

γ -39983 预处理对缺血-再灌注损伤大鼠视网膜的保护作用

蒙青青, 刘 苏

作者单位:(400010) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第二医院眼科

作者简介:蒙青青,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:刘苏,男,四川大学医学硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,国家卫生部防盲专家组成员,重庆市医学会眼科专业委员会、视光专业委员会委员,研究方向:青光眼。liusu2836@sina.com

收稿日期:2013-04-25 修回日期:2013-06-17

Protection of γ - 39983 preconditioning from retinal ischemia - reperfusion injury in rats

Qing-Qing Meng, Su Liu

Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Su Liu. Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. liusu2836@sina.com

Received: 2013-04-25 Accepted: 2013-06-17

Abstract

• AIM: To investigate the neuroprotective effect of rho-associated coiled coil-forming protein kinase (ROCK) inhibitor γ -39983 on retinal ischemia reperfusion (IR) injury in rats.

• METHODS: Sixty adult SD rats were randomly assigned into normal group ($n=15$), IR group ($n=15$), saline group ($n=15$), γ -39983 group ($n=15$), and the rats in later three groups were induced retinal IR by intra-anterior chamber infusion of saline solution. Rats in the saline and γ -39983 groups were intravitreally injected with normal saline and γ -39983 respectively, 5 minutes prior to the induction of ischemia. The protein expression of intercellular cell adhesion molecules-1 (ICAM-1) was determined by immunohistochemical staining. Retrograde labeling of retinal ganglion cells (RGCs) with fluorogold was performed to assess the number of RGCs. Histologic studies and electroretinogram were carried out to evaluate retinal damage.

• RESULTS: The preadministration of γ -39983 decreased ICAM-1 expression, elevated the survival rate of RGCs and the recovery rate of amplitude of b wave and O_2 wave significantly, and attenuated the IR-induced the thinning of inner retina.

• CONCLUSION: γ -39983 can protect the rat retina from IR injury at least partially by inhibiting ICAM-1 abnormal

expression, suggesting that γ -39983 may have therapeutic potential for the retinal diseases associated with IR.

• KEYWORDS: retinal ischemia reperfusion; rho-associated coiled coil-forming protein kinase; inhibitor; intercellular cell adhesion molecules-1; neuroprotection

Citation: Meng QQ, Liu S. Protection of γ -39983 preconditioning from retinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(7):1308-1313

摘要

目的:探讨 ROCK 抑制剂 γ -39983 对缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 大鼠视网膜的保护作用。

方法:SD 大鼠 60 只随机分为正常组 ($n=15$)、IR 组 ($n=15$)、生理盐水组 ($n=15$)、 γ -39983 治疗组 ($n=15$)。正常组不做任何处理,后三组制作视网膜 IR 模型(前房加压灌注法),其中生理盐水组和 γ -39983 治疗组于造模前 5min 分别向实验眼玻璃体腔内注入无菌生理盐水和 γ -39983 各 10 μ L。采用免疫组化方法检测细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecules-1, ICAM-1) 表达。荧光金逆行标记计数各组大鼠视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs)。应用组织病理学方法和视网膜电流图评估视网膜损伤程度。

结果: γ -39983 预处理能降低 ICAM-1 蛋白表达和视网膜水肿程度,并且显著提高了视网膜神经节细胞存活率及 b 波和 O_2 相对恢复率,缓解 IR 损伤所致的内层视网膜变薄的情况。

结论: γ -39983 能减轻视网膜 IR 损伤,而这一保护效应在一定程度上与其抑制 ICAM-1 异常表达增加有关,表明 γ -39983 对 IR 损伤相关的视网膜疾病有治疗作用。

关键词:视网膜缺血再灌注; ROCK; 抑制剂; 细胞间黏附分子-1; 神经保护

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.07.03

引用:蒙青青,刘苏. γ -39983 预处理对缺血-再灌注损伤大鼠视网膜的保护作用. 国际眼科杂志 2013;13(7):1308-1313

0 引言

视网膜缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 损伤自 1960 年代被提出后,已证实与许多眼科疾病息息相关。近 20 多年的实验和临床研究表明,眼部 IR 可诱发视网膜剧烈的炎症反应,在白细胞-内皮细胞相互作用下,白细胞活化并渗出于血管外,由此造成了血管高渗透性及严重的组织细胞损伤。细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecules-1, ICAM-1) 在白细胞-内皮细胞相互作用中发挥了重要作用,不仅介导了白细胞和内皮细胞牢

固黏附,而且介导了白细胞渗出^[1,2]。近来的研究表明,炎症期间过度表达的 ICAM-1 还参与调节血管的高渗透性^[3]。

Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coiled coil-forming protein kinase, ROCK) 是一种苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶,为 Rho 蛋白重要的作用底物,在各种组织中普遍表达,并对多种细胞功能进行调节^[4]。大量研究已证实 Rho/ROCK 信号通路在许多疾病中发挥了重要作用,如缺血性脑血管病等,阻断这一通路可对这些疾病产生良好的治疗效果^[5,6]。近来一些体内外实验指出 Rho/ROCK 通路还介导了脂多糖或高糖诱导的 ICAM-1 转录和表达^[7,8]。基于以上认识,本实验制作了视网膜 IR 的动物模型,观察 ROCK 特异性抑制剂 γ -39983 对 IR 视网膜神经元组织的影响,为 IR 损伤相关性视网膜疾病的治疗提供新的方向。

1 材料和方法

1.1 材料 γ -39983 (英国 Tocris Bioscience 公司); 荧光金 (fluorogold, FG, 美国 Biotium 公司); ICAM-1 抗体和二氨基联苯 (DAB) 显色试剂盒 (北京博奥森公司); 即用型 SABC 试剂盒 (武汉博士德生物工程公司); 激光共聚焦显微镜 (德国 Leica 公司); GT-2000NV 视觉电生理仪器 (重庆国特医疗设备有限公司)。药物的制备: 用 9g/L 无菌生理盐水稀释 γ -39983 浓度为 10 μ mol/L。

1.2 方法

1.2.1 实验分组与处理 健康无眼疾的成年雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量 200 ~ 250g, 由重庆医科大学实验动物中心提供。随机分为正常组 ($n=15$)、IR 组 ($n=15$)、生理盐水组 ($n=15$) 和 γ -39983 治疗组 ($n=15$), 选取左眼为实验眼, 后三组制作视网膜 IR 模型。于造模前 5min 生理盐水组和 γ -39983 治疗组分别向实验眼玻璃体腔内注入 9g/L 无菌生理盐水和 γ -39983 各 10 μ L。正常组不做任何处理。

1.2.2 视网膜 IR 模型的建立 10% 水合氯醛 (3mL/kg) 腹腔注射麻醉, 充分散瞳。4.5 号输液针头刺入前房固定, 接通预先连接好的生理盐水输液瓶, 升高输液瓶至与大鼠垂直距离为 150cm 处, 产生 110mmHg (1kPa = 7.5mmHg) 眼内压, 直接检眼镜观察视网膜苍白, 眼底血管断流。持续灌注 60min 后缓慢降低输液瓶高度至动物水平, 留针 1min 后拔出。检眼镜观察证实视网膜恢复血供, 前房及眼底无出血等并发症者纳入实验。

1.2.3 取材与切片 按预定时间 10% 水合氯醛过量麻醉处死大鼠, 摘除眼球, 固定、脱水、石蜡包埋, 沿视神经矢状轴方向制作 4 μ m 厚视网膜切片。

1.2.4 大鼠视网膜 ICAM-1 蛋白表达检测 取 IR 24h 的组织切片, 采用免疫组化 SABC 法, 高压抗原热修复 30min, 滴加 50g/L BSA 封闭液, 室温孵育 20min, 滴加 ICAM-1 一抗, 4 $^{\circ}$ C 过夜, 滴加二抗, 37 $^{\circ}$ C 孵育 20min, 滴加 SABC 试剂, DAB 显色, 苏木素复染, 脱水、透明、封片。以 PBS 液代替一抗作阴性对照。光镜下观察拍照, 以细胞内出现棕黄色颗粒为阳性表达。应用 Image Pro Plus 6.0 图像处理软件分析, 测定 ICAM-1 蛋白阳性血管内皮细胞的平均光密度值 (average optical density, AOD)。

1.2.5 RGCs 标记 于 IR 24h 将大鼠麻醉后固定在脑立体定位仪, 剪除毛发, 常规消毒, 沿颅顶正中中线切开皮肤, 钝性分离组织, 暴露颅骨矢状缝和人字缝, 辨认 Bregma

点。按照大鼠脑立体定位图谱确定双侧上丘 (以 Bregma 点为零点, 后移 6.8mm, 旁开 1.6mm) 和外侧膝状体 (Bregma 点后移 4.6mm, 旁开 4mm 处) 颅骨表面投射点, 并在这 4 个投射点用 5mL 无菌注射针头分别造孔。用 10 μ L 微量注射器吸取 2% 荧光金 (fluorogold, FG), 每孔缓慢注射 2 μ L, 上丘进针深度为 4mm, 外侧膝状体为 5.6mm, 留针 5min 后缓慢出针。间断缝合皮肤, 碘酊消毒。IR 96h 后处死大鼠, 于眼球背侧 12:00 位角巩膜缘处置 10-0 缝线一根作为标记, 取出眼球, 在角膜缘剪一小口, 4% 多聚甲醛固定 12h, 去除眼前节和玻璃体, 分离视网膜, 根据标记点进行视网膜定位铺片和封片。激光共聚焦显微镜下观察, 以视乳头为中心, 根据标记方向以背腹、鼻颞为坐标将视网膜分为 4 个象限, 每个象限距视盘 1/6, 3/6, 5/6 个视网膜半径处拍片, 对每张照片中标记的 RGC 进行计数, 求平均值, 并计算每只大鼠 RGCs 存活率 = 左眼 RGCs / 右眼 RGCs \times 100%。

1.2.6 视网膜电流图检测 参照文献 [9], 于 IR 168h 行大鼠双眼闪光视网膜电流图检测 (flash electroretinogram, F-ERG)。检查前充分散瞳, 暗适应 2h。速眠新 (0.5mL/kg) 肌肉注射麻醉, 固定大鼠在自制实验板上, 角膜表面滴一滴 0.5% 甲基纤维素后安放记录电极 (直径为 5mm 氯化银角膜环形电极), 参考电极和接地电极由银针做成, 分别插入下颌颊黏膜及尾部皮下。遮盖对侧眼, 尽量避免光的刺激。用全视野闪光刺激器, 角膜平面距白色刺激光 20cm, 刺激光强度 3.0cd \cdot s/m², 通频带宽 1 ~ 100Hz, 两次刺激光间隔时间 15s。所有操作均在暗红光下进行, 室温维持在 20 $^{\circ}$ C 左右。每只大鼠双眼分别连续 3 次测量, 记录标准混合反应 b 波及震荡电位 O₂ 波幅值, 取平均值。计算 b 波和 O₂ 波相对恢复率 = 左眼波幅 / 右眼波幅 \times 100%。

1.2.7 组织病理学检查 取 IR 24h 和 168h 的组织切片, 常规 HE 染色。光镜下观察和拍照, 测量 IR 24h 视网膜全层厚度和 IR 168h 内丛状层 (inner plexiform layer, IPL) 厚度。测量方法: 测量距离视盘边缘 200 μ m 处 100 μ m 长度内随机 3 点的厚度, 把所测的 3 个数值的平均数作为一个标本的测量值。

统计学分析: 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组数据行单因素方差分析, 多重比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验过程中有 1 只大鼠因麻醉意外死亡, 晶状体损伤 2 只, 眼内出血 1 只, 均未纳入实验。

2.1 各组大鼠视网膜 ICAM-1 表达变化 再灌注 24h 正常组仅有散在几个阳性细胞表达于神经节细胞层, ICAM-1 蛋白的 AOD 为 0.097。IR 组和生理盐水组 ICAM-1 呈强阳性表达, 主要表达于视网膜神经纤维层、内丛状层、外丛状层, 内核层的胞浆中; 相应地, 两组的 AOD 显著升高, 达正常组的 40 倍, 而在 γ -39983 治疗组 ICAM-1 蛋白的 AOD 明显低于以上两组 ($P < 0.01$), 说明 γ -39983 降低了 ICAM-1 的表达水平。阴性对照未见 ICAM-1 蛋白的表达 (图 1, 表 1)。

2.2 各组大鼠 RGCs 计数 正常组 RGCs 分布均匀, 越靠近中央区域越密集, 标记的 RGC 圆形或多角形, 胞体大小不一, 直径超过 8 μ m, 胞浆中荧光均匀, 无荧光渗漏。正常

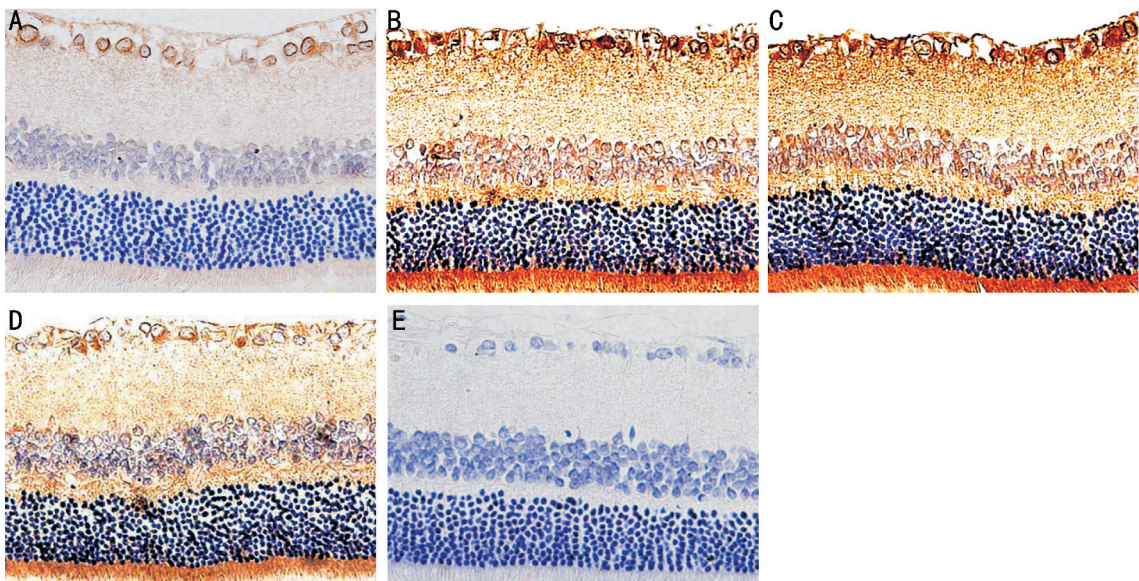


图1 各组大鼠视网膜 IR 24h 时 ICAM-1 蛋白的表达 (SABC×400) A:正常组神经节细胞层仅有散在几个阳性细胞; B,C:IR 组和生理盐水组 ICAM-1 呈强阳性表达,主要表达于视网膜神经纤维层和内、外丛状层; D;y-39983 治疗组 ICAM-1 蛋白的阳性表达减弱; E:阴性对照无 ICAM-1 蛋白的表达。

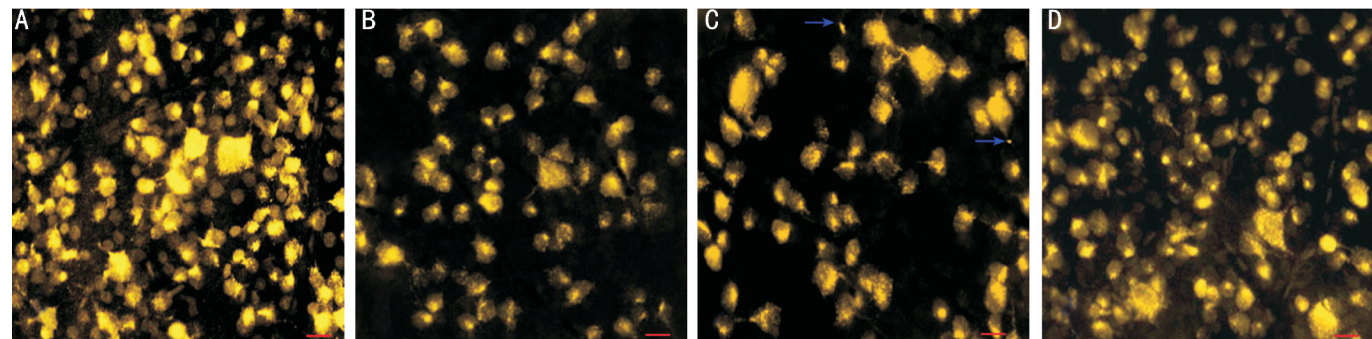


图2 各组大鼠视网膜 IR 96h 铺片显示荧光金标记的 RGCs (bar=10μm) A:正常 RGCs 形态; B,C:IR 组和生理盐水组 RGCs 数目减少,可见荧光渗漏(箭头); D:y-39983 治疗组剩余 RGCs 增多,分布较密集。

表1 各组大鼠 IR 24h ICAM-1 蛋白 AOD 值和再灌注 168h b 波和 O₂ 波恢复率

分组	AOD 值	b 波 (%)	O ₂ 波 (%)
正常组	0.097±0.019	92.45±7.33	92.84±6.11
IR 组	4.177±0.893	40.18±5.04	38.52±4.42
生理盐水组	3.978±0.848 ^a	39.78±5.46 ^a	38.39±5.76 ^a
y-39983 治疗组	1.897±0.659 ^b	60.95±7.59 ^b	61.60±8.00 ^b

^aP>0.05, ^bP<0.01 vs IR 组。

组大鼠右眼 RGCs 计数为 2430±57 个/mm²,左眼 RGCs 计数为 2392±98 个/mm²,双眼比较无统计学差异 (P>0.05)。再灌注 96h IR 组和生理盐水组实验眼 RGCs 数量减少,细胞间还可见渗漏的少量 FG。y-39983 治疗组实验眼剩余 RGCs 数目为 1972±141 个/mm²,高于 IR 组和生理盐水组 (P<0.05),并且 y-39983 使 RGCs 存活率从 72% 提高至 84% (P<0.01,图 2~4)。

2.3 各组大鼠 ERG 变化 正常大鼠 b 波和 O₂ 波均为正相波,双眼波形相似,振幅高(图 5A,图 6A);再灌注 168h 与正常对照组和自身右眼相比,其余三组左眼 b 波和 O₂ 波幅均有不同程度降低,以 IR 组和生理盐水组下降最为明显(图 5B~D,图 6B~D)。进一步比较各组大鼠左眼 b 波和 O₂ 波相对恢复率,从表 1 中可以看出,经 y-39983 预处理大鼠实验眼的 b 波恢复到正常眼的 60%,O₂ 波相对

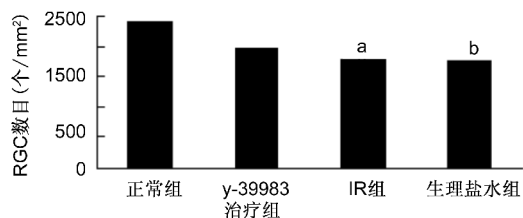


图3 各组大鼠 RGC 计数 ^aP<0.05, ^bP<0.01 vs y-39983 治疗组。

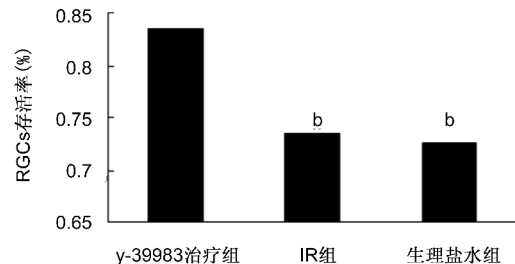


图4 y-39983 治疗组、IR 组和生理盐水组 RGC 存活率比较 ^bP<0.01 vs y-39983 治疗组。

恢复率也提高至 62%,与 IR 组和生理盐水组比较差异均有统计学意义 (P<0.01)。

2.4 各组大鼠视网膜组织学变化 正常组视网膜各层排列整齐,结构清晰;神经节细胞单层排列,核大,淡染;内核

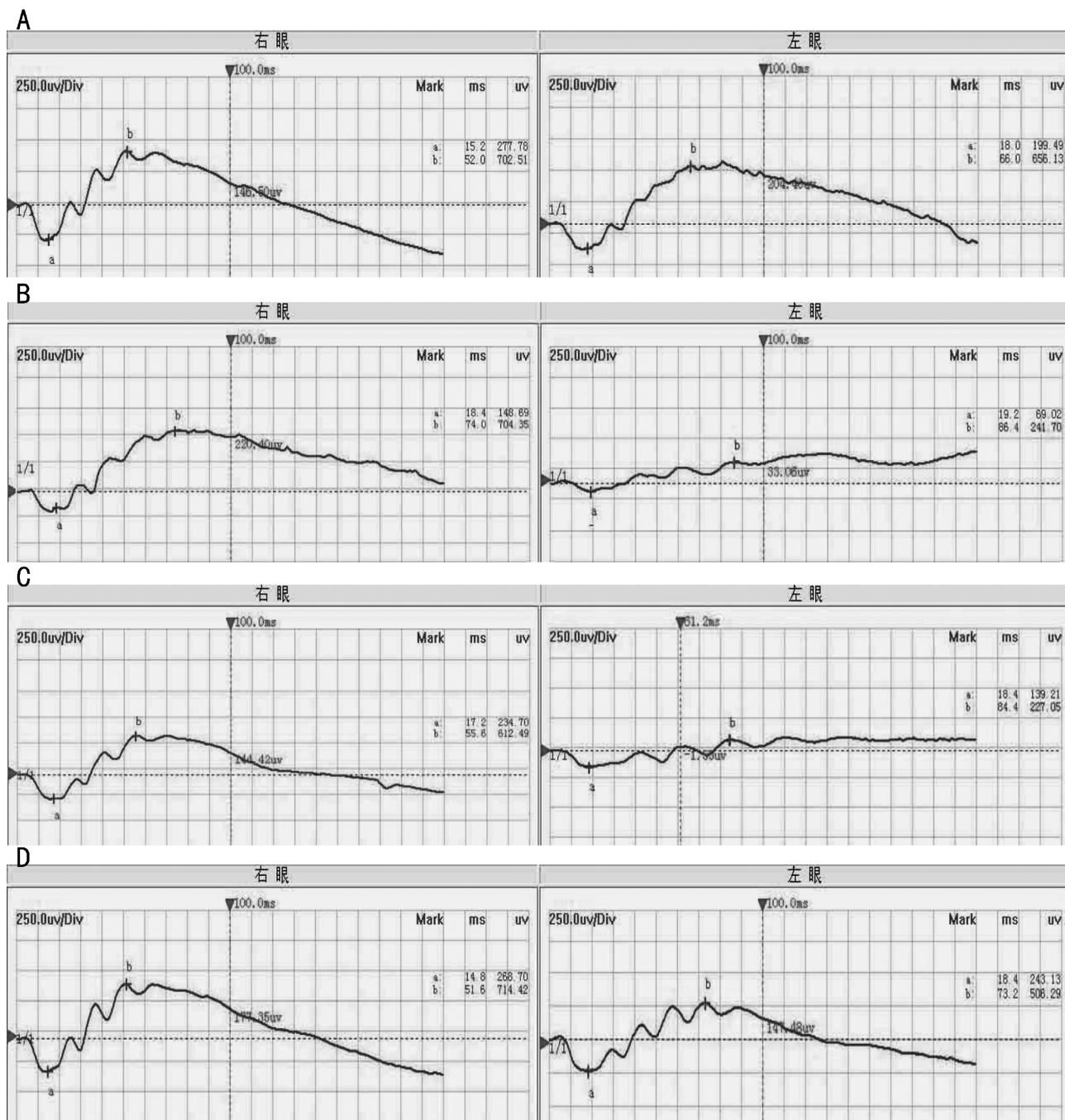


图5 各组大鼠视网膜 IR 168h 时 F-ERG b 波变化 A:正常组;B:IR 组;C:生理盐水组;D:y-39983 治疗组。

层有 3~6 层细胞,外核层有 7~10 层细胞,细胞排列紧密;内丛状层明显厚于外丛状层,正常大鼠视网膜全层厚度为 $109.4 \pm 8.3 \mu\text{m}$,IPL 厚度为 $47.4 \pm 3.9 \mu\text{m}$ 。IR 24h,IR 组和生理盐水组视网膜各层均高度水肿,视网膜全层厚度相比正常组增加了 60%,RGC 减少,部分空泡样变性,而经 y-39983 预处理的大鼠视网膜水肿程度较轻,视网膜全层厚度相对正常组增加了 26%,与 IR 组和生理盐水组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$,图 7);再灌注 168h,IR 组和生理盐水组 RGC 数目明显减少,排列疏松,胞核体积缩小,染色加深,核固缩,内外核层排列紊乱,视网膜内层明显变薄,内丛状层尤为明显,分别降至 24.4 ± 5.1 , $24.8 \pm 5.4 \mu\text{m}$,两组 IPL 厚度差异无统计学意义 ($P = 0.898$),而 y-39983 治疗组视网膜各层形态好于生理盐水组和 IR 组(图 8),IPL 厚度为 $36.7 \pm 2.1 \mu\text{m}$,高于 IR 组和生理盐水组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

本次实验中我们运用前房加压灌注的方法诱导视网膜缺血,证实了 ROCK 抑制剂 y-39983 能有效缓解 IR 诱导的视网膜损伤,尤其是对内层视网膜的保护作用。

从组织病理学结果看,再灌注 168h 缺血的视网膜呈现退行性改变,神经节细胞大量丢失,视网膜萎缩变薄,尤其神经节细胞层和内丛状层等内层视网膜变薄更为明显。y-39983 预处理显著改善上述形态学变化,有效降低了内层视网膜的损伤(图 7)。

短暂的视网膜缺血即可导致视网膜神经元大量丢失,尤其是视网膜神经节细胞^[10,11]。本次实验中我们利用荧光金逆行标记神经节细胞的方法,观察到 y-39983 有效减少了 IR 所致的神经节细胞的丢失,使神经节细胞的存活率提高了 11%。另外,从视网膜电流图检查结果上可以看到,IR 168h 时 y-39983 治疗组 b 波和 O₂波波幅明显高

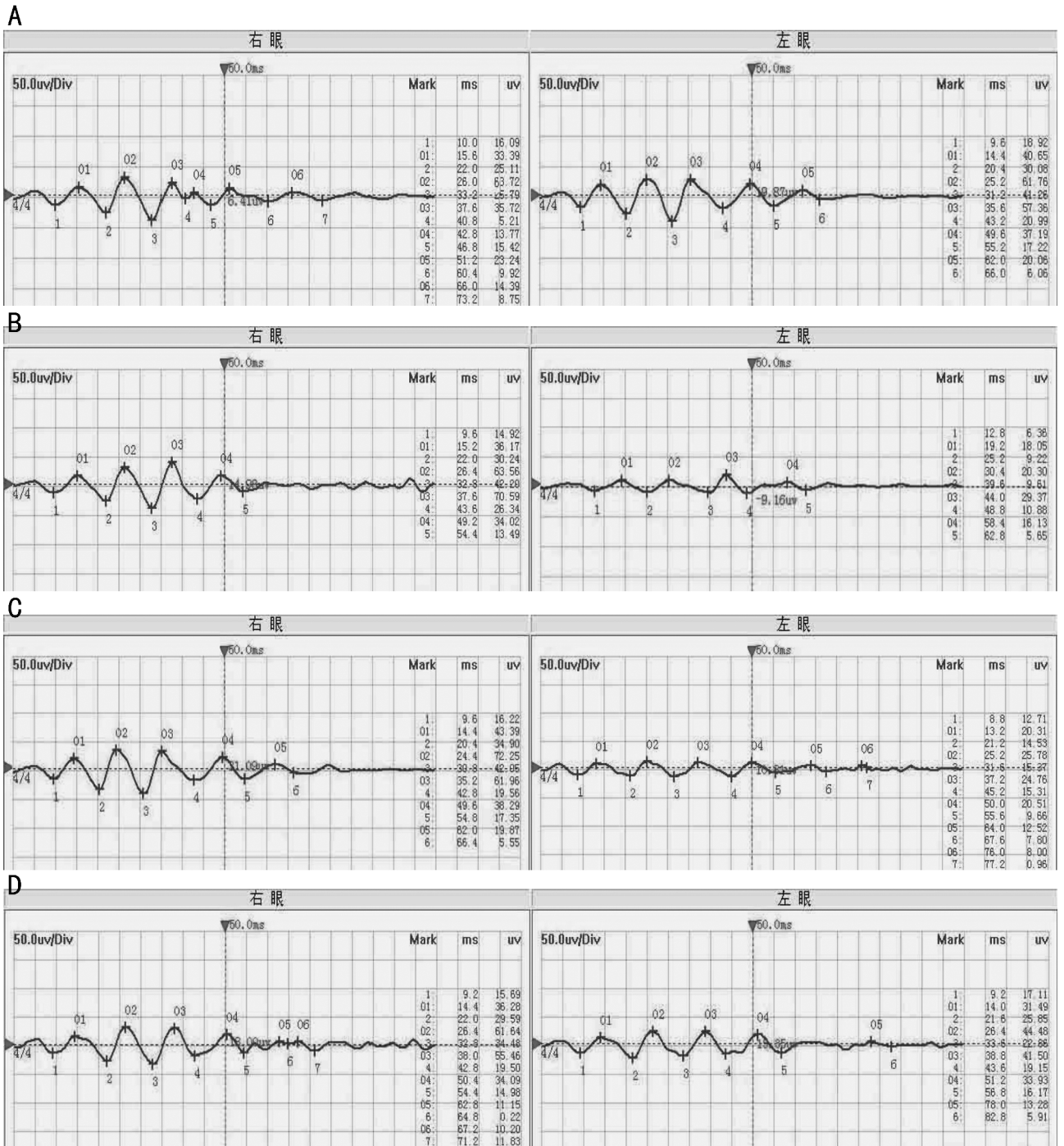


图6 各组大鼠视网膜 IR 168h 时 F-ERG O₂波变化 A:正常组;B:IR组;C:生理盐水组;D:y-39983 治疗组。

于 IR 组和生理盐水组,并且 b 波和 O₂波相对恢复率分别由 39% 和 38% 提高至 60% 和 61%,说明 y-39983 还能促进残存的视网膜神经元细胞的功能恢复。综上,本次实验从组织形态上和功能学上证实了 y-39983 对 IR 损伤的视网膜组织具有良好的保护作用。

ICAM-1 是表达于血管内皮细胞表面的一种细胞间黏附分子,正常情况下低度表达,再灌注时期 ICAM-1 表达会迅速增加,并在再灌注 24h 达高峰^[12],并且研究表明抑制 ICAM-1 的表达能显著减少 IR 损伤后组织中白细胞的浸润,有效减轻组织和神经损伤^[13,14]。从本次实验中可以看到 IR 24h,与正常组相比 IR 组和生理盐水组大鼠 ICAM-1 表达异常增加,而经 y-39983 预处理后 ICAM-1 的表达明显下调,说明 y-39983 能够抑制 ICAM-1 的表

达。由此我们推测 y-39983 对 IR 视网膜组织的保护效应与其下调 ICAM-1 表达,从而减轻白细胞聚集所介导的组织损伤紧密相关。

另外,组织病理学分析显示再灌注 24h IR 组和生理盐水组视网膜全层厚度增加了 60% 左右,视网膜水肿明显,这也间接反应在再灌注时期血管内皮细胞屏障功能受到了严重损伤,而 y-39983 却能明显改善这一情况,说明 y-39983 能减轻内皮屏障的损伤,而 y-39983 这一保护效应我们认为也与其阻断了 ICAM-1 的表达紧密相关。首先,ICAM-1 与视网膜水肿呈现一致性趋势,即 ICAM-1 表达增高,视网膜也明显水肿,当 ICAM-1 表达受抑制而降低时视网膜水肿也相应减轻,说明 ICAM-1 与视网膜水肿有一定程度的相关性;其次,很多研究表明存在于血管

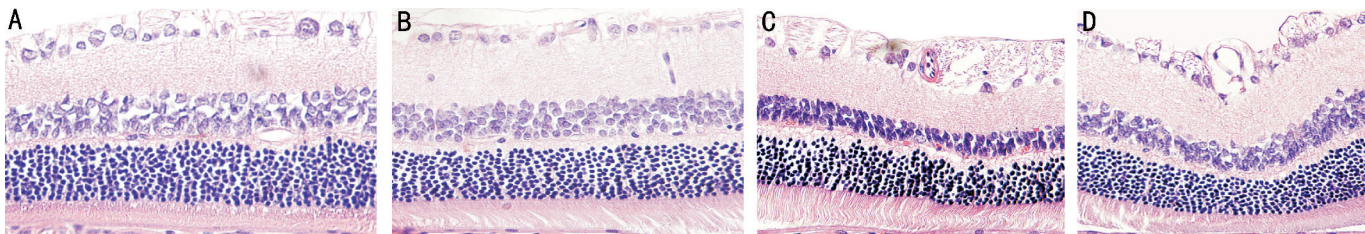


图7 各组大鼠视网膜 IR 24h 视网膜光学显微镜像 (bar=20 μ m) A:正常视网膜形态;B:y-39983 治疗组视网膜轻度水肿;C,D:IR 组和生理盐水组内层视网膜高度水肿,以神经纤维层和内丛状层为甚。

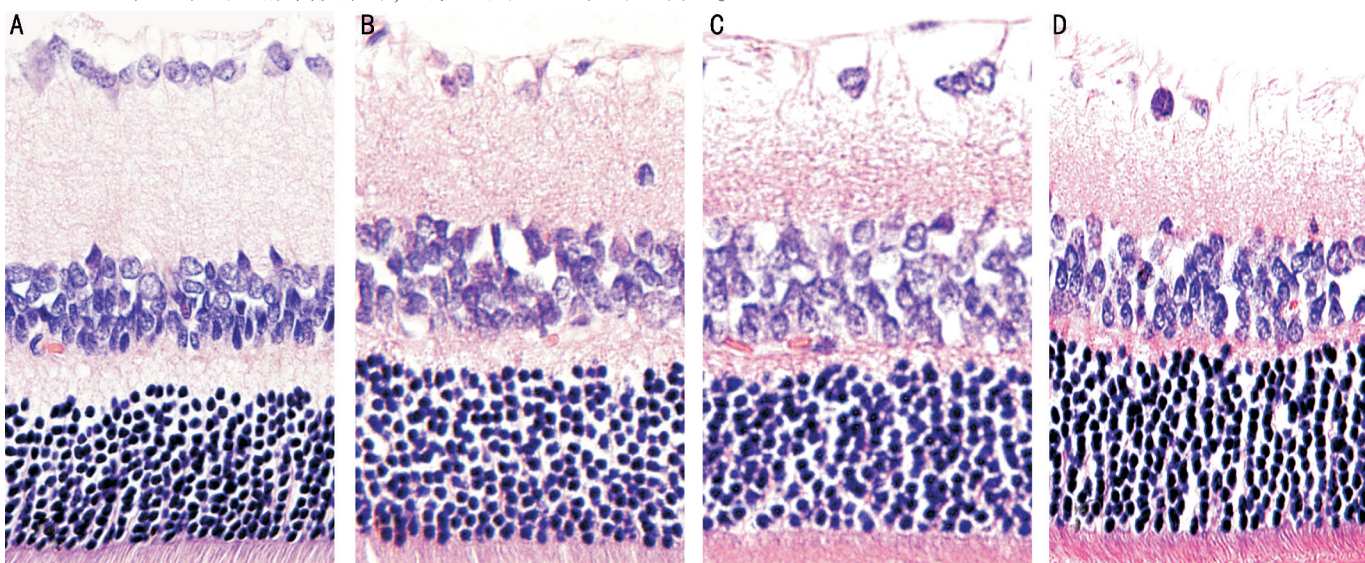


图8 各组大鼠视网膜 IR 168h 视网膜光学显微镜像 (bar=20 μ m) A:正常视网膜形态;B:y-39983 治疗组视网膜各层形态较好, IPL 轻度变薄;C,D:IR 组和生理盐水组 RGC 数目减少, IPL 明显变薄。

内皮细胞表面的跨膜蛋白 ICAM-1 介导了许多重要信号通路,特别地,ICAM-1 胞内尾部结构可连接一些与细胞骨架密切相关的分子^[15],ICAM-1 可借助这些分子引起细胞骨架构像变化及内皮细胞收缩,由此增加临近的内皮细胞间隙,最终使得大分子和水经间隙渗出。而且近来已有研究证实,ICAM-1 在调节内皮屏障功能方面发挥了重要作用^[3]。由于 Rho-ROCK 信号通路本身也可对细胞骨架构像变化进行调节,因此 y-39983 也可能通过阻断这一通路而对内皮屏障功能发挥直接的调节作用。

综上所述,ROCK 抑制剂 y-39983 预处理能减轻视网膜 IR 损伤,具有良好的神经保护作用,表明了 y-39983 对 IR 损伤相关的视网膜疾病有治疗作用。

参考文献

- 1 Rahman A, Fazal F. Hug tightly and say goodbye: role of endothelial ICAM-1 in leukocyte transmigration. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(4):823-839
- 2 Allingham MJ, van Buul JD, Burrige K. ICAM-1-mediated, Src- and Pyk2 - dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation is required for leukocyte transendothelial migration. *J Immunol* 2007;179(6):4053-4064
- 3 Sumagin R, Kuebel JM, Sarelius IH. Leukocyte rolling and adhesion both contribute to regulation of microvascular permeability to albumin via ligation of ICAM-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;301(4):C804-C813
- 4 Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinase in cell behaviour. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(6):446-456
- 5 Satoh S, Hitomi A, Ikegaki I, et al. Amelioration of endothelial damage/dysfunction is a possible mechanism for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors against ischemic brain damage. *Brain Res Bull* 2010;81

(1):191-195

- 6 Yamashita K, Kotani Y, Nakajima Y, et al. Fasudil, a Rho kinase (ROCK) inhibitor protects against ischemic neuronal damage *in vitro* and *in vivo* by acting directly on neurons. *Brain Res* 2007;1154:215-224
- 7 Guo F, Zhou Z, Dou Y, et al. GEF-H1/RhoA signalling pathway mediates lipopolysaccharide-induced intercellular adhesion molecular-1 expression in endothelial cells via activation of p38 and NF- κ B. *Cytokine* 2012;57(3):417-428
- 8 Xie X, Peng J, Chang X, et al. Activation of RhoA/ROCK regulates NF- κ B signaling pathway in experimental diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol* 2013;369(1-2):86-97
- 9 张作明,顾永吴,郭群,等.鼠与大鼠视网膜电图和闪光视觉诱发电位记录标准化方案建议.眼科新进展 2004;24(2):81-83
- 10 Mukaida Y, Machida S, Masuda T, et al. Correlation of retinal function with retinal histopathology following ischemia-reperfusion in rat eyes. *Curr Eye Res* 2004;28(6):381-389
- 11 Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 2004;78(3):723-736
- 12 Nishiwaki A, Ueda T, Ugawa S, et al. Upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 after ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4931-4935
- 13 Miyaki K, Matsubara A, Nishiwaki A, et al. Pitacastain attenuates Leukocyte-endothelial interaction induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Curr Eye Res* 2009;34(1):10-17
- 14 Cao J, Shi X, Li W, et al. Protective effect of anti-intercellular adhesion molecular-1 antibody on global cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. *Biosci Trends* 2009;3(2):48-52
- 15 Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep* 2009;61(1):22-32