的损伤。Nrf2 是调节抗氧化蛋白产生的转录因子,动态平衡下,Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-

like ECH associated protein 1, Keap1) 在细胞质中结合,一直处于细胞质中的 Nrf2 最终会被用于泛素化或蛋白酶体降解,然而在 ROS 等氧化应激因素刺激下,Keap1 被氧化导致构象发生改变,Nrf2 被 Keap1 释放之后转移到细胞核中,核 Nrf2 与小分子肌腱膜纤维肉瘤蛋白结合成异二聚体后,识别并与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,调节一系列抗氧化基因的转录^[30]。

Keap1-Nrf2-ARE 信号通路的下游抗氧化防御酶包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽转移酶、醌氧化还原酶-1、谷氨酰半胱氨酸连接酶以及血红素加氧酶-1 等,而抗氧化防御酶又能催化谷胱甘肽、胆红素等一系列抗氧化产物的合成,这些保护性蛋白可以调节细胞的氧化还原状态,维持细胞稳态^[31]。

2.2 姜黄素

姜黄素来自于姜科植物姜黄的地下根茎,由德国科学家 Vogel 和 Pelletier 在 1815 年首次分离出来^[32]。姜黄素具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抑制新生血管、抗抑郁、抗衰老、促进伤口愈合、增强记忆力等,不仅在中医和印度传统医学中应用广泛,现代医学也发现了姜黄素在癌症、代谢性疾病、心血管疾病、传染病、神经退行性疾病和自身免疫性疾病中的治疗潜力^[32-34]。除了具备广泛的生物活性以及对多种疾病的有效性之外,姜黄素的优势还有安全性高、耐受性好和成本低,因此,近年医学界对其的研究越来越深入,姜黄素已被认为是一种能够有效对抗氧化应激的药物^[9]。

2.3 姜黄素的抗氧化机制

基于氧化应激的重要影响,理想的退行性疾病的治疗药物应该具备清除 ROS 或激活抗氧化防御系统的能力。姜黄素含有多种抗氧化基团,一方面,因其结构中存在酚基、亚甲基等可以提供氢原子的基团,姜黄素具有与 ROS 发生反应的能力,直接清除过氧化氢、超氧化物、羟自由基、单线态氧等^[9,35];另一方面,姜黄素含有烯键与酮基共轭相连形成的两个迈克尔受体,能够与 Keap1 上相邻的两个巯基反应形成共轭物,导致 Keap1 构象发生改变,释放 Nrf2,从而通过 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路,增加多种抗氧化防御酶的表达,上调细胞保护反应^[30,36]。可见姜黄素因其结构的特殊性,既可以直接清除 ROS,也可以间接激活内源性抗氧化防御系统,姜黄素的抗氧化生物活性在视网膜退行性疾病的治疗中具有极大的潜力。

3 姜黄素在视网膜退行性疾病中的作用

姜黄素是一种高亲脂性的天然化合物,不仅能够通过血脑屏障,在许多常见神经退行性疾病中发挥抗氧化保护作用,还能穿过血-视网膜屏障,作用于视网膜,与眼睛其它部位相比,给药后视网膜色素上皮、视神经及巩膜中的姜黄素含量更高,而玻璃体和晶状体中姜黄素含量较低^[37-39]。下文列举了目前姜黄素在 DR、AMD、RP 及青光眼这些视网膜退行性疾病中与抗氧化应激机制相关的一些研究。

3.1 姜黄素在 DR 中的作用

高血糖诱导的视网膜氧化应激已被确定为 DR 的主要致病因素,在急性和慢性暴露于高葡萄糖浓度的人视网膜色素上皮细胞中发现姜黄素治疗能够减少 ROS 产生,并可一定程度上恢复被氧化应激改变的 DNA 甲基转移酶功能,即姜黄素能从表观遗传机制层面改善 DR 的病理状态^[40]。氧化应激通过影响视网膜神经胶质细胞中蛋白质的表达,使视网膜光感受器和神经元的功能以及血-视网膜屏障的整体性受到破坏,在链脉佐菌素诱导的 DR 大鼠中,姜黄素可以下调视网膜丙二醛水平,上调视网膜谷胱甘肽水平,抑制 DR 的氧化应激,对视网膜中主要的神经胶质细胞 Müller 细胞发挥保护作用^[41]。在低剂量链脉佐菌素联合高能量饮食诱导的 DR 大鼠中,同样观察到姜黄素降低了视网膜中丙二醛含量,而视网膜中超氧化物歧化酶活性和总抗氧化能力则在姜黄素的作用下明显增强,糖尿病引起的视网膜厚度变薄、神经节细胞和内核层细胞凋亡、毛细血管基底膜增厚以及光感受器膜盘结构紊乱得到改善^[42]。这些研究表明,姜黄素可以通过减低 ROS 水平或上调视网膜的抗氧化能力来抑制 DR 的氧化应激损伤。

3.2 姜黄素在 AMD 中的作用

AMD 中视网膜老化和黄斑变性与慢性氧化应激诱导的视网膜色素上皮细胞功能障碍或缺失有关,研究表明,姜黄素在 H₂O₂ 诱导的人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 中发挥保护作用,而姜黄素这种抗氧化应激的机制可能是通过上调抗氧化防御酶血红素加氧酶-1 以及降低 ROS 水平实现的^[43]。在来源于 AMD 患者的视网膜色素上皮细胞中也发现姜黄素有效阻止了 H₂O₂ 诱导的细胞死亡并抑制了细胞中 ROS 的产生,血红素加氧酶-1、超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶的表达显著增加,姜黄素不仅可以上调抗氧化防御酶,还可以抑制促血管生成因子和 JNK 信号通路,在氧化应激损伤的视网膜

色素上皮细胞中减少炎症反应和细胞死亡^[44]。光刺激产生的氧化应激损伤是 AMD 的发病机制之一,在光诱导视网膜变性的 AMD 大鼠中,姜黄素能抑制光感受器细胞死亡并保护视网膜的结构和功能,其内在机制可能是姜黄素可以降低氧化应激、炎症及凋亡相关基因在视网膜中的表达,视网膜中氧化应激和炎症标志物的基础水平减少,而姜黄素保护视网膜细胞免受氧化应激介导的死亡也许是通过激活 Nrf2 信号通路和抑制 NF- κ B 信号通路实现的^[45]。从以上这些实验可以推测,姜黄素对氧化应激导致的 AMD 具有治疗作用。

3.3 姜黄素在 RP 中的作用

N-甲基-N-亚硝基脲可以选择性提高光感受器细胞中 ROS 水平并导致光感受器细胞死亡,类似于 RP 的发病过程,在 N-甲基-N-亚硝基脲诱导的 RP 大鼠中,姜黄素处理显著降低了视网膜中氧化 DNA 损伤标志物水平和光感受器细胞的凋亡率,姜黄素通过减少氧化应激为 RP 的光感受器细胞提供了保护^[38]。RP 会优先影响光感受器视杆细胞,这是由于视杆细胞中视紫红质基因突变导致视紫红质蛋白错误折叠和聚集体形成,视紫红质基因突变是 RP 最常见的病因,在表达突变型视紫红质的细胞和大鼠模型中,姜黄素可以使突变蛋白聚集体解离并缓解内质网应激,还可以改善视网膜形态、功能、基因表达和视紫红质定位^[39]。氧化应激、蛋白质错误折叠、不溶性聚集体形成、内质网应激等多种因素在 RP 的发病机制中起着重要作用,姜黄素具有治疗由这些因素引起的退行性疾病的潜力,姜黄素的抗氧化等生物活性在 RP 中的作用还有待进一步研究。

3.4 姜黄素在青光眼中的作用

在 H₂O₂ 诱导的猪小梁网细胞这种青光眼相关的氧化应激模型中,姜黄素对慢性氧化应激导致的小梁网细胞死亡具有抑制作用,其内在机制可能是姜黄素可以降低细胞内 ROS 水平^[46]。同样,在 H₂O₂ 诱导的人小梁网细胞中,经含有姜黄素的水凝胶处理后,线粒体 ROS 的产量和凋亡细胞显著减少,与动物细胞的研究结果一致,表明姜黄素在小梁网细胞中的抗氧化作用有助于减轻持续氧化损伤导致的房水流出通道退行性改变,从而防止眼压水平的不可控升高^[27]。此外,青光眼的视网膜退行性改变和不可逆性视功能损害与视网膜神经节细胞的丢失有关,氧化应激不仅可以直接损伤视网膜神经节细胞,还可以通过诱导胶质细胞功能障碍引起退行性改变间接造成视网膜神经节细胞损伤,用姜黄素预处理 H₂O₂ 诱导慢性氧化应激的 BV-2 小胶质细

胞,相较于未处理组,细胞内 ROS 产生和细胞凋亡率明显减少,细胞活力增加,在烧灼巩膜上静脉法诱导的高眼压大鼠青光眼模型中,姜黄素处理降低了视网膜神经节细胞的死亡率,Caspase3、BAX、细胞色素 c 和 BCL2 是可以反映细胞凋亡和线粒体氧化损伤的指标,无论是在细胞还是动物模型中均观察到,姜黄素抑制了促凋亡因子 Caspase3、BAX 和细胞色素 c 的表达,促进了抗凋亡因子 BCL2 的表达,提示姜黄素通过抑制氧化应激损伤发挥神经保护作用,这有望成为一种新型青光眼辅助治疗的手段^[47]。

4 小 结

姜黄素的抗氧化生物活性在常见的视网膜退行性疾病中发挥着重要作用,已有许多实验证明了姜黄素对 DR、AMD、RP 及青光眼氧化应激损伤的治疗效果,多种抗氧化基团的存在和通过血-视网膜屏障的能力使姜黄素在应用于视网膜退行性疾病时具备了更大的优势。姜黄素虽然有良好的亲脂性,但其水溶性和生物利用率较差,为了解决这样的问题,目前已研发出姜黄素佐剂、脂质体姜黄素、姜黄素纳米颗粒、姜黄素磷脂复合物、姜黄素结构类似物等新型姜黄素制剂。姜黄素具有可观的应用前景,并且由于姜黄价格低廉,若能在未来进一步验证姜黄素在更多视网膜退行性疾病临床研究中的利用价值,可以显著减轻患者的经济负担。

参考文献:

- [1] Kaur G, Singh NK. The role of inflammation in retinal neurodegeneration and degenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 386. doi:10.3390/ijms23010386
- [2] Lin JB, Apte RS. NAD⁺ and sirtuins in retinal degenerative diseases: a look at future therapies[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 67: 118-129. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.06.002
- [3] 赵雅,马严,姚牧笛,等. 表观遗传修饰对视网膜神经退行性疾病的调控作用研究进展[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(7): 551-556. doi:10.13389/j.cnki.rao.2022.0113
ZHAO Ya, MA Yan, YAO Mudi, et al. Advances in epigenetic modification and its regulation in retinal neurodegenerative diseases[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2022, 42(7): 551-556. doi:10.13389/j.cnki.rao.2022.0113
- [4] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1255. doi:10.3390/ijms23031255
- [5] Zhang SM, Fan B, Li YL, et al. Oxidative stress-involved

- mitophagy of retinal pigment epithelium and retinal degenerative diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43 (7): 3265-3276. doi:10.1007/s10571-023-01383-z
- [6] Saccà SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases[J]. *Mutat Res*, 2013, 752(2): 153-171. doi:10.1016/j.mrrrev.2013.01.001
- [7] 席玉婕.基于整合策略的和血明目片干预视网膜退行性疾病的主效应环节及临床定位研究[D].天津:天津中医药大学,2022.doi:10.27368/d.cnki.gtzyy.2022.000318
- [8] Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises[J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 807-818. doi:10.1021/mp700113r
- [9] Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, et al. Curcumin in liver diseases: a systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 855. doi:10.3390/nu10070855
- [10] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180-183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002
- [11] Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4⁺T cells in neurodegenerative diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 114. doi:10.3389/fncel.2018.00114
- [12] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing [J]. *Nature*, 2000, 408 (6809): 239-247. doi:10.1038/35041687
- [13] Saccà SC, Cutolo CA, Ferrari D, et al. The eye, oxidative damage and polyunsaturated fatty acids [J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 668. doi:10.3390/nu10060668
- [14] Ikehata H, Ono T. The mechanisms of UV mutagenesis [J]. *J Radiat Res*, 2011, 52 (2): 115-125. doi:10.1269/jrr.10175
- [15] Feldheim DA, O'Leary DDM. Visual map development: bidirectional signaling, bifunctional guidance molecules, and competition [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2 (11): a001768. doi:10.1101/cshperspect.a001768
- [16] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843. doi:10.1155/2019/5080843
- [17] Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. Role of curcumin in retinal diseases-a review [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260 (5): 1457-1473. doi:10.1007/s00417-021-05542-0
- [18] Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4940825. doi:10.1155/2019/4940825
- [19] Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799
- [20] Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17 [J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(11): 1484-1498. doi:10.1001/archophth.123.11.1484
- [21] Handa JT. How does the macula protect itself from oxidative stress? [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33 (4): 418-435. doi:10.1016/j.mam.2012.03.006
- [22] Moreno ML, Mérida S, Bosch-Morell F, et al. Autophagy dysfunction and oxidative stress, two related mechanisms implicated in retinitis pigmentosa [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1008. doi:10.3389/fphys.2018.01008
- [23] Murakami Y, Nakabeppu Y, Sonoda KH. Oxidative stress and microglial response in retinitis pigmentosa [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7170. doi:10.3390/ijms21197170
- [24] Gallenga CE, Lonardi M, Pacetti S, et al. Molecular mechanisms related to oxidative stress in retinitis pigmentosa [J]. *Antioxidants*, 2021, 10 (6): 848. doi:10.3390/antiox10060848
- [25] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review [J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1901-1911. doi:10.1001/jama.2014.3192
- [26] Fan Gaskin JC, Shah MH, Chan EC. Oxidative stress and the role of NADPH oxidase in glaucoma [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 238. doi:10.3390/antiox10020238
- [27] Cheng YH, Ko YC, Chang YF, et al. Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 179: 179-187. doi:10.1016/j.exer.2018.11.017
- [28] Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, et al. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients [J]. *Am J Med*, 2003, 114(8): 638-646. doi:10.1016/S0002-9343(03)00114-1
- [29] Adornetto A, Rombold L, Morrone LA, et al. Natural products: evidence for neuroprotection to be exploited in glaucoma [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3158. doi:10.3390/nu12103158
- [30] Rahban M, Habibi-Rezaei M, Mazaheri M, et al. Antiviral potential and modulation of Nrf2 by curcumin: pharmacological implications [J]. *Antioxidants*, 2020, 9 (12): 1228. doi:10.3390/antiox9121228
- [31] Yu C, Xiao JH. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6635460. doi:10.1155/2021/6635460

- [32] Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1325-1348. doi:10.1111/bph.13621
- [33] Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(8): 1672-1692. doi:10.1111/bph.12131
- [34] 陈美霓,郭巍,郝琴,等. 姜黄素的药理作用、临床应用及机制研究进展[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2021, 19(3): 96-99. doi:10.19893/j.cnki.ydyxb.2020-0166
- CHEN Meini, GUO Wei, HAO Qin, et al. Research progress on pharmacological action, clinical application and mechanism of curcumin[J]. *Journal of Yan'an University(Medical Science Edition)*, 2021, 19(3): 96-99. doi:10.19893/j.cnki.ydyxb.2020-0166
- [35] Ak T, Gülçin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin[J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 174(1): 27-37. doi:10.1016/j.cbi.2008.05.003
- [36] Qu Z, Sun JC, Zhang WN, et al. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 87-102. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.028
- [37] Tsai YM, Chien, Lin LC, et al. Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration [J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1): 331-338. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.06.030
- [38] Emoto Y, Yoshizawa K, Uehara N, et al. Curcumin suppresses N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor apoptosis in Sprague-Dawley rats[J]. *In Vivo*, 2013, 27(5): 583-590.[PubMed]
- [39] Vasireddy V, Chavali VR, Joseph VT, et al. Rescue of photoreceptor degeneration by curcumin in transgenic rats with P23H rhodopsin mutation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21193. doi:10.1371/journal.pone.0021193
- [40] Maugeri A, Mazzone MG, Giuliano F, et al. Curcumin modulates DNA methyltransferase functions in a cellular model of diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 5407482. doi:10.1155/2018/5407482
- [41] Zuo ZF, Zhang Q, Liu XZ. Protective effects of curcumin on retinal Müller cell in early diabetic rats[J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(4): 422-424. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.02
- [42] Yang F, Yu JQ, Ke F, et al. Curcumin alleviates diabetic retinopathy in experimental diabetic rats[J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 60(1): 43-54. doi:10.1159/000486574
- [43] Woo JM, Shin DY, Lee SJ, et al. Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of heme oxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 901-908
- [44] Chang YC, Chang WC, Hung KH, et al. The generation of induced pluripotent stem cells for macular degeneration as a drug screening platform: identification of curcumin as a protective agent for retinal pigment epithelial cells against oxidative stress[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 191. doi:10.3389/fnagi.2014.00191
- [45] Mandal MN, Patlolla JM, Zheng LX, et al. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(5): 672-679. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.006
- [46] Lin CB, Wu XM. Curcumin protects trabecular meshwork cells from oxidative stress[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 4327-4332. doi:10.1167/iovs.16-19883
- [47] Yue YK, Mo B, Zhao J, et al. Neuroprotective effect of curcumin against oxidative damage in BV-2 microglia and high intraocular pressure animal model[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(8): 657-664. doi:10.1089/jop.2014.0022

(编辑:王磊)